



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LİZOMAL DEPO HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve BİNGİLİ

KAYSERİ – 2022



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

**LİZOZOMAL DEPO HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Merve BİNGİLİ

Danışman
Prof. Dr. Fatih KARDAŞ

KAYSERİ-2022

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesi ile yanımda olan, desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, kıymetli hocam sayın Prof.Dr. Fatih Kardaş'a,

Asistanlık yaptığım süre içinde eğitimimde büyük katkıları olan Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalındaki tüm hocalarıma,

Bu zorlu süreçte beraber çalıştığımız başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli uzmanlarına, hemşirelerimize, sekreterlerimize, hasta bakıcılarımıza,

Her günümüm beraber geçtiği, en zor günlerimde, en mutlu anlarımda yanımda olan, güzel ailemizin üyeleri, manevi kardeşlerim Dr. Müfide Doğru'ya, Dr. Sefa Armağan Gökçeli'ye, Dr. Öрге Toprak'a, Dr. Ahmet Keçebaş'a ve sevgili eşlerine,

Üniversite yıllarından bu yana beraber olduğum, bilgisiyle destek olan, güç veren canım dostum Dr. Hatice Aygar'a

Desteğini, sevgisini, ilgisini benden hiç bir zaman esirgemeyen, huzur veren, her koşulda yanımda olan sevgili nişanlım Orhan Toprak'a

Ve hayatım boyunca tüm başarılarımın esas sahipleri olan, hayattaki en büyük şanslarım, yaşama sebeplerim canım annem Meral Bingili'ye, canım babam Mehmet Bingili'ye ve canım kardeşim Ali Bingili'ye,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Merve BİNGİLİ

Kayseri, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Lizozom ve Lizozomal Enzimler.....	3
2.2. Lizozomal Depo Hastalıkları	4
2.2.1. Genel.....	4
2.2.2. Epidemiyoloji.....	5
2.2.3. Patofizyoloji.....	6
2.3. Klinik Özellikleri ve Sınıflandırma	7
2.4. Mukopolisakkaridozlar	8
2.4.1. MPS Tip I (Hurler, Hurler/Scheie, Scheie Sendromu)	11
2.4.2. MPS Tip II (Hunter Sendromu)	13
2.4.3. MPS Tip III (Sanfilippo Sendromu)	14
2.4.4. MPS tip IV (Morquio Sendromu).....	16
2.4.5. MPS Tip VI (Maroteaux-Lamy Sendromu).....	17
2.4.6. MPS Tip VII (Sly Sendromu).....	18
2.4.7 MPS tip IX (Natowicz Sendromu).....	19
2.5. Glikojen Depo Hastalıkları	20
2.5.1. Pompe Hastalığı (Glikojen Depo Hastalığı II)	20
2.6. Sfingolipidozlar	21
2.6.1. Fabry Hastalığı.....	21
2.6.2. Gaucher Hastalığı	23
2.6.2.1. Gaucher Tip 1	24
2.6.2.2. Gaucher Tip 2	24
2.6.2.3. Gaucher Tip 3	25
2.6.3. Niemann Pick Hastalığı	25

2.6.3.1. Niemann-Pick Tip A	25
2.6.3.2. Niemann-Pick Tip B	26
2.6.3.3. Niemann-Pick Tip C	26
2.6.4. Krabbe Hastalığı	27
2.6.5. Farber Hastalığı.....	27
2.6.6. Metakromatik lökodistrofi	28
2.6.7. GM1 gangliosidoz.....	30
2.6.8. GM2 gangliosidoz.....	31
2.6.8.1.GM2 gangliosidoz tip 1 (Tay-Sachs hastalığı)	32
2.6.8.2.GM2 gangliosidoz tip 2 (Sandhoff-Jatzkewitz hastalığı)	32
2.7.Mukolipidozlar.....	33
2.7.1. Mukolipidoz tip I	33
2.7.2. Mukolipidoz tip II.....	33
2.7.3. Mukolipidoz tip III.....	34
2.7.4. Mukolipidoz tip IV	34
2.8. Oligosakkaridozlar	34
2.8.1. α - mannosidoz.....	34
2.8.2. b-mannosidoz.....	35
2.8.3. Fukosidoz.....	35
2.8.4. Schindler Hastalığı.....	36
2.9.Lipid Depo Hastalıkları	36
2.9.1.Wolman Hastalığı	36
2.9.2. Nöronal Seroid Lipofusinozis	37
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	39
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Süresi	39
3.2. Çalışma grubu	39
3.3. Çalışma İzinleri.....	39
3.4. Çalışma Prosedürü	40
3.5. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Sfingolipidozlar	50
4.2. Mukopolisakkaridozlar	54

4.3. Glikojen Depo hastalığı	58
4.4. Mukolipidoz.....	60
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR.....	73
7. KAYNAKLAR	76
ONAY.....	90



KISALTMALAR

a-NAGA	: a-N-Asetilgalaktosaminidaz
ASA	: Arilsülfataz A
ASB	: Arilsülfataz B
ASM	: Asit sfingomiyelinaz
AY	: Aort yetmezliği
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DEXA	: Dual Enerji X-ray absorbsiyometri
DS	: Dermatan sülfat
EKO	: Ekokardiyografi
ERT	: Enzim replasman tedavisi
FH	: Fabry hastalığı
GAG	: Glikozaminoglikan
GDH	: Glikojen depo hastalığı
GH	: Gaucher hastalığı
GH1	: Tip 1 Gaucher hastalığı
GH2	: Tip 2 Gaucher hastalığı
GH3	: Tip 3 Gaucher hastalığı
GİS	: Gastrointestinal sistem
GSL	: Glikosfingolipid
Hex A	: Heksosaminidaz A
Hex B	: Heksosaminidaz B
HKHT	: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu
HS	: Heparan sülfat
HSM	: Hepatosplenomegali
IKH	: İnfantil krabbe hastalığı
KBB	: Kulak burun boğaz
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KH	: Krabbe hastalığı
KR MR	: Kraniyal manyetik rezonans
KTS	: Karpal tünel sendromu
LAL	: Lizozomal asit lipaz

LDH	: Lizozozomal depo hastalığı
ML	: Mukolipidoz
ML II	: Mukolipidoz tip II
ML III	: Mukolipidoz tip III
ML IV	: Mukolipidoz tip IV
MLD	: Metakromatik lökodistrofi
MPS	: Mukopolisakkaridoz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MY	: Mitral yetmezlik
NOEV	: N-oktil-4-epi-b-valienamin
NPAH	: Nieman pick tip A hastalığı
NPBH	: Nieman pick tip B hastalığı
NPCH	: Nieman pick tip C hastalığı
NPH	: Nieman pick hastalığı
NSL	: Nöronal seroid lipofusinoz
OR	: Otozomal resesif
PH	: Pompe hastalığı
PSS	: Periferik sinir sistemi
SH	: Sandhoff hastalığı
SL	: Sfingolipid
TSH	: Tay-Sachs hastalığı
USG	: Ultrasonografi
WH	: Wolman hastalığı

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Lizozomal Depo Hastalıklarının Sınıflandırılması	8
Tablo 2.	Mukopolisakkaridoz Tipleri.....	10
Tablo 3.	Çalışma grubunu oluşturan hastaların bazı sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı	41
Tablo 4.	Çalışmaya dahil edilen hastaların tanılarına göre dağılımı	42
Tablo 5.	Hastaların tanılarına göre dağılımı.....	42
Tablo 6.	Hastaların fizik muayene bulguları	44
Tablo 7.	Hastalarda tespit edilen nörolojik bulgular	45
Tablo 8.	Hastalarda tespit edilen iskelet anomalilerinin dağılımı	46
Tablo 9.	Hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı.....	47
Tablo 10.	Ekokardiyografi bulgusu mevcut olan hastaların dağılımı	47
Tablo 11.	Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı.....	48
Tablo 12.	Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı	48
Tablo 13.	Hastaların kan sonuçları dağılımı.....	49
Tablo 14.	Sfingolipidoz tanılarının alt tiplerinin dağılımı.....	50
Tablo 15.	Sfingolipidoz tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı	50
Tablo 16.	Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı.....	51
Tablo 17.	Sfingolipidoz tanısı olan hastaların fizik muayene bulguları.....	51
Tablo 18.	Sfingolipidoz hastalarında tespit edilen nörolojik bulguların dağılımı	52
Tablo 19.	Çalışmaya dahil edilen sfingolipidoz hastalarında tespit edilen İskelet anomalilerinin dağılımı	53
Tablo 20.	Hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı.....	53
Tablo 21.	Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı.....	54
Tablo 22.	Mukopolisakkaridoz tanılarının alt tiplerinin dağılımı	55
Tablo 23.	MPS tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı	55
Tablo 24.	Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı.....	55
Tablo 25.	MPS tanısı olan hastaların fizik muayene bulguları	56
Tablo 26.	Mukopolisakkaridoz hastalarında tespit edilen nörolojik bulguların dağılımı	56

Tablo 27.	Çalışmaya dahil edilen mukopolisakkaridoz hastalarında tespit edilen İskelet anomalilerinin dağılımı	57
Tablo 28.	Hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı.....	58
Tablo 29.	Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı.....	58
Tablo 30.	PH tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı	59
Tablo 31.	Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı.....	59
Tablo 32.	Pompe Hastalığı olan hastalarda fizik muayene ile tespit edilen nörolojik bulgular	59
Tablo 33.	Hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı.....	60
Tablo 34.	Takip sürecinde ölen hastaların tanılarına göre dağılımı	61

LİZOZOMAL DEPO HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Lizozomal depo hastalıkları (LDH'lar), lizozomun işlevini etkileyen kalıtsal (doğuştan) metabolizma hatalarıdır. LDH'lar, çoğu otozomal çekinik özellikler olarak kalıtılan, ancak üçü X bağlantılı olan 70 monogenik lizozomal katabolizma bozukluğu grubunu içerir. Bu bozukluklara, lizozomal glikosidazlar, proteazlar, integral zar proteinleri, taşıyıcılar, enzim değiştiriciler veya aktivatörler gibi lizozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar neden olur. Lizozomal genlerdeki mutasyonlar, kodlanmış proteinin işlevini etkiler, bu da lizozomal işlev bozukluğuna ve lizozom içinde kademeli olarak substrat birikmesine (yani, "depolama") neden olur, bu da sonuçta hücre işlev bozukluğuna ve hücre ölümüne yol açar. Bu çalışmada LDH tanısı ile takip edilen hastaların klinik seyiri, laboratuvar değerleri, görüntüleme sonuçları, yaşam süreleri, fizik muayane bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Beslenme ve Metabolizma poli/kliniğinde 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında lizozomal depo hastalıkları tanısı takip edilen 150 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur. Belirlenen süre boyunca ilgili poli/klinikte takip edilen 16 hastanın irdelenen parametrelerden %90'ından fazlasına ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların klinik seyiri, laboratuvar değerleri, görüntüleme sonuçları, yaşam süreleri, fizik muayene bulguları, anne baba arası akrabalık durumu, göz bulguları, cilt bulguları, iskelet anomalileri, nörolojik bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu saptandı. Tanı alma yaşları 0.36 – 828 ay arasında değişmekte olup ortalama tanı alma yaşı 75,54 aydı. Hastaların %54,0'ının anne ve babası arasında akrabalık bulunmakta olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları en sık üç hastalık sırasıyla %45,3 Sfingolipidoz, %42,0 Mukopolisakkaridozis ve %5,3 Glikojen depo hastalığı olduğu saptanmıştır. Hastaların %38,0'ında tipik yüz görünümü bulunmaktaydı. Hastaların %30,0'ında göz bulgusu bulunmaktaydı. %42,0'ında çeşitli nörolojik bulguların olduğu saptandı. Bunlardan en sık olanı nöbetti. Çalışmaya dahil edilen hastaların %42,7'sinde iskelet anomalisi olduğu

saptandı. Hastaların %50,7'sinde kraniospinal mr bulgusu, %52,7'sinde ekokardiyografi bulgusu, %28,0'ında batin ultrasonografi bulguları saptanmıştır. Hastaların %39,3'üne enzim replasman tedavisi uygulanmıştır. %4'üne kemik iliği trasnplantasyonu yapılmıştır. Çalışma grubuna dahil edilen hastaların %13,3'ünün takip sürecinde öldüğü saptandı.

Sonuç: LDH'ları önemli metabolik hastalıklar grubunda yer almaktadır. Klinik başlangıç yaşı ve farklı LDH'lar arasında sergilenen semptomların spektrumu, spesifik mutasyonlardan etkilenen protein fonksiyonunun derecesine, depolanan materyalin biyokimyasına ve depolamanın gerçekleştiği hücre tiplerine bağlı olarak değişir. Birçok organ ve sistemi etkileyen bu hastalıkların erken tanınması, detaylı metabolik değerlendirme yapılması, semptomatik ve primer tedavilerinin uygulanması hastaların sağkalımını artıracak ve hastaların kliniğinin kötüleşmesini engelleyecektir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik hastalıklar, lizozomal depo hastalıkları, çocuk, enzim replasman tedavisi

LİZOZOMAL DEPO HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ABSTRACT

Aim: Lysosomal storage diseases (LSDs) are heritable (inborn) errors of metabolism that affect the function of the lysosome. LSDs comprise a group of 70 monogenic disorders of lysosomal catabolism, most of which are inherited as autosomal recessive traits, but three are X-linked. These disorders are caused by mutations in genes encoding lysosomal proteins, such as lysosomal glycosidases, proteases, integral membrane proteins, transporters, enzyme modifiers or activators. Mutations in lysosomal genes affect the function of the encoded protein, resulting in lysosomal malfunction and the gradual accumulation of substrates inside the lysosome (that is, ‘storage’), which ultimately leads to cell dysfunction and cell death. In this study, it was aimed to evaluate the clinical course, laboratory values, imaging results, life expectancy, physical examination findings of the patients followed up with the diagnosis of lysosomal storage diseases.

Materials and Methods: In this study, 150 patients diagnosed with lysosomal storage diseases between 01.01.2010 and 31.12.2020 in Erciyes University Faculty of Medicine Mustafa Eraslan and Fevzi Mercan Child Nutrition and Metabolism Polyclinic formed the study group. 16 patients followed in the relevant poly/clinic for the specified period were not included in the study because more than 90% of the examined parameters could not be reached. The clinical course of the patients, laboratory values, imaging results, life span, physical examination findings, parental consanguinity, eye findings, skin findings, skeletal anomalies, and neurological findings were evaluated.

Results: It was determined that the majority of the patients were men. Age at diagnosis ranged from 0.36 to 828 months, and the mean age at diagnosis was 75.54 months. It was observed that 54.0% of the patients were consanguineous between their parents. The three most common diagnoses of the patients included in the study were 45.3% Sphingolipidosis, 42% Mucopolysaccharidosis and 5.3% Glycogen storage disease, respectively. Typical facial appearance was present in 38.0% of the patients. There were ocular findings in 30.0% of the patients. Various neurological findings were found in 42.0% of them. The most common of these was seizures. Skeletal anomaly was found in

42.7% of the patients included in the study. Craniospinal MRI findings were found in 50.7% of the patients, echocardiographic findings in 52.7%, and abdominal ultrasonography findings in 28.0%. Enzyme replacement therapy was applied to 39.3% of the patients. Bone marrow transplantation was performed in 4%. It was determined that 13.3% of the patients included in the study group died during the follow-up period.

Conclusion: Lysosomal storage diseases are in the group of important metabolic diseases. The age of clinical onset and the spectrum of symptoms exhibited between different LDHs vary depending on the degree of protein function affected by specific mutations, the biochemistry of the stored material, and the cell types in which storage occurs. Early recognition of these diseases, which affect many organs and systems, detailed metabolic evaluation, and application of symptomatic and primary treatments will increase the survival of the patients and prevent the worsening of the patients' clinic.

Key Words: Metabolic diseases, lysosomal storage diseases, child, enzyme replacement therapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

LDH'lar, lizozomun işlevini etkileyen kalıtsal (doğuştan) metabolizma hatalarıdır. LDH'lar, çoğu otozomal çekinik özellikler olarak kalıtılan lizozomal katabolizma bozukluğu grubunu içerir. Bu bozukluklara, lizozomal glikosidazlar, proteazlar, integral zar proteinleri, taşıyıcılar, enzim değıştiriciler veya aktivatörler gibi lizozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar neden olur (1).

Klinik başlangıç yaşı ve farklı LDH'lar arasında sergilenen semptomların spektrumu, spesifik mutasyonlardan etkilenen protein fonksiyonunun derecesine, depolanan materyalin biyokimyasına ve depolamanın gerçekleştiği hücre tiplerine bağlı olarak değışir. Kemik ve kıkırdakta substrat depolanmasını içeren lizozomal hastalıklar dışında, bu koşullarla doğan bebeklerin çoğu doğumda normal görünür (2). Çoklu organ ve sistemlerde substrat depolanmasının klinik sonucu, viseral, oküler, hematolojik, iskeletsel ve nörolojik belirtilerin değışken birlikteliği ile oluşur. Semptomlar değışken yaşlarda ortaya çıkabilir, bazı durumlarda utero veya yenidoğan döneminde (fetal hidrops gibi) başlayarak veya geç yetişkinlikte belirginleşebilir. Genel olarak, hastalıklar zamanla ilerler ve kötüleşir (3).

Enzim replasman tedavisi (ERT), 1964 yılında Christian de Duve tarafından lizozomal enzimlerin endositoz yoluyla alınıp lizozomlara iletilebildiği bir terapötik alternatiftir. Şu anda ERT, Gaucher, Fabry ve Pompe hastalıkları, geç infantil nöronal seroid lipofuskinoz tip II, asit lipaz eksikliği, alfa-mannosidoz ve MPS tip I, II, IVA, VI ve VII için onaylanmıştır (4). LDH'ların tedavisinde kullanılan diğerk seçenek hematopoietik kök

hücre transplantasyonu (HKHT) dur. Sağlıklı bir donörden elde edilen hematopoietik kök hücreleri terapötik bir ajan olarak kullanır. Bu hücrelerin ikili etkisi vardır: hem spesifik dokuları çoğaltabilir hem de hücre dışı boşlukta ve kan dolaşımına fonksiyonel lizozomal hidrolazlar salgılayabilirler. Farmakolojik şaperon tedavisi, substrat azaltma tedavisi, gen tedavisi diğer tedavi yöntemleridir (3).

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde 2010-2020 yılları arasında lizozomal depo hastalıkları tanısı ile takip edilen hastaların klinik seyiri, laboratuvar değerleri, görüntüleme sonuçları, yaşam süreleri, tedavi öncesi ve sonrası fizik muayane bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lizozom ve Lizozomal Enzimler

Lizozomlar, ökaryotik hücrelerin en iyi primer parçalayıcı bölmesi olarak bilinir. Bu dinamik organeller 1955 yılında Belçikalı biyokimyacı Christian de Duve tarafından Leuven Üniversitesinde keşfedildi. İnsülinin etki mekanizmasını araştırırken, de Duve, proteinlere ve lipitlere yönelik hidrolitik aktiviteler açısından zenginleştirilmiş bir biyokimyasal fraksiyon tespit etti (5). Lizozom, topluca endozomal-lizozomal sistem veya vakuolar aparat olarak bilinen, görünüşte birbirine bağlı olmayan bir dizi hücre içi organelin bir bileşenidir; bu terim ilk olarak De Duve ve Wattiaux (1966) tarafından tarihsel incelemelerinde ortaya atılmıştır. Bir zar, düşük bir iç pH ve birçok hidrolitik enzim içeren veziküllerin varlığı ile karakterizedir. Membran, lümen ve sitozol arasında parçacıkları taşıyan taşıma sistemleri ve vakuolar proton pompası veya V-tipi H⁺ - ATPase adı verilen bir elektrojenik proton pompası içerir. Aynı zamanda, işlevi belirsiz birkaç zar proteini içerir. Lizozomda substrat parçalanması meydana gelir (6).

Lizozomlar tek kat zarla çevrelenmiştir. Çapları 0,2-0,8 mikron büyüklüğündeki intraselular organeller olup içeriği çeşitli asit hidrolazlardan oluşur. Hücre içindeki endositik ve otofajik süreçlerde rol oynarlar (7). Gelişim evrelerine göre lizozomların morfolojik yapıları ve boyutları farklılık gösterir. Golgi keselerinden boğumlanarak ayrılan küçük veziküllerden oluşan aktif hidrolaz depoları primer lizozomlardır. Lizozomal enzimler proteazlar, glikozidazlar, lipazlar, asitfosfatazlar, esterazlar, glukuronidazlar, sülfatazlar, katepsin, RNAazlar, DNAzlar gibi enzimlerdir. Bu enzimler sitozol pH'ında etkisizdirler. Asidik ortamda etkileri görülür. Lizozomların pH'ı 4,5-5 arasındadır (8). Lizozom, büyüme, besin mevcudiyeti, enerji durumu ve hücresel stres

faktörleri gibi çeşitli faktörlere yanıt veren yolların sinyalizasyonunda bağlantı noktası olarak katabolik ve anabolik süreçler arasında önemli bir rol oynar. Lizozomlar ayrıca, makromoleküllerin ve hasarlı hücresel bileşenlerin ve organellerin parçalandığı otofaji için son ayrıştırıcı organellerdir. Otofaji, organizma fizyolojisi için gerekli olan hücresel homeostatik bir yol görevi görür. Yaşlanma sırasında veya geç başlangıçlı nörodejenerasyon formları da dahil olmak üzere birçok hastalıkta otofajideki işlev bozukluğu, patolojiye katkıda bulunan önemli bir faktör olarak kabul edilir (9).

Lizozomlar, hücresel substratların endozomal-otofajik-lizozomal sistem içindeki çoklu yollardan temizlenmesinde merkezi bir rol oynar. Lizozomlar, makromoleküllerin parçalanması için gerekli enzimleri içeren asidik organellerdir (2). Lizozomlar sürekli işlev yapıp yıpranan hücre organellerini ve hücredeki fazla maddeleri enzimleri yardımıyla parçalarlar ve sitoplazmayı temizlerler. Protein, karbonhidrat, lipid, nükleik asitlerin hidrolizi ve hücresel sindirim lizozomların önemli fonksiyonlarıdır. Aynı zamanda lizozomlar protein oluşumunu ve hücreden salgılanmasını sağlarlar. Bu organeller embriyogenezde de önemlidir. Lizozomal enzimlerin vücutta eksik olması durumunda sfingomiyelin ve karbonhidrat içeren bazı sfingolipidler hücrede birikirler ve lizozomal depo hastalıklarına sebep olabilirler (10). Otofajinin yapılamaması, birçok kanser türü ve nörodejenerasyon dahil sayısız insan hastalığında gözlenmiştir. İlk bakışta hem hücre biyolojisinde hem de genetikte çeşitli değişikliklere sahip gibi görünmesine rağmen, incelenen LDH'ların çoğunda (veya muhtemelen tümünde) düzensiz otofaji bildirilmiştir. Potansiyel olarak, disfonksiyonel otofaji LDH'lar arasındaki ortak bağlantıdır. Genetik çalışmalar, LDH'lardaki otofajik yeteneklerdeki düşüşün, bu bozuklukların çoğunu karakterize eden nöropatolojiye büyük olasılıkla katkıda bulunan bir faktör olduğunu göstermektedir. LDH'lardaki lipidler, kolesterol ve glikojen gibi bazı bozunmamış materyaller otofaji ile temizlenir. Bu nedenle, yetersiz otofaji, bu bileşenlerin birikmesine katkıda bulunacaktır (9).

2.2. Lizozomal Depo Hastalıkları

2.2.1. Genel

LDH'lar, lizozomal homeostazı bozan kalıtsal gen mutasyonlarından kaynaklanan bozukluklar ailesidir. LDH'lar esas olarak lizozomal enzimlerdeki eksikliklerden kaynaklanır. Tüm LDH'lar için ortak olan, endozomal-otofajik-lizozomal sistemin

organelleri içinde spesifik makromoleküllerin veya monomerik bileşiklerin birikimidir (2).

LDH kalıtsaldır. Lizozomun işlevini etkileyen metabolizma hataları sonucu oluşurlar. LDH'ları 70 monojenik bozukluktan oluşan bir grup içerir. Lizozomal katabolizmanın çoğu, otozomal resesif özellikler gösterir ancak üçü X'e bağlıdır. Bu bozukluklara lizozomal glikozidazlar, proteazlar, integral membran proteinleri, taşıyıcılar, enzim değiştiriciler veya aktivatörler gibi lizozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar neden olur. Bu mutasyonlar, kodlanmış proteinin işlevini etkiler, lizozomal arızaya ve lizozom içinde substratların kademeli olarak birikmesine neden olur. Sonuçta hücre fonksiyon bozukluğuna ve hücre ölümüne yol açar (1).

LDH'da bazı klinik ve patolojik bulgular ayırıcı tanıda kullanılabilmekle birlikte, kesin tanı ancak biyokimyasal, immunohistokimyasal, elektron mikroskopik ve genetik testlerin yardımıyla konulabilmektedir (2). Söz konusu bozuklukların bulunduğu koşullar altında doğan bebeklerin çoğu doğumda normal görünmektedir. Bir LDH'nın klasik klinik prezentasyonu, çoğunlukla bebeklik/çocukluk döneminde kendini gösterebilen nörodegeneratif bir hastalıkla olmaktadır, fakat erişkin başlangıçlı varyantları da söz konusudur. Tüm LDH'lar ilerleyicidir, yani zamanla kötüleşirler. Progresyon oranı, semptomların şiddeti ve etkilenen organlardaki bozukluklar ve hatta her bir bozukluk tipine göre değişir. LDH'lar kemikler ve eklemler, merkezi sinir sistemi(MSS), gözler, kalp, böbrekler, akciğer, dalak, karaciğer, cilt vb. gibi farklı vücut organlarını veya sistemlerini etkileyebilir (11).

2.2.2. Epidemiyoloji

LDH'lar, bozunmamış substratların intralizozomal birikimi ile karakterize edilen, 50'den fazla kalıtsal metabolik bozukluktan oluşan bir gruptur. LDH'lar geleneksel olarak birikmiş substratın kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılır. Bireysel olarak, bu bozuklukların her biri nadirdir. Bununla birlikte, kümülatif prevalansları diğer nadir hastalık gruplarıyla karşılaştırıldığında nispeten yüksektir ve prevalansının yaklaşık 8.000 canlı doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir (3). Bireysel LDH'lar nadirdir ve tahmini insidans 50.000'de 1 ile 250.000'de 1 arasında değişen doğum oranları mevcuttur. En yaygın LDH fabry hastalığıdır (100.000 erkekte 2,5 vakaya kadar). Gaucher hastalığı (en fazla 100.000 kişide 2 vaka), metakromatik lökodistrofi (100.000 kişi başına 2,5

vakaya kadar) ve pompe hastalığı (100.000 kişi başına 2,5 vakaya kadar) nadir görülen lizozomal depo hastalıklarındandır. Ek olarak, nöronal seroid lipofusinozisler nispeten yaygındır ve genel nüfustaki 100.000 kişi başına 1 vaka insidansa sahiptir (1).

2.2.3. Patofizyoloji

Lizozomlar hücre içinde mukopolisakkaridler, sfingolipidler, glikoproteinler, trigliserid ve kolesterol esterleri gibi ürünlerin yıkımını sağlayan hidrolitik enzimleri içeren asidik yapıli organellerdir. Lizozomal hastalıkların etyopatogenezi iki ana grupta toplanabilir. İlk grupta, lizozomal enzimin eksikliği, o enzime özgü substratın birikimi, buna bağıli olarak da hücrenin zarar görmesi ve işlevinin bozulması gerçekleşir. İkinci grupta ise lizozomlarda hidrolize olmuş moleküllerin hücre dışına taşınmasını sağlayan transport protein kusurlarına bağıli patolojik birikim gözlenir (12).

Lizozomların fizyolojik işlevi için gerekli olan enzimleri veya proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonların neden olduğı genetik bozukluklar lizozomal depo hastalıklarının meydana gelmesini sağlar (13).

Lizozomal hidrolazların sentezi ve işlenmesindeki birçok adım göz önüne alındığında, bunların işlevsiz hale gelmelerinin birçok yolu olması şaşırtıcı değildir. Pompe hastalığı için ilk lizozomal enzim eksikliğinin tanımlanmasından bu yana (Hers, 1963), 40'tan fazla bozukluk tanımlanmıştır. Fenotipin şiddeti, rezidü enzim aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Conzelmann ve Sandhoff (1983), enzim aktivitesinin “kritik bir eşiğı” olduğunu öne sürdüler. Genel olarak, rezidü aktivite ne kadar düşükse, başlangıç yaşı o kadar erken ve hastalık o kadar şiddetlidir (6).

Bu hastalıkların ortak özelliğı, katabolik bir yolun parçası olan bir lizozomal proteinin eksikliğidir. Eksik proteinler, katabolik ürünleri sitozole ileten makromoleküllerin veya taşıyıcıların bozunmasında rol oynayan hidrolazlar veya kofaktörler olabilir. (14). Katabolik ürünlerin ve parçalanmamış makromoleküllerin birikmesine neden olan mekanizma lizozomal hidrolitik enzimlerinin, lizozomal membran proteinlerinin yetersizliğidir. İkincil substrat ürünleri birikir (15). Birincil ve ikincil substratların birikmesi, hem endozomal-otofajik-lizozomal sistemde hem de mitokondri, ER, Golgi, peroksizomlar ve genel hücre fonksiyonu da dahil olmak üzere diğeri organelleri etkileyen bir olaylar zincirini başlatır. Bu substratların birikmesi de lizozomal depo hastalıklarının klinik bulgularının ortaya çıkmasına sebep olur (11).

2.3. Klinik Özellikleri ve Sınıflandırma

Lizozomal depolama bozuklukları, lizozomal enzim eksikliği ve taşıma zarı veya aktivatör proteinlerdeki kusur nedeniyle büyük moleküllü doğuştan gelen metabolizma hatalarının heterojen bir grubudur. Bu hatalar sonucunda, hücre içinde sindirilmemiş karbonhidratlar, proteinler, yağlar ve nükleik asitler birikir ve bu birikim sonucunda hücresel işlev bozuklukları meydana gelir. Çeşitli hastalıkların klinik belirtileri oluşur. Bugüne kadar bilinen 40 depo hastalığına neden olan yaklaşık 50 farklı enzim eksikliği vardır (16).

Birikmiş substratın hastalığa neden olabileceği birkaç potansiyel yol vardır. En belirgin olanı, etkilenen hücrenin genişlemesi ve bunun sonucunda ilgili organın genişlemesidir. Uzun yıllar boyunca hepatosplenomegali (HSM), kardiyomiyopati vb. gibi belirtilerin yalnızca bozulmamış substrat birikiminin sonucu olduğu kabul edildi (6). LDH'larda depolanan maddeye ve organizmadaki dağılımına göre klinik bulgular farklılık gösterir. Moleküler heterojenite nedeniyle aynı hastalıkta değişik klinik tipler meydana gelmiştir (12).

Klinik başlangıç yaşı ve farklı LDH'lar arasında sergilenen semptomların spektrumu, spesifik mutasyonlardan etkilenen protein fonksiyonunun derecesine, depolanan materyalin biyokimyasına ve depolamanın gerçekleştiği hücre tiplerine bağlı olarak değişir. Kemik ve kıkırdakta substrat depolanmasını içeren lizozomal hastalıklar dışında, bu koşullarla doğan bebeklerin çoğu doğumda normal görünür. Nispeten az sayıda lizozomal hastalık, MSS'de hasar yapmaz. LDH'ların çoğunda, MSS tutulumu yaygındır ve birden fazla beyin bölgesinde (örneğin, talamus, korteks, hipokampus ve beyincik) nörodejenerasyon meydana gelebilir (2) .

Vücuttaki tüm organların hücrelerinde lizozom enzimi mevcut olduğu için bu hastalık grubu tüm organları etkileyebilir. Progresif seyir gösterirler ve yaşla birlikte klinik bulgular kötüleşir. Depolanan materyalin biyokimyasal yapısı ya da hastalığın oluşum mekanizmasına göre LDH'larda sınıflandırma yapılmaktadır (11). LDH'lar, biriken substratın türüne göre mukopolisakkaridozlar, sfingolipidozlar, mukolipidozlar, oligosakkaridozlar ve lipid depo hastalıkları olarak gruplandırılabilir (17).

Tablo 1. Lizozomal Depo Hastalıklarının Sınıflandırılması (1,11,18,19)

HASTALIK	EKSİK ENZİM	BİRİKEN SUBSTRAT
Mukopolisakkaridoz tip I	α -L-İduronidaz	Dermatan sülfat, Heparan sülfat
Mukopolisakkaridoz tip II	iduronat 2 sülfataz	Dermatan sülfat, Heparan sülfat
Mukopolisakkaridoz tip III	heparan N-sülfataz, aN asetilglukozaminidaz, asetil-koenzim A a-glukozaminid-N asetil transferaz , N-asetilglukozamin-6-sülfataz	Heparan sülfat
Mukopolisakkaridoz tip IV	N asetilgalaktozamin-6-sülfat sülfataz, beta galaktozidaz	Keratan sülfat, kondroitin sülfat Dermatan sülfat
Mukopolisakkaridoz tip VI	arilsülfataz B	Dermatan/kondroitin sülfat
Mukopolisakkaridoz tip VII	b-glukuronidaz	Dermatan/Heparan/kondroitin sülfat
Mukopolisakkaridoz tip IX	hiyalüronidaz	Hyaluronan
Pompe Hastalığı	α -glukosidaz eksikliği	Glikojen
Fabry Hastalığı	a-galaktosidaz A	Glikosfingolipid
Gaucher Hastalığı	asit β -glukosidaz	Glukozilseramid
Niemann Pick Hastalığı	sfingomyelinaz	Sfingomyelin
Krabbe Hastalığı	galaktoserebrosidaz	Galaktosilsfingosin, Galaktosilseramid
Farber Hastalığı	Asit amidaz	Seramid
Metakromatik Lökodistrofi	arilsülfataz A	Sülfogalaktosilseramid
GM1 gangliosidoz	β galaktosidaz	GM1 gangliosid
GM2 gangliosidoz	β -heksosaminidaz	GM2 gangliosid
Mukolipidoz tip I	α -N-asetil nöraminidaz-1	Karbonhidratlar, lipidler, proteinler
Mukolipidoz tip II	N-asetilglukozamin-fosfotransferaz eksikliği	Karbonhidratlar, lipidler, proteinler
Mukolipidoz tip III	N-asetilglukozamin-fosfotransferaz eksikliği	Karbonhidratlar, lipidler, proteinler
Mukolipidoz tip IV	mucolipidin 1 eksikliği	Mukopolisakkaridler ve lipidler
Alfa -mannosidoz	α -mannosidaz eksikliği	Oligosakkaridler
Beta-mannosidoz	b-mannosidaz	Disakkarit
Fukosidoz	α -fukosidaz	Glikolipidler, Glikoproteinler
Schindler Hastalığı	α -N-asetilgalaktosaminidaz	
Wolman Hastalığı	Lizozomal asit lipaz	Kolesterol esterler ve trigliserit
Nöronal seroid lipofusinozlar		Lipofuskin benzeri seroid lipopigmentler

2.4. Mukopolisakkaridozlar

Mukopolisakkaridozlar (MPS), mukopolisakkaritlerin kısmen yıkılması sonucunda ortaya çıkan lizozomal depo hastalıklarıdır. Mukopolisakkaritler, sülfatlanmış heksuronat veya heksozamin disakkarid birimlerinin düzenli olarak tekrarlanması ile oluşmuş bir şeker kalıntısıdır. Sülfat ve karbonhidrat kalıntılarının yıkılmasında rol alan hidrolazların birisinin eksikliği sonucu bu parçalanmamış ürünler lizozomlarda depolanır (20).

MPS'lerin insidansı toplumlara göre farklılık göstermekle birlikte genel olarak 1/10.000-1/300.000 arasında değişmektedir (21).

MPS'ler glikozaminoglikanlar (GAG'lar) olarak bilinen bağ dokusunun sülfatlanmış bileşenlerinin katabolizmasındaki kalıtsal kusurların neden olduğu bir bozukluklar ailesidir (22). GAG'lar olarak da bilinen mukopolisakaritler, cilt, kıkırdak, kornea, karaciğer, dalak ve damar dokusu gibi vücuttaki bağ ve diğer dokularda bulunan karmaşık şeker molekülleridir. Mukopolisakaritlerin örnekleri arasında dermatan sülfat (DS), heparan sülfat (HS), keratan sülfat, kondroitin sülfat ve hyaluronik asit bulunur. Bozunmaları çeşitli enzimler gerektirir (23). MPS ile ilişkili enzimlerin tümü lizozomal hidrolazlardır (22).

Tüm MPS'ler, X kromozomuna bağlı resesif kalıtımı olan MPS II dışında, otozomal resesif (OR) kalıtım özelliği gösterir (23).

Çalışmasında aksama meydana gelen hidrolazın tipine bağlı olarak GAG'ların yıkımları gruplar olarak ya da tek başlarına aksayabilir. MSS tutulumuna ve mental retardasyona HS birikmesi neden olurken, organ disfonksiyonu ve iskelet sisteminde deformitelere DS birikmesi neden olur. Kemiklerde patolojik bulgular olması ise keratan sülfat birikimi sonucu meydana gelir (21).

MPS bozukluklarının kronik, ilerleyici bir seyri vardır, ancak semptomların başlama yaşı ve klinik hastalığın şiddeti önemli ölçüde değişebilir. Bozuklukların çoğu, çoklu sistem tutulumu, anormal yüz şekli, organomegali ve disostoz multipleks (kusurlu kemik oluşumunun neden olduğu belirli bir radyolojik değişiklik paterni) ile karakterize edilir. MPS bozuklukları genellikle başlangıçta belli belirsiz ortaya çıkar. MPS bozukluğu olan çocukların çoğu doğumda normal görünür ve ancak daha sonra bebeklik veya çocukluk döneminde belirti veya semptom göstermeye başlar. Tek istisna, hidrops fetalisin MPS VII'nin yaygın bir sunumu olmasıdır. Kasık veya göbek fıtıkları, gelişimsel becerilerin kaybı ve fiziksel görünümdeki kademeli, ilerleyici değişiklikler özellikle takip edilmesi önemlidir. Destekleyici terapi, birçok hasta ve ailesi için yaşam kalitesini iyileştirebilir. Kemik iliği veya kordon kanı kullanılarak yapılan HKHT, tipik olarak şiddetli MPS I ve MPS VI formuna sahip olan seçilmiş hastalarda sonucu büyük ölçüde iyileştirebilir. MPS I hastaları için ve diğer iki MPS bozukluğu (MPS II ve MPS VI) için klinik deneylerde

onaylanan ERT gibi tedaviler çok daha düşük risk profiline sahiptir ve geniş bir hasta yelpazesine yardımcı olabilir (24). Gen tedavisi, bir hastanın hücrelerine terapötik bir genin verilmesini ifade eder. Bu yeni terapi kalıcıdır ve HKHT gibi eşleşen bir donör gerektirmez veya ERT gibi kan-beyin bariyeri kısıtlamalarına sahip değildir. Gen tedavisi in vivo veya ex vivo olabilir. İn vivo gen terapisi, sistematik veya yerinde uygulama yoluyla gen ürünlerini doğrudan vücuda verir (25).

Tablo 2. Mukopolisakkaridoz Tipleri (1,11,18)

HASTALIK	EKSİK ENZİM	GEN LOKUSU	KLİNİK
Mukopolisakkaridoz tip I: Hurler sendromu, Hurler-Scheie sendromu ve Scheie sendromu	α -L-İduronidaz	IDUA(4p16)	Kaba yüz özellikleri, hepatosplenomegali, fitıklar, kornea bulanıklığı, sık otitis media, bilişsel gerileme ve disostoz multipleks
Mukopolisakkaridoz tip II (MPS II-Hunter Sendromu)	iduronat 2 sülfataz	IDS(Xq28)	Kaba yüz özellikleri, hepatosplenomegali, sık otitis media, fitıklar, kornea bulanıklığı yok, spinal stenoz ve disostoz multipleks
Mukopolisakkaridoz tip III (MPS III-Sanfilippo Sendromu)	heparan N-sülfataz, aN asetilglukozaminidaz, asetil-koenzim A a-glukozaminid-N asetil transferaz, N-asetilglukozamin-6-sülfataz	SGSH (17q25), NAGLU (17q21), HGSNAT(8p11), GNS (12Q14)	Davranışsal zorluklar, uyku bozukluğu, ilerleyici zihinsel yetersizlik, kaba yüz özellikleri, makrosefali, hepatosplenomegali, fitıklar ve hafif disostoz multipleks
Mukopolisakkaridoz tip IV (MPS IV-Morquio Sendromu)	N asetilgalaktozamin-6-sülfat sülfataz , betagalaktozidaz		Boy kısalığı, şiddetli iskelet displazisi, aşırı uzayabilir eklemler, odontoid hipoplazisi, kornea bulanıklığı ve fitıklar
Mukopolisakkaridoz tip VI (MPS VI Maroteaux-Lamy Sendromu)	arilsülfataz B	ARS(5q11)	İskelet displazisi, boy kısalığı, kontraktürler, makrosefali, fitıklar, makroglossi, hepatosplenomegali, uyku apnesi ve kornea bulanıklığı
Mukopolisakkaridoz tip VII (MPS VII-Sly Sendromu)	b-glukuronidaz	GUSB(7q11)	İnfanıl: hidrops fetalis Geç infanıl: makrosefali , hidrosefali, kaba yüz özellikleri, makroglossi, hepatosplenomegali, kalp kapakçık anormallikleri, fitıklar, kornea bulanıklığı, tekrarlayan otitis media, ilerleyici zihinsel engellilik
Mukopolisakkaridoz tip IX (MPS IX-Natowicz Sendromu)	hiyalüronidaz	HYALI (3p21)	Periartiküler yumuşak doku kitleleri, hafif boy kısalığı, asetabular erozyon ve tekrarlayan otitis media

2.4.1. MPS Tip I (Hurler, Hurler/Scheie, Scheie Sendromu)

Mukopolisakkaritler, temel maddenin ve bağ dokusunun (kollajen, retikülin ve elastin ile birlikte) başlıca kimyasal polimerleridir (26). MPS I, yaklaşık 100.000 doğumda 1'i etkileyen, OR geçişli bir lizozomal depo bozukluğudur (27).

MPS tip I lizozomal enzim olan α -L-İduronidaz eksikliğinden kaynaklanır. MPS I'li hastalar, GAG'lar olan DS ve HS'yi parçalayamazlar. Proteoglikanların bu bileşenleri, hücrel düzenleme ve iletişimde yer almanın yanı sıra, eklemler ve kalp kapakçıkları gibi kıkırdaklı yapılara ve hücre dışı matrikse yapısal destek sağlar. α -L-İduronidaz eksikliği, lizozomlarda ilerleyici GAG birikimine ve ardından çoklu organ fonksiyon bozukluğu ve hasarına neden olur (28).

MPS tip I, tarihsel nedenlerle MPS IH (Hurler) sendromu, MPS IS (Scheie) sendromu ve MPS IH/S (Hurler/Scheie) sendromu olmak üzere üç fenotipe ayrılır (29). Hurler sendromu şiddetli form, Hurler-Scheie sendromu orta form, Scheie sendromu hafif form olarak bilinir. MPS I'li çocukların çoğu doğumda normal görünür ve daha sonra bebeklik döneminde belirti veya semptomlar göstermeye başlar (örneğin, fiziksel görünümdeki değişiklikler, kasık veya göbek fıtıkları ve konuşma veya öğrenme becerileri kaybı). MPS IH veya şiddetli MPS I olarak da adlandırılan Hurler sendromu, baskın formdur ve tedavi edilmediğinde hızlı ilerleyicidir. Yaşamın ilk 2 yılında derin MSS tutulumu mevcuttur (27). Şiddetli MPS I'li çocuklar genellikle yaşamın ilk on yılı içinde kardiyorespiratuar yetmezlik ve ilerleyici nörolojik hastalık nedeniyle ölürlür. Bununla birlikte, orta ve hafif MPS I vakaları, başvuru yaşı, semptomlar, komorbiditeler ve hastalığın seyrine göre büyük farklılıklar gösterir. Yetişkinliğe kadar hayatta kalabilir. Hafif ve orta MPS I hastaları yıllarca teşhis edilmeden kalabilir. Şiddetli MPS I olanlar bile semptomların başlamasından sonraki 12 ila 18 aya kadar teşhis edilemeyebilir. Ebeveynlerin çoğu, yüz özelliklerindeki değişiklik, kısıtlı eklem hareketi, iskelet deformitesi, geniş baş çevresi veya sık solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle şiddetli MPS I olan çocukları için tedavi aramaya yönlendirilir. Üriner GAG düzeylerinin ölçümü, MPS I için hassas ancak spesifik olmayan bir tarama testidir. Özellikle idrar çok seyreltilmişse yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. MPS I'in kesin teşhisi eksik α -L-İduronidaz aktivitesine dayanır. Enzim testi veya DNA testi (mutasyonları bilinen bir hastanın aile üyeleri için) temelinde doğum öncesi tanı mevcuttur (28).

Hidrosefali şiddetli MPS I'de yaygındır ve hafif-orta MPS I'de daha az yaygındır; tipik olarak, aylar veya yıllar içinde yavaş yavaş ilerler. Papil ödem ve kusma, beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı belirgin şekilde yükselmiş olsa bile olağan dışıdır. Bazı hastalar için anormal göz hareketleri ve akut görme kaybı ortaya çıkan özelliklerdir. Kafa içi basıncındaki kronik artışlar, şiddetli MPS I'de gecikmiş nöromotor gelişime ve görme/göz problemlerine katkıda bulunabilir. Baş çevresi düzenli olarak ölçülmelidir. Kafanın kontrastsız bilgisayarlı tomografisi veya manyetik rezonans görüntülemesi ventrikül boyutunu belirleyebilir ve tanı sırasında ve ardından şiddetli MPS I hastalarında ve ayrıca kafa büyümesinde hızlanma olduğunda her 1 ila 2 yılda bir yapılmalıdır. Görüntüleme çalışmaları tek başına beyin atrofisi ile artan BOS basıncını ayırt edemeyebilir. Bağlantılı hidrosefaliden şüpheleniliyorsa, sedasyon ile lomber ponksiyon yoluyla BOS basıncının ölçülmesi düşünülmelidir. Ventriküloperitoneal şant BOS basıncını başarılı bir şekilde azaltabilir, ancak baş ağrısı veya uyku davranışı gibi semptomları iyileştirebilse de tipik olarak klinik hastalığı önemli ölçüde tersine çevirmez (30). Enfeksiyon olmasa bile, şiddetli MPS I'li çocuklar genellikle kalıcı burun akıntısı ve sık kulak enfeksiyonlarının eşlik ettiği kronik tekrarlayan rinitten rahatsız olurlar. Tonsillektomi ve adenoidektomi, horlama ve kaba solunum dahil olmak üzere hava yolu bozukluğu gelişen tüm hastalarda düşünülmelidir. Şiddetli MPS I hastaları genellikle iletim ve nörosensoriyel sağırılık yaşarlar. İşitme kaybı olabilir. En az yılda bir kez yapılan rutin kulak burun boğaz (KBB) muayeneleri önerilir (28). Oküler patoloji, tüm MPS tiplerinde yaygındır ve sıklıkla görme bozukluğu ile sonuçlanır. Oküler komplikasyonlar kornea opasifikasyonu, retinopati ve artmış göz içi basıncını içerir. Kapsamı büyük ölçüde değişse de, MPS I'li tüm hastalarda bir dereceye kadar kornea bulanıklığı vardır. MPS I hastaları kornea bulanıklığının bir sonucu olarak derin görme kaybı yaşayabilirler. Genellikle retinal dejenerasyon sonucu periferik görme kaybı ve gece körlüğü yaşarlar (29). MPS I'li tüm hastalar, özellikle şiddetli MPS I'li olanlar, kısıtlayıcı akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apnesi ve/veya astım nedeniyle ciddi solunum yetmezliği riski altındadır (31). Kardiyak belirtiler MPS I spektrumunda yaygındır ve yaşla birlikte kötüleşir. Şiddetli MPS I hastalarında kapak hastalığı, aritmi, kardiyomiopati, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, pulmoner ve sistemik hipertansiyon ve kor pulmonale oluşabilir (32). Bu hastalarda kas-iskelet sistemine ait bulgular da gözlenir. Bu bulgular; azaltılmış eklem hareket açıklığı, kemik deformiteleri (dizostoz multipleks), el ince motor becerilerinde

azalma, kereste kifoza, olağandışı yürüyüş veya duruştur (24). MPS I'li hastalarda diş eti, diş ve mine anormallikleri, sık çürükler, dentigeröz kistler ve apseler gelişebilir. Kasık ve göbek fıtıkları bu hastalarda sık görülür. Yine bu hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) bulguları ya yaygındır, ishal ve kabızlık atakları gelişebilir (28). Karaciğer ve dalak GAG metabolizmasının başlıca bölgeleri olduğundan, HSM MPS I hastalarında nispeten sabit bir bulgudur, ancak hastalığın hafif formlarında dalak boyutu normal olabilir. Yüzde kabalaşma, en şiddetli fenotipe sahip hastalarda bariz bir özelliktir. Bu, anormal doku homeostazına katkıda bulunan devam eden GAG birikiminin ve orofasiyal bölgede kusurlu iskelet yeniden şekillenmesinin bir kombinasyonu nedeniyle yaşamın ilk yılında ilerleyici olarak gelişir. ERT'nin ortaya çıkmasına kadar, MPS I'li hastaların çoğu için tedavi seçenekleri semptom temelli tedaviler sağlamakla sınırlıydı (32). ERT LDH'nın tedavisi için kullanılmaktadır. ERT düzenli intravenöz infüzyonlar yoluyla eksik enzimi eksojen olarak değiştirir (24). MPS I için onaylanmış ERT, laronidaz olarak da adlandırılan bir rekombinant insan α -liduronidazdır. ERT, kardiyovasküler ve/veya kemik patolojisi üzerinde sınırlı bir etki sağlar ve infüzyona başlama yaşına rağmen nörolojik fonksiyonu iyileştirmez (33).

2.4.2. MPS Tip II (Hunter Sendromu)

MPS II, lizozomal depo bozuklukları grubuna aittir ve DS ve HS gruplarının hidrolizini katalize eden lizozomal enzim iduronat 2 sülfataz eksikliğinden kaynaklanır. Bu nedenle, eksikliği, bu iki GAG'ın patolojik birikimine ve hastaların çoğunda beyin dahil olmak üzere çoğu organ sisteminin işlev bozukluğuna neden olur (34). MPS II, X'e bağlı olarak kalıtılan tek MPS türüdür, diğer türleri ise otozomal çekinik hastalıklardır. X'e bağlı kalıtılması nedeniyle az sayıda kadın etkilenmesine rağmen, öncelikle erkekleri etkiler. MPS II, fenotipine göre iki tipe ayrılabilir: MPS IIA (ağır) ve MPS IIB (orta). MPS IIA, MPS IIB'den daha yüksek bir insidansa sahiptir (25). Klinik olarak, iskelet anormallikleri, HSM ile MPS I'e benzer, ancak ciddi zeka geriliği daha az görülür ve kornea bulanıklığı yoktur (14). Okul öncesi çağda gelişimsel gecikme, boy kısalığı, tekrarlayan kulak ve solunum yolu enfeksiyonları, HSM ve yüz hatlarında kabalaşma meydana gelir. Zamanla çocukta işitme kaybı, kalp kapağı hastalığı, hava yolu tıkanıklığı, iskelet kontraktürleri ve makrosefali, kalın kaşlar, dişeti hipertrofisi, makroglossi ve dudaklarda ve burunda kalınlaşma ile belirgin yüz görünümü gelişir. Diğer komplikasyonlar kornea bulanıklığı,

karpal tünel sendromu (KTS), hidrosefali, glokom, kardiyak aritmiler, servikal instabilite ve omurilik kompresyonunu içerir. Toplu olarak disostoz multipleks olarak adlandırılan karakteristik radyografik bulgular arasında J-şekilli sella turcica, kürek şeklinde kaburgalar, proksimal metakarp ve metatarsların işaretlenmesi, zayıf geli mi  asetabulum vb. bulunur. Kantitatif idrar mukopolisakkarit analizi, MPS I veya II'den şüphelenilen bir hastayı taramada ilk testtir. Azalmış enzim aktivitesi tanıyı doğrular. Genotip-fenotip korelasyonları prognozda yardımcı olabileceğinden genetik testler de yapılmalıdır. Disostoz multipleks gösteren radyografiler tanıyı destekler (23).

Tarihsel olarak, MPS II'nin yönetimi palyatif olmuştur ve belirti ve semptomların tedavisine odaklanmıştır. Sırasıyla 1970'lerde ve 1990'larda ortaya çıkan hastalığın biyokimyasal ve genetik temellerinin keşfinden bu yana, hastalığa özgü bir tedavi geliştirmek amacıyla farklı stratejilerden yararlanan birçok çalışma yapılmıştır. Bu çabalar, 1980'lerde HKHT ve 2006'da ERT'nin klinik pratiğine girmesine yol açmıştır (34).

MPS II için onaylanmış iki ERT vardır. İlk onaylı ERT, idurs lfaz olarak da adlandırılan bir rekombinant insan iduronat-2-sülfataz kullanır. Başka bir ERT, aynı zamanda Hunterase olarak da adlandırılan idurs lfaz beta olan rekombinant insan iduronat-2-sülfataz kullanır (33). Yaygın terapötik müdahaleler beyin kompartımanına ula madı ından, nörolojik tutulumla ilgili semptomlar  u ana kadar çoğunlukla tedavi edilmemiş ve sadece semptomatik olarak tedavi edilebilmektedir. Bunlar arasında, genellikle dekompresyon cerrahisi ile tedavi edilen kom nik hidrosefali ve omurilik kompresyonu ve esas olarak ağır hastaları etkileyen ve anti-konvülzan ilaçlarla tedavi edilen nöbet vardır. Çocuklarda nadiren görülen bir nöropati olan KTS, Hunter  ocuklarında daha sık görülür ve sıklıkla cerrahi müdahale gerektirir. Ayrıca, sa ırlık için işitme desteği veya bazı durumlarda ventilasyon tüplerinin yerleştirilmesiyle miringotomi, retinopati veya kornea opasitesini düzeltmek için göz ameliyatları da tedavide kullanılan diğer yöntemlerdir (34).

2.4.3. MPS Tip III (Sanfilippo Sendromu)

MPS III veya Sanfilippo Sendromu, HS metabolizması için gerekli olan 4 enzimden (heparan N-sülfataz, aN asetilglukozaminidaz, asetil-koenzim A a-glukozaminid-N

asetiltransferaz ve N-asetilglukozamin-6-sülfataz) l'inin yokluğu ile karakterize OR geçişli bir hastalıktır (35,36). Bu enzimlerin her birinin eksikliği, sırasıyla A, B, C ve D tipleri olarak bilinen MPS III'ün 4 alt kategorisini oluşturur (37). MPS IIIA, SGSH genindeki mutasyonlardan, MPS IIIB ise NAGLU gen mutasyonlarından kaynaklanır (36). Sanfilippo sendromunun görülme sıklığı alt tipe ve coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte ortalama 70.000 canlı doğumda bir civarındadır (37,38).

Fenotipik olarak, bu tipler esasen ayırt edilemez. Genel olarak, MPS'lerin hem fiziksel hem de zihinsel olarak çok çeşitli klinik belirtileri vardır (37). MPS III'te en belirgin semptom, MSS'nin ciddi şekilde bozulmasıdır. Bu saldırganlık ve uyku bozuklukları şeklinde kendini gösterir. Görme değişiklikleri, nefes alma ve yutma güçlüğü, solunum yolu enfeksiyonları, kalp hastalığı, karaciğer ve dalak büyümesi ve fitiklar da mevcuttur. MPS III'lü bir hastanın ortalama yaşam beklentisi, onlu yaşların sonundan yirmili yaşların başına kadardır. MPS III'ün kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri, diğer MPS formlarının neden olduğu etkilerden daha az şiddetlidir (39). Daha az şiddetli hastalığı olan hastalar, 5-10 yaşına kadar beceri kazanmaya devam edebilir. Hastalık ilerledikçe, etkilenen çocuklar saldırganlık, hiperaktivite, azalmış dikkat süresi, öfke nöbetleri, kaygı ve yıkıcı davranışlar gibi önemli davranış sorunları geliştirir. Uyku bozukluğu, hem uykuya dalma güçlüğü hem de gece sık uyanma ile yaygındır. Zamanla, beyinde ilerleyici MPS birikimi, %60-70 oranında nöbetlere, spastisiteye ve beslenme güçlüklerine yol açar (23). Hafif yüz dismorfolojisi, kısa bir alın, belirgin kaşlar, dışa dönük ve kalın bir alt dudak ve çıkıntılı bir filtrum ile kalkık bir üst dudak ile dolikosefalik bir kafatası şeklini içerebilir. Hepsi olmasa da bazı hastalarda hepatomegali görülürken, splenomegali nadiren görülür. Öte yandan, sık kulak ve solunum yolu enfeksiyonları yaygındır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde skolyoz, kifoz, lomber lordoz, kalça displazisi ve KTS gibi bazı ortopedik sendromlar ortaya çıkabilir (40). Nörodejenerasyon, kortikal atrofi, ilerleyici demans, motor bozulma, hiperaktivite, öğrenme güçlükleri, saldırgan davranış, uyku sorunları ve belirgin zeka geriliği ile yaşamın ilk on yılında başlar. Hafif somatik belirtiler arasında hirsutizm, HSM, eklem sertliği, disfaji, hipertrikoz, hipoakuzi, konuşma kaybı ve iskelet değişiklikleri yer alır (38).

Şimdiye kadar Sanfilippo hastalığı için özel bir tedavi kaydedilmemiştir. Bununla birlikte, araştırılmakta olan birkaç potansiyel terapötik seçenek vardır ve bunlardan

bazıları için klinik denemeler yapılmıştır veya devam etmektedir (40). MPS III, enzim eksikliğinden kaynaklanmıştır, bu nedenle anormal enzimlerin telafisi olan ERT, MPS III'ü tedavi etmenin güvenilir bir yoludur (41). MPS III, esas olarak merkezi sinir hastalıklarını içeren özel bir MPS tipi olduğundan, hem HKHT hem de ERT'nin MPS III hastalarında yetersiz olduğu kanıtlanmıştır (25). Bununla birlikte, şu anda Sanfilippo hastalığı için herhangi bir tedavi mevcut olmamasına rağmen, son yıllarda bu konuda önemli ilerlemeler sağlandı ve ERT, gen tedavisi ve substrat azaltma tedavisi ile klinik denemeler yapılmaktadır (42).

2.4.4. MPS tip IV (Morquio Sendromu)

Morquio sendromu olarak da bilinen MPS tip IV keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat depolanması sonucu gelişir. İki tipi mevcuttur; MPS tip IVA (Morquio A hastalığı), N asetilgalaktozamin-6-sülfat sülfataz eksikliğinden, Tip IVB (Morquio B hastalığı) ise betagalaktozidaz eksikliğinden kaynaklanan lizozomal depo bozukluğudur. Mukopolisakkarit depo hastalıkları grubunda sınıflandırılan OR geçişli bir hastalıktır (43).

Morquio A hastalığına, GALNS genindeki mutasyon, N-asetilgalaktozamin-6 sülfataz enziminin yetersiz aktivitesi ve ardından lizozomlarda keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat birikimi ile sonuçlanan değişiklikler neden olur (44). MPS IVA'lı hastalar doğumda sağlıklı görünürler. Klinik semptom ve bulgulardan önce spesifik radyografik değişiklikler gözlenmiştir. MPS IVA hastalarının çoğunda ilk semptom ve bulgular 3 yaşına kadar fark edilmiştir. MPS IVA, keratan sülfatın aşırı depolanması yoluyla iskelet displazisine neden olur. Bunlar arasında kısa gövde, odontoid hipoplazi, pektus karinatum, kifoz, gibbus, skolyoz, genu valgus, koksa valga, alt kaburgaların dışa doğru açılması, hiper mobil eklemler ve düşme eğilimi olan anormal yürüyüş yer alır (45).

Mukopolisakkaridoz tip IVB olarak da adlandırılan Morquio B hastalığı, 1:250.000–1.000.000 canlı doğum prevalansı bildirilen nadir bir LDH'dır. Genetik olarak, bu hastalığa GLB1 genindeki farklı mutasyonlar ve betagalaktozidaz eksikliği neden olur. GLB1 mutasyonları tipik olarak infantilden juvenile ve geç başlangıçlı GM1 gangliosidozuna kadar uzanan ilerleyici bir nöronopatik durumla ilişkilidir (44).

MPS IV'li hastalarda ciddi bir iskelet displazisi vardır ve diğer MPS koşullarının aksine dismorfik değildir. Ek olarak, MSS tutulumu oluşmaz ve klinik seyir, şiddetli kemik hastalığı ve bunun sonucunda aşırı kısa boy ile sonuçlanır. Uzun vadede, en büyük risk, küçük toraksa bağlı solunum sistemi komplikasyonlarıdır. Bu komplikasyonun yönetilmesi çok zordur ve klasik olarak etkilenen hastalarda olağan ölüm nedenidir (22).

MPS IVA ve IVB'yi klinik olarak ayırt etmek zordur, ancak ilki çok daha yaygındır. Başlangıç yaşı genellikle yaşamın ilk birkaç yılındadır. Klinik belirtiler arasında boy kısalığı, pektus karinatum, önkol deformitesi, genu valgum, skolyoz, kalça displazisi, atlantoaksiyel instabilite ile odontoid hipoplazisi ve diş anormallikleri bulunur. İskelet dışı özellikler arasında kornea bulanıklığı, işitme kaybı, obstrüktif veya kısıtlayıcı akciğer hastalığı ve kardiyak disfonksiyon bulunur. Zeka normaldir. MPS IV tanısı, özellikle yaşlı hastalarda idrar mukopolisakkarit değerinin hatalı olarak normal olabileceği gerçeğiyle karmaşıklaşabilir. Klinik şüphe yüksekse enzimatik ve genetik testler yapılmalıdır. Disostoz multipleks gösteren radyografiler tanıyı destekler (23).

HKHT, kemik iliği, periferik kan veya göbek kordon kanından nakledilen hücrelerin çeşitli doku ve organlara nüfuz edebileceği ve ardından semptomları hafifletmek için yeterli miktarda enzim üretebileceği varsayımına dayanmaktadır. Donör hücreler vücutta sürekli enzim salgıladığından HKHT kalıcı bir tedavi olarak kabul edilir. Klinik deneyler, HKHT'nın MPS I, II, IV, VI ve VII için etkinliğini göstermiştir (25). ERT, MPS IVA için kullanılabilir ancak MPS IVB için kullanılamaz. Keratan sülfat birikimini azaltır ve 6 dakikalık yürüme testi ile değerlendirildiği üzere dayanıklılığı artırır (23).

2.4.5. MPS Tip VI (Maroteaux-Lamy Sendromu)

Mukopolisakkaridoz VI (MPS VI), DS birikimine yol açan arilsülfataz B eksikliği ile ilişkili ilerleyici multisistem tutulumu olan bir LDH'dır. Doğum prevalansı 43.261'de 1 ile 1.505.160 canlı doğumda 1'dir (46). Maroteaux-Lamy sendromu olarak da bilinen bu hastalık, genellikle klinik bulgular ve arilsülfataz B (ASB) enziminin eksikliği ile teşhis edilen patojenik ARSB gen varyantlarının neden olduğu OR geçişli bir hastalıktır (47). GAG'ların organ ve dokularda birikmesi de multisistem klinik semptomlara ve yaşla birlikte ilerleyici bozulmaya yol açar. Klinik özellikler, başlangıç yaşı ve ilerleme hızı, MPS VI'lı hastalarda farklılık gösterir. Yavaş ilerleyen fenotipler yavaş gelişir ve

semptomları azalır ancak cerrahi müdahale gerektirir ve ciddi morbiditeye neden olabilir (25).

MPS VI'lı hastalar, hastalıklarının ilerleme hızına bağlı olarak çeşitli klinik özellikler gösterir. Hızla ilerleyen MPS VI hastalarında tipik olarak büyüme bozukluğu, kaba yüz özellikleri, disostoz multipleks, eklem hareketlerinde kısıtlama, fleksiyon kontraktürleri, görme ve/veya işitme bozukluğu, KTS ve omurilik basısı gibi sinir sıkışma sendromları, organomegali, göbek ve/veya kasık fıtıkları, azalmış pulmoner fonksiyon ve kalp kapak hastalığı gibi bulgular gözlemlenir. Zihinsel gelişim genellikle normal olmasına rağmen, beyaz cevher lezyonları ve ventriküler genişleme gibi beyin anormallikleri tanımlanmıştır (48). Diğer semptomlar arasında orta kulak hastalığı ve sensörinöral sağırılık, çürük ve diş apsesi, üst solunum yolu tıkanıklığı ve obstrüktif uyku apnesi, kardiyomiyopati ve kapak lezyonları bulunur. Hidrosefali gelişebilecek komplikasyonlardanır. Hidrosefaliye sekonder papilloödem yanı sıra optik sinir şişmesi ve atrofisi de oluşabilir (29).

Tedavi olmadan, bu hastaların çoğu hayatlarının ikinci veya üçüncü on yılında ölmektedir (48). Hızlı ilerleyen formlar doğumdan itibaren başlayabilir, idrar GAG'larında yükselme, şiddetli disostoz multipleks, boy kısalığı ve 2. veya 3. dekattan önce ölüm olabilir. Daha yavaş ilerleyen bir formun daha geç başlangıçlı, hafif yükselmiş GAG'lara, hafif disostoz multipleks ve 4. veya 5. dekatta ölüme sahip olduğu tarif edilmiştir (46).

MPS VI için onaylanmış tedavi, galsülfaz olarak adlandırılan bir rekombinant insan ASB'dir. Galsülfaz dayanıklılığı artırır, pulmoner fonksiyonu iyileştirir, GAG seviyelerini düşürür. Kemik patolojisinin ilerlemesi (eklem hareketliliği, iskelet deformitesi, boy kısalığı) hiçbir yaşta tersine çevrilemez, sadece ERT ile yavaşlatılır. Yüz hatlarında dismorfizm veya işitme bozukluğu gelişmeden önce ERT başlatılırsa, bu semptomlar durdurulabilir, ancak kornea bulanıklaşması önlenemez (33).

2.4.6. MPS Tip VII (Sly Sendromu)

Mukopolisakkaridoz VII (Sly sendromu), lizozomal enzim olan b-glukuronidaz eksikliğinden kaynaklanan nadir görülen OR geçişli bir hastalıktır. İnsanlarda lokus geni 7q21-11'dir (49). B-glukuronidaz yokluğunda kondroitin sülfat, DS ve HS sadece kısmen parçalanır ve kısmen parçalanmış parçalar birçok dokunun lizozomlarında birikir ve

sonunda hücresel ve organ işlev bozukluğuna yol açar (29,50,51). MPS VII çok nadir görülen bir hastalıktır ve kesin epidemiyolojik veriler azdır. Genel olarak bu hastalığın sıklığının 1:300 000 1:2000 000 olduğu tahmin edilmektedir. En sık görülen fenotip antenatal formda hidrops fetalis olabileceğinden, birçok hasta utero erken ölüm nedeniyle gözden kaçırılmış olabilir (50).

MPS VII, fenotipik bir heterojenliğe ve MPS I ve II'ye benzeyen kısa boy, kaba yüz özellikleri, kornea bulanıklığı, hidrosefali, iskelet deformasyonu ve kalp hastalıkları dahil olmak üzere çoklu sistematik klinik özelliklere sahiptir (25). Orta kulak hastalığı ve sağırılık, çürük ve diş apsesi, üst solunum yolu tıkanıklığı ve obstrüktif uyku apnesi, kardiyomiyopati ve kapak lezyonları, HSM, fıtıklar, öğrenme güçlükleri ve dizostoz multipleks gözlenebilen diğer klinik özellikleridir (29). Bununla birlikte, çeşitli dokularda anormal vücut sıvı birikimi olan hidrops fetalis, MPS VII'nin ayırt edici bir özelliğidir (25). MPS VII'nin teşhisi, idrar mukopolisakkarit kantitasyonu, kandaki β -glukuronidaz aktivitesinin ölçümü ve genetik test ile konulabilir (23). Klinik tanı, gelişimsel gecikme ve zeka geriliği, dizostoz multipleks, HSM ve kısa boy dahil olmak üzere bir MPS bozukluğuna özgü bulgulara dayanır. Biyokimyasal tanı ise enzim eksikliğinin gösterilmesine dayanır (51).

2017'de MPS VII için ERT, vestronidaz alfa olarak da bilinen rekombinant insan β -glukuronidaz kullanılarak onaylandı (33). Klinik çalışmalarda, vestronidaz alfanın 6 dakikalık yürüme testi, kaba ve ince motor fonksiyon ve yorgunluk gibi çeşitli ölçümleri iyileştirdiği gösterildi (23).

2.4.7 MPS tip IX (Natowicz Sendromu)

MPS tip IX veya natowicz sendromu bir lizozomal endoglikosidaz olan hiyalüronidaz enziminin eksikliği sonucu meydana gelen çok nadir rastlanılan bir LDH'dır. OR kalıtılan bu hastalığın sıklığı net olarak bilinmemektedir (52,53). Hiyalüronidaz enzimini kodlayan HYAL1 genindeki mutasyonlar bu hastalıkta suçlu bulunmuştur (53). Hücre dışı matriksin başlıca GAG'larından biri olan hyaluronan, hücre içinde sentezlenen yüksek moleküler ağırlıklı bir polimerdir. Kıkırdak ve diğer dokuların ayrılmaz bir yapısal bileşenidir ve eklemlerde kayganlaştırıcı görevi görür. Hiyalüronidaz tarafından

sindirilen hyaluranon bu enzimin eksikliğinde dokularda birikir ve hastalığın klinik özellikleri meydana gelir (52).

MPS tip IX, MPS'nin en nadir formudur ve bugüne kadar çok az hasta rapor edilmiştir. İlk hasta 1996'da rapor edildi. Nörolojik veya visseral tutulum gibi klasik MPS özellikleri olmayan periartiküler yumuşak doku kitleleri, hafif boy kısalığı ve asetabular erozyonları olan hastaydı. MPS tip IX ile bildirilen tüm hastalar eklem ve iskelet sorunları vardı. Bu nedenle MPS tip IX hastaları juvenil idiopatik artritis hastalarıyla sıklıkla karışmaktaydı (54).

Semptomlar boy kısalığı, kistler, sık kulak enfeksiyonları, yarı damak ve yumuşak doku kitlelerinin gelişimini içerebilir (53). Eklemlerin etrafında yumuşak doku kitleleri nedeniyle eklemlerde hareket kısıtlılığı ve ağrılar oluşur. Ayrıca büyüme plaklarındaki hasar sonucu boy kısalığı gözlemlenir. Hastaların zekasında gerilik yoktur (52).

Klinik bulguların varlığı, idrarda artmış DS ve HS seviyeleri, enzim eksikliğinin tespit edilmesi tanıyı destekler. Bu hastaların tedavisinde diğer MPS türlerinde olduğu gibi ERT ve gerekirse HKHT yapılabilir. Eklemlerdeki yumuşak doku kitlelerine yönelik cerrahi eksizyonlar hastalığın tedavisinde kullanılabilir. Prognozu belirleyen semptomların şiddetidir (54).

2.5. Glikojen Depo Hastalıkları

2.5.1. Pompe Hastalığı (Glikojen Depo Hastalığı II)

Şiddetli bir metabolik miyopati olan Pompe hastalığına (PH), lizozomun asidik ortamında glikojeni parçalayan enzim olan asit alfa-glukozidazı kodlayan gendeki mutasyonlar neden olur (55,56). Pompe hastalığının dünyada görülme oranı 40.000 canlı doğumda 1'dir (57). PH, OR geçişli bir hastalıktır (58).

Enzim eksikliği, birden fazla dokuda lizozomal glikojen birikimine yol açar, ancak kalp ve iskelet kasları en ciddi şekilde etkilenir. Kas yapısının ve kas kuvvetinin kaybı, uzun süredir intermiyofibriller boşluktaki glikojen dolu lizozomların ilerleyici genişlemesine, ardından lizozomal yırtılmaya, sitoplazmik glikojen birikimine ve miyofibrillerin yer değiştirmesine bağlanmıştır (55). PH'nın klinik spektrumu, erken başlangıçlı infantil

formdan geç başlangıçlı yetişkin formuna kadar değişen fenotipleri içerir. Çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan ara formlar bildirilmiştir. PH tanısı alan bebekler tipik olarak ilerleyici hipertrofik kardiyomiyopati ve kas hipotonisiyle ortaya çıkar, tedavi edilmediğinde yaşamın ilk yılında kardiyolojik dekompanseasyonu nedeniyle ölümler sonuclanır (58). PH'nın belirti ve semptomları şunlardır: motor gelişimin gecikmesi veya gerilemesi, hepatomegali, makroglossi, hipertrofik kardiyomiyopati, EKG'de kısa PR aralığı ile yüksek QRS kompleks voltajı, aritmi, kardiyorespiratuar yetmezlik, kas hipotonisi (59). Çocukların ve yetişkinlerin semptomları ağırlıklı olarak iskelet kası disfonksiyonu ile ilişkilidir ve hem hareketlilik hem de solunum problemlerine neden olur. Bu problemler farklı bir hızda ilerleyebilir (56).

2006'da rekombinant insan asit alfa-glukozidaz içeren ERT, Avrupa ve ABD'de PH'li hastalarda klinik kullanım için onaylandı. ERT, kalp ve solunum fonksiyonlarını iyileştirir ve hastaların ömrünün uzamasına katkıda bulunur. ERT'ye olası bir alternatif, gen tedavisidir; PH monogenik bir bozukluk olduğundan, gen değiştirme stratejileri için ideal bir hedeftir (59).

2.6. Sfingolipidozlar

Sfingolipidler (SL), çoğu ökaryotik hücre zarında küçük bileşenler olarak bulunan karmaşık zar lipidleridir. Bununla birlikte, sinir sisteminde oldukça bol miktarda bulunurlar ve sialik asit içeren glikosfingolipidler (GSL) olan gangliosidler, özellikle nöronlarda zengindir (15). Sfingolipidozlar, genellikle SL parçalayıcı yol üzerinde hareket eden kusurlu sfingolipid hidrolazların neden olduğu bir LDH alt grubudur. Çoğu sfingolipidoz OR kalıtım gösterir. Bununla birlikte, sayısız mutasyon bu bozukluklara neden olabilir. Bu hastalıklarda hücreler, toksik veya fonksiyonel olmayan seviyelere ulaşana kadar hücre içinde biriken spesifik lipidleri parçalayamazlar ve bu da multisistemik patolojilere yol açar (60).

2.6.1. Fabry Hastalığı

Fabry Hastalığı (FH), etkilenen bireyin yaşam beklentisini önemli ölçüde azaltan ilerleyici, yıkıcı ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Lizozomal enzim α -galaktosidaz A eksikliğinden kaynaklanan, farklı vücut hücrelerinde ilerleyici GSL birikimine neden

olan X'e bağılı kalıtımın genetik bir bozukluğudur. Enzimatik kusur, X kromozomunun q21, 22 bölgesindeki uzun kolunda yer alan enzimi kodlayan 13 gendeki mutasyonla bağlantılıdır. Fabry'nin deri lezyonları ilk kez 1898'de Almanya ve İngiltere'den Johann Fabry ve William Anderson tarafından rapor edildi (61). Enzim kusuru, GSL'lerin sistemik birikmesine yol açar. Vücut sıvılarında, kan damarlarının endotel ve düz kas hücrelerinin lizozomlarında bu GSL substratlarının yoğun bir şekilde birikmesi vardır. Birikme aynı zamanda gangliyon hücrelerinde ve kalp, böbrekler, gözler ve diğer birçok dokudaki birçok hücre tipinde de meydana gelir (19).

Hastalığın insidansının 1:3800 ila 1:40 000 canlı doğum arasında değiştiği tahmin edilmektedir (13). FH'nin klasik formu, hastanın yaşamı boyunca farklı semptomlarla klinik olarak heterojendir ve genellikle erkeklerde kadınlardan daha şiddetli klinik ifadeye sahiptir. Yaşam süresi, genellikle böbrek yetmezliği, kalp hastalıkları ve felç nedeniyle azalır (60). Hastalığın klinik belirtileri hipohidroz, akroparestezi, ısı intoleransı, anjiyokeratomlar, kornea opasiteleri, kardiyak aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, proteinüri, böbrek yetmezliği ve serebrovasküler olaylardır (61). Parestezi, genellikle çocuklukta başlayan ve ekstremitelerin proksimalinden distal bölgelerine yayılma eğiliminde olan yanma veya karıncalanma ağrısı ile karakterizedir. Fabry hastalığında nöropati insidansı %80 kadar yüksektir. Ateş veya donma sıcaklıkları dahil olmak üzere aşırı ortam sıcaklıkları ağrı krizine neden olabilir (13). Kronik böbrek hastalığı (KBH), klasik Fabry hastalığının belirgin bir özelliğidir ve klasik fenotipte erken ölümün ana nedenidir. İlk belirtiler, bozulmuş filtrasyon hızı, proteinüri ve tübüler düzensizlikleri içerir. Gastrointestinal semptomlar karın ağrısı, kronik veya aralıklı ishal, mide bulantısı, kusma ve erken doyma hissi içerebilir. Akciğer tutulumu kronik öksürük, egzersizle nefes darlığı ve hırıltı şeklinde kendini gösterebilir. Dermatolojik rahatsızlıklar arasında kutanöz vasküler lezyonlar (anjiyokeratomlar) ve anhidroz veya daha yaygın olarak hipohidroz bulunur (62).

FH'nin teşhisi yüksek klinik şüphe, iyi fizik muayene, organa özgü testler gerektirir ve homozigot erkeklerde düşük enzim tahlilleri ve heterozigot dişilerde gen tipleme gösterilerek doğrulanır (61).

FH için spesifik tedavi, rekombinant insan α -galaktosidaz A ile enzim replasmanıdır. Erken başlanırsa böbrek ve kalp hastalığında umut verici bir rolü vardır, ancak MSS

tutulunda yararlı rolü henüz tanımlanmamıştır (61). ERT artık FH için tercih edilen tedavi olsa da ek olarak, destekleyici önlemler arasında, akroparestezilerin dayanılmaz ağrısını ve sürekli rahatsızlığını gidermek için düşük idame dozları olan difenilhidantoin, gabapentin veya karbamazepin yer alır. İnme eğilimli hastalar için oral antikoagülanlar önerilir. Böbrek diyalizi ve transplantasyon, son dönem böbrek hastalığının tedavisinde etkilidir (19).

2.6.2. Gaucher Hastalığı

1882 tıp fakültesi tezinde, Dr. Phillipe Gaucher, başlangıçta ve yanlış bir şekilde kötü huylu olduğunu düşündüğü olağandışı tıkanmış hücreler içeren genişlemiş bir dalağı olan bir kadını tanımladı. 1885'te benzer bir vaka bildirildiğinde, duruma Gaucher hastalığı adı verildi (63). Gaucher hastalığı (GH), lizozomal enzim asit β -glukosidazı kodlayan GBA genindeki mutasyonların OR kalıtımının neden olduğu, nadir görülen bir kalıtsal lizozomal depo bozukluğudur (19,64). Asit β -glukosidazı kodlayan gen, GBA, kromozom 1q21-q22 üzerinde bulunur ve 11 eksona sahiptir; 400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (19). Yetersiz enzimatik aktivite, makrofajların lizozomlarında, başlıca karaciğer, dalak, kemik ve kemik iliğinde glukozilseramidin ilerleyici birikimine neden olur (64).

GH HSM, sitopeni, bazen şiddetli kemik tutulumu ve bazı biçimlerde nörolojik bozukluk ile karakterizedir (65). Yıllar geçtikçe, GH'nin artan malignite geliştirme riski ile ilişkili olduğu anlaşıldı. Bunlar arasında hepatosellüler karsinom, multipl miyelom ve diğer hematolojik maligniteler tanımlanmıştır (66). Fenotip değişkendir, ancak üç klinik form tanımlanmıştır: tip 1 en yaygın olanıdır ve tipik olarak hiçbir nörolojik hasara neden olmazken, tip 2 ve 3 nörolojik bozukluk ile karakterize edilir (65). Eskiden non-nöronopatik olarak adlandırılan Tip 1 (GH1), Batı dünyasında en yaygın alt tiptir ve bu popülasyondaki tüm GH vakalarının %94'ünü oluşturur. Tip 2 (GH2) ve tip 3 (GH3), GH1'den daha az yaygındır ve 100.000–300.000 doğumda birinde meydana geldiği tahmin edilmektedir (64).

DNA testi, Gaucher hastalığında yalnızca etkilenen bireyler için değil, aynı zamanda taşıyıcıların tespiti için de tanısal doğruluğu artırmıştır. Yetersiz enzim aktivitesi, GH'nin tüm varyantlarına sahip hastaların teşhisi için altın standarttır. 1992'den beri ERT, şiddetli

GH olan bireylerin tedavisinde standart tedavi haline geldi (67). ERT, karaciğer ve dalak hacimlerini azaltabilir ve sitopeni ve kemik hastalığını iyileştirebilir (66). ERT organomegali, anemi, trombositopeni ve kemik krizi için etkili bir tedavi olmasına rağmen, ERT'ye rağmen hala komorbiditeler vardır (68).

2.6.2.1. Gaucher Tip 1

GH1 en sık görülen tiptir, küresel sıklığı genellikle 1:50000–1:100000 olarak tahmin edilmektedir (64). GH1, sinir sistemi tutulumunun olmaması ile tip II ve III hastalıktan ayrılır (69).

En sık görülen semptomlar anemi, trombositopeni, splenomegali ve/veya hepatomegali ve potansiyel olarak şiddetli kemik tutulumudur. GH1, özellikle multipl miyelom olmak üzere bazı kanserler ve hematolojik hastalıklar riski ile ilişkilidir (70). Semptomatik hastalığı olan bireylerde genellikle belirgin viseral tutulum, daha ileri kemik hastalığı ve daha şiddetli hematolojik bulgular vardır (63). Son raporlar GH ile parkinsonizm arasında bir ilişki olduğunu ve bunun sadece hastalarda değil, aynı zamanda bir glukoserebrosidaz mutasyonu taşıyıcılarında da artan bir insidansa yol açtığını göstermiştir (69). Safra taşları GH1 ortaya çıksa da, taşların kimyasal yapısı, metabolik parametrelerle ilişkisi ve safra bileşiminin değişip değişmediği anlaşılamamıştır (71). İskelet hastalığı, GH1 ile ilişkili morbiditenin büyük bir kısmından sorumludur. Bazen ağrılı krizlerle ilişkili kemik ve eklem ağrısı, güçten düşürücü olabilir (63).

2.6.2.2. Gaucher Tip 2

GH2, akut nöropatik veya infantil Gaucher hastalığı olarak bilinir ve infantil şiddetli MSS tutulumunun genellikle 2 yaşına kadar ölüme yol açmasına neden olur (69). Şiddetli olabilen nörolojik tutulum ile ilişkilidir. Tanı, lökositlerde glukoserebrosidaz aktivitesi eksikliğinin gösterilmesi ve GBA1 genindeki bialelik patojenik varyantların tanımlanması ile doğrulanır (70). Vakaların %1'ini oluşturan GH2'de, GH1'de belirtilen bulgulara ek olarak şu klinik özellikler bildirilmiştir: gelişimsel gecikme, hidrops fetalis, konjenital iktiyoz, şaşılık, gelişimsel gecikme, supranükleer bakış felci, parezi, hipertoni, rijidite, opistotonus, disfaji ve nöbetler (63).

2.6.2.3. Gaucher Tip 3

GH2 ve GH3 arasındaki ayırım, başlangıç yaşı ve nörolojik belirtilerin ilerleme hızı temelinde yapılır. GH3, çocukluk, ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde MSS tutulumunun başlaması ve daha yavaş bir seyir ile kronik nöronopatik veya juvenil Gaucher hastalığı olarak bilinir (69). En sık görülen nörolojik bulgu, yatay göz hareketlerinin yavaşlaması ve döngülenmesidir. Bazı hastalarda ataksi, spastisite, akinetik ve miyoklonik nöbetler ve değişken derecelerde demans gelişebilirken, bazılarında sadece göz hareketi anormallikleri veya öğrenme güçlüğü olabilir (19). GH3'te görülen diğer semptomlar şunlardır: gelişimsel gecikme, şaşılık ve supranükleer bakış felci, ilerleyici demans, miyoklonus, kornea opasiteleri, kardiyovasküler hastalıklar, gelişimsel gecikme, şaşılık ve supranükleer bakış felci (63).

2.6.3. Niemann Pick Hastalığı

1920'lerin sonlarında Albert Niemann ve Ludwig Pick'in öncü çalışmasından türetilen Niemann-Pick hastalığı (NPH) o zamandan beri OR kalıtılan lizozomal lipid depolama bozuklukları grubunu belirtmek için kullanılmıştır. A'dan D'ye dört alt grup halinde bir sınıflandırılmıştır. Tip A, şiddetli, erken MSS bozulması ve yoğun viseral ve serebral sfingomyelin depolanması ile karakterize edilir. Tip B, belirgin viseral tutulumla birlikte, ancak sinir sisteminin korunduğu kronik bir seyir gösterir. Tip C ve D, orta ve daha yavaş bir seyir ve daha hafif bir viseral depolama ile bir subakut sinir sistemi tutulumu ile karakterize edilir (72). 1980'de Vanier ve ark. sfingomyelin depolaması ortak olmakla birlikte, sadece Nieman pick tip A hastalığı (NPAH) ve Nieman pick tip B hastalığı (NPBH)'nın sfingomyelinazdaki kusurlardan kaynaklandığını, oysa Nieman pick tip C hastalığı (NPCH)'da sfingomyelinaz aktivitesinin normal olduğunu keşfetti (73). Asit sfingomyelinaz (ASM), tip A ve B Niemann-Pick hastalığında eksik olan lipid hidrolazdır. Bu bozukluğa sahip bireylerde SMPD1 geninde mutasyon tespit edilmiştir (74).

2.6.3.1. Niemann-Pick Tip A

En yaygın ve şiddetli varyant, akut nöronopatik form olan A tipidir. Etkilenen bireyler, genellikle Doğu Avrupa Yahudi soyundan gelirler, yaşamın erken dönemlerinde ortaya

çıkarlar. Ciltte sarı-kahverengi pigmentasyon olabilir, lenf düğümleri büyümüştür ve oküler belirtiler (kiraz kırmızısı maküla ve kornea opasifikasyonları) belirgindir (19). NPAH, bebeklik döneminde HSM ve ciddi MSS sorunlarına yol açar ve genellikle doğumdan sonra sadece 2-3 yıllık bir yaşam süresi vardır (60). HSM ve yaşamın ilk yılında gelişme geriliği görülür. Bu bebeklerin yaklaşık %50'sinde makulada kiraz kırmızısı bir nokta bulunur. Hastalık, derin hipotoni ile hızla ilerleyen nörodejeneratif bir seyir ile karakterizedir (75).

2.6.3.2. Niemann-Pick Tip B

Sıklıkla, NPH dokularda lipid depolanmasına ve köpük hücre infiltrasyonuna, akciğer yetmezliğine ve MSS sorunlarına neden olur (60). B tipi hastalarda açık bir MSS tutulumu belirtisi yoktur, ancak HSM derin olabilir ve karaciğer yetmezliği belirtileri eşlik edebilir. Serum trigliseritleri ve LDL-kolesterolü sıklıkla yükselirken, HDL-kolesterolü düşüktür. Pulmoner fonksiyon sıklıkla tehlikeye girer. Ayrıca bu hastaların gözlerinde makulayı çevreleyen kırmızımsı kahverengi bir hale olabilir ve bazı durumlarda belirgin bir kiraz kırmızısı lekesi tespit edilebilir (75).

2.6.3.3. Niemann-Pick Tip C

NPCH ilk olarak 1914'te tanımlanmıştır ve yaklaşık 150.000 canlı doğumda 1'i etkiler (76). Başlangıç yaşı oldukça değişken ve sonraki farklı seyirleri olan şiddetli bir OR nörovisseral lizozomal lipid depolama bozukluğudur (77). NPCH'ye, NPC1(%95) veya NPC2 (%5) genlerindeki mutasyonlar neden olur. Bu süreç bozulduğunda, en belirgin olarak karaciğer, dalak ve MSS'de aşırı lipid depolanması meydana gelir (23).

Klinik olarak karaciğer, dalak, motor kontrol ve beyni etkileyen çeşitli semptomlarla karakterizedir; erken ölüm her zaman sonuçlanır (76). Kolesterol, NPCH'de başlıca depolama lipidi olarak yaygın olarak kabul edilirken, birçok SL türü de birikmektedir. NPCH tipik olarak çocuklukta viseral lipid birikimi ve serebellar ataksi, disfaji ve demans ile karakterize kompleks progresif nörodejenerasyon ile kendini gösterir ve bu da ömrün kısalmasına neden olur (73). Doğumda bildirilen yaygın bir klinik semptom yenidoğan sarılığı, ardından dalakta ve karaciğerde büyümedir (78).

NPCH tanısında ilk basamak test plazma oksisterol ölçümüdür. Teşhisin nihai doğrulaması, NPC1 veya NPC2'de 2 patojenik varyantın tanımlanmasıyla genetik test ile yapılır (23). Deri ve konjonktival biyopsilerde karakteristik inklüzyonlar tanımlanabilir. Esterleşmemiş kolesterol, sfingomiyelin, fosfolipidler ve glikolipidler karaciğerde ve dalakta fazla depolanırken, beyinde sadece glikolipidler yükselir (19).

2.6.4. Krabbe Hastalığı

Krabbe hastalığı (KH), miyelin döngüsü için gerekli olan ve GALC geni tarafından kodlanan lizozomal enzim galaktoserebrosidaz eksikliğinden kaynaklanan OR, nörodejeneratif bir hastalıktır (79,80). GALC'nin yokluğu, galaktosilsfingosinin ve galaktosilseramidlerin, sırasıyla merkezi ve periferik sinir sistemlerinin demiyelinizasyonu ile sonuçlanan, oligodendrositlerde ve Schwann hücrelerinde toksik birikmesine yol açar (80). Bu hastalık beynin beyaz maddesine zarar verir; globoid hücre lökodistrofisi olarak da bilinir (60). KH'nin infantil, juvenil ve erişkin başlangıçlı formları tanımlanmıştır, en yaygın olanı infantildir (80). KH'nin infantil formunda (IKH), çocuklar doğumda normal görünebilir, ancak ilk yıl, genellikle ilk aylarda sinirlilik, beslenme güçlüğü, ilerleyici spastisite, körlük ve sağırılık gelişir (60,79). 16 yaş üstünde görülen yetişkin tipinde ise ilerleyici spastik paraparezi veya yürüme anormalliklerinin yavaş gelişimi vardır (60).

Enzim replasmanı, substrat indirgemesi, enzim şaperonları ve gen tedavisi gibi tedavi stratejileri LDH'larda umut vaat etmiştir. Ne yazık ki, KH bu tedavilere dirençli olmuştur (80). IKH için potansiyel olarak faydalı olan tek tedavi HKHT'dur. 2005 yılında yayınlanan bir çalışma, semptomların başlangıcından önce kullanıldığında HKHT IKH tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Semptomların başlangıcından önce HKHT alan bebeklerin hayatta kalma oranlarının arttığı ve daha iyi nörogelişimsel sonuçları olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (81).

2.6.5. Farber Hastalığı

Farber hastalığı asit amidaz eksikliği sonucu oluşan Farber'in lipogranülomatozu olarak da bilinen çok nadir görülen bir lizozomal depo bozukluğudur (82). Farber hastalığına, seramidi sfingosine ve serbest yağ asidine hidrolize eden ve çoğu dokuda seramid

birikimiyle sonuçlanan bir lizozomal enzim olan asit seramidazı kodlayan gendeki mutasyonlar neden olur (13).

Sıklıkla yaşamın ilk dört ayında görülen, şiddetli semptomlar, ağrılı ve giderek deforme olan eklemler, deri altı nodüller ve solunum bozukluğu ile seyreden nadir bir hastalıktır. Birçok organın ilerleyici tutulumu sıklıkla erken ölüme yol açar. Erken yenidoğan formlarının yanı sıra, sinir sistemi ve diğer organların daha hafif tutulumu olan uzun süreli yetişkin formları da mevcuttur (83). MSS de dahil olmak üzere çoklu organ sistemleri tutulabilir, ancak tüm hastalarda en tutarlı bulgu, çoğunlukla eklem çevresinde oluşan subkutan nodüllerdir. Nodüller lipid dolu makrofajlardan oluşur. Ağrı, disfoni ve hareket kısıtlılığı hastalarda sık görülen ilişkili bulgulardır (84). Poliartiküler artritis, eklem kontraktürleri, boğuk ses ve kiraz kırmızısı maküla ise görülen diğer bulgulardır (1).

5 alt tipe ayrılır. Klasik varyantı olarak da adlandırılan Tip 1, subkutan nodüller, eklem kontraktürleri ve ses kısıklığı gibi temel semptomları olan hastaları içerir. Bu hastalarda ayrıca nörolojik ve solunum komplikasyonları ile birlikte karaciğer ve dalak büyümesi gelişebilir. Tip 2 ve 3 hastaları sırasıyla "orta" ve "hafif" varyantlar olarak adlandırılmıştır; bu fenotiplere sahip hastalar, nörolojik tutulumun azalması nedeniyle genellikle daha uzun bir ömre sahiptir. Tip 4 ve 5 farber hastalarında ciddi hastalık belirtileri vardır. Tip 4, yenidoğanların şiddetli organomegali ve visceral histiyositoz yaşadığı "Yenidoğan-Visseral" varyantı ile ilişkilidir. Tip 5, ilerleyici nörolojik bozulma ve nöbetlerle kendini gösteren "Nörolojik Progresif" varyanttır (82).

Mevcut tedavi, ağrı ve iltihabı azaltmayı amaçlayan semptomatiktir. Birkaç hastada HKHT yapılmıştır ve nörolojik olmayan bulgular üzerinde olumlu etkileri olabilir (84). ERT şu anda geliştirme aşamasındadır ve asit seramidaz eksikliği ve kistik fibroz gibi seramid birikiminin patolojik olduğu durumlar için umut verici bir tedaviyi temsil eder (82).

2.6.6. Metakromatik lökodistrofi

Metakromatik lökodistrofi (MLD), LDH grubuna ait OR kalıtılan bir nörodejeneratif hastalıktır. MLD en yaygın lökodistrofilerden biridir ve dünya çapında 40.000-160.000'de 1 prevalans oranına sahiptir (85). MLD, 22q13.33 kromozomunda bulunan

ARSA genindeki mutasyonların neden olduğu ve arilsülfataz A (ASA) enziminin eksikliğine neden olan kalıtsal bir lizozomal bozukluktur (86). Bu enzim, sülfatid ve sfingosin dahil olmak üzere lizozomlardaki çeşitli sülfatitlerin parçalanmasındaki ilk adımı katalize eder (87). ASA'nın düşük aktivitesi, merkezi ve periferik sinir sisteminde (PSS) sülfatidlerin birikmesine neden olur ve demiyelinizasyona yol açar (88).

Hastalık, miyelin kılıfının hasarı ile karakterizedir ve klinik belirtiler olarak ilerleyici motor ve bilişsel bozulma ile sonuçlanır. MLD'deki klinik belirtiler ve nörodejenerasyon derecesi çeşitlidir ve mutasyon tipine ve enzim eksikliğinin düzeyine bağlıdır. Enzim aktivitesi ne kadar düşük olursa, hastalığın o kadar erken ortaya çıktığı varsayılır (85).

MLD, ilk semptomların başlama yaşına göre üç klinik alt tipe ayrılır. Geç infantil form 30 aydan önce başlar ve ataksi ve arefleksi ile birlikte zayıflık ile sonuçlanan psikomotor regresyonun hızlı ilerlemesi ile karakterizedir. Bazı çocuklarda, MSS tutulumu belirgin hale gelmeden önce, birkaç ay boyunca yalnızca ilerleyici periferik nöropati belirtileri görülür. Hastalık ilerledikçe hastalarda disfaji şikayeti başlar ve genellikle salya akması ve gastrostomi yoluyla beslenme gerekli hale gelir. Nöbetler yaygındır (86). Juvenil varyantta semptomlar 2,5 ila 16 yaş arasında başlar. Hastalık genellikle okul performansının bozulması veya davranış anormallikleri ile başlar (86,89).

Yetişkin varyantı, 16 yaşından sonra sinsi bir başlangıca sahiptir. Hafıza açıkları veya duygusal dengesizlik gibi entelektüel ve davranışsal değişiklikler genellikle ilk ortaya çıkan semptomlardır. Daha sonraki bir aşamada hafif polinöropati gelişir. Hastalığın ilerlemesi genellikle infantil ve juvenil formdakinden daha yavaştır (89).

MLD teşhisi, lökositlerde yetersiz ASA aktivitesi, artmış idrar sülfatid seviyeleri ve patojenik ARSA varyantları gösterilerek doğrulanır. Destekleyici veriler ise tipik beyin manyetik rezonans görüntüleme anormallikleri, demiyelinizan bir sensorimotor polinöropati ve zihinsel gerilemedir (87).

MLD'ye yönelik çeşitli tedavi yaklaşımları test edilmiştir. Bunlar arasında, ERT ve genetiği değiştirilmiş hematopoietik kök hücrelerin transplantasyonu ile gen tedavisi gibi umut verici yaklaşımlar bulunmaktadır (88). Şu anda bu yıkıcı hastalık için iyileştirici bir tedavi yoktur (87).

2.6.7. GM1 gangliosidoz

SL'ler, çoğu ökaryotik hücre zarında küçük bileşenler olarak bulunan karmaşık zar lipidleridir. Bununla birlikte, sinir sisteminde oldukça bol miktarda bulunurlar ve sialik asit içeren GSL'ler olan gangliosidler, özellikle nöronlarda zenginleştirilmiştir (15,83). Plazma zarlarının bileşenleridir (83). GM1 gangliosidoz, GLB1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak β galaktosidaz enzimindeki eksikliğin neden olduğu bir lizozomal depo bozukluğudur (90).

Bu enzimin eksik aktivitesi, iki ayırt edilebilir klinik durum, GM1-gangliosidoz ve Morquio B sendromu ile sonuçlanabilir. GM1-gangliosidoz, GM1 gangliosid birikimi ile nöronal fonksiyonu bozan nörodejeneratif bir hastalıktır, Morquio B ise esas olarak iskeleti etkileyen ve idrarla atılan keratan sülfat birikimine sahip ilerleyici bir durumdur (60). Her yerde bulunan lizozomal enzim β galaktosidaz; GM1 gangliosid, oligosakkaritler ve keratan sülfatın bozulmasından sorumludur. β galaktosidaz eksikliği, bu substratların toksik lizozomal depolanmasıyla sonuçlanır ve hücresel apoptoza yol açar. GM1 gangliosid birikimi, öncelikle gangliosid sentezinin baskın alanı olan MSS'de meydana gelir ve ciddi ilerleyici nörolojik defisitlere neden olur (90). GM1 gangliosidoz insidansının yılda 100.000-200.000 canlı doğumda 1 olduğu bildirilmiştir. (83,90,91). Bu mutasyonlar kondroitin sülfat ve oligosakkaritlerin birikimine neden olur. Hastalar kornea bulanıklığı olan genel bir iskelet displazisinden muzdariptir. Hastalığın ayırt edici özelliği, artan idrar kondroitin sülfat atılımıdır (83). GM1 gangliosidoz, klinik tabloya nörolojik semptomların hakim olduğu, ancak iskelet deformiteleri, ödem, hepatomegali ve kaba yüz özelliklerinin de bulunduğu, hızlı ilerleyen ciddi bir hastalık olarak görünebilir (14).

GM1 gangliosidoz klinik fenotipe göre üç tipte sınıflandırılabilir. Doğum ile 6 ay arasında başlayan tip 1 veya infantil form, hipotoni ile hızla ilerleyen, şiddetli MSS dejenerasyonu ile seyreden tipidir. İlk 1-2 yıl içinde ölüm görülür. Tip 2 (geç infantil veya juvenil) 7 ay ile 3 yaş arasında başlar, motor ve bilişsel gelişimde gecikme meydana gelir. Tip 3 (yetişkin) ise kaudat çekirdekte lokal GSL birikimine bağlı ilerleyici bir ekstrapiramidal bozukluk olan geç başlangıçlı tipidir (91).

Bu hastalığın tedavisi için sentetik şaperon bileşiği N-oktil-4-epi-b-valienamin (NOEV) bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Oral olarak uygulanan NOEV beyne kan-beyin bariyeri yoluyla girmiş, b-galaktosidaz aktivitesini artırmış, substrat depolamasını azaltmış ve klinik olarak nörolojik bozulmayı iyileştirmiştir (92).

2.6.8. GM2 gangliosidoz

GM2 gangliosidozlar, β -heksosaminidaz alt birimlerini veya GM2 aktivatör proteinini kodlayan genlerdeki mutasyonlar nedeniyle lizozomda GM2 gangliosid birikimi ile karakterize edilen bir patolojiler grubudur. Üç GM2 gangliosidozu tanımlanmıştır: Tay-Sachs hastalığı, Sandhoff hastalığı ve AB varyantı (4).

Nörodejeneratif hastalığı olan bir bebekte GM2 gangliosidoz, genellikle gelişimsel duraklama ve kombine serebral ve serebellar hastalığı gösteren özellikler ile karakterizedir. Perifoveal solgunluk ve kiraz kırmızısı veya pigmentli maküler noktanın varlığı tamamen spesifik değildir, ancak bu hastalığın neredeyse patognomik bir işaretidir (93). GM2 gangliosidozlu bireyler, motor kusurlar, ilerleyici güçsüzlük ve hipotoni, yanıt vermede azalma, görme bozukluğu ve nöbetler dahil ilerleyici nörolojik hastalıklar yaşarlar (94).

Başlangıç yaşı ve ciddiyetine göre farklı klinik fenotiplere ayrılır. İnfantil form (akut olarak da bilinir), <1 yaşında başlayan en şiddetli formdur. Erken çocuklukta başlayan subakut form (geç infantil ve juvenil formları içerir) ve kronik form (geç ya da yetişkin başlangıçlı olarak da adlandırılır) diğer klinik fenotipleridir (19,94). Subakut veya kronik formlar daha yavaş nörolojik ilerleme sergiler. Geç başlangıçlı olgularda en sık başvuru semptomları denge sorunları ve merdiven çıkma güçlüğüdür. Geç başlangıçlı hastalıkta çok karakteristik triseps, iliopsoas ve kuadriseps zayıflığı paterni görülür. Kronik formlarda ilerleyici distoni, spinoserebellar dejenerasyon, motor nöron hastalığı, spinal müsküler atrofi ve psikoz görülür (19).

Şu anda, GM2 gangliosidozlar için onaylanmış bir tedavi yoktur, ancak HKHT, ERT, substrat azaltma tedavisi, farmakolojik şaperonlar ve gen tedavisi dahil olmak üzere farklı terapötik stratejiler üzerinde çalışılmıştır (4).

2.6.8.1.GM2 gangliosidoz tip 1 (Tay-Sachs hastalığı)

Tay-Sachs hastalığı (TSH) ilk olarak 1881'de bir İngiliz göz doktoru Waren Tay tarafından tanımlandı. Amerikalı nörolog Bernard Sachs, hastalığın beyin kortikal patolojisini ilk kez 1887'de yayınladı (19). TSH, OR geçişlidir. Bu hastalığa, bu enzimin α -alt birim genindeki çeşitli mutasyonlar nedeniyle β heksosaminidaz A enzim eksikliği neden olur ve ağırlıklı olarak sinir hücrelerinin lizozomlarında GM2 gangliosid birikimine neden olur (95). TSH, HEXA'nın mutasyonlarından kaynaklanır (96). Hastalık, sinir sisteminin en şiddetli bozuklukları ile karakterize “infantil form” olan bebeklik döneminde kendini gösterir. Semptomları ergenlik döneminde ortaya çıkan juvenil form ile erişkinlikte geç başlayan semptomların en nadir görülen formları da bulunmaktadır. TSH'nin tipik özellikleri kas zayıflığı, ataksi, konuşma ve zihinsel bozukluklardır (95).

Hastalık, heksosaminidaz A aktivitesinin ölçülmesi ve genetik mutasyonun tanımlanmasıyla teşhis edilir (97). Tedavi şu an için semptomlarının giderilmesine ve ilerlemenin gecikmesinin sağlanmasına dayanmaktadır. Miglustat ve kemik iliği veya HKHT kullanılarak substrat azaltma tedavisine ilişkin klinik raporlar da vardır (95).

2.6.8.2.GM2 gangliosidoz tip 2 (Sandhoff-Jatzkewitz hastalığı)

Sandhoff hastalığı (SH), heksosaminidaz β -zinciri kodlayan HEXB genindeki mutasyonlara bağlı olarak resesif kalıtılan bir nörodejeneratif hastalıktır. Hem heterodimerik ($\alpha\beta$) heksosaminidaz A (Hex A) hem de homodimerik ($\beta\beta$) heksosaminidaz B (Hex B) eksikliği ile karakterize edilir (98). Hücrelerde lizozomal glikolipidler birikir. TSH'da olduğu gibi, klinik fenotipte, balonlaşan sinir hücrelerini ve nörodejenerasyonu tetikleyen nöronal gangliosid depolaması hakimdir (83). Klasik olarak SH, motor güçsüzlük ve ilerleyici psikomotor gerilik ile 6 aylıktan önce başlar ve 3-5 yaşında ölümle sonuçlanır (98). OR geçişli bir hastalıktır. Hastalığın ciddiyetine ve başlangıç yaşına göre üç tipte sınıflandırılmıştır: infantil, juvenil ve erişkin. Juvenil tip ve yetişkin tip, geç başlangıçlı olarak bilinir. Infantil SH'nın başlıca klinik özellikleri nöbet, kas güçsüzlüğü, hipotoni, gelişimsel gecikme ve gerileme, hiperakuzi ve oftalmolojik muayenede kiraz kırmızısı noktalarıdır (99).

Daha önce belirtildiği gibi, GM2 gangliosidoz için etkili bir tedavi yoktur. Ancak ERT, substrat azaltma tedavisi, şaperon tedavisi, HKHT ,nöral kök hücre tedavisi gibi yöntemler çeşitli çalışmalarda araştırılmaktadır (94).

2.7.Mukolipidozlar

Mukolipidozlar (ML), lizozomlarda artan depolama materyallerine dahil olmaları nedeniyle LDH olarak sınıflandırılır ve insidansı yaklaşık her 7000 doğumda 1'dir. ML'li hastalar, vücutlarının yeterli enzim üretmediği veya bazı durumlarda etkisiz enzim formları ürettiği, vücuttaki çeşitli dokuların hücrelerinde depolama malzemelerinin birikmesine ve organ hasarına neden olan genetik bir kusurla doğarlar. ML hastalarında moleküller beyinde, iç organlarda ve kas dokusunda olduğu kadar kemikte de birikerek mental retardasyona, iskelet deformitelerine ve karaciğer, dalak, kalp ve akciğerler gibi hayati organların fonksiyon bozukluğuna neden olur. Eksik veya mutasyona uğramış enzim(ler)e göre sınıflandırılan dört tip ML vardır (100).

2.7.1. Mukolipidoz tip I

Mukolipidoz tip I (sialidoz) α -N-asetil nöraminidaz-1 eksikliği sonucu oluşur. NEU genindeki mutasyonların neden olduğu OR geçişli bir LDH'dır. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki şekli vardır. Tip I sialidoz daha hafif klinik bulguları olan ve başlangıç yaşı geç olan form iken, tip II sialidoz kaba yüz görünümü, organomegali, dizostosis multipleks ve ağır mental retardasyon gibi bulgulara sahiptir (101).

2.7.2. Mukolipidoz tip II

I-hücre hastalığı olarak da adlandırılan mukolipidoz tip II (ML II), nadir görülen bir doğuştan metabolizma hatasıdır. ML II'de biyokimyasal kusur, lizozomal enzimatik öncülere mannoz-6-fosfatın eklenmesini kolaylaştıran ve bunların lizozomlara uygun şekilde taşınmasına izin veren N-asetilglukozaminil-1-fosfotransferaz enzimindeki eksikliktir. Bu eksikliğe kromozom 12q23.3 üzerinde bulunan GNPTAB genindeki mutasyonlar neden olur (102).

2.7.3. Mukolipidoz tip III

Mukolipidoz tip III (ML III), üridin 5-difosfat-N asetilglukozamin: lizozomal hidrolaz N-asetil-1 fosfotransferaz veya UDP-GlcNAc 1-fosfotransferaz eksikliğinden kaynaklanan, nadir görülen OR geçişli bir hastalıktır. Klinik belirtiler, gelişimsel gecikme, kısa boy ve diğer yapısal anormallikleri içerir. KTS, pençe el deformiteleri, tetik parmaklar ve pençe ayak parmakları gibi daha az yaygın klinik özellikler de bildirilen semptomlar arasındadır (103).

2.7.4. Mukolipidoz tip IV

Mukolipidoz tip IV (ML IV), psikomotor gerilik ve kornea opasiteleri, retinal dejenerasyon ve şaşılık dahil olmak üzere oftalmolojik anormallikler ile karakterize nörodejeneratif bir lizozomal depo bozukluğudur (104). MCOLN1'deki mutasyonlar bu hastalığa neden olur ve ilk 2000 yılında tanımlanmıştır. Bu gen, kalsiyum, sodyum, potasyum ve demiri taşıyan geç endozomlarda ve lizozomlarda bulunan katyonik bir kanal olan mukolipin-1'i kodlar (19).

2.8. Oligosakkaridozlar

2.8.1. α - mannosidoz

Bu hastalık lizozomal α -mannosidaz enziminin eksikliği neden olan gen mutasyonları sonucu oluşan OR geçiş gösteren lizozomal depo hastalığıdır. Enzim eksikliğine bağlı olarak lizozomların içinde oligosakkaridlerin birikmesi sonucu klinik özellikleri ortaya çıkar. Pankreastaki epitelyumlarda, nöronlarda, böbrekteki endotel hücrelerinde depo materyali olan oligosakkaridler görülür (11).

Çocuklar genellikle görünüşte normal doğarlar ve durumları giderek kötüleşir. Alfa-mannosidoz, klinik özellikler olarak mental retardasyon, işitme kaybı, iskelet deformiteleri, MSS tutulumu ve immün defektler gösteren ilerleyici bir hastalıktır. 3 tipe ayrılmıştır. Tip 1, 10 yaşından sonra klinik olarak tanınan, iskelet anormallikleri olmayan ve çok yavaş progresyon gösteren hafif bir formdur; Tip 2, klinik olarak 10 yaşından önce tanınan, iskelet anormallikleri ve 20-30 yaşlarında ataksi gelişimi ile yavaş ilerleme gösteren orta dereceli bir formdur; Tip 3, birincil MSS tutulumu veya miyopati den erken

ölüme yol açan, iskelet anormallikleri ve bariz progresyon ile hemen tanınan ciddi bir formdur. ERT şu anda alfa-mannosidoz dahil olmak üzere lizozomal depo hastalığı için en etkili tedavidir (105).

2.8.2. b-mannosidoz

Lizozomal b-mannosidaz aktivitesinin eksikliği, bir oligosakkarit katabolizması bozukluğu olan b mannosidoza yol açar. b-mannosidazı kodlayan MANBA geni, insan kromozomu 4q22-25.2 ile eşlenmiştir. Bu gendeki mutasyonlar hastalığa neden olur. Lizozomal b-mannosidaz, glikoproteinlerin N-bağlı oligosakarit kısımları için bozunma yolundaki son ekzoglikozidazdır. Enzim, disakkarit Man(b/4)GlcNAc'nin b-mannozit bağlantısını parçalar. Enzimdeki bir kusurun bir sonucu olarak, disakkarit Man(b/4)GlcNAc lizozomlarda birikir ve ayrıca b-mannosidoz teşhisi konan hastaların idrarında da bulunabilir (106).

Hastalık, işitme kaybı ve konuşma bozukluğu, hipotoni, epilepsi ve periferik nöropati dışında çeşitli derecelerde zihinsel geriliği içeren bir dizi nörolojik tutulumla ilişkilidir. Diğer klinik semptomlar anjiyokeratom, yüz dismorfizmi ve iskelet anormallikleridir (107).

2.8.3. Fukosidoz

Fukozidoz, kromozom 1p36.11 üzerinde lokalize olan FUCA1 genindeki patojenik varyantların neden olduğu bir lizozomal depo hastalığıdır. Mutasyonlar, hemen hemen tüm hastalarda α -L-fukosidaz eksikliği ile sonuçlanır. Hidrolitik enzim eksikliğinin bir sonucu olarak, N- ve O-glikosilproteinlerin eksik katabolizması, çeşitli dokularda ve idrarda fukoz içeren glikolipidlerin ve glikoproteinlerin birikmesine neden olur. Özellikle glikolipidler karaciğerde birikir (108).

Fukozidoz, hızlı şekilde ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Klinik özellikleri şunlardır: ilerleyici zeka geriliği ve nörolojik bozulma, kaba yüz, büyüme geriliği, tekrarlayan enfeksiyonlar, dizostoz multipleks, anjiyokeratom, HSM. İki klinik alt tipe ayrılır. Tip 1, 1 veya 2 yaşlarında nörolojik fonksiyonların genel olarak bozulduğu şiddetli infantil form olarak tanımlanır. Tip 2 daha hafif bir formdur; semptomlar aşamalı olarak ortaya çıkar ve hastalar yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında hayatta kalır (107).

Tedavide semptomlara yönelik destekleyici tedavi yapılmaktadır. HKHT, ERT ise diğer tedavi seçeneklerindendir (108).

2.8.4. Schindler Hastalığı

a-N-Asetilgalaktosaminidaz (a-NAGA) eksikliği (Schindler/Kanzaki hastalığı), erken başlangıçlı nöroaksonal distrofi (Schindler hastalığı) ve geç başlangıçlı anjiyokeratoma corporis diffusum (Kanzaki hastalığı) gibi geniş bir spektruma sahip, klinik ve patolojik olarak heterojen bir genetik hastalıktır (109). Schindler Hastalığı ilk olarak 1987'de Detlev Schindler ve meslektaşları tarafından, a-NAGA eksikliğinin neden olduğu derin zihinsel engelli, nöbetler, körlük ve dekortik postürleri olan iki Alman kardeşin olduğu çalışmada bildirilmiştir (19).

3 ana fenotipi vardır: Schindler hastalığı tip I, infantil başlangıçlı nöroaksonal distrofi; tip II, erişkin başlangıçlı hafif zihinsel engelli bir bozukluk ve hafif ila orta nörolojik tutulumun eşlik ettiği orta dereceli bir fenotipli tip III (19).

2.9.Lipid Depo Hastalıkları

2.9.1.Wolman Hastalığı

Lizozomal asit lipaz (LAL) eksikliği, şiddetli (Wolman hastalığı) ve zayıflatılmış (Kolesterol ester depo hastalığı) alt tipini kapsayan bir metabolik depolama bozukluğudur; her ikisi de OR özellikler olarak kalıtılır (110). Wolman hastalığı (WH) nadirdir ve 1/100.000 den daha az oranda meydana geldiği tahmin edilmektedir (111).

Klinik özellikler, ağırlıklı olarak karaciğerde, vasküler ve retiküloendotelial sistemde kolesterol esterler ve trigliserit birikiminin bir sonucu olarak hepatik disfonksiyon ve dislipidemi kombinasyonunu içerir. Karaciğer yetmezliği ve/veya ateroskleroz nedeniyle önemli morbidite ortaya çıkabilir; kısmen altta yatan gen kusurunun ciddiyeti ve buna karşılık gelen enzim eksikliği ile ilgilidir (110). Hastalarda, bazı durumlarda hepatik fibrozis ve karaciğer yetmezliğine yol açan hepatomegali görülmüştür (14). WH, yaşamın ilk haftasında ortaya çıkar ve hızlı ilerleyen bir karaktere sahiptir. Kronik malnütrisyon, adrenal kalsifikasyon, steatore ve multiorgan yetmezliği gibi erken başlangıçlı ciddi bozukluklara yol açar. WH'li hastaların çoğu yaşamın ilk yılında ölür. Öte yandan

Kolesterol ester depo hastalığı, daha sonra (3-15 yaş arasında) ortaya çıkan bir formdur. Ayrıca hızlanmış ateroskleroz, hepatik steatoz, HSM ve dislipidemi dahil olmak üzere geniş bir klinik belirtiler yelpazesine yol açar (112).

Tanı, aynı kökenli gen kusurlarının analizi ile tamamlanan azalmış LAL enzim aktivitesinin gösterilmesine dayanır (110). Yüksek serum transaminazları, karaciğer fibrozu, siroz ve hepatomegali olan hastalarda LAL eksikliğinden şüphelenilmelidir. Hastalarda yüksek LDL-kolesterol, trigliseritler ve serum total kolesterol de mevcuttur (111).

Geç başlangıçlı lizozomal asit lipaz eksikliği olan hastalarda, az yağlı diyetler, statinler, ezetimib ve kolestiramin, dislipidemi ve daha az ölçüde karaciğer yetmezliğini tedavi etmek için kullanılmıştır (113). Bir rekombinant ERT olan Sebelipase alfa, hastalıkla ilgili belirteçlerdeki gelişmelerin ve en şiddetli vakalarda artan sağkalımı içeren klinik çalışmalarda klinik faydanın gösterilmesinin ardından düzenleyici onay aldı (110). HKHT da literatürde tanımlanmıştır (113).

2.9.2. Nöronal Seroid Lipofusinozis

Nöronal seroid lipofusinozlar (NSL'lar), bilişsel ve motor kapasitelerde ilerleyici bir düşüş, körlüğe dönüşen retinopati, değişken serebellar atrofi ve miyoklonik epilepsi ile karakterize edilen ve önemli ölçüde azalmış yaşam beklentisine yol açan lizozomal depo hastalıklarıdır. LDH ile uyumlu olarak, tanımlanmış NSL proteinlerinin çoğu lizozomlarda bulunur ve lipofuskin benzeri seroid lipopigmentler de lizozomlarda birikir (114). NSL insidansı ile ilgili ulusal raporlar 1:12.500 ile 1:100.000 arasında değişmektedir (115). Kesin altta yatan mekanizmalar belirsiz kalmasına rağmen, 13 farklı gende hastalığa neden olan mutasyonlar ortaya çıkarılmıştır: PPT1, TPP1, DNAJC5, CLN3, CLN5, CLN6, MFSD8, CLN8, CTSD, GRN, ATP13A2, CTSF ve KCDT7. Nadir bir konjenital formu (nöronal seroid lipofusinozis tip 10 hastalığı) olanlar hariç, NSL'li tüm hastalar, ilk semptomların başlangıcından önce normal bir psikomotor gelişime sahiptir. Çoğu hasta için hastalık başlangıç yaşı çocukluktur, ancak bazıları için 60 yaş veya üzeri olabilir. Klasik infantil (başlangıç yaşı 6-24 ay) ve geç infantil (2-5 yaş arası) fenotiplerdeki ilk belirtiler psikomotor gelişimin yavaşlaması, ardından hızla durma,

ardından kazanılmış psikomotor yeteneklerin ilerleyici kaybı,epilepsi ve görme kaybıdır (116).

Halihazırda bu ölümcül bozukluklar için tedavi seçenekleri olarak çeşitli terapötik stratejiler araştırılırken, şu anda NSL tip 2 hastalığının ilerlemesini etkili bir şekilde azalttığı gösterilen klinik olarak onaylanmış tek ilaç olan serliponaz alfa NSL tip 2 hastalığı olan hastaların beyin ventriküllerine aşılana bir lizozomal enzimdir. Nöronal seroid lipofusinozisin diğer formlarının tedavisine yönelik terapötik yaklaşımlar, immünosupresif ajanların uygulanmasını, çeşitli küçük moleküllerin kullanımını, kök hücre tedavisini ve gen tedavisini içerir (117).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Süresi

Bu araştırma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Beslenme ve Metabolizma poli/kliniğinde 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında lizozomal depo hastalıkları tanısı takip edilen hastalar üzerinde yapılan kesitsel tipte bir çalışmadır.

3.2. Çalışma grubu

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Beslenme ve Metabolizma poli/kliniğinde 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında lizozomal depo hastalıkları tanısı takip edilen 150 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur. Belirlenen süre boyunca ilgili poli/klinikte takip edilen 16 hastanın irdelenen parametrelerden %90'ından fazlasına ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Çalışma İzinleri

Çalışmanın yapılabilmesi için Erciyes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.02.2021 tarihinde toplanan Etik Kurul, Kayıt No :98 onay alınmıştır.

3.4. Çalışma Prosedürü

Çalışmaya dahil edilecek hastaların dosyaları sistem üzerinden tarandı. Çalışmada irdelenecek hastaların araştırılması için literatürden de faydalanılarak bir anket form oluşturuldu. Oluşturulan anket formunda hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanı alma yaşları, doğum yeri, tanısı, anne baba arası akrabalık durumu, enzim eksikliği, genetik sonucu, HKHT yapılması , yapıldıysa HKHT yapılma yaşı, ERT verilmesi, tipik yüz görünümü, göz bulgusu, işitme kaybı, nörolojik bulgu, endokrin bozukluk, hsm varlığı, cilt bulgusu, iskelet anomalisi, Enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) Z skoru değerleri, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (KR MR) bulgusu varlığı, batin ultrasonografi (USG) bulgusu varlığı, kardiyak bulgusu, geçirdiği operasyonlar gibi parametreler taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda yaş sınırlaması yapılmadı. Hastanın yaşı formun doldurulduğu gün itibariyle ay olarak hesaplandı.

Laboratuvar tetkikleri Erciyes Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Hastaların kemik mineral dansiteleri DEXA ile değerlendirildi. DEXA ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu ölçülmektedir (g/cm^2). Fakat DEXA sonuçları osteoporoz açısından değerlendirirken Z skorları kullanıldı. Z skoru hesaplanırken hastanın L1-L4 aralığındaki total kemik mineral yoğunluğundan alansal kemik mineral yoğunluğu değeri çıkarılarak yaşa göre standart sapmaya bölündü. DEXA Z skorları -1 ile +1 arasındaki hastaların kemik mineral yoğunluğu normal, -1 ile -2 arasında olanlar osteopenik, -2 ve altında olanlarda osteoporoz mevcut olarak değerlendirildi. DEXA incelemesi ERÜ Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Hologic QDR serisi X-Ray Bone Dansitometer cihazı (USA) kullanılarak yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (version 15.0) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ve uç (minumum-maksimum) değerleriyle sunuldu.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Beslenme ve Metabolizma poli/kliniğinde 01.01.2010 ile 31.12.2020 tarihleri arasında LDH tanısı ile takip edilen 150 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma grubunu oluşturan hastaların %58,0 (87)'ı erkek, %42,0 (63)'ü kız idi. Hastaların yaşları 7,20 – 912,0 ay arasında değişmekte olup ortalama $158,11 \pm 136,55$ ay idi. Çalışma grubundaki hastaların tanı alma yaşları 0,36 – 828 ay arasında değişmekte olup ortalama tanı alma yaşı $75,54 \pm 105,04$ ay idi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların 81 (%54.0)'inin anne ve babası arasında akrabalık bulunmakta idi. Hastalardan 120 (%80.9)'ünün doğum yeri İç Anadolu bölgesidir. Çalışma grubunu oluşturan hastaların bazı sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Çalışma grubunu oluşturan hastaların bazı sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı

	n	%
Cinsiyet		
Kız	63	42.0
Erkek	87	58.0
Anne ve baba arasında akrabalık varlığı		
Yok	69	46.0
Var	81	54.0
Bölgeler		
İç Anadolu Bölgesi	120	80.0
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	17	11.3
Doğu Anadolu Bölgesi	6	4.0
Yurt dışı	5	3.3
Marmara Bölgesi	2	1.3
	150	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları en sık üç hastalık sırasıyla %45,3 (68) Sfingolipidoz, %42 (63) MPS ve %5,3 (8) PH görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalıklar	n	%
Sfingolipidozlar	68	45.3
Mukopolisakkaridozis	63	42.0
Pompe Hastalığı	8	5.3
Glikoproteinazlar	2	1.3
Lipid Depo Hastalıkları	1	0.7
Diğer	8	5.3
	150	100.0

Tablo 5. Hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalıklar		n	%
Sfingolipidozlar		68	45.3
	Gaucher	8	11.8
	Fabry	15	22.1
	Krabbe	7	10.3
	Nieman pick	16	23.5
	MLD	12	17.6
	Sand off	4	5.9
	Tay Sach	6	8.8
Mukopolisakkaridozis		63	42.0
	MPS 1	8	12.7
	MPS 2	1	1.6
	MPS 3a	11	17.5
	MPS 3b	11	17.5
	MPS 3c	2	3.2
	MPS 4	14	22.2
	MPS 6	13	20.6
	MPS 7	1	1.6
	MPS 9	2	3.2
Glikojen Depo Hastalığı		8	5.3
	Pompe	8	100.0
Glikoproteinazlar		2	1.3
	Fukosidoz	2	100.0
Lipid Depo Hastalıkları		1	0.7
	Wolman	1	100.0
Diğer		8	5.3
		150	100.0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan %100'ünde tanı aldığı ilgili hastalık ile ilgili enzim eksikliğinin tespit edildiği saptanırken 45(%30) hastada ise ilgili genetik sonucun tespit edildiği saptandı.

Hastalardan 44 (%29,3)'üne ait DEXA değerlendirmesi bulunmaktadır. Hastalardan 12(%27,3)'sinde osteoporoz ve 13(%29,5)'ünde osteopeni saptanırken 19 (%43,2) hastanın DEXA sonuçları normal aralıklarda idi.

Hastalardan 57 (%38,0)'sinde tipik yüz görünümü bulunmaktadır. Bunlardan 53 (%92,9) hastada kaba yüz, 8 (%14,0) hastada basık burun, 3 (%5,3) hastada belirgin alın, 1 (%1,7) hastada dismorfik yüz görünümü, 1 (%1,7) hastada uzun filtrum ve 3 (%5,3) hastada ise düşük kulak görülmüştür.

Hastalardan 45 (%30,0)'inde göz bulgusu bulunmakta idi. Bu bulgular sırası ile 19 (%42,2) hastada korneal bulanıklık, 9 (%20) hastada kiraz kırmızısı leke, 4 (%8,9) hastada korneal distrofi, 3 (%6,7) hastada grimsi opasite ve 1 (%2,2) hastada da retinal dejenerasyon ve 7 (%15,5) hastada ise diğer göz bulguları gözlenmiştir.

Hastalardan 6 (%4)'sında endokrin bozukluk bulunmaktaydı. Bunlardan 3 (%50)'ünde hashimoto ve diğer 3 (%50)'ünde obezite sorunu var idi.

Hastalardan 8 (%5,33)' inde mongol lekesi, 5 (%3,33)'inde anjiokeratom ve 2 (%1,33) hastada ise cafeulatte bulunmakta idi.

Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların fizik muayene bulguları

Fizik muayene özellikleri	n	%
Tipik yüz görünümü		
Yok	93	62.0
Var	57	38.0
Göz bulgusu		
Yok	105	70.0
Var	45	30.0
İşitme kaybı		
Yok	114	76.0
Var	36	24.0
Nörolojik bulgu		
Yok	63	42.0
Var	87	58.0
Endokrin hastalık		
Yok	144	96.0
Var	6	4.0
HSM		
Yok	97	64.7
Var	53	35.3
Cilt Bulgusu		
Yok	135	90.0
Var	15	10.0
İnguinal herni		
Yok	143	95.3
Var	7	4.7
Umbilikal herni		
Yok	134	89.3
Var	16	10.7
Tenar atrofi		
Yok	146	97.3
Var	4	2.7
Hipertrikoz		
Yok	141	94.0
Var	9	6.0

Hastalardan 63 (%42,0)'ünde nörolojik bulgular bulunmaktadır. Hastaların %42,5 (37)'i nöbet geçirmekteydi. Hastalarda en sık görülen üç nörolojik bulgu sırası ile gelişim geriliği %48,3 (42) hastada, hipotoni %27,6 (24) ve spastisite %19,5 (17) hastada görüldü. Hastalarda tespit edilen nörolojik bulguların dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hastalarda tespit edilen nörolojik bulgular

Bulgular	n	%
Nöbet		
Yok	50	57.5
Var	37	42.5
Gelişim geriliği		
Yok	45	51.7
Var	42	48.3
Hipotoni		
Yok	63	72.4
Var	24	27.6
Sapastisite		
Yok	70	80.5
Var	17	19.5
Mental retardasyon		
Yok	60	69.0
Var	27	31.0
Myoklonus		
Yok	84	95.4
Var	4	4.6
Nöropati		
Yok	77	88.5
Var	11	11.5
Hiperakuzi		
Yok	84	95.4
Var	4	4.6
Makrosefali		
Yok	84	95.4
Var	4	4.6

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 64 (%42,7)'ünde iskelet anomalisi bulunmaktadır. En sık gözlenen üç iskelet anamolisi sırası ile %18,7 (28) kifoz, %18,0 (27) pectus carinatus ve %21,0 (21) hastada ise skolyoz tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tespit edilen iskelet anomalilerinin dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastalarda tespit edilen iskelet anomalilerinin dağılımı

İskelet anomalisi	n	%
Pectus carinatus		
Yok	123	82.0
Var	27	18.0
Pençe el		
Yok	137	91.3
Var	13	8.7
Kısa parmaklar		
Yok	130	86.7
Var	20	13.3
Dizostozis múltipleks		
Yok	134	89.3
Var	16	10.7
Pes varus		
Yok	144	96.0
Var	6	4.0
Kifo		
Yok	122	81.3
Var	28	18.7
Skolyoz		
Yok	129	86.0
Var	21	14.0
Genu valgum		
Yok	133	88.7
Var	17	11.3

Hastaların 93 (%62,0)'ünde kranospinal MR yöntemi ile görüntüleme, 59 (%39,3)'una Batın USG ve 103 (%68,7) hastaya ise ekokardiyografi (EKO) yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı

Tetkik	n	%
Kranio spinal MR		
Yok	57	38.0
Bulgu yok	17	11.3
Bulgu var	76	50.7
Batın USG		
Yok	91	60.7
Bulgu yok	17	11.3
Bulgu var	42	28.0
EKO		
Yok	47	31.3
Bulgu yok	24	16.0
Bulgu var	79	52.7

EKO bulgusu olan hastaların %73,5’inde kalp kapak hastalığı vardı. Hastaların %31,7’sinde aort yetmezliği (AY), %58,3’ünde mitral yetmezlik (MY), %16,5’inde triküspit yetmezliği (TY), %29,1’inde hem AY hem MY, %6,3’ünde ise AY, MY, TY birlikte mevcuttu. Hastaların %16,4’ünde sol ventrikül hipertrofisi mevcuttu. EKO bulgusu mevcut olan hastaların dağılımı Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Ekokardiyografi bulgusu mevcut olan hastaların dağılımı

EKO bulgusu	n	%
Kapak hastalığı		
Yok	21	26,5
Var	58	73,5
AY		
Yok	54	68,3
Var	25	31,7
MY		
Yok	33	41,7
Var	46	58,3
TY		
Yok	66	83,5
Var	13	16,5
LV Hipertrofisi		
Yok	66	83,6
Var	13	16,4

Hastaların 6 (%4,0)’sına HKHT yapılmıştır. HKHT yapılma yaşı 12,0 – 60,0 ay arasında değişmekte olup ortalama $34,0 \pm 18,06$ ay idi. HKHT yapılan 6 hastadan 5 (%83,3)’inin tanısı Sfingolipidoz iken 1 (%16,7) hastanın tanısı MPS idi. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı

Tedavi	n	%
Kemik iliği replasman tedavisi		
Yok	144	96.0
Var	6	4.0
Enzim replasman tedavisi		
Yok	91	60.7
Var	59	39.3
Herhangi bir nedenle semptomatik tedavi		
Yok	70	46.7
Var	80	53.3

Hastaların 54 (%36,0)'ü herhangi bir sebeple operasyon geçirmiştir. Bazı hastalar birden fazla operasyon geçirmiştir. Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı

Operasyonlar	n	%
İnguinal herni	10	6.7
Adenektomi	12	8.0
Vp şant	3	2.0
Vestibüler tüp	12	8.0
Karpal tünel	5	3.3
Skolyoz	2	1.3
Kardiyak operasyon	4	2.7
Diğer	26	17.3

Çalışma grubunu oluşturan hastaların kan değerlerinin dağılımı Tablo 13'te verilmiştir

Tablo 13. Hastaların kan sonuçları dağılımı

	Sfingolipidozlar Ort ±SS Min-maks	MPS Ort ±SS Min-maks	Glikojen depo Ort ±SS Min-maks	Glikoproteinazlar Ort ±SS Min-maks	Lipid depo Ort ±SS Min-maks	Diğer Ort ±SS Min-maks
AST n:139	71.25 ±107.25 10.0-568.0	42.22±82.72 2.0-651.0	396.14±437.94 71.0-1362.0	45.5±0.71 45.0-46.0	435.0	76.29±49.73 21.0-164.0
ALT n:139	34.47 ± 57.68 4.0-292.0	27.68±64.77 6.0-518.0	169.57±82.92 102.0-347.0	17.0±5.66 13.0-21.0	225.0	29.43±30.24 10.0-95.0
BUN n:140	13.62 ± 13.77 1.90-5.0	12.07±9.08 3.60-75.0	8.49±3.68 4.0-13.0	11.4±0.85 10.8-12.0	8.0	10.91±5.54 5.0-18.0
Kreatinin n:140	1.17 ± 3.16 0.08-21.8	0.40±0.15 0.14-8.14	0.38±0.13 0.22-0.60	0.26±0.03 0.24-0.28	0.40	0.41±0.22 0.14-0.72
Total protein n:131	6.63 ± 0.90 4.03-8.18	6.76±0.79 3.27-8.14	4.83±2.36 0.18-7.89	6.42	5.3	6.0±1.35 4.36-7.82
Albümin n:135	4.10 ± 0.75 2.23-5.51	11.72±57.28 1.72-448.0	3.21±1.42 0.31-5.05	4.50	2.10	3.64±1.01 2.60-4.95
CK n:115	123.17 ± 157.13 18.0-931.0	347.51±1026.09 30.0-6284	807.63±464.23 377.0-1749.0	57.0	39.0	104.67±90.49 13.0-259.0
Ckmb n:112	37.90 ± 19.22 12.0-102.0	49.61±38.72 13.0-171.9	77.0-31.96 34.0-122.0	52.0	30.0	32.2±10.38 20.0-47.0
Asitfosfataz n:79	11.67 ± 13.37 2.11-65.8	7.26±2.0 3.71-12.0	3.17			8.17±2.62 5.36-11.0
Ferritin n:92	218.86 ± 417.84 9.56-1703.0	77.44±112.54 6.88-494.0	34.97±24.25 9.9-58.3		1601.0	56.43±26.36 39.4-86.8
Hemoglobin n:117	39.19 ± 194.69 7.70-1416.0	12.97±1.63 7.9-16.8	14.0±3.92 10.9-1840	12.4	10.8	12.0±2.60 9.10-16.20
Alkalen fosfataz n:131	164.9 ± 79.69 50.0-404.0	211.56±120.52 42.0-582.0	264.5±225.57 105.0-424.0	106.0	98.0	378.29±451.89 121.0-1392.0

4.1. Sfingolipidozlar

Çalışma grubunda Sfingolipidoz tanısı olan 68 hasta bulunmaktaydı. Hastaların 37 (%54,4)'si erkek, 31 (45,6)'i kız idi. Yaşları 12,0 – 912,0 ay arasında değişmekte olup ortalama $185,51 \pm 182,65$ ay idi. Bu hastaların tanı alma yaşları 1,20 – 828,0 ay arasında değişmekte olup tanı alma yaş ortalaması $79,83 \pm 140,65$ ay idi. Hastaların 32'sinin anne-baba arasında akrabalık olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil edilen en sık üç sfingolipidoz hastalığı sırası ile %23,5 (16) NPH, %22,1 (15) FH ve %17,6 (12) MLD hastalığı idi. Sfingolipidoz tanılarının alt tiplerinin dağılımı Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Sfingolipidoz tanılarının alt tiplerinin dağılımı

Alt tipler	n	%
Gaucher	8	11.8
Fabry	15	22.1
Krabbe	7	10.3
Nieman pick	16	23.5
MLD	12	17.6
Sand off	4	5.9
Tay Sach	6	8.8
Toplam	68	45.3

Sfingolipidoz hastası olanların en sık doğum yeri İç Anadolu Bölgesi idi. Sfingolipidoz tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Sfingolipidoz tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı

Bölgeler	n	%
İç Anadolu Bölgesi	54	79.4
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	9	13.2
Doğu Anadolu Bölgesi	2	2.9
Yurt dışı	2	2.9
Marmara Bölgesi	1	1.5
Toplam	68	100.0

Sfingolipidoz tanısı alan hastalardan 1 (%1,5)'ine HKHT yapıldığı, 19 (27,9)'u ERT aldığı ve 40 (%58,8) hastanın herhangi bir nedenle semptomatik tedavi aldığı saptandı. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı

	n	%
KİT		
Yok	67	98.5
Var	1	1.5
Enzim replasman tedavisi		
Yok	49	72.1
Var	19	27.9
Herhangi bir nedenle semptomatik tedavi		
Yok	28	41.2

Sfingolipidoz tanısı alan hastaların 5 (%7,4)'inde tipik yüz görünümü, 17 (%25,0)'sinde göz bulgusu ve 8 (%11,8)'inde işitme kaybı olduğu saptandı. Kaba yüz görünümü 3 hastada gözlenmekte olup en sık gözlenen yüz görünümü idi. Sfingolipidoz tanısı olan 1 hasta obez idi. Sfingolipidoz tanısı olan 1 hastada inguinal herni bulunmaktaydı. Sfingolipidoz tanısı olan hastaların fizik muayene bulguları Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Sfingolipidoz tanısı olan hastaların fizik muayene bulguları

Tipik yüz görünümü	n	%
Yok	63	92.6
Var	5	7.4
Göz bulgusu		
Yok	51	75.0
Var	17	25.0
İşitme kaybı		
Yok	60	88.2
Var	8	11.8
Nörolojik bulgu		
Yok	27	39.7
Var	41	60.3
Endokrin hastalık		
Yok	67	98.5
Var	1	1.5
HSM		
Yok	49	72.1
Var	19	27.9
Cilt Bulgusu		
Yok	59	86.8
Var	9	13.2

Sfingolipidoz tanısı olan hastaların 41 (%60,3)'inin fizik muayenesinde nörolojik bulgusu olduğu tespit edildiği bildirilmiştir. Gözlenen en sık üç nörolojik bulgu sırasıyla 23 (%33,8) hastada nöbet geçirme, 16 (%23,5) hastada hipotoni ve 14 (%20,6) hastada ise gelişim geriliği olduğu saptandı. Tespit edilmiş olan nörolojik bulguların dağılımı Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Sfingolipidoz hastalarında tespit edilen nörolojik bulguların dağılımı

Nöbet	n	%
Yok	45	66.2
Var	23	33.8
Gelişim geriliği		
Yok	54	79.4
Var	14	20.6
Hipotoni		
Yok	52	76.5
Var	16	23.5
Spastisite		
Yok	56	82.4
Var	12	17.6
Mental retardasyon		
Yok	62	91.2
Var	6	8.8
Myoklonus		
Yok	64	94.1
Var	4	5.9
Nöropati		
Yok	60	88.2
Var	8	11.8
Hiperakuzi		
Yok	64	94.1
Var	4	5.9
Makrosefali		
Yok	67	98.5
Var	1	1.5

Çalışmaya dahil edilen sfingolipidoz hastalarından 9 (%13.2)'unda iskelet anomalisi bulunmaktadır. En sık gözlenen üç iskelet anamolisi sırası ile 3 hastada pes varus, 2 hastada pectus carinatus ve 2 hastada ise skolyoz tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen sfingolipidoz hastalarında tespit edilen İskelet anomalilerinin dağılımı Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Çalışmaya dahil edilen sfingolipidoz hastalarında tespit edilen İskelet anomalilerinin dağılımı

İskelet anomalisi	n	%
Yok	59	86.8
Var	9	13.2
Pectus carinatus		
Yok	66	97.1
Var	2	2.9
Pes varus		
Yok	65	95.6
Var	3	4.4
Kifo		
Yok	67	98.5
Var	1	1.5
Skolyoz		
Yok	66	67.1
Var	2	2.9
Genu valgum		
Yok	67	98.5
Var	1	1.5

Sfingolipidoz hastalarının 40 (%58.9)'ına kranospinal MR yöntemi ile görüntüleme, 33 (%48.5)'üne Batın USG ve 34 (%50.0) hastaya ise EKO yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı

Kranio spinal mr bulgusu	n	%
Çekilmemiş	28	41.2
Yok	8	11.8
Var	32	47.1
Batın USG		
Çekilmemiş	35	51.5
Yok	7	10.3
Var	26	38.2
EKO		
Çekilmemiş	34	50.0
Yok	13	19.1
Var	21	30.9

Hastaların 19 (%27,9)'u herhangi bir sebeple operasyon geçirmiştir. Bazı hastalar birden fazla operasyon geçirmiştir. Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı

	n	%
İnguinal herni	1	1.5
Adeneoktomi	1	1.5
Vp şant	2	2.9
Vestibüler tüp	2	2.9
Kardiyak ope	1	1.5
Diğer	15	22.1

Çalışma grubunda tespit edilen 15 Fabry hastasının 11 (%73,3)'i erkek, 4 (%26,7) hasta ise kız cinsiyette idi. Hastalardan 14'ünün doğum yeri İç Anadolu Bölgesi iken 1'inin doğum yeri ise Güney Doğu Anadolu Bölgesi idi. Hastaların 1'inin anne-babaları arasında akrabalık bulunmakta idi. Fabry hastalarının 12 (%80,0)'si ERT aldığı saptandı. Hastaların 8 (%53,3)'inde göz bulgusu, 2 hastada işitme kaybı, 8'inde nörolojik bulgu, 8'inde nöropati, 4 hastada cilt bulgusu, 1 hastada iskelet anomalisi bulunmaktaydı. Hastalardan 6'sında kraniospinal MR bulgusu, 4 hastada batın USG bulgusu ve 13 hastada ise EKO bulgusu saptandığı gözlenmiştir. Altı hastanın herhangi bir nedenle operasyon geçirdiği tespit edilmiştir. Çalışma sürecinde vefat eden hasta gözlenmemiştir.

4.2. Mukopolisakkoridozlar

Çalışma grubunda MPS tanısı olan 63 hasta bulunmaktaydı. Hastaların 36 (%57,1)'si erkek, 27 (42,9)'si kız idi. Yaşları 42,0 – 300,0 ay arasında değişmekte olup ortalama $149,90 \pm 69,22$ ay idi. Bu hastaların tanı alma yaşları 8,40 – 228,0 ay arasında değişmekte olup tanı alma yaş ortalaması $79,18 \pm 58,62$ ay idi. Hastaların 38'inin anne-baba arasında akrabalık olduğu saptandı.

Çalışmaya dahil edilen en sık MPS hastalığı sırası ile %22,2 (14) MPS tip IV, %20,6 (13) MPS VI hastalığı, %17,5 (11) MPS IIIA ve %17,5 (11) MPS IIIB hastalığı idi. MPS tanılarının alt tiplerinin dağılımı Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Mukopolisakkaridoz tanılarının alt tiplerinin dağılımı

Alt tipler	n	%
MPS 1	8	12.7
MPS 2	1	1.6
MPS 3a	11	17.5
MPS 3b	11	17.5
MPS 3c	2	3.2
MPS 4	14	22.2
MPS 6	13	20.6
MPS 7	1	1.6
MPS 9	2	3.2
Toplam	63	42.0

MPS hastası olanların en sık doğum yeri İç Anadolu Bölgesi idi. MPS tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı Tablo 23’te verilmiştir.

Tablo 23. MPS tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı

Bölgeler	n	%
İç Anadolu Bölgesi	51	81.0
Güneydoğu Anadolu Bölgesi	8	12.7
Doğu Anadolu Bölgesi	3	4.8
Yurt dışı	1	1.6
Marmara Bölgesi	0	0
Toplam	63	100.0

MPS tanısı alan hastalardan 5 (%7,9)’ine HKHT yapıldığı, 34 (%54,0)’ünün ERT aldığı ve 34 (%50.0) hastanın herhangi bir nedenle semptomatik tedavi aldığı saptandı. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 24’te verilmiştir.

Tablo 24. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı

KİT	n	%
Yok	58	92.1
Var	5	7.9
Enzim replasman tedavisi		
Yok	29	46.0
Var	34	54.0
Herhangi bir nedenle semptomatik tedavi		
Yok	29	46.0
Var	34	54.0

MPS tanısı alan hastaların 47 (%74,6)’sinde tipik yüz görünümü, 27 (%42,9)’sinde göz bulgusu ve 28 (%44.4)’inde işitme kaybı olduğu saptandı. MPS tanısı olan hastaların 46 (%73,0)’sında kaba yüz görünümü, 3 (%4,8)’ünde belirgin alın bulunmaktaydı. MPS tanısı olan hastalardan 3 (%4.8)’ünde hashimoto ve 2 (%3.2)’sinde obezite bulunmaktaydı.

MPS tanısı olan hastaların fizik muayene bulguları Tablo 25’te verilmiştir.

Tablo 25. MPS tanısı olan hastaların fizik muayene bulguları

Tipik yüz görünümü	n	%
Yok	16	25.4
Var	47	74.6
Göz bulgusu		
Yok	36	57.1
Var	27	42.9
İşitme kaybı		
Yok	35	55.6
Var	28	44.4
Endokrin hastalık		
Yok	58	92.1
Var	5	7.9
HSM		
Yok	32	50.8
Var	31	49.2
Cilt Bulgusu		
Yok	58	92.1
Var	5	7.9

MPS tanısı olan hastaların 38 (%60,3)'ünün fizik muayenesinde nörolojik bulgusu olduğu tespit edildiği bildirilmiştir. Gözlenen en sık üç nörolojik bulgu sırasıyla 24 (%38,1) hastada gelişim geriliği, 20 (%31,7) hastada mental retardasyon ve 11 (%17,5) hastada ise nöbet geçirme olduğu saptandı. Tespit edilmiş olan nörolojik bulguların dağılımı Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Mukopolisakkaridoz hastalarında tespit edilen nörolojik bulguların dağılımı

Nöbet	n	%
Yok	52	82.5
Var	11	17.5
Gelişim geriliği		
Yok	39	61.9
Var	24	38.1
Hipotoni		
Yok	62	98.4
Var	1	1.6
Spastisite		
Yok	59	93.7
Var	4	6.3
Mental retardasyon		
Yok	43	68.3
Var	20	31.7
Myoklonus		
Yok	63	
Var	0	
Nöropati		
Yok	61	96.8
Var	2	3.2
Hiperakuzi		
Yok	63	
Var		
Makrosefali		
Yok	60	95.2
Var	3	4.8

Çalışmaya dahil edilen MPS hastalarından 50 (%79,4)'ünde iskelet anomalisi bulunmaktadır. En sık gözlenen üç iskelet anamolisi sırası ile 26 (%41,3) kifoz, 21 (%33,3) hastada pectus carinatus ve 20 (%31,7) hastada kısa parmak olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen MPS hastalarında tespit edilen iskelet anomalilerinin dağılımı Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. Çalışmaya dahil edilen mukopolisakkaridoz hastalarında tespit edilen İskelet anomalilerinin dağılımı

Pectus carinatus	n	%
Yok	42	66.7
Var	21	33.3
Pençe el		
Yok	51	81.0
Var	12	19.0
Kısa parmaklar		
Yok	43	68.3
Var	20	31.7
Dizostozis múltipleks		
Yok	47	74.6
Var	16	25.4
Pes varus		
Yok	61	96.8
Var	2	3.2
Kifoz		
Yok	37	58.7
Var	26	41.3
Skolyoz		
Yok	45	71.4
Var	18	28.6
Genu valgum		
Yok	48	76.2
Var	15	23.8

MPS hastalarının 46 (%73,0)'sına kranospinal MR yöntemi ile görüntüleme, 22 (%34,9)'sine Batın USG ve 56 (%88,9) hastaya ise EKO yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. Hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı

Kranio spinal mr bulgusu	n	%
Mr çekilmemiş	17	27.0
Yok	6	9.5
Var	40	63.5
Batın USG		
çekilmemiş	41	65.1
Yok	7	11.1
Var	15	23.8
EKO		
Çekilmemiş	7	11.1
Yok	9	14.3
Var	47	74.6

Hastaların 34 (%54.0)'ü herhangi bir sebeple operasyon geçirmiştir. Bazı hastalar birden fazla operasyon geçirmiştir. Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı Tablo 29'da verilmiştir.

Tablo 29. Hastaların geçirdikleri operasyon öykülerinin dağılımı

Operasyonlar	n	%
İnguinal herni	9	14.3
Adenektomi	11	17.5
Vp şant	1	1.6
Vestibüler tüp	10	15.9
Karpal tünel	5	7.9
Skolyoz	2	3.2
Kardiyak operasyon	2	3.2
Diğer	11	17.5

4.3. Glikojen Depo hastalığı

Çalışma grubunda PH tanısı olan 8 hasta bulunmaktaydı. Hastaların 8 (% 100,0)'i erkekti. Yaşları 7,20 – 192,0 aya arsında değişmekte olup ortalama $50,55 \pm 63,63$ ay idi. Bu hastaların tanı alma yaşları 0,36 – 120,0 ay arasında değişmekte olup tanı alma yaş ortalaması $19,11 \pm 40,82$ ay idi. Hastaların 4'ünün anne-babaları arasında akrabalık saptandı.

PH olanların en sık doğum yeri İç Anadolu Bölgesi idi. PH tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı Tablo 30'da verilmiştir.

Tablo 30. PH tanısı alan hastaların doğum yerlerinin bölgelere göre dağılımı

Bölgeler	n	%
İç Anadolu Bölgesi	6	75.0
Doğu Anadolu Bölgesi	1	12.5
Marmara Bölgesi	1	12.5
Toplam	8	100.0

PH tanısı alan hastalardan HKHT yapılan hasta olmadığı saptandı. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 31’de verilmiştir.

Tablo 31. Hastaların aldıkları tedavilerin dağılımı

Enzim replasman tedavisi	n	%
Yok	4	50.0
Var	4	50.0
Herhangi bir nedenle semptomatik tedavi		
Yok	6	75.0
Var	2	25.0

PH tanısı alan hastaların 2 (%25,0)’sinde tipik yüz görünümü olduğu saptandı. PH tanısı alan hastaların 1 (%12,5)’inde kaba yüz görünümü bulunmaktaydı. Hastalar da herhangi bir göz bulgusu olmadığı ve işitme kaybı olmadığı saptandı. Hastalardan 1’inde HSM olduğu saptandı.

PH tanısı olan hastalardan 3 (%37,5)’ünde fizik muayenede nörolojik bulgu tespit edildiği saptandı. Tespit edilen nörolojik bulguların dağılımı Tablo 32’de verilmiştir.

Tablo 32. Pompe Hastalığı olan hastalarda fizik muayene ile tespit edilen nörolojik bulgular

Nöbet	n	%
Yok	7	62.5
Var	1	37.5
Gelişim geriliği		
Yok	7	62.5
Var	1	37.5
Hipotoni		
Yok	5	62.5
Var	3	37.5

Hastalardan 3 (%37,5)’ünde fizik muayene ile iskelet anomalisi tespit edildiği saptandı. Tespit edilen iskelet anomalileri 3 (%37,5) hastada pectus carinatus ve 1 (%12,5) hastada skolyoz gözleendiği saptandı.

PH hastalarının 4 (%50,0)'üne kranospinal MR yöntemi ile görüntüleme, 1 (%12,5)'ine Batın USG ve 7 (%87,5) hastaya ise EKO yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı Tablo 33'te verilmiştir.

Tablo 33. Hastaların kesin tanıları için yapılan ileri tetkiklerin dağılımı

Krania spinal mr bulgusu	n	%
Mr çekilmemiş	4	50.0
Yok	2	25.0
Var	2	25.0
Batın USG		
çekilmemiş	7	87.5
Yok	1	12.5
Var		
EKO		
Çekilmemiş	1	12.5
Yok	1	12.5
Var	6	75.0

PH tanısı ile takip edilen hastalar herhangi bir nedenle operasyon öyküsü bulunmadığı saptandı.

4.4. Mukolipidoz

Çalışma grubunda 5 (%3,2) mukolipidoz tanısı almış hasta bulunmaktaydı. Hastaların yaşları 48,0-240,0 arasında değişmekte olup ortalama $106,80 \pm 79,644$ ay idi. Bu hastaların tanı alma yaşları 12,0 – 144,0 ay arasında değişmekte olup tanı alma yaş ortalaması $50,40 \pm 53,93$ ay idi. Hastaların 3'ünün anne-baba arasında akrabalık olduğu saptandı. Hastalardan 4'ünün doğum yeri İç Anadolu Bölgesi'nde yer almaktayken 1'inin yurtdışı idi. Hastalardan 1'inde göz bulgusu, 2 hastada kaba yüz, 2 hastada nörolojik bulgu, 2 kişi de gelişim geriliği, 1 hastada cilt bulgusu, 1 hastada hipertrikoz bulunmakta idi. İki hastada iskelet anomalisi bulunmakta idi. Bunlar 1 pectus carinatus, 1 pençe el, 1 pes varus, 1 kifoz ve 1 genu valgum tespit edilmişti. Bir hastanın kranio spinal MR bulgusu, 3 kişi de EKO bulgusu bulunmaktaydı. Hastalardan 1'i kardiyak nedenli operasyon geçirmişti. Çalışma kapsamına alınan süre içinde 2 hastanın vefat ettiği saptandı.

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan 20 (%13,3)'sinin takip sürecinde öldüğü saptandı. Takip sürecinde ölen hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo 34'te verilmiştir.

Tablo 34. Takip sürecinde ölen hastaların tanılarına göre dağılımı

Hastalıklar	n	%
MPS 1	1	5.0
MPS 3b	2	10.0
MPS 6	1	5.0
Pompe	5	25.0
Gaucher	1	5.0
Wolman	1	5.0
Krabbe	2	10.0
Nieman pick	3	15.0
Sandhof	1	5.0
Diğer	3	15.0
Toplam	20	100.0

5. TARTIŞMA

Lizozomlar, çeşitli farklı hidrolazlar içeren sitoplazmik organellerdir. Bu hidrolazlardan birinin enzimatik aktivitesindeki genetik bir eksiklik, lizozomal degradasyon için amaçlanan materyalin birikmesine yol açacaktır. Bazen, lizozomal depolama, hidrolazlardan birinin enzimatik eksikliğinden değil, GM2 gangliosidozun AB varyantında olduğu gibi bir aktivatör proteinin eksikliğinden kaynaklanabilir (19).

LDH'lar lizozomun işlevini etkileyen kalıtsal (doğuştan) metabolizma hatalarıdır (1). Birçok tanınmış formu vardır ve bireysel olarak nadir olmakla birlikte, bunların birleşik prevalansının 8000 doğumda 1 olduğu tahmin edilmektedir (118). Bu bozukluklara, lizozomal glikosidazlar, proteazlar, integral zar proteinleri, taşıyıcılar, enzim değiştiriciler veya aktivatörler gibi lizozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar neden olur. Lizozomal genlerdeki mutasyonlar, kodlanmış proteinin işlevini etkiler, bu da lizozomal arızaya ve lizozom içinde kademeli olarak substrat birikmesine neden olur (1). LDH'lar kalıtsal bozukluklardır. Bazıları X bağlantılı olmasına rağmen, çoğu OR şekilde kalıtılır. Kusurlu enzim(ler)in substrat(lar)ı zamanla birikir ve bu materyalin aşırı hücresel depolanmasına ve sinir sistemi ile göz, kemik, kas ve retiküloendotelial sistemde işlev bozukluğuna yol açar. Hücresel süreçlerin bu tür bozulmaları nihayetinde hücre ölümüne ve organa özgü klinik belirtilere yol açar (18). LDH'ların üçte ikisinden fazlası MSS işlev bozukluğunu (ilerici bilişsel ve motor düşüş) içerir ve bu semptomlar genellikle hastaların kötü prognozu ile ilişkilidir (118). Çoklu organ ve sistemlerde substrat depolanmasının klinik sonucu, viseral, oküler, hematolojik,

iskeletsel ve nörolojik belirtilerin değişken birlikteliğidir ve farklı bozukluklar arasında kısmi fenotipik örtüşme vardır. Semptomlar değişken yaşlarda ortaya çıkabilir, bazı durumlarda utero veya yenidoğan döneminde (fetal hidrops gibi) başlayarak veya geç yetişkinlikte belirginleşebilir. Genel olarak, hastalıklar zamanla ilerler ve gelişir (3). LDH'ların belirti ve semptomları, hastalık tipine ve başlangıç yaşı gibi diğer faktörlere bağlı olarak değişir. Bazı LDH'lar, β glukuronidaz eksikliği gibi doğumda belirgindir veya infantil GM1-gangliosidoz, Krabbe hastalığı veya Tay-Sachs hastalığı gibi 2-6 aylıkken teşhis edilir. MLD gibi diğer LDH'lar, bazı MPS'lerde olduğu gibi geç bebeklik veya çocuklukta semptomatik hale gelir (18).

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde 2010-2020 yılları arasında lizozomal depo hastalıkları tanısı ile takip edilen hastaların klinik seyiri, laboratuvar değerleri, görüntüleme sonuçları, yaşam süreleri, nörolojik bulguları, göz bulguları, işitme kaybı mevcudiyeti, iskelet anomalisi mevcudiyeti, fizik muayene bulguları, anne baba arası akrabalık durumları, tanı alma yaşları gibi durumlar araştırılmıştır. Çalışmamızda bazı hasta verilerinin eksik olması nedeniyle bu bilgilerine ulaşılamayan 16 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. 150 hastanın (87 erkek, 63 kız) çalışmaya dahil edilmesiyle çeşitli bulgular elde edilmiştir.

Supriya ve ark. (119) Hindistan'da yapmış olduğu bir çalışmada LDH tanısı alan hastaların %38,3'ü kadın, %61,6'sı erkek olduğu bildirilmiştir. Koto ve ark. (120) Japonya'da 2021 yılında LDH tanısı alan hastalarda yapmış oldukları çalışmada ise erkek hasta oranı %62,9 olarak saptanmıştır (120). Whitley ve ark. (121) yaptığı çalışmada hastaların %64'ü erkek, Kısa ve ark. (122) MPS tanılı hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %63'ü erkek, Montano ve ark. (43) yaptığı çalışmada ise hastaların %52,7'sinin erkek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada literatürde olduğu gibi LDH tanılı hastaların çoğunluğunu erkekler oluştuyordu. Hastaların %58.0'ı erkek, %42.0'ı kız olduğu bildirilmiştir.

Özkaya ve ark. (12) yaptığı çalışmada akraba evliliğin yüksek olduğu ülkemizde LDH'ların sıklığının fazla olduğu bildirilmiştir. Köse ve ark. (123) 01.02.2015-01.02.2018 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yapmış oldukları

retrospektif çalışmada doğumsal metabolik hastalığı olan hastaların %57,6'sında ebeveynler arasında farklı derecelerde akrabalık tespit edilmiştir. Kısa ve ark. (122) yaptığı çalışmada ise hastaların %48'inin anne ve baba arasında akrabalık olduğu gösterilmiştir. Türkiye'de akraba evliliklerinin fazla olduğu göz önünde bulundurulursa çalışmamızda literatürle uyumlu olarak akraba evliliği oranı fazla olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %54.0'ünün anne ve babası arasında akrabalık bulunmaktaydı. Bu hastalıklar için akraba evliliğin önemli risk faktörü olduğunu bir kez daha gözler önüne sermekteydi.

Koto ve ark. (120) yaptığı çalışmada LDH tanılı hastaların ortalama tanı yaşının 235,2 ay olduğu belirtilmiştir. MPS I için hastaların ortalama yaşı ve ortalama tanı yaşı Hurler tipi için sırasıyla 153,6 ay ve 10,8 ay, Scheie tipi için 520,8 ay ve 334,8 ay olarak bildirilmiştir. Şiddetli MPS II tipi hastaların ortalama tanı yaşı 43,2 ay olarak bildirilmiştir. Montano ve ark. (43) yaptığı çalışmada MPS hastalarının ortalama tanı yaşı 56,4 ay , Kısa ve ark. (122) yaptığı çalışmada ise tanı yaşının 57,7 ay olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada tüm hastaların tanı alma yaşları 0.36 – 828 ay arasında değişmekte olup ortalama tanı alma yaşı 75,54 ay idi. MPS tanılı hastaların tanı alma yaşları 8,40 – 228.0 ay arasında değişmekte olup tanı alma yaş ortalaması 79,18 ay idi Ülkelerde tarama programlarının aynı olmaması ve çeşitli faktörlerin etkisiyle tanı alma yaşları arasında farklılıklar mevcuttu.

Japonyada 2021 yılında Koto ve ark. (120) yaptığı çalışmada LDH tanılı hastaların çoğunluğunu sfingolipidozların oluşturduğu, ikinci en sıklıktaki hastalığın MPS olduğu, MPS hastalarının içinde en sık görülen tipin %61,3 oran ile MPS tip 2 olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada fabry hastaları toplam hastaların %31ini oluşturmaktaydı ve en fazla orana sahip olduğu bildirilmişti. Avustralya'da Meikle ve ark. (124) LDH tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada Gaucher hastalığının en yaygın olanı ve bunu MPS I ve MLD izlediğini göstermişlerdir. Bülbül ve ark. (125) yaptığı çalışmada LDH tanısı alan hastaların %17,8'inin MPS, %73,2'sinin sfingolipidoz olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada LDH'larda en sık görülen iki grup literatürle uyumlu olarak sfingolipidozlar ve MPS olduğu gösterilmiştir. Çalışmada sfingolipidozlar %45.3 oranı ile en sık hastalık, %42.0 oranı ile MPS 2. en sık hastalıktı. Sfingolipidoz hastalarından en fazla orana sahip hastalık %23.5 oranı ile Nieman pick idi. MPS hastalarının ise % 38,2'si MPS tip 3 idi ve en fazla orana sahip olduğu bildirilmiştir.

Lizozomal hastalıkların tanısı dokularda, kan hücrelerinde veya fibroblast kültürlerinde enzim eksikliğinin belirlenmesi veya moleküler tanı yöntemleri ile konulabilir (125). Koto ve ark. (120) yaptığı çalışmada tanı yöntemine göre hastaların %84,5'i enzim aktivite analizi, %57,3'ü genetik test ile tanı konulduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak hastaların %100'ünde tanı aldığı hastalık ile ilgili enzim eksikliği tespit edilmiş olup %30,0'ında ise ilgili genetik sonucun tespit edildiği saptandı.

MPS tanılı hastalarda yüzde kabalaşma, en şiddetli fenotipe sahip hastalarda bariz bir özelliktir. Bu GAG birikiminin ve orofasiyal bölgede kusurlu iskelet yeniden şekillenmesinin bir sonucu olarak meydan gelir ve yaşamın ilk yılında ilerleyici olarak gelişir (32). Bülbül ve ark. (125) Kırıkkale'de LDH tanısı alan hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %39.7'sinde atipik yüz görünümü olduğu tespit edilmiştir. Wraith ve ark. (126) MPS II tanılı hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %98'inde tipik yüz görünümü tespit edilmiştir. Kısa ve ark. (122) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %96.3'ünde tipik yüz görünümü saptanmıştır. Er ve ark. (127) İzmir'de yaptığı çalışmada ise MPS hastalarının %82'sinde dismorfik yüz görünümü olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak tüm hastaların %38,0'ında tipik yüz görünümü bulunmaktadır. Mukopolisakkaridoz tanısı alan hastaların ise %74,6'sında tipik yüz görünümü olduğu saptanmıştır.

LDH'ları kardiyovasküler sistem gibi farklı vücut organlarını veya sistemlerini etkileyebilir (11). Kardiyak belirtiler MPS I hastalarında sık görülür ve yaş ilerledikçe klinik kötüleşir. Bu hastalarda aritmi, kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kapak hastalığı, pulmoner ve sistemik hipertansiyon ve kor pulmonale oluşabilir (32). Pompe hastalığında enzim eksikliğinin sebep olduğu birden fazla dokuda lizozomal glikojen birikimi olur, birçok sistem bu birikimden etkilenir. Kalp kaslarının ciddi şekilde etkilendiği belirtilmiştir (55). Mueller ve ark. (128) İsviçre'de yaptığı bir çalışmada çeşitli LDH olan çocuk ve genç erişkinlerde kalp hastalığı oranları araştırılmıştır. Hastaların %49'unda kalp üfürümü, %59'unda kalp kapak hastalığı, %29'unda kısa PR aralığı olduğu bildirilmiştir. Wraith ve ark. (126) yaptığı çalışmada MPS II hastalarında EKO ile saptanan kardiyak anormalliklerin yaygın olduğu tespit edilmiştir. Kapakçıkların kalınlaşması ve sertleşmesi ile birlikte kapak tutulumu, genellikle mitral ve aort yetersizliğine ve/veya stenoza yol açtığı gösterilmiştir. 82 hasta

ile yapılan bu çalışmada hastaların % 72'sinde herhangi bir kardiyovasküler belirti/semptom olduğu, %53'ünde kapak hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Young ve ark. (129) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %91'inde kalp hastalığı olduğu tespit edildi. Forsha ve ark. (130) 87 pompe tanısı almış hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %10'unda kısa bir PR aralığı, %7'sinde sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. Babaoğlu ve ark. (131) yaptığı çalışmada MPS hastalarının tamamında mitral kapak, %36,3'ünde mitral kapak tutulumuna ilaveten aort kapak tutulumu ve %18,1 'inde ise ilaveten trikuspit kapak tutulumu olduğu saptanmıştır. Kısa ve ark. (122) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %59,3'ünde ekokardiyografik incelemesinde kalp tutulumu olduğu bildirilmiştir. Er ve ark. (127) yaptığı çalışmada MPS hastalarında ekokardiyografik değerlendirmede tüm hastalarda mitral kapak yetmezliği, hastaların %64'ünde aort kapak yetmezliği, %27'sinde trikuspit yetmezliği olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak LDH tanılı hastalarda enzim eksikliğine bağlı substrat birikiminin sonucu olarak kardiyak tutulumun yaygın olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 103 (%68,7) hastaya EKO yapılmıştır. 79 (%52,7) hastada eko bulgusu mevcuttu. Bu hastaların %73,5'inde kalp kapak hastalığı vardı. Hastaların %31,7'sinde aort yetmezliği (AY), %58,3'ünde mitral yetmezlik (MY), %16,5'inde triküspit yetmezliği (TY), %29,1'inde hem AY hem MY, %6,3'ünde ise AY, MY, TY birlikte mevcuttu. Hastaların %16,4'ünde sol ventrikül hipertrofisi mevcuttu. Pompe hastalarının % 33,3 ünde hipertrofik kardiyomiopati mevcuttu. Mukopolisakkaridoz tanısı alan hastaların %74.6'ünde, sfingolipidoz tanısı alan hastaların %30.9'unda, glikojen depo hastalığı olan hastaların ise %75,0'ında EKO bulgusunun olduğu bildirilmiştir.

Tüm MPS tiplerinde oküler patolojiler siktir ve genelde görme bozukluğu ile sonuçlanır. Kornea opasifikasyonu, retinopati ve artmış göz içi basıncı gibi oküler komplikasyonlar gelişir (29). Zamanında tedaviyi teşvik etmek ve daha iyi bir sonuç elde etmek için, MPS'li birçok çocukta hastalığın oldukça erken döneminde ortaya çıkan tipik oküler özellikleri tanımak ve değerlendirmek son derece önemlidir. Bunlara kornea bulanıklığı, oküler hipertansiyon/glokom, retina dejenerasyonu, optik disk şişmesi ve optik sinir atrofisi dahildir. Diğer semptomlar, psödo-egzoftalmi, ambliyopi, şaşılık ve gözlük düzeltilmesi gerektiren büyük kırma kusurlarını içerir (132). Wasielica-Poslednik ve ark. (133) yaptığı çalışmada LDH hastalarının %40'ında kornea bulanıklığı olduğu tespit

edilmiştir. Del Longo ve ark. (134) yaptığı çalışmada MPS hastaların yaklaşık %70'inde kornea bulanıklığı tespit edilmiştir. Javed ve ark. (135) MPS hastalarındaki çalışmasında kornea bulanıklığı oranı % 29 olarak bildirilmiştir. Kısa ve ark. (122) MPS hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %29,6'sında kornea opasitesi olduğu bildirilmiştir. Gahramanova ve ark. (136) yaptığı çalışmada bilateral ilerleyici görme kaybı olan 20 yaşındaki kadın hastada, bilateral maküler kiraz kırmızısı benekler saptandı ve daha sonra genetik analiz sonuçlarına göre olası geç başlangıçlı Tay-Sachs hastalığı tanısı konulduğu bildirilmiştir. Pralapakorn ve ark. (137) pompe hastalarında yaptığı çalışmada % 46 hastada iki taraflı pitoz, %23 şaşılık, %62 miyopi ve %69 astigmatizma olduğu belirtilmiştir. Low ve ark. (138) fabry hastalarında yaptığı çalışmada ise hastaların %27,7'sinde bulanık veya çift görmeye neden olan bazı ekstraoküler göz hareketleri olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların %30,0'ında göz bulgusu bulunmaktaydı. Bu bulgular sırası ile hastaların %42,2'sinde korneal bulanıklık, %20'sinde kiraz kırmızısı leke, %8,9'unda korneal distrofi, %6,7'sinde grimsi opasite ve %2,2'sinde retinal dejenerasyon ve %15,5'inde ise diğer göz bulguları gözlenmiştir. MPS tanısı alan hastaların %42,9'unda, sfingolipidoz tanısı alan hastaların ise %25,0'ında göz bulgusu tespit edilmiştir. Hastalardaki göz bulgularının çeşitliliği nedeniyle oranlar farklı olsada literatürle uyumlu olarak LDH'larda göz anormalliklerinin olduğu aşıkardı.

LDH'da enzim eksikliklerine bağlı olarak çoklu organ ve sistemlerde substrat depolanması meydana gelir ve bunun sonucu olarak visceral, oküler, hematolojik, iskeletsel ve nörolojik belirtilerin değişken birlikteliği ile oluşur (3). Genellikle ilerleyici nörodejenerasyonla birlikte MSS tutulumu, birçok LDH'da görülen morbidite ve mortalitenin büyük bir kısmından sorumludur. Mevcut tedaviler nörolojik semptomları önlemede veya düzeltmede başarısız olur (139). Birikme bebeklik döneminde başlar ve giderek kötüleşir, sıklıkla MSS dahil olmak üzere birçok organı etkiler. Etkilenen nöronlar apoptoz veya nekroz yoluyla ölebilir, ancak nöron kaybı genellikle hastalığın ileri evrelerinden önce meydana gelmez. MSS patolojisi zeka geriliğine, ilerleyici nörodejenerasyona ve erken ölüme neden olur (140). Bülbül ve ark. (125) LDH tanısı alan hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %35,8'inde mental retardasyon ve gelişim geriliği olduğu tespit edilmiştir. Benko ve ark. (141) tip 3 Gaucher hastalığı tanısı alan hastalarda yaptığı bir çalışmada hastaların %26,6'sında, sekonder jeneralizasyonu olan veya olmayan, progresif epileptik ensefalopatinin parçası olmayan bir fokal başlangıcı

düşündüren kısmi kompleks nöbetler olduğu belirtilmiştir. Fecarotta ve ark. (142) NPCH tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada nörolojik bulguların fazla olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %55'inde distoni, %50'sinde dizartri, %43'ünde yürüme anormallikleri, %41'inde dismetri olduğu saptanmıştır. Shapiro ve ark. (121) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %43'ünde kognitif bozukluk olduğu saptanmıştır. Fan ve ark. (143) yaptığı çalışmada ise MPS hastalarının %62,5'inde kognitif bozukluk olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak hastaların %42.0'ında nörolojik bulgular bulunduğu belirtilmiştir. Hastaların %42,5'i nöbet geçirmekteydi. Hastalarda en sık görülen üç nörolojik bulgu sırası ile gelişim geriliği %48.3 hastada, hipotoni %27.6 ve spastisite %19.5 hastada görüldüğü saptanmıştır. MPS tanısı olan hastaların %60,3'ünün fizik muayenesinde nörolojik bulgusu olduğu bildirilmiştir. Gözlenen en sık üç nörolojik bulgu sırasıyla %38,1 hastada gelişim geriliği, %31,7 hastada mental retardasyon ve %17,5 hastada ise nöbet geçirme olduğu saptandı. Sfingolipidoz tanısı olan hastaların %60,3'ünün fizik muayenesinde nörolojik bulgusu olduğu tespit edildiği bildirilmiştir. Gözlenen en sık üç nörolojik bulgu sırasıyla %33,8 hastada nöbet geçirme, %23,5 hastada hipotoni ve %20,6 hastada ise gelişim geriliği olduğu saptandı. GDH tanısı olan hastaların %37,5'inde fizik muayenede nörolojik bulgu tespit edildiği saptandı.

Lizozomların içindeki substrat birikimi, bir dizi ikincil etkiyi başlatabilir ve sonuçta geri dönüşü olmayan hücre hasara, hücre ölümüne ve ayrıca organ disfonksiyonuna ve dejenerasyona yol açabilir (1). MPS hastaları genellikle iletim ve nörosensoriyel sağrlık yaşarlar. İşitme kaybı olabilir. En az yılda bir kez yapılan rutin kulak burun boğaz muayeneleri önerilir (28). FH'da belirgin renal ve kardiyak organ tutulumunun yanı sıra hastalar sıklıkla yüksek frekanslı işitme kaybı, tinnitus ve vertigo gibi vestibulokoklear semptomlardan şikayet ederler (144). Low ve ark. (138) fabry hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %90'ında işitme kaybı olduğu ve 44 yaşından büyük hiçbir hastada normal işitmenin olmadığı saptanmıştır. Shapiro ve ark. (121) yaptığı çalışmada MPS I hastalarının % 70'inde işitme kaybı mevcut olduğu bildirilmiştir. Köping ve ark. (144) Fabry hastalarında yaptığı çalışmada %35,1 hastada işitme kaybına rastlandığı tespit edilmiştir. Hajioff ve ark. (145) İngiltere'de yaptığı çalışmada hastalarının %27'sinde iki taraflı, %47'sinde tek taraflı yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı, %13'ünde tek taraflı orta kulak efüzyonları olduğu tespit edilmiştir. Sadece %20'si normal işitmeye sahip olduğu görülmüştür. Germain ve ark. (146) Fransa'da yaptığı çalışmada ise %54,5

oranında anormal işitme tespit edildi. Hastaların % 41,6'sında ilerleyici işitme kaybı ve %32'sinde ani sağırılık görüldü. Van Capelle ve ark. (147) yaptığı çalışmada pompe hastalarının %45,8'inde işitme kaybı olduğu saptanmıştır. Murgasova ve ark. (148) 2020'de yaptığı çalışmada MPS hastalarının %90'ında en az bir KBB hastalığı tanısı olduğu bildirilmiştir. Hastaların %57'sine en az bir KBB ameliyatı yapıldığı ve %69'unda MPS tanısı konmadan önce gerçekleşmiş olduğu tespit edilmiştir. Wolfberg ve ark. (149) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %41'inde sensörinöral işitme kaybı olduğu saptanmıştır. Gültekin ve ark. (11) yaptığı çalışmada ise MPS tanılı hastaların %70'inde işitme kaybı olduğu görülmüştür. Montano ve ark. (43) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %50'sinin KBB operasyonu geçirdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %24,0'ında işitme kaybı olduğu görülmüştür. MPS tanısı alan hastaların %44,4'ünde işitme kaybı mevcuttu. Sfingolipidoz tanısı alan hastaların ise %11,8'inde işitme kaybı olduğu saptandı. Fabry hastalarında ise % 18,1 hastada işitme kaybı görülmüştür. Hastaların %8'inde KBB ameliyatı yapıldığı görülmüştür. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak LDH'larında işitme ile ilgili sorunların olduğu görülmüştür.

LDH tanısı alan hastalarda substrat depolanmasının klinik sonucu olarak farklı sistem bulguları ortaya çıkar. İskelet sistemi bulguları yaygındır (3). MPS'ler, katabolik lizozomal yollarda bir eksiklik ile karakterize edilen bir metabolik bozukluk ailesidir. Bunlar, geniş bir fenotip yelpazesinde ilerleyici hücresel, doku ve organ hasarına yol açan nadir, kalıtsal hastalıklardır. Geri dönüşü olmayan hasarları önlemek için erken teşhis önemlidir. Tipik belirti ve semptomlar torakolomber gibbus, kısaltılmış ve dolgun metakarpal kemikler, kalça displazisi, deforme olmuş kaburgalar ve oval omur gövdeleridir (150). White ve ark. (151) yaptığı çalışmada iskelet anormalliklerinin çoğu mukopolisakkarit bozukluğunun erken ve belirgin bir özelliği olduğu ve iskelet tutulumunun derecesi MPS alt tipleri arasında ve içinde değişiklik gösterdiği tespit edilmiştir. Çoğu hastanın, anormal şekilli omurlar ve kaburgalar, genişlemiş kafatası, spatula kaburgalar, hipoplastik epifizler, kalınlaşmış diyafizler ve mermi şeklindeki metakarplardan oluşan, disostoz multipleks olarak bilinen bir radyografik anormallikler kümesi sergilediği bildirilmiştir. Torakolomber kifoz veya gibbus deformitesinin genellikle önemli bir tanısal ipucu olduğu, kalça displazisi, genu valgum ve daha sonra hastalığın seyrinde yaşamı tehdit edebilen omurilik sıkışmasının bu hastalarda görüldüğü tespit edilmiştir. Bülbül ve ark. (125) LDH tanısı alan hastalarda yaptıkları çalışmada

hastaların %28,3'ünde disostoz multipleks olduğu tespit edilmiştir. Van Der Linden ve ark. (152) yaptığı çalışmada MPS'lerde en sık görülen kas-iskelet sistemi anomalileri araştırılmıştır. Hastaların %72'sinde odontoid hipoplazi, %81'inde torakolomber kifoz, %70'inde genu valgum olduğu tespit edilmiştir. Kısa ve ark. (122) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %74,1'inde kemik görüntülemeye disostoz multipleks saptanmıştır. Er ve ark. (127) İzmir'de yaptığı çalışmada MPS hastalarının %27'sinde kemik deformiteleri olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak çalışmaya dahil edilen hastaların %42,7'sinde iskelet anomalisi bulunmaktadır. En sık gözlenen üç iskelet anomalisi sırası ile hastaların %18,7'sinde kifoz, %18,0'ında pectus carinatus ve %21,0'ında ise skolyoz tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen MPS hastalarından %79,4'ünde iskelet anomalisi bulunmaktadır. En sık gözlenen üç iskelet anomalisi sırası ile hastaların %41,3'ünde kifoz, %33,3'ünde pectus carinatus ve %31,7'sinde kısa parmak olduğu saptanmıştır.

LDH'larda madde birikimi genellikle doğum öncesi dönemde başlasa da klinik bulgular bebeklik döneminde veya daha sonra yaş gruplarında görülür. Bu hastalıkların birçoğu ciddi iskelet deformiteleri, hepatosplenomegali, kalp ve solunum yetmezliği ve diğer birçok sistemin tutulumu etkisiyle ilerleyicidir. Yaş ilerledikçe patolojik semptomlar artar, hastaların yaşam kalitesi bozulur, kalıcı sekeller oluşur. Bu nedenle geri dönüşü olmayan hasara yol açmadan önce tanı koymak ve erken tedaviye başlamak önemlidir. (125).

Young ve ark. (129) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %95'inde umbilikal herni, %61'inde inguinal herni olduğu saptanmıştır. Kısa ve ark. (122) yaptığı çalışmada hastaların %33'ünde umbilikal/inguinal herni olduğu saptanmıştır. Er ve ark. (127) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %64'ünde umbilikal herni tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların %4,7'sinde umbilikal herni, %10,7'sinde inguinal herni bulguları görülmüştür. MPS hastalarının ise %14,3'ü inguinal herni nedeniyle opere olmuştur. Çalışmamızda literatürden farklı olarak umbilikal/inguinal herni oranları daha az saptanmıştır. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasının etken olabileceği düşünülmüştür.

MPS'ler, KTS dahil olmak üzere multisistem belirtileri olan bir grup nadir lizozomal depo hastalığıdır. Van Der Linden ve ark. (152) yaptığı çalışmada MPS tanılı hastaların %63'ünde KTS görüldüğü bildirilmiştir. Van Meir ve ark. (153) yaptığı çalışmada ise

hastaların %58'inde KTS tespit edilmiştir. Patel ve ark. (154) yaptığı çalışmada %50 hastada KTS nedeniyle operasyon yapıldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada literatürden daha az bir oranla hastaların %7,9'u karpal tünel sendromu nedeniyle opere olduğu saptanmıştır.

Bülbül ve ark. (125) Kırıkkale'de LDH tanısı alan hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %30,2'sinde HSM olduğu tespit edilmiştir. Kısa ve ark. (122) yaptığı çalışmada MPS tanılı hastaların %66,7'sinde HSM olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %35,3'ünde HSM olduğu saptanmıştır. Sfingolipidoz tanısı olan hastaların %27,9'unda HSM tespit edilmiştir. MPS tanılı hastaların ise %49,2'sinde HSM tespit edilmiştir.

Erken tanı ve HKHT veya ERT gibi tedavi seçenekleri ile LDH tanısı olan hastaların yaşam süreleri ve yaşam kaliteleri artırılabilir (133). Çoğu LDH'nın etkili tedavisi yoktur. HKHT ilk aşamada yapılan ve bazı lizozomal hastalıklarda başarılı olduğu gösterilen bir tedavi seçeneğidir. Fabry hastalığı, Gaucher hastalığı, MPS tip I-II IV ve VI tedavisi için şu anda ERT kullanılmaktadır. Özellikle klinik durumu hafif olan hastalarda rekombinant enzim ürünlerinin kullanımı ile birlikte morbidite belirgin şekilde azalmıştır (125). Braunlin ve ark. (155) yaptığı çalışmada insan rekombinant alfa-L-iduronidaz ile ERT, HKHT'nin risk/yarar oranının elverişsiz görüldüğü tip I MPS'li hastalar için alternatif bir tedavi olduğu tespit edilmiştir. Koto ve ark. (120) LDH tanısı olan hastalarda yaptığı çalışmada Klasik tip Fabry hastalığı, Hurler/Scheie ve Scheie tipleri MPS I, MPS II, GH ve PH olan hastaların %90'ından fazlası ERT aldığı bildirilmiştir. Öte yandan FH ve Hurler tip MPS I'nin heterozigot dişilerinde ERT yapılan hasta oranı yaklaşık %70 olduğu. MPS I ve II, MLD hastalarına HKHT yapıldığı bildirilmiştir. Kısa ve ark. (122) yaptığı çalışmada MPS hastalarının %33,3'üne ERT verildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %39,3'üne ERT verilmiştir. Hastaların %4'üne HKHT yapılmıştır. Hastaların %53,3'ü herhangi bir sebeple semptomatik tedavi almıştı. Bu tedaviler LDH tanısı alan hastalarda sıklıkla görülen nörolojik sistem ve kardiyovasküler sistem hastalıklarına yöneliktir.

Wraith ve ark. (126) MPS hastalarında yaptığı çalışmada KR MR görüntüleme taramaları yapılmış olup görünüşte normal entelektüel becerileri olan hastalarda bile, geniş beyaz cevher değişikliklerinin yanı sıra genişlemiş perivasküler boşluklarla birlikte, genellikle

büyük ölçüde anormal KR MR sonuçları tespit edilmiştir. Yazdanfard ve ark. (156) 2019'da yaptığı çalışmada fabry hastalarının başlangıç KR MR taramaları olduğu ve %25'inde Fabry ile ilgili anormallikler olduğu tespit edildi. Bu çalışmada tüm hastaların %50,7'sinde, MPS tanılı hastaların %47,1'inde, sfingolipidoz tanılı hastaların ise %63,5'inde kraniospinal MR bulgusunun olduğu tespit edilmiştir.

LDH'lar nadir gözlemlenmekte olup, farklı klinik bulgulara sahiptir. Bu çalışma tek merkezli ve bundan dolayı literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır. Covid-19 pandemisi ve farklı sebeplerden dolayı hastaların takip süreçlerini aksattıkları gözlemlenmiştir. Çok merkezli ve fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmaların literatüre daha fazla katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 150 hasta dahil edildi. Hastaların %58,0'ı erkek, %42,0'ı kız idi.
2. Çalışma grubundaki hastaların tanı alma yaşları 0,36 – 828 ay arasında değişmekte olup ortalama tanı alma yaşı $75,54 \pm 105,04$ ay idi.
3. Hastaların 81 (%54,0)'inin anne ve babası arasında akrabalık olduğu saptandı.
4. LDH tanısı alan hastalarda yapılan bu çalışmada, dahil edilen hastaların tanıları en sık üç hastalık sırasıyla %45,3 (68) Sfingolipidoz, %42 (63) Mukopolisakkaridozis ve %5,3 (8) Glikojen depo hastalığı görülmüştür.
5. En sık üç sfingolipidoz hastalığı sırası ile %23,5 (16) Nieman pick hastalığı, %22,1 (15) Fabry hastalığı ve %17,6 (12) MLD hastalığı idi.
6. Çalışmaya dahil edilen en sık mukopolisakkaridoz hastalığı sırası ile %22,2 (14) MPS 4, %20,6 (13) MPS 6 hastalığı, %17,5 (11) MPS 3a ve %17,5 (11) MPS 3b hastalığı idi.
7. Hastalardan %100'ünde tanısı ilgili hastalık ile ilgili enzim eksikliğinin tespit edildiği saptanırken 45(%30) hastada ise ilgili genetik sonucun tespit edildiği saptandı.

8. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 57 hastada tipik yüz görünümü olduğu görüldü. Mukopolisakkaridoz tanısı alan hastaların 47 (%74,6)'inde, sfingolipidoz tanısı alan hastaların 5 (%7,4)'inde tipik yüz görünümü olduğu görüldü.
9. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 45 (%30,0)'inde göz bulgusu bulunmaktaydı. Mukopolisakkaridoz tanısı alan hastaların 27 (%42,9)'nde, sfingolipidoz tanısı alan hastaların ise 17 (%25,0)'sinde göz bulgusu olduğu tespit edildi.
10. Hastalardan 63 (%42,0)'ünde nörolojik bulgular bulunmaktaydı. Hastaların %42,5 (37)'i nöbet geçirmekteydi. Hastalarda en sık görülen üç nörolojik bulgu sırası ile gelişim geriliği %48,3 (42) hastada, hipotoni %27,6 (24) ve spastisite %19,5 (17) hastada görüldü. Mukopolisakkaridoz tanısı olan hastaların 38 (60,3)'inin, sfingolipidoz tanısı olan hastaların 41 (60,3)'inin fizik muayenesinde nörolojik bulgusu olduğu tespit edildiği bildirilmiştir.
11. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 64 (%42,7)'ünde iskelet anomalisi bulunmaktadır. En sık gözlenen üç iskelet anamolisi sırası ile %18,7 (28) kifoz, %18,0 (27) pectus carinatus ve %21,0 (21) hastada ise skolyoz tespit edilmiştir. Sfingolipidoz hastalarından 9 (%13,2)'unda, mukopolisakkaridoz hastalarından 50 (%79,4)'sinde iskelet anomalisi bulunmakta olduğu saptandı.
12. Pompe hastalığı tanısı olan 8 hasta bulunmaktaydı. Hastaların 8 (% 100,0)'i erkekti. Yaşları 7,20 – 192,0 aya arsında değişmekte olup ortalama $50,55 \pm 63,63$ ay idi. Bu hastaların tanı alma yaşları 0,36 – 120,0 ay arasında değişmekte olup tanı alma yaş ortalaması $19,11 \pm 40,82$ ay idi
13. Çalışma grubunda 5 (%3,2) mukolipidoz tanısı almış hasta bulunmaktaydı. Hastaların yaşları 48.0-240.0 arasında değişmekte olup ortalama $106,80 \pm 79,644$ ay idi. Bu hastaların tanı alma yaşları 12,0 – 144,0 ay arasında değişmekte olup tanı alma yaş ortalaması $50,40 \pm 53,93$ ay idi.
14. Hastaların 6 (%4,0)'sına kemik iliği replasman tedavisi yapılmıştır.
15. Hastaların %39,3'üne enzim replasman tedavisi uygulanmıştır.
16. Hastaların 54 (%36,0)'ü herhangi bir sebeple operasyon geçirmiştir.

17. Hastaların %50,7'sinde kraniospinal mr bulgusu, %52,7'sinde ekokardiyografi bulgusu, %28,0'ında batın ultrasonografi bulguları görülmüştür.

18. Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan 20 (%13,3)'sinin takip sürecinde öldüğü saptandı



7. KAYNAKLAR

1. Platt FM, Davidson BL, Neufeld EF, et al. Lysosomal storage diseases.
2. Platt FM, Boland B, Spoel AC Van Der. Lysosomal storage disorders : The cellular impact of lysosomal dysfunction. 2012;199(5):723–34.
3. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal Storage Diseases : From Pathophysiology to Therapy. 2015;
4. Leal AF, Benincore-Flórez E, Solano-Galarza D, et al. Gm2 gangliosidosis: Clinical features, pathophysiological aspects, and current therapies. Int J Mol Sci. 2020;21(17):1–27.
5. Perera RM, Zoncu R. The Lysosome as a Regulatory Hub. Annu Rev Cell Dev Biol. 2016;32:223–53.
6. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. 2004;413–31.
7. De Duve C. Exploring cells with a centrifuge. Science (80). 1975;189(4198):186–94.
8. Kahn MF. De “l’épithélioma primitif de la rate” à la maladie de Gaucher, une thèse visionnaire? Rev Med Interne. 2007;28 Suppl 2:206–10.
9. Seranova E, Connolly KJ, Zatyka M, et al. Dysregulation of autophagy as a common mechanism in lysosomal storage diseases. Essays Biochem. 2017;61(6):733–49.
10. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Arch Dermatol Syph. 1898;43(1):187–200.
11. Depo L, Yap K, Ad K. Lizozomal Depo Hastalıkları , Mukopolisakkaridozlar ve Kardiyak Yapısal Tutulumlara Genel Bir Bakış. 2018;(July).
12. Özkaya B, Erbaş Canda E, Kalkan Uçar S. Lysosomal Lipid Storage Disease from the Perspective of General Pediatricians. J Pediatr Res. 2016;3(2):70–5.
13. Maegawa GHB. Lysosomal Leukodystrophies Lysosomal Storage Diseases Associated With White Matter Abnormalities. J Child Neurol. 2019;34(6):339–58.
14. Pastores GM, Wang RY. Lysosomal Storage Diseases. Swaiman’s Pediatr Neurol

- Princ Pract Sixth Ed. 2017;1270(1995):323–33.
15. Prinetti A, Prioni S, Chiricozzi E, et al. Secondary alterations of sphingolipid metabolism in lysosomal storage diseases. *Neurochem Res.* 2011;36(9):1654–68.
 16. Goyal M, Gupta A, Bhandari A, et al. Achondroplasia: Clinical, Radiological and Molecular Profile from Rare Disease Centre, India. *J Pediatr Genet.* 2021;
 17. Hakomori S itiroh. Traveling for the glycosphingolipid path. *Glycoconj J.* 2000;17(7–9):627–47.
 18. Boustany RMN. Lysosomal storage diseases - The horizon expands. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(10):583–98.
 19. Okada S. Lysosomal storage disease. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med.* 1995;53(12):2911–4.
 20. Dierks T, Schlotawa L, Frese MA, et al. Molecular basis of multiple sulfatase deficiency, mucopolipidosis II/III and Niemann-Pick C1 disease - Lysosomal storage disorders caused by defects of non-lysosomal proteins. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2009;1793(4):710–25. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.015>
 21. Çakar NE, Karaca M. Evaluation of Echocardiographic Findings of Mucopolysaccharidosis Cases. *Eur Arch Med Res.* 2019;35(3):167–9.
 22. Wraith JE. Mucopolysaccharidoses and mucolipidoses [Internet]. 1. baskı. C. 113, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2013. 1723–1729 s. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00042-3>
 23. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):476.-476.
 24. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004;144(5 SUPPL.):27–34.
 25. Zhou J, Lin J, Leung WT, et al. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9(1):P1–9.
 26. Williams N, Challoumas D, Ketteridge D, et al. The mucopolysaccharidoses. *Bone*

- Jt J. 2017;99B(9):1132–9.
27. Grosse SD, Lam WKK, Wiggins LD, et al. Cognitive outcomes and age of detection of severe mucopolysaccharidosis type 1. *Genet Med*. 2017;19(9):975–82.
 28. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: Management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19–29.
 29. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, et al. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(1):1–17.
 30. Khan SA, Sehat K, Calthorpe D. Cervical cord compression in an elderly patient with Hurler’s syndrome: a case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(16):313–5.
 31. Santamaria F, Andreucci M V., Parenti G, et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: Polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):743–9.
 32. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(3):489–506.
 33. Chen HH, Sawamoto K, Mason RW, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *J Hum Genet [Internet]*. 2019;64(11):1153–71. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s10038-019-0662-9>
 34. D’avanzo F, Rigon L, Zanetti A, et al. Mucopolysaccharidosis type II: One hundred years of research, diagnosis, and treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4).
 35. Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child*. 1993;69(3):403–6.
 36. Yogalingam G, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat*. 2001;18(4):264–81.
 37. Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, et al. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int*. 2015;57(3):331–8.
 38. Benetó N, Vilageliu L, Grinberg D, et al. Sanfilippo syndrome: Molecular basis,

- disease models and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):1–20.
39. White KK, Karol LA, White DR, et al. Musculoskeletal manifestations of sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis type III). *J Pediatr Orthop.* 2011;31(5):594–8.
 40. Joanna Jakobkiewicz-Banecka MG-CAKMMEPZB-MBBAWGW. GAG and MPS III. 2016;1393–409.
 41. Kong W, Yao Y, Zhang J, et al. Update of treatment for mucopolysaccharidosis type III (sanfilippo syndrome). *Eur J Pharmacol.* 2020;888(September).
 42. Gaffke L, Pierzynowska K, Piotrowska E, et al. How close are we to therapies for Sanfilippo disease? *Metab Brain Dis.* 2018;33(1).
 43. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):165–74.
 44. Yuskiv N, Higaki K, Stockler-Ipsiroglu S. Morquio B disease. Disease characteristics and treatment options of a distinct GLB1-related dysostosis multiplex. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):1–8.
 45. Tomatsu S, Montaña AM, Nishioka T, et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat.* 2005;26(6):500–12.
 46. Vi M. Disease name with synonyms. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;
 47. Tomanin R, Karageorgos L, Zanetti A, et al. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the ARSB gene. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1788–802.
 48. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):373–84.
 49. Walter-Nicolet E, Rakza T, Storme L, et al. A new case of mucopolysaccharidosis VII presenting as non immune hydrops fetalis. *Eur J Pediatr.* 2003;162(7–8):520–1.

50. Montañño AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*. 2016;53(6):403–18.
51. Tomatsu S, Montano AM, Dung VC, et al. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (sly syndrome). *Hum Mutat*. 2009;30(4):511–9.
52. Of A, Report C. C b m h d. 1996;1029–33.
53. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017;121(3):227–40. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
54. Philip L P, Keith H, J C, Colleen L M, et al. Partial Pyridoxine Responsiveness in PNPO Deficiency. *JIMD Rep*. 2012;4:113–6.
55. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):928–42.
56. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* [Internet]. 2008;372(9646):1342–53. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61555-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61555-X)
57. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, et al. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr*. 2000;137(2):283–5.
58. Bodamer OA, Dajnoki A. Diagnosing lysosomal storage disorders: Pompe disease. *Curr Protoc Hum Genet*. 2012;(SUPPL.75):1–6.
59. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, et al. Pompe disease: Pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(15):15856–74.
60. Santos R, Amaral O. Advances in sphingolipidoses: Crispr-cas9 editing as an option for modelling and therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23).
61. H. MM. Fabry's disease - A comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2014;64(2):189–94. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372233537%0Ahttp://jpma.org.pk/PdfDownload/5948.pdf>
62. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al. Fabry disease: Guidelines for the

- evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8(9):539–48.
63. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: A comprehensive review. *Adv Gauch Dis Basic Clin Perspect*. 2013;18(3):27–49.
 64. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology [Internet]*. 2017;22(2):65–73. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>
 65. Stirnemann JÔ, Belmatoug N, Camou F, et al. A review of gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):1–30.
 66. Regenboog M, Bohte AE, Somers I, et al. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Mol Dis [Internet]*. 2016;60:49–57. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2016.06.009>
 67. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher’s disease. *Lancet*. 2008;372(9645):1263–71.
 68. Kim YM, Shin DH, Park SB, et al. Case report of unexpected gastrointestinal involvement in type 1 Gaucher disease: Comparison of eliglustat tartrate treatment and enzyme replacement therapy. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):1–5.
 69. Biegstraaten M, Schaik IN, Aerts JMFG, et al. “Non-neuronopathic” Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):337–49.
 70. Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N. Gaucher disease: A review. *Rev Med Interne [Internet]*. 2019;40(5):313–22. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.012>
 71. Taddei TH, Dziura J, Chen S, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: Characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(3):291–300.

72. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C Disease definition. *Vanier Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2010;5:1–18. Available at: <http://www.ojrd.com/content/5/1/16>
73. Newton J, Milstien S, Spiegel S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. *Adv Biol Regul* [Internet]. 2018;70(August):82–8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2018.08.001>
74. Simonaro CM, Park JH, Eliyahu E, et al. Imprinting at the SMPD1 locus: Implications for acid sphingomyelinase- deficient Niemann-Pick disease. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):865–70.
75. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2017;120(1–2):27–33. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>
76. Wheeler S, Sillence DJ. Niemann–Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. *J Neurochem*. 2020;153(6):674–92.
77. Verot L, Chikh K, Freydière E, et al. Niemann-Pick C disease: Functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. *Clin Genet*. 2007;71(4):320–30.
78. Doco-fenzy M, Mauran P, Lebrun JM, et al. a Child With Marcus Gunn Phenomenon and Multiple Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet*. 2006;221(3):212–21.
79. Kwon JM, Matern D, Kurtzberg J, et al. Consensus guidelines for newborn screening, diagnosis and treatment of infantile Krabbe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1–10.
80. Bradbury AM, Bongarzone ER, Sands MS. Krabbe disease: New hope for an old disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2021;752:135841. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135841>
81. Ehmann P, Lantos JD. Ethical issues with testing and treatment for Krabbe disease. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(12):1358–61.
82. Yu FPS, Amintas S, Levade T, et al. Acid ceramidase deficiency: Farber disease

- and SMA-PME. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1–19.
83. Kolter T, Sandhoff K. Lysosomal glycosphingolipid storage diseases. *Neuroglycobiology (Molecular Cell Neurobiol.* 2009;
 84. Schuchman EH, Mitchell J, Solyom A. Morbidity and mortality associated with Farber disease and prospects for therapy. *Expert Opin Orphan Drugs* [Internet]. 2017;5(9):717–26. Available at: <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1359086>
 85. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva V V., et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med.* 2020;7(October):1–17.
 86. Van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;29(2):261–73. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.001>
 87. Beerepoot S, Nierkens S, Boelens JJ, et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: Current status and future perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–13.
 88. Rosenberg JB, Kaminsky SM, Aubourg P, et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *J Neurosci Res.* 2016;94(11):1169–79.
 89. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy an update. *Neuropediatrics.* 2010;41(1):1–6.
 90. Lang FM, Korner P, Harnett M, et al. The natural history of Type 1 infantile GM1 gangliosidosis: A literature-based meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2020;129(3):228–35.
 91. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: Review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):391–6.
 92. Suzuki Y. Chemical chaperone therapy for GM1-gangliosidosis. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(3):351–3.
 93. Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther.* 2018;18:68–89.

94. McColl B, Vadolas J. Animal models of β -hemoglobinopathies: Utility and limitations. *J Blood Med*. 2016;7:263–74.
95. Solovyeva V V., Shaimardanova AA, Chulpanova DS, et al. New approaches to Tay-Sachs disease therapy. *Front Physiol*. 2018;9(NOV):1–11.
96. Lew RM, Burnett L, Proos AL, et al. Tay-sachs disease: Current perspectives from australia. *Appl Clin Genet*. 2015;8:19–25.
97. Hussein N, Henneman L, Kai J, et al. Preconception risk assessment for thalassaemia, sickle cell disease, cystic fibrosis and Tay-Sachs disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(10).
98. Gaignard P, Fagart J, Niemir N, et al. Characterization of seven novel mutations on the HEXB gene in French Sandhoff patients. *Gene [Internet]*. 2013;512(2):521–6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2012.09.124>
99. Liu M, Huang D, Wang H, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Two Chinese Children with Infantile Sandhoff Disease and Review of the Literature. *J Mol Neurosci*. 2020;70(4):481–7.
100. Khan SA, Tomatsu SC. Mucopolidoses overview: Past, present, and future. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1–20.
101. Kilic M, Yildiz D, Özdemir O, ve ark. Tip II sialidoz: Bir vaka takdimi. *Cocuk Sagligi ve Hast Derg*. 2013;56(4):181–3.
102. Lin MHC, Pitukcheewanont P. Mucopolidosis type II (I-cell disease) masquerading as rickets: Two case reports and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1–2):191–5.
103. Smuts I, Potgieter D, Van Der Westhuizen FH. Combined tarsal and carpal tunnel syndrome in mucopolidosis type III: A case study and review. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1151:77–84.
104. Bach G. Mucopolidosis type IV. *Mol Genet Metab*. 2001;73(3):197–203.
105. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, et al. Alpha-mannosidosis: Therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1–11.
106. Molho-Pessach V, Bargal R, Abramowitz Y, et al. Angiokeratoma corporis

- diffusum in human β -mannosidosis: Report of a new case and a novel mutation. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(3):407–12.
107. Michalski JC, Klein A. Glycoprotein lysosomal storage disorders: α - and β -mannosidosis, fucosidosis and α -N-acetylgalactosaminidase deficiency. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 1999;1455(2–3):69–84.
 108. Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis—clinical manifestation, long-term outcomes, and genetic profile—review and case series. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1–23.
 109. Sakuraba H, Matsuzawa F, Aikawa SI, et al. Structural and immunocytochemical studies on α -N-acetylgalactosaminidase deficiency (Schindler/Kanzaki disease). *J Hum Genet*. 2004;49(1):1–8.
 110. Pastores GM, Hughes DA. Lysosomal acid lipase deficiency: Therapeutic options. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:591–601.
 111. Aguisanda F, Thorne N, Zheng W. Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. *Curr Chem Genomics Transl Med*. 2017;11(1):1–18.
 112. Gürbüz BB, Güney İ, Bulut FD, ve ark. A rare cause of hepatomegaly and dyslipidemia: Lysosomal acid lipase deficiency. *Turk J Pediatr*. 2020;62(5):831–5.
 113. Pericleous M, Kelly C, Wang T, et al. Wolman’s disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;2(9):670–9. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30052-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30052-3)
 114. Spitzer MS, Bartsch U. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Ophthalmologe*. 2021;118(2):96–7.
 115. Specchio N, Ferretti A, Trivisano M, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs* [Internet]. 2021;81(1):101–23. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01440-7>
 116. Mole SE, Anderson G, Band HA, et al. Clinical challenges and future therapeutic

- approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019;18(1):107–16. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30368-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30368-5)
117. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, et al. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs* [Internet]. 2019;33(4):315–25. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00620-8>
118. Schultz ML, Tecedor L, Chang M, et al. Clarifying lysosomal storage diseases. *Trends Neurosci* [Internet]. 2011;34(8):401–10. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2011.05.006>
119. Supriya M, De T, Christopher R. Age and gender-specific reference intervals for lysosomal enzymes in dried blood spot samples: A study in Indian population. *Clin Biochem* [Internet]. 2017;50(15):858–63. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.04.004>
120. Koto Y, Sakai N, Lee Y, et al. Prevalence of patients with lysosomal storage disorders and peroxisomal disorders: A nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2021;133(3):277–88. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.05.004>
121. Shapiro EG, Nestrasil I, Rudser K, et al. Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I : Age , severity , and treatment ☆. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2015;4–11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.002>
122. Kısa PT, Köse E, Ateşoğlu M, ve ark. Evaluation of Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Mucopolysaccharidosis Mukopolisakkaridoz Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin. 2017;4(2):59–62.
123. Kose M, Katip I, Kalkanli OH. Inborn errors of metabolism : a three-year experience Doğumsal Metabolik Hastalıklı Olgularda Üç Yıllık Deneyimimiz Inborn Errors of Metabolism : A Three-Year Experience. 2019;(January).
124. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *J Am Med Assoc*. 1999;281(3):249–54.
125. BÜLBÜL S, ÇELİK C, ALPCAN A. LİZOZOMAL Depo Hastalıkları:

Kırıkkale Üniversitesi Deneyimi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2020;22(2):310–3.

126. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267–77.
127. Er E, Canda E, Uçar SK, ve ark. Sendromu Tanılı Hastalarda Klinik Deneyim Clinical Experiments in Patients with Mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). 2016;3(2):82–5.
128. Mueller P, Attenhofer Jost CH, Rohrbach M, et al. Cardiac disease in children and young adults with various lysosomal storage diseases: Comparison of echocardiographic and ECG changes among clinical groups. *IJC Hear Vessel* [Internet]. 2013;2:1–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijchv.2013.10.002>
129. Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter ’ s syndrome : clinical delineation based on 31 cases. 1982;(Table I):828–36.
130. Forsha D, Li JS, Smith PB, et al. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2011;13(7):625–31.
131. Involvement C. Mukopolisakkaridozlarda Kardiyak Tutulum Cardiac Involvement in Mucopolysaccharidoses. 2010;48–51.
132. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50(SUPPL. 5):34–40.
133. Wasielica-Poslednik J, Politino G, Schmidtmann I, et al. Influence of corneal opacity on intraocular pressure assessment in patients with lysosomal storage diseases. *PLoS One*. 2017;12(1):1–17.
134. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: Diagnosis and treatment 11 Medical and Health Sciences 1113 Ophthalmology and Optometry. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2).
135. Javed A, Aslam T, Jones SA, et al. Objective quantification of changes in corneal clouding over time in patients with mucopolysaccharidosis. *Investig Ophthalmol*

- Vis Sci. 2017;58(2):954–8.
136. Gahramanova L, Galbinur T. DISORDER WITH MACULAR. 2019;1–3.
 137. Grace Prakalapakorn S, Proia AD, Yanovitch TL, et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51(6):355–9.
 138. Low M, Nicholls K, Tubridy N, et al. Neurology of Fabry disease. 2007;37:436–47.
 139. Saffari A, Kölker S, Hoffmann GF, et al. Linking mitochondrial dysfunction to neurodegeneration in lysosomal storage diseases. 2017;631–40.
 140. Bellettato CM, Scarpa M. Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. 2010;347–62.
 141. Benko W, Ries M, Wiggs EA, et al. The Saccadic and Neurological Deficits in Type 3 Gaucher Disease. 2011;6(7):1–9.
 142. Fecarotta S, Romano A, Casa R Della, et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. 2015;1–11.
 143. Fan Z, Styner M, Muenzer J, et al. Correlation of Automated Volumetric Analysis of Brain MR Imaging with Cognitive. 2010;1319–23.
 144. Köping M, Shehata-Dieler W, Schneider D, et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):1–9.
 145. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, et al. Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(8):787–94.
 146. Germain DP, Avan P, Chassaing A, et al. Erratum: Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: An investigation of twenty-two hemizygous male patients (*BMC Medical Genetics*). *BMC Med Genet*. 2004;5:1–10.
 147. Van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, et al. Hearing loss in Pompe disease revisited: Results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(5):597–602.

148. Lenka M, Michal J, Pavel J, et al. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020;135(May):110137. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110137>
149. Wolfberg J, Chintalapati K, Tomatsu S, et al. Hearing loss in mucopolysaccharidoses: Current knowledge and future directions. *Diagnostics*. 2020;10(8):1–18.
150. Villa M. B. Link , E. Miebach , T. Vetter, et al. Meurer Villa metabolica, Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz. 2008;24–30.
151. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. 2011;(June):26–33.
152. Linden MH Van Der, Kruyt MC. Orthopaedic management of Hurler ’ s disease after hematopoietic stem cell transplantation : a systematic review. 2011;657–69.
153. Leti Acciaro A, Pilla F, Faldini C, et al. The carpal tunnel syndrome in children. *Musculoskelet Surg*. 2018;102(3):261–5.
154. Patel P, Antoniou G, Clark D, et al. Screening for Carpal Tunnel Syndrome in Patients With Mucopolysaccharidosis. 2020;
155. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. for Mucopolysaccharidosis Type I. :7–9.
156. Yazdanfard PD, Madsen CV, Nielsen LH, et al. Significant hearing loss in Fabry disease: Study of the Danish nationwide cohort prior to treatment. *PLoS One*. 2019;14(12):2–13.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Merve BİNGİLİ'ye ait “**Lizozomal Depo Hastalığı Tanisi ile Takip Edilen Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi**” adlı çalışma jürimiz tarafından **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları** Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2021

JÜRİ

İmza

Başkan : Prof. Dr. Fatih KARDAŞ

Üye : Prof Dr. Hakan GÜMÜŞ.....

Üye : Doç.Dr. Ahmet ÖZDEMİR.....