



T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE 2000-2016 YILLARI ARASINDA TAKİP ETTİĞİMİZ
SANFİLİPPO SENDROMLU HASTALARIN TANI, BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER, TEDAVİ VE KLİNİK İZLEMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ

Dr. BİLGE NOYAN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2016



T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KLİNİĞİMİZDE 2000-2016 YILLARI ARASINDA TAKİP ETTİĞİMİZ
SANFİLİPPO SENDROMLU HASTALARIN TANI, BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER, TEDAVİ VE KLİNİK İZLEMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE GENETİK DANIŞMA VERİLMESİ

Dr. BİLGE NOYAN
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. H.NURSEL ELÇİOĞLU

İSTANBUL-2016

ÖNSÖZ

İyi bir Pediatri Hekimi olma sürecimde asistan hekim olarak görev aldığım, ilk göz ağrım Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin saygıdeğer hekimlerine ve hocalarıma,

Tüm asistanlığım boyunca bana gösterdiği özveri ve başta akademik çalışma düzeni ile yeni bir bakış açısı kazandıran, tez çalışmamda ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, bu aşamada yurt dışı tecrübem için beni sonsuz destekleyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleri ile çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın hocam, tez danışmanım Prof. Dr. H. Nursel Elçioğlu'na

Biricik çocuklarımızın, minicik bedenlerinin ellerimize emanet edildiği bu yüce mesleği hakkı ile yapabilmem aşamasında bana bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli tüm hocalarıma, Anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Gülnur Tokuç'a, uzman hekimlerimize ve gece gündüz birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımda bana hep destek olmuş olan, neredeyse tüm vaktimizi birlikte geçirdiğimiz eş kıdem arkadaşlarım, Dr. Ceren Bibinoğlu'na, Dr. Nicel Yıldız Silahlı'ya, Dr. Özlem Murzoğlu'na, Dr. Seda Aras'a ve Dr. Kamil Sharifov'a, Kıymetli arkadaşım, dostum Dr. Mine Önenerk'e,

Hayatımın her evresinde bana destek olan biricik aileme teşekkürü bir borç bilirim.

BİLGE NOYAN

EYLÜL-2016

ÖZET

Sanfilippo Sendromu (MPS tip III), otozomal resesif kalıtmımlı nadir bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik bulgular; ilk belirtiler genellikle oyun çocukluğunda olup gelişme geriliği, hiperaktivite, saldırganlık, ile başlayıp giderek artan nörokognitif bozulma ve mental detoriasyonla gider. Hastaların çoğu ikinci dekadta, bitkisel hayat sonrası kaybedilir. Hastalığın nedeni lizozomlarda katabolize olamayan heparan sülfatın ilerleyici olarak dokularda ve beyinde birikimidir. Sanfilippo sendromunun biyokimyasal tanısı; idrarda gag analizlerinde heparin sülfat atılımının gösterilmesi yanında lökositlerde veya fibroblastlarda ilgili lizozomal enzimin eksikliğinin gösterilmesi ile konur. İnsanda klinik tablonun benzer olmasına rağmen A, B, C ve D olmak üzere her biri farklı enzim kusurundan kaynaklanan dört ayrı tipi vardır. Dünyada doğan her 70.000 bebekten birinde Sanfilippo/MPS III tiplerinden biri bulunabilmektedir. Son zamanlarda hastalığı gösteren köpek ve farelerde ilave yeni bir E tipi tanımlanmış olmasına rağmen henüz insanda gösterilememiştir.

Bu çalışma ile Sanfilippo Sendromu tanısını koyduğumuz ve izlemine yaptığımız 18 hastamızın klinik veri bankasını oluşturup, hastalığın karmaşık klinik özellikleri, klinik izlem sonuçları ve fonksiyon kayıpları ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmiştir. 18 hastamızın, 6 tanesi MPS-3A (%33), 5 tanesi MPS-3B (%28), 6 tanesi MPS-3C (%33) tanılı olup 1 tanesi MPS-3D (%6) tanılıdır. Hastalarımız içinde sıklığı en çok olan MPS-3A ve MPS-3C'dir. Hastalarımız 16 farklı aileye mensup olup, 16 ailenin 14 tanesinde akraba evliliği mevcuttur (%87). Hastalığın ortalama tanı konulma yaşı 9.2, SD: ± 4 , olup en küçük yaş 1 (MPS-3B hastası), en büyük yaş ise 17'dir (MPS-3C). İlk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 10 hastamız ilk kez konuşmada gerilik (%59), 2 hastanın hiperaktivite (%11.5), 2 hastanın mental gerileme (%11.5), 2 hastanın işitme kaybı (%11.5) nedenleri ile tarafımıza başvurmuştur. Patolojik muayene bulgularının sıklığı değerlendirildiğinde, kaba yüz görünümü 15 hastada (%83), hipertrikoz 15 hastada (%83), makrosefali 15 hastada (%83), hepatomegali 14 hastada (%78), splenomegali 3 hastada (%16.6), inguinal herni 7 hastada (%61), iskelet tutulumu 14 (%78) hastamızda saptanmış olup, literatürde somatik bulguların daha az görüldüğu MPS tipi olarak belirtilen Sanfilippo Sendromunun; aslında

hastalığın ilerlemesi ile birlikte somatik bulgularının sık görülebileceği tespit edilmiştir. Hastalarımızın 14 tanesinde iskelet sistem tutulumu olup (%78), en sık MPS-3A (%83) ve MPS-3C (%83) hastalarında tespit edilmiştir. Klinikte gördüğümüz, eklem kontraktürleri, radyolojik olarak kendisini disostozis mütipleks yani, kraniumda kortikal kalınlaşma, kostal kalınlaşma, vertebral tutulum, parmak, metakarp kemiklerinde, asetabulumun ve femur başında düzensizlikler şeklinde gösteriyor olup görüntülemesi yapılan 10 hastanın 9'unda dizostozis mütipleks bulgusu tespit edilmiştir. Hastalarımızın %56'sında sık enfeksiyon öyküsü, %44'ünde kardiyak tutulum, %39'unda, radyolojik yöntemler ile tespit edilmiş işitme kaybı bulunmakta idi. İşitme kaybı en sık MPS-3A hastalarında saptanmıştır, Hastalarımızın %33'ünde nöbet geçirme öyküsü olup, uyku sorunları %50'sinde bulunmakta idi. Davranış sorunları 18 MPS-3 hastamızın, 17'sinde mevcut olup davranış sorunu olmayan 1 hastamız atenüe tip MPS-3B idi. Hastaların davranış sorunları otizm, agresyon, hiperaktivite olarak gruplandırıldı. Bunların içinden en belirgin olan davranış sorunu hiperaktivite (%66)'dir. Otizm benzeri bulgular %44, agresyon %16.5 oranında saptanmış idi. MPS-3 hastalarının 13 tanesine kranial görüntüleme yapılmıştır. Kranial görüntüleme yapılan hastaların, görüntülemenin yapıldığı yaş ortalaması 9.6'dır. MPS-3 hastamızın %84'ün kranial görüntülemelerinde anormal bulgular saptanmış olup ventrikülomegali, gecikmiş myelinizasyon ve global atrofi en sık tespit edilen bulgulardır.

Nöromotor gelişim basamaklarını değerlendirdiğimiz hastalarımızın, ortalama yürümeye başlama yaşı biraz gecikmeli olarak 18 aydır (MPS-3A; 15 ay, MPS-3B; 26 ay, MPS-3C; 14.5. ay, MPS-3D; 13 ay). Hastalarımızın 2 tanesi şimdiye kadar hiç kelime söyleyememiş olup 10 tanesi hiç cümle kuramamıştır (%44'ü 2 kelimeli cümle kurabilmiştir). Tek tek kelime söylemeye başlangıç yaşı ortalama, 16,5 aydır (MPS-3A: 21 ay, MPS-3B: 21ay, MPS-3C: 15 ay, MPS-3D:12 ay). Cümle kurabilenlerin ortalama cümle kurabilmeye başladıkları yaş; 2 yaştır. Hastaların gelişimleri sırasında 8 tanesi cümle kurabilmiş (%44), 10 tanesi hiç cümle kuramamıştır (%56). Hastaların, baş tutma ve oturma gibi erken gelişim basamaklarında sorun olmamakla birlikte daha geç kazanılan yürüme ve özellikle de konuşma, cümle kurma gelişim basamaklarının yaşlılarına göre oldukça geri olduğu görülmektedir. Bu nedenle nöromotor gelişme basamakları geriden giden bir çocukta Sanfilippo Sendromu ayrıca tanıda akılda

bulundurulmalıdır

Hastalarımızın kazanılmış fonksiyon kayıpları, mental detoriasyon durumları değerlendirildiğinde ise 18 MPS-3 hastasının 16 tanesi konuşmayı öğrenmiş iken bunların 11 tanesi şu anda konuşma fonksiyonlarını yitirmişlerdir (hiçbir kelime söyleyememektedirler, oran, %68). 18 hastanın tamamı bir zamanlar kendi kendine yürüme becerisine sahipken, 8 tanesi ilerleyen yaş ile birlikte yürüme fonksiyonlarını kaybetmiştir. Yürüme kaybı ortalama: MPS-3A için;10 yaştır, MPS-3B, yoktur. MPS-3C; 11, MPS-3D; 16 yaştır. Yaş ilerledikçe yakın çevresindekilerin yüzünü tanımaya ait fonksiyon kaybı oranı %66 olup, ortalama tanıma fonksiyonunu kaybetme yaşı 6.5 yaştır (MPS-3A; 5, MPS-3B; 5, MPS-3C; 11 yaş). Hastalarımızın 11 tanesi (%61) daha önceden kendi kendine beslenebiliyorken ortalama 8,5 yaşında bu fonksiyonlarını da kaybetmişlerdir, (MPS-3A; 8 yaş, MPS-3B; 8 yaş, MPS-3C;10 yaştır). Hastalarımızın 8 tanesi, uzun yıllar süren izlem sırasında yatağa bağımlı hale gelmiştir (%44), ortalama yatağa bağımlı hale gelme yaşı 13'dür (MPS-3A;12, MPS-3B, yok, MPS-3C; 11 yaş, MPS-3D; 19 yaş), 18 MPS-3 hastamızın 4 tanesi poliklinik takiplerinde iken vefat etmişlerdir. Kaybedilen hastaların 2 tanesi MPS-3A, 2 tanesi MPS-3B'dir. Takip sırasında kaybedilme oranı %22'dir ve bu hastaların kaybedildikleri yaşlarının ortalaması 16,2'dir (9-24 yaşları arasında). Bu hastaların 2 tanesi aspirasyon nedeni ile 2 tanesi de zatüre nedeni ile kaybedilmişlerdir.

Sanfilippo Sendromu fatal seyirli ve bugün için tedavisi olmayan bir hastalık olduğundan, hafif bulguların farkındalığıyla erken tanı konulması önemlidir. Bu özgül özürlü hastaların problemlerine yönelik özel takibin yapılması yanında etkilenmiş ailelere % 25 tekrarlama riski nedeniyle genetik danışma verilmesi ve olası sonraki gebelikler için prenatal tanı imkânlarının sunulması gerekir. Çalışmamızda Kliniğimizde 2000-2016 yılları arasında takip ettiğimiz Sanfilippo Sendromlu hastaların tanı, biyokimyasal parametreler, takip, tedavi, radyolojik ve klinik izlemlerinin değerlendirilmesi ve ailelerine verilecek olan genetik danışmanın önemi anlatılmıştır.

ABSTRACT

Sanfilippo Syndrome is an autosomal recessively inherited, a rare lysosomal storage disorder. Clinically it's first signs start at early childhood period with hyperactivity, agresivity, developmental delay. Progressive neurocognitive detoriation is inevitable. At the second decade after a vegetative state, they generally lose their lives. Etiology of this devastating disease state occurs with the undegraded heparan sulphate's storage at cell level, especially brain.involvement causes the catastrophic state. The diagnosis is done by either, urinary GAG analysis or by the description of the decreased enzyme at leucocyts or fibroblasts' lysosomes. In Human-beings there are 4 forms of this diseases of which is inherited by diferent enzymes and genes. It is seen in every 70.000 newborns all over the World (cumilative insidance).

6 of our patients are MPS-3A (%33), 5 patients MPS-3B (%28), 6 patients are MPS-3C (%33) and 1 patient is diagnosed as MPS-3D. Majority of 18 patients are MPS-3A and MPS-C. The main somatic finding of our patients are; coarse facial features %83 (15 patients), hypertrichosis %84 (15 patiens), macrocephaly %83 (15 patients), hepatomegaly %78 (14 patients), splenomegaly %16.6 (3 patients), inguinal hernia %61 (7 patients), skeletal involvement %78 (14 patients). Although in MPS-3 patients it is accepted as somatic features are not the main characteristics of MPS-3, when the disease state detoriorates, somatic features could be observable. Behavioral detoriation is observable in 17 patient, hearing problems in %39, epilepsy in %33, cardiac involvement in %44, recurent infection in %56 are seen in our patients. Developmental steps, especially in talking and walking is a prominent feature of our patient group.

Sanfilippo syndrome is a fatal disease, and there has no current therapy options at the moment. Therefore early diagnosis is important for the start of supportive therapy. Because the disease is inherited autosomal recessively, families who have a Sanfilippo Syndrome diagnosed child may have a %25 risk to have the similar disabled child, consequently early genetic consulting has a great impact. In this study here, we describe the clinical, biochemical, radiological findings, and the genetical counsulting of the Sanfilippo Syndrome patients in our clinic whom we've diagnosed and followed up between 2000-2016.

	Sayfalar
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLER DİZİNİ	xiv
RESİMLER DİZİNİ	xvi
1. AMAÇ VE HEDEFLER.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. LİZOZOMUN KEŞFİ.....	2
2.2. BÜYÜK LİZOZOMAL SİSTEM.....	3
2.3. LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI.....	4
2.3.1. Lizozomal Depo Hastalıklarının Kısa Tarihçesi.....	5
2.3.2. Lizozomal depo hastalıkları sınıflandırma.....	6
2.4. MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR.....	12
2.4.1. Mukopolisakkaritler.....	13
2.4.2. Mukopolisakkaritlerin Alt Tipleri.....	14
2.4.2.1. MPS Tip-1.....	14
2.4.2.2. MPS Tip-2	17
2.4.2.3. MPS Tip-3.....	18

2.4.2.4. MPS Tip-4.....	18
2.4.2.5. Mps Tip- 6.....	20
2.4.2.6. Mps Tip-7.....	20
2.4.2.7. MPS Tip-9.....	21
2.5. SANFİLİPPO SENDROMU- MPS TİP 3.....	23
2.5.1. Heparan Sülfat.....	24
2.5.2. Sanfilippo Sendromu İnsidansı.....	25
2.5.3. Sanfilippo Sendromu Genetiği ve Alt Tipleri.....	27
2.5.3.1. MPS-3A.....	28
2.5.3.2. MPS-3B.....	29
2.5.3.3. MPS-3C.....	29
2.5.3.4. MPS-3D.....	30
2.5.3.5. MPS-3E.....	31
2.5.3.6. MPS-3'e Sebep Olan Genlerin Transkripsiyonel Regülasyonu.....	33
2.5.4. Sanfilippo Sendromu Klinik Özellikleri.....	34
2.5.4.1. Sanfilippo Sendromunda Somatik Bulgular	34
2.5.4.2. Sanfilippo Sendromunda Nörolojik ve Psikiyatrik Bulgular	34
2.5.4.3. Sanfilippo Sendromunda Merkezi Sinir Sistemi Tutulumunun Patofizyolojisi.....	38
2.5.5. Sanfilippo Sendromu Tanı ve Laboratuvar Tanısında Kullanılan Testler.....	40
2.5.5.1. İdrar GAG Analizi.....	40

2.5.5.2. Enzim Analizi.....	42
2.5.5.3. Moleküler Genetik Analizler.....	43
2.5.5.4. Ufuktaki Yeni Tanı Yöntemleri.....	44
2.5.5.5. Yeni Biyobelirteçler.....	45
2.5.6. Sanfilippo Sendromu Tanısında Kullanılan Ek Testler.....	46
2.5.6.1. İskelet Sistemi Radyolojik Görüntüleme.....	46
2.5.6.2. Beyin ve Spinal Kordun Magnetik Rezonans Özellikleri.....	49
2.5.6.3. Sanfilippo Sendromunda Uygulanan Gelişim ve Nöropsikolojik Testler	52
2.5.6.3.1. Gelişim Testleri.....	52
2.5.6.3.2. Davranış ve Uyum Ölçekleri.....	54
2.5.7. Sanfilippo Sendromunda Gelişme Aşamasındaki Tedavi Yöntemleri.....	57
2.5.7.1. Enzim Replasman Tedavisi.....	57
2.5.7.2. Şaperon Tedavileri.....	58
2.5.7.3. Genistein.....	58
2.5.7.4. Substrat Azaltma Tedavileri.....	59
2.5.7.5. Gen Tedavisi.....	59
2.5.7.6. Hematopoetik Kök Hücre Transplantı.....	60
2.5.7.7. Semptom Düzenleyici Destek Tedavi Yöntemleri.....	60
2.5.8. Sanfilippo Sendromunda Genetik Danışmanlık Prenatal Tanı ve Preimplantasyon Genetiği.....	61
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	64
3.1. Hastaların Belirlenmesi.....	64
3.2. Hastaların Kesin Tanısının Konulması.....	64
3.2.1. İdrar GAG Analizi.....	64
3.2.2. Lökosit/Fibroblast/ Plazma Lizozomal Enzim Analizi	65

3.3. Hastalara Uygulanan Ek Tetkikler.....	66
3.4. Etik Kurul Onayı	67
4. BULGULAR.....	67
4.1. Olguların Dağılımı.....	67
4.2. Olguların Sosyo-demografik Özellikleri.....	68
4.2.1. Yaş Dağılımı.....	68
4.2.2. Cinsiyet.....	69
4.3. Tanı Konulma Yaşı.....	70
4.4. Olguların Ailelerindeki Akraba Evliliği Oranı.....	71
4.5. Semptom ve Bulgular.....	72
4.5.1. İlk Klinik Bulgular.....	72
4.5.2. Kaba Yüz Görünümü.....	74
4.5.3. Makrosefali.....	75
4.5.4. Hipertrikoz.....	76
4.5.5. Hepato/Splenomagali.....	76
4.5.6. İnguinal/ Umblikal Herni.....	77
4.5.7. Geçirilmiş Operasyonlar.....	77
4.5.8. Sık Enfeksiyon Öyküsü.....	79
4.5.9. Reküren İshal.....	79
4.5.10. Sfinkter Fonksiyonlarında Bozulma.....	80
4.5.11. Vazomotor Problemler.....	80
4.5.12. Uyku Sorunları.....	81
4.5.13. İşitme Kaybı.....	82
4.5.14. Nöbet Geçirme.....	82
4.5.15. Davranış Sorunları.....	83
4.5.16. Ev Kazalarına Yatkınlık.....	83
4.5.17. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu.....	84
4.5.18. Kemik-Eklem Tutulumu.....	85

4.6.	İdrar GAG Analiz Sonuçları.....	90
4.7.	Enzim Analiz Sonuçları.....	91
4.8.	Hastaların Normal Nöromotor Gelişim Basamaklarının Değerlendirilmesi.....	92
4.9.	Kazanılmış Fonksiyonların Kaybı.....	94
4.9.1.	Dil Becerilerinde Bozulma.....	94
4.9.2.	Yürüme Bozukluğu.....	95
4.9.3.	Tanıma Fonksiyonlarının Bozulması.....	96
4.9.4.	Beslenme Bozukluğu.....	97
4.9.5.	Yatağa Bağımlılık.....	98
4.10.	Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu.....	100
4.11.	Hastalara Uygulanan Tedaviler.....	102
4.12.	Ex Olan Hastalar.....	102
4.13.	Genetik Danışma.....	103
4.14.	Preimplantasyon Genetik Tanı Yöntemi İle Çocuk Sahibi Olan Hastalar.....	105
4.15.	Örnek Hasta Hikayeleri.....	105
4.15.1.	Hasta-1'in Klinik Seyrinin Değerlendirilmesi	105
4.15.2.	Hasta-18'in Klinik Seyrinin Değerlendirilmesi	107
5.	TARTIŞMA.....	109
6.	SONUÇLAR.....	124
7.	KAYNAKÇA.....	131
8.	EKLER.....	142
EK 1.	Hasta Takip Formu.....	142
EK 2.	Hasta Bilgilendirme ve Onam Formu.....	146
EK 3.	Hasta Numaraları.....	148
EK 4.	Etik Kurul Onayı.....	149

KISALTMALAR

- aCGH: Arrey Comperative Genomic Hybridization
AGTE: Ankara Gelişim Tarama Envanteri
ARSG: Arilsülfataz G
Cc: Korpus Kallozum
cDNA: Complementary DNA (Tamamlayıcı DNA)
CLEAR: Coordinated Lysosomal Expression and Regulation
DGTT: Denver-2 Gelişim Tarama Testi
DM: Dizostozis Multipleks
ERT: Enzim Replasman Tedavisi
FA: Fokal Adezyon
FAK: Fokal Adezyon Kompleksi
GAG: Glikozaminoglikan
GNS: N-Asetilglukozamin 6-Sülfataz
HCII-T: Heparin Kofaktör II- Trombin Kompleks
HGSNAT: Heparan asetil-KoA Glukozamin-N-Asetiltransferaz
HS: Heparan Sülfat
Hp: Hipokampüs
K-B: Klüver-Bucy
kDA: Kilodalton
LDH: Lizozomal Depo Hastalıkları
LIMP-2: Lysosomal Integral Membrane Protein-2 (lizozomal integral zar proteini 2)
LV: Left Ventrikül
MIM: Mendelian Inheritance in Man
MIP- 1alfa: Makrofaj inflamasyon protein 1 alfa
MPS: Mukopolisakkaridozis
MR: Magnetik Rezonans
MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
mTORC1: Mammalian Target of Rapamycin Complex 1
NAGLU: N-Asetilglukozaminidaz
OB: Olfaktör Bulb

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man
OSA: Obstruktif Sleep Apne (Tıkayıcı Uyku Apnesi)
PCR: Polimerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PGT: Preimplantasyon Genetik Tanı
PHB: Polar Hücre Biyopsisi
RMS: Rostal Migratuvar Stream
SGHS: Sülfamidaz
SVA: SINE-VNTR-Alu (homonid-spesific retrotranspozon)
SVZ: Supra Ventriküler Zon
SUMF1 Gene: SMAD Specific E3 Ubiquitin Protein Ligase 1 Gene
TFEB: Transkripsiyon Faktör E-Box
VZ: Ventriküler Zone
WISC-R: Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Form

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Lizozomal Depo Hastalıkları Sınıflandırılması*	7
Tablo 2.2. Mukopolisakkaridozların Alt Tipleri	22
Tablo 2.3. Yayınlanmış MPS-3 prevalansları	26
Tablo 2.4. MPS-3 Alt Tiplerinin Enzimatik ve Genotipik Sınıflaması.....	27
Tablo 2.5. MPS-3 tanılı hastaların allellerinde bulunan sorumlu mutasyon tipleri ve şimdiye kadar tanımlanmış sayıları.....	32
Tablo 2.6. Sanfilippo Sendromunun Üç Klinik Evresi ve Eşlik Eden Semptomlar .	37
Tablo 2.7. İdrar Elektroforezinde Gözlenen Bantlar ve MPS Tipleri	42
Tablo 2.8. Sanfilippo Sendromu Tanı Algoritması (Andrade ve ark. 2015).....	45
Tablo 2.9. Sanfilippo Sendromu Radyolojik Bulguları (Disostozis Multipleks).....	47
Tablo 2.10.Sanfilippo Sendromu Merkezi Sinir Sistemi Tutulumunun Radyolojik Bulguları.....	50
Tablo 3.1. Sanfilippo Sendromu Enzim Analizleri ve Referans Değerleri.....	65
Tablo 4.1. Akriba Evliliklerinin Derecesi ve Hasta Sayısı.....	72
Tablo 4.2. MPS-3 Hastalarında Davranış Sorunları.....	83
Tablo 4.3. Hastaların Genel Fizik Muayene Bulguları	88
Tablo 4.4. Hastaların Genel Bulguları	89
Tablo 4.5. Hastaların İdrar GAG Analizi Sonuçları	90
Tablo 4.6. Hastaların Enzim Analiz Sonuçları.....	91
Tablo 4.7. Nöromotor Gelişim Basamakları Değerlendirmesi	92
Tablo 4.8. Konuşabilme Becerisinin Değerlendirilmesi	94
Tablo 4.9. Yürümebilme Becerisinin Değerlendirilmesi	95
Tablo 4.10.Çevresindeki İnsanları Tanıyabilme Becerisinin Değerlendirmesi	96
Tablo 4.11.Beslenme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	97
Tablo 4.12.Yatağa Bağımlı Duruma Gelen Hastalar	98
Tablo 4.13.Hastaların Fonksiyon Kayıplarının Değerlendirilmesi	99
Tablo 4.14.Hastaların Son Kranial Görüntüleme Bulguları.....	101

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Büyük Lizozomal Sistem	4
Şekil 2.2.	Lizozomal Depo Hastalıkları ile İlgili Buluşların Tarihi Sıralaması	6
Şekil 2.3.	Mukopolisakkaritlerden oluşan bir proteoglikan.	12
Şekil 2.4.	Mukopolisakkaritlerin ana tekrar üniteleri ve mukopolisakkaridozlardaki eksik enzimlerin yıkım yolağındaki lokalizasyonları:.....	14
Şekil 2.5.	MPS-3B farelerinde nöral hücre zincir oluşum defekti.	39
Şekil 2.6.	Selüloz Asetat üzerinde MPS Elektroforezi,.....	42
Şekil 2.7.	PGT, Uygulanan Biyopsi ve Moleküler Yöntemlerin Şematik Gösterimi.....	62
Şekil 2.8.	Polar Hücre Biyopsisi.....	63
Şekil 4.1.	Hastaların Dağılımı	68
Şekil 4.2.	Hastaların Yaş Dağılımı.....	69
Şekil 4.3.	Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	70
Şekil 4.4.	Hastaların Tanı Konulma Yaşı.....	71
Şekil 4.5.	Hastaların Akrabalık Oranları.....	72
Şekil 4.6.	Hastaların İlk Klinik Bulguları	73
Şekil 4.7.	Hastaların İlk Başvuru Şikayetleri	74
Şekil 4.8.	Kaba Yüz Görünümü Olan Hastaların Dağılımı	75
Şekil 4.9.	Kaba Yüz Görünümü Olan Hastaların Oranları.....	75
Şekil 4.10.	Makrosefali Bulgusu Olan Hastalar.....	76
Şekil 4.11.	Hipertrikoz Bulgusu Olan Hastalar.....	77
Şekil 4.12.	Organomegali Bulgusu Olan Hastalar	77
Şekil 4.13.	Hernisi Olan Hastalar.....	78
Şekil 4.14.	Hastaların Geçirilmiş Operasyon Bulguları.....	78
Şekil 4.15.	Geçirilmiş Operasyonların Listesi	79
Şekil 4.16.	Sık Enfeksiyon Öyküsü Olan Hastalar	80
Şekil 4.17.	Reküran İshali Olan Hastalar.....	80

Şekil 4.18.	Hastaların Sfinkter Fonksiyon Kayıp Durumu	81
Şekil 4.19.	Aşırı Terleme Sorunu Olan Hastalar.....	81
Şekil 4.20.	Uyku Sorunu Olan Hastalar	82
Şekil 4.21.	İşitme Kaybı Olan Hastalar.....	83
Şekil 4.22.	Nöbet Geçiren Hastaların Bulguları.....	83
Şekil 4.23.	Ev Kazalarına Yatkınlığı Olan Hastalar	84
Şekil 4.24.	Kalp Tutulumu Olan Hastalar	85
Şekil 4.25.	Kemik ve Eklem Tutulumu Olan Hastalar.....	86
Şekil 4.26.	Hayatının Herhangi Bir Döneminde Cümle Kurabilmiş Olan Hastalar	94
Şekil 4.27.	Hastalarımızın Soyağacı Örnekleri.....	105

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Dizostozis Multipleks Örnekleri.....	48
Resim 2.2. Dizostozis Multipleks Örnekleri.....	48
Resim 2.3. Kranial MRG örnekler.....	50
Resim 2.4. MPS kranial tutulum, MRG örnekleri.....	51
Resim 4.1. MPS-3 Hastalarının Kalça Eklem Displazi Bulguları.....	86
Resim 4.2. MPS-3 Hastalarının Kostalarında Genişleme Bulgusu.....	86
Resim 4.3. MPS-3 Hastalarının Pençe El ve Ayak Görünümü.....	86
Resim 4.4. Hastaların Lateral Vertebra X-Ray görüntüleri.....	87
Resim 4.5. Hasta-6'ya Ait Beyin Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemesi.....	100
Resim 4.6. Hasta-15'in MRG bulguları.....	100
Resim 4.7. Hasta-1'in Görünümü.....	106
Resim 4.8 Hasta-1'in Beyin Bt ve MRG Örnekleri.....	106
Resim 4.9. Hasta-18'in Görünümü.....	108
Resim 4.10. Hasta-18'in Yazısı.....	108

1. AMAÇ VE HEDEFLER

Bu çalışmada amacımız Sanfilippo Sendromu hastaları detaylı olarak değerlendirip ileriki moleküler çalışmalarda kullanılacak klinik bir veri bankası oluşturabilmektir. Türkiye’de Sanfilippo Sendromu ile ilgili prevalans, klinik araştırmalar maalesef yetersizdir. Hastalığın genetik heterojenitesi çeşitlidir ve özellikle psikiyatrik semptomlarla kötüleşme gösteren hastaların tanıları gecikmekte hastalar çoğunlukla atipik otizm tanısı ile çocuk psikiatri polikliniklerinde izlenmektedir. Tanıdaki gecikme nedeni ile otozomal resesif geçiş gösteren Sanfilippo Sendromu için ebeveniler daha erken genetik danışma alarak sağlıklı çocuk planı yapabilecekken, tekrar aynı hastalığa sahip başka çocuklar doğurabilmektedirler. Bu nedenle klinik şüphesi olan hastalarda önce idrar analizi ile Sanfilippo Sendromu tanısı desteklenmeli, ardında bugün bilinen 4 farklı lizozomal enzime yönelik analizler ile tanı kesinleştirilip tip tayini yapılmalıdır (Bugün için yurtdışında). Ardından enzim defektine yönelik genetik analizlerle hastaya ait mutasyonların saptanması önemlidir. Eğer ailede hastalığa neden olan mutasyonlar tanımlanmışsa risk altındaki bütün bireyler taranabilmekte ve heterozigotların evliliğine dair riskli gebeliklerde ilgili gene yönelik prenatal test yapılabilmektedir. Bu yüzden erken tanı ile gelişebilecek komplikasyonları önleme ve genetik danışma önem taşımaktadır.

Nedene yönelik tedavi şu an için mümkün değildir. Deneysel ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Lizozomal depo hastalıklarında kullanılabilen enzim replasman tedavileri kan beyin bariyerini aşamamalarından ötürü Sanfilippo hastalarında kullanılamamaktadır. Tedavi yöntemlerinin halen olmaması nedeni ile bu gün için hastalığın önlenmesi önem arz etmektedir. Bu durumda yapılan heterozigot analizler ile taşıyıcı bireyler prenatal ve preimplantasyon genetik araştırmalar ile sağlıklı evlat sahibi olabilirler. Akraba evlilik oranının %20 ve doğurganlık hızının yüksek olduğu ülkemizde hastalık batı ülkelerine kıyasla daha sık görülmektedir, bu nedenle Sanfilippo Sendromu tanılı hastaların tedavi ve eğitimlerinin düzenlenmesi için klinik ve aile ağacı bilgilerinin toplanmasıyla fenotipik dağılımın derecesini göstermeyi ve olası yapılacak bilimsel çalışmalara bir altyapı sağlamayı hedefliyoruz. Çocukluk yaş grubundan itibaren izlenilen bu çalışmayla hastaların progresleri dökümente

edilerek elde edilen veriler, klinik izlemde yol gösterici nitelikte olabilecek ve literatüre de katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

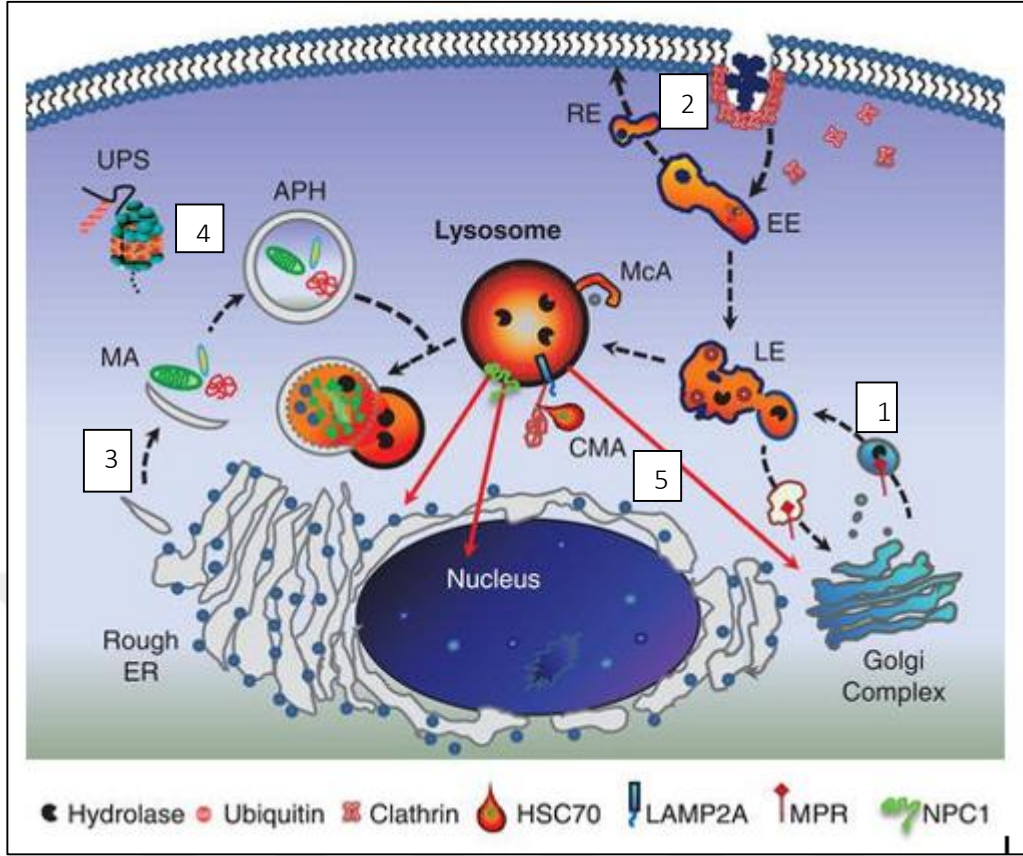
Metabolizma; hücrenin büyümesi, çoğalması ve yaşamına devam edebilmesi için gerekli olan biyolojik aktiviteler bütünüdür. Anabolizma ve katabolizma metabolizmanın temelini oluşturan 2 ayrı süreçtir. Anabolizma; moleküllerin sentezi ve hücrenin yapısının oluşumu için gerekli iken, katabolizma ise oluşmuş olan bu molekül ve yapının parçalanmasıdır. Endozomal, retrozomal akımlar ile birlikte, otofajik akımlar, kurtarma yolları katabolizmanın temelini ihtiva eder. İşte bu karmaşık ve çok katmanlı hücre içi ağır merkezi koordinatörü membranlı ve asidik içerikli bir organel olan lizozomlardır (Bainton 1981).

2.1. LİZOZOMUN KEŞFİ

Christian de Duve ve ekibi, 1949 yılında insülinin karaciğer hücreleri üzerindeki etkisini araştırırken, glukoz-6-fosfataz enziminin hücre içinde nerede olduğunu saptamak ister. Bunun üzerine fare karaciğeri fragmanlarının olduğu karışımı santrifüj eder. Elde ettikleri hücre ekstraktında fosfataz aktivitesi tespit etmesine rağmen pürifiye ettikleri enzimi tekrar ayrıştırılamazlar, sonrasında farklı santrifüjasyon ile hücreyi bölümlere ayırırlar, böylece hücre içi elemanlar farklı büyüklük ve dansitelerine göre gruplara ayrılır, fosfataz enzimi *mikrozomal fraksiyonda* tespit edilmesine rağmen, enzim aktivitesi ancak beklenenin %10'u kadardır. Bir tesadüf eseri, mikrozomal fraksiyon buz dolabında 5 gün bekletildiğinde ise ölçülen enzim aktivitesi tekrar normal enzim aktivitesi seviyesinde bulunmuştur. Bunun üzerine fosfataz enziminin, membranla çevrili başka bir hücre bölümünde olduğu hipotezini öne sürerler (Castro-Obregón 2010; Andrade *ve ark.* 2015). 1955 yılında 'çanta şeklindeki' bu yapının içinde hidrolaz enzimlerinin keşfedilmesi ile litik fonksiyonlarının da olduğu anlaşılan organel de Duve, lizozom adını verir (Bainton 1981). 1961 yılında ışık ve elektron mikroskopları ile lizozom kesin olarak gösterilmiş olup, bu buluş 1974 yılında de Duve'a tıp dalında Nobel ödülü kazandırmıştır (Essner ve Novikoff 1961).

2.2. BÜYÜK LİZOZOMAL SİSTEM

Lizozom tek bir membranla çevrili veziküler yapıda bir organel olmakla birlikte tüm ökaryotik hücrelerde bulunur (eritrositler hariç). Hücre katabolizmasının temel organelidir bu nedenle fagositoz fonksiyonunun önemli olduğu makrofaj ve lökosit gibi hücrelerde çok daha fazla sayıdadır. Lizozomlar 60 farklı çeşit asidik hidrolaz enzimi ihtiva ederler. Bu enzimler endoplazmik retikulümde sentezlenip, modifikasyonlarını golgi organelinde tamamlayarak M6P reseptörleri yardımı ile lizozomlara taşınırlar. Bu işlem kimi zaman M6P reseptöründen bağımsız olarak lizozomal integral zar proteini 2 (LIMP-2) ve sortilin isimli proteinler yardımıyla da olabilir. Lizozomlar hücre içi ve hücre dışından transport edilen çok çeşitli substratları parçalayıp, yeniden kullanıma hazırlar. Tüm bu görevlerinin yanında sinyalleme, vezikül transportu, hücre büyüme, plazma zarı tamiri, hücre içi kalsiyum dengesi, apoptoz, enflamasyon gibi hücre için hayati önem taşıyan görevleri vardır. Bu nedenle hücre metabolik homeostazın merkezinde bulunan lizozom ve onun bileşenlerine Büyük Lizozomal Sistem denilmektedir. Bu sistem endositoz, otofaji, kurtarma yolları ve ubiquitin-proteozom sistemlerinden oluşur (Matthew C. Micseny 2012).



Şekil 2.1. Büyük Lizozomal Sistem

Şekilde büyük lizozomal sistemi oluşturan ana yollar ve mekanizmalar gösterilmiştir. 1. Sekretuar yolak asit dihidrolazların golgi kompleksinden geç endozom/lizozoma yönlendirilmesi ile ilgilidir. 2. Endositik yolak ekstraselüler yapıların hücre içine alınmasından 3. Otofajik yolak; makro-otofaji, şaperon yardımcı otofaji ve mikro-otofajiden oluşur, bu yolak ile hücre içi yapı taşlarının parçalanması gerçekleşir. 4. Ubiküitin-proteozom sistemi ile otofaji/lizozom sisteminin kalite kontrolü gerçekleştirilir. 5. Kurtarma (salvage) sistemi koyu kırmızı hat ile gösterilmiş olup, lizozom içinde parçalanmış yapı taşlarının hücre içinde tekrar kullanılmak üzere döngüye katılması gösterilmekte. (APH, autophagosome; EE, early endosome; LE, late endosome; RE, recycling endosome; MPR, mannose 6-phosphate receptor; NPC1, Niemann–Pick tip C1 protein; MA, makro-otofaji; McA, mikrootofaji; CMA, şaperon yardımcı otofaji; UPS, ubiküitin-proteozom sistemi). (Mehta ve ark. 2006)

2.3. LİZOMAL DEPO HASTALIKLARI

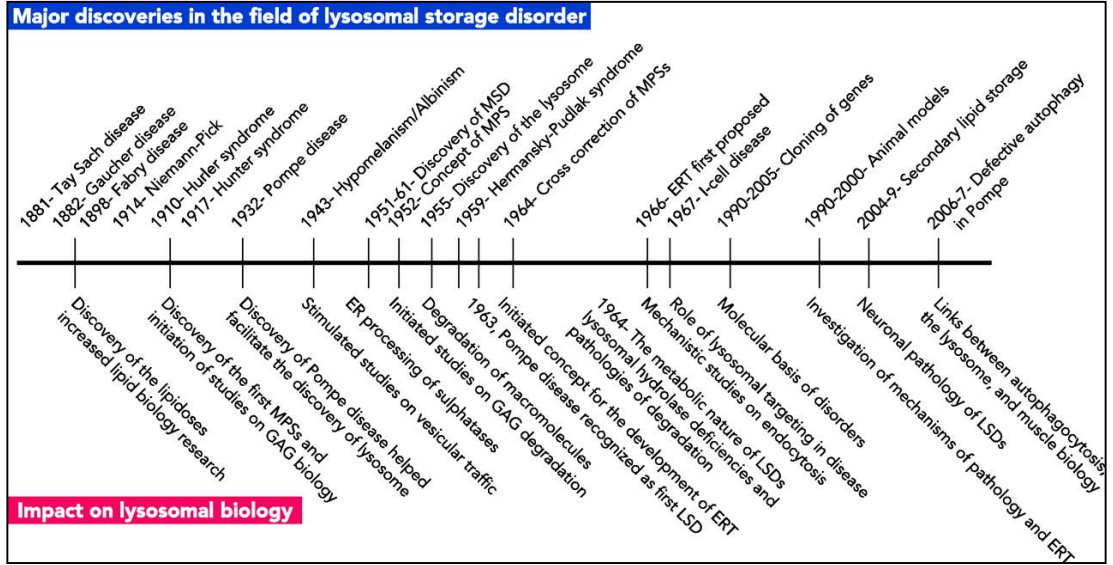
Lizozomal depo hastalıkları; lizozomal enzim aktivitesindeki ya da transportundaki bozukluktan kaynaklanabileceği gibi lizozomal membranların reseptör proteinlerindeki defektlere de bağlı olarak substratların lizozomlarda depo edilip birikmesinden kaynaklanmaktadır. Lizozomal depo hastalıkları heterojen doğumsal metabolik hastalıklardır ve en az 5000 canlı doğumda 1 sıklıkla görüldüğü tahmin edilmektedir. Tanımlanmış olan 50’den fazla hastalık bilinmektedir (Meikle ve ark.

1999). Çoğunlukla otozomal resesif kalıtılmakla birlikte Mukopolisakkaridoz tip II, ve Fabry hastalığı X-bağlı olarak kalıtılır. Klinik başlangıç yaşı ve semptomları çeşitlilik gösterir. Depo edilen maddenin biyokimyasal özellikleri, birikimin olduğu hücre tipi ve ilgili mutasyon sonucu etkilenen protein yapısındaki enzimin fonksiyonu hastalığın derecesini belirler. Lizozomal proteinlerdeki bu bozukluk hücreyi sadece substratın birikmesi ile etkilemeyip multisistemik etkilere yol açar. Bunlar; hücre içi trafiğin ve sinyal iletiminin bozulması, lizozomun yeniden oluşmasında bozukluk, kalsiyum dengesinin bozulması, oksidatif strese ve inflamasyonda artış, apoptoz ve nekropitoz, kronik enerji yitimidir (Wang *ve ark.* 2011).

Lizozomal depo hastalıklarının sınıflandırması ise çok net değildir çünkü farklı hastalıklarda aynı patolojik özellikler ve aynı maddelerin birikimi görülebilir. Kısacası lizozomal depo hastalıkları birbiri ile örtüşen hastalıklardır. Bununla birlikte geleneksel olarak lizozomal depo hastalıklarının sınıflandırması primer olarak biriken maddeye göre yapılmaktadır (Winchester 2012).

2.3.1. Lizozomal Depo Hastalıklarının Kısa Tarihçesi

1881 yılında ilk lizozomal hastalık tanımlanmıştır: Tay-Sachs, 1890 yılında Gaucher ve Fabry hastalıkları tanımlanıyor. 1955’de Chistian de Duve ve Navikoff lizozomları keşfediyor. 1960 yılında Pompe enzim eksikliği tanımlanıyor. 1990 yılından sonra gen çalışmaları başlıyor. 1990-2000 yıllarında ERT denemeleri başlıyor. İlk kez Gaucher hastalığında deneniyor. 2000’ler Fabry, MPS’ler ve Pompe hastalığı için ERT başlıyor. 2010 yılında şaperon tedavileri ve gen tedavileri geliştiriliyor. Aynı yıllarda yine LDH’larındaki nöronal patofizyoloji tanımlanıyor ve lizozom otofagolizozom ilişkisi tespit ediliyor (Mehta *ve ark.* 2006).



Şekil 2.2. Lizozomal Depo Hastalıkları ile İlgili Buluşların Tarihi Sıralaması

2.3.2. Lizozomal depo hastalıkları sınıflandırma

Lizozomal depo hastalıklarının çeşitli sınıflandırmaları olup güncel sınıflama, lizozomlarda biriken maddeye göre yapılmaktadır.

Tablo 2.1. Lizozomal Depo Hastalıkları Sınıflandırılması*

Kromozomal Protein Bozukluğunun Yeri	Hastalık	OMIM/Kromozomal Lokalizasyon
GLİKAN DEĞREDASYON BOZUKLUĞU		
Glikoprotein Degredasyon Bozukluğu		
α -Sialidase	Sialidoz	608272 6p21.3
Galactosialidosis	Kathepsin A	256540 20q13.1
α -Mannosidase	α -Mannosidoz	248500 19q12
β -Mannosidase	β -Mannosidoz	248510 4q22
Glycosylasparaginase	Aspartilglukozaminüri	208400 4q32
α -Fucosidase	Fukosidoz	230000 1q34
α -N-Acetylglucosaminidase	Schindler	104170 22q13.1
Glikolipid Degredasyon Bozukluğu		
A. GM1 Gangliozid		

Kromozomal Protein Bozukluğunun Yeri	Hastalık	OMIM/Kromozomal Lokalizasyon
β -Galaktozidaz	GM1 gangliosidoz / MPS IVB	230500 3p21.33
β -Heksosaminidaz α -subunit	GM2-gangliosidoz (Tay-Sachs)	606869 15q23
β -Heksosaminidaz β -subunit	GM2-gangliosidoz (Sandhoff)	606873 5q13
GM2 aKtivistör protein	GM2 gangliosidoz	272750 5q31
Glukoserebrosidaz	Gaucher hastalığı	606463 1q21
Sapozin C	Gaucher hastalığı	176801 10q22.1
B. Sülfatid Degredasyon Bozukluğu		
Arilsülfataz A	Metakromatik lökodistrofi	607574 2q13.31
Sapozin B	Metakromatik lökodistrofi	176801- 10q22.1
Formil-Glisin generating enzim	Multiple sülfataz eksikliği	607939- 3p26
β -Galactosylceramidase (Krabbe)	Globoid hücre lökodistrofi	606890- 14q.31
C. Globotriaosilseramid Degredasyon Bozukluğu		
α -Galaktosidaz A	Fabry	301500- Xq22.1
Glikozaminoglikan Degredasyon Bozukluğu (Mukopolisakkaridozis)		
α -Iduronidaz	MPS 1 (Hurler, Scheie)	607015- 4p16.3

Kromozomal Protein Bozukluğunun Yeri	Hastalık	OMIM/Kromozomal Lokalizasyon
Iduronat sülfataz	MPS II (Hunter)	309900- Xq28
Heparan N-sülfataz	MPS IIIa (Sanfilippo A)	252900- 17q25.3
N-asetil glukozaminidaz	MPS IIIb (Sanfilippo B)	252910- 17q21
Asetil-CoA transferaz	MPS IIIc (Sanfilippo C)	252930-8p11.1
N-asetil glukozamine 6-sülfataz	MPS IIId (Sanfilippo D)	252940- 12q14
Galaktoz 6-sülfataz	MPS IVA (Morquio A)	253000- 16q24.3
N-Asetilgalaktosamine 4-sülfataz	MPS VI	253200- 5q11-13
β -glukuronidaz	MPS VII (Sly)	253220- 7q21.11
Hyalüronidaz	MPS IX	601492- 3p21.3
Glikojen Degredasyon Bozukluğu		
α -Glukosidaz	Pompe	232300- 17q25
LİPİD DEGREDASYON BOZUKLUĞU		
Sfingomiyelin Degredasyon		
Asit sfingomiyelinaz	Niemann Pick tip A- B	607808- 11p15.2
Asit seramidaz	Farber lipogranülomatoz	228000- 8q22

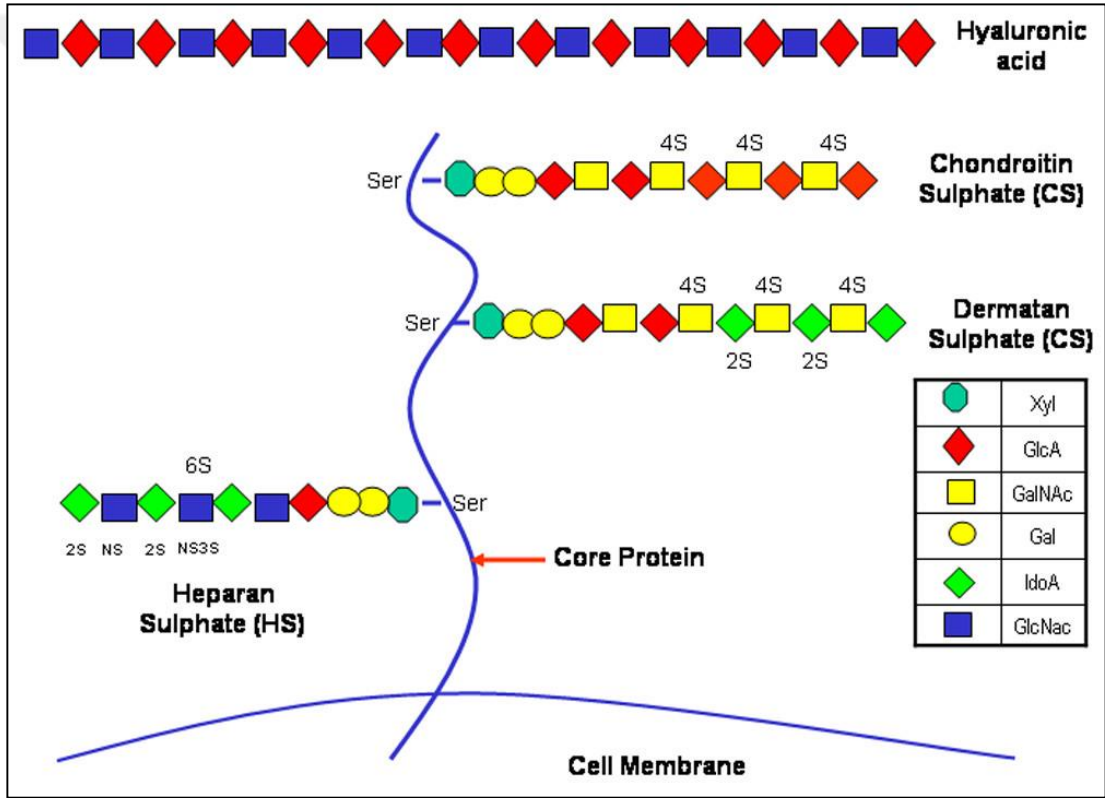
Kromozomal Protein Bozukluğunun Yeri	Hastalık	OMIM/Kromozomal Lokalizasyon
Trigliserid ve Kolesterol Ester Degredasyon Bozukluğu		
Asit lipaz	Wolman and Kolesterol ester depo hastalığı	278000- 10q23.2
Protein Degredasyon Bozukluğu		
Kathepsin K	Piknodizostoz	601105- 1q26
Tripeptidil peptidaz	Seroide lipofusinoz 2	607998- 11q15.5
Palmitoil-protein thioesteraz	Seroid lipofusinoz 1	600722- 1p32
<i>LİZOZOMAL TRANSPORTIRLARDAKİ BOZUKLUKLAR</i>		
Sistinosin (sistin transport)	Sistinozis	606272- 17p13
Sialin (sialik asit transport)	Salla Hastalığı	604322- 6q14
LİZOZOMAL TRAFİK PROTEİNLERİNDEKİ BOZUKLUKLAR		
UDP-N-asetilglukozamin		
Fosfotransferaz γ -subunit	Mukolipidoz III (I-cell)	607838- 16p13.3
Mukolipin-1(Katyon kanalı)	Mukolipidoz IV	605248- 19p13

Kromozomal Protein Bozukluğunun Yeri	Hastalık	OMIM/Kromozomal Lokalizasyon
LAMP-2	Danon	309060- Xq24
NPC1	Niemann Pick tip C	607623- 11q11-12
CLN3	Seroid lipofusinoz	607072- 16p12.1
CLN 6	Seroid lipofusinoz 6	606725- 15q21-23
CLN 8	Seroid lipofusinoz 8	607837- 8pter-p22
LYST	Chediak-Higashi	606897- 1q42
MYOV	Griscelli Tip 1	160777- 15q21
RAB27A	Griscelli Tip 2	603868- 15q21
Melanofilin	Griscelli Tip 3	606526- 2q37
AP3 β -subunit	Hermansky Pudliak 2	603401- 5q14.1

*(Greiner-Tollersrud Ole Kristian 2000-2013)

2.4. MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

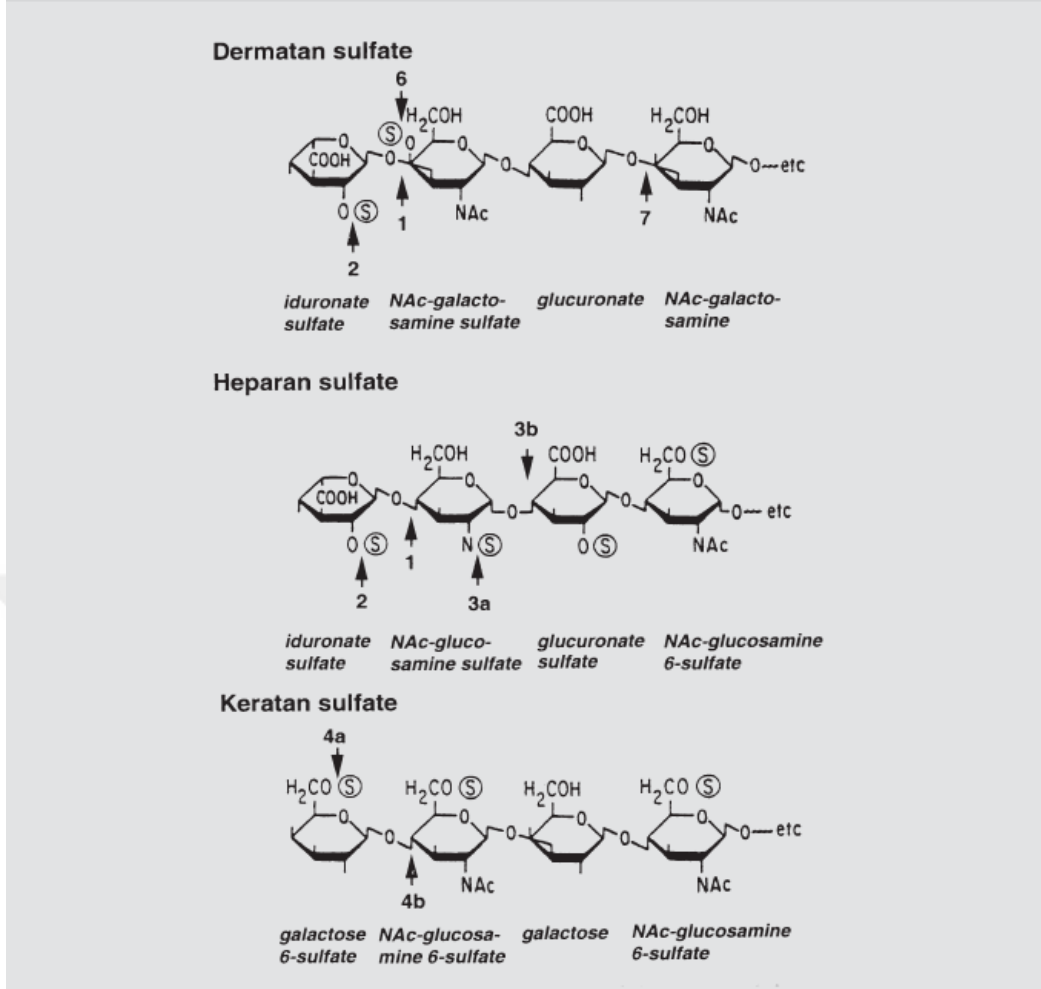
Mukopolisakkaridozlar (MPS), yıkımı tamamlanmamış asit mukopolisakkaritlerin (kimyasal olarak bilinen isimleri ile glukozaminoglikanların) lizozomal birikimi sonucunda multisistemik etki gösteren ve morfojenizde büyük değişikliklere yol açan bir hastalık grubudur (Parenti, Andria, ve Ballabio 2015). Mukopolisakkaridoz grubu hastalıkları daha iyi anlamak için öncelikle GAG'ların yapısından bahsetmek gerekir.



Şekil 2.3. Mukopolisakkaritlerden oluşan bir proteoglikan. Glikozaminoglikanlar; Kondrotin Sülfat, Dermatan Sülfat, Heparan sülfat üniteleri bir kor proteinine bağlanmışlardır. (Hyalüronik asidin de yapıtaşlarının Gag'lar ile benzerliği gösterilmiştir.)

2.4.1. Mukopolisakkaritler

Mukopolisakkaritler, güncel isimleri ile glikozaminoglikanlar (GAG) konnektif dokunun majör yapı taşlarıdır ve sülfatlı heksosamin ve üronik asit tekrarlarından oluşan uzun şeker zincirleridirler. Bu polisakkarit zincirler spesifik kor proteinlerine bağlanarak proteoglikan isimli kompleks makromolekülleri oluştururlar. Yapı taşlarının bileşimine göre (bu yapı taşları çoğunlukla tekrarlı zincirlerden oluşur), mukopolisakkaritler çeşitli isimler alırlar. Bunlar; dermatan sülfat, keratan sülfat ve heparan sülfattır. Mukopolisakkaritler (GAG), hücre içinde, lizozomlarda, çeşitli asit hidrolazlarca yıkılırlar. Her bir asit hidrolaz farklı bir GAG'ın farklı bir bölgesinin yıkımından sorumludur. Böylece bu enzimlerden her hangi birinin eksikliği geniş spektrumlu bir klinik tabloya neden olan ve mukopolisakkaridozlar olarak adlandırılan bir grup hastalığa neden olurlar. Heparan sülfat depolanması ile oluşan formlarında merkezi sinir sistemi tutulumu ve ilerleyici zihinsel özür; dermatan sülfat depolanması ile giden formlarında organ ve kemiklerde değişiklikler; keratan sülfat depolanması sonucunda oluşan formlarında özellikle kemiklerde patolojik bulgular gözlenir. Mukopolisakkaridozların değişik tiplerinin belirlenmesinde hastalığın çıkış yaşı, ağırlık derecesi, klinik ve radyolojik bulguların tipi yol gösterici olur. Bazı vakalarda idrarda GAG tayini tanıda yardımcıdır (Tablo 9). Tanı enzimatik analiz ile kesinleştirilir. Mukopolisakkaridozların çoğunda lizozomal hidrolazın aktivitesindeki eksiklik, serumda veya lökositlerde gösterilebilir. Enzimatik tanısı bu şekilde sağlanamayan hastalıklarda deri fibroblast kültürlerinden ilgili enzimatik eksikliği gösterilerek tanıya gidilebilir.



Şekil 2.4. Mukopolisakkaritlerin ana tekrar üniteleri ve mukopolisakkaridozlardaki eksik enzimlerin yıkım yolağındaki lokalizasyonları: 1) alfa-iduronidase (MPS I: Hurler and Scheie disease); 2) iduronate sulfatase (MPS II: Hunter disease); 3a) heparan N-sulfatase (MPS IIIa: Sanfilippo A disease); 3b) alfa-N-acetylglucosaminidase (MPS IIIb: Sanfilippo B disease) 4a) N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (MPS IVa: Morquio A disease); 4b) alfa-galac tosidase (MPS IVb: Morquio B disease); 6, NAc-galactosamine 4-sulfatase (MPS VI: Maroteaux-Lamy disease); 7) alfa-glucuronidase (MPS VII: Sly disease)

2.4.2. Mukopolisakkaritlerin Alt Tipleri:

2.4.2.1. MPS Tip-1 (OMIM:607016-607015-607014, Kromozomal lokalizasyon:4p16.3)

Mukopolisakkaridoz (MPS I) şiddetine ve ilerleme hızlarına göre üç gruba ayrılmaktadır. En ağır tipi Hurler, en hafif seyreden tipi Scheie Sendromu, her ikisi arasında olan tipi ise Hurler-Scheie Sendromu olarak adlandırılır. Tipler arasında

ölçülebilir biyokimyasal veri olmayıp, klinik olarak çakışan özellik gösterirler. Bu nedenle hastalık ağır, orta ve hafif form MPS I olarak da sınıflandırılabilir. MPS Tip-1 otozomal resesif kalıtılır ve alfa-L-iduronidaz enzimini kodlayan 4p16.3 genindeki mutasyondan kaynaklanır. Bu gen kolonlanmış ve dizilenmiştir. Alfa-L-iduronidaz enzimi glikozaminoglikanların (dermatan sülfat ve heparan sülfat) şeker moleküllerini parçaladığından, eksik olması durumunda kıkırdak, deri, eklem bağları ve kirişler ile eklem sıvısında ve beyinde bu moleküller giderek artan biçimde birikir. Sıklığı tüm dünyada 100.000'de 1 oranındadır. Klinik bulguları, değişken olup, tipik olarak doğumdan sonraki ilk iki yaş içinde ortaya çıkar, lineer gelişim tipik olarak üç yaş civarında durur. Bu hastalıkların en önemli belirtileri eklem sertliği, iskelet anormallikleri, katarakt, hepatosplenomegali, kaba yüz görünümü, makroglossidir. El bileğinde sinir sıkışması, işitme kaybı, kardiyak problemler, üst solunum yolu enfeksiyonları, zeka gelişme geriliği, fıtıklar, hidrocefali ve solunum sistemi hastalıkları da gözlenebilir. İdrarda glikozaminoglikan (dermatan sülfat ve heparan sülfat) düzeylerinin araştırılmasına yönelik idrar testi yapılarak bireyde MPS I olup olmadığı saptanabilir. İdrar testinin ardından, lökositlerde ya da fibroblastlarda alfa-L-iduronidaz enzim aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesi ile tanı konulur. MPS I tedavisi hastalık belirtilerinden bazılarının azaltılmasının yanı sıra, altta yatan patolojik nedenin tedavisine yönelik de olabilir. Belirtilerin azaltılmasına ya da kontrol altına alınmasına yönelik çeşitli tedaviler vardır. Fizik tedavi kas ve eklem sertliğini giderebilir. Fıtık, omurilik ve sinir sıkışmalarına yönelik ameliyatlara ve/veya kalp kapağının değiştirilmesi gerekebilir. Eksik enzimin yerine konması ve hematopoetik kök hücre nakli (<2 yaş) ise hastalığın primer sebebine yönelik tedavi yöntemleridir. Ancak enzim kandan sinir sistemine geçmediğinden merkezi sinir sistemi belirtilerinin hafifletilmesinde etkili değildir. İaronidase (Aldurazyme®), merkezi sinir sistemi tutulumu olmayan MPS tip-1 hastalarına lisanslı olarak kullanılabilir. Bu tedavi ile lineer büyüme, karaciğer boyutlarında azalma, eklem hareketlerinde düzelleme ve obstruktif uyku apnesi semptomlarında gerileme gözlenir.

Scheie/MPS I :

Scheie Sendromu MPS I hastalıklarının en hafif biçimidir. Bu hastalığı bulunan kişilerde tipik olarak zeka normaldir ve MPS I hastalığı ile ilgili fiziksel belirtiler daha hafif seyreder. Tüm dünyada her 500.000 kişiden birinin Scheie sendromlu olduğu

tahmin edilmektedir. Belirtileri üç-sekiz yaşlarında ortaya çıkar. Tipik belirtiler eklem sertliği, iskelet anormallikleri, katarakt, işitme kaybı, hepatosplenomegali ve kaba yüz görünümüdür. Diğer belirtiler arasında karpal tünel sendromu, kardiyak problemler ile üst solunum yolu enfeksiyonları, fitik bulunabilir. Boy kısalığının mutlak olduğu Hurler sendromundan (Hastaların boyu 1.20 m'yi geçmez.) farklı olarak, Scheie tipi MPS I bulunan hastalarda boy normaldir. Scheie tipi MPS I de otozomal resesif kalıtım gösterir

Hurler-Scheie Sendromu (OMIM: 607015)

Hurler ya da Scheie kategorilerine tam oturmayan hastalar Hurler-Scheie hastalığı ya da Hurler-Scheie sendromu kategorisinde değerlendirilir. Hurler-Scheie hastalığı hastalığın çabuk ilerlediği, gelişme geriliğinin bulunmadığı ya da çok hafif olduğu ve hastalık belirtilerinin şiddeti ile ölüm oranlarının Hurler ile Scheie hastalıklarının arasında yer aldığı durumu tanımlamaktadır. Bu tablo MPS I'in ara biçimi olarak da ifade edilmektedir. Hurler-Scheie tipi MPS I alfa-L-iduronidaz enzimini üreten gendeki kusura bağlı olarak gelişir. Glikozaminoglikanların parçalanması için gereken bu enzim sözü edilen hastalıkta ya çok az sentezlenmekte ya da hiç bulunmamaktadır. Hurler-Scheie tipi MPS I sendromunun belirtileri 3-8 yaşlar arasında ortaya çıkar. Başlıca belirtiler arasında eklem sertliği, iskelet anormallikleri, katarakt, hepatosplenomegali, kaba yüz görünümü bulunur. Diğer belirtiler ise el sinirinin el bileğinde sıkışması, kalp hastalığı, üst solunum yolu enfeksiyonları, hernilerdir. Hurler-Scheie/MPS I otozomal resesif kalıtım gösterir.

Hurler Sendromu (OMIM: 607014):

Hurler hastalığı ilk kez 1919 yılında tanımlamıştır, MPS-1 tip'in en ağır formu olan bu sendromda mukopolisakkarit metabolizmasında rol alan α -L-iduronidase enzim eksikliği nedeni ile dermatan sülfat ve heparan sülfat glikozaminoglikanları dokularda birikir. Klinik seyrinde iskelet, bağ doku deformasyonları, kardiyomyopati, kapakçık defektleri, ilerleyici koroner arter daralması, eklem hareketlerinde kısıtlılık, katarakt, işitme sorunları, ağır mental motor retardasyon gözlenir. Hastalık otozomal resesif olarak kalıtılır ve Alfa-L-iduronidaz enzimini kodlayan gende mutasyonlar tanımlıdır. Özellikle W402X ve Q70X allelleri Avrupa'daki hasta popülasyonunun yarısından

sorumludur. Tedavi ise semptom giderici tedavilerdir. Enzim tedavisi ve kemik iliği transplantı şu an için kullanılabilir değildir.

2.4.2.2. MPS Tip-2 (OMIM: 309900, Kromozomal Lokalizasyon: Xq28)

İlk kez 1917 yılında Hunter tarafından 2 erkek kardeşte tanımlanan Hunter Sendromu (HS yada Tip 2 Mukopolisakkaridozis) fenotipik özellikleri nedeni ile “gargolizm” adıyla da bilinir (Hunter 1917). Hunter/MPS II iduronat sülfataz enziminin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir tablodur. İduronat sülfataz, iduronik asidin 2. pozisyonundaki sülfatı uzaklaştırır. Mukopolisakkaridleri parçalamak için gereken bu enzim sözü edilen hastalıkta ya çok az sentezlenmekte ya da hiç bulunmamaktadır. Vücuttaki kıkırdak, tendon, deri ve eklem sıvısı gibi yapıları oluşturan GAG’lar Hunter/MPS II hastalığında aşırı miktarda birikerek Hunter/MPS II belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Hunter/MPS II’nin başlama yaşına ve belirtilerinin şiddetine göre 2 tipi bulunur: erken başlayan tipinde belirtiler daha ağırdır ve geç başlayan tipe ise belirtiler daha hafif seyreder. Dünyada Hunter/MPS II sıklığının 100,000 ile 150,000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Klinik bulguları; Hunter/MPS II’nin her iki tipinde de yüz hatlarında kabalaşma, kafanın boyutlarında büyüme, boy kısalığı (Hurler kadar belirgin değil), eklem sertleşmesi, işitme kaybı, hipertrikoz, karaciğer ve dalakta büyüme, cilt lezyonları ve sinir sıkışması, ağrı ve güç kaybı ile özellik kazanan karpal tünel sendromu, kardiyak ve solunum sistemi problemleri görülür. Hunter/MPS II’nin erken başlayan tipinde belirtiler iki yaşından itibaren görülmeye başlar. Her iki tip için yukarıda belirtilen genel belirtilere ek olarak zihinsel işlevlerde bozulma, zeka geriliği, saldırgan davranış, hiperaktivite de izlenir. Enzim geni X kromozomu üzerinde q28 [8-10] haritalanmıştır (Palmieri *ve ark.* 1992). Hunter/MPS II X’e bağlı resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Yani hastalık, belirtileri bulunmayan taşıyıcı anneden erkek çocuklara geçer. Genellikle erkek bireyler etkilenir. Hasta erkekler taşıyıcı kızları vasıtasıyla erkek torunlarına hastalığı geçirirler. Geç başlayan tipinde yaşam süresi 20–40 yıl arasındadır (Young ve Harper 1982).

Tanı; idrar testiyle idrardaki mukopolisakkarid (heparan sülfat, dermatan sülfat) düzeylerinin artışı ve ardından kandan lökositlerde ya da deri biyopsisinden alınan örnekten çoğaltılan bağ dokusu hücrelerinde iduronat sülfataz enziminin azalmış

aktivitesinin gösterilmesi ile konular (Liebaers ve Neufeld 1976). Prenatal dönemde, iduronat sülfataz enzim aktivitesini araştırmak üzere amnion sıvısında tarama testi yapılabilmektedir. Bunlara ek olarak moleküler genetik testlerle de Hunter/MPS II'ye neden olan mutasyonu belirlemek olasıdır (Rathmann *ve ark.* 1996).

Tedavi:

2006 yılında bu hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere üretilen ilk ilaç onay almıştır. Hastalığın ilerlemesini sınırlandırmak ve durdurmak üzere eksik enzimi tamamlayıcı bir ilaç olan idursülfaz enzim tedavisinde kullanılmaktadır. Bu hastalığın tedavisine yönelik diğer tedaviler arasında klinik belirtilerden bazılarının hafifletilmesine yönelik girişimler bulunmaktadır. Örneğin, üst solunum yollarındaki tıkanıklığın giderilmesine yönelik; trakeostomi solunumla ilgili komplikasyonların hafifletilmesine yardımcı olabilir. Fizik tedavi, kas ve eklem sertliğini giderebilir. Fıtık, omurilik ve sinir sıkışmalarına yönelik ameliyatlara ve/veya kalp kapağının değiştirilmesi gerekebilir. Hunter/MPS II tedavisinde kemik iliği ya da kök hücre nakli de seçenek olarak kullanılabilir. Uyku bozukluğunu gidermeye yönelik ilaçların yanı sıra kasılma nöbetlerine karşı antikonvülzan tedavi uygulanabilir. Kemik iliği nakli hastalığın erken başlayan tipinde değişken sonuçlar vermiştir (Nyhan W 2005).

2.4.2.3. MPS Tip-3 daha sonra ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

2.4.2.4. MPS Tip-4 (OMIM: 253000, Kromozomal Lokalizasyon: 16q24.3-3p22.3)

Morquio A Sendromu olarak da bilinen mukopolisakkaridoz-IVA (MPS-IVA), N-asetilgalaktozamin 6 sülfatazın (GALNS) etkinliğinin yetersiz olması sonucunda lizozomlarda keratan sülfatın (KS) aşırı derecede depolanmasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu aşırı depolanma iskelet displazisi, boy kısalığına ve eklemlerde anormalliklere yol açar. Göğüs kafesindeki şekil bozukluğu solunum işlevini bozar; omurgada odontoid hipoplazi olarak adlandırılan bir gelişim bozukluğu ile iskelet sistemindeki bağların gevşekliği göğüs omurlarında dengesizliğe ve buna bağlı olarak omurilik sıkışmasına neden olabilir. MPS-IVA'da görülen diğer belirtilerden bazıları işitme kaybı, katarakt ve kalp kapakçıklarının hastalığıdır. İlk belirtiler genellikle yaşamın ilk beş yılı içinde ortaya çıkar. Tanı yaşı, hastalığın şiddetine göre değişir. MPS-IVA'nın insidansı henüz kesin olarak bilinmemektedir ve ülkeden ülkeye

değişebilir; ancak, 200 bin ila 250 bin canlı doğumda bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Kuzey İrlanda'daki bir çalışmada hastalığın ortaya çıkma sıklığının 76 bin canlı doğumda bir olduğunu ortaya koymuştur. Genel nüfustaki yaygınlığı ABD, Avrupa Birliği ve Japonya'da tahminen 1,000 ila 1,500 hasta, dünyanın geri kalan bölümünde 1,500 ila 2,000 hastadır. Yani, tüm dünyada tahminen 2,500 ila 3,500 hasta olduğu zannedilmektedir. Belirtiler tipik olarak çocuk 18 aylıkken görülmeye başlar. Hastalığın şiddetli seyrettiği çocuklarda sekiz yaş civarında büyüme tipik olarak durur, hastaların boyu 100-120 cm arasında kalır. Omurganın eğrilmesi sonucu kaburga ve göğüste şekil bozukluğu oluşur. Göğüs kafesinin şeklindeki bozulma solunum güçlüğü ve ciddi akciğer enfeksiyonlarının oluşmasına yol açar. Kalça ve omuz çıkığı gevşek diz, zayıf bilek, gevşek eklemler, skolyoz ve sinir zedelenmesi ya da felce neden olan boyun gevşekliği gibi başka kemik anormallikleri de sık gözlenir. Kaba yüz görünümü, katarakt, işitme kaybı, kalp kapakçık sorunları, karaciğer ve dalakta büyüme, fitik diğer bulgulardır. Morquio tip A/MPS-IVA otozomal resesif kalıttır. Tanıya Yönelik Testler: Morquio tip A/MPS-IVA'nın tanısı idrar testiyle konabilir. Bu testle enzimdeki işlev bozukluğunun sonucu olarak lizozomda biriken mukopolisakarid tipi saptanır. İdrar testinden sonra kan testi ya da deri biyopsisinden alınan örnekten çoğaltılan bağ dokusu hücrelerinde N-asetilgalaktozamin 6-sülfataz enziminin etkinliği araştırılabilir. Doğumdan önce anne karnındaki çocuğun N-asetilgalaktozamin 6-sülfataz enzimi aktivitesini araştırmak üzere tarama testi yapılabilir. Bunlara ek olarak moleküler genetik testlerle de Morquio tip A/MPS IV A'ya neden olan mutasyon belirlenebilir.

Tedavi:

Morquio tip A/MPS-IVA'nın enzim replasman tedavisi Mayıs 2015 yılında ülkemizde başlamıştır (Vimizim). Aynı kas gücünü korumak için egzersiz özendirilir ve diş çürüklerinin önüne geçmek için ağız hijyenine dikkat edilmesi önerilir. Eklem ağrıları için ağrı kesiciler önerilir. Bu hastalık için tipik olan boyun eklemi zayıflığına karşı ameliyatla boyun omurlarının birbirine tutturulması önerilebilir. Kalça ve/ya da diz replasman ameliyatı gerekebilir. Bel kemiğindeki bükülmeyi yavaşlatmak ve bel ameliyatı gereksinimini geciktirmek için bel korsesi kullanılır.

Morquio tip B/MPS-IVB (OMIM: 253010, Sitogenetik Lokasyon: 3p22.3) ise beta-galaktozidaz enzimini üreten gendeki kusurdan kaynaklanır. Bu enzim keratan sülfatın parçalanmasından sorumludur. Bu şekerler vücuttaki çeşitli dokuların yapımında kullanılır. Morquio tip B/MPS-IVB hastalarında keratan sülfatın parçalanmasından sorumlu olan beta-galaktozidaz enziminin ya çok düşük miktarda olması ya da hiç bulunmaması nedeni ile vücudun muhtelif yerlerinde keratan sülfat birikimi olur ve hastalığın klinik bulgularına neden olur. Morquio tip B/MPS-IVB otozomal resesif kalıtılır. Morquio tip B/MPS-IVB'nin tanısı idrar testiyle konabilir. Bu testle enzimdeki işlev bozukluğunun sonucu olarak lizozomda biriken mukopolisakarid tipi saptanabilir. İdrar testinden sonra kan testi ya da deri biyopsisinden alınan örnekten çoğaltılan bağ dokusu hücrelerinde beta galaktozidaz enziminin aktivitesindeki azalma gösterilerek kesin tanı konulur. Morquio tip B/MPS-IVB'nin tedavisi yoktur. Çoğu olguda, tedavi klinik belirtilerin kontrol altına alınması ya da azaltılmasına yöneliktir.

2.4.2.5. Mps Tip- 6 (OMIM: 253200, Kromozomal Lokalizasyon: 5q11-13):

Arilsülfataz B (N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz) enziminin eksikliği sonucunda gelişen ve dermatan sülfat depolanması ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığın klinik bulgularının ağırlığı ve başlangıç yaşına göre hafif, intermedier ve ağır olarak tanımlanan üç formu vardır. Hastalığın ağır formunda bulgular Hurler sendromuna benzemekle birlikte bu tipte psikomotor gerilik yoktur. Hastalar 30-40 yaşlarına kadar yaşayabilirler. Hidrosefali ve kafaiçi basınç artışı görülebilir. Mitral ve aortik kapakta depolanmaya bağlı tutulumu gelişebilir. Hastalığın hafif formunda, hastalar kısa boylu olup organ tutulumu daha hafiftir. Lökositlerde ve deri fibroblast kültürlerinde Arilsülfataz B eksiliğinin gösterilmesi ile tanı konulur. Şu an için hastalık bir enzim replasman tedavisi olan Galsülfataz (NAGLAZYME) ile yapılabilmektedir. Yine hemotopoetik kök hücre transplantı da tedavide denenmektedir. Taşıyıcıların belirlenmesi ile prenatal tanı mümkündür.

2.4.2.6. Mps Tip-7 (OMIM:253222, Kromozomal Lokalizasyon: 7q11.22) :

Sly Sendromu β -glukuronidaz eksikliğine bağlı gelişen ve nadir görülen bir MPS tipidir. Hastalıkta biriken GAG dermatan sülfat ve heparan sülfattır. İlk defa Sly ve arkadaşları tarafınca 2 yaşında erkek çocukta tanımlanmıştır. Hastalarda, hafif-orta

zeka geriliği, kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali, umbilikal herni, korneal bulanıklık, kısa boy, eklem hareket kısıtlılığı, sık üst solunum yolu enfeksiyonları görülür. Hastalarda prenatal dönemde non-immün hidrops fetalisten, erişkin dönemde hafif bulguların rastlandığı tipe kadar değişen, geniş bir klinik spektrumda görülebilir. MPS VII çok ender bir hastalıktır ve doğan her 1.300.000 çocuktan birinde görülür, otozomal resesif olarak kalıtılır. İdrar'da Gag analizi ve enzim eksikliği lökositlerde veya deri fibroblast kültürlerinde gösterilebilir.

2.4.2.7. MPS Tip-9 (OMIM:601492, Kromozomal Lokalizasyon: 3p21.31)

1996 yılında Natowicz tarafınca klinik, patolojik ve biyokimyasal özellikleri tanımlanmıştır. Human Hyalüronidaz-1 enziminin eksikliğinden veya defektinden kaynaklanır ve hiyalüronik asidin birikimi ile sonuçlanır. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Hafif dismorfik yüz bulguları, multiple periartiküler yumuşak doku kitleleri, popliteal kistler, eklem efüzyonu ve sık otitis media atakları ile seyreden bir hastalık olup literatürde bildirilmiş hasta sayısı çok azdır (Natowicz *ve ark.* 1996).

Tablo 2.2. Mukopolisakkaridozların Alt Tipleri

(Cardoso-Santos ve ark. 2008)

TİP	EPONİM	EKSİK ENZİM	İDRAR İLE ATILAN GAG	KALITIM	SİTOGENETİK LOKALİZASYON
MPS-1	HURLER HURLER/SCHEİE SCHEİ	Alfa-L-iduronidaz	Dermatan sülfat Heparan sülfat	Otozomal Resesif	4p16.3
MPS-2	HUNTER	İduronat Sülfataz	Dermatan sülfat Heparan sülfat	X'e bağlı Resesif	Xq28
MPS-3	SANFİLİPPO-A SANFİLİPPO-B SANFİLİPPO-C SANFİLİPPO-D	Heparan-N-Sülfataz Alfa-N-Asetilglukozaminidaz Asetil-coA-a-Glukozaminid Asetil Transferaz N-Asetil-Glukozamin-6-Sülfataz	Heparan sülfat	Otozomal Resesif	17q25.3 17q21.1 8p11.1 12q14.4
MPS-4	MORQUIO-A MORQUIO-B	Galaktozamin-6-Sülfataz Beta-Galaktozidaz	Keratan sülfat/kondrotin 6- sülfat Keratan sülfat	Otozomal Resesif	16q24.3 3p22.3
MPS-6	MAROTEAUX-LAMY	N-asetil Galaktozamin 4-Sülfataz	Dermatan sülfat	Otozomal Resesif	5q11-13
MPS-7	SLY	Beta-Glukronidaz	Dermatan sülfat/ Heparan sülfat/ Kondrotin 4-6 sülfat	Otozomal Resesif	7q11.22
MPS-9	NATOWICZ	Hyalüronidaz	Hyalüronik asit	Otozomal Resesif	3p21.31

2.5. SANFİLİPPO SENDROMU- MPS TİP 3

Sanfilippo Sendromu sistematik ismi ile MPS-3 otozomal resesif kalıtılan, 70.000'de 1 görülen bir lizozomal depo hastalığıdır (Meikle *ve ark.* 1999). MPS hastalığının en sık görülen tipidir. Diğer MPS'lere göre merkezi sinir sistemi belirtileri daha baskın, somatik bulgular ise daha hafiftir. Sanfilippo Sendromu, glikozaminoglikan heparan sülfatın parçalanmasından sorumlu enzimlerden birinin eksikliği sonucunda parçalanamayan GAG'ın lizozomlarda birikmesi sonucunda oluşan bir hastalıktır. MPS III'ün alt gruplarını GAG heparan sülfatın parçalanmasından sorumlu 4 farklı enzimden birinin eksikliği oluşturur. Bunlar; MPS tip-3A (Kresse 1973), MPS tip-3B, MPS tip-3C ve MPS tip-3D'dir. Sorumlu enzimler ise sırası ile heparan-N-sülfataz (sülfamidaz), α -N-asetil-glukozaminidaz (NAGLU), asetil-KoA glukozamin-N-asetiltransferaz (HGSNAT) (Klein, Kresse, ve Von Figura 1978) ve N-asetilglukozamin-6-sülfataz (GNS) (Kresse *ve ark.* 1980) olarak bilinir. Son zamanlarda tariflenen MPS-3E ise şimdiye kadar insanlarda tanımlanmamış olup, köpek ve fare hasta MPS-3'lerde belirtilmiş ve eksik enzim N-glukozamin 3-O-sülfataz (arilsülfataz G ya da ARSG) olarak tanımlanmıştır.

Tarihsel olarak Sanfilippo Hastalığı ilk kez 1963 yılında Dr. Sylvester Sanfilippo tarafınca, ağır nörolojik bozukluk, öğrenme güçlüğü ve davranış problemleri olan bir hastada tanımlanmıştır. 1969 yılında Kaplan'ın idrarda artmış heparan sülfat atılımını bu hastalarda göstermesi ile MPS sınıflandırmasındaki yerini almıştır. Sanfilippo Sendromu fenotipini gösteren hastaların cilt fibroblast kültürlerinde artmış sülfatlı mukopolisakkaridlerin gösterilmesi ile hastalıktan sorumlu 'düzeltici faktörlerin' olduğu bulunmuş daha sonrada bu düzeltici faktörlerin 1'den fazla olduğu tespit edilmiş ve Sanfilippo Sendromunun tiplendirilmesi yapılmıştır (Kresse 1973).

Bu gün için 350'den fazla mutasyonun bu 4 enzimi kodlayan genlerin yapısında farklılıklara sebep olarak hastalığa yol açtıkları bilinmektedir. Sanfilippo Sendromunda biriken GAG'ın heparan sülfat olması nedeni ile merkezi sinir sistemi bulguları ön plandadır. Bu nedenle bazı hastalar dikkat eksikliği-hiperaktivite sendromu veya otizm tanıları ile önce çocuk psikiyatri kliniklerinde değerlendirilerek tanıları gecikmektedir. Mukopolisakkaridoz tip-3A'nın, klinik bulguları, MPS-3'ün diğer tiplerine göre daha ağır ve progresyonu daha hızlı olmaktadır. MPS tip-3D en az görülen tipidir. Sanfilippo Sendromunun seyri klasik olarak üç aşamaya ayrılır.

Nöromotor gelişimin normal olarak izlendiği, klinik olarak normal görünümüne sahip oldukları ilk aşamanın ardından davranış sorunları, konuşma bozukları ve uyku sorunlarının belirgin olduğu ikinci aşamaya gelinir. Son aşamada ise ağır mental geriliğin izlendiği ve tüm mental motor fonksiyonların kaybedildiği somatik bulguların ise belirginleştiği evre başlar. (Kamp *ve ark.* 1981), (Ruijter *ve ark.* 2008), (Héron *ve ark.* 2011), (Buhrman *ve ark.* 2014). Klinik olarak makrosefali, hipertrikoz, kaba yüz görünümü, organomegali, işitme kayıpları, iskelet bulguları eşlik edebilir (Nidiffer *ve Kelly* 1983), (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010; Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010).

2.5.1. Heparan Sülfat

Heparan sülfat tüm hayvan hücrelerinde bulunan lineer bir polisakkarit olup, zincir halinde bir araya gelip proteoglikanları oluşturarak hücre yüzeyinde ve ekstraselüler matriksde önemli görevler üstlenirler. Heparan sülfatın hücre yüzeyindeki önemli görevleri büyüme-gelişme, anjiogenez ve koagülasyon gibi önemli biyolojik olaylarda hücre reseptörü olarak görev yaparak iletişimi sağlamaktır (Dreyfuss *ve ark.* 2009).

Heparan sülfatın katabolizasyonu ise lizozomlarda gerçekleşir (Xu *ve Esko* 2014). Bu proses ya erken-lizozomda başlar yada hücre membranındaki heparan sulfatın GAG zinciri üzerindeki endohidrolaz heparanaz aktivasyonu ile başlar. Bu aktivite ile 10-20 monosakkarit rezidüden oluşan heparan oligosakkarit fragmanlarının oluşumuna yol açar, bundan sonraki basamakta degradasyon lizozom içindeki ekzolitik prosesler ile devam eder (Mason *ve ark.* 2006). Heparan oligosakkaritlerinin redükte olmayan uçlarında ise, bu yolak iduronat sülfat enziminin (Enzim komisyonu no: 3.1.6.13) aktivitesi ile 2- sülfat iduronik asit rezidülerinin desülfatasyonu ile başlar. Sonrasında da terminal olan L-iduranik asit, alfa-L- iduronidaz enzimi (Enzim komisyonu no: 3.2.1.76) ile hidrolize edilir. Her iki enzim de aynı zamanda dermatan sülfatın degradasyonundan da sorumlu olup sırasıyla bu enzim eksiklikleri MPS-2 ve MPS-1'e neden olur. Bu aşamada glukozaminlerdeki amino gruplarına bağlı sülfat gruplarının hidrolizi, ARSG desülfat 3-O-sülfat N-sülfoglikozamin Sülfamidaz ile olur. Açığa çıkan amino grupları, HGSNAT aktivitesi ile asetillenir (Fan *ve ark.* 2006).NAGLU enzimi komşu üronik asitten N-asetilglukozamini tanıyıp uzaklaştırır. 2-O-sülfatlı glukronik asit parçalarının desülfatasyonu Glukronat 2- sülfataz ile

gerçekleşir. Beta-D-Glukronidaz (EK 3.2.1.31) sonrasında terminal glukronik asit rezidülerini hidrolize eder. Bu enzim aynı zamanda dermatan sülfat hidrolizinden de sorumludur ve eksikliği MPS-7'e (MIM 253220) yol açar. Son olarak GNS sülfatlı N-asetilglukozamin rezidülerini ayırır. Tüm ökaryotik hücre sülfataz aktivitesi için post-translasyonel modifikasyon gerekir, örneğin MPS-3A, MPS-3D, MPS-3E'de eksik olan sülfatazlar için. Enzimlerin aktif bölgelerinin korunmuş sistein rezidüleri endoplazmik retikulumda Sülfataz Modifiying Faktör 1 (SUMF1) ile C_a-formilglisine dönüştülür böylece transkripsiyon sonrası modifikasyonla enzim katalitik olarak aktif hale gelir. SUMF1 eksikliği, bu nedenle tüm sülfatazları kapsar ve multiple sülfataz eksikliği semptomları ile kendini gösterir (Schmidt *ve ark.* 1995).

2.5.2. Sanfilippo Sendromu İnsidansı

Sanfilippo Sendromu nadir görülen bir hastalık olmakla birlikte hastalığın insidansı ülkelere göre çok farklılık göstermektedir. Şimdiye kadar yapılmış olan insidans çalışmaları birleştirildiğinde Sanfilippo Sendromunun kümülatif insidansı 0.28-4.1/100.000'dir (Valstar *ve ark.* 2008). Fransada yapılan bir çalışmada MPS-3'ün insidansı; 100.000 doğumda 0.73'dür. Bunların %68'i MPS-3A, %14'ü MPS-3B, %13'ü MPS-3C ve %5'i MPS-3D'dir. Yine Birleşik Krallık'da yapılan insidans çalışmasında MPS-3 insidansı her 100.000 doğumda 1.21'dir. Bunların %71'i MPS-3A, %17'si MPS-3B, %5'i MPS-3C ve %2'si MPS-3D'dir. MPS-3A insidansı Birleşik Krallık'ta, Almanya ve Fransanın 1.8 katı kadar fazladır. Yunanistanda insidans 0.97/100.000 olup hastalarda MPS-3B insidansı diğer ülkelere göre 6.4 kat daha yüksektir (Héron *ve ark.* 2011). 1.89/100.000 Hollanda da yapılan bir araştırmada, 1.57/100.000 ise Almanya'da yapılan araştırmada verilen rakamlardır. Ülkemizde Sanfilippo Sendromunun insidansı bildirilmemiş olup, artmış akraba evliliği oranını nedeniyle insidansın, çalışmaların yapılmış olduğu batı ülkelerinden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Tablo 2.3. Yayınlanmış MPS-3 prevalansları

Ülke	Referans	İnsidans (her 100.000 canlı doğum)			
		MPS-3A	MPS-3B	MPS-3C	MPS-3D
Avusturya	(Meikle <i>ve ark.</i> 1999)	0.78	0.43	0.07	0.09
Fransa	(Héron <i>ve ark.</i> 2011)	0.46	0.10	0.09	0.03
Almanya	(Baehner <i>ve ark.</i> 2005)	1.11	0.36	0.10	0.00
Yunanistan	(Héron <i>ve ark.</i> 2011)	0.00	0.78	0.15	0.00
Hollanda	(Poorthuis <i>ve ark.</i> 1999)	1.16	0.42	0.21	0.10
Portekiz	(Pinto <i>ve ark.</i> 2004)	0.00	0.72	0.12	0.00
İsveç	(Malm <i>ve ark.</i> 2008)	0.44	0.03	0.17	0.00
Tayvan	(Lin <i>ve ark.</i> 2009)	0.08	0.28	0.03	0.00
Birleşik Krallık	(Héron <i>ve ark.</i> 2011)	0.82	0.21	0.06	0.02
Yayınlanmış MPS-3 prevalansları					
MPS, mucopolysaccharidosis; ARSG, arylsulfatase G.					

2.5.3. Sanfilippo Sendromu Genetiği ve Alt Tipleri

Tablo 2.4. MPS-3 Alt Tiplerinin Enzimatik ve Genotipik Sınıflaması

Alt tip	Fenotip MIM Numarası	Aktivite	EK Numarası	Gen /Lokus	Gen/Lokus MIM Numarası	Sitogenetik lokasyonu
MPS IIIA	MIM 252900	Sülfamidaz	EK 3.10.1.1	<i>SGSH</i>	MIM 605270	17q25.3
MPS IIIB	MIM 252920	α -N-Asetilglukosaminidaz	EK 3.2.1.50	<i>NAGLU</i>	MIM 609701	17q21.1
MPS IIIC	MIM 252930	Heparan Asetil CoA: α -glukosaminid N-Asetiltransferaz	EK 2.3.1.78	<i>HGSNAT</i>	MIM 610453	8p11.1
MPS IIID	MIM 252940	N-Asetilglucosamine 6-sulfataz	EK 3.1.6.14	<i>GNS</i>	MIM 607664	12q14.4
MPS IIIE	-	N-glukosamin 3-O-sulfataz	EK 3.1.6.-	<i>ARSG</i>	MIM 610008	17q24.2

EK, enzim kodu; MPS, mukopolisakkaridozis; *NAGLU*, α -N-asetilglukozaminidaz; *HGSNAT*, heparan asetil CoA: α -glukozaminid N-asetiltransferaz; *GNS*, N-asetilglukosamin 6-sülfataz; *SGSH*, N-sülfoglukozamin sülfhidrolaz.

2.5.3.1. MPS-3A (OMIM: 252900, Kromozomal Lokalizasyon: 17q25.3)

Sanfilippo ve ark. tarafınca ilk MPS hastasının tanımlanması ve sonrasında hastalığın semptom ve klinik bulgularının heparan sülfat birikimi sonucu kaynaklandığının gösterilmesinin ardından (Sanfilippo *ve ark.* 1963), MPS-3 hastasına özgü fibroblastların uygun kültür ortamında bekletildiğinde mukopolisakkarid birikiminin bazı hücrelerde düzelirken bazılarında düzelmediği görüldü. Bu durumun, aslında hastalığın 2 ayrı faktör eksikliğinden kaynaklandığını gösterdiği için hastalık zorunlu olarak eksik olan ajana göre A ve B olarak sınıflandırılmıştır. Hemen sonrasında MPS-3A'daki mukopolisakkarid pürifiye edilerek heparan sülfat elde edilmiş olup, sonrasında da mukopolisakkaridi azaltan N-sülfoglukosamin sülfhidrolaz (SGSH, ya da sülfamidaz) sağlıklı kontrollerin idrarından saflaştırılmış ve aynı enzimin MPS-3 hastalarının fibroblast, lökosit, lenfoblastlarında da eksik olduğu gösterilmiştir (Matalon ve Dorfman 1974). İlerleyen zamanlarda eksik olan sülfamidaz enziminin geni de tanımlanmış olup 8 ekzondan oluşan SGSH genin 17 q25.3'de lokalizasyonu da gösterilmiştir. cDNA'sı, 55kDa'lık (sinyal peptid dizisi haricinde) bir ürün olan Sülfamidaz enzimini kodlar ve bu ürünün içinde beş adet asparaginaz bağlı glikolizasyon bölgesi vardır (Scott *ve ark.* 1995). Bazı spesifik sülfamidaz mutasyonları belirli coğrafik bölgelerde daha yüksek frekanslıdır. Örneğin Polonya populasyonunda %56 oranında görülen p.R74C missense mutasyonu, enzim aktif R bölgesinde yol açtığı değişimle normalde büyük ve polar olan aktif bölgeyi küçük ve non-polar hale getirir, böylelikle enzimin aktivitesi azalır. p.R245H mutasyonu ise Avusturya populasyonunda %31, Almanya'da %35, Hollanda'da %58 görülen yaygın bir diğer mutasyondur. Mutasyon sonucu değişikliğe uğrayan enzimin bu parçası insan sülfatazlarında korunmamıştır ve aktivitede etkisi azdır fakat proteinin stabilitesi için gereklidir sonuç olarak enzimin fonksiyonu azalmış olur (Perkins *ve ark.* 2001). Yine İtalyan populasyonunda %29 oranında görülen bir missense mutasyon; p.S66W, sülfataz enziminin aktif bölgesi olan ve SUMF1 ile C –formilglisine katalitik olarak dönüşen kısımda etki gösterek enzim aktivitesinde bozulmaya yol açar (Cosma *ve ark.* 2003). Serinin R grubu ile triptofanın aromatik R grubu değişimi enzimin aktif bölgesinde bozukluğa yol açar, stabil fakat inaktif bir enzim oluşur (Perkins *ve ark.* 1999). p.R245H, p.Q380R, p.S66W ve c.1080delC mutasyonları en sık görülen klasik ağır form mutasyonlarıdır. Kompound heterozigot p.S298P mutasyonu ile diğer ağır

tip mutasyonlardan birini taşıyan hastaların psikomotor fonksiyonlarını daha uzun süre korudukları saptanmıştır.

2.5.3.2. MPS-3B (OMIM: 252910, Kromozomal Lokalizasyon: 17q21.1):

MPS-3 ün tanımlanmasından ve genetik heterojen bir yapıda olmasının anlaşılmasından sonra, MPS-3B'nin de alfa-2-asetamid-2-deoksi-D-glukozid asetamidodeoksiglukohidrolaz (alfa-N-asetilglukozaminidaz yada NAGLU) adlı heparan sülfatın yıkımında görevli, enzimin aktivitesindeki azalmadan kaynaklandığı tespit edilmiştir (O'Brien 1972) ve enzimin geni de klonlanmıştır. NAGLU kromozom 17q21.1 üzerinde olup 6 ekzondan oluşur. cDNA, 743 aminoasitten oluşan bir polipeptiti kodlar. Bu polipeptit, bir adet kesilebilir sinyal dizisi ve 6 adet glikolizasyon bölgesinden oluşur. Olgun protein ise 720 amino asitten oluşur ve 80 kDa moleküler kütlesi vardır (Weber *ve ark.* 1996).

MPS-3A'dan farklı olarak sık rastlanan mutasyonlar gösterilmemiştir, mutant allellerin frekansı düşüktür ve birden fazla aynı mutasyon nadirdir. Bununla birlikte, p.F48L, p.G69S, p.S612G ve p.r643C missense mutasyonları geç başlangıçlı fenotip ile uyumludur (Zhao, Aronovich, ve Whitley 1998).

2.5.3.3. MPS-3C (OMIM: 252930, Kromozomal Lokalizasyon: 8p11.1)

İlk olarak 1978 yılında MPS-3C hastalarının deri fibroblastlarında HGSNAT aktivitesinin olmadığı tespit edilmiş olup yaklaşık yirmi yıl sonra ise geni tanımlanmıştır, HGSNAT enzimi lizozom membranında bulunup, lizozom içi heparan sülfatın terminal glikozamin kalıntısının transmembran asetilasyonundan sorumludur. HGSNAT kromozomu 8p11.1 üzerinde ve 18 ekzondan oluşmuştur. cDNA, 635 amino asit kodlar ve 11 transmembran domaini olan, 5 asparajin bağlı glikolizasyon bölgesi içerir. Amino terminal bölgesindeki 42 amino asit, lizozomal membran ile birleşmek için önemli bir sinyal peptidini oluşturur. Ardından posttranslasyonel modifikasyon ile 27kDa alfa zincir ve 44kDa beta zinciri oluşur (Fan *ve ark.* 2011). HGSNAT enzimi lizozomal membranın sitoplazmik bölgesindeki asetil Coa ya bağlanır ve aktive histidine bölgesinden asetillenir. Yapısına asetil grubu eklenen enzim de, oluşan yapısal değişiklik sonucunda lizozoma transfer edilir. Heparan sülfat, enzimin aktif bölgesinde iletişime girdiğinde heparan sülfatın terminal glukozamini

asetil grubunu alarak, N-asetil glukozamini oluşturur. Böylece heparan sülfat parçalanma basamaklarına devam eder (Meikle, Whittle, ve Hopwood 1995).

Hollanda'da p.R344C missense mutasyonu %22, p.S518F missense mutasyonu ise %29 oranında bulunmuştur. Şimdiye kadar tespit edilen tüm missense mutasyonlar ya enzimin transmembran bölgesindeki amino asitlerden kaynaklanır ya da korunmuş ortolog bölgesindedir. Bilinen missense mutasyonların büyük kısmının protein ve aktiviteleri ekzojen olarak hücre kültürlerinde gösterilmiştir. 18'inde enzimin fonksiyon ve aktivitesi azalırken, 4 tanesi normal enzim fonksiyon ve aktivitesi göstermesi dolayısı ile polimorfizm olarak kabul edilmiştir (Fedele ve Hopwood 2010). Bunlardan farklı olarak non-sendromik retinitis pigmentosa hastalarının bir kısmında HGSNAT mutasyonları da tespit edilmiş olup bu hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında enzim miktarları az bulunmuş fakat nörodejenerasyona yol açacak kadar düşük bulunmamıştır (Berger-Plantinga *ve ark.* 2004).

2.5.3.4. MPS-3D (OMIM: 252940, Kromozomal Lokalizasyon: 12q14.4)

Eğer henüz insalarda tanımlanmamış olan MPS-3E'yi saymazsak MPS-3D sınıflamaya katılan son alt gruptur. 1980 yılında MPS-3 klinik semptomlarına ve idrarda yüksek heparan sülfat atılımına sahip iki hastanın fibroblastlarında N-asetilglukozamin 6-sülfattan, sülfat grubunu ayıracak olan enzimatik aktivitenin eksik olduğu gösterilmiştir. Böylece N-asetilglukozamin-6-sülfataz enzim eksikliğine yol açan fenotip Sanfilippo tip D (MPS-3D) olarak sınıflandırmaya katılmıştır (Elcioglu *ve ark.* 2008).

GNS aktivitesinin gösterilmesi ve enzimin ayrıştırılmasından sonra, Edman sekanslama ile kodlayan genin kolonlanması gerçekleştirilmiştir. GNS 12q14 kromozomunda bulunup, 14 ekzon içerir. cDNA, 552 aminoasitlik, 78kDa'lık bir polipeptidi kodlar. 36 amino asitlik kesilebilen aminoterminal sinyal peptidinin yanında posttranslasyonel modifikasyonla 32kDa'lık amino terminal ve 48kDa'lık karboksi terminale ayrılır. 13 potansiyel asparajinaz bağlı glikolizasyon bölgesine sahiptir (Robertson *ve ark.* 1988).

MPS-3D’de de tıpkı MPS-3B gibi sık rastlanan bir mutasyon tanımlanmamıştır. Diğer MPS tipleri ile kıyaslandığında missense mutasyonlara daha az rastlanır (%13,Tablo 3). Delesyon ve insersiyon mutasyonları daha sık görülür.

2.5.3.5. MPS-3E (Kromozomal Lokalizasyon: 17q24.2)

MPS-3E hastalığından sorumlu eksik enzim N-glukozamin 3-O-sülfataz (ARSG)’dir. Enzimi kodlayan gen 17q24.2 kromozomu üzerinde olup, 11 ekzon içerir. cDNA 525 amino asitlik bir proteini kodlayıp, protein dört ayrı asparajin bağlı glikolizasyon bölgesine sahiptir. ARSG eksikliği moleküler olarak köpekler ve farelerde tanımlanmış olsa da insanlarda şimdiye kadar eksiklik gösterilmemiştir. Eksiklik bulunan hayvan modellerinde ataksi gözlenir (Ferrante *ve ark.* 2002).

Tablo 2.5. MPS-3 tanılı hastaların allellerinde bulunan sorumlu mutasyon tipleri ve şimdiye kadar tanımlanmış sayıları

Alt tip	Gen	Mutasyon tipi sayısı									
		Total	Missense	Nonsense	Splice	Küçük delesyon	Küçük insersiyon	Küçük indel	Büyük delesyon	Büyük insersiyon	Kompleks rearanjman
MPS IIIA	<i>SGSH</i>	137	93	11	2	17	9	1	3	1	0
MPS IIIB	<i>NAGLU</i>	153	90	14	5	23	13	1	4	3	0
MPS IIIC	<i>HGSNA</i> <i>T</i>	63	27	9	13	5	5	1	2	1	0
MPS IIID	<i>GNS</i>	23	3	4	3	4	4	1	2	0	2

MPS, mukopolisakkaridozis; *NAGLU*, α -*N*-asetilglukozaminidaz; *HGSNAT*, heparan asetil CoA: α -glukozaminid *N*-asetiltransferaz; *GNS*, *N*-asetilglukosamin 6-sülfataz; *SGSH*, *N*-süfoglukozamin sülfhidrolaz.
(Stenson ve ark. 2014)

2.5.3.6. MPS-3'e Sebep Olan Genlerin Transkripsiyonel Regülasyonu:

Bir çok lizozomal genin ifadesi, TFEB (transkripsiyon faktör E-Box) ile gerçekleştirilir. TFEB, *mikrooftalmi ilişkili transkripsiyon faktör E* ailesinin, ana heliks-loop-heliks transkripsiyon faktörüdür. Fonksiyonunu ilgili genlerin *CLEAR* (Coordinated lysosomal expression and regulation) elementine bağlanarak gösterir. Böylece transkripsiyonlarını artırır. CLEAR elementi, palindromik dizelerden, GTCACGTGAC, oluşan bir DNA motifidir. Açlık ve lizozomal depolanma gibi stres durumları, çekirdeğe TFEB taşınmasını uyarır. Bu ise transkripsiyonel aktiviteyi kolaylaştırarak totalde, CLEAR içeren lizozomal genlerin ekspresyonlarının artışına ve lizozomal biyogenezin artmasına yol açar. Bu fenomen regülatuvar mTORC1'de (mammalian target of rapamycin complex 1) de gösterilmiştir. Normal durumlarda, örneğin uygun besinin olduğu ve bazal lizozomal fonksiyonun gösterilebildiği bir durumda, *vaküler H⁺ (V)-ATPaz*, *Regülator kompleks*, *Rag GTPaz* aktif durumlarındadır. Böyle bir durumda mTORC1 lizozomal yüzeye gelir, aktive olur ve TFEB'yi fosforilleyerek onun sitoplazmada inaktive halde kalmasını sağlar. Ancak hücre stresi durumunda Rag GTPaz inaktive hale gelir, mTORC1 lizozom membranında ayrılır, artık TFEB fosforile değildir ve hücre çekirdeğine R elementi içe geçerek CLEAR genlerin ekspresyonunu artırır (Sardiello *ve ark.* 2009), (Settembre *ve Ballabio* 2014).

MP3'ün tüm alt tiplerinden sorumlu genler normalde en az iki adet CLEAR bölgesi içerirler. Hücre kültürlerine dışarıdan TFEB eksprese ettirildiğinde mRNA düzeyleri artarken, miRNA ile genin TFEB aktivitesi azaltıldığında mRNA düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir (Sardiello *ve ark.* 2009).

HGSNAT, CLEAR element içermeyip, TFEB tarafından regüle edilemez ve halen de HGSNAT'nin transkripsiyonel aktivasyonunun nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir. Mamafih HGSNAT'nin 5' ucundaki untranslated bölgesinde SINE-VNTR-Alu (SVA)-B element insersiyonu tespit edilmiştir. Bunun HGSNAT üzerindeki etkisi ileri bir araştırma gerektirse de SVA elementlerinin hastalık oluşturabilme kapasitesine sahip insersiyonlar yaratabilecek, non-otonom, hominid-özgü, uzun olmayan terminal tekrarlı retrotranspozonlar oldukları bilinmektedir (Raiz *ve ark.* 2011).

2.5.4. Sanfilippo Sendromu Klinik Özellikleri

Hastalığın klasik formu klinik olarak 3 ayrı evredeye ayrılır; 1. evrede; başlangıç fazında (1-2 yaş), özellikle dilde belirgin olmak üzere gelişme geriliği olmasına rağmen, fiziksel gelişim normaldir. 2. evrede; orta faz (2-9 yaş), davranış problemleri ve uyku sorunları bulunur. 3 evrede; geç faz (10 yaşından sonra), ise istemli hareketlerin kaybı, beslenme sorunları ve nöbetlerin de gözlenebildiği vegetatif duruma kadar gidebilen son evredir (Cleary ve Wraith 1993).

2.5.4.1. Sanfilippo Sendromunda Somatik Bulgular:

MPS-3'de somatik semptomlar, heterojendir ve diğer MPS tiplerine göre daha sinsidir. Kaba yüz görünümü hafiftir ve eğer bulunursa evre-1 ve evre-2'de daha belirgindir. Dolikosefali, kısa alın, belirgin kaşlar, sarkık, kalın alt dudak, dışa dönük üst dudak, belirgin filtrum kaba yüz görünümünün özellikleridir (Valstar *ve ark.* 2008). Hipertrikoz, düşük saç çizgisi, kaba saç yapısı mevcuttur. Bununla birlikte belirgin dismorfik yüz (özellikle kaba yüz görünümü) bulgularının olmaması hastalığı ekarte ettirmez. Aynı şekilde, her ne kadar diğer birçok lizozomal depo hastalıklarında hepatomegali ve splenomegali belirgin olarak gözleniyorsa da, MPS-3 hastalarında sadece hepatomegali gözlenirken splenomegali nadir olarak görülür. Aynı şekilde normal karaciğer ve dalak boyutları hastalığı ekarte ettirmez. Üst solunum yolu ve orta kulak enfeksiyonları sıklıkla gözlenebilir. Ortopedik problemler genellikle 2. evrede ve daha az oranda görülür ve burada bulgular; skolyoz, kifoz, lomber lordoz, kalça eklem displazisi ve ağrısı, karpal tünel sendromu, tetik parmaktır (White *ve ark.* 2011). Kardiak tutulum ise Sanfilippo sendromunda diğer MPS tiplerine göre daha az gözlenir. Çalışmalarda MPS-3'de kardiak tutulum oranı %66 olarak verilmiştir ve daha çok mitral kapak tutulumu ile mitral yetmezlik bildirilmiştir (Mohan *ve ark.* 2002), (Wippermann *ve ark.* 1995).

2.5.4.2. Sanfilippo Sendromunda Nörolojik ve Psikiyatrik Bulgular

Sanfilippo Sendromunun klinik progresyonu esas olarak, merkezi sinir sistemi disfonksiyonunu, nörokognitif kötüleşmeyi ve davranış problemlerini kapsar. Bu bulgular giderek ağırlaşır ve sonunda hastalar erken yaşta kaybedilir. MPS-3, ağır somatik tutulum ile giden diğer MPS tiplerinden farklı olarak, daha çok bilişsel ve

nörolojik semptom ve bulgular ile seyreder. Hastalığın tipik erken formunda bulgular 6 yaşından önce başlar ve tanı erken konulabilir. Atipik geç formunda ise bulgular 6 yaşından sonra başlar, yavaş ilerler ve hastalığın tanısını koymak zorlaşır (Hopwood 2007). Hastalığın tipik erken formunda belirgin bir şekilde normal olan gelişimin ardından başlayan kötüleşme 3 aşamada gerçekleşir. Bunlar; 1. evrede; başlangıç fazı (1-2 yaş), özellikle dilde belirgin olmak üzere gelişme geriliği olmasına rağmen, fiziksel gelişim normal, 2. evrede; orta faz (2-9 yaş), davranış problemleri ve uyku sorunları, 3. evrede; geç faz (10 yaşından sonra), ise istemli hareketlerin kaybı, beslenme sorunları ve nöbetleri kapsar (Cleary ve Wraith 1993). İlk nörobilişsel şikayet evre 1’de konuşma alanındaki geriliktir. Tanı anında konuşma geriliği, MPS-3 tiplerine göre %93, %88, %92, %66’dır, semptomların başlama yaşı MPS-3 tipleri arasında farklılık gösterir (2 yaş 3 ay-5 yaş arası). Semptomlar en erken MPS-3A’da başlarken, onu MPS-3B ve MPS-3C izler, MPS-3D’de ise en geç başladığı bildirilmiştir (Héron *ve ark.* 2011).

Konuşma geriliği, hastalık başlangıcında tek bulgu olabilir. Bu durum tanın zorlaşmasına neden olur. Gelişme ve konuşma geriliğinden sonra 2. evrede davranış problemleri ve uyku sorunları başlar. Bunlar; huzursuzluk, hiperaktivite, fiziksel agresyon, uygunsuz duygulanım (gülme, bağırma, ağlama), öfke krizleri ve oralitedir (her bulduğu yiyeceği veya cismi ağzına götürme alışkanlığı) (Cross *ve ark.* 2014). Bazı hastalarda hiperaktivite ve otizm bulguları belirgin olup bunlar dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu tanıları ile takip edilmektedirler. MPS-3’de gözlenen hiperaktivite standart stimulan ilaç tedavisine cevap vermemektedir. Evre 2’de gözlenen uyku ve sirkadien ritim problemleri, hastaların %90’ında görülür. Hastalar gece uykudan uyanıp, yürüyebilir, şarkı söyleyebilir ve tüm gece boyu konuşabilirler ve hatta tüm gece sadece 2 saat uyku ile yetinebilirler (Fraser, Wraith, ve Delatycki 2002). Evre-3’te mental detoriasyon tamamen oturmuştur, artık hiç konuşmayan, spastisitenin geliştiği ve en son aşamada da yatağa bağımlı vegetatif duruma geçerler. Ortalama ölüm yaşı MPS-3A’da 15.2 yaş iken (Meyer *ve ark.* 2007), MPS-3C için ortalama yaş 34’tür.

MPS-3’ün atipik atenüe formunda ise yaşam süresi daha uzun ve hastalık daha yavaş ilerleyiş gösterir. Bu grupta ilk evre 4 yaşında başlar, hafif bilişsel bozukluk ergenlikte belirginleşir. Davranış sorunları ise daha geç ve kontrolü daha kolay bir şekilde gelişir.

Ölüm ise 4-6. dekatta gerçekleşir. Geç başlangıçlı MPS-3’de tanı koyma yaşı gecikir, erişkin yaşa kadar sarkabilir. Hollanda da yapılan ve MPS-3B hastalarını kapsayan bir çalışmada, 52 hastadan 33’ü atenüe form olup (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010), şimdiye kadar MPS-3A,C ve D grubunda hiç bu kadar yüksek oranda fenotipik atenüe form literatürde belirtilmemiştir. Hollanda da ki çalışmada Atenüe form fenotipli hastalarda ilk gelişme geriliği saptama yaşı 4 yaş, konuşma kaybının median yaşı 35 yaş (8-68 yaş) olup, hastalığın tanı konulma median yaşı ise 28 yaştır. Hastalar uzun süre hafif entelektüel kayıp ile yaşamaya devam ederler. Literatürde davranış sorunları ve demans nedeni ile takip edilen ve ancak 6.-8.dekatta MPS-3 tanısı alan hastalar bulunmaktadır (Moog *ve ark.*). Bu veriler ışığında atenüe fenotipli hastaların tanısı çoğunlukla atlanmakta olduğu kanısına varılabilir ve uygun bir yenidoğan tarama programı ile atenüe form MPS-3 tanılı hastaların atlanması azaltılabilir (Wijburg *ve ark.* 2013). Yine Sanfilippo Sendromlu hastalarda sirkadian ritim problemleri de sık görülmektedir. Özellikle geceleri sık sık uyanma, uykuya dalmada güçlük, gece terörü ve uykuda yürüme sorunları sık görülmektedir. Bazı çalışmalarda MPS-3 hastalarında uyku sorunlarının %87-92 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Bu durum,sirkadian ritmi düzenleyen melatoninin gece az, gündüz ise normalden daha fazla sentezlenmesi ile açıklanmaktadır (Guerrero *ve ark.* 2006). Sanfilippo Sendromunda davranış sorunlarının önemli bir parçası olan uyku sorunları için ilk basamak tedavi olarak melatonin tercih edilmektedir. Tedaviden fayda görme oranı %70 olarak bildirilmiştir (Fraser, Wraith, *ve Delatycki* 2002).

Tablo 2.6. Sanfilippo Sendromunun Üç Klinik Evresi ve Eşlik Eden Semptomlar

Hastalık Evresi	Semptom ve Bulgular	
Preseptomatik Evre	Normal gelişim gözlenir	
Evre-1	Nörokognitif : -Gelişim basamaklarında gecikme -Konuşmada gecikme	Somatik: -Hafif yüzde kabalaşma -Sık kulak ve üst solunum yolu enfeksiyonu -Kalp kapak hastalığı -Fıtık -Hepatomegali
Evre-2	Nörokognitif : -İlerleyici bilişsel gerileme, mental detoriasyon -Konuşmanın kötüleşmesi/ hiç olmaması -Davranış problemleri -Hiperaktivite -Agresyon -Dürtüsellik -Huzursuzluk -Anksiyete -Kompulsif Davranışlar -Otizm benzeri davranışları -Motor becerilerde kötüleşme -Nöbet	Somatik: -İşitme kaybı -Ortopedik bulgular -Skolyoz/Kifoz -Lumbar lordozda artış -Kalça çıkıklığı ve ağrı -Karpal tünel sendromu -Tetikçi parmak -Eklem kontraktürleri
Evre-3	Nörokognitif : -Derin mental bozulma sonrasında vegetatif duruma ilerleyiş -Konuşma ve iletişimin olmaması -Davranış sorunları artık durağanlaşmıştır -Yutma eyleminin kaybı -Spastisite -Nöbet	Somatik: -Evre 1 ve evre 2'deki bulgular

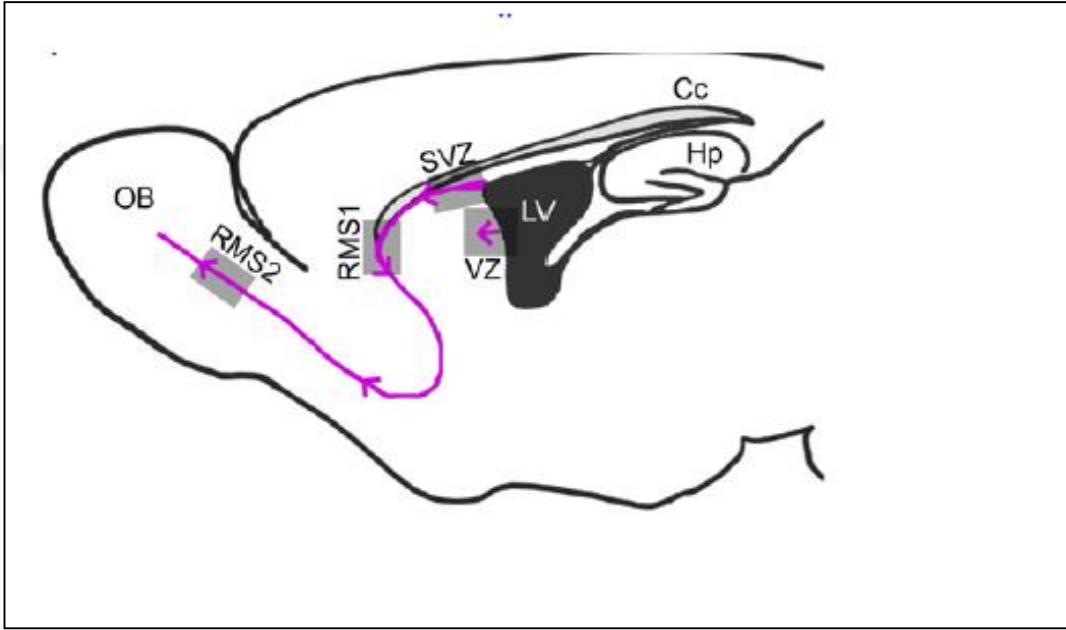
*(Wijburg ve ark. 2013)

2.5.4.3. Sanfilippo Sendromunda Merkezi Sinir Sistemi Tutulumunun Patofizyolojisi:

Beyin omurilik sıvında fibroz protein miktarı çok azken, proteoglikan miktarı, özellikle kondrotin sülfat ve heparan sülfat, çok miktarda bulunur. Heparan sülfat proteoglikanları, 30-400 kadar şeker kalıntıları içeren heksuronik asit ve glukosamin zincirlerinden oluşan glikoproteinlerdir. Bu şeker kalıntıları O- ve N-sülfat, N-asetil grupları ile kompleks oluştururlar (Bruyere *ve ark.* 2015), (Sarrazin, Lamanna, ve Esko 2011). HS proteoglikanlar, vücutta ya membran bağlı glikoproteinler olarak (sindekanlar gibi) ya Gpi anchored glikoproteinler olarak (glipikanlar gibi), ya da ekstraselüler çözünür glikoproteinler olarak (arinler gibi) bulunurlar. HS proteoglikanları nöral progenitör hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu, hücre migrasyonu, aksonal yol bulma, sinaptogenezis ve nöral plastisitede önemli rol oynarlar (Maeda *ve ark.* 2011). Çözünür ve membran bağlı HS, endozomlar ile hücre içine alınır ve endoglikanazlar ile parçalanarak değişik uzunluklardaki polisakkaritlere parçalanırlar. Daha sonra bu parçalanma ürünleri lizozomlara taşınarak ekzoglikanazlar ile monosakkaritlere ayrıştırılarak hücre döngüsüne katılması sağlanır. HS sakkarid zincirleri hücre yüzeyinde ya da ekstraselüler alanda fibronektin, laminin, thrombospondin olarak bulunurlar,

Tenaskin ve Slit ile olan iletişimleri ile hücre yapışması, polarizasyonu, migrasyonu ve büyümede önemli görevler üstlenirler. Örneğin sindekan-4 ve integrinlerin etkileşimi *fokal adezyon* oluşması ile sonuçlanır. Ekstraselüler matrikste çözünür halde bulunan HS sakkarit fragmanları sindekan-4 ile bağlanmadan ve fokal adezyon oluşumundan sorumludur (Xian, Gopal, ve Couchman 2010). MPS-3'de HS zincirinden asetil-glukozamin rezidülerin uzaklaştırılmasından sorumlu 5 enzimde kusur vardır. Bu enzimlerden her hangi birinin kusurlu olması sonucunda, eksik sindirilmiş HS, endolizozomal üniteye çözünür halde birikir. TFEB (Transkripsiyon faktör EB) ile düzenlenen ekzositoz ile degradasyonu tamamlanmamış HS, hücre dışına verilir. Bu durum HS'ın beyin parankimine de birikiminden sorumludur. Çözünebilir HS fragmanları TFEB-Myd88 yolağını aktive ederek nöroinflamasyona yol açar. Daha önce MPS-3 fare örneklerinde, TFEB-Myd88 yolağının inaktivasyonu ile nöroinflamasyonun engellendiği fakat bunun nöropatolojiye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Ausseil *ve ark.* 2008). Bu tür patolojik tutulumlarda hücrelerin mikro

çevreleri ile iletişimi bozulmuştur. Aynı zamanda çözünür halde bulunan sindirimi tamamlanmamış HS fragmanlarının, fokal adezyon formasyonunu arttırdığı ve bunun sonucu olarak fokal adezyon kompleksinin arttığı ve astrositlerin polarizasyonun ve migrasyonun bozulduğu bildirilmiştir (Lemonnier *ve ark.* 2011). Bunun sonucu olarak da Rostal Migratuvar Stream (RMS)'de nöroblastların migrasyonunun değiştiği gösterilmiştir. (Şekil-1)



Şekil 2.5. MPS-3B farelerinde nöral hücre zincir oluşum defekti. Sagittal fare beyin örneği, lateral ventrikül. Supra Ventriküler Zon (SVZ) ve Olfaktör Bulbdan (OB) Rostal Migratuvar Stream (RMS) gösterilmiştir. Nöroblastların migrasyonu oklarla belirtilmiştir. Hp: hipokampus, Cc: korpus kallozum (Bruyere *ve ark.* 2015).

2.5.5. Sanfilippo Sendromu Tanı ve Laboratuvar Tanısında Kullanılan Testler

2.5.5.1. İdrar GAG Analizi:

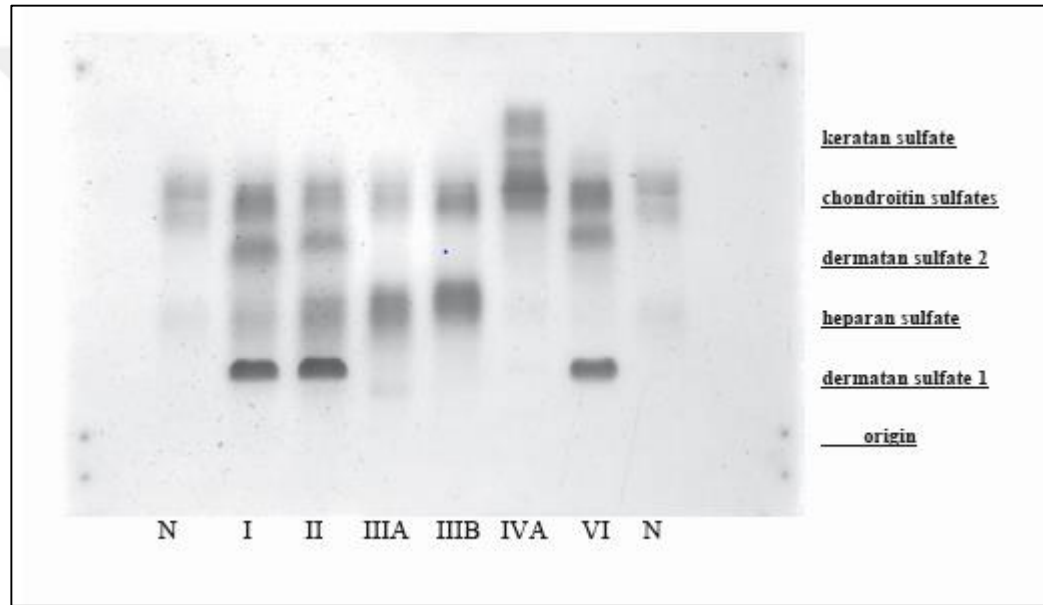
Mukopolisakkaritlerden şüphelenilen hastaların idrarındaki total GAG atılımının artışının gösterilmesi tanıdaki ilk biyokimyasal basamaktır. Noninvazif ve pahalı olmayan semi-kantitatif teknikler olan, Berry Spot ve Ames Spot özellikle kullanılagelmiş olan idrarda GAG artışını gösteren ilk tarama yöntemlerdir. Bu testlerdeki prensip idrarda artmış olan GAG'ın katyonik boyalar ile renk değişimi vermesi prensibine dayanır. Renk değişimi olduğunda idrardaki GAG artmış demektir. Berry test için kullanılan boya toluidin mavisi iken Ames spot için kullanılan katyonik boya Azure A'dır. Semi-kantitatif bu testlerin yanlış pozitif ve negatif sonuçlara yol açtığı bilinmektedir (Mabe ve ark. 2004). Ames spot için sensitivite; %65-81, spesifite; %78-88 iken Berry spot için sırası ile; %77, %87'dir. Bu nedenler ile artık laboratuvarlarda idrar GAG tayini için eskisi gibi kullanılmamaktadırlar (Mabe ve ark. 2004). Şu an için tercih edilen ve kantitatif bir yöntem olan Dimetiltelen Mavisi, idrar Gag ölçümü için kullanılan bir yöntemdir. Dimetilen mavisi ile kompleks oluşturan sülfatlı GAG'ların 520 dalga boyunda absorbanlarının spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır. Dimetilen mavisi yönteminin sensitivitesi %100, spesifitesi %75-100'dür. İyi bir tarama yöntemidir, ayrıca kuru-idrar filtre kâğıtları ile örnek toplanması testin kullanılabilirliğini artırır. Dimetilen mavisi yönteminden başka kullanılan diğer kantitatif yöntemler; Alsian mavisi testi (yine spektrofotometrik olarak ölçüm prensibi ile çalışır) ve Karbazol reaksiyonu yöntemidir, fakat kullanımları kısıtlıdır. Kantitatif yöntemler tarama için kullanılabilir ancak tanı koydurucu değildir, negatif sonuçlar da hastalığı ekarte ettirmez. Yapılan araştırmalarda bazı hasta bireylerin idrar GAG konsantrasyonlarının sağlıklı kontrol gruplarının idrar GAG konsantrasyonları ile aynı olduğu tespit edilmiştir. MPS-3 tanılı hastaların idrar GAG konsantrasyonları 1.08-41.16 mg/mmol kreatinin iken kontrol grubunda bu değerler; 0.45-9.96 mg/mmol kreatinindir. Yani %57 hasta bireyin idrar GAG miktarı kontrol grubundakiler ile çakışmaktadır. Bu nedenle testin negatif olması hastalığı ekarte ettirmez.

Artmış olan GAG'ların tipi bilinmediği için, MPS tipleri arasında ayırım yapılamaz. Bundan sonraki analiz ise idrarda artmış olan GAG'ın hangi form olduğunun elektroforez ve ya ince tabaka kromatografisi yöntemleri ile gösterilmesidir. Yüksek rezolüsyonlu selüloz asetat elektroforez ile GAG'lar ayrıştırılır ve tanımlanabilir, böylece MPS-3'ün tanısı, heparan sülfatın gösterilmesi ile yapılabilir. Yine başka bir elektroforez yöntemi olan kalitatif gradyan poliakrilamid jel elektroforez ayırıştırma yöntemi ile özellikle heparan sülfat zincirlerindeki artış gösterilerek MPS-3'ün tipleri de gösterilebilir. Fakat bu yöntemler ile taşıyıcılar saptanamadığı gibi, diğer MPS tiplerinden farklı olarak, MPS-3'de idrarda GAG miktarı normal yani negatif sonuçlanabilir bu nedenle, testin yanlış negatifliği yüksektir (Mahalingam *ve ark.* 2004). Bu nedenle toplanan idrar örneklerinin dilüe olmaması ve 3 sabah, ard arda toplanmış olması önemlidir. Elektroforezde eğer örnek, heparinli bir tüpe konulmuşsa veya hasta heparin tedavisi ya da santral katater kullanmakta ise, heparan sülfat ve heparin aynı yönde hareket ettiği için yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir.

Tüm bunların dışında, tandem mass spektrometri ile yeni tanı yöntemleri geliştirilmektedir. Sülfatlı N-asetilheksosamin ve sülfatlı N-asetilheksosamin-üronik asitin önce derivasyonu sonrada niceliğinin gösterilmesi yöntemidir. Böylece spesifik enzimin eksikliği sonucunda parçalanamayan ve sonuç olarak biriken oligosakkaritlerin redükte olmayan heparan sülfat rezidüleri tespit edilir. Bu yöntemle, MPS'lerin (MPS 3B ve 3C hariç) tüm tipleri teşhis edilebilir. Diğer bir başka yöntem ise, heparan sülfatın asit ortamda metanoliz kullanılarak çıkarılması ve depolarizasyonu sonrasında sülfatlı disakkarit ürünlerinin likit kromatografi ve tandem mass spektrometri yöntemi ile analizine dayanır. Burada MPS 3 tipleri ayırt edilemez fakat kolay olması ve kısa sürmesi dolayısıyla MPS tarama testi olarak kullanılabilir. Yeni geliştirilen ve henüz üzerinde çalışılan bir başka yöntem ise, redükte olmayan heparan sülfat rezidülerinin likit kromatografi/tandem mass spektroskopi tekniği ile gösterilmesidir.

Tablo 2.7. İdrar Elektrofrezinde Gözlenen Bantlar ve MPS Tipleri

İdrar Elektrofrezinde Gözlenen GAG Bantları	Olası MPS Tipleri
Heparan sülfat + Dermatan sülfat	MPS-1 veya MPS-2
Heparan sülfat	MPS-3
Keratan sülfat	MPS- 4
Dermatan sülfat	MPS-6
Heparan sülfat + Dermatan sülfat + Kondrotin sülfat	MPS-7



Şekil 2.6. Selüloz Asetat üzerinde MPS Elektrofrez, Anahtar: N, normal kontrol; MPS tipleri I, II, IIIA, IIIB, IVA, VI. (Hopwood and Harrison, 1982).

2.5.5.2. Enzim Analizi:

Sanfilippo sendromunun kesin tanısının konulmasındaki ana basamak ilgili enzimin eksikliğinin gösterilmesidir. MPS-3'ün tüm tiplerinde enzim eksikliği lökosit ve fibroblastlarda gösterilebilir, bununla birlikte sadece MPS-3B'deki enzim eksikliği plazmada da gösterilebilir. Enzim aktivitesinin gösterilmesi için floresan üretebilme ve radyoaktif madde ile işaretleme yöntemlerinden faydalanılır. Burada; ilgili enzim ile reaksiyona girecek olan x-ışınlarını geçirme özelliğinde bir madde ile işaretlenmiş

substrat kullanılır ve reaksiyonun uygun olarak tamamlanmasının ardından florojenik (florosan üretme özelliğine sahip) bir ürün olan 4-metilumbiliferon ürünü ortaya çıkar bu ürün florometrik yöntem ile ölçülür (Karpova *ve ark.* 1996), (Marsh ve Fensom 1985). Eğer ortamda yeteri kadar aranan enzim bulunmaz ise florejenik ürün oluşmaz ve enzimin eksikliği tespit edilmiş olur. Bu yöntem MPS-3A ve MPS-3B için kullanılabilir. MPS 3C'de ise özel kullanılan florosanlı substrat, HGSNAT enzimi ile asetillenerek florosan vermeyen bir ürüne dönüşür fakat sonra beta- heksozaminidase ile oluşan son ürün, florosan verme özelliği gösteren başka bir ürüne dönüşür bu nedenle beta heksozaminidaz enziminin hücrede bulunduğu bilinmesi tanı için önemlidir (Voznyi *ve ark.* 1993), (Hopwood ve Elliott 1981). Yine MPS 3A ve MPS 3D içinde ikinci bir sülfataz enzim aktivitesinin de gösterilmesi gerekir. MS/MS tekniği ile enzim aktivitesi ölçüm çalışmaları da devam etmektedir. Enzim aktivitesi ölçüm yöntemi ile taşıyıcılar ve hastalık ağırlık derecesi belirlenemez ancak prenatal tanı olarak korionik villi biyopsisinden ölçüm yapılabilir. Ancak bu gün için prenatal tanı amacıyla daha güvenilir olan moleküler yöntemler tercih edilmektedir.

2.5.5.3. Moleküler Genetik Analizler

Moleküler genetik testler, enzim analizleri ile doğrulanmış hasta bireyin ve ailesindeki taşıyıcıların belirlenmesi ve genetik danışmanın sağlanabilmesi açısından önemlidir. Amnion sıvısı ve korionik villüs hücrelerinde yapılan moleküler analizler ile prenatal tanı sağlanmış olur. Standart moleküler genetik analizler oligonükleotid primerler kullanılarak yapılır. Polimeraz zincir reaksiyonu ile kodlayan ekzomlar çoğaltılır. Daha sonra standart referans dizeler ile elde edilmiş olan DNA dizisi karşılaştırılır. Referans ve hasta dizileri, bilinen mutasyonlar ve polimorfizm datalarına göre karşılıklı kontrol edilir. Böylece hastalık yapıcı mutasyonlar tespit edilmiş olur. MPS-3 hastalığının 4 tipinde de çok çeşitli mutasyonlar tanımlanmıştır. Şimdiye kadar MPS-3A için 137, MPS-3B için 153, MPS-3C için 64, MPS-3D için 24 ayrı mutasyon tanımlanmıştır. Bu yöntemle amplifiye edilen oligonükleotid haricindeki değişiklikler taranamaz. Missense mutasyonlar, küçük insersiyon ve delesyon mutasyonları standart dizileme metodları ile tespit edilebilir, bu nedenle dizileme yönteminin, mutasyonları saptama sensitivite ve spesifitesi yüksektir (%95). İki ayrı patojenik veya olası-patojenik resesif mutasyon hasta bireyde saptanmayabilir,

bu durumda kısmi ya da tüm genom delesyonları için oligonükleotid arrey teknikleri ya da multiplex ligasyon bağımlı prop amplifikasyonu yöntemleri ile dozaj çalışmaları gereklidir. Bu nedenle heterozygositelerde eğer tüm ekzon eksikse standart kalitatif genomik DNA dizileme kullanılamaz. Bu durum özellikle kayıpların geniş olduğu MPS Tip3D için geçerlidir. Yine yeni nesil tüm ekzom sekanslama yöntemi de ilerde hastalığın tanısı için kullanılabilecek yöntemlerdendir.

2.5.5.4. Ufuktaki Yeni Tanı Yöntemleri:

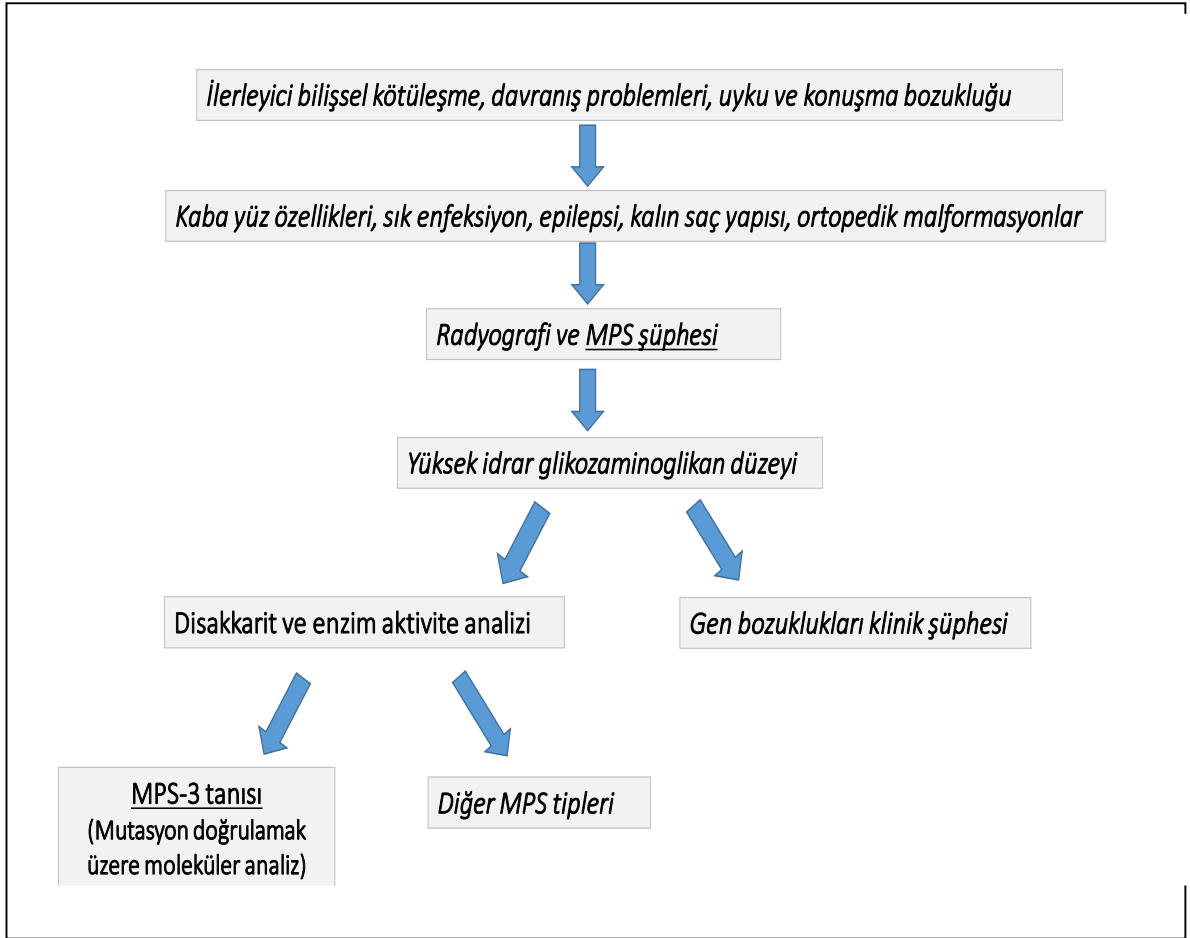
Yeni tanı yöntemlerinin arayışındaki ana amaç hastalığın tanı yaşının erkene çekilmesi ve maliyetin azaltılmak istenmesidir. Daha kolay ve daha hızlı bir test ya da tek bir test ile daha fazla hastalık taramak, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi için önemli motivasyonlardır.

Şimdiye kadar tespit edilen tüm metabolik, genomik, biyokimyasal ve fizyolojik datanın toplandığı, ‘Genom-scale metabolic constraint-based reconstruction, RECON-1, RECON-2’ metabolik yolları listeleyen bilgisayar sistemleri ile 7440 reaksiyon ve 304 doğumsal metabolik hastalık tespit edilmiştir. Diğer bir gelişme ise *tüm genom ya da exom sekanslamadır*. Böylece teoride tüm genom ya da protein kodlayan bölgeler taranır.

Bununla birlikte, yenidoğan taramasında MPS-3 tanısı konulması için önemli adımlar atılmaktadır. Bunlar protein, aktivite ve GAG ölçümü ile mümkündür. Yeni geliştirilen tanı yöntemleri ise şöyledir; kuru kan yöntemi ile toplanan kan örneğinin multipleks immün-kantifikasyon assay ile çalışılarak spesifik enzimlerin ölçümü (Meikle *ve ark.* 2006), MPS-3A ve MPS-3D’de spesifik enzimin substratının in vitro aktivite assay yöntemi ile reaksiyon ürünlerinin ölçümü (Wolfe *ve ark.* 2012) ve kuru kan örneğinden, biriken GAG’ların tiplendirilmesi ve miktarının ölçülmesidir.

9.-10. gestasyon haftasında yapılan koryonik villüs örnekleme ve 14.-16. gestasyon haftasında yapılan aminosentez ile alınan hücrelerde, enzim aktivite ölçümü ile ya da MPS-3’e sebep olan mutasyonun DNA dizileme yöntemi ile tespiti mümkündür. Daha az güvenilir olmakla birlikte yine MPS 3A düşünülen hastalarda amnion sıvısında, artmış heparan sülfat atılımının elektroforez ile tespiti ile tanı desteklenebilir. Tüm bu yöntemlerdeki dezavantaj örnek toplama yöntemindeki müdahale sorunudur.

Tablo 2.8. Sanfilippo Sendromu Tanı Algoritması (Andrade ve ark. 2015)



2.5.5.5. Yeni Biyobelirteçler:

Biyobelirteçler hastalığın ağırlık derecesini ve ilerleyişinin monitorizasyonu için geliştirilen ve araştırılan yöntemlerdir. Özellikle de GAG'ların (heparan ve dermatan sülfat) birikmesi sonucu, *heparin kofaktör II- trombin kompleks (HCII-T)* kanda artar. Protrombin aktive olduğunda, bazı MPS tiplerinde (MPS 1, 2, 3), *HCII-T kompleks* yapımı artar. Böylece kompleksin miktarındaki artış, GAG birikiminin derecesini yansıtır.

Biyobelirteç olarak önerilen diğer bir markır ise *makrofaj inflamasyon protein 1 alfa (MIP-1alfa)*'dır. Hayvan modellerinde kullanılan bu belirteç, beyin dokusu için

hedeflenmiş lentiviral gen tedavilerinin etkinliğini göstermek için başarı ile kullanılmaktadır.

Yine MPS-3 fare hayvan modellerinin lizozomlarında gangliozitlerin biriktiği gösterilmiştir. Bu durumda biriken gangliozitler beyin mikrovasküler yapılarında da birikerek beyin dokusunun etkilenmesine etki eder (Dawson *ve ark.* 2012).

2.5.6. Sanfilippo Sendromu Tanısında Kullanılan Ek Testler

2.5.6.1. İskelet Sistemi Radyolojik Görüntüleme:

MPS hastalarının kemik tutulumu dizostosis multipleks olarak adlandırılır ve karakteristik radyolojik özellikleri, kürek şeklinde kotsalar, kalın klavikula, kanca şeklinde vertebral gövde, vertebral ön gagalaşma, odontoid hipoplazi, platispondili, lumbar gibbus, dorsal kifoz, genişlemiş disk aralıkları ve spinal kanal stenozudur. Pelviste ise asetebulumda daralma, simfizis pubiste genişleme, ileumda genişleme şeklindedir. MPS hastalarında yaşamın ilk yıllarında femoral baş normalden ilerleyen yıllarda, displastik değişikliklerle birlikte femoral başın radyolojik olarak kaybolması, femoral boynun genişlemesi ve koks valga deformitesi gözlenir. Uzun kemiklerin diyafizinde genişleme ve kısıalma, ellerde gözlenen karakteristik değişiklikler ise, metakarpal kısıalma, küçük karpal kemikler (kimi zaman yoktur) ve radius ve ulnanın distal kısımlarının birbiri üzerine binmesi ile oluşan Madelung deformitesidir. Bütün bu özellikler Mps'nin kemik tutulumunun belirgin olduğu formlarında (MPS-1,2,4,6,7) gözlenirken Sanfilippo Sendromun'da nadir olarak gözlenir (Rasalkar *ve ark.* 2014).

Tablo 2.9. Sanfilippo Sendromu Radyolojik Bulguları (Disostozis Multipleks)

Muskuloskeletal Sistem Radyolojik Görüntüleme Bulguları (Disostozis Multipleks)	
Kafatası	Makrosefali, J-Shaped Sella, Frontal Boosing
Omurga	Platispondili, Ön Gagalaşma (Santral-Morquio ve anteroinferior-Hurler/Hunter), Arka taraklaşma, Spinal kanalda daralma, Atlanto aksiyel dislokasyon, Kifoz, Skolyoz, Gibbus formasyonu
Göğüs	Kısa, Kalın klavikula, Kostalarda kürekleşme (Ön genişleme, arka daralma)
El Bileği-Ön Kol	El bilek ekleminde osteoartritik değişikliklerle birlikte genişleme, Orantısız kısa ulna ve buna ikincil ulnar deviasyon, Karpal kemiklerin sayısında azalma, Kısa dördüncü metakarpal kemik, Madelung deformitesi
Pelvis-Kalça	Displastik asetabulum, İliak kanatlaşma, Femoral baş yokluğu, Kısa ve geniş femoral boyun, Kalça ekleminde dejeneratif değişiklikler, Uzamış pelvis ve geniş simfizis pubis, Femoral baş subluksasyon, Koksa valga
Uzun Kemik	Diyafizde genişleme- kalınlaşma



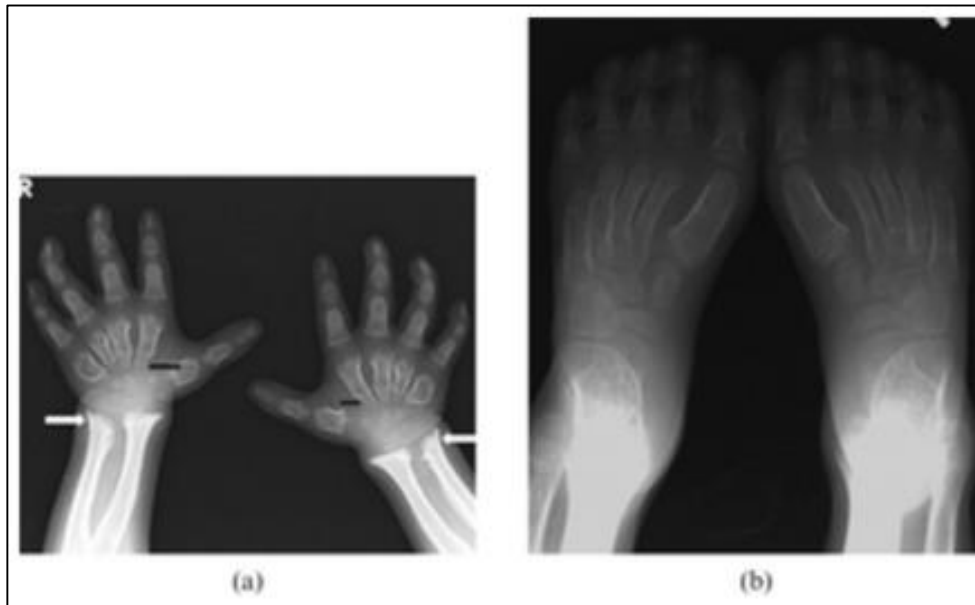
Resim 2.1. Dizostozis Multipleks Örnekleri.

a) Servikal Spine lateral görüntüleme, J-şeklinde sella, displastik odontoid proçes, servikal vertebranın ön gagalaşması.

b) Lumbar spine lateral grafisi, hipoplastik ve posteriora taraklaşmış L2 gövdesi, L2'nin L3 üzerine retrolistezisi.

c) Pelvis radyografisi, hipoplastik asetebular çatı, bilateral femoral subluksasyon, uzamış pelvik inlet, fragmante femoral epifiz.

d) T2 Sagittal Spinal MRG, displastik odontoid proçes, foramen magnum ve servikal kanalda daralma.



Resim 2.2. Dizostozis Multipleks Örnekleri. a) Ön kol ve elin anteroposterior düz grafisi, kısa ve geniş metakarpal kemikler, Madelung deformitesi. b) Ayağın anteroposterior düz grafisi, bilateral kalkenovalgus deformitesi.

2.5.6.2. Beyin ve Spinal Kordun Magnetik Rezonans Özellikleri:

Nörolojik bulgular, MPS hastalarında erken ya da geç bulgu olabilir. Fakat çoğunlukla bulgular merkezi sinir sisteminde GAG birikmesine ikincil, geç dönemde gözlenen bulgulardır ve radyolojik olarak bunun en iyi gösteren primer görüntüleme yöntemi MR'dır. Beyaz madde lezyonları, dilate perivasküler alanlar, hidrosefali ve spinal kanal stenozu ana radyolojik değişikliklerdir. Tipik olarak T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde, perivasküler alanda GAG birikimine ikincil, korpus kallozum, bazal ganglia ve periventriküler beyaz cevherde kribriform görünüme yol açar (Resim). MPS için karakteristik olan kribriform görünüm, perivasküler alanlardaki genişlemeden kaynaklanır (Biswas ve Chakraborty 2013). Menenjiyal GAG depolanmasına ikincil araknoid kist görülebilir. T2 ve FLAIR görüntülemelerde, dilate periventriküler alanlar, BOS ile izointensdir. FLAIR sekansında, beyaz cevherde artmış intensite; gliozis, ödem, demiyelinizasyon, dismiyelinizasyon lehinedir ve bu bulgular MPS hastalarındaki beyin değişiklikleridir. MR Spektroskopi uygulandığında, 3.7ppm genişliğinde bir pik elde edilir (bu miyoinozitolden daha yüksek kimyasal bir kaymadır) ve GAG birikimini temsil eder (Murata R 1989), (Seto *ve ark.* 2001).

Nörolojik görüntüleme yöntemleri ve mental retardasyon bağlantısı tartışmalıdır. Bazı hastalarda Beyin MRG'da anormal bulgular olmasına rağmen mental retardasyon olmazken (Gabrielli *ve ark.* 2004), bazı çalışmalar beyaz madde değişiklikleri ile mental retardasyon arasında bağlantı olduğunu saptamıştır (Matheus *ve ark.* 2004).

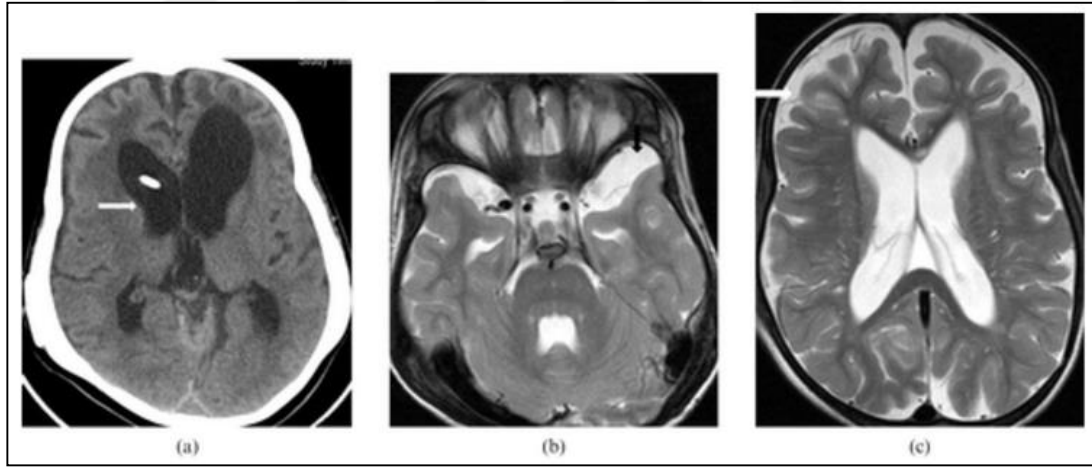
MPS-3 hastalarındaki davranış problemlerinin (hiperaktivite, agresyon, dürtüsellik, huzursuzluk, anksiyete, kompulsif davranışlar, aşırı yeme, oralite, hiperseksüalite) diğer MPS tiplerinden farklı olması ve MPS-3'deki davranış sorunlarının Klüver-Bucy Sendromu ile benzerlik göstermesi nedeni ile öne sürülen hipotezler dahilinde bu hastaların K-B sendromundaki gibi kortikal ve subkortikal gri cevherde volüm kaybı olduğu ve bu volüm kaybının da en çok amigdala ve hipokampüste olduğu gösterilmiştir (Shapiro *ve ark.* 2015).

Yine MR Spektroskopi çalışmalarında NAA aminoasidi değerlendirmeleri yapıldığında NAA/kreatinine oranında azalmanın nöronal dejenerasyon ile ilişkili

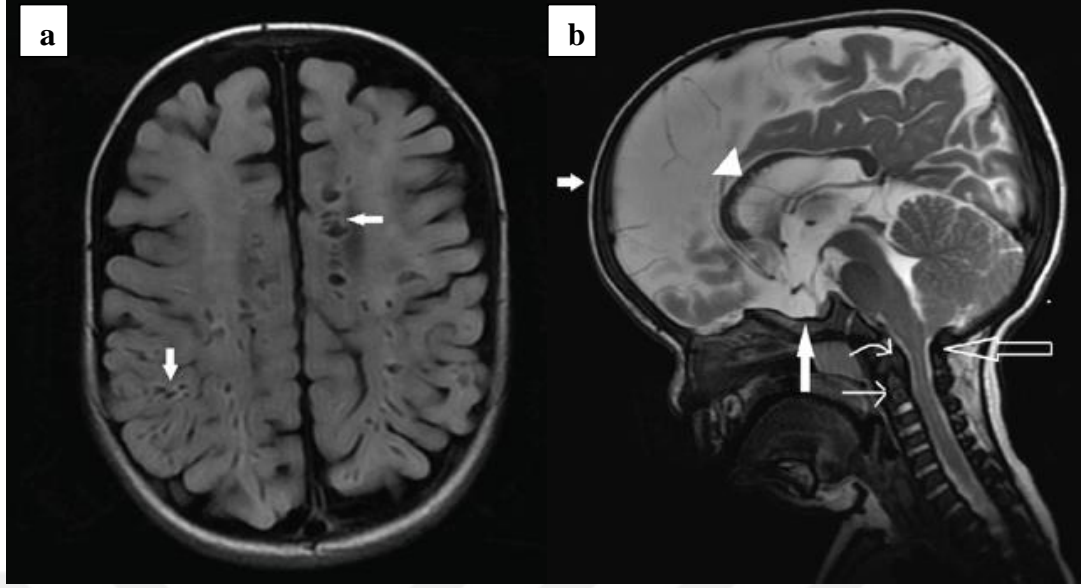
olduğu ve klinik olarak bu durumun mental retardasyon ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Seto ve ark. 2001).

Tablo 2.10. Sanfilippo Sendromu Merkezi Sinir Sistemi Tutulumunun Radyolojik Bulguları

Beyin-Spinal Kord Radyolojik Görüntüleme Bulguları	
Beyin	Belirgin Perivasküler Alanlar, Hidrosefali, Gliozis, Demiyelinizasyon/dismiyelinizasyon, Yaygın atrofi, Kribriform görüntü
Spinal Kord	Miyelopati, Siringomiyeli



Resim 2.3. Kranial MRG örnekleri: a: Beyin BT Aksial, dolikosefali, hafif hidrosefali, b: Beyin MRI T2 ağırlıklı aksial görüntüleme, sol temporal araknoid kist. c: belirgin serebral sulkuslar.



Resim 2.4. MPS kranial tutulum, MRG örnekleri: a) Aksiyel T2 Flair MRG, frontopariyetal lob seviyesinde subkortikal ve derin beyaz cevher ile sentrum semiovalede, perivasküler alanda genişlemenin eşlik ettiği kribriform görüntü (ok). b) Sagittal T2 MRG, makrosefali, j-şeklinde sella (geniş içi dolu ok), korpus kallosumda dilate perivasküler alan (ok başı), hipoplastik odontoid proçes (ince ok), posteriordan odontoide doğru genişlemiş ligaman (kivrık ok), foramen magnumda daralma (içi boş ok).

2.5.6.3. Sanfilippo Sendromunda Uygulanan Gelişim ve Nöropsikolojik Testler:

Sanfilippo Sendromunun klinik ilerleyişi olarak 3 evreye ayrılır. Hastaların normal gelişim basamaklarının görüldüğü evrenin ardından, mental motor detoriasyon başlar. Bu evre 2. Evredir ve davranış sorunları uyku problemleri belirginleşir. Son evre ise artık mental motor fonksinların tamamen kaybına kadar ilerleyen evredir. Hastalığın nöropsikolojik evalüasyonunun iyi yapılması açısından uygulanacak testler önem arz etmektedir.

2.5.6.3.1. Gelişim Testleri

Denver-2 Gelişim Tarama Testi

Süt çocuklarının ve okul öncesi çocukların gelişimini değerlendirmede kullanılan bir araçtır (Karasalihoğlu ve ark. 1997). Ölçek, Frankenburg ve Dodds tarafından 1967'de hazırlanmış, 1971'de yeniden gözden geçirilmiştir (Frankenburg ve ark. 1992). Denver Gelişim Tarama Testi, 0-6 yaş çocuklara uygulanmak üzere Anlar ve Yalaz (1996) tarafınca Türkçe'ye uyarlanmış ve standardize edilmiştir (Öztop ve ark. 2007). Çocuklarda gelişimsel sorunları taramak ve riskli durumları izlemek (doğum sırasında sorun yaşayan bebekler) amacıyla uygulanabilir. Çocuğun birtakım işlevlerdeki becerisinin yaşlıları ile karşılaştırılmasını sağlar; ancak çocuğun zihinsel veya uyumsal yeteneğini belirlemede kullanılamaz. 116 maddeden ve Kişisel-Sosyal, Dil, İnce ve Kaba Motor, olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. DGTT, 1 ay ile 6 yaş arasındaki çocuklara kolayca uygulanabilen, özellikle süt çocuğunun gelişiminin izlenmesinde ve gelişimsel sapmaların erken tanınmasında önemli yeri olan bir testtir. Bu yönüyle rehabilitasyonun erken dönemde başlaması mümkün olmaktadır. Okul öncesi çocuklarda (1 ay-6 yaş) testin uygulamasının kolay olmakla birlikte, iyi bir gelişimsel değerlendirme yapılabilmesi için testin farklı zamanlarda tekrar edilmesi önerilmektedir. Normal çocukların gelişimin izlemek, gelişim geriliğinden şüphelenilen çocukları değerlendirmek amacıyla DGTT'nin kullanılabilir.

Ankara Gelişim Tarama Envanteri

İnfant ve çocukların (0-6 yaş arası) gelişimi ile ilgili bilgi veren başka bir gelişimi değerlendirme aracıdır. Ülkemizde 1994 yılında geliştirilmiş olup kültürümüze özgüdür. Kısa sürede çok kişiye uygulanabilen, bebek ve çocukların şu anki gelişimini ve becerilerini annelerinden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirmek amaçlanır. Bebeğin hastalık, yorgunluk gibi geçici durumları, annelerin değerlendirmelerine yansımadağı için, sonuçlar daha güvenilirdir. Annelerin değerlendirme sürecine doğrudan katılması dolayısı ile testin güvenilirliği yüksektir (Erol, Sezgin ve Savaşır, 2006). AGTE, gelişimsel gecikme ve düzensizlik açısından risk altında olduğu düşünölen bebek ve çocukların erken dönemde değerlendirilmesi ve gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlamaktadır (Erol, Sezgin ve Savaşır, 2006). AGTE, ‘evet/hayır/bilmiyorum’ şeklinde cevaplanan 154 maddeden oluşur. Elde edilen verilerden, Toplam Gelişim Puanı ve Dil-Bilişsel, İnce Motor, Kaba Motor ve Sosyal Beceri- Özbakım puanları olmak üzere 5 ayrı puan elde edilir (Erol, Sezgin ve Savaşır,1993). Ayrıca AGTE’ nin 4 alt testi (Dil-Bilişsel, İnce Motor, Kaba Motor ve Sosyal Beceri- Özbakım) ile özel gelişim alanlarını değerlendirmek amaçlanır. Genel Gelişim (G.G.), 154 maddeden oluşur ve genel gelişim düzeyini yansıtır. Dil-Bilişsel Gelişim (D.B.), 65 maddeden oluşmakta olup ve basit ses ve sözel davranışlar ile karmaşık dil ifadeleri, dili anlama ve açık olarak ifade edebilme, basit problem çözme, sayı-zaman kavramı gibi becerileri kapsar. İnce Motor, 26 madden oluşur, el-göz koordinasyonu, karmaşık ince motor davranışlar ve görsel-motor becerilerini kapsar. Kaba Motor ise, 24 madden oluşmakta olup kuvvet, denge ve koordinasyonu ölçer. Sosyal Beceri-Özbakım, 39 maddeden oluşur; yeme, içme, giyinme, kişisel bakım gibi öz bakım alışkanlıkları ile bireysel davranabilme, sosyal etkileşim gibi özelliklerin ölçümünü verir (Erol, Sezgin ve Savaşır, 2006). MPS hastalarında gelişimin değerlendirilmesinin önemli olması ve hangi gelişim alanlarında gerilik olduğunu göstermesinden ötürü kullanılabilir bir testtir.

2.5.6.3.2. Davranış ve Uyum Ölçekleri

Bu testler kendi içerisinde hafıza, dikkat, bilişsel fonksiyonlar ve entelektüel testler,

Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği

Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği (WÇZÖ), Wechsler tarafından 6-16 yaşlar arasındaki bireylere uygulanmak üzere geliştirilip, gözden geçirilmiş baskısı, 1974'de (Wechsler Intelligence Scale For Children - Revised - WISC-R) yayımlanmıştır. Savaşır ve Şahin (1988) tarafından testin Türkçe standardizasyonu, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. WÇZÖ toplam 12 alt testi içermektedir. Sözel ve Performans olmak üzere iki ana bölüme ayrılarak, uygulama sonunda, Sözel, Performans ve Toplam Zekâ Puanları oluşmaktadır. WISC-R birer yedekle birlikte 6 sözel (Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Yargılama, Sözcük Dağarcığı, Sayı Dizisi) ve 6 performans (Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre, Labirentler) alt testinden oluşmaktadır. Bu alt testlere yönelik standart puanların yanı sıra, uygulama sonrasında Sözel Zeka Bölümü, Performans Zeka Bölümü ve Tüm Test Zeka Bölümü katsayıları da elde edilmektedir. Bu Zeka Bölümü katsayıları için ortalama değer 100'dür. WISC-R uygulama süresinin uzunluğu, 6 yaşından küçük çocuklara uygulanamaması ve daha çok ileri bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi amacı ile kullanılan bir test olmasında ötürü, Sanfilippo Sendromunda değerlendirmek için uygun bir test değildir. (Tan 2012)

Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği/ M-CHAT

18-36 aylık çocuklarda otizm belirtilerini tespit etmek için geliştirilmiş bir tarama ölçeğidir. Toplam 23 maddeden oluşmuş olup, uygulama süresi 10-15 dakikadır. S. Baron-Cohen, J. Allen ve C. Gillberg tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir. 2001 yılında değiştirilmiş bir formu olan M-CHAT kullanılmaya başlanmıştır. Test bir tarama ölçeği olup bir çocuğun otizm geliştirme riskinin derecesini belirler. Sanfilippo sendromunun 2. Evresindeki önemli bir davranış sorunu olan otizm, bu test ile taranmış olur, ancak dikkatli olunması gereken konu birçok MPS-3A hastasının otizm tanısı ile kesin tanısı gecikmektedir. Bu nedenle hastalar aynı zamanda davranış testleri ile de değerlendirilmelilerdir.

Otizm Tanı Gözlem Ölçeği

1989 yılında geliştirilen bir test olan OTG ölçeği otizm tanısını koymada altın standart testtir. Otizm ile ilgili sosyal ve iletişimsel davranışları değerlendirmek için kullanılır. Test değerlendirmeyi yapan ve değerlendirme yapılan arasında bir dizi planlanmış sosyal etkileşimden oluşur. Değerlendirme yapan, bireyin davranışlarını gözlemler ve önceden belirlenmiş gözlem kategorilerine göre bu davranışları değerlendirir ve bu yöntem ile oluşan gözlemler sayısal sonuçlara dönüştürülür. Araştırmalar ile belirlenmiş sayısal sonuç ışığında otizm ya da otistik spektrum bozukluğu olup olmadığına karar verilir.

Vineland Uyum Davranış Ölçeği

Sparrow (1984) tarafından geliştirilen, bebeklik ve erken çocukluk döneminde gelişimsel geriliği olan ve risk altında olan çocuklar ile normal çocukların uyum davranışlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Özellikle başta Amerika olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde yaygın olarak uygulanır (Sparrow ve Cicchetti 1985). Ülkemizde ise kullanımı kısıtlıdır. Vineland-2, Sparrow tarafında tekrar gözden geçirilerek 2005 yılında yayınlanmış ve Alpas ve Akçakın (2005) tarafından, Türk bebekleri ve çocukları için Türkçe'ye uyarlanmıştır (Sparrow, Balla, ve Cicchetti 2005). Test; İletişim, Günlük Yaşam Becerileri, Sosyalleşme ve Motor olmak üzere 4 alt ölçekten oluşur. Bebeklerin güçlü ve zayıf yanlarını belirleyerek uyum davranışının değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Vineland Uyum Davranış Ölçeği, bakım verene sorulacak olan 297 maddeden oluşmakta ve uygulama süresi yaklaşık olarak 20-60 dakika arasında değişmektedir. Vineland, otistik belirtileri olan çocukların iletişim, sosyalleşme ve uyum becerilerini en doğru şekilde değerlendiren ölçektir. Hem bebeklik ve erken çocukluk ve hem de okul öncesi dönemde yapılan çalışmalar bu bulguyu desteklemiştir. Vineland-II formunu sadece zeka özürünü özgü değil; otizm spektrum bozukluğu, çeşitli genetik bozukluklar, gelişimsel gecikmeler, duygusal ve davranışsal bozukluklar ve diğer zihinsel, fiziksel ve hasar-bağlantılı koşulları da içeren farklı güçlülere ve bozukluklara klinik olarak tanı koyma aracı olarak düzenlemişlerdir.

Böylece;

1. Tanısal değerlendirmeye göre özel eğitim merkezine yönlendirmek,
2. Tanıyı ayırt etmek,
3. Tedavi planı geliştirmek ve tedavi programı planlamak ve
4. Gelişimi izlemek için değerlendirmek olarak belirledikleri uyum davranışını değerlendirme amaçlarıyla; Vineland-II, küçük yaş grubu çocukların gelişimlerinin ölçümlerinde ve uygun kamu-destekli erken müdahalelerinin belirlenmesinde önemli bir araç olarak gösterilmektedir.

Sanfilippo Davranış Ölçeği

Bu ölçek 2015 yılında Minnesota Üniversitesi tarafınca geliştirilmiş olup 68 sorudan oluşur. 12 ayrı skala kendi içinde 4 ana gruba bölünmüştür; Hareket, Korkusuzluk, Sosyal/Emosyonel ve Bilişsel fonksiyonlar. Her soru 0'dan 6'ya kadar puanlandırılmış ve elde edilen değerler sayısal verilere dönüştürülerek belirli bir değer elde edilir. Bu test ile Sanfilippo Sendromlu çocuğun davranış fenotipini belirlemek ve zaman içindeki hastalık ilerleyişini gözlemlemek için amaçlanmıştır. Aynı zamanda çalışma aşamasında olan tedavi yöntemleri için de tedavinin başarısını göstermek açısından kullanılabilirliği amaçlanmıştır. Test şu anda yaygın, uygulanan bir test olmamakla birlikte Minnesota Üniversitesinde 25 MPS-3A tanılı hasta çocuğa uygulandığında, korkusuzluk, sosyal/emosyonel ve bilişsel fonksiyonların yaşla birlikte arttığı görülmüş, oralite (bulduğu herşeyi ağzına götürme davranışı) ve duygu durum, kızgınlık ve öfkenin kararlı bir halde seyrettiği görülmüştür. Yine aynı çalışmanın bir devamı olarak 10 MPS-3B hastasına uygulandığında ise MPS-3A ile benzer bulgular elde edilmiş olup, MPS-3B'de semptomların daha erken başladığı tespit edilmiştir.

Bu testlerin dışında; Eyeberg Çocuk Davranış Envanteri, Aberant Davranış Listesi, Laboratuvar- Mizaç Değerlendirme Testi ve Risk Odası Değerlendirme yöntemleri de nöropsikiyatrik değerlendirme için kullanılabilir (Shapiro *ve ark.* 2015), (Shapiro *ve ark.* 2016).

2.5.7. Sanfilippo Sendromunda Gelişme Aşamasındaki Tedavi Yöntemleri

Nedene yönelik tedavi şu an için mümkün değildir. Çalışmalar devam etmektedir. Lizozomal depo hastalıklarında kullanılabilen enzim replasman tedavileri kan beyin bariyerini aşamamalarından ötürü kullanılamamaktadır. Bu gün için tedavi yöntemlerinin halen olamaması nedeniyle, hastalığın önlenmesi önem arz etmektedir.

2.5.7.1. Enzim Replasman Tedavisi

Mps'lerde rekombinant enzim ile geliştirilen enzim replasman tedavileri, halen çalışma aşamasındadır. ERT şu an için lizozomal depo hastalıklarının merkezi sinir sistemi haricindeki semptomlarındaki temel tedavi seçeneğidir. Enzim replasman terapilerinin temel konsepti, rekombinant lizozomal hidrolazların, mannoz-6-fosfat reseptörleri ile hücre içine alınması, lizozomlara dağılması ve eksik enzimin yerine kullanılabilir halde bulunmasıdır (Brady 2006). Şimdiye kadar rekombinant tekniklerle üretilen lizozoma enzimler MPS-1, MPS-2, MPS-4a, MPS-6, Gaucher ve Fabry hastalıkları için başarı ile uygulanmaktadır (Rohrbach ve Clarke 2007). Son yıllarda MPS-3A enzim replasman tedavileri için klinik çalışmalar hızla devam etmektedir ve çalışmalar faz III aşamasındadır (U.S. National Institutes of Health. [Cited 21 Şubat 2014] URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01155778>). Bir diğer araştırma da, kan beyin bariyerine geçemeyen rekombinant enzim proteinlerinin (şimerik naglu enziminin), ayda bir kez, intraventriküler katater yardımı ile intratekal olarak verilerek ilacın güvenilirliği, toleransı ve kognitif fonksiyonlarının araştırıldığı klinik araştırmadır (U.S. National Institutes of Health. [Cited Mayıs 2016] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754076?term=Treatment+Study+of+Mucopolysaccharidosis+Type+IIIB&rank=1>). Yine Sülfamidaz enziminin kan beyin bariyerini aşabilmesi için yeni geliştirilmiş, rekombinant enzimlerin kullanımı denenmektedir. Örneğin bir yandan rekombinant sülfamidaz enziminin dozunu arttırıp diğer yandan enzimden mannoz-6-fosfat glikanlarının uzaklaştırılması ile (böylece kan beyin bariyerini daha rahat aşabilirler) üretilen formu üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (Rozaklis ve ark. 2011).

2.5.7.2. Şaperon Tedavileri

Farmasötik şaperonların görevi, katlanması bozuk mutant enzimin rezidüel aktivitesini arttırmaktır. Lizozomal enzimler için %10 enzim aktivitesi varlığı hastalık oluşmasını önlemek için yeterlidir. Bununla birlikte şaperonlar, kan beyin bariyerini aşabilirler, bu da intravenöz tedaviye olanak tanır. MPS-3B’de şaperon olarak kullanılabilen moleküller, 2-asetamido-1,2-dideoksinojirimisin ve 6-asetamido-6-deoksi-kastaospermine’dir. Bu moleküller yüksek konsantrasyonda NAGLU enziminin aktivitesini azaltırken, düşük konsantrasyonlarda şaperon olarak etki gösterir. Aynı yaklaşım ile bir MPS-3C missense mutasyonlu enzimin düzeyinin, HGSNAT enziminin yarışmalı inhibitörü kullanılarak fibroblastlarda arttırıldığı da gösterilmiştir (de Ruijter, J Valstar, ve A Wijburg 2011).

2.5.7.3. Genistein

Soyadan saflaştırılmış bir izoflavin olan Genistein, idrarda GAG düzeyini azaltma özelliği gösterir. Her ne kadar bunun nasıl olduğu tam olarak gösterilememiş olsa da, Genistein’in kinaz inhibitörü özelliği göstermesi nedeni ile TFEB’nin transkripsiyonel aktivitesini arttırdığı bilinmektedir (Moskot *ve ark.* 2014), (Moskot *ve ark.* 2015). TFEB fosforilasyonunun mTORC1-yolu ile inhibisyonu sonucunda, TFEB’in sitoplazmadan çekirdeğe translokasyonu artar. Bunun sonucunda da CLEAR-içeren lizozomal genlerin ekspresyonunun artış ile lizozomal depo ürünlerinin uzaklaştırılması düzenlenmiş olur (Moskot *ve ark.* 2015).

MPS-3A ve 3B hastalarının fibroblastlarında, genistein ile zenginleştirilmiş besi yerinde GAG düzeylerinde düşüş tespit edilmiş olup (Piotrowska *ve ark.* 2006), MPS-3B fare modellerinin Genistein ile tedavisi sonrası hücrelerde GAG depolanmasının azaldığı gösterilmiştir (Malinowska *ve ark.* 2010). MPS-3A ve MPS-3B hastalarına 12 ay boyunca uygulanan bir pilot çalışmada ise idrar GAG miktarlarının düştüğü, saç morfolojilerinin ve davranışlarının düzeldiği belirtilmiştir (Piotrowska *ve ark.* 2008).

2.5.7.4. Substrat Azaltma Tedavileri

Bu tedavinin MPS-3'deki amacı; daha önce sentezlenmiş olan heparan sülfat içeren GAG'ların vücutta azaltılmasıdır. MPS-3A fare modellerinin, spesifik olmayan bir GAG sentez inhibitörü olan Rhodamin-B ile tedavisi sonucunda; idrar GAG atılımının, karaciğer ve beyinde GAG birikiminin azaldığı ve öğrenme ve hafızanın düzeldiği gösterilmiştir (Roberts *ve ark.* 2006), (Roberts *ve ark.* 2007).

2.5.7.5. Gen Tedavisi

Gen tedavisi, enzim replasman tedavilerinin yanında araştırılan yeni tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yönteminde, bir viral vektör yardımıyla, eksik olan enzim proteinin, kodlanabilen doğru gen dizisinin, hasta hücrelere aktarımı ve sonuç olarak eksik enzimin sentezinin istenen dokuda artırılması hedeflenmektedir. Genetiği bu şekilde değiştirilmiş hücreler kendileri enzim aktivitesini arttırmanın yanında sentezlenmiş enzimi hücre dışına da salgılayarak, genetiği değiştirilmemiş hücrelerin de enzimi kullanmasına neden olurlar. MPS-3A hayvan modellerine, rekombinant *adeno ilişkili virüs* aracılığı ile *SUMF-1* (Sülfataz Modifying Factor-1: Sülfatlar ile birlikte eksprese edildiklerinde sülfatazların aktivitesini arttırırlar) ve *SGSH* genlerinin intraventriküler enjeksiyonu sonucunda kodlanan dizilerin ekspresyonunda artış sonucunda hayvan beyinlerinde *sülfamidaz* aktivitesinde artış ile birlikte heparan sülfat depolanmasında azalma, mikroglia aktivitesinde artış, motor ve kognitif fonksiyonlarda düzelme gözlenmiştir (Fraldi *ve ark.* 2007). Aynı stratejinin insanlar üzerindeki uygulamaları erken klinik çalışma aşamasındadır (Tardieu *ve ark.* 2014). Bununla birlikte yine *adeno ilişkili virüs* aracılığı ile MPS-3B fare modellerine intraventriküler olarak NAGLU gen tedavisi sonucunda, fare modellerinin yaşam sürelerinde artış ve davranış sorunlarında düzelme gözlenmiştir (Fu *ve ark.* 2007). Kan beyin bariyerini aşmada başka bir fizyolojik yolak da, meninks üzerinde bulunan reseptörler yardımı ile kandaki çeşitli ürünlerin internalizasyonu gerçekleştirildiği transitozistir. Transitozisin sağlandığı meningeal reseptörler, mannoz-6 fosfat reseptörü, transferrin reseptörü ve düşük dansiteli lipoprotein vs. reseptörleridir (Stefansson *ve ark.* 1995), (Yu *ve ark.* 2011). Bu yeni bulgular ışığında yeni tedavi stratejileri geliştirilmekte olup, gen mühendisliği yardımı ile üretilen ve içinde *Naglu enzimi geni*, enzimin kan beyin bariyerini aşmasını sağlamak amacı ile meninks

üzerindeki düşük molekül ağırlıklı lipoprotein reseptörleri için bağlanma bölgesi içeren *ApoB proteini geni* ve hücre içinde çok sentezlenebilen *iduronat-2-sülfatazin sinyal peptidini* içeren, gen ürünü bulunan adeno ilişkili virüs yardımı ile IV yolla uygulanan gen tedavisi yönteminde de nöropatolojinin gerilediği, davranışların düzeldiği gösterilmiştir (Sorrentino ve ark. 2013).

2.5.7.6. Hematopoetik Kök Hücre Transplantı

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu MPS hastalığında kullanılabilen bir tedavi seçeneği olup, MPS-3 hastalarındaki ilerleyici nörolojik kötüleşme üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (Boelens ve ark. 2010). MPS-3B tanılı ikiz kardeşlerden birisine hematopoetik kök hücre transplantı uygulanmış olup, diğerine yapılmamıştır ve 9 yaşına geldiklerinde nörolojik kötüleşmelerinde bir fark gözlenmemiştir (Sivakumur ve Wraith 1999). Umbilikal kord transplantasyonu ise yine kord hücrelerinin lateral ventrüküle verilmesi sonrasında bu hücrelerin beyin parankimine ve diğer organlara giderek nörolojik bozulmayı önlediği hayvan deneylerinde gösterilmişse de MPS-3 hastalarında nöroprotektif etkileri tartışmalıdır (Aldenhoven ve Kurtzberg 2015).

2.5.7.7. Semptom Düzenleyici Destek Tedavi Yöntemleri

Sanfilippo Sendromunun şu an için onaylanmış bir tedavi yönteminin olmaması nedeni ile hastalar sadece palyatif tedavi seçeneklerinden yararlanabilmektedirler. Şiddetli uykusuzluk sorunları olan hastalarda melatonin, reküran ishal ataklarında loperamid tedavisi kullanılabilir (Mahon ve ark. 2014). Hastalar, kardiyolog, nörolog, oftalmolog, pulmonolog, ortopedi hekimi, kulak-burun-boğaz hekimi, psikiyatrist, fizyoterapist, konuşma terapisti, odyolog tarafınca belirli aralıklarla rutin kontrol altında olmalıdır. Hastaların hiperaktivite sorunları için dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromunda kullanılan metilfenidat tercih edilebilir, ancak etkinliği tartışmalıdır. Yine Sanfilippo Sendromunda atlantoaksiyel dislokasyon alabileceği akılda tutularak entübasyon gereken işlemlerden önce mutlaka anestezi ve ortopedi hekimince hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir (Walker ve ark. 2013).

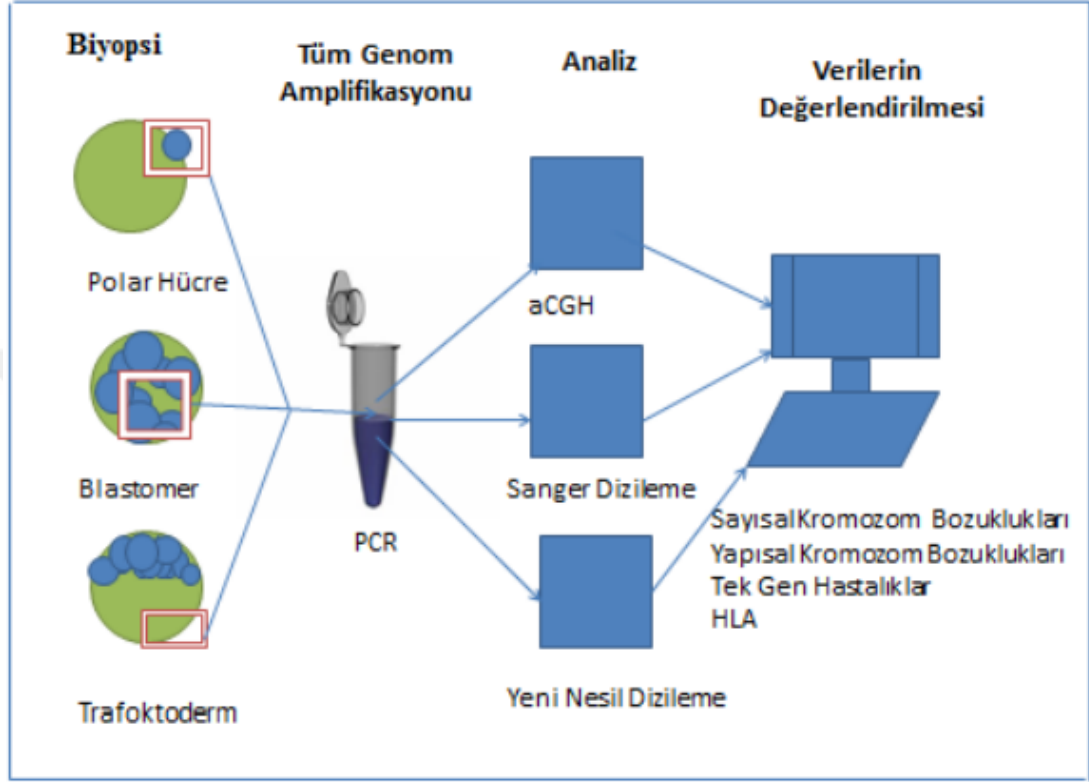
2.5.8. Sanfilippo Sendromunda Genetik Danışmanlık Prenatal Tanı ve Preimplantasyon Genetiği

Sanfilippo Sendromu otozomal resesif kalıtım ile geçer. Etkilenmiş bireyin, taşıyıcı anne babasının tekrar hasta çocuğa sahip olma ihtimali %25'dir. Prenatal tanı ile, bilinen mutasyon varlığında 11- 13. gestasyonel haftalarda, korion villüs aspirasyonu ile elde edilen fetal DNA'nın analizi ile yapılabilir. Daha sonraki gestasyonel aşamalarda ise amniosentez veya kordosentez yöntemi kullanılabilir. Hasta fetüs varlığında aileye medikal tahliye seçeneği sunulur. Bugün için anne kanında fetal DNA elde ederek özel mutasyon taraması henüz güvenilir değildir.

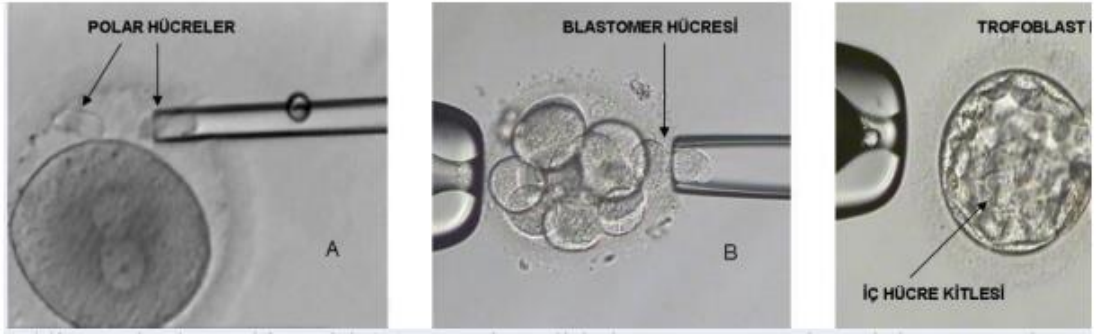
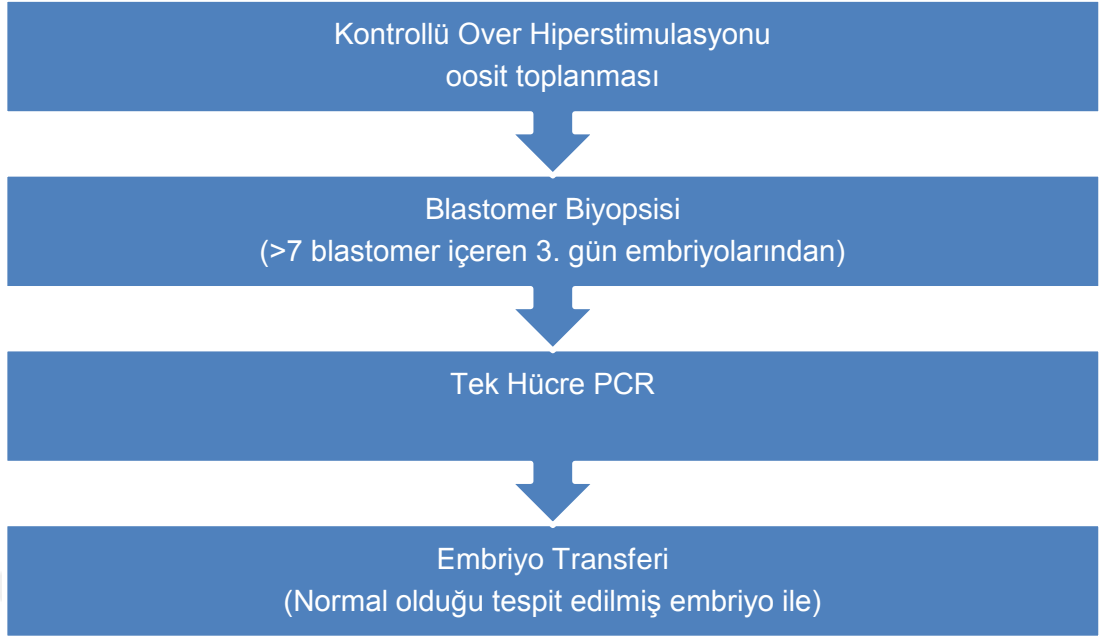
Diğer taraftan bilinen mutasyon taşıyıcısı bireyler çocuk sahibi olmak istediklerinde, preimplantasyon genetik yöntemi ile sağlıklı bir çocuk sahibi olabilirler.

Preimplantasyon Genetik Tanı, In Vitro Fertilization ve yardımcı üreme teknikleri yardımı ile gebelik oluşmadan elde edilen embriyolarda genetik inceleme imkanı sunan bir yöntemdir. Bu yöntemle embriyo implante edilmeden ve oluşumundan birkaç gün sonra çeşitli biyopsi yöntemleri ile tek hücre veya birkaç hücre genetik açıdan incelenebilmektedir. Alınan hücre veya hücrelerde ya floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile kromozomal anomalileri ya da tüm genom amplifikasyonu sonrası Array-Comparative Genomic Hybridization: Karşılaştırmalı Genom Hibridizasyonu yöntemi ile tüm kromozomlar veya dizileme ile hedef genler incelenmektedir. Böylelikle, yapısal kromozom bozuklukları veya bilinen mutasyonlu tek gen hastalıkları gibi genetik nedenler gebelik oluşmadan önce analiz edilerek sağlıklı embriyo seçme imkanı doğmaktadır. Ayrıca preimplantasyon genetik tanı normal yolla çocuk sahibi olamayan ve yardımcı üreme tekniklerine başvuran çiftlerde anöploidi taraması yapılarak gebelik şansını artıran ve sayısal kromozomal anomali nedeni ile gereksiz terminasyonları ortadan kaldıran bir yöntemdir. PGT çalışmaları ilk kez 1968 yılında başlamış olup, insan uygulamaları Polar Hücre Biyopsisinden (PHB) 1987 yılında Verlinsky ve arkadaşları tarafınca yapılmıştır. Türkiye'de ise ilk olarak 1998 yılında Kahraman ve arkadaşları tarafından PGT uygulanmaya başlanmıştır. PGT için günümüzde farklı laboratuvarlarda farklı biyopsi yöntemleri kullanılmaktadır. Temel olarak kullanılan 3 biyopsi yöntemi bulunmaktadır ve bu yöntemler tek başına kullanılabileceği gibi

tanıyı doğrulamak amacıyla birlikte de kullanılabilirler. Bunlar; döllenme öncesi ve sonrasında polar hücre biyopsisi, bölünme aşamasında blastomer biyopsisi ve son olarak trofektoderm dokusundan trofoblast hücreleri biyopsisidir (Ekici 2014).



Şekil 2.7. PGT işlemi için uygulanan biyopsi ve moleküler yöntemlerin şematik gösterimi



Şekil 2.8. Polar hücre biyopsisi (A), 8-10 hücreli bölünme aşamasında embriyoya uygulanan blastomer biyopsisi (B), blastosist aşamasında embriyoya uygulanan trofektoderm biyopsisi (C).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTALARIN BELİRLENMESİ:

Marmara Üniversitesi Pediatrik Genetik Hastalıkları Bilim Dalı tarafından yürütülmüş olan bu çalışmaya 2000- 2016 yılları arasında polikliniğimize başvurmuş olan 18 Sanfilippo Sendromlu hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanıları kliniğimizde konulmuş olup izlemleri de tarafımızca gerçekleştirilmiştir.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve Protokol kodu:09.2016.318, Tarih: 06.05.2016) (Ek 1). Çalışmaya katılan tüm aile sağlıklı üyelerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

1. Detaylı bir özgeçmiş ve tıbbi öyküleri alındı
2. Perinatal ve aile öyküleri alındı
3. Çalışmaya katılan tüm hasta bireyler için soyağacı çizildi: İndeks hastadan itibaren yukarıya doğru en az 3 kuşağı içeren, eğer mevcutsa, evliliklerde akrabalık ilişkilerini de içeren bir soyağacı çizildi.
4. Çalışmaya dahil olacak hastaların detaylı fizik muayeneleri polikliniğimizde yapıldı. İlk hasta değerlendirilmesinin ardından hastaların aralıklı gözlemleri ve izlemleri yapıldı.
5. Tüm hastalardan daha önce hazırlanmış olan klinik bilgi formu dolduruldu
6. Hasta grubu küçük olduğu, kontrol grubunun bulunmadığı ve gözleme dayalı bir tez olduğundan klinik problemler % olarak verilecektir. Ekstra bir istatistiksel yöntem kullanılmayacaktır.

3.2. HASTALARIN KESİN TANISININ KONULMASI:

Hastaların kesin tanısı idrar gag analizi ve lökosit içi lizozomal enzimlerin eksikliğinin gösterilmesi ile konulmuştur. Testler Manchester Üniversitesi Willink Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir (ERNDIM nitelik teminatlı).

3.2.1. İDRAR GAG ANALİZİ:

5-10cc toplanmış taze idrar örneklerinden, 2-boyutlu idrar elektroforez yöntemi ile idrar GAG analizi yapılmıştır. Kalitatif bir yöntem olan bu yöntem ile idrar da atılan GAG'ların tiplendirilmesi ve kreatinine bağlı olarak yapılan kantitatif yöntem ile de

atılan toplam GAG miktarı belirlenmiştir. Artmış idrar heparan sülfat atılımı ile tanısı konulmuştur. Yine ince tabaka kromatografi yöntemi ile idrar oligosakkarit ve sialik asit analizi de yapılmış ve normal olduğu kanıtlanmıştır.

3.2.2. LÖKOSİT/PLAZMA/FİBROBLAST LİZOZOMAL ENZİM ANALİZİ:

5ml alınan EDTA'lı tam kan örnekleri veya cilt biyopsisi uygun koşullarında hemen laboratuvara gönderildi. İlgili enzim aktivitesi lökositlerden veya cilt biyopsisi ile alınan ve kültür ortamında çoğaltılan fibroblastlardan, immünokimyasal yöntemler ile ölçüldü. Reaksiyon belirli bir sıcaklıkta ve belirli bir zaman dilimi içerisinde gerçekleştirildikten sonra, florojenik olarak işaretli substratın miktarı belirlenmiş zaman diliminde ölçülerek, $\mu\text{mol/l/saat}$, pmol/mg/saat birimi ile değer belirtildi. Bu değerler sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak belirtilen referans aralıklarında, düşük enzim aktivitesi saptanan hastalara kesin tanı konulmuş oldu. Sonuçlar ikinci bir kan örneği ile de konfirme edilmiş oldu.

Şekil 4.1. Tablo 3.1. Sanfilippo Sendromu Enzim Analizleri ve Referans Değerleri

ENZİMİN ADI	GEREKLİ ÖRNEK	REFERANS ARALIĞI	HANGİ BÖLGEDEN ALINDIĞI
Sülfamidaz (MPS-3A)	5cc EDTA'lı kan örneği	3.2-20.4 nmol/mg/17saat	Edta'lı tam kan
NAGLU (MPS-3B)	5cc EDTA'lı kan örneği	10-45 $\mu\text{mol/l/saat}$	Edta'lı tam kan
HGSNAT (MPS-3C)	5cc EDTA'lı kan örneği	791-966 pmol/mg/saat	Edta'lı tam kan
GlcNac-S-Sülfataz MPS-3D	Cilt biyopsisi (fibroblast kültürü)	31-135 nmol/mg/4saat	Cilt

3.3. HASTALARA UYGULANAN EK TETKİKLER:

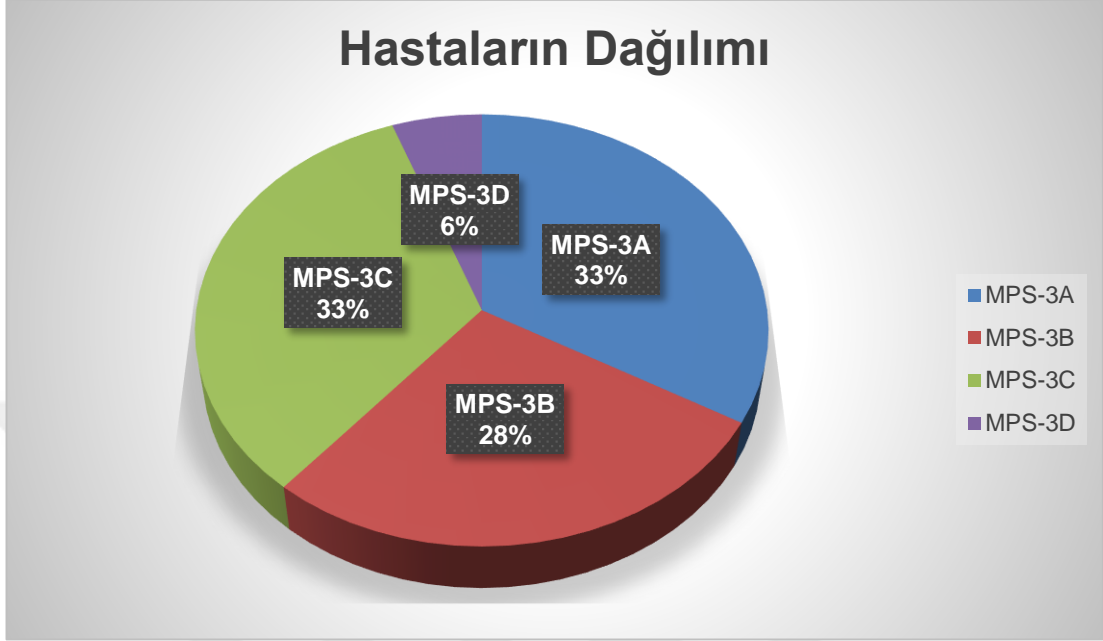
1. Hastaların radyolojik görüntülemeleri Marmara Üniversitesi Radyoloji Departmanında gerçekleştirilmiştir. Kranial MR 3-Tesla Simens ile gerçekleştirilmiş, T2 AX, T1 AX, T2 Flair AX, T2 Falir COR, T2 sagital, T1 MPR sekansları kullanılmıştır.
2. Hastaların rutin biyokimyasal incelemeleri Marmara Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafınca gerçekleştirilmiştir.
3. Genetik danışma: Etkilenmiş ailelere çocuk sahibi olmanın potansiyel risklerini içeren genetik danışma verilmiş olup, ailelere otozomal resesif kalıtıma yönelik % 25 tekrarlama riskine yönelik bilgi verilmiş ve sonraki gebelikten önce prenatal testin gerekliliği, uygulanabilirliği ve bunun için de en uygun zamanın belirlenmesi konusunda yardımcı olunmuştur.

3.4. ETİK KURUL ONAYI:

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve Protokol kodu: 09.2016.318, Tarih: 06.05.2016'dır (Ek 2)

4. BULGULAR

4.1. Olguların Dağılımı:

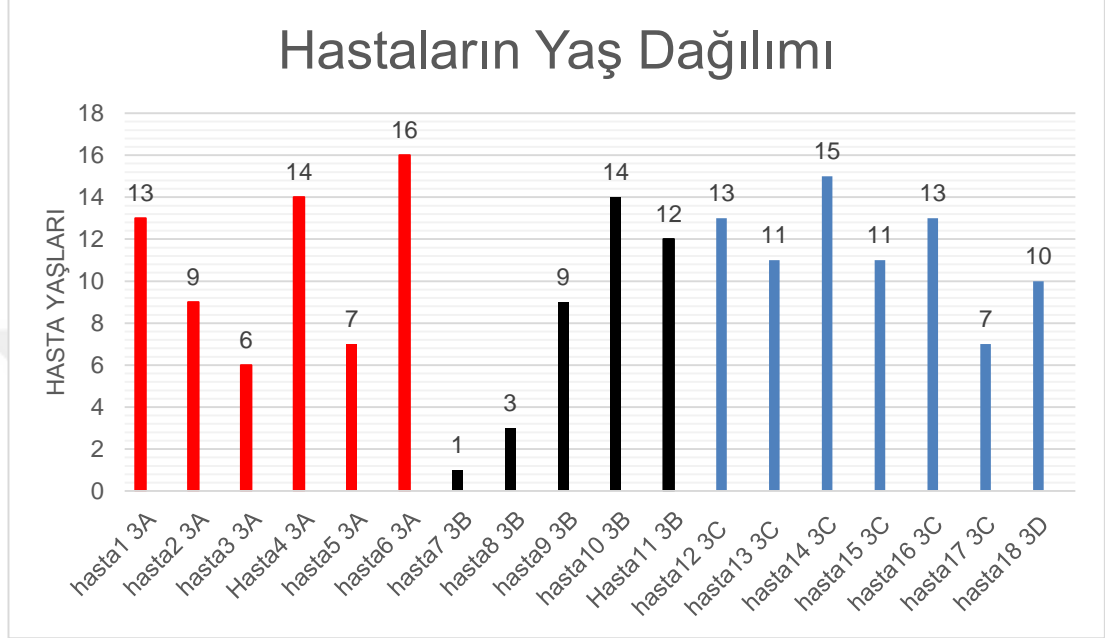


Şekil 4.2. Hastaların Dağılımı

18 MPS hastamızın 6 tanesi MPS-3A tanılı, 5 tanesi MPS-3B tanılı, 6 tanesi MPS-3C tanılı olup 1 tanesi MPS-3D tanılıdır. 18 hasta toplam 16 ayrı aileye mensup olup, 2 tane MPS-3B ve 2 tane de MPS-3C hastamız kardeşirler.

4.2. Olguların Sosyo-demografik Özellikleri

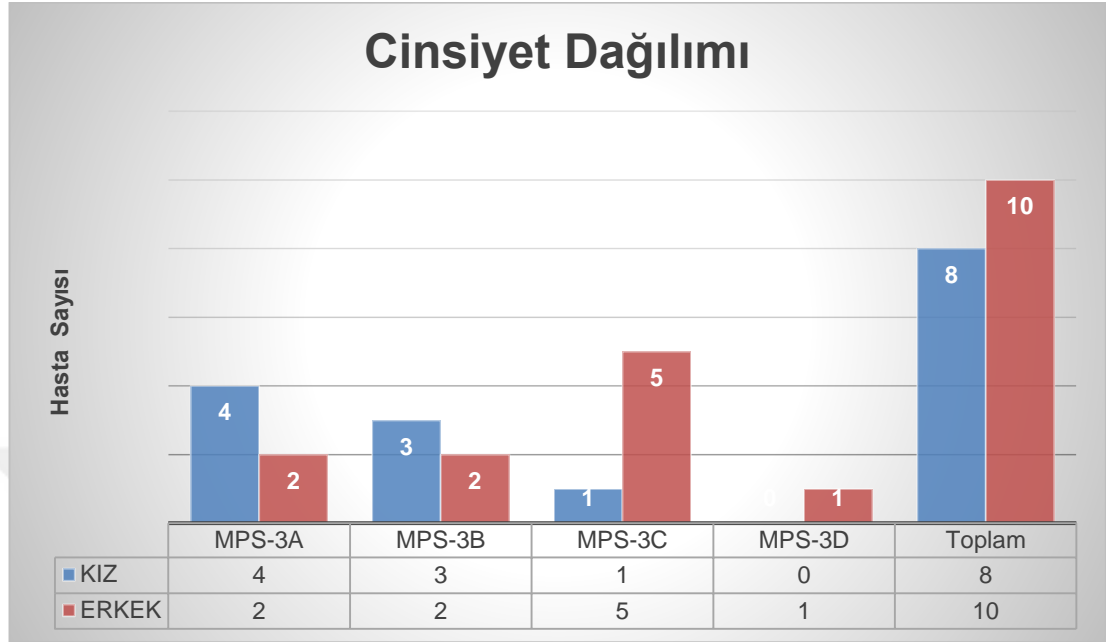
4.2.1. Yaş:



Şekil 4.3. Hastaların Yaş Dağılımı

Hastaların belirtilen yaşları kliniğimize ilk başvurdukları yaşlarıdır. MPS-3 tanılı 18 hastanın başvuru yaş ortalaması 10,2 (Sd: ± 4) yaş olup dağılımı 1yaş- 16 yaş arasındadır. MPS-3A tanılı 6 hastanın yaş ortalaması 10,8, SD: ± 5.4 (6-16 yaş), MPS-3B tanılı 5 hastanın yaş ortalaması 7,9, SD: ± 5.6 SD: ± 2.4 (1-14 yaş), MPS-3C tanılı 6 hastanın yaş ortalaması 11,6 (7-15), MPS-3D tanılı 1 hastanın yaşı ise 10'dur.

4.2.2. Cinsiyet:

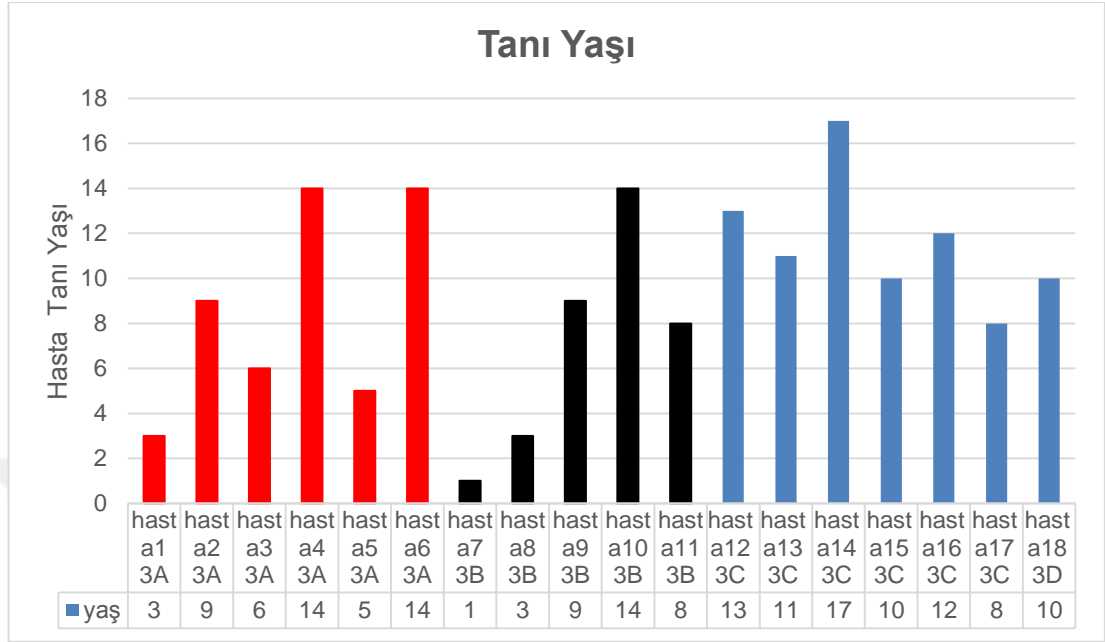


Şekil 4.4. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Şekil 4.5.

Toplam 18 MPS-3 hastasının 8 tanesi kız, 10 tanesi erkek olup, MPS-3A hastalarının; 4 tanesi kız, 2 tanesi erkek, MPS-3B hastalarının; 3 tanesi kız, 2 tanesi erkek, MPS-3C hastalarının 1 tanesi kız, 5 tanesi erkek, MPS-3D hastamız ise erkektir.

4.3. Tanı Konulma Yaşı:

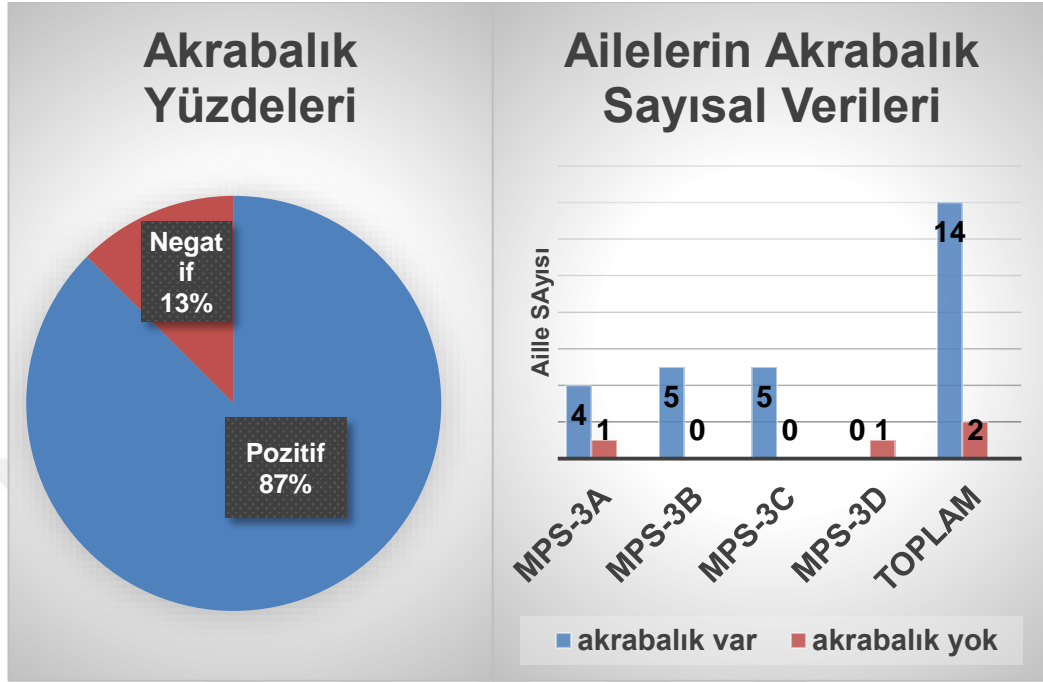


Şekil 4.6. Hastaların Tanı Konulma Yaşı

Şekil 4.7.

MPS-3 kesin tanısı hücre içinde eksik olan lizozomal enzimin gösterilmesi ile konulmuş olup, enzim analiz sonucunun rapor tarihi hastalığın tanısının konulduğu tarih olarak alınmıştır. 18 MPS-3 hastasının ortalama tanı konulma yaşı 9.2, SD: ± 4 olup en küçük yaş 1 (MPS-3B hastası), en büyük yaş ise 17'dir (MPS-3C). MPS-3A hastalarının ortalama tanı konulma yaşı 8.5 yaşdır, SD: ± 3.3 (en küçük yaş 3 yaş en büyük yaş 14 yaş), MPS-3B hastalarının 9.7 yaş SD: ± 4.6 (en küçük yaş 1 yaş en büyük yaş 14 yaş), MPS-3C hastalarının ise ortalama tanı konulma yaşı 11.9 yaşdır, SD: ± 3 (en küçük yaş 8 yaş en büyük yaş 17 yaş). MPS-3D'nin ise tanı yaşı 10 yaşdır. En erken tanı konulan MPS-3B olup en geç tanı konulan MPS-3C'dir. MPS-3B hastalarının içinden en geç tanı konulan hasta 14 yaşındadır. Bu hasta atenuë tip MPS-3B olması nedeni ile tanısı diğer MPS-3B hastalarından daha geç konulmuş olup, atenuë tip dahil edilmeden yapılan hesaplamada MPS-3B hastalarının tanı yaş ortalaması 5'e kadar gerilemektedir.

4.4. Olguların Ailelerindeki Akraba Evliliği Oranı:



Şekil 4.8. Hastaların Akrabalık Oranları

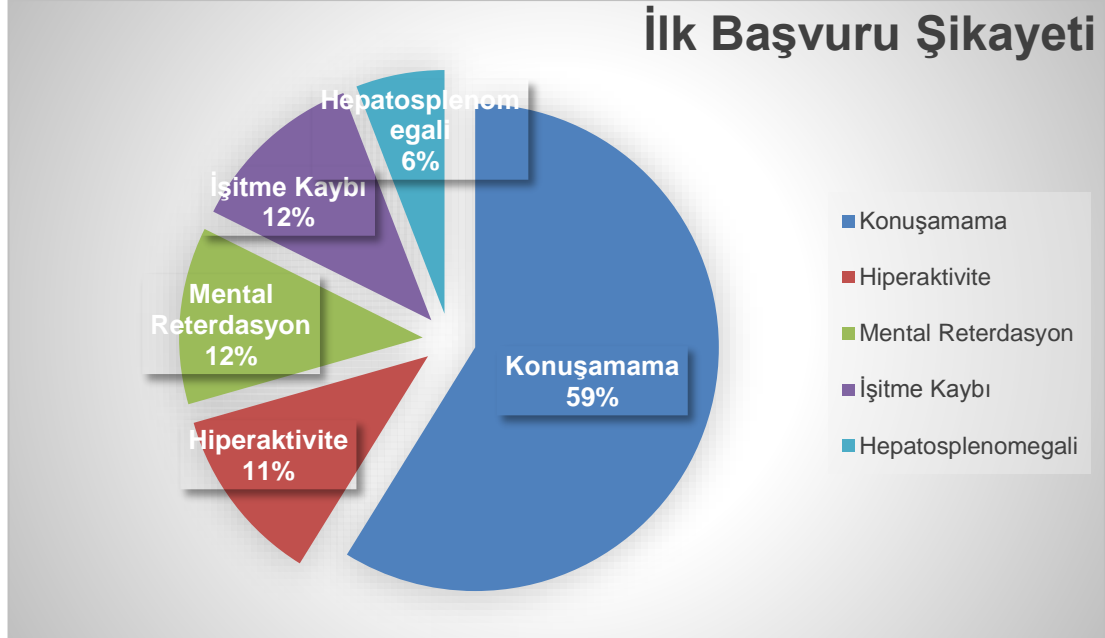
18 MPS-3 hastası 16 ayrı aileye mensup olup, 2 kardeş MPS-3A, diğer 2 kardeş de MPS-3C tanılıydı. 16 ailenin 14 tanesinde anne baba arasında akrabalık olup, diğer 2 tanesi akraba değildi. Ailelerin akrabalık oranı %87 olarak tespit edilmiştir. MPS-3A tanılı 5 ailenin 4'ü akraba (akrabalık oranı %80), MPS-3B tanılı 5 ailenin 5'i de akraba (akrabalık oranı %100), MPS-3C tanılı 5 ailenin 4'ü akraba (akrabalık oranı %80) olup, MPS-3D tanılı ailede akraba evliliği bulunmamaktadır. Akraba evlilikleri en yakın 1. Derece kuzen ve en uzak 3,5. Derece kuzen evlilikleri şeklindedir. MPS-3A'da 1 hasta 1.5' derece, 1 hasta 2.', 3 hasta da 3.' Kuzen evliliği, MPS-3B'de 1 hasta 1'derece, 1 hasta 1.5'derece, 1 hasta 2', 2 hasta ise 2.5'derece kuzen, MPS-3C'de 5 hasta 1'derece, 1 hasta da 1' derece kuzendirler.

Tablo 4.1. Akraba Evliliklerinin Derecesi ve Hasta Sayısı

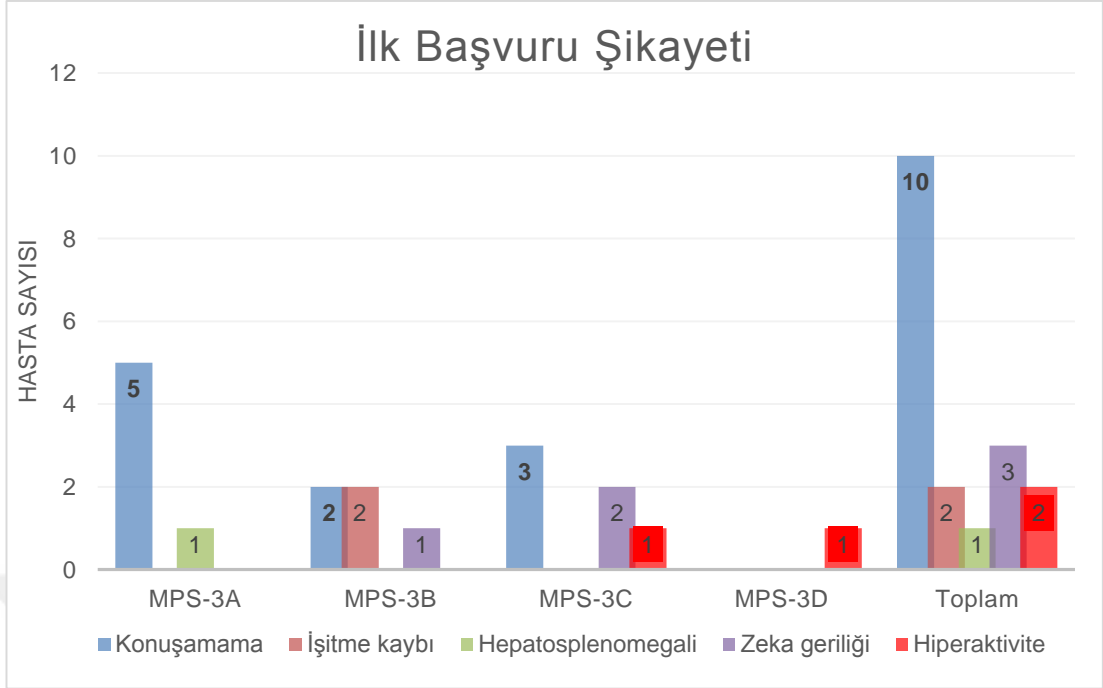
	Akraba Evliliği YOK	Akraba Evliliği VAR				
		1. derece Kuzen evliliği	1.5.derece Kuzen evliliği	2.derece Kuzen evliliği	2.5.derece Kuzen evliliği	3. derece Kuzen evliliği
MPS-3A	1	0	1	1	0	3
MPS-3B	0	1	1	1	2	0
MPS-3C	0	5	1	0	0	0
MPS-3D	1	0	0	0	0	0
Toplam/ Yüzde	2 (%12.5)	6 (%37.5)	3 (%18.5)	2 (%12.5)	2 (%12.5)	3 (%18.5)

4.5. Semptom ve Bulgular

4.5.1. İlk Klinik Bulgular



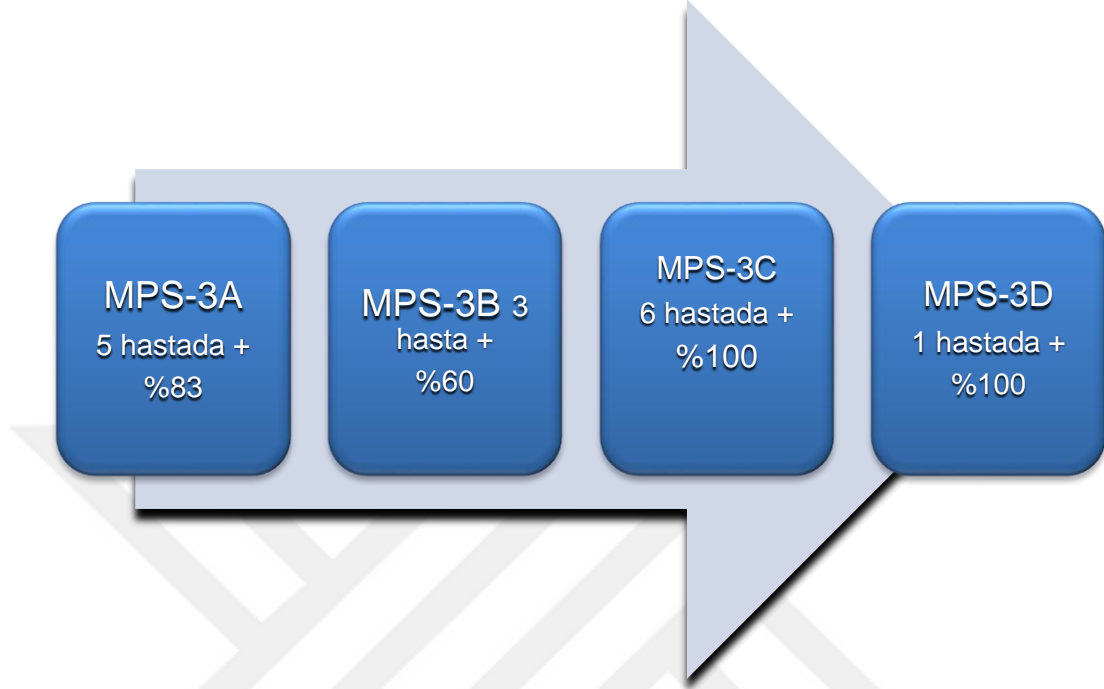
Şekil 4.9. Hastaların İlk Klinik Bulguları



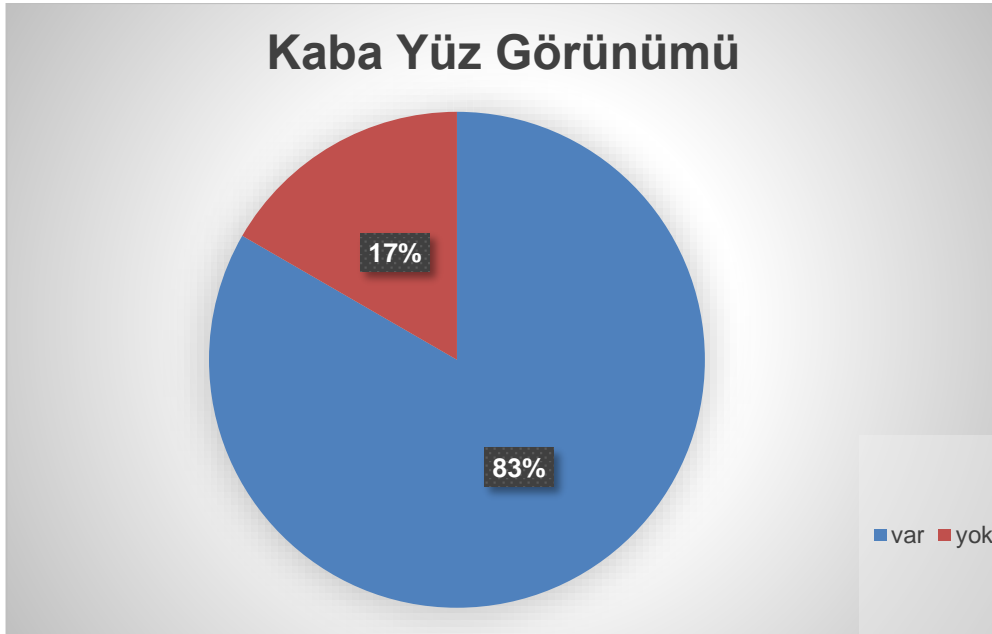
Şekil 4.10. Hastaların İlk Başvuru Şikayetleri

18 hastanın ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 10 hastanın konuşamama (%59), 2 hastanın hiperaktivite (%11.5), 2 hastanın mental retardasyon (%11.5), 2 hastanın işitme kaybı (%11.5), 1 hastanın da hepatosplenomegali (%6.5) nedeni ile ilk kez başvurduğu tespit edilmiştir. MPS-3 alt gruplarında ise MPS-3A hastalarından 5 hasta konuşma bozukluğu, 1 hastanın hepatosplenomegali, MPS-3B hastalarından 2 hastanın işitme kaybı, 2 hastanın konuşma geriliği, 1 hastanın mental retardasyon nedeni ile, MPS-3C hastalarından 3 hastanın konuşma geriliği, 1 hastanın hiperaktivite, 2 hastanın mental retardasyon nedeni ile, MPS-3D hastasında hiperaktivite şikayeti ile ilk kez başvurduğu tespit edilmiştir.

4.5.2. Kaba Yüz Görünümü



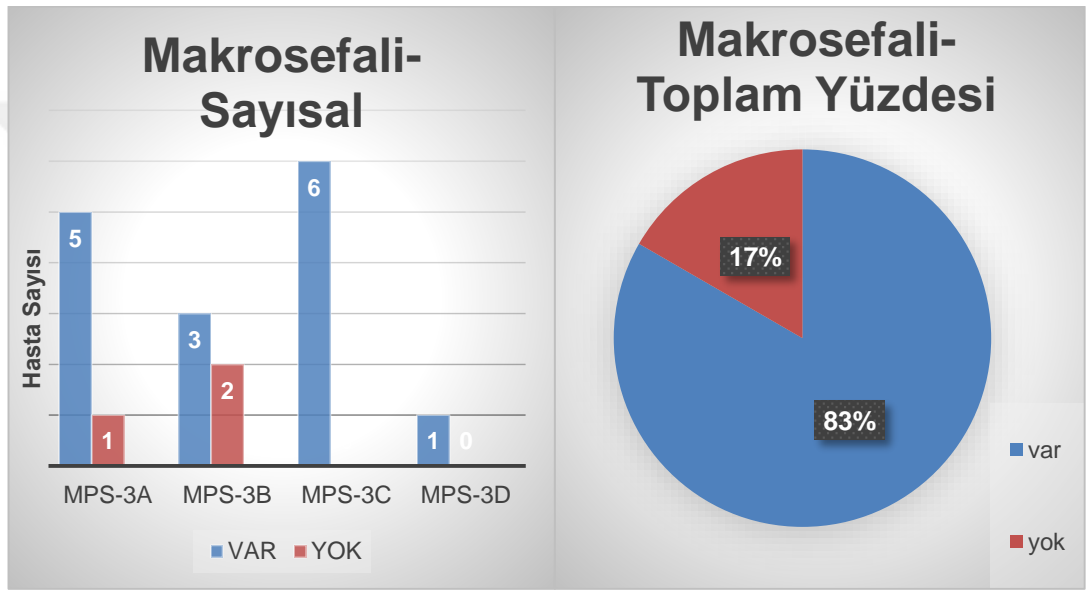
Şekil 4.11. Kaba Yüz Görünümü Olan Hastaların Dağılımı



Şekil 4.12. Kaba Yüz Görünümü Olan Hastaların Oranları

18 hastanın 15'inde kaba yüz görünümü olup (%83), 3 hastada yoktur (%17). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde kaba yüz görünümü olup (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde pozitif (%60), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (%100), MPS-3D hastasının 1 tanesinde pozitifdir.

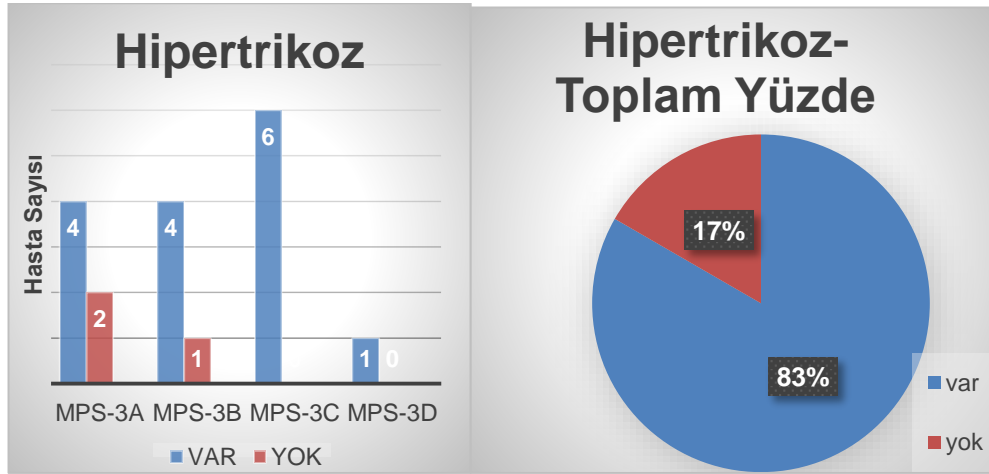
4.5.3. Makrosefali



Şekil 4.13. Makrosefali Bulgusu Olan Hastalar

MPS-3 hastalarının 15 tanesinde makrosefali olup (%83), 3 tanesinde yoktur (%17). Makrosefali MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (tamamında,%100) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcuttu. Aynı zamanda kaba yüz görünümü pozitif olan hastaların hepsinde makrosefali de pozitif idi (%100). Makrosefali en sık MPS-3C hastalarında saptanmıştır.

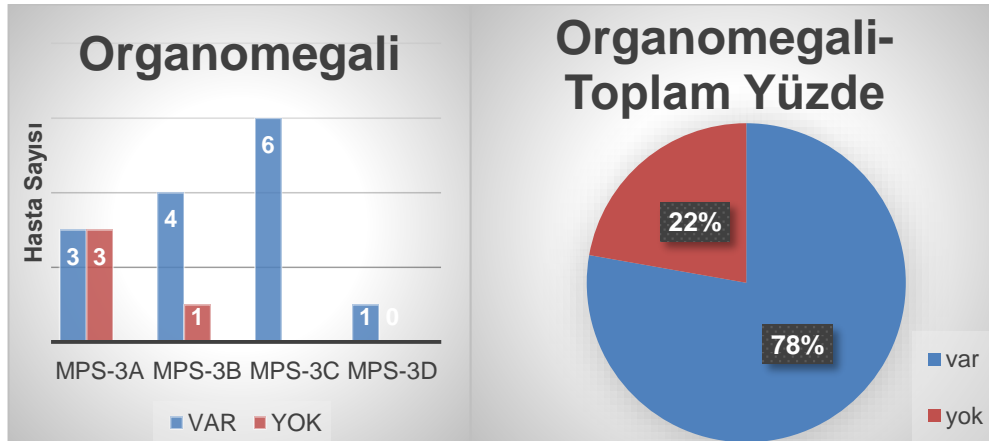
4.5.4. Hipertrikoz:



Şekil 4.14. Hipertrikoz Bulgusu Olan Hastalar

Hastaların 15 tanesinde hipertrikoz olup (%83), 3 tanesinde tanı zamanında yoktur (%17). MPS-3A hastalarının 4 tanesinde (%66), MPS-3B hastalarının 4 tanesinde (%75), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (tamamında,%100) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. Hipertrikoz en sık MPS-3C hastalarında görülmektedir, MPS-3C hastalarının aynı zamanda başvuru yaş ortalamaları da yüksektir.

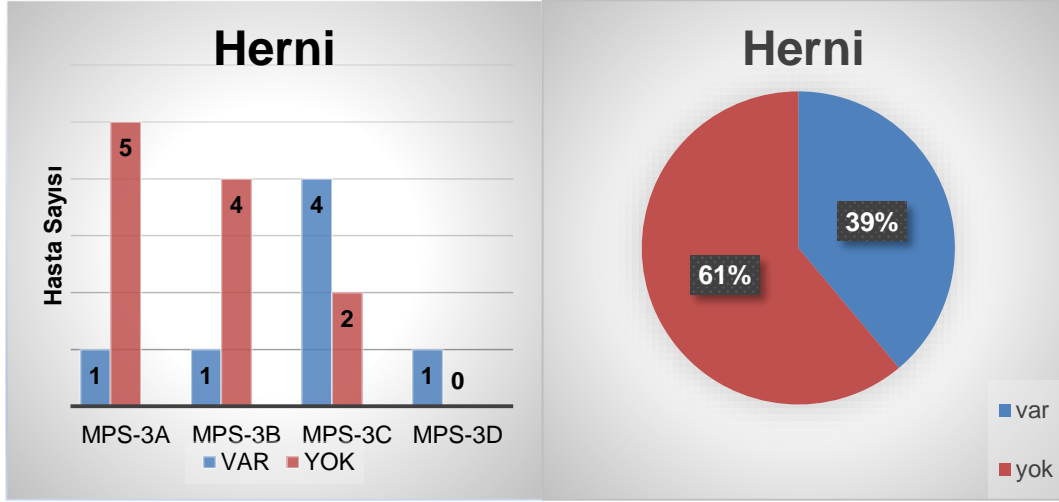
4.5.5. Hepato/Splenomagali



Şekil 4.15. Organomegali Bulgusu Olan Hastalar

18 hastanın 14 tanesinde hepatomegali mevcut olup (%78), hepatomegaliye splenomegali 3 hastada eşlik etmekte idi. MPS-3A hastalarının 3 tanesinde (%50), MPS-3B hastalarının 4 tanesinde (%80), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (%100), MPS-3D hastalarının 1 tanesinde hepatomegali mevcuttur.

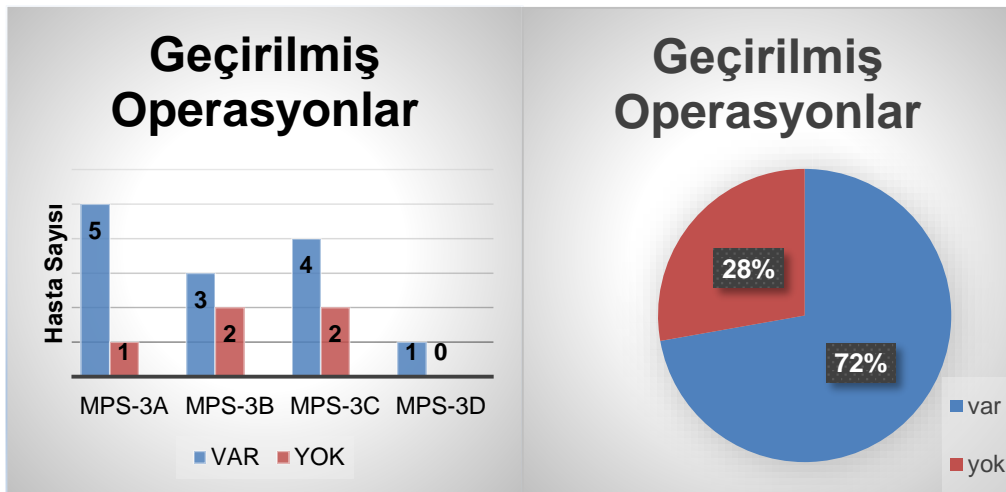
4.5.6. İnguinal/ Umblikal Herni



Şekil 4.16. Hernisi Olan Hastalar

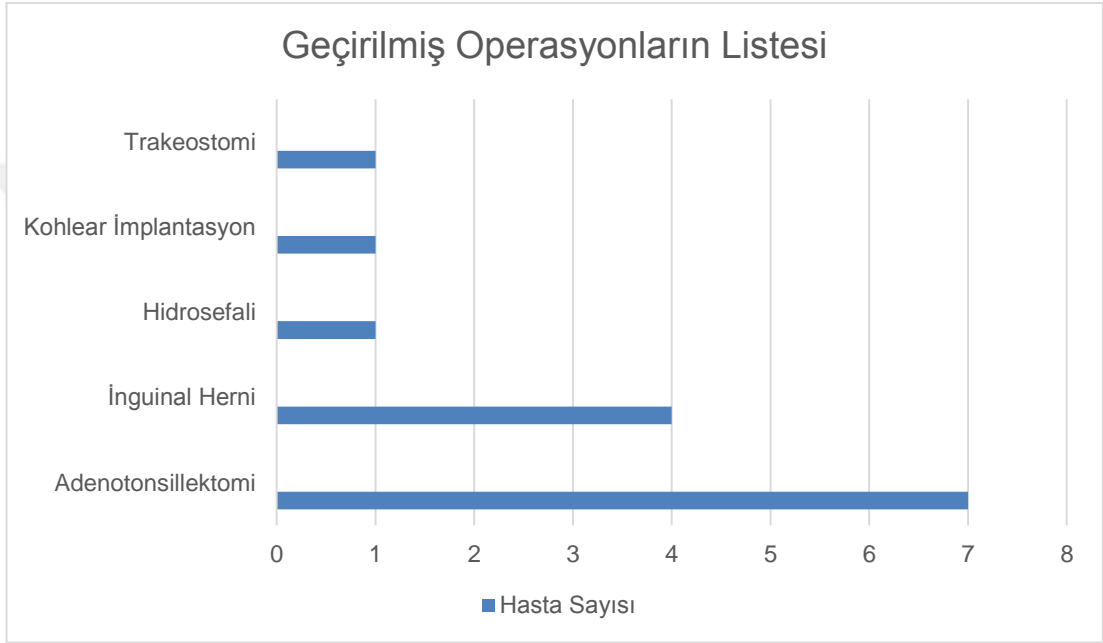
Hastaların 7 tanesinde herni mevcuttur (%39), 11 tanesinde yoktur (%61). MPS-3A hastalarının 1 tanesinde (%16), MPS-3B hastalarının 1 tanesinde (%20), MPS-3C hastalarının 4 tanesinde (%66) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. En sık MPS-3C hastalarında görülmektedir. Toplamda 5 tane inguinal herni, 2 tane umblikal herni bulunmaktadır.

4.5.7. Geçirilmiş Operasyonlar



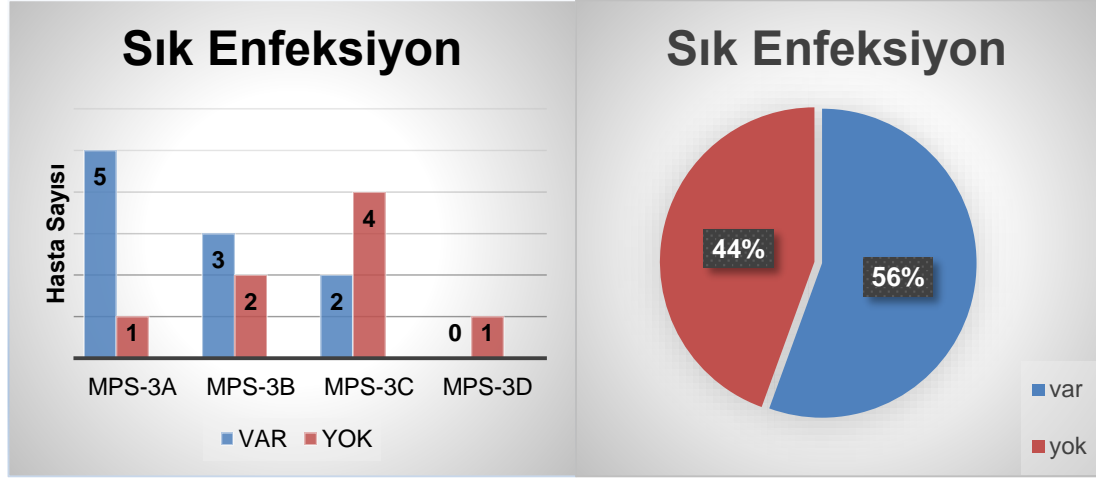
Şekil 4.17. Hastaların Geçirilmiş Operasyon Bulguları

Hastaların 13 tanesinde geçirilmiş operasyon öyküsü mevcutken (%72), geri kalan 5 hastada operasyon öyküsü yoktu (%28). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 4 tanesinde (%66) ve 1 tane MPS-3D hastasında geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttu. En sık geçirilen operasyonlar adenotonsillektomi; 7 hasta ve inguinal herni; 4 hastaydı. Bunların haricinde 1 hasta; hidrosefali, 1 hasta; trakeostomi, 1 hasta ise kohlear implantasyon operasyonu geçirmiş idi. 1 hasta PEG ile beslenmekte idi.



Şekil 4.18. Geçirilmiş Operasyonların Listesi

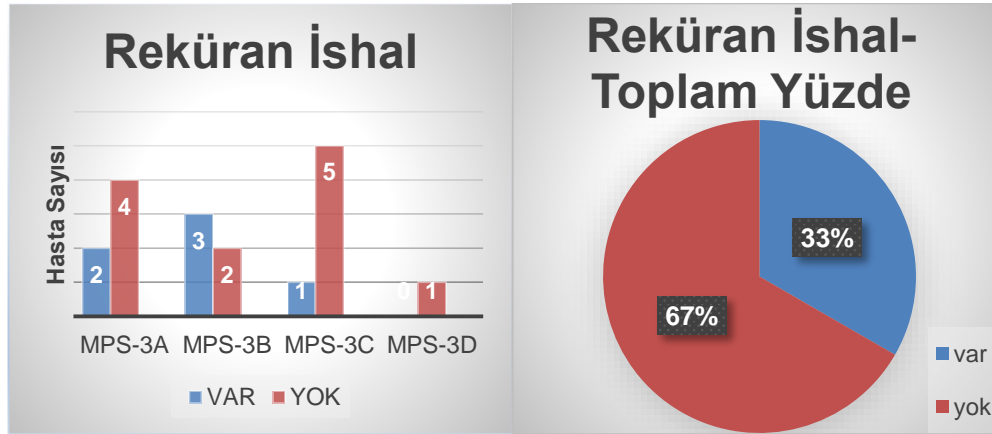
4.5.8. Sık Enfeksiyon Öyküsü



Şekil 4.19. Sık Enfeksiyon Öyküsü Olan Hastalar

Hastaların 10 tanesinde sık enfeksiyon (ÜSYE) geçirme öyküsü mevcutken (%56), 8 tanesinde enfeksiyon öyküsü yoktur (%44). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 2 tanesinde (%33) sık enfeksiyon öyküsü mevcuttur. En sık MPS-3A hastalarında sık enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Sık geçirilen enfeksiyonlar internal otit, viral üst solunum yolu enfeksiyonları, akut tonsillittir.

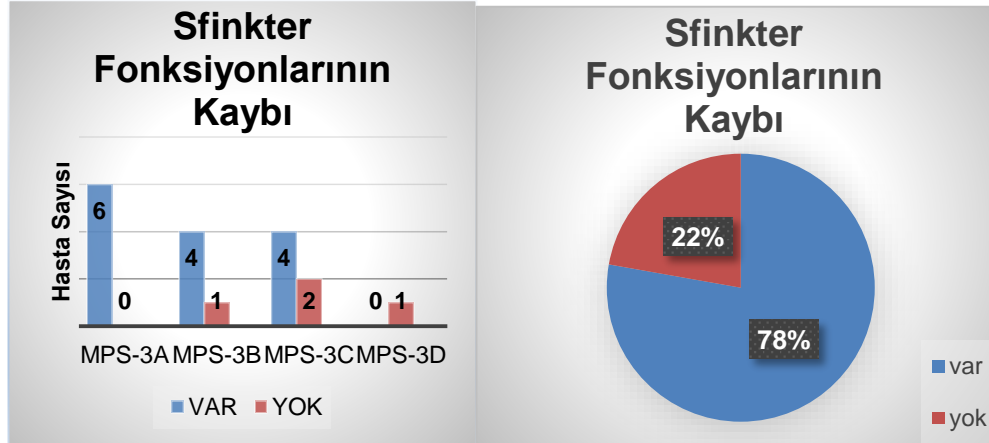
4.5.9. Rekürren İshal



Şekil 4.20. Rekürren İshali Olan Hastalar

18 hastanın 6'sında rekürren ishal olup (%33), 12 hastada yoktur (%67). MPS-3A hastalarının 2 tanesinde (%33), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde pozitif (%60), MPS-3C hastalarının 1 tanesinde (%16) pozitiftir.

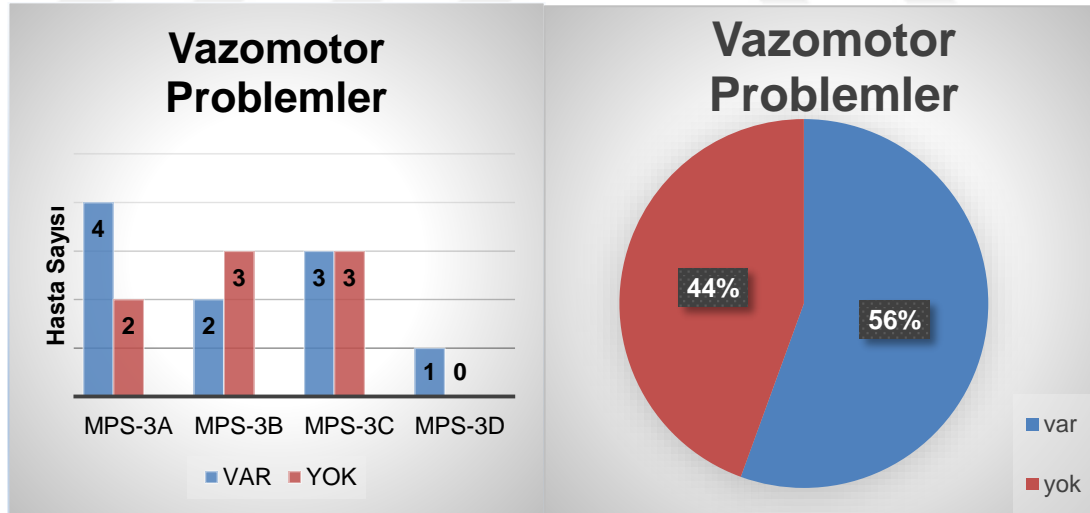
4.5.10. Sfinkter Fonksiyonlarında Bozulma



Şekil 4.21. Hastaların Sfinkter Fonksiyon Kayıp Durumu

18 hastanın 14 tanesinde sfinkter fonksiyon kaybı (idrar ve gayta inkontinansı nedeni ile bezlenen hastalar) mevcuttu (%78). Bunların 6 tanesi MPS-3A (%100), 4 tanesinde MPS-3B hastası (%80), 4 tanesi MPS-3C hastasıdır (%66).

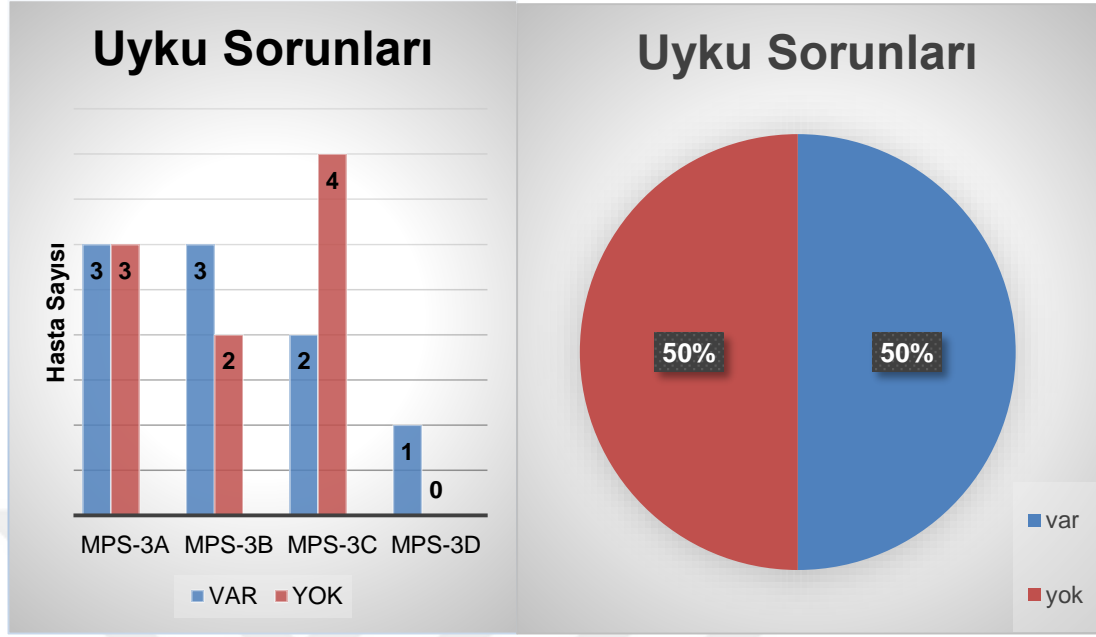
4.5.11. Vazomotor Problemler



Şekil 4.22. Aşırı Terleme Sorunu Olan Hastalar

18 hastanın 10 tanesinde aşırı terleme sorunu mevcuttu (%56). Bunların 4 tanesi MPS-3A (%66), 2 tanesinde MPS-3B hastasıdır (%40), 3 tanesi MPS-3C hastasıdır (%50), 1 hasta da MPS-3D hastasıdır.

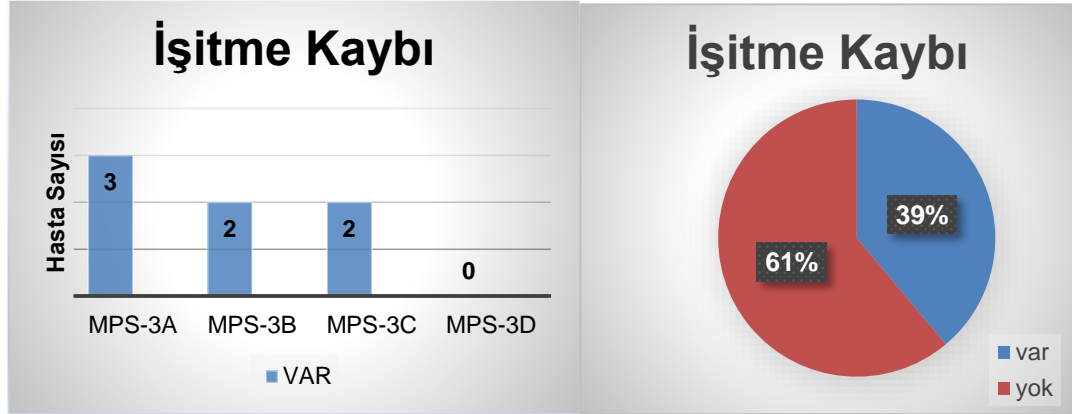
4.5.12. Uyku Sorunları



Şekil 4.23. Uyku Sorunu Olan Hastalar

18 hastanın 9 tanesinde uyku sorunları mevcuttu (%50). Bunların 3 tanesi MPS-3A (MPS-3A hastalarının %50'sinde uyku sorunları), 3 tanesinde MPS-3B hastasıdır (%60), 2 tanesi MPS-3C hastasıdır (%33), 1 hasta da MPS-3D hastasıdır. Uyku sorunlarını gece uykuya dalamama, sık uyanma sorunları oluşturmakta olup, uyku sorunları için 3 hasta melatonin kullanmakta olup tedaviden fayda görmüşlerdir. Melatonin kullanan 1 hasta, Sanfilippo Sendromunun 3. aşamasına girmesinde ötürü uyku sorunları gerilediği için ilacı bırakmıştır.

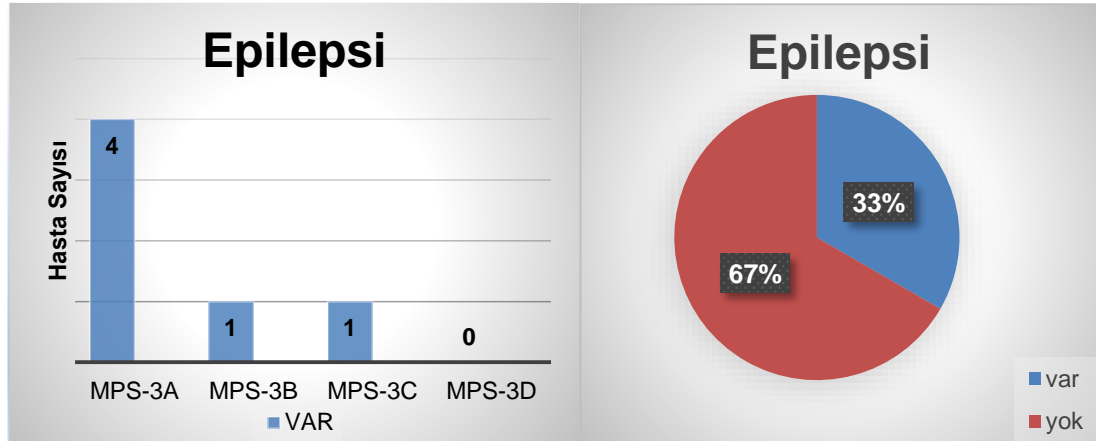
4.5.13. İşitme Kaybı



Şekil 4.24. İşitme Kaybı Olan Hastalar

18 hastanın 7 tanesinde işitme kaybı bulunmaktadır (%39). Bunların 3 tanesi MPS-3A (MPS-3A hastalarının %50'sinde işitme kaybı), 2 tanesinde MPS-3B hastasıdır (%40), 2 tanesi MPS-3C hastasıdır (%33). Hastaların sadece 2 tanesi işitme cihazı kullanıp diğerleri kullanmamaktadır.

4.5.14. Nöbet Geçirme



Şekil 4.25. Nöbet Geçiren Hastaların Bulguları

Toplam 6 hastada nöbet geçirme öyküsü olup (%33), 12 hastada nöbet öyküsü yoktu (%67). MPS-3A hastalarının 4 tanesinde (%66), MPS-3B hastalarının 1 tanesinde (%20), MPS-3C hastalarının 1 tanesinde (%16) nöbet öyküsü olup hastalar antiepileptik tedavi ile kontrol altında idiler.

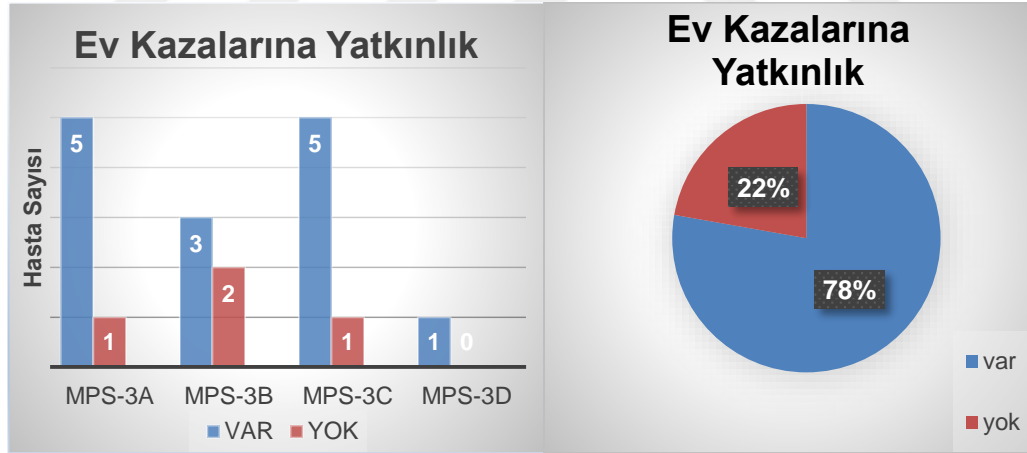
4.5.15. Davranış Sorunları:

18 MPS-3 hastasının 17'sinde davranış sorunları mevcut idi. Davranış sorunu olmayan Hasta-10 atenüe tip MPS-3B idi. Hastaların davranış sorunları otizm, agresyon, hiperaktivite olarak gruplandırıldı. Bunların içinden en gelirin olan davranış sorunu 12 hastada olan hiperaktivite idi (%66), 8 hastada otizm benzeri bulgular (%44), 3 hastada da agresyon mevcut idi (%16.5).

Tablo 4.2. MPS-3 Hastalarında Davranış Sorunları

	Otizm	Agresyon	Hiperaktivite
MPS-3A	3	2	4
MPS-3B	2	1	4
MPS-3C	3	0	3
MPS-3D	0	0	1
Toplam	8 (%44)	3 (%16.5)	12 (%66)

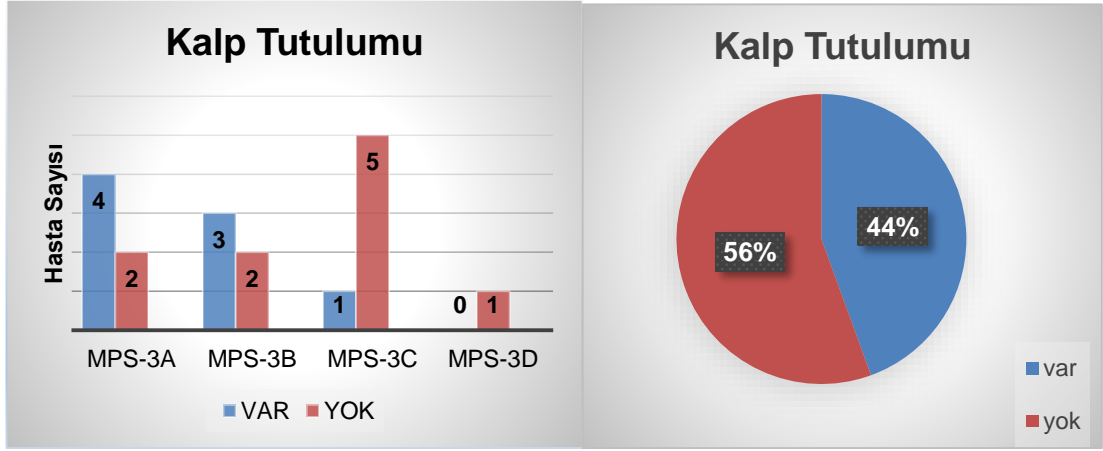
4.5.16 Ev Kazalarına Yatkinlik



Şekil 4.26. Ev Kazalarına Yatkinliği Olan Hastalar

Ev kazalarına yatkinlik ve korkusuzluk, 18 MPS-3 hastasının hayatının herhangi bir döneminde değerlendirilmiş bir bulgu olup, hastaların 14 tanesinde (%78) mevcuttu. MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 5 tanesinde (%83) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. Ancak kazalara yatkinlik hastalığın 3. Fazında; yürümeye başlama ve yatağa bağlanma ile kaybolmuştur.

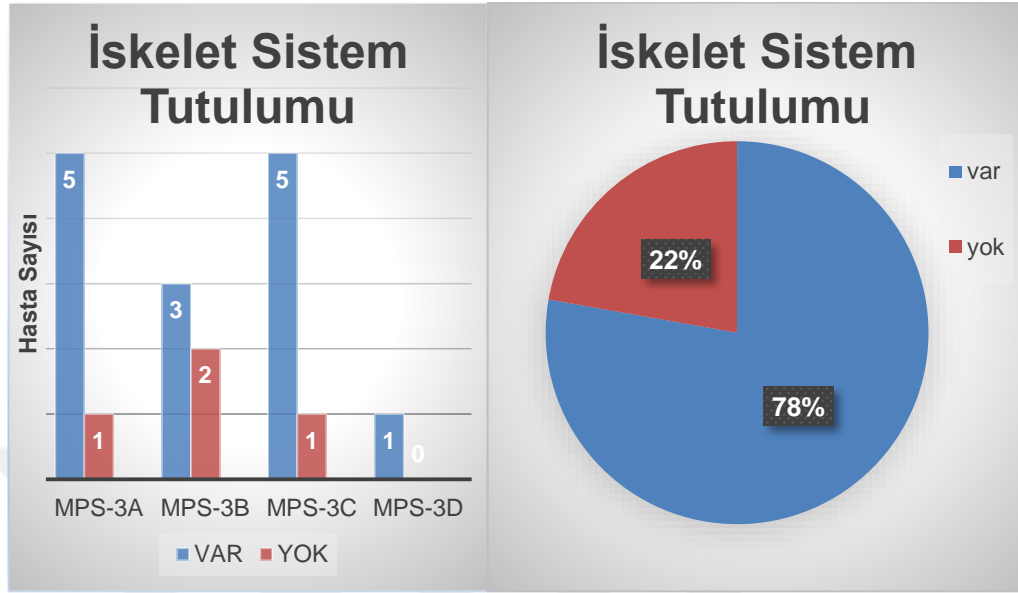
4.5.17. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu



Şekil 4.27. Kalp Tutulumu Olan Hastalar

18 hastanın 8 tanesinde kalp tutulumu mevcut olup (%44), 10 hastada kardiyak tutulum yoktur (%56),). MPS-3A hastalarının 4 tanesinde (%66), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 1 tanesinde (%16) kalp tutulumu mevcut idi. En çok MPS-3A hastalarında görülmektedir. Kalp tutulumu kendini kalp kapak tutulumu olarak gösterip, 6 hastada mitral yetmezlik, 2 hastada aort yetmezliği ve 1 hastada da patent duktus arteriozus saptanmıştır.

4.5.18. Kemik-Eklem Tutulumu



Şekil 4.28. Kemik ve Eklem Tutulumu Olan Hastalar

Hastaların 14 tanesinde eklem tutulumu olup (%78), 4 tanesinde yoktur (%22). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 5 tanesinde (%83) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. En sık MPS-3A ve MPS-3C hastalarında görülmektedir. Eklem tutulumu kendisini disostozis multipleks, asetebular düzensizlikler, hipoplazi ve kortikal kalınlaşma şeklinde gösteriyor olup 7 hastada el parmaklarında pençe el, 7 hastada kalça eklem displazisi, 3 hastada da diz eklemlerinde kontraktür mevcut idi. Bu hastaların 6'sında hem el eklemlerinde hem de kalça ekleminde tutulum mevcut idi. Yine kalça eklem displazisi gelişen ve yatağa bağımlı hastalarda skolyoz da mevcut idi.



Resim 4.1. MPS-3 Hastalarının Kalça Eklem Displazi Bulguları, asetebulum düzensiz ve mediale protrude.



Resim 4.2. MPS-3 Hastalarının Kostalarında Genişleme Bulgusu (önde geniş, arkada dar)



Resim 4.3. MPS-3 Hastalarının Pençe El ve Ayak Görünümü, metakarplarda ve proksimal falankslarda distale doğru sivrileşme, mermi görünümü.



Resim 4.4. Hastaların Lateral Vertebra X-Ray görüntüleri, ovoid vertebra

Tablo 4.3. Hastaların Genel Fizik Muayene Bulguları

	Yaş	Cinsiyet	Kaba Yüz Görünümü	Makro-krania	Hiper-trikoz	Organo-megali	İskelet Tutulumu	İşitme Kaybı	Hernia	Göz Tutulumu
Hasta1 3A	13yaş	Kız	-	+	-	+1	+	+	+	-
Hasta 2 3A	9 yaş	Erkek	+	+	+	+	-	-	-	-
Hasta 3 3A	6yaş	Kız	+	-	+	+	+	+	-	-
Hasta 4 3A	14yaş	Kız	+	-	+	-	+	-	-	-
Hasta 5 3A	7 yaş	Erkek	+	+	+	-	+	+	-	-
Hasta 6 3A	16yaş	Kız	+	-	-	+	+	-	-	-
Hasta 7 3B	1 yaş	Kız	+	-	+	+1	+	+	-	-
Hasta 8 3B	3 yaş	Kız	+	-	+	+	+	+	+2	-
Hasta 9 3B	9.5yaş	Kız	-	-	+	-	-	-	-	-
Hasta 10 3B	14 yaş	Erkek	-	+	-	+1	-	-	-	-
Hasta 11 3B	12 yaş	Erkek	+	+	+	+	+	-	-	-
Hasta 12 3C ex	13 yaş	Erkek	+	+	+	+	+	+	-	-
Hasta 13 3C ex	11 yaş	Erkek	+	+	+	+	+	+	-	-
Hasta 14 3C	15 yaş	Erkek	+	+	+	+	+	-	+	-
Hasta 15 3C	11 yaş	Erkek	+	+	+	+	+	-	+	-
Hasta 16 3C	13 yaş	Kız	+	-	+	+	+	-	+	-
Hasta 17 3C	8yaş	Erkek	+	-	+	+	-	-	+2	-
Hasta 18 3D	10 yaş	Erkek	+	-	+	+	+	-	+	-
Toplam	18		15+	9+	15+	15+	14+	7+	7+	0

1; hepatomegali ile birlikte splenomegalide mevcuttur.2; umbilikal herni

Tablo 4.4. Hastaların Genel Bulguları

	Yaş	Cinsiyet	Mental Retardasyon	Davranış Sorunu	Nöbet	Sık Enfeksiyon	Sfinkter Kontrolü	Uyku Sorunu	İshal	Ev Kazaları	Aşırı Terleme
Hasta 1 3A	13yaş	Kız	+	+ hiperaktif	+	+	-	+	-	-	+
Hasta 2 3A	9 yaş ex 2011	Erkek	+	+ hiperaktivite	+	+	-	-	-	+	-
Hasta 3 3A	6yaş ex 2015	Kız	+	+ hiperaktivite	-	+	-	-	+	+	-
Hasta 4 3A	14 yaş	Kız	+	+ otizm	-	+	-	-	-	+	+
Hasta 5 3A	7 yaş	erkek	+	+ hiperaktivite otizm	+	+	-	+	+	+	+
Hasta 6 3A	16yaş	Kız	+	+ agresyon otizm	+	-	-	+	-	+	+
Hasta 7 3B	1 yaş	Kız	+	+ hiperaktivite otizm	-	+	-	+	+	+	+
Hasta 8 3B	3 yaş	Kız	+	+ hiperaktivite agresif	-	+	-	+	+	+	-
Hasta 9 3B	9.5 yaş	Kız	+	+ hiperaktivite	-	+	-	-	-	+	-
Hasta 10 3B	14 yaş	erkek	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Hasta 11 3B	12 yaş	erkek	+	+ hiperaktivite otizm	+	-	-	-	+	-	+
Hasta 12 3C	13 yaş ex	erkek	+	+ otizm	-	+	+	-	-	+	-
Hasta 13 3C	11 yaş ex	erkek	+	+ otizm	-	+	-	-	-	+	-
Hasta 14 3C	15 yaş	erkek	+	+ otizm	-	+	-	-	-	-	-
Hasta 15 3C	11 yaş	erkek	+	+ hiperaktivite	-	-	+	+	+	+	+
Hasta 16 3C	13 yaş	Kız	+	+ hiperaktif	-	-	+	+	-	+	+
Hasta 17 3C	8yaş	Erkek	+	+ hiperaktif	+	-	+	-	-	+	+
Hasta 18 3D	10 yaş	erkek	+	+ hiperaktivite	-	-	+	+	-	+	+
Toplam	18	18	18+	17+	6+	11+	12-	8+	6+	13+	10+

4.6. İdrar GAG Analiz Sonuçları

Tablo 4.5. Hastaların İdrar GAG Analizi Sonuçları

	Yaş	Cinsiyet	İdrar GAG Analizi	İdrar GAG
			(mg/nmol creatinine)	Elektroforez
			n<10	
hasta1 3A	13yaş	kız	43.64	hs/cs
hasta2 3A ex	9 yaş	erkek		h/hs
hasta3 3A ex	6yaş	kız		h/hs
Hasta4 3A	14 yaş	kız		h/hs
hasta5 3A	7 yaş	erkek		h/hs
hasta6 3A	16yaş	kız	9.9 mg	h/hs
hasta7 3B	1 yaş	kız	41 mg	h/hs
hasta8 3B	3 yaş	kız	31 mg	h/hs
hasta9 3B	9.5 yaş	kız	37.7 mg	h/hs
hasta10 3B	14 yaş	erkek	15 mg	h/hs
Hasta11 3B	12 yaş	erkek		h/hs
hasta12 3C ex	13 yaş	erkek		h/hs
hasta13 3C ex	11 yaş	erkek		h/hs
hasta14 3C	15 yaş	erkek		h/hs
hasta15 3C	11 yaş	erkek	35 mg	h/hs
hasta16 3C	13 yaş	kız	13.2mg	h/hs
hasta17 3C	8 yaş	erkek	16.3mg	h/hs
hasta18 3D	10 yaş	erkek	21 mg	h/hs

Tanı konulmasında ilk basamak olarak bazı hastaların idrar total GAG atılımı değerlendirilebilmiş olup, hepsinin idrar örneklerinden GAG elektroforezi çalışılmıştır. Tüm hastalarımızın idrar GAG elektroforezinde heparan sülfat atılımı artmış olup, total GAG atılımı bakılabilen 10 hastamızın 9'unda artmış olduğu tespit edilmiştir.

4.7. Enzim Analiz Sonuçları

Tablo 4.6. Hastaların Enzim Analiz Sonuçları

	YAŞ	CİNSİYET	ENZİM ANALİZ SONUÇLARI
Hasta1 3A	13 yaş	kız	SGSH: 0.011 nmol/mg/17h n:3-9
Hasta2 3A ex	9 yaş	erkek	SGSH: 0.09 nmol/mg/17h n: 3.2-20
Hasta3 3A ex	6 yaş	kız	SGSH: 0.02 nmol/mg/17h
Hasta4 3A	14 yaş	kız	SGSH: 0
Hasta5 3A	7 yaş	erkek	SGSH: 0
Hasta6 3A	16yaş	kız	SGSH: 0
Hasta7 3B	1 yaş	kız	Naglu: 0.1 Umol/l/h n:10-45
Hasta8 3B	3 yaş	kız	Naglu: 0.01
Hasta9 3B	9.5 yaş	kız	Naglu: 0.04
Hasta10 3B	14 yaş	erkek	Naglu: 0.82
Hasta11 3B	12 yaş	erkek	Naglu: 0.02
Hasta12 3C ex	13 yaş	erkek	HGSNAT: 0
Hasta13 3C ex	11 yaş	erkek	HGSNAT: 0
Hasta14 3C	15 yaş	erkek	HGSNAT: 0.02 nmol/h/mg
Hasta15 3C	11 yaş	erkek	HGSNAT: 33pmol/mg/h kontrol normal: 733-518
Hasta16 3C	13 yaş	kız	HGSNAT: 72 pmol/mg/h kontrol normal: 791-966
Hasta17 3C	8 yaş	erkek	HGSNAT: 0.17 nmol/mg/saat kontrol normal: 1.85-1.92
Hasta18 3D	10 yaş	erkek	GNS: 0.2 nmol/mg/4saat kontrol normal:31-135 nmol/mg/4saat fibroblast

MPS, mukopolisakkaridozis; *NAGLU*, α -N-asetilglukozaminidaz;
HGSNAT, heparan asetil CoA: α -glukozaminid N-asetiltransferaz;
GNS, N-asetilglukosamin 6-sülfataz;
SGSH, N-sülfoglukozamin sülfhidrolaz

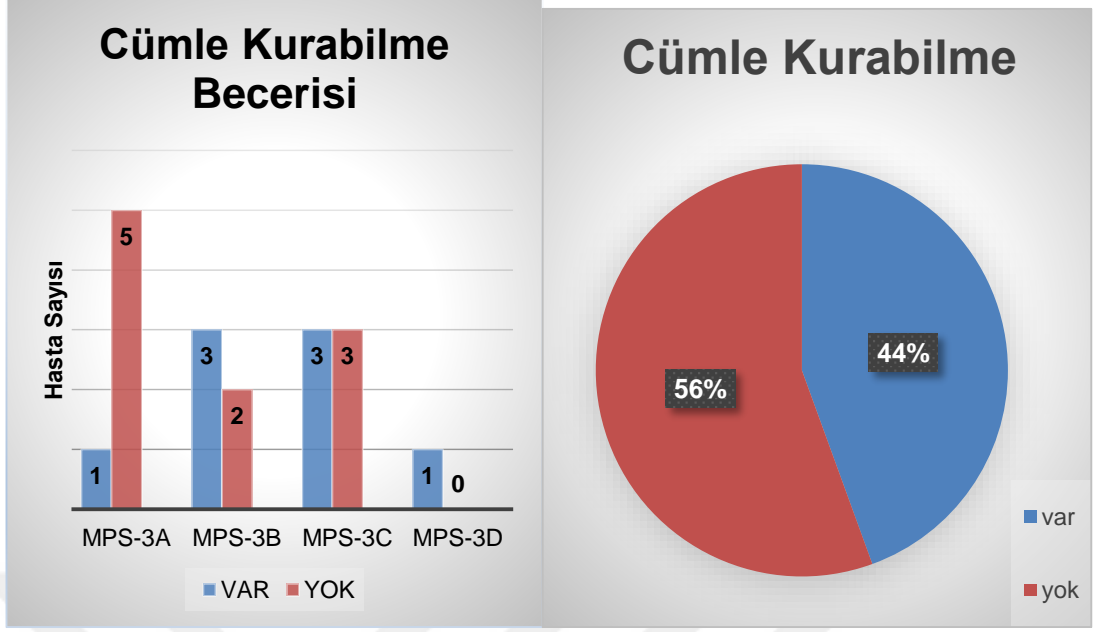
Hastalarımızın hepsinin kesin tanısı eksik enzimin gösterilmesi ile konulmuştur. MPS-3A,B,C hastalarımızın tanısı, lökositlerde eksik enzimin gösterilmesi ile MPS-3D hastamızın tanısı ise cilt biyopsisinden elde edilen fibroblast hücrelerinde eksik enzimin gösterilmesi ile konulmuştur. Kontrol enzim olarak alfa-mannozidaz enzimi kullanılmış, multiple sülfataz eksikliğini ekarte etmek için iduronat sülfataz enzimi kullanılmıştır.

4.8. Hastaların Normal Nöromotor Gelişim Basamaklarının Değerlendirilmesi

Tablo 4.7. Nöromotor Gelişim Basamakları Değerlendirmesi

	Cinsiyet	Tanı Yaşı	Son Değerlendirilme Yaşı	Ne Zaman Yürüdü	Ne Zaman Kelime Söyledi	Ne Zaman Cümle Kurdu
hasta1 3A	Kız	13 yaş	13 yaş	14ay	Hiç	Hiç
hasta2-3Aex	Erkek	9 yaş	9 yaş	18ay	24 ay	2yaş
hasta3-3Aex	Kız	6 yaş	8 yaş	11 ay	18 ay	Hiç
hasta4 3A	Kız	14 yaş	18 yaş	24 ay	36 ay	Hiç
hasta5 3A	Erkek	7 yaş	9 yaş	14 ay	12 ay	Hiç
hasta6 3A	Kız	16 yaş	20 yaş	11 ay	18 ay	Hiç
hasta7 3B	Kız	1 yaş	6 yaş	14 ay	Hiç	Hiç
hasta8 3B	Kız	3 yaş	6 yaş	14 ay	30 ay	Hiç
hasta9 3B	Kız	9.5 yaş	9.5 yaş	9 ay	18 ay	2 yaş
hasta10 3B	Erkek	14 yaş	16 yaş	12 ay	18 ay	2 yaş
hasta11 3B	Erkek	12 yaş	12 yaş	18 ay	18 ay	2 yaş
hasta12-3Cex	Erkek	13 yaş	22 yaş	18 ay	18 ay	Hiç
hasta13-3Cex	Erkek	11 yaş	24 yaş	18 ay	12 ay	Hiç
hasta14 3C	Erkek	15 yaş	24 yaş	12ay	15 ay	2 yaş
hasta15 3C	Erkek	11 yaş	15 yaş	15 ay	15 ay	Hiç
hasta16 3C	Kız	13 yaş	15 yaş	12 ay	15 ay	2 yaş
hasta17 3C	Erkek	7 yaş	8 yaş	12 ay	18 ay	2 yaş
hasta18 3D	Erkek	10 yaş	20 yaş	13 ay	12 ay	1.5 yaş
Ortalama			14 ±6	18 kişi +/-18	12 kişi +/-18	8 kişi +/-18

18 MPS-3 hastasının ortalama yürümeye başlama yaşı 18 aydır. MPS-3A hastaları ortalama 15 ay, MPS-3B hastalarının 26 ay, MPS-3C hastalarının ortalama 14.5. ayda yürümeye başlamışlardır. Tek MPS-3D hastasının ise 13 ay idi. 18 MPS-3 hastasının 2 tanesi şimdiye kadar hiç kelime söyleyememiş, 10 tanesi hiç cümle kuramamıştır. Tek tek kelime söylemeye başlangıç yaşı ortalama, 16.5 aydır (MPS-3A: 21 ay, MPS-3B: 21ay, MPS-3C: 15 ay, MPS-3D:12 ay). Cümle kurabilenlerin ortalama cümle kurabilmeye başladıkları yaş; 2 yaştır. Hastaların 8 tanesi cümle kurabilmiş (%44), 10 tanesi hiç cümle kuramamıştır (%56).



Şekil 4.29. Hayatının Herhangi Bir Döneminde Cümle Kurabilmiş Olan Hastalar

4.9. Kazanılmış Fonksiyonların Kaybı:

4.9.1. Dil Becerilerinde Bozulma

18 MPS-3 hastasının 16 tanesi konuşmayı öğrenmiş iken bunların 11 tanesi şu anda konuşma fonksiyonlarını yitirmişlerdir (hiçbir kelime söyleyememektedirler.) (%68). MPS-3A hastalarının 4 tanesi (daha önce konuşabilen 5 hastadan) konuşma fonksiyonunu tamamen kaybetmiş olup ortalama fonksiyon kaybetme yaşı 7'dir. MPS-3B hastalarının 2 tanesi konuşma fonksiyonunu tamamen yitirip, fonksiyon kaybının ortalama yaşı 7.5'dir. MPS-3C hastalarının 4 tanesi fonksiyonu tamamen kaybedip ortalama fonksiyonun tamamen kaybolma yaşı 8.5'dir. MPS-3D hastasının tamamen konuşmayı bıraktığı yaş 16 yaştır.

Tablo 4.8. Konuşabilme Becerisinin Değerlendirilmesi

	Konuşma Fonksiyonunu Devam Ettirebilen Hasta Sayısı	Konuşma Fonksiyonunu Tamamen Kaybeden Hasta Sayısı	Konuşma Fonksiyonunu Kaybeden Hastaların Fonksiyon Kayıp Yaş ortalaması
MPS-3A	1	4	7 yaş
MPS-3B	2	2	7.5 yaş
MPS-3C	2	4	8.5 yaş
MPS-3D	0	1	16 yaş
Toplam	5	11	8 yaş

4.9.2. Yürüme Bozukluğu

18 hastadan yürüyebiliyorken yürüme fonksiyonunu kaybeden hasta sayısı 8 tanedir. MPS-3A'dan 5 hasta yürüme fonksiyonlarını kaybetmiş olup (%83) ortalama yürüme fonksiyonu kaybetme yaşı 10 yaştır (6-15 yaş), MPS-3B hastalarından şu an için yürüme fonksiyonunu kaybeden hasta mevcut değildir. MPS-3C hastalarının şu an için yürüme fonksiyonunu kaybeden hasta sayısı 2 olup (%33), bu hastaların fonksiyon kaybetme yaşı ortalama 11'dir. MPS-3D hastasının fonksiyon kaybetme yaşı 16'dır.

Tablo 4.9. Yürümebilme Becerisinin Değerlendirilmesi

	Yürüme Fonksiyonunu Kaybetmeyen Hasta Sayısı	Yürüme Fonksiyonunu Kaybeden Hasta Sayısı	Yürüme Fonksiyonunu Kaybeden Hastaların Fonksiyon Kayıp Yaş Ortalaması
MPS-3A	1	5	10 yaş
MPS-3B	5	0	-
MPS-3C	4	2	11 yaş
MPS-3D	0	1	16 yaş
Toplam	10	8	11 yaş

4.9.3. Tanıma Fonksiyonlarının Bozulması

18 hastanın 12 tanesi çevresinde bulunan insanları tanıma fonksiyonunu kaybetmiştir (%66). Bu hastaların ortalama tanıma fonksiyonunu kaybetme yaşı 6.5 yaşdır. MPS-3A hastalarının tamamı (6 tanesi, %100) tanıma fonksiyonunu kaybetmiştir ve fonksiyonun ortalama kaybedilme yaşı MPS-3A hastalarında 5 yaşdır. MPS-3B hastalarının 3 tanesi tanıma fonksiyonunu kaybederken (%60, ortalama yaş: 5), MPS-3C hastalarının 3 tanesi tanıma fonksiyonunu kaybetmiştir (%50, ortalama yaş: 11).

Tablo 4.10. Çevresindeki İnsanları Tanıyabilme Becerisinin Değerlendirmesi

	Tanıma Fonksiyonunu Kaybetmeyen Hasta Sayısı	Tanıma Fonksiyonunu Kaybeden Hasta Sayısı	Tanıma Fonksiyonunu Kaybeden Hastaların Fonksiyon Kayıp Yaş Ortalaması
MPS-3A	0	6	5 yaş
MPS-3B	2	3	5 yaş
MPS-3C	3	3	11 yaş
MPS-3D	1	0	-
Toplam	6	12	6.5 yaş

4.9.4. Beslenme Bozukluğu:

18 MPS-3 hastasının 11 tanesi daha önceden kendi kendine beslenebiliyorken ortalama 8.5 yaşında bu fonksiyonlarını kaybetmişlerdir (%61), 7 hasta kendi kendine beslenebilme fonksiyonlarına devam edebilmektedir. MPS-3A hastalarının 6 tanesi de fonksiyonlarını kaybetmiş olup (%100), ortalama fonksiyonu kaybetme yaşı 8'dir. MPS-3B hastalarının 1 tanesi kendi kendine beslenmeyi bırakmış olup fonksiyon kayıp yaşı 8'dir. MPS-3C hastalarının 3 tanesinde fonksiyonun kaybı görülürken ortalama fonksiyonu kaybetme yaşı; 10'dur. MPS-3C hastası ise 10 yaşında kendi kendine beslenme fonksiyonunu kaybetmiştir.

Tablo 4.11. Beslenme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

	Kendi kendine Beslenebilen Hasta Sayısı	Kendi kendine Beslenme Fonksiyonunu Kaybeden Hasta Sayısı	Kendi kendine Beslenme Fonksiyonunu Kaybeden Hastaların Fonksiyonu Kaybettikleri Yaş Ortalaması
MPS-3A	0	6	8 yaş
MPS-3B	4	1	8 yaş
MPS-3C	3	3	8 yaş
MPS-3D	0	1	10 yaş
Toplam	7	11	8.5 yaş

4.9.5. Yatağa Bağımlılık:

18 hastanın 8 tanesi yatağa bağımlı hale gelmiş olup (%44), ortalama yatağa bağımlı hale gelme yaşı 13'dür. MPS-3A hastalarının 5 tanesi yatağa bağımlı hale gelmiş olup ortalama yatağa bağlanma yaşı 12'dir. MPS-3B hastalarında şu an için yatağa bağımlı olan bulunmamakta, MPS-3C hastalarının 2 tanesi yatağa bağlanmış olup ortalama yatağa bağımlı hale gelme yaşı 11, MPS-3D hastasının ise yatağa bağlanma yaşı 19'dur.

Tablo 4.12. Yatağa Bağımlı Duruma Gelen Hastalar

	Yatağa Bağlı Hale Gelen Hasta Sayısı	Yatak Bağımlı Hale Gelen Hastaların Yaş Ortalaması
MPS-3A	5	12 yaş
MPS-3B	0	--
MPS-3C	2	11 yaş
MPS-3D	1	19 yaş
Toplam	8	13 yaş

Tablo 4.13. Hastaların Fonksiyon Kayıplarının Değerlendirilmesi

	Son Değerlendirme Yaşı/ Cinsiyet	Dengesiz Yürümeye Başlama	Yürüme Becerisinin Kaybı	Yatağa Bağlanma Yaşı	Kendi Kendine Beslenme Becerisinin Kaybı	Konuşma Becerisinin Kaybı	Tanıma Becerisinin Kaybı
Hasta1-3A	13 K	4-5 yaş	6 yaş	8yaş	11 yaş	Konuşma yok	5 yaş
Hasta 2 3A-ex	9 E	7 yaş	8yaş	10yaş	6 yaş	7 yaş	6yaş
Hasta 3 3-ex	8 K	8 yaş	9yaş	10 yaş	6 yaş	9yaş	6 yaş
Hasta 4 3A	18 K	11 yaş	13 yaş	17yaş	8 yaş	8 yaş	8 yaş
Hasta 5 3A	9/ Erkek	Yürüyor	Yürüyor	Yürüyor	5 yaş	Kelime+	3 yaş
Hasta 6 3A	20/ Kız	13 yaş	15 yaş	16 yaş	13.5 yaş	4 yaş	3.5 yaş
Hasta 7 3B	6/ Kız	2 yaş	Yürüyor	Yürüyor	Besleniyor	Konuşma yok	Tanıyor
Hasta 8 3B	6/ Kız	Hep dengesiz	Yürüyor	Yürüyor	Besleniyor	Kelime+	1.5 yaş
Hasta 9 3B	9.5 Kız	5 yaş	Yürüyor	Yürüyor	Besleniyor	5 yaş	5 yaş
Hasta 10 3B	16/ Erkek	Yürüyor	Yürüyor	Yürüyor	Besleniyor	Konuşuyor	Tanıyor
Hasta 11 3B	12 /Erkek	Yürüyor	Yürüyor	Yok	8 yaş	8 yaş	8 yaş
Hasta 12 3ex	22/ Erkek	5 yaş	11 yaş	11 yaş	5 yaş	5 yaş	11 yaş
Hasta 13 3ex	24/ Erkek	6 yaş	11 yaş	11 yaş	5 yaş	5 yaş	11 yaş
Hasta 14 3C	24/ Erkek	22 yaş	Yürüyor	Yürüyor	15 yaş	10 yaş	12 yaş
Hasta 15 3C	15/ Erkek	14 yaş	Yürüyor	Yürüyor	Besleniyor	14 yaş	Tanıyor
Hasta 16 3C	15/ Kız	Yürüyor	Yürüyor	Yürüyor	Besleniyor	Konuşuyor anlamsız	Tanıyor
Hasta 17 3C	8/ Erkek	Yürüyor	Yürüyor	Yürüyor	Besleniyor	Konuşuyor anlamsız	Tanıyor
Hasta 18 3D	20/Erkek	10 yaş	16 yaş	19 yaş	10 yaş	16 yaş	Tanıyor
Ortalama		9 yaş	8 yaş	8 yaş	11 yaş	12 yaş	12 yaş

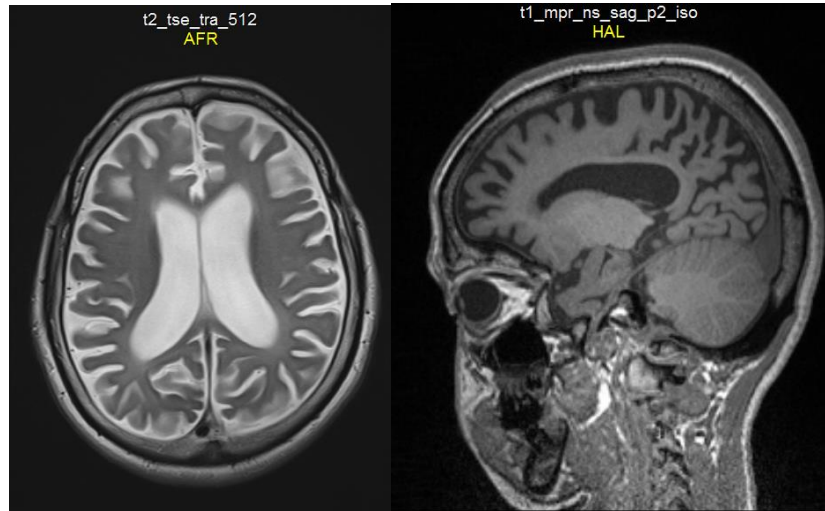
4.10. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu (Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi Özellikleri):

18 MPS-3 hastasının 13 tanesinde kranial görüntüleme mevcuttu. Bunların 10 tanesinde anormal bulgular saptanmış olup (%76), 3 tanesinin kranial görüntülemesi normal idi. Bulgular; ventrikülomegali, gecikmiş myelinizasyon ve global atrofi en sık rastlanan bulgular olmakla birlikte, kortikal kist, kortikal sulkuslarda genişleme, megasisternamagna, araknoid kist diğer bulgulardır. Anormal bulgu saptanan hastaların görüntülemelerinin yapıldığı yaş ortalaması 9.4 yaştır.



Resim 4.5. Hasta-6'ya Ait Beyin Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemesi

Ventrikülomegali, diffüz serebral atrofi, beyaz madde kaybı (hasta, 17 yaşında ve hastalığın 3. evresinde çekilen görüntüleme)



Resim 4.6. Hasta-15'in MRG bulguları.

Hidrosefali, kortikal sulkuslarda genişleme, yaygın kortikal atrofi (hasta 15 yaşında ve 2. evrede iken yapılan görüntüleme)

Tablo 4.14. Hastaların Son Kranial Görüntüleme Bulguları

Görüntülemenin Yapıldığı Yaş		Cinsiyet	Kranial Görüntüleme Bulguları
Hasta 1 3A	13 yaş	Kız	MRG: frontal kist, gecikmiş myelinizasyon, ventrikülomegali
Hasta 2 3A ex	9 yaş	Erkek	--
Hasta 3 3A ex	6yaş	Kız	MRG: Ventrikülomegali, posterior T2 sekansta sinyal artışı, kortikal sulkuslarda genişleme, korpus kallosum kalibrasyonunda azalma.
Hasta 4 3A	14 yaş	Kız	MRG: Frontal kortikal atrofi, periventriküler beyaz cevher mineralizasyonunu tamamlayamamış, hipodens alanlar,
Hasta 5 3A	4 yaş	Erkek	MRG: Parankim normal, ventriküler asimetri, hidrocefali
Hasta 6 3A	15 yaş	Kız	BT: ventrikülomegali, diffüz serebral atrofi
Hasta 7 3B	5 yaş	Kız	BT: Normal
Hasta 8 3B	5 yaş	Kız	MRG: Ventrikülomegali, beyaz cevher değişiklikleri, kortikal diffüz atrofi, araknoid kist, megasistemamagna.
Hasta 9 3B	9.5 yaş	Kız	--
hasta10 3B	16 yaş	Erkek	MRG: Normal
Hasta 11 3B	12 yaş	Erkek	--
Hasta 12 3C ex	13 yaş	Erkek	--
Hasta 13 3C ex	11 yaş	Erkek	--
Hasta 14 3C	8 yaş	Erkek	MRG: Global atrofi, ventriküler ve kortikal sulkuslarda genişleme.
Hasta 15 3C	10 yaş	Erkek	MRG: Global atrofi, chiari 1, kortikal sulkus ve ventrikül genişliklerinde artış.
Hasta 16 3C	11 yaş	Kız	MRG: Cavum septum et vargea konjenital varyasyonu
Hasta 17 3C	8 yaş	Erkek	MRG: Myelinizasyonda gecikme, ventriküler ve kortikal sulkuslarda genişleme
Hasta 18 3D	11 yaş	Erkek	Normal

1:kranial görüntülemeleri olmayan hastalar

4.11. Hastalara Uygulanan Tedaviler:

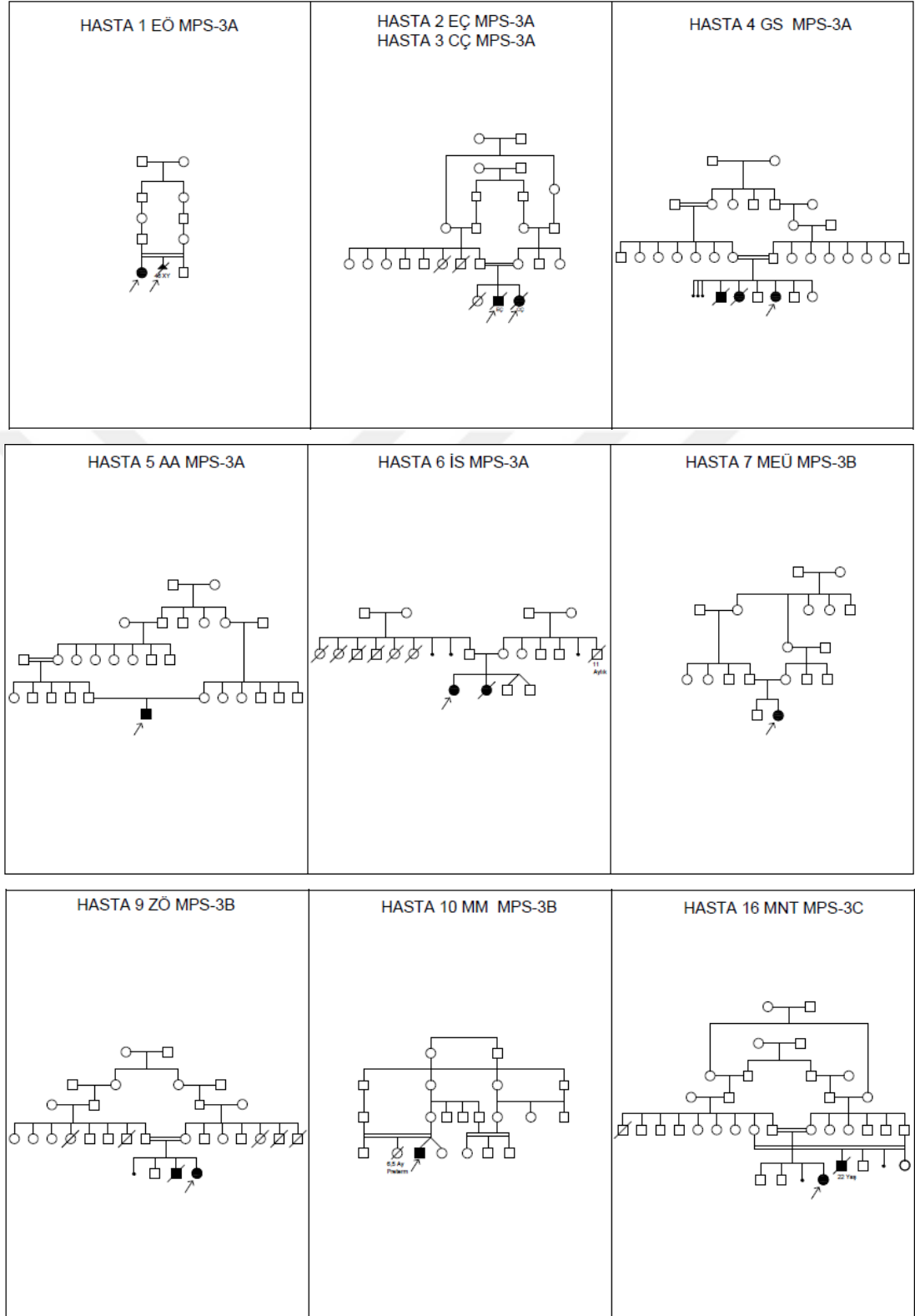
Epilepsi nedeni ile takip altında olan 6 hasta antiepileptik tedavi almakta olup bu hastalar tedavi ile kontrol altındadırlar. Hastaların kullandıkları antiepileptikler; Levetirasetam, Valproik asit ve Karbamazepindir. Hiperaktivite nedeni ile 6 hastaya Risperidon başlanmıştır. Ancak hiçbir hasta Risperidon etkisinden fayda görmemiş olup özellikle hastalarda aşırı durgunluk, tek bir noktaya uzun süre bakmak, hareket edememek gibi yan etkiler tariflemektedirler. Uyku sorunları için Melatonin kullanan hastalar (2 hasta) ilaçtan fayda görmüşlerdir. Palyatif bakım amacı ile 2 hasta fizik tedavi, 2 hasta özel eğitim alıyor olup 2 hasta da fizik tedavi ve özel eğitimden fayda görmediklerini belirtmektedirler. Hastaların 1 tanesi hidrosefali nedeni ile opere olmuştur. İşitme kaybı olan 3 hasta işitme cihazı kullanmaktadır. 2 aile işitme cihazı ile algı ve davranış sorunlarında değişiklik olmadığını belirtirken, 1 hasta fayda görmüş, konuşmaya başlamıştır. 1 hastaya solunum sıkıntısı nedeni ile trakeostomi takılmış aynı hastaya hastanın beslenme sorunları ve yutma fonksiyonunun bozulması nedeni ile PEG takılmıştır. 7 hasta sık enfeksiyon geçirme nedeni ile adenotonsilektomi operasyonu olmuştur. Operasyon sonrasında hastaların sık hastalanma sorunları gerilemiştir.

4.12. Ex Olan Hastalar

18 MPS-3 hastasının 4 tanesi izlem esnasında ex olmuştur. 2 hasta MPS-3A tanılı olup kardeşirler. Her iki hasta da solunum yolu enfeksiyonu sonrası hastanede yatarken biri 9 yaşında ve diğeri 10 yaşında ex olmuşlardır. Diğeri 2 hasta da MPS-3C hastası olup bu 2 hasta da kardeşirler. Hasta-12 ateşlenme sonrası 22 yaşında, hasta-13 ise 24 yaşında aspirasyon pnömonisi nedeni ile vefat etmişlerdir.

4.13. Genetik Danışma:

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz hastalar toplam 16 ayrı aileye mensup olup toplam MPS tanılı hasta sayısı 21'dir. Çalışmaya dâhil edilmeyen 3 hastanın 1 tanesi hasta-1'in kardeşi olup, prenatal tanılı ile tespit edilmiş in utero fetüstür ve terminasyona gitmiştir, 1 hasta ise hasta-9'un 12 yaşında kaybedilen MPS tanısı almış erkek kardeşidir, hasta-4'ün ise kesin tanısı konulmamış ancak fiziksel özellikleri hastamıza benzeyen ve 2 aylıkken kaybedilen erkek kardeşidir. Çalışmaya dahil ettiğimiz 18 hasta 16 ayrı aileye mensup olup, 2 tane MPS-3B ve 2 tane de MPS-3C hastamız kardeşlerdir. 16 ailenin 14 tanesinde akraba evliliği bulunmakta (%87) ve bunların arasında 1. Derece kuzen evliliği olanlar %37,5 oranında, 1.5 derece kuzen evliliği olanlar %18,5, 2. Derece kuzen evliliği %12,5 oranında, 2.5. derece kuzen evliliği oranı %12,5, 3.5 derece kuzen evliliği %18,5 oranındadır. Akraba evliliğin bu denli yüksek olması ve özellikle de 1. Derece kuzen evliliğin hastalarımızda sık saptandığı görülmüştür. Bu nedenle hastaların genetik danışma almaları çok büyük önem arz etmektedir. Hastaların hepsinin ayrıntılı soy ağaçları çizilmiş ve taşıyıcı bireyler saptanarak ailelere bilgi verilmiştir. Özellikler hasta-10'un ebeveynlerinin doğdukları köyde akraba evliliği endemik bir hal alması ve bu köyde benzer bulgulara sahip başka kişilerin bulunmasından dolayı diğer aile fertleri de bilgilendirilmiştir. İleriki zamanlarda benzer bulgulara sahip hastalar polikliniğimizde ayrıntılı olarak değerlendirilecektir.



Şekil 4.30. Hastalarımızın Soyağacı Örnekleri

4.14. Preimplantasyon Genetik Tanı Yöntemi İle Çocuk Sahibi Olan Hastalar

Hasta-1, MPS-3A tanılı hastamızın ailesinin önce anne karnında koryonik villüs örnekleme ve fetal materyalin enzim analizinde Sülfamidaz enziminin aktivitesinin düşük saptanması nedeni ile tıbbi tahliye ile sonuçlanmış bir gebeliği mevcuttur. Bununla birlikte sonrasında, yeni bir gebelik ve PGT yöntemi ile sahip oldukları sağlıklı bir erkek çocukları olmuştur. Hasta-6, MPS-3A tanılı hastamızın ebeveynleri ise yine PGT yöntemi ile çift yumurta ikizi 2 erkek çocuk sahibi olmuşlardır.

4.15. Örnek Hasta Hikayeleri

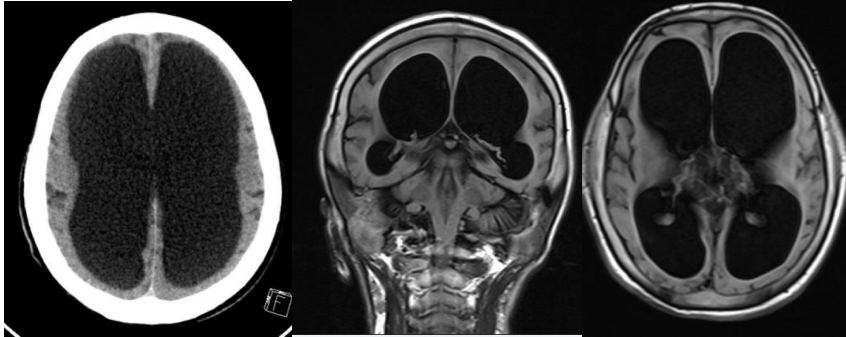
4.15.1. Hasta-1'in Klinik Seyrinin Değerlendirilmesi

32 yaşında G1P1 anneden term, C/S ile 3900 gram doğmuş olan hastanın 3 yaşına kadar herhangi bir şikayeti fark edilmemiştir. Nöromotor gelişim basamakları normal olup baş tutma, 2.5 aylıkken, desteksiz oturma 6 aylıkken ve yürüme 14 aylıkken gerçekleşmiş, hasta hiçbir zaman cümle kuramamış ve sfinkter fonksiyonunu hiç sağlayamamıştır. İlk olarak 3 yaşında iken el parmaklarını tam olarak açamadığı fark edilmiş. Bu şikayetle değerlendirme sırasında yapılan tetkiklerinde işitme kaybı saptanmıştır. Muayenesinde atipik yüz görünümünün ve makrosefalisinin fark edilmesi üzerine genetiğe yönlendirilmiştir. Ebeveynlerinde 3. derece kuzen evliliği olan hastanın (Şekil 4.27), 3 yaşında iken yapılan fizik muayenesinde; Tartı:16,5 kg (75p), Boy:94 cm (25-50p), BÇ:52,4 cm (>98 p), alın ve kranium geniş olup kaşlar kalın ve eğilimli, burun kökü basık, bilateral epikantusu, hepatosplenomegalisi, umbilikal hernisi, ellerinde pençe el deformitesi mevcut olup, saçları kızıl renkli ve kaba yapıda idi. Hastada, bu bulgular nedeni ile MPS düşünülerek önce idrar GAG taraması ve idrar elektroforezinde heparan sülfat artışının gösterilmesi sonrası lökositlerde sülfamidaz: 0.011 nmol/mg/17h (n:3-9) düşük tespit edilmiş olup hastaya MPS-3A tanısı konulmuştur. Daha sonraki yıllarda belirginleşen hastanın ajitasyon ve ağlama nöbetleri şeklinde davranış sorunları hep bulunmaktaymış. Davranış sorunları nedeni ile bir dönem Risperidon kullanmış ancak fayda görmemiş. Aşırı terlemesi olmakla birlikte reküran ishal sorunu olmamış. Doğumunda İnguinal fıtığı olmasına rağmen kendi kendine düzelmiştir. Hiç cümle kuramamış, tek tek anne, baba kelimelerini söyleyebilmiştir. 5 yaşından itibaren çevresindeki kişileri tanımamaya

başlamış, 7 yaşından beri göz teması kurmuyor. Uyku sorunları 7 yaşında başlamış olup melatonin kullanmış ancak fayda görmemiştir. 7 yaşından itibaren yürüyemeyen ve 8 yaşından beri oturamayan hasta, eklem kontraktürleri için fizik tedavi fizik tedavi almış ancak fayda görmemiştir. Sol kalça ekleminde ileri derecede osteoporoz olması nedeni ile hastaya çocuk endokrinolojisi tarafınca östrojen tedavisi başlanması planlanmıştır. Hasta şu anda 13 yaşında ve tamamen yatağa bağımlıdır ve nöromotor fonksiyonlarını tamamen kaybetmesinden ötürü artık davranış sorunları gösterememektedir. 6 ay önce (12,5 yaşında) hidrosefali nedeni ile opere olan hasta sonrasında gelişen hastane enfeksiyonu nedeni ile 40 gün beyin cerrahisinde yatmıştır. Son zamanlarda sık pnömoni sebebiyle hastane yatışları mevcuttur. 1,5 yıl önce (11,5 yaşında) nöbet geçirmeye başlayan hastaya (eeg ile konfirme) Tegretol başlanmış ve huzursuzluk içinse Norodol kullanmaktadır. Nöbetleri şu anda kontrol altındadır. Hastaya 2 yıl önce (11 yaşında) yutma fonksiyonlarının yetersizliği nedeni ile PEG takılmıştır. Şu anda yatağa bağımlı ve iletişim kurmamaktadır.



Resim 4.7. Hasta-1'in Görünümü, sırası ile 3 yaş, 7 yaş ve 13 yaşındaki görünümü



Resim 4.8. Hasta-1'in Beyin Bt ve MRG örnekleri, İleri kortikal atrofi, ventrikülomegali, 13 yaşında ve hastalığın 3. evresinde yapılan görüntüleme

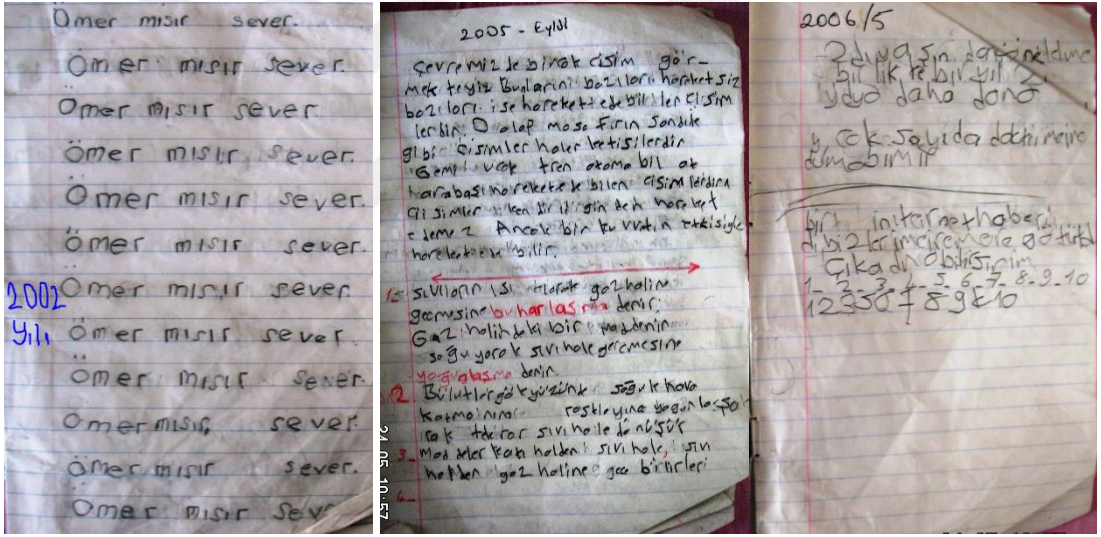
4.15.2.Hasta-18'in Klinik Seyrinin Değerlendirilmesi

Tarafımıza ilk kez 10 yaşında öğrenme güçlüğü ve hiperaktivite şikayetleri nedeni ile başvuran hastanın, 7 yaşına kadar okula gidebiliyor ve yazı yazabiliyorken gittikçe bilişsel fonksiyonlarında bozulma başlamış aynı zamanda hiperaktivite, her bulduğu yiyeceği ağzına sokma ve geceleri uyku düzensizlikleri gibi davranış sorunları da başlamış. 39 yaşında G2P2A0 anneden term, NSD ile doğmuş olup, antenatal ve perinatal hikayesinde özellik yoktur. Anne baba arasında akrabalık olmayıp, ailede benzer vaka bulunmamaktadır. İlk yıllardaki nöromotor gelişim basamakları normal seyretmiş (Baş tutma: 2.5 ay, Oturma: 6 ay, Yürüme:13 ay, Kelime söyleme: 1 yaş, Cümle kurma: 1.5 yaş) ve ilkökul 1. sınıfa başladığında okuma yazmayı yaşlıları gibi öğrenmiştir. 7 yaşından sonra okul başarısı düşmüş ve yazısı bozulmaya başlamış. Ancak 10 yaşına girdiğinde (ilk okul 4. sınıf) algıda azalma, yazısında aşırı bozulma, agresif ve hiperaktif davranışlar ve çevresi ile iletişim sıkıntısı başlamış. Hasta o yaşta tarafımıza başvurduğunda fizik muayenesinde; Tartı:37 kg (25- 50p) Boy:137 cm (25- 50p.), Baş çevresi:51.4 cm (50 p). Kaba yüz görünümü, açık ağız ve salyasını tutamama, hafif hipertrikoz, parmak ucunda yürüme ve lomber lordozda artış haricinde özellik yok idi. Bu bulgular ile hastadan idrar GAG analizi yapıldı ve idrar elektroforezinde artmış heparan sulfat saptandı. Lökositlerden Sanfillippo A, B, C için yapılan enzim testleri normal çıktı. Deri fibroblast kültürden yapılan enzim analizinde ise GlcNac-6 Sulfatase eksikliği saptanması üzerine hastaya Sanfillippo D tanısı konuldu (Elcioglu ve ark. 2008). Hastamız, 10 yaşından beri kendi kendine beslenemiyor ve cümle kuramıyor, 16 yaşında tek tek kelime söylemeyi bırakmış ve yine 16 yaşından beri yürüyemiyor, 18 yaşından sonra tamamen yatağa bağlanmış, 19 yaşından beri çevreye karşı ilgisi kaybolmuş, anne ve babasını halen tanıyor ve yutma fonksiyonları mevcuttur fakat hiç tepki vermemektedir. En son muayenesinde, 20 yaşında olup, tekerlekli sandalye ile geldi fakat hipotonik postür sağlayamıyor idi, sfinkter fonksiyonlarını sağlayabiliyor ve hasta bezi kullanmıyordu. Yine 16 yaşından beri, 4 yıldır sedatif amaçlı zyprexa (olanzapin) ve epilepsi nedeni ile Karbamazepin ve Valproik asit kullanmakta. İlaçlardan fayda görmüş olup son 1.5 yıldır (18,5 yaştan sonra) aralıklı solunum cihazı (İPAP) kullanmakta. Eskiden uyku sorunu tarifleyen aile hastanın motor fonksiyonlarında bozulma ile birlikte uyku sorunlarının da azaldığını belirtmekte. Yatağa bağımlı olmadan önce sık ev kazası geçiriyormuş, 18 yaşından beri aşırı terlemesi

mevcut olup, son yapılan muayenesinde hastanın belirgin kaba yüz görüntüsü, hipertrikozu ve makrosefali mevcuttu (bç:58cm >97p).



Resim 4.9. Hasta-18'in Görünümü, sırası ile 2 yaş, 7 yaş, 10 yaş ve 17 yaşındaki resimleri, kaba yüz görünümü yaş ilerledikçe artmış olduğu görülmektedir.



Resim 4.10. Hasta-18'in Yazısı, sırası ile 6 yaş, 9 yaş, 10 yaş defter bulguları, yazısının gittikçe kötüleştiği görülmekte.

5. TARTIŞMA

Sanfilippo Sendromu, otozomal resesif olarak kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. 7 tip mukopolisakkaridoz grubunun 3. grubudur. Sanfilippo Sendromu'nun insanda bilinen 4 alt tipi vardır. Bir mukopolisakkarit olan heparan sülfatın hücre içi sindiriminden sorumlu 4 ayrı lizozomal enzimin eksikliğinden kaynaklanır. Özellikle merkezi sinir sistemi tutulumunun belirgin olduğu, erken çocukluk döneminde normal gelişim paterni gösteren ve normal fizik muayene bulguları olan hastalar daha sonra ilerleyici nörolojik ve bilişsel bozulma ile kendini gösterirler. Hastalığın klasik formu klinik olarak 3 ayrı evredeye ayrılır; 1. evre; başlangıç fazında (1-2 yaş), özellikle dilde belirgin olmak üzere gelişme geriliği olmasına rağmen, fiziksel gelişim normaldir. 2. evrede; orta faz (2-9 yaş), davranış problemleri ve uyku sorunları, 3. evrede; geç faz (10 yaşından sonra), ise istemli hareketlerin kaybı, beslenme sorunları ve nöbetlerin de gözlenebildiği vegetatif duruma kadar gidebilen son evredir (Cleary ve Wraith 1993). Sanfilippo Sendromu nadir görülen hastalıklar grubundadır. Literatürde kümülatif insidansı 0.28-4.1/100.000 olup (Valstar *ve ark.* 2008), bu veriler daha çok Avrupa ülkelerindeki çalışmalar sonucu elde edilmiştir. Türkiye'de Sanfilippo Sendromu ile ilgili yapılmış olan çalışmalar kısıtlıdır ve sadece tüm MPS hastaları ile ilgili yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ülkemizde en sık görülen MPS tipi MPS-3 (Sanfilippo Sendromu) ve MPS-4'dür (Binboğa 2012), (Kılıç 2011). Almanya ve Hollanda ve Yunanistanda en sık görülen MPS tipi, MPS-3 olup (Baehner *ve ark.* 2005), Brezilya'da yapılan insidans çalışmasında ise en sık tip MPS-1, ikinci sıklıkla MPS-6, üçüncü sıklıkla da MPS-3 görüldüğü tespit edilmiştir (Coelho *ve ark.* 1997). . Türkiye gibi akraba evliliği oranının (%20) yüksek olduğu ülkelerde yapılmış Sanfilippo Sendromu insidans çalışması bulunmamaktadır.

2000-2016 yılları arasında tanısı konulan ve izlemi yapılan 18 Sanfilippo Sendromu tanılı hastamızın 6 tanesi MPS-3A (%33), 5 tanesi MPS-3B (%28), 6 tanesi MPS-3C (%33) tanılı olup 1 tanesi MPS-3D (%6) tanılıdır. Hastalarımız içinde sıklığı en çok olan MPS-3A ve MPS-3C'dir. Fransa, Birleşik Krallık (Héron *ve ark.* 2011), Portekiz (Pinto *ve ark.* 2004), Almanya (Baehner *ve ark.* 2005), Hollanda (Poorthuis *ve ark.*

1999), Avustralya'yı (Meikle *ve ark.* 1999) kapsayan araştırmalarda en sık görülen MPS-3 tipi MPS-3A iken, Yunanistan (Hron *ve ark.* 2011)'da ve Türk popülasyonu için Almanya'da yapılan çalışmada MPS-3B en yaygın tiptir (Baehner *ve ark.* 2005). Ülkemizde insidans çalışmaları yetersiz olup, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakltesiden Dr. Binboğa'nın yaptığı tez çalışmasında toplam 24 MPS-3 hastası arasında en yaygın olanı MPS-3B bulunmuştur. Bizim alışmamızda ise Türkiye'deki ve dünyadaki diğer çalışmalardan farklı olarak en yaygın tip MPS-3A ve yine eşit oranda MPS-3C tiplerinin en yaygın olduğu bulunmuştur. MPS-3A ve MPS-3C'yi MPS-3B izlemektedir.

18 Sanfilippo hastasının tarafımıza ilk başvuru yaş ortalaması 10,2 (Sd: ± 4) yaş olup dağılımı 1 yaş- 16 yaş arasındadır. Cinsiyet dağılımı ise 8 kız, 10 erkek hastadır. Literatürde yapılan MPS çalışmalarında da cinsiyet dağılımları eşittir (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010), (Ruijter *ve ark.* 2008).

Toplam 18 hastamız 16 farklı aileye mensup olup, 2 tane MPS-3B ve 2 tane de MPS-3C hastamız kardeştir. 16 ailenin 14 tanesinde akraba evliliği mevcut olup bu oran %87'dir. Akraba evlilikleri en yakın 1. Derece kuzen ve en uzak 3,5. Derece kuzen evlilikleri şeklinindedir. 1. Derece kuzen evliliği %37.5 oranında olup 3.5 derece kuzen evliliği %18.5 oranındadır. Türkiye'de 26 MPS-3 hastasında yapılan çalışmada, akrabalık oranı %84 olarak verilmiştir ve 1. derece kuzen evliliği oranı %46'dır (Binboğa 2012). Tunus'da 13 hasta ile yapılan çalışmada ise 12 hastada akraba evliliği olduğu belirtilmiştir (Ouesleti *ve ark.* 2011). Tunus'da akraba evliliği oranı %21 olup Türkiye ile benzer orandadır (Halim *ve ark.* 2013). Hasta popülasyonumuzda akraba evliliği oranının yüksek bulunması, Sanfilippo Sendromunun genetik kalıtımının otozomal resesif olması ve ülkemizde akraba evliliği oranının %20 olması ile açıklanabilir.

MPS-3 kesin tanısı hücre içinde eksik olan enzimin gösterilmesi ile konulmuştur ve enzim analiz sonucunun rapor tarihi hastalığın tanısının konulduğu tarih olarak kabul edilmiştir. Bu durumda 18 MPS-3 hastasının ortalama tanı konulma yaşı 9.2, SD: ± 4 , olup en küçük yaş 1 (MPS-3B hastası), en büyük yaş ise 17'dir (MPS-3C). MPS-3A hastalarının ortalama tanı konulma yaşı 8.5 yaş (SD: ± 3.3), MPS-3B

hastalarının 9.7 yaş (SD: ± 4.6), MPS-3C hastalarının ise ortalama tanı konulma yaşı 11.9 yaşdır (SD: ± 3). MPS-3D hastasının tanısı 10 yaşında konulmuştur. Fransa’da yapılan çalışmada MPS-3A hastalarının ortalama tanı yaşı, 4.9 ± 4.4 yaş (73 hasta), MPS-3B hastalarının tanı yaşı; 4.9 ± 4.5 (15 hasta), MPS-3C hastalarının tanı yaşı; 12 ± 6.5 (13 hasta), MPS-3D hastalarının ise 8.2 ± 5.2 yaş olarak tespit edilmiştir (Héron *ve ark.* 2011). Yine aynı çalışmada tanısı 5 yaşından önce konulan hastalarda davranış sorunlarının tanı sırasında daha az gözlemlendiği ve tanısı 5 yaşından sonra konulan hastalarda da bir miktar rezidüel enzim aktivitesinin olduğu kanıtlanmıştır. MPS-3A hastalarında yapılan çalışmada 92 hastadan toplanan verilerde hastaların tanı konulma yaşı 4 yaşdır (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010), 52 MPS-3B hastasının ortalama tanı konulma yaşı ortalama 13 yaşdır, ancak bu hastaların büyük kısmı atenüe tip MPS-3B’dir (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010). 29 tane MPS-3C hastasının ise tanı konulma yaşı 4.5’dir (Ruijter *ve ark.* 2008). Çalışmamızda hastalarımıza en erken tanı konulan MPS-3A olup, en geç tanı konulan MPS-3C’dir. MPS-3B hastalarının içinden en geç tanı konulan hasta 14 yaşındadır. Bu hasta atenüe tip olması nedeni ile tanısı diğer hastalarına kıyasla daha geç konulmuş olup, atenüe tip dahil edilmeden yapılan hesaplamada MPS-3B hastalarının tanı yaş ortalaması 5’e kadar gerilemektedir. Bu durumda tanı alma yaşı en erken olan grup MPS-3A ve MPS-3B olmakta ve diğer yayınlar ile uyumluluk göstermektedir. Aynı zamanda MPS-3C ile yapılan bu çalışmada Fransa ve Birleşik Krallık’ta bizim çalışmamızda olduğu gibi tanısı en geç konulan alt tiptir (Héron *ve ark.* 2011).

Toplam 10 hastamızın total idrar GAG analiz sonuçları olup 9 hastamızın total idrar GAG atılımı yüksek saptanmıştır. Tüm hastalarımızın enzim analizleri değerlendirilmiş ve enzim düzeyleri hepsinde düşük saptanmıştır, rezidüel enzim aktivitesi hastalarda saptanmamıştır. Hasta-10 atenüe tip MPS-3B olmakla birlikte hastanın enzim aktivitesi düşüktür. Total Gag atılımını tespiti için kullanılan Dimetilen mavisi yönteminin sensitivitesi %100, spesifitesi %75-100’dür ve negatif prediktif değeri oldukça düşüktür. Bu nedenle total GAG analizinin negatif saptanması hastalığı ekarte ettirmez (Mabe *ve ark.* 2004). Klinik şüphenin olduğu durumlarda enzim analizi ile eksik enzim araştırılmalıdır.

18 hastamızın ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 10 hastamızda konuşamada gerilik (%59), 2 hastanın hiperaktivite (%11.5), 2 hastanın mental

retardasyon (%11.5), 2 hastanın işitme kaybı (%11.5), 1 hastanın da hepatosplenomegali (%6.5) nedeni ile ilk kez başvurduğu tespit edilmiştir. MPS-3 alt gruplarında ise MPS-3A hastalarından 5 hasta konuşma bozukluğu, 1 hastanın hepatosplenomegali, MPS-3B hastalarından 2 hastanın işitme kaybı, 2 hastanın konuşma geriliği, 1 hastanın mental retardasyon nedeniyle, MPS-3C hastalarından 3 hastanın konuşma geriliği, 1 hastanın hiperaktivite, 2 hastanın mental retardasyon nedeniyle, MPS-3D hastasının ise hiperaktivite ve öğrenilen becerilerin kaybı şikayetleri ile ilk kez başvurduğu tespit edilmiştir. Valstar'ın MPS-3A hastalarında yaptığı çalışmada hastaların ilk başvuru şikayeti gelişme geriliği olup bunun da %66'sını konuşma geriliği oluşturmaktadır. Yine aynı çalışmada ilk başvuru şikayetleri arasında yüz asimetrisi, sık otit, hepatomegali, reküran ishal bulunmaktadır (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010). MPS-3B hastalarında yapılan çalışmada da hastaların ilk başvuru şikayeti %95 oranında konuşma geriliğidir (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010). Konuşma geriliği, kaba yüz görünümü, davranış sorunları Heron'ın Fransız hastalarda tanı esnasında saptanan bulgular olarak verilmiştir (Héron *ve ark.* 2011). Konuşma geriliği bizim hasta grubumuzda ve diğer yapılan çalışmalarda da en sık görülen ilk başvuru şikayetidir. Bu nedenle dil fonksiyonlarında gerileme, konuşabiliyor iken fonksiyon kaybı yaşayan çocuklarda Sanfilippo Sendromu mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda 18 hastamızın 5 tanesinde boy kısalığı (-2SD altında) olup (%27), Binboğa'nın çalışmasında %19 MPS-3 hastasının boyu -2SD'un altında bulunmuş, Valstar'ın çalışmasında ise hastaların %31'nin -2SD'nun altında boy uzunluğu saptanmıştır (Binboğa 2012), (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010). Makrosefali oranı çalışmamızda %83 olup (15 hastada +2SD), MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (tamamında,%100) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. Valstar ve arkadaşlarının MPS-3A hastalarında saptadığı makrosefali oranı %9'dur (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010). Rujiter ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 12 MPS-3C hastasının 3 tanesinde makrosefali tespit edilmiştir (Ruijter *ve ark.* 2008). Binboğa'nın çalışmasında makrosefali oranı %46 saptanmıştır (en çok MPS-3B'de tespit edilmiş, MPS-3A'da oran %16 olarak tespit edilmiştir) (Binboğa 2012). Çalışmamızda makrosefali oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bunun nedeni

diğer çalışmalarda makrosefalinin değerlendirilme yaşının ve Sanfilippo Sendromu tanı yaşının küçük olmasından kaynaklanabilir. Bizim hasta popülasyonumuz daha geç yaşlarda değerlendirilmişlerdir.

Tarafımızca takipleri yapılan 18 MPS-3 hastasının patolojik muayene bulguları gözden geçirilmiş ve yapılan son muayenelerine göre hastaların verileri kayıt edilmiştir. Hastaların tarafımıza son başvuru yaş ortalaması 14 (SD: ± 6) yaştır. Muayene bulgularının 18 MPS-3 hastasında görülme sıklığına göre sıralarsak; kaba yüz görünümü 15 hastada (%83), hipertrikoz 15 hastada (%83), makrosefali 15 hastada (%83), hepatomegali 14 hastada (%78), splenomegali 3 hastada (%16.6), inguinal herni 7 hastada (%61), umblikal herni, iskelet tutulumu 14 hastada (%78) saptanmıştır. Kaba yüz görünümü görülen hastalarda makrosefali de mevcut olup en sık MPS-3C hastalarında tespit edilmiştir. Hipertrikoz ve organomegali (hepatomegali), inguinal herni ise 6 MPS-3C hastasının hepsinde tespit edilmiş olup en sık MPS-3C hastalarında saptanmıştır. Bu bulguların aslında daha hafif tutulumlu olan MPS-3C hastalarında fazla saptanmasının nedeni, Sanfilippo sendromunun ilerleyici bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, MPS-3C tanılı hastalarımızın son değerlendirilme yaşının MPS-3A ve MPS-3B'den yüksek olmasıdır. İskelet tutulumu ise MPS-3A ve MPS-3C hastalarında en sık görülmektedir (%83/%83). Heron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 73 MPS-3A hastasının 67'sinde (%92) kaba yüz görünümü, 37'sinde (%51) hepatomegali saptanmış olup hastaların tanı yaş ortalaması 4,9'dur. 15 MPS-3B hastasının ise 14'ünde (%94) kaba yüz görünümü, 8'inde (%56) hepatomegali saptanmış olup hastaların tanı yaş ortalaması 4,9'dur. 13 MPS-3C hastasının 11'inde (%85) kaba yüz görünümü, 5'inde (%39) hepatomegali saptanmış olup hastaların tanı yaş ortalaması 12'dir. 6 MPS-3D hastasının 6'sında (%100) kaba yüz görünümü, 3'ünde (%50) hepatomegali saptanmış olup hastaların tanı yaş ortalaması 8,2'dir (Héron ve ark. 2011). Valstar ve arkadaşlarının MPS-3A çalışmasında 32 hastanın 10 tanesinde hepatomegali saptanırken, 3 tanesinde splenomegali saptanmış idi 17 hastada iskelet sorunları saptanmış idi (Valstar, Neijs, ve ark. 2010). Yine Valstar ve arkadaşlarının MPS-3B çalışmasında hastalardaki 44 klinik verisi bilinen hastanın 8 tanesinde hepatomegali saptanırken, sadece 3 tanesinde splenomegali olup, 10 hasta da inguinal herni saptanmıştır (Valstar, Bruggenwirth, ve ark. 2010). Rujiter ve arkadaşlarının MPS-3C hastalarında yaptıkları çalışmada 21

hastanın 4 tanesinde inguinal herni saptanırken, 12 tanesinde umbilikal herni tespit edilmiştir (Ruijter *ve ark.* 2008). Bizim hasta popülasyonumuzun klinik bulguları literatür bulguları ile benzer olup ancak, bizim hastalarımızda umbilikal herni daha az, inguinal herni daha sık görülmektedir.

Hastalarımızın 14 tanesinde isketel sistem tutulumu olup (%78), 4 tanesinde yoktur (%22). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 5 tanesinde (%83) ve 1 tane MPS-3D hastasında iskelet tutulumu mevcut idi. En sık MPS-3A ve MPS-3C hastalarında tespit edilmiştir. Klinikte gördüğümüz, eklem kontraktürleri, radyolojik olarak kendisini disostozis multipleks yani, asetebular düzensizlikler, hipoplazi ve kortikal kalınlaşma şeklinde gösteriyor olup 7 hastada el parmaklarında pençe el, 7 hastada kalça eklem displazisi, 3 hastada da diz eklemlerinde kontraktür saptandı. Bu hastaların 6'sında hem el eklemlerinde hem de kalça ekleminde tutulum mevcut idi. Yine kalça eklem displazisi gelişen ve yatağa bağımlı hastalarda skolyoz da mevcut idi. Görüntülemesi yapılan 10 hastanın 9'unda dizostozis multipleks bulgusu tespit edilmiştir. Moog ve arkadaşlarının 20 erişkin MPS-3B hastasında elde ettikleri iskelet X-ray bulguları şunlardır; 17 hastada sakrumda çıkıntı 15'inde kalvaryumda genişleme, 8'inde kifoz/skolyoz tespit edilmiştir. Moog'un 8 el grafisi değerlendirmesinde ise dizostozis multipleks bulgusu saptanmamıştır. Ayrıca hastaların 7'sinde artrit bildirmiştir (hastaların yaşlarda dağılım: 7-55'dir) (Moog *ve ark.*). Valstar ve arkadaşlarının 92 MPS-3A hastasının 10 tanesinde skolyoz, 17'sinde eklem kontraktürü saptamış ve en sık tutulan eklemler; el, ayak ve dirsekler olarak bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuzda ise en sık kalça ve el eklemleri tutulumu görülmektedir.

Hastalarımızın 10 tanesinde (%56) sık enfeksiyon öyküsü mevcut idi (MPS-3A: 5 hasta-%83, MPS-3B: 3 hasta-%60, MPS-3C: 2 hasta-%33, MPS-3D: 0) geçirilen enfeksiyonlar sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu ve zatüre idi. Literatürde MPS-3A hastalarının %87'sinde, MPS-3B hastalarının %68'inde, MPS-3C hastalarının %100'ünde sık üst solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu. Yine hastalarımızın 6 tanesinde (%33) tekrarlayan ishal mevcuttu (MPS-3A: 2 hasta-%33, MPS-3B: 3 hasta-%60, MPS-3C hastalarının 1 hasta-%16). Literatürde ise MPS-3A hastalarının %82'sinde, MPS-3B hastalarının %70'inde, MPS-3C hastalarının 21 hastanın 17'sinde mevcuttu (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010), (Valstar, Neijls, *ve ark.*

2010), (Ruijter *ve ark.* 2008). Malm ve arkadaşlarının 22 MPS-3 hastasında yaptıkları çalışmada ise tekrarlayan ishal oranı %68 olarak belirtilmiştir (Malm *ve ark.* 2008). Tekrarlayan ishalin görülme nedeni hastalardaki otonomik disfonksiyon olup, hastalarda ishal ile birlikte aşırı terleme sorunları da görülebilir. Bizim hastalarımızın 10 tanesinde (%56) aşırı terleme sorunları mevcut idi. İshalin MPS-3 Türk popülasyonunda daha az görülmesinin nedeni hastalarımızın diğer popülasyona göre beslenme özelliklerinin farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Binboğa 2012).

Hastalarımızın 8 tanesinde (%44) kardiyak tutulum bulunmaktaydı (MPS-3A: 4 hasta-%66, MPS-3B: 3 hasta-%60, MPS-3C: 1 hasta-%16, MPS-3D: yoktu). Kalp tutulumu kapakçık tutulumu şeklinde olup 6 hastada mitral yetmezlik, 2 hastada aort yetmezliği, 1 hastada da Pda saptanmıştır. 1 hastamız kalp yetmezliği nedeni ile ilaç tedavisi altındadır. Literatürde 44 verisi bilinen MPS-3B hastasının 10 tanesinde kalp kapak tutulumu saptanmıştır (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010). Wippermann ve arkadaşlarının çalışmasında MPS-3 hastalarının %66'sında mitral veya aort yetmezliği saptanmıştır (Wippermann *ve ark.* 1995). Kalp tutulumu MPS hastaları içinde en az görülen tip olmakla birlikte nadiren kalp yetmezliğine yol açar.

18 MPS-3 hastasının 13 tanesinin (%72) geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttur. (MPS-3A: 5 hasta-%83, MPS-3B: 3 hasta-%60, MPS-3C: 4 hasta-%66, MPS-3D: 1 hasta) Geçirilen operasyonlar adenotonsillektomi; 7 hasta ve inguinal herni; 4 hastaydı. Bunların haricinde 1 hasta; hidrosefali, 1 hasta; trakeostomi, 1 hasta ise kohlear implantasyon operasyonu geçirmiş idi. 1 hasta PEG ile beslenmekte idi. Binboğanın tez çalışmasında 26 MPS-3 hastasının 23'ünde operasyon öyküsü olup, %60'ında adenoidektomi, %7'sinde tonsillektomi, %7'sinde inguinal herni, %7'si ventilasyon tüpü operasyonu ve %5'timpanoplasti operasyonu olmuştur (Binboğa 2012).

Hastalarımızın 7 tanesinde odyolojik yöntemler ile tespit edilmiş işitme kaybı (%39) olup en sık MPS-3A hastalarında saptanmıştır; 3 hasta (%50), MPS-3B hastalarının 2 tanesinde, ve MPS-3C hastalarının 2 tanesinde tespit edilmiştir. Tüm MPS-3 hastalarının sadece 2 tanesi işitme cihazı kullanmakta olup, fayda görmüşlerdir. Heron ve arkadaşlarının çalışmasında işitme kaybı MPS-3A hastalarının %43'ünde, MPS-3B hastalarının %37,5'inde, MPS-3C hastalarının %23'ünde, MPS-3D hastalarının

%50'sinde tespit edilmiştir (Héron *ve ark.* 2011). MPS-3A üzerinde yapılan bir çalışmada 73 MPS-3A hastasının 21 tanesinde işitme kaybı saptanmıştır (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010) Valstar ve arkadaşlarının MPS-3B hastalarındaki çalışmasında ise işitme testi yapılan 10 hastanın 2 tanesinde işitme kaybı saptanmıştır (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010). Bir yüksek lisans tezinde ise MPS-3 hastalarında işitme kaybı %100 olarak saptanmıştır (Dizdar 2010). MPS-3 hastalarının davranış problemlerinin işitme testinin doğru sonuçlanması önünde bir handicap olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalarımızdaki işitme kayıplarının değerlendirilmesi oldukça güçleşmektedir. Bu durum, hastalarımızdaki işitme kayıplarının diğer literatür bulgularından daha düşük olmasının nedeni olarak açıklanabilir.

Hastaların 6 tanesinde (%33) nöbet geçirme öyküsü olup, nöbetler ilaçlar yardımı ile kontrol altına alınmıştır (MPS-3A: 4 hasta-%66, MPS-3B: 1 hasta-%20, MPS-3C: 1 hasta-%16, MPS-3D: yoktu). Konvülsiyon görülme oranı literatürde MPS-3A hastalarında %66, MPS-3B hastalarında %50 ve MPS-3C hastalarında %45 oranında görülmektedir (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010), (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010), (Ruijter *ve ark.* 2008). Bizim hasta grubumuzda MPS-3A literatür ile benzer bulgular olup, MPS-3B ve 3C grubumuzda literatüre göre daha az görüldüğü tespit edilmiştir. MPS-3 hastalarının 13 tanesine kranyial görüntüleme yapılmıştır. Kranial görüntüleme yapılan hastaların, görüntülemenin yapıldığı yaş ortalaması 9.6'dır.

11 MPS-3 hastamızda anormal bulgular saptanmış olup (%84), 2 tanesinin kranial görüntülemesi normal idi. Bulgular; ventrikülomegali, gecikmiş myelinizasyon ve global atrofi en sık rastlanan bulgular olmakla birlikte, kortikal kist, kortikal sulkuslarda genişleme, mega sisterna magna, araknoid kist diğer bulgulardır. 7 hastamızda ventrikülomegali, 5 hastamızda serebral atrofi, 3 hastamızda miyelinizasyon kaybı, 4 hastamızda kortikal sulkuslarda genişleme, 2 hastamızda da kortikal kist saptanmıştır. Binboğa'nın tez çalışmasında 12 hastaya yapılan MRG'de, 1 hastada hidrosefali, 3 hastada kortikal atrofi, 1 hastada kortikal sulkuslarda genişleme, 8 hastada ak maddede perivasküler genişleme saptanmıştır (Binboğa 2012). 123). Barone ve arkadaşlarının çalışmasında MPS-3 hastalarında; serebral kortikal atrofik değişiklikleri görülmüş, ancak hastalığın klinik şiddeti ile MRG bulguları arasında bir bağlantı saptanmamıştır (Barone *ve ark.* 1999). Seto ve arkadaşlarının MPS hastasında yaptıkları kranial MR görüntülemelerde MPS-3'lerde beyaz madde

sinyal değişiklikleri; gliozis, demiyelinizasyon, ağır beyin atrofi saptanmış olup yine Lee'nin çalışmasında özellikle kribriform değişikliklerin MPS-3 hastalığı için patognomonik olduğu belirtilmiştir (Seto ve ark. 2001), (Lee ve ark. 1993). Yine 2 MPS-3 hastasına aralıklı kranial MRG yapılan bir çalışmada, beyaz cevher değişikliklerinin ilk çekimden itibaren gözlendiği ancak ventriküler genişlemenin ilk çekimde olmayıp, sonraki çekimlerde gözlendiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada gri ve beyaz cevherde T2 ağırlıklı kranyel MRG çalışmasında sinyal tutulumunda yaygın azalma saptanmıştır. Seri çekimlerde erken yaşıta çekilen MRG'de kribriform değişiklik rastlanırken, sonrasında kribriform değişikliklerin gözlenmediği tespit edilmiştir. Bu durumda kribriform değişikliklerin erken MR bulgusu olabileceği ve hastalığın ilerlemesi ile kaybolacağı hipotez edilmiştir (Zafeiriou ve ark. 2001). Aynı zamanda bizim çalışmamızda klinik kötüleşme ve ventrikülomegali arasında bağlantı bulunmaktadır.

Uyku sorunları hastaların 9 tanesinde (%50) mevcuttu (MPS-3A: hasta-%50, MPS-3B: 3 hasta-%60, MPS-3C: 2 hasta-%33, MPS-3D: 1 hasta). Uyku sorunları daha çok gece uykuya dalmakta zorluk ve gece sık sık uyanmak şeklinde olup, 2 hasta bu sebep ile Melatonin kullanmakta idi. Valstar'ın çalışmasında hakkında bilgi toplanabilen 79 MPS-3A hastasının 72'sinde uyku sorunları tespit edilmiş olup, MPS-3B hastalarının %63'ünde uyku sorunlarının bulunduğu belirtilmiştir (Valstar, Bruggenwirth, ve ark. 2010), (Valstar, Neijs, ve ark. 2010). Sorunlar daha çok bizim çalışmamızda olduğu gibi uykuya dalmada güçlük şeklinde olup, bizim çalışmamızda gözlemediğimiz gece yürüme şeklinde de tespit edilmiştir. Rujiter ve arkadaşlarının çalışmasında MPS-3C hastalarının %87'sinde uyku sorunları tespit edilmiştir (Ruijter ve ark. 2008). Binboğa'nın çalışmasında ise MPS tip III hastalarında uykuya dalamama problemi %81,8 oranında görülmekte olup ve hastaların %40,9'u uyku sorunu nedeniyle ilaç kullanmaktaydı (antihistaminikler, antipsikotikler ve melatonin) (Binboğa 2012). Fraser ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %91'inde uyku sorunları mevcuttu (Fraser, Wraith, ve Delatycki 2002). Cross ve arkadaşlarının çalışmasında, MPS-3 hastalarının hastalığın 2. evresinde %67 oranında uyku sorunu tespit edilmiştir. Hastalığın 3. evresinde ise hastaların %60'ında uyku sorunu belirtilmiştir (Cross ve ark. 2014). Hastalarımız kullandıkları Melatonin tedavisinden fayda görmüş olup

literatürde de uyku sorunu nedeni ile Melatonin kullanan hastaların olumlu sonuçlar aldıklarından bahsedilmektedir (Guerrero *ve ark.* 2006).

Davranış sorunları 18 MPS-3 hastamızın, 17'sinde mevcut idi. Davranış sorunu olmayan Hasta-10 atenüe tip MPS-3B idi. Hastaların davranış sorunları otizm, agresyon, hiperaktivite olarak gruplandırıldı. Bunların içinden en belirgin olan davranış sorunu 12 hastada saptanan hiperaktivite idi (%66). 8 hastada otizm benzeri bulgular (%44), 3 hastada da agresyon mevcut idi (%16.5). Literatürde MPS-3 hastalarında davranış sorunları Valstar'ın çalışmasında 87 hastanın 84'ünde saptanmış olup (<5 yaş; %74, <10 yaş; %95 oranında), 44 MPS-3B hastasının 41 tanesinde, MPS-3C'de ise hastaların %100'ünde mevcuttu (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010), (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010), (Ruijter *ve ark.* 2008). Heron'un çalışmasında ise bu oran MPS-3A için %75, MPS-3B için %69, MPS-3C için %77, MPS-3D için %83 olarak belirtilmiştir (Héron *ve ark.* 2011). Bu hastalarda özellikle huzursuzluk, temper tantrumlar, hiperaktivite, agresyon olarak belirtilmiştir. Colville ve Bax'ın çalışmasında 96 MPS-3 hastasının, 53 tanesinde tedirginlik, 66 tanesinde aşırı hareketlilik, 55 tanesinde yıkıcı hareketler bildirilmiştir (Bax ve Colville 1995). Shapiro ve arkadaşları MPS-3 hastalarına 'Otizm Tanı Gözlem Ölçeği' uygulamış olup MPS-3A hastalarının hepsi cutoff sınırı olan 12'nin üzerinde puan alırken, MPS-3B hastalarının bir tanesi hariç hepsi Cutoff değerini geçerek Otizm tanısı almışlardır (Shapiro *ve ark.* 2016). Bizim hasta grubumuzda otizm bulgusunun daha az saptanmasının nedeni hastaların öncelikle çocuk doktorları tarafınca değerlendirilip, nörobilişsel değerlendirmenin özel testler yardımı ile yapılmamasından kaynaklanabilmektedir. Hastalarımızın nörobilişsel değerlendirmesi sadece bazı hastalarda Denver ile yapılmış olup, çok az hasta için elimizde sonuç bulunmaktadır.

Davranış sorunları merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının ilerlemesi ile hastalığın 3. fazında gittikçe azalır. Bu nedenle hastaların davranış sorunlarının belirgin olduğu aslında hastalığın 2. evresine ait bulgulardır ve süregelen değildir. Bununla birlikte normal motor yetilerine sahip ve kaotik hareketler ve hiperaktivite özellikler aileler için çok büyük sorun teşkil etmektedir. Hastaların çoğunluğu hiperaktivite nedeni ile başlanan Risperidon'dan fayda görmemektedirler. Bizim hastalarımızın 6 tanesi hayatlarının herhangi bir döneminde Risperidon kullanmış ancak hiçbiri fayda görmeyip, aileler ilacı kendi insiyatifleri ile kesmişlerdir. 2 hastamız, hastaları

katatonik pozisyona sokarak ciddi yan etki oluşmuştur. Klinikte Risperidon'un Sanfilippo Sendromun'da etkinliğini değerlendiren çalışmalar çok azdır. Uçan'ın 12 MPS-3A hastası üzerinde yaptığı çalışmada Risperidon'un davranış sorunlarını düzelttiği, uyku sorunları üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve yine MPS-3 hastalarında önemli bir sorun olan ishal için de iyileştirici etki gösterdiği belirtilmiştir (Ucar *ve ark.* 2010). Bizim hastalarımızın Risperdon'dan fayda görmemelerinin nedeni, ilaç kullanırken takiplerinin doğru şekilde yapılmaması, ilaç dozlarının doğru şekilde ayarlanamaması ve ailelerin uyumsuzlukları olabilir.

Ev kazalarına yatkınlık ve korkusuzluk, 18 MPS-3 hastamızın hayatının herhangi bir döneminde değerlendirilmiş bir bulgu olup, hastaların 14 tanesinde (%78) mevcuttur. MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 5 tanesinde (%83) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. Ancak kazalara yatkınlık hastalığın 3. Fazında; yürümeyi bırakma ve yatağa bağlanma ile kaybolmuştur. Shapiro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MPS-3A hastalarının %78'i, MPS-3B hastalarının %70'i korkutucu bir oyuncuğa dokunmuş ve korkusuz davranmışlardır (Shapiro *ve ark.* 2016; Shapiro *ve ark.* 2015). Bu oranlar bizim hastalarımızinki ile uyumludur. Shapiro ve arkadaşları MPS-3 hastalarında gözlenen korkusuzluk davranışının nedeninin hastalığın tıpkı Klüver-Bucy Sendromunda olduğu gibi amigdala tutulumundan kaynaklanabileceği hipotezinden yola çıkarak MPS-3 hastalarının amigdala ve hipokampus volümlerini MRG ile (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo sekansında) ölçmüşler ve anlamlı bir değişiklik saptayamamışlardır (Shapiro *ve ark.* 2016; Shapiro *ve ark.* 2015).

Hastalarımızın nöromotor gelişim basamaklarını değerlendirdiğimizde 18 MPS-3 hastamızın ortalama yürümeye başlama yaşı 18 aydır. MPS-3A hastaları ortalama 15 ay, MPS-3B hastalarının 26 ay, MPS-3C hastalarının ortalama 14.5. ayda yürümeye başlamışlardır. Tek MPS-3D hastasının ise 13 ay idi. 18 MPS-3 hastamızın 2 tanesi şimdiye kadar hiç kelime söyleyememiş, 10 tanesi hiç cümle kuramamıştır (%44'ü 2 kelimeli cümle kurabilmiştir). Tek tek kelime söylemeye başlangıç yaşı ortalama, 16,5 aydır (MPS-3A: 21 ay, MPS-3B: 21ay, MPS-3C: 15 ay, MPS-3D:12 ay). Cümle kurabilenlerin ortalama cümle kurabilmeye başladıkları yaş; 2 yaştır. Hastaların 8 tanesi cümle kurabilmiş (%44), 10 tanesi hiç cümle kuramamıştır (%56). Heron'un çalışmasında MPS-3 hastalarında yürüme yaşı ortalama MPS-3A için 1.3 yaş, MPS-

3B için 1,1 yaş, MPS-3C için 1,2 yaş MPS-3D için 1,4 yaş verilmiş olup bizim hastalarımız ile uyumlu idi. Aynı çalışmada hastaların konuşma fonksiyonları değerlendirilmiş hastaların sadece %60'ı 2 kelimeli cümle kurabilmiştir. Ortalama cümle kurma yaşı MPS-3A için 3 yaş, MPS-3B için 2,6 yaş, MPS-3C için 3 yaş MPS-3D için 2 yaş verilmiştir (Héron *ve ark.* 2011). Binboğa'nın tez çalışmasında ise MPS-3 hastalarının ortalama yürümeye başlama yaşı 16 ay, tek tek kelime söylemeye başlama yaşı 17 ay, cümle kurmaya başlama yaşı 39 ay olarak verilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde sonradan Sanfilippo Sendromu tanısı konmuş hastaların aslında nöromotor gelişim basamaklarının tam normal olmadığı görülmektedir. Baş tutma ve oturma gibi erken gelişim basamaklarında sorun olmamakla birlikte daha geç kazanılan yürüme ve özellikle de konuşma, cümle kurma gelişim basamaklarının yaşlarına göre oldukça geri olduğu görülmektedir. Bu nedenle nöromotor gelişim basamakları geri olan bir çocukta Sanfilippo Sendromu akılda bulundurulmalıdır.

Hastalarımızın kazanılmış fonksiyon kayıpları değerlendirildiğinde ise 18 MPS-3 hastasının 16 tanesi konuşmayı öğrenmiş iken bunların 11 tanesi şu anda konuşma fonksiyonlarını yitirmişlerdir (hiçbir kelime söyleyememektedirler) (%68). MPS-3A hastalarının ortalama konuşabilme fonksiyonunu kaybetme yaşı 7, MPS-3B hastalarının 7.5, MPS-3C 8.5 yaş ve 1 tane MPS-3D hastasının tamamen konuşmayı bıraktığı yaş 16 yaşdır. 18 hastanın tamamı kendi kendine yürüme becerisine sahipken, 8 tanesi ilerleyen yaş ile birlikte yürüme fonksiyonlarını kaybetmiştir. MPS-3A hastalarının ortalama yürüme fonksiyonu kaybetme yaşı 10 yaşdır (6-15 yaş), MPS-3B hastalarından şu an için yürüme fonksiyonunu kaybeden hasta mevcut değildir. MPS-3C hastalarının yürüyebilme fonksiyonunu kaybetme yaşı ortalama 11'dir. MPS-3D hastasının ise fonksiyon kaybetme yaşı 16'dır. 18 hastanın 12 tanesi çevresinde bulunan insanları tanıma (yüz tanıma) fonksiyonunu zaman içinde kaybetmiştir (%66). Bu hastaların ortalama tanıma fonksiyonunu kaybetme yaşı 6.5 yaşdır. Tanıma fonksiyonunun ortalama kaybedilme yaşı MPS-3A hastalarında 5 yaşdır. MPS-3B hastalarında ortalama 5 yaş, MPS-3C hastalarında ortalama 11 yaşında kaybedilmiştir. Hastalarımızın 11 tanesi daha önceden kendi kendine beslenebiliyorken ortalama 8,5 yaşında bu fonksiyonlarını kaybetmişlerdir (%61), 7 hasta kendi kendine beslenebilme fonksiyonlarına devam edebilmektedir. MPS-3A hastalarının ortalama kendi kendine beslenebilme fonksiyonlarını kaybetme yaşı 8'dir. MPS-3B hastalarının 8, MPS-3C

hastalarının 10'dur. Hastalarımızın 8 tanesi izlem sırasında yatağa bağımlı hale gelmiştir (%44), ortalama yatağa bağımlı hale gelme yaşı 13'dür. MPS-3A hastalarının ortalama yatağa bağlanma yaşı 12'dir. MPS-3B hastalarında şu an için yatağa bağımlı olan bulunmamakta, MPS-3C hastalarının ise yatağa bağımlı hale gelme yaşı 11, MPS-3D hastasının 19 yaşıdır. Heron'un çalışmasında yürüme fonksiyonlarının kaybının ortalama yaşı MPS-3A için 10,2 yaş, MPS-3B için 13.3 yaş, MPS-3C için 19,7 yaş, MPS-3D için ise 13.4 yaşıdır. Aynı hastaların çevre ile ilişkilerini kaybetme ortalama yaşları; MPS-3A için 10 yaş, MPS-3B için 12 yaş, MPS-3C için 17,7 yaş, MPS-3D için ise 13,5 yaşıdır (Héron *ve ark.* 2011). Valstar ve arkadaşlarının MPS-3A hastalarında yaptığı çalışmada konuşmayı tamamen kaybetme ortalama yaşı 8 yaş, kendi kendine yürüyebilme fonksiyon kaybının ortalama yaşı 14 yaş olarak belirtilmiştir (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010). Ruijter ve arkadaşlarının MPS-3C hastalarında yaptıkları çalışmada konuşma fonksiyonlarında bozulma 3-9,5 yaş arasında başlamış ve 25 yaşına gelmeden hastaların hepsi konuşma fonksiyonlarını tamamen kaybetmiş ve yürüme fonksiyonlarını 21-32 yaşları arasında kaybetmişlerdir (Ruijter *ve ark.* 2008). Bu bulgular bizim çalışmamız ile uyumlu görülmektedir.

18 MPS-3 hastasının 4 tanesi poliklinik takiplerinde iken kaybedilmiştir. Kaybedilen hastaların 2 tanesi MPS-3A, 2 tanesi MPS-3B'dir. Takip sırasında kaybedilme oranı %22 ve bu hastaların kaybedildikleri yaşlarının ortalaması 16,2'dir (9-24 yaşları arasında). Bu hastaların 2 tanesi aspirasyon nedeni ile 2 tanesi de zatürece nedeni ile kaybedilmişlerdir. Binboğa'nın tez çalışmasında kaybedilen hastaların yaş ortalaması 9,6'dır (7.5-11 yaş arası). Valstar ve arkadaşlarının çalışmasında 110 MPS-3A hastasının 65 tanesi kaybedilmiş ve bu hastaların yaş ortalaması 18 olarak tespit edilmiştir (6-59 yaşları arası) (Valstar, Neijs, *ve ark.* 2010). Valstar ve arkadaşlarının MPS-3B hastalarında yaptıkları çalışmada 52 hastanın 18'i kaybedilmiş ve bu hastaların kaybedilme yaşı 43,5 yaşıdır (hastaların yaşları 13- 69 arasındadır). Bu hastaların 7'si zatüreden, 2 tanesi beslenme bozukluğundan, 1 hasta ameliyat komplikasyonlarından, 1 hasta pankreatit nedeni ile, 1 hasta kalp yetmezliğinden, 1 hasta burun kanaması ve aspirasyon nedeni ile ve 3 hasta da nedeni bilinmeyen sebeplerden ötürü kaybedilmişlerdir (Valstar, Bruggenwirth, *ve ark.* 2010). Tane MPS-3C hastasının 12 tanesi izlem esnasında kaybedilmiş ve bu hastaların ortalama kaybedilme yaşı 35 olarak belirtilmiş olup 8 hasta solunum yolu enfeksiyonları nedeni

ile kaybedilmiştir (Ruijter *ve ark.* 2008). Heron ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 111 MPS-3 hastasının 26 tanesi takip sırasında kaybedilmiştir. MPS-3C hastalarının kaybedilme yaşı diğer gruplardan yüksek olup, Sayı olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Birleşik Krallıkta 126 MPS-3 hastasının ise takip esnasında 24 tanesi kaybedilmiştir. Bu hastaların 19 tanesi MPS-3A olup hastaların kaybedilme yaşı $12,7 \pm 2.9$ olarak saptanmıştır (Héron *ve ark.* 2011).

Sonuç olarak Sanfilippo Sendromu özellikle merkezi sinir sistemi tutulumu ile giden, hastalığın ilerlemesi ile birlikte mental, motor fonksiyonların ilerleyici bir şekilde kötüleşmesi, somatik bulguların ise ileriki zamanlarda olduğu bir lizozomal depo hastalığıdır. Hastaların klinik özelliklerinin diğer depo hastalıklarından farklılık göstermesi, özellikle bilişsel fonksiyonlarda bozulma, konuşmanın gecikmesi ve/veya kötüleşmesi, davranış ve uyku sorunların hastalığın majör bulguları olması nedeni ile hastalar uzun süre psikiyatri polikliniklerinde takip edilmekte ve tanıları gecikmektedir. Tanıdaki gecikme nedeni ile otozomal resesif geçiş gösteren Sanfilippo Sendromu için ebevenyler daha erken genetik danışma alarak sağlıklı çocuk planlarını yapabilecekken, tekrar aynı hastalığa sahip başka çocuklar doğurabilmektedirler. Bu nedenle klinik şüphesi olan hastalarda önce idrar analizi ile Sanfilippo Sendromu desteklenmeli, ardında bugün bilinen 4 farklı lizozomal enzime yönelik analizler ile tanı kesinleştirilip tip tayini yapılmalıdır. Sonrasında ise enzim defektine yönelik genetik analizlerle hastaya ait mutasyonların saptanması önemlidir. Eğer ailede, hastalığa neden olan mutasyonlar tanımlanmışsa risk altındaki bütün bireyler taranabilmekte ve heterozigotların evliliğine dair riskli gebeliklerde ilgili gene yönelik prenatal test yapılabilmektedir. Bu yüzden erken tanı ile gelişebilecek komplikasyonları önleme ve genetik danışma önem taşımaktadır.

Nedene yönelik tedavi şu an için mümkün değildir. Deneysel ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Lizozomal depo hastalıklarında kullanılabilen enzim replasman tedavileri genelde kan beyin bariyerini aşamamalarından ötürü Sanfilippo hastalarında kullanılamamaktadır. Tedavi yöntemlerinin halen olmaması nedeni ile bu gün için hastalığın önlenmesi önem arz etmektedir. Bu durumda yapılan heterozigot analizler ile taşıyıcı bireyler preimplantasyon genetik araştırmalar ile sağlıklı evlat sahibi olabilirler. Akraba evlilik oranının %20 ve doğurganlık hızının yüksek olduğu

Ülkemizde bu hastaların tedavi ve eğitimlerinin düzenlenmesi için klinik ve aile ağacı bilgilerinin toplanmasıyla fenotipik dağılımın derecesini göstermek önem arz etmektedir. Çocukluk yağ grubundan itibaren izlemleri yapılan bu çalışmayla hastaların progresleri dökümente edilerek elde edilen veriler, klinik izlemde yol gösterici nitelikte olabilecek ve literatüre de katkıda bulunacaktır.

Bu alışma ile biz; Sanfilippo Sendromu tanılı hastaların tedavi ve eğitimlerinin düzenlenmesi için klinik ve aile ağacı bilgilerinin toplanmasıyla klinik veri bankası oluşturmayı ve olası yapılacak bilimsel çalışmalara bir altyapı sağlamayı hedefledik. Hastalığın tanısının konulmasından itibaren izlemleri yapılan çalışmamız ile hastaların detoriasyonlarının dökümente edilerek klinik izlemde toplanan verilerin ileride başlayabilecek ve şu anda deney aşamasında olan ilaç tedavileri için de yol gösterici nitelikte olduğunu ve literatüre de katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1) 18 MPS hastamızın 6 tanesi MPS-3A tanılı, 5 tanesi MPS-3B tanılı, 6 tanesi MPS-3C tanılı olup 1 tanesi MPS-3D tanılıdır. 18 hasta toplam 16 ayrı aileye mensup olup, 2 tane MPS-3B ve 2 tane de MPS-3C hastamız kardeşlerdir. Toplam 18 MPS-3 hastasının 8 tanesi kız (%44), 10 tanesi erkektir (%56).

2) MPS-3 tanılı 18 hastamızın başvuru yaş ortalaması 10,2 (Sd: ± 4) yaş olup dağılımı 1yaş- 16 yaş arasındadır. MPS-3A tanılı 6 hastanın yaş ortalaması 10.8, SD: ± 5.4 (6-16 yaş), MPS-3B tanılı 5 hastanın yaş ortalaması 7.9, SD: ± 5.6 SD: ± 2.4 (1-14 yaş), MPS-3C tanılı 6 hastanın yaş ortalaması 11.6 (7-15), MPS-3D tanılı 1 hastanın yaşı ise 10 idi.

3) 18 MPS-3 hastasının ortalama tanı konulma yaşı 9.2, SD: ± 4 olup en küçük yaş 1 (MPS-3B hastası), en büyük yaş ise 17'dir (MPS-3C). MPS-3A hastalarının ortalama tanı konulma yaşı 8.5 yaşıdır, SD: ± 3.3 MPS-3B hastalarının 9.7 yaş SD: ± 4.6 , MPS-3C hastalarının ise ortalama tanı konulma yaşı 11.9 yaşıdır, SD: \pm , MPS-3D'nin ise tanı yaşı 10 yaşıdır. En erken tanı konulan MPS-3B olup en geç tanı konulan MPS-3C'dir.

4) 18 MPS-3 hastası 16 ayrı aileye mensup olup, 2 kardeş MPS-3A, diğer 2 kardeş de MPS-3C tanılıydı. 16 ailenin 14 tanesinde anne baba arasında akrabalık olup, diğer 2 tanesi akraba değildi. Ailelerin akrabalık oranı %87 olarak tespit edilmiştir. Akriba evlilikleri en yakın 1. Derece kuzen ve en uzak 3,5. Derece kuzen evlilikleri şeklindedir. MPS-3A'da 1 hasta 1.5' derece, 1 hasta 2., 3 hasta da 3.' Kuzen evliliği, MPS-3B'de 1 hasta 1'derece, 1 hasta 1.5'derece, 1 hasta 2', 2 hasta ise 2.5'derece kuzen, MPS-3C'de 5 hasta 1'derece, 1 hasta da 1' derece kuzendirler.

5) 18 hastanın ilk başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 10 hastanın konuşamama (%59), 2 hastanın hiperaktivite (%11.5), 2 hastanın mental retardasyon (%11.5), 2 hastanın işitme kaybı (%11.5), 1 hastanın da hepatosplenomegali (%6.5) nedeni ile ilk kez başvurduğu tespit edilmiştir.

5) 18 hastanın 15'inde kaba yüz görünümü olup (%83), 3 hastada yoktur (%17). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde kaba yüz görünümü olup (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde pozitif (%60), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (%100), MPS-3D hastasının 1 tanesinde pozitifdir.

6) MPS-3 hastalarının 15 tanesinde makrosefali olup (%83), 3 tanesinde yoktur (%17). Makrosefali MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (tamamında,%100) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcuttu. Aynı zamanda kaba yüz görünümü pozitif olan hastaların hepsinde makrosefali de pozitif idi (%100). Makrosefali en sık MPS-3C hastalarında saptanmıştır.

7) Hastaların 15 tanesinde hipertrikoz olup (%83), 3 tanesinde tanı zamanında yoktur (%17). MPS-3A hastalarının 4 tanesinde (%66), MPS-3B hastalarının 4 tanesinde (%75), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (tamamında,%100) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. Hipertrikoz en sık MPS-3C hastalarında görülmektedir, MPS-3C hastalarının aynı zamanda başvuru yaş ortalamaları da yüksektir.

8) 18 hastanın 14 tanesinde hepatomegali mevcut olup (%78), hepatomegaliye splenomegali 3 hastada eşlik etmekte idi. MPS-3A hastalarının 3 tanesinde (%50), MPS-3B hastalarının 4 tanesinde (%80), MPS-3C hastalarının 6 tanesinde (%100), MPS-3D hastalarının 1 tanesinde hepatomegali mevcuttur.

9) Hastaların 7 tanesinde herni mevcuttur (%39), 11 tanesinde yoktur (%61). MPS-3A hastalarının 1 tanesinde (%16), MPS-3B hastalarının 1 tanesinde (%20), MPS-3C hastalarının 4 tanesinde (%66) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. En sık MPS-3C hastalarında görülmektedir. Toplamda 5 tane inguinal herni, 2 tane umbilikal herni bulunmaktadır.

10) Hastaların 13 tanesinde geçirilmiş operasyon öyküsü mevcutken (%72), geri kalan 5 hastada operasyon öyküsü yoktu (%28). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 4 tanesinde (%66) ve 1 tane MPS-3D hastasında geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttu. En sık geçirilen operasyonlar adenotonsillektomi; 7 hasta ve inguinal herni; 4 hastaydı. Bunların haricinde 1 hasta; hidrosefali, 1 hasta; trakeostomi, 1 hasta ise kohlear implantasyon operasyonu geçirmiş idi. 1 hasta PEG ile beslenmekte idi.

11) Hastaların 10 tanesinde sık enfeksiyon (ÜSYE) geçirme öyküsü mevcutken (%56), 8 tanesinde enfeksiyon öyküsü yoktur (%44). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 2 tanesinde (%33) sık enfeksiyon öyküsü mevcuttur. En sık MPS-3A hastalarında sık enfeksiyon öyküsü bulunmaktadır. Sık geçirilen enfeksiyonlar internal otit, viral üst solunum yolu enfeksiyonları, akut tonsillitti.

12) 18 hastanın 6'sında reküran ishal olup (%33), 12 hastada yoktur (%17). MPS-3A hastalarının 2 tanesinde (%33), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde pozitif (%60), MPS-3C hastalarının 1 tanesinde (%16) pozitifdir.

13) 18 hastanın 14 tanesinde sfinkter fonksiyon kaybı (idrar ve gayta inkontinansı nedeni ile bezlenen hastalar) mevcuttu (%78). Bunların 6 tanesi MPS-3A (%100), 4 tanesinde MPS-3B hastası (%80), 4 tanesi MPS-3C hastasıdır (%66).

14) 18 hastanın 10 tanesinde aşırı terleme sorunu mevcuttu (%56). Bunların 4 tanesi MPS-3A (%66), 2 tanesinde MPS-3B hastasıdır (%40), 3 tanesi MPS-3C hastasıdır (%50), 1 hasta da MPS-3D hastasıdır.

15) 18 hastanın 9 tanesinde uyku sorunları mevcuttu (%50). Bunların 3 tanesi MPS-3A (MPS-3A hastalarının %50'sinde uyku sorunları), 3 tanesinde MPS-3B hastasıdır (%60), 2 tanesi MPS-3C hastasıdır (%33), 1 hasta da MPS-3D hastasıdır

16) 18 hastanın 7 tanesinde işitme kaybı bulunmaktadır (%39). Bunların 3 tanesi MPS-3A (MPS-3A hastalarının %50'sinde işitme kaybı), 2 tanesinde MPS-3B hastasıdır (%40), 2 tanesi MPS-3C hastasıdır (%33). Hastaların sadece 2 tanesi işitme cihazı kullanıp diğerleri kullanmamaktadır.

17) Toplam 6 hastada nöbet geçirme öyküsü olup (%33), 12 hastada nöbet öyküsü yoktu (%67).). MPS-3A hastalarının 4 tanesinde (%66), MPS-3B hastalarının 1 tanesinde (%20), MPS-3C hastalarının 1 tanesinde (%16) nöbet öyküsü olup hastalar antiepileptik tedavi ile kontrol altında idiler.

18) 18 MPS-3 hastasının 17'sinde davranış sorunları mevcut idi. Davranış sorunu olmayan Hasta-10 atenüe tip MPS-3B idi. Hastaların davranış sorunları otizm, agresyon, hiperaktivite olarak gruplandırıldı. Bunların içinden en gelirgin olan

davranış sorunu 12 hastada olan hiperaktivite idi (%66), 8 hastada otizm benzeri bulgular (%44), 3 hastada da agresyon mevcut idi (%16.5).

19) Ev kazalarına yatkınlık ve korkusuzluk, 18 MPS-3 hastasının hayatının herhangi bir döneminde değerlendirilmiş bir bulgu olup, hastaların 14 tanesinde (%78) mevcuttu. MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 5 tanesinde (%83) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. Ancak kazalara yatkınlık hastalığın 3. Fazında; yürümeye başlama ve yatağa bağlanma ile kaybolmuştur.

20) 18 hastanın 8 tanesinde kalp tutulumu mevcut olup (%44), 10 hastada kardiyak tutulum yoktur (%56). Kalp tutulumu kendini kalp kapak tutulumu olarak gösterip, 6 hastada mitral yetmezlik, 2 hastada aort yetmezliği ve 1 hastada da patent duktus arteriozus saptanmıştır.

21) Hastaların 14 tanesinde eklem tutulumu olup (%78), 4 tanesinde yoktur (%22). MPS-3A hastalarının 5 tanesinde (%83), MPS-3B hastalarının 3 tanesinde (%60), MPS-3C hastalarının 5 tanesinde (%83) ve 1 tane MPS-3D hastasında mevcut idi. En sık MPS-3A ve MPS-3C hastalarında görülmektedir. 7 hastada el parmaklarında pençe el, 7 hastada kalça eklem displazisi, 3 hastada da diz eklemlerinde kontraktür mevcut idi. Bu hastaların 6'sında hem el eklemlerinde hem de kalça eklemine tutulum mevcut idi. Yine kalça eklem displazisi gelişen ve yatağa bağımlı hastalarda skolyoz da mevcut idi.

22) Tüm hastalarımızın idrar GAG elektroforezinde heparan sülfat atılımı artmış olup, total GAG atılımı bakılabilen 10 hastamızın 9'unda artmış olduğu tespit edilmiştir.

23) Sanfilippo Sendromunun 4 ayrı tipinden sorumlu eksik enzim tüm hastalarda gösterilmiş olup hiçbir hastada rezidüel enzim aktivitesi saptanmamıştır.

24) Hastalarımızın 13 tanesinde kranial görüntüleme mevcuttu. Bunların 11 tanesinde anormal bulgular saptanmış olup (%83), 2 tanesinin kranial görüntülemesi normal idi. Bulgular; ventrikülomegali, gecikmiş myelinizasyon ve global atrofi en sık rastlanan bulgular olmakla birlikte, kortikal kist, kortikal sulkuslarda genişleme, megasisternamagna, araknoid kist diğer bulgulardır.

25) Hastalarımızın ortalama yürümeye başlama yaşı 18 aydır. MPS-3A hastaları ortalama 15 ay, MPS-3B hastalarının 26 ay, MPS-3C hastalarının ortalama 14.5. ayda yürümeye başlamışlardır. Tek MPS-3D hastasının ise 13 ay idi. 18 MPS-3 hastasının 2 tanesi şimdiye kadar hiç kelime söyleyememiş, 10 tanesi hiç cümle kuramamıştır. Tek tek kelime söylemeye başlangıç yaşı ortalama, 16.5 aydır (MPS-3A: 21 ay, MPS-3B: 21ay, MPS-3C: 15 ay, MPS-3D:12 ay). Cümle kurabilenlerin ortalama cümle kurabilmeye başladıkları yaş; 2 yaştır. Hastaların 8 tanesi cümle kurabilmiş (%44), 10 tanesi hiç cümle kuramamıştır (%56). Baş tutma ve dengeli oturma yaşları normal aylar içinde olup yürümeye başlama ve konuşma basamaklarında belirgin gerilik mevcuttur.

26) 18 MPS-3 hastasının 16 tanesi konuşmayı öğrenmiş iken bunların 11 tanesi şu anda konuşma fonksiyonlarını yitirmişlerdir (hiçbir kelime söyleyememektedirler.) (%68). MPS-3A hastalarının 4 tanesi (daha önce konuşabilen 5 hastadan) konuşma fonksiyonunu tamamen kaybetmiş olup ortalama fonksiyon kaybetme yaşı 7'dir. MPS-3B hastalarının 2 tanesi konuşma fonksiyonunu tamamen yitirip, fonksiyon kaybının ortalama yaşı 7.5'dir. MPS-3C hastalarının 4 tanesi fonksiyonu tamamen kaybedip ortalama fonksiyonun tamamen kaybolma yaşı 8.5'dir. MPS-3D hastasının tamamen konuşmayı bıraktığı yaş 16 yaştır.

27) 18 hastamızın içinden, yürüyebiliyorken yürüme fonksiyonunu kaybeden hasta sayısı 8 tanedir. MPS-3A'dan 5 hasta yürüme fonksiyonlarını kaybetmiş olup (%83) ortalama yürüme fonksiyonu kaybetme yaşı 10 yaştır (6-15 yaş), MPS-3B hastalarından şu an için yürüme fonksiyonunu kaybeden hasta mevcut değildir. MPS-3C hastalarının şu an için yürüme fonksiyonunu kaybeden hasta sayısı 2 olup (%33), bu hastaların fonksiyon kaybetme yaşı ortalama 11'dir. MPS-3D hastasının fonksiyon kaybetme yaşı 16'dır.

28) 18 hastanın 12 tanesi çevresinde bulunan insanları tanıma fonksiyonunu kaybetmiştir (%66). Bu hastaların ortalama tanıma fonksiyonunu kaybetme yaşı 6.5 yaştır. MPS-3A hastalarının tamamı (6 tanesi, %100) tanıma fonksiyonunu kaybetmiştir ve fonksiyonun ortalama kaybedilme yaşı MPS-3A hastalarında 5 yaştır. MPS-3B hastalarının 3 tanesi tanıma fonksiyonunu kaybederken (%60, ortalama yaş: 5), MPS-3C hastalarının 3 tanesi tanıma fonksiyonunu kaybetmiştir (%50, ortalama yaş: 11)

29) 18 MPS-3 hastasının 11 tanesi daha önceden kendi kendine beslenebiliyorken ortalama 8.5 yaşında bu fonksiyonlarını kaybetmişlerdir (%61), 7 hasta kendi kendine beslenebilme fonksiyonlarına devam edebilmektedir.

30) 18 hastan 8 tanesi yatağa bağımlı hale gelmiş olup (%44), ortalama yatağa bağımlı hale gelme yaşı 13'dür.

31) Hastalarımızın 13 tanesinde kranial görüntüleme mevcuttu. Bunların 11 tanesinde anormal bulgular saptanmış olup (%83), 2 tanesinin kranial görüntülemesi normal idi. Bulgular; ventrikülomegali, gecikmiş myelinizasyon ve global atrofi en sık rastlanan bulgular olmakla birlikte, kortikal kist, kortikal sulkuslarda genişleme, megasisternamagna, araknoid kist diğer bulgulardır.

32) Epilepsi nedeni ile takip altında olan 6 hasta antiepileptik tedavi almakta olup kullandıkları antiepileptikler; levetirasetam, tegretoldür. Hiperaktivite nedeni ile 6 hastaya Risperidon başlanmıştır. Ancak hiçbir hasta Risperidon'un etkisinden fayda görmemiş olup özellikle hastalarda aşırı durgunluk, tek bir noktaya uzun süre bakmak, hareket edememek gibi yan etkiler tariflemektedirler. Uyku sorunları için Melatonin kullanan hastalar ilaçtan fayda görmüşlerdir. Palyatif bakım amacı ile 2 hasta fizik tedavi, 2 hasta özel eğitim alıyor olup 2 hasta da fizik tedavi ve özel eğitimden fayda görmediklerini belirtmektedirler. Hastaların 1 tanesi hidrosefali nedeni ile opere olmuştur. İşitme kaybı olan 3 hasta işitme cihazı kullanmaktadır. 1 hastaya solunum sıkıntısı nedeni ile trakeostomi takılmış aynı hastaya hastanın beslenme sorunları ve yutma fonksiyonunun bozulması nedeni ile PEG takılmıştır.

33) 18 MPS-3 hastasının 4 tanesi izlem esnasında kaybedilmiştir. 2 hasta MPS-3A hastası olup kardeşlerdir. Her iki hasta da solunum yolu enfeksiyonu sonrası hastanede yatarken biri 9 yaşında ve diğeri 10 yaşında ex olmuşlardır. Diğeri 2 hasta da MPS-3C hastası olup bu 2 hasta da kardeşlerdir. Hasta-12 ateşlenme sonrası 22 yaşında, hasta-13 ise 24 yaşında aspirasyon pnömonisi nedeni ile vefat etmişlerdir.

34) Hasta-1, MPS-3A tanılı hastamızın ailesinin önce anne karnında koryonik villüs örnekleme ve fetal materyalin enzim analizinde Sülfamidaz enziminin aktivitesinin düşük saptanması nedeni ile tıbbi tahliye ile sonuçlanmış bir gebeliği mevcuttur. Bununla birlikte sonrasında, yeni bir gebelik ve PGT yöntemi ile sahip oldukları sağlıklı bir erkek çocukları olmuştur. Hasta-6, MPS-3A tanılı hastamızın ebeveynleri ise yine PGT yöntemi ile çift yumurta ikizi 2 erkek çocuk sahibi olmuşlardır.

7. KAYNAKÇA

- Aldenhoven, Mieke, and Joanne Kurtzberg. 2015. 'Cord blood is the optimal graft source for the treatment of pediatric patients with lysosomal storage diseases: clinical outcomes and future directions', *Cytotherapy*, 17: 765-774.
- Andrade, F., L. Aldamiz-Echevarria, M. Llarena, and M. L. Couce. 2015. 'Sanfilippo syndrome: Overall review', *Pediatr Int*, 57: 331-338.
- Ausseil, Jérôme, Nathalie Desmaris, Stéphanie Bigou, Ruben Attali, Sébastien Corbineau, Sandrine Vitry, Mathieu Parent, David Cheillan, Maria Fuller, and Irène Maire. 2008. 'Early neurodegeneration progresses independently of microglial activation by heparan sulfate in the brain of mucopolysaccharidosis IIIB mice', *PLoS One*, 3: e2296.
- Baehner, F., C. Schmiedeskamp, F. Krummenauer, E. Miebach, M. Bajbouj, C. Whybra, A. Kohlschütter, C. Kampmann, and M. Beck. 2005. 'Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany', *Journal of inherited metabolic disease*, 28: 1011-1017.
- Bainton, Dorothy F. 1981. 'The discovery of lysosomes', *THE JOURNAL OF CELL BIOLOGY*, 91: 66s-76s.
- Barone, Rita, F. Nigro, F. Triulzi, S. Musumeci, A. Fiumara, and L. Pavone. 1999. 'Clinical and neuroradiological follow-up in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome)', *Neuropediatrics*, 30: 270-274.
- Bax, M. C., and Gillian A. Colville. 1995. 'Behaviour in mucopolysaccharide disorders', *Archives of disease in childhood*, 73: 77-81.
- Berger-Plantinga, Elles G., Jan A. L. Vanneste, Johanna E. M. Groener, and Mary J. van Schooneveld. 2004. 'Adult-onset dementia and retinitis pigmentosa due to mucopolysaccharidosis III-C in two sisters', *Journal of Neurology*, 251: 479-481.
- Binboğa, Nihal. 2012. 'Mukopolisakkaridozlarda Tiplere Göre Hastalığın Doğal ve Tedavi Altındaki Seyri', *Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi*
- Biswas, Shamick, and Sumit Chakraborty. 2013. 'Cribriform pattern in brain MRI: A diagnostic clue for mucopolysaccharidoses', *SA Journal of Radiology*, 17.
- Boelens, Jaap J., Vinod K. Prasad, Jakub Tolar, Robert F. Wynn, and Charles Peters. 2010. 'Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders', *Pediatric clinics of North America*, 57: 123-145.
- Brady, Roscoe O. 2006. 'Enzyme replacement for lysosomal diseases*', *Annu. Rev. Med.*, 57: 283-296.
- Bruyere, J., E. Roy, J. Ausseil, T. Lemonnier, G. Teyre, D. Bohl, S. Etienne-Manneville, H. Lortat-Jacob, J. M. Heard, and S. Vitry. 2015. 'Heparan sulfate saccharides modify focal adhesions: implication in mucopolysaccharidosis neuropathophysiology', *J Mol Biol*, 427: 775-791.
- Buhrman, Dakota, Kavita Thakkar, Michele Poe, and Maria L. Escolar. 2014. 'Natural history of Sanfilippo syndrome type A', *Journal of inherited metabolic disease*, 37: 431-437.
- Cardoso-Santos, Antonio, Ana C. M. M. Azevedo, Simone Fagondes, Maira G. Burin, Roberto Giugliani, and Ida V. D. Schwartz. 2008. 'Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength', *Jornal de pediatria*, 84: 130-135.

- Castro-Obregón, S. 2010. 'The discovery of lysosomes and autophagy', *Nature Education*, 3: 49.
- Cleary, M. A., and J. E. Wraith. 1993. 'Management of mucopolysaccharidosis type III', *Archives of disease in childhood*, 69: 403-406.
- Coelho, J. C., M. Wajner, M. G. Burin, C. R. Vargas, and R. Giugliani. 1997. 'Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism', *European journal of pediatrics*, 156: 650-654.
- Cosma, M. P., S. Pepe, I. Annunziata, R. F. Newbold, M. Grompe, G. Parenti, and A. Ballabio. 2003. 'The multiple sulfatase deficiency gene encodes an essential and limiting factor for the activity of sulfatases', *Cell*, 113: 445-456.
- Cross, Elaine M., Sheena Grant, Simon Jones, Brian W. Bigger, James E. Wraith, Louise V. Mahon, Michelle Lomax, and Dougal J. Hare. 2014. 'An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type-III', *Journal of neurodevelopmental disorders*, 6: 1.
- Dawson, G., M. Fuller, K. M. Helmsley, and J. J. Hopwood. 2012. 'Abnormal gangliosides are localized in lipid rafts in Sanfilippo (MPS3a) mouse brain', *Neurochemical research*, 37: 1372-1380.
- de Ruijter, Jessica, M. J Valstar, and F. A Wijburg. 2011. 'Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo Syndrome): emerging treatment strategies', *Current pharmaceutical biotechnology*, 12: 923-930.
- Dizdar, Handan. 2010. 'Mukopolisakkaridoz hastalığında odyolojik bulgular', Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Dreyfuss, Juliana L., Caio V. Regatieri, Thais R. Jarrouge, Renan P. Cavalheiro, Lucia O. Sampaio, and Helena B. Nader. 2009. 'Heparan sulfate proteoglycans: structure, protein interactions and cell signaling', *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 81: 409-429.
- Ekici, Cemal. 2014. 'Preimplantasyon Genetik Tanı', *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3: 49-53.
- Elcioglu, N. H., B. Pawlik, B. Colak, M. Beck, and B. Wollnik. 2008. 'A novel loss-of-function mutation in the GNS gene causes Sanfilippo syndrome type D', *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*, 20: 133-139.
- Essner, E, and Alex B Novikoff. 1961. 'Localization of acid phosphatase activity in hepatic lysosomes by means of electron microscopy', *The Journal of biophysical and biochemical cytology*, 9: 773-784.
- Fan, X., I. Tkachyova, A. Sinha, B. Rigat, and D. Mahuran. 2011. 'Characterization of the biosynthesis, processing and kinetic mechanism of action of the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC', *PLoS One*, 6: e24951.
- Fan, Xiaolian, Huiwen Zhang, Sunqu Zhang, Richard D. Bagshaw, Michael B. Tropak, John W. Callahan, and Don J. Mahuran. 2006. 'Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C)', *The American Journal of Human Genetics*, 79: 738-744.
- Fedele, A. O., and J. J. Hopwood. 2010. 'Functional analysis of the HGSNAT gene in patients with mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C Syndrome)', *Hum Mutat*, 31: E1574-1586.

- Ferrante, Paola, Silvia Messali, Germana Meroni, and Andrea Ballabio. 2002. 'Molecular and biochemical characterisation of a novel sulphatase gene: Arylsulfatase G (ARSG)', *European journal of human genetics*, 10.
- Fraldi, Alessandro, Kim Hemsley, Allison Crawley, Alessia Lombardi, Adeline Lau, Leanne Sutherland, Alberto Auricchio, Andrea Ballabio, and John J. Hopwood. 2007. 'Functional correction of CNS lesions in an MPS-IIIa mouse model by intracerebral AAV-mediated delivery of sulfamidase and SUMF1 genes', *Human molecular genetics*, 16: 2693-2702.
- Frankenburg, William K., Josiah Dodds, Philip Archer, Howard Shapiro, and Beverly Bresnick. 1992. 'The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test', *Pediatrics*, 89: 91-97.
- Fraser, J., J. E. Wraith, and M. B. Delatycki. 2002. 'Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians', *Clinical genetics*, 62: 418-421.
- Fu, H., L. Kang, J. S. Jennings, S. S. Moy, A. Perez, J. Dirosario, D. M. McCarty, and J. Muenzer. 2007. 'Significantly increased lifespan and improved behavioral performances by rAAV gene delivery in adult mucopolysaccharidosis IIIB mice', *Gene therapy*, 14: 1065-1077.
- Gabrielli, Orazio, Gabriele Polonara, Luana Regnicolo, Valeria Petroni, Tommaso Scarabino, Giovanni V. Coppa, and Ugo Salvolini. 2004. 'Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses', *American journal of medical genetics Part A*, 125: 224-231.
- Greiner-Tollersrud Ole Kristian, Berg Thomas. 2000-2013. "Lysosomal Storage Disorders." In *Lysosomal Storage Disorders*. Austin (TX): Landes Bioscience.
- Guerrero, J. M., D. Pozo, J. L. Diaz - Rodriguez, F. Martinez - Cruz, and F. Vela - Campos. 2006. 'Impairment of the melatonin rhythm in children with Sanfilippo syndrome', *Journal of pineal research*, 40: 192-193.
- Halim, Nizar Ben, Nissaf Ben Alaya Bouafif, Lilia Romdhane, Rym Kefi Ben Atig, Ibtissem Chouchane, Yosra Bouyacoub, Imen Arfa, Wafa Cherif, Sonia Noura, and Faten Talmoudi. 2013. 'Consanguinity, endogamy, and genetic disorders in Tunisia', *Journal of community genetics*, 4: 273-284.
- Héron, Bénédicte, Yann Mikaeloff, Roseline Froissart, Guillaume Caridade, Irene Maire, Catherine Caillaud, Thierry Levade, Brigitte Chabrol, François Feillet, and Hélène Ogier. 2011. 'Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece', *American journal of medical genetics Part A*, 155: 58-68.
- Hopwood, John J. 2007. 'Sanfilippo syndrome: clinical genetic diagnosis and therapies.' in, *Lysosomal storage disorders* (Springer).
- Hopwood, John J., and Helen Elliott. 1981. 'The diagnosis of the Sanfilippo C syndrome, using monosaccharide and oligosaccharide substrates to assay acetyl-CoA: 2-amino-2-deoxy- α -glucoside N-acetyltransferase activity', *Clinica chimica acta*, 112: 67-75.
- Hunter, Charles. 1917. 'A rare disease in two brothers', *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 10: 104.

- Kamp, Jjp Van De, M. F. Niermeijer, K. Figura, and M. A. H. Giesberts. 1981. 'Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C)', *Clinical genetics*, 20: 152-160.
- Karasalihoğlu, Serap, Ercan Kırımı, Betül Biner, Ali Boz, and Hilal Bozdereli. 1997. 'Süt Çocuklarında Denver ve Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) Sonuçları ve Gelişimsel Gecikmelerin Değerlendirilmesinde Önemi', *Van Tıp Dergisi*, 4: 147-150.
- Karpova, E. A., Ya V. Voznyi, J. L. M. Keulemans, A. T. Hoogeveen, B. Winchester, I. V. Tsvetkova, and O. P. Van Diggelen. 1996. 'A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Sanfilippo disease type A (MPS IIIA)', *Journal of inherited metabolic disease*, 19: 278-285.
- Kılıç, Mustafa. 2011. 'Mukopolisakkaridoz tip VI hastalarında enzim replasman tedavisi sonuçları', Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Klein, Udo, Hans Kresse, and Kurt Von Figura. 1978. 'Sanfilippo syndrome type C: deficiency of acetyl-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase in skin fibroblasts', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 75: 5185-5189.
- Kresse, Hans. 1973. 'Mucopolysaccharidosis III A (Sanfilippo A disease): Deficiency of a heparin sulfamidase in skin fibroblasts and leucocytes', *Biochemical and biophysical research communications*, 54: 1111-1118.
- Kresse, Hans, Eduard Paschke, Kurt Von Figura, Walter Gilberg, and Walburga Fuchs. 1980. 'Sanfilippo disease type D: deficiency of N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase required for heparan sulfate degradation', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77: 6822-6826.
- Lee, Charies, Timothy E. Dineen, Mitchell Brack, John E. Kirsch, and Val M. Runge. 1993. 'The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging', *American journal of neuroradiology*, 14: 1285-1292.
- Lemonnier, Thomas, Stéphane Blanchard, Diana Toli, Elise Roy, Stéphanie Bigou, Roseline Froissart, Isabelle Rouvet, Sandrine Vitry, Jean Michel Heard, and Delphine Bohl. 2011. 'Modeling neuronal defects associated with a lysosomal disorder using patient-derived induced pluripotent stem cells', *Human molecular genetics*, 20: 3653-3666.
- Liebaers, Ingeborg, and Elizabeth F. Neufeld. 1976. 'Iduronate sulfatase activity in serum, lymphocytes, and fibroblasts—Simplified diagnosis of the Hunter syndrome', *Pediatric research*, 10: 733-736.
- Lin, Hsiang - Yu, Shuan - Pei Lin, Chih - Kuang Chuang, Dau - Ming Niu, Ming - Ren Chen, Fuu - Jen Tsai, Mei - Chyn Chao, Pao - Ching Chiu, Shio - Jean Lin, and Li - Ping Tsai. 2009. 'Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004', *American journal of medical genetics Part A*, 149: 960-964.
- Mabe, Paulina, Alf Valiente, Vivian Soto, Verónica Cornejo, and Erna Raimann. 2004. 'Evaluation of reliability for urine mucopolysaccharidosis screening by dimethylmethylene blue and Berry spot tests', *Clinica chimica acta*, 345: 135-140.
- Maeda, N., M. Ishii, K. Nishimura, and K. Kamimura. 2011. 'Functions of chondroitin sulfate and heparan sulfate in the developing brain', *Neurochemical research*, 36: 1228-1240.

- Mahalingam, K., S. Janani, S. Priya, E. M. Elango, and R. Maya Sundari. 2004. 'Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives', *The Indian Journal of Pediatrics*, 71: 29-32.
- Mahon, Louise Victoria, Michelle Lomax, Sheena Grant, Elaine Cross, Dougal Julian Hare, James Ed Wraith, Simon Jones, Brian Bigger, Kia Langford-Smith, and Maria Canal. 2014. 'Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III', *PLoS One*, 9: e84128.
- Malinowska, Marcelina, Fiona L. Wilkinson, Kia J. Langford-Smith, Alex Langford-Smith, Jillian R. Brown, Brett E. Crawford, Marie T. Vanier, Grzegorz Gryniewicz, Rob F. Wynn, and J. Ed Wraith. 2010. 'Genistein improves neuropathology and corrects behaviour in a mouse model of neurodegenerative metabolic disease', *PLoS One*, 5: e14192.
- Malm, Gunilla, Allan M. Lund, Jan - Eric Månsson, and Arvid Heiberg. 2008. 'Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence', *Acta Paediatr*, 97: 1577-1581.
- Marsh, Jane, and A. H. Fensom. 1985. '4 - methylumbelliferyl α - N - acetylglucosaminidase activity for diagnosis of Sanfilippo B disease', *Clinical genetics*, 27: 258-262.
- Mason, Kerry E., Peter J. Meikle, John J. Hopwood, and Maria Fuller. 2006. 'Characterization of sulfated oligosaccharides in mucopolysaccharidosis type IIIA by electrospray ionization mass spectrometry', *Analytical chemistry*, 78: 4534-4542.
- Matalon, Reuben, and Albert Dorfman. 1974. 'Sanfilippo A Syndrome SULFAMIDASE DEFICIENCY IN CULTURED SKIN FIBROBLASTS AND LIVER', *Journal of Clinical Investigation*, 54: 907.
- Matheus, M. Gisele, Mauricio Castillo, J. Keith Smith, Diane Armao, Diane Towle, and Joseph Muenzer. 2004. 'Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation', *Neuroradiology*, 46: 666-672.
- Matthew C. Micseny, Bryan Winchester. 2012. *Lysosomal Storage Disorders A Practical Guide* (Wiley-Blackwell: London).
- Mehta, Atul, Michael Beck, Aleš Linhart, Gere Sunder-Plassmann, and Urs Widmer. 2006. 'History of lysosomal storage diseases: an overview'.
- Meikle, P. J., A. M. Whittle, and J. J. Hopwood. 1995. 'Human acetyl-coenzyme A:alpha-glucosaminide N-acetyltransferase. Kinetic characterization and mechanistic interpretation', *Biochem J*, 308 (Pt 1): 327-333.
- Meikle, Peter J., Dallas J. Grasby, Caroline J. Dean, Debbie L. Lang, Michelle Bockmann, Alison M. Whittle, Michael J. Fietz, Henrik Simonsen, Maria Fuller, and Douglas A. Brooks. 2006. 'Newborn screening for lysosomal storage disorders', *Mol Genet Metab*, 88: 307-314.
- Meikle, Peter J., John J. Hopwood, Alan E. Clague, and William F. Carey. 1999. 'Prevalence of lysosomal storage disorders', *Jama*, 281: 249-254.
- Meyer, Ann, Kai Kossow, Andreas Gal, Chris Mühlhausen, Kurt Ullrich, Thomas Braulke, and Nicole Muschol. 2007. 'Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A)', *Pediatrics*, 120: e1255-e1261.

- Mohan, U. R., A. A. Hay, M. A. Cleary, J. E. Wraith, and R. G. Patel. 2002. 'Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders', *Acta Paediatr*, 91: 799-804.
- Moog, Ute, Ingrid Van Mierlo, Henny van Schrojenstein Lantman - de Valk, Leo Spaapen, Marian A. Maaskant, and Leopold M. G. Curfs. "Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems?" In, 293-301. Wiley Online Library.
- Moskot, Marta, Joanna Jakóbkiewicz-Banecka, Anna Kloska, Elwira Smolińska, Paweł Mozolewski, Marcelina Malinowska, Michał Rychłowski, Bogdan Banecki, Grzegorz Węgrzyn, and Magdalena Gabig-Cimińska. 2015. 'Modulation of expression of genes involved in glycosaminoglycan metabolism and lysosome biogenesis by flavonoids', *Scientific reports*, 5.
- Moskot, Marta, Sandro Montefusco, Joanna Jakóbkiewicz-Banecka, Paweł Mozolewski, Alicja Węgrzyn, Diego Di Bernardo, Grzegorz Węgrzyn, Diego L. Medina, Andrea Ballabio, and Magdalena Gabig-Cimińska. 2014. 'The phytoestrogen genistein modulates lysosomal metabolism and transcription factor EB (TFEB) activation', *Journal of Biological Chemistry*, 289: 17054-17069.
- Murata R, Nakajima S, Tanaka A. 1989. 'MR imaging of the brain in patients with mucopolysaccharidosis.', *AJNR Am J Neuroradiol*, 10: 1165-1170.
- Natowicz, Marvin R., M. Priscilla Short, Yu Wang, G. Richard Dickersin, Mark C. Gebhardt, Daniel I. Rosenthal, Katherine B. Sims, and Andrew E. Rosenberg. 1996. 'Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency', *New England Journal of Medicine*, 335: 1029-1033.
- Nidiffer, F. D., and T. E. Kelly. 1983. 'Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the Sanfilippo syndrome: an epidemiological study', *Journal of Intellectual Disability Research*, 27: 185-203.
- Nyhan W, Barshop B, Ozand P. 2005. 'Mucopolysaccharidoses.' in Barshop B Nyhan W, Ozand P. (ed.), *Atlas of Inherited Metabolic Diseases* (Oxford University Press).
- O'Brien, J. S. 1972. 'Sanfilippo syndrome: profound deficiency of alpha-acetylglucosaminidase activity in organs and skin fibroblasts from type-B patients', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 69: 1720-1722.
- Ouesleti, S., V. Brunel, H. Ben Turkia, H. Dranguet, A. Miled, N. Miladi, M. F. Ben Dridi, A. Lavoine, P. Saugier-veber, and S. Bekri. 2011. 'Molecular characterization of MPS IIIA, MPS IIIB and MPS IIIC in Tunisian patients', *Clinica chimica acta*, 412: 2326-2331.
- Öztop, D. B., ÖÖ Özcan, R. Uslu, and N. Erol. 2007. 'Mental And Developmental Assessment of Infants and Toddlers: Work of Infant Mental Health Unit', *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 14: 167-176.
- Palmieri, Giuseppe, Valeria Capra, Giovanna Romano, Michele D'Urso, Sandra Johnson, David Schlessinger, Phillip Morris, John Hopwood, Paola Di Natale, and Rosanna Gatti. 1992. 'The iduronate sulfatase gene: isolation of a 1.2-Mb YAC contig spanning the entire gene and identification of heterogeneous deletions in patients with Hunter syndrome', *Genomics*, 12: 52-57.

- Parenti, Giancarlo, Generoso Andria, and Andrea Ballabio. 2015. 'Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy', *Annual review of medicine*, 66: 471-486.
- Perkins, Kelly J., Sharon Byers, Gouri Yogalingam, Birgit Weber, and John J. Hopwood. 1999. 'Expression and characterization of wild type and mutant recombinant human sulfamidase implications for Sanfilippo (mucopolysaccharidosis IIIA) syndrome', *Journal of Biological Chemistry*, 274: 37193-37199.
- Perkins, Kelly J., Vivienne Muller, Birgit Weber, and John J. Hopwood. 2001. 'Prediction of Sanfilippo phenotype severity from immunoquantification of heparan-N-sulfamidase in cultured fibroblasts from mucopolysaccharidosis type IIIA patients', *Mol Genet Metab*, 73: 306-312.
- Pinto, Rui, Carla Caseiro, Manuela Lemos, Lurdes Lopes, Augusta Fontes, Helena Ribeiro, Eugénia Pinto, Elisabete Silva, Sónia Rocha, and Ana Marcão. 2004. 'Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal', *European journal of human genetics*, 12: 87-92.
- Piotrowska, Ewa, Joanna Jakóbkiewicz-Banecka, Sylwia Barańska, Anna Tylki-Szymańska, Barbara Czartoryska, Alicja Węgrzyn, and Grzegorz Węgrzyn. 2006. 'Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses', *European journal of human genetics*, 14: 846-852.
- Piotrowska, Ewa, Joanna Jakóbkiewicz-Banecka, Anna Tylki-Szymanska, Anna Liberek, Agnieszka Maryniak, Marcelina Malinowska, Barbara Czartoryska, Ewa Puk, Anna Kloska, and Tomasz Liberek. 2008. 'Genistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients', *Current Therapeutic Research*, 69: 166-179.
- Poorthuis, Ben J. H. M., Ron A. Wevers, Wim J. Kleijer, Johanna E. M. Groener, Jan G. N. de Jong, Sonja van Weely, Klary E. Niezen-Koning, and Otto P. van Diggelen. 1999. 'The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands', *Human genetics*, 105: 151-156.
- Raiz, Julija, Annette Damert, Sergiu Chira, Ulrike Held, Sabine Klawitter, Matthias Hamdorf, Johannes Löwer, Wolf H. Strätling, Roswitha Löwer, and Gerald G. Schumann. 2011. 'The non-autonomous retrotransposon SVA is trans-mobilized by the human LINE-1 protein machinery', *Nucleic acids research: gkr863*.
- Rasalkar, D. D., W. C. W. Chu, J. Hui, C. M. Chu, B. K. Paunipagar, and C. K. Li. 2014. 'Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine', *The British Journal of Radiology*.
- Rathmann, Michaela, Susanna Bunge, Michael Beck, Hans Kresse, Anna Tylki-Szymanska, and Andreas Gal. 1996. 'Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): mutation "hot spots" in the iduronate-2-sulfatase gene', *American journal of human genetics*, 59: 1202.
- Roberts, Ainslie L. K., Matthew H. Rees, Sonja Klebe, Janice M. Fletcher, and Sharon Byers. 2007. 'Improvement in behaviour after substrate deprivation therapy with rhodamine B in a mouse model of MPS IIIA', *Mol Genet Metab*, 92: 115-121.

- Roberts, Ainslie L. K., Belinda J. Thomas, Ashley S. Wilkinson, Janice M. Fletcher, and Sharon Byers. 2006. 'Inhibition of glycosaminoglycan synthesis using rhodamine B in a mouse model of mucopolysaccharidosis type IIIA', *Pediatric research*, 60: 309-314.
- Robertson, Daniel A., David F. Callen, Elizabeth G. Baker, C. Phillip Morris, and John J. Hopwood. 1988. 'Chromosomal localization of the gene for human glucosamine-6-sulphatase to 12q14', *Human genetics*, 79: 175-178.
- Rohrbach, Marianne, and Joe T. R. Clarke. 2007. 'Treatment of Lysosomal Storage Disorders', *Drugs*, 67: 2697-2716.
- Rozaklis, Tina, Helen Beard, Sofia Hassiotis, Antony R. Garcia, Matthew Tonini, Amanda Luck, Jing Pan, Justin C. Lamsa, John J. Hopwood, and Kim M. Hemsley. 2011. 'Impact of high-dose, chemically modified sulfamidase on pathology in a murine model of MPS IIIA', *Experimental neurology*, 230: 123-130.
- Ruijter, G. J. G., M. J. Valstar, Jiddeke M. van de Kamp, R. M. Van der Helm, Stéphanie Durand, O. P. Van Diggelen, R. A. Wevers, B. J. Poorthuis, A. V. Pshezhetsky, and F. A. Wijburg. 2008. 'Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands', *Mol Genet Metab*, 93: 104-111.
- Sanfilippo, Sylvester J., Robert Podosin, Leonard Langer, and Robert A. Good. 1963. 'Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type)', *The Journal of Pediatrics*, 63: 837-838.
- Sardiello, Marco, Michela Palmieri, Alberto di Ronza, Diego Luis Medina, Marta Valenza, Vincenzo Alessandro Gennarino, Chiara Di Malta, Francesca Donaudy, Valerio Embrione, and Roman S. Polishchuk. 2009. 'A gene network regulating lysosomal biogenesis and function', *Science*, 325: 473-477.
- Sarrazin, Stephane, William C. Lamanna, and Jeffrey D. Esko. 2011. 'Heparan sulfate proteoglycans', *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 3: a004952.
- Schmidt, Bernhard, Thorsten Selmer, Arnd Ingendoh, and Kurt von Figura. 1995. 'A novel amino acid modification in sulfatases that is defective in multiple sulfatase deficiency', *Cell*, 82: 271-278.
- Scott, Hamish S., Lianne Blanch, Xiao-Hui Guo, Craig Freeman, Annette Orsborn, Elizabeth Baker, Grant R. Sutherland, C. Phillip Morris, and John J. Hopwood. 1995. 'Cloning of the sulphamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome', *Nature genetics*, 11: 465-467.
- Seto, Toshiyuki, Kinuko Kono, Kyoko Morimoto, Yuichi Inoue, Haruo Shintaku, Hideji Hattori, Osamu Matsuoka, Tsunekazu Yamano, and Akemi Tanaka. 2001. 'Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation', *Annals of Neurology*, 50: 79-92.
- Settembre, Carmine, and Andrea Ballabio. 2014. 'Lysosomal adaptation: how the lysosome responds to external cues', *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6: a016907.
- Shapiro, E., K. King, A. Ahmed, K. Rudser, R. Rumsey, B. Yund, K. Delaney, I. Nestrasil, C. Whitley, and M. Potegal. 2016. 'The Neurobehavioral Phenotype

- in Mucopolysaccharidosis Type IIIB: an Exploratory Study', *Mol Genet Metab Rep*, 6: 41-47.
- Shapiro, Elsa G., Igor Nestrasil, Alia Ahmed, Andrew Wey, Kyle R. Rudser, Kathleen A. Delaney, Robin K. Rumsey, Patrick A. J. Haslett, Chester B. Whitley, and Michael Potegal. 2015. 'Quantifying behaviors of children with Sanfilippo syndrome: The Sanfilippo Behavior Rating Scale', *Mol Genet Metab*, 114: 594-598.
- Sivakumur, P., and J. E. Wraith. 1999. 'Bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: a comparison of an early treated patient with his untreated sibling', *Journal of inherited metabolic disease*, 22: 849-850.
- Sorrentino, Nicolina Cristina, Luca D'Orsi, Irene Sambri, Edoardo Nusco, Ciro Monaco, Carmine Spampanato, Elena Polishchuk, Paola Saccone, Elvira De Leonibus, and Andrea Ballabio. 2013. 'A highly secreted sulphamidase engineered to cross the blood - brain barrier corrects brain lesions of mice with mucopolysaccharidosis type IIIA', *EMBO molecular medicine*, 5: 675-690.
- Sparrow, Sara S., David A. Balla, and Domenic V. Cicchetti. 2005. *Vineland-II adaptive behavior scales* (AGS Publishing).
- Sparrow, Sara S., and Domenic V. Cicchetti. 1985. 'Diagnostic uses of the vineland adaptive behavior scales', *Journal of Pediatric Psychology*, 10: 215-225.
- Stefansson, Steingrímur, David A. Chappell, Kelley M. Argraves, Dudley K. Strickland, and W. Scott Argraves. 1995. 'Glycoprotein 330/low density lipoprotein receptor-related protein-2 mediates endocytosis of low density lipoproteins via interaction with apolipoprotein B100', *Journal of Biological Chemistry*, 270: 19417-19421.
- Stenson, Peter D., Matthew Mort, Edward V. Ball, Katy Shaw, Andrew D. Phillips, and David N. Cooper. 2014. 'The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine', *Human genetics*, 133: 1-9.
- Tan, Seda. 2012. 'Üstün zeka düzeyindeki bir grup öğrencinin WISC-R profillerinin incelenmesi', *Yeni Tıp Dergisi*, 29: 170.
- Tardieu, Marc, Michel Zérah, Béatrice Husson, Stéphanie de Bournonville, Kumaran Deiva, Catherine Adamsbaum, Fanny Vincent, Michael Hocquemiller, Christine Broissand, and Valérie Furlan. 2014. 'Intracerebral administration of adeno-associated viral vector serotype rh. 10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with mucopolysaccharidosis type IIIA disease: results of a phase I/II trial', *Human gene therapy*, 25: 506-516.
- Ucar, Sema Kalkan, Burcu Ozbaran, Nagehan Demiral, Zeki Yuncu, Serpil Erermis, and Mahmut Coker. 2010. 'Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type III A and effect of Risperidone treatment on children and their mothers psychological status', *Brain and Development*, 32: 156-161.
- Valstar, M. J., G. J. G. Ruijter, O. P. Van Diggelen, B. J. Poorthuis, and F. A. Wijburg. 2008. 'Sanfilippo syndrome: a mini-review', *Journal of inherited metabolic disease*, 31: 240-252.

- Valstar, Marlies J., Hennie T. Bruggenwirth, Renske Olmer, Ron A. Wevers, Frans W. Verheijen, Ben J. Poorthuis, Dicky J. Halley, and Frits A. Wijburg. 2010. 'Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype', *Journal of inherited metabolic disease*, 33: 759-767.
- Valstar, Marlies J., Sanne Neijs, Hennie T. Bruggenwirth, Renske Olmer, George J. G. Ruijter, Ron A. Wevers, Otto P. van Diggelen, Ben J. Poorthuis, Dicky J. Halley, and Frits A. Wijburg. 2010. 'Mucopolysaccharidosis type IIIA: Clinical spectrum and genotype - phenotype correlations', *Annals of Neurology*, 68: 876-887.
- Voznyi, Ya V., E. A. Karpova, T. V. Dudukina, I. V. Tsvetkova, A. M. Boer, H. C. Janse, and O. P. van Diggelen. 1993. 'A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Sanfilippo disease C (MPS III C)', *Journal of inherited metabolic disease*, 16: 465-472.
- Walker, Robert, Kumar G. Belani, Elizabeth A. Braunlin, Iain A. Bruce, Henrik Hack, Paul R. Harmatz, Simon Jones, Richard Rowe, Guirish A. Solanki, and Barbara Valdemarsson. 2013. 'Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis', *Journal of inherited metabolic disease*, 36: 211-219.
- Wang, R. Y., O. A. Bodamer, M. S. Watson, W. R. Wilcox, and Acmg Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. 2011. 'Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals', *Genet Med*, 13: 457-484.
- Weber, B., L. Blanch, P. R. Clements, H. S. Scott, and J. J. Hopwood. 1996. 'Cloning and expression of the gene involved in Sanfilippo B syndrome (mucopolysaccharidosis III B)', *Hum Mol Genet*, 5: 771-777.
- White, Klane K., Lori A. Karol, Dustin R. White, and Susan Hale. 2011. 'Musculoskeletal manifestations of Sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis type III)', *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 31: 594-598.
- Wijburg, F. A., G. Wegrzyn, B. K. Burton, and A. Tylki-Szymanska. 2013. 'Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder', *Acta Paediatr*, 102: 462-470.
- Winchester, Bryan. 2012. *Lysosomal Storage Disorders A Practical Guide* (London).
- Wippermann, C. F., Michael Beck, Dietmar Schranz, Ralf Huth, I. Michel-Behnke, and B. K. Jüngst. 1995. 'Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses', *European journal of pediatrics*, 154: 98-101.
- Wolfe, Brian J., Farideh Ghomashchi, Tim Kim, Cynthia A. Abam, Martin Sadilek, Rhona Jack, Jerry N. Thompson, C. Ronald Scott, Michael H. Gelb, and Frantisek Turecek. 2012. 'New substrates and enzyme assays for the detection of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) types A, B, C, and D by tandem mass spectrometry', *Bioconjugate chemistry*, 23: 557-564.
- Xian, Xiaojie, Sandeep Gopal, and John R. Couchman. 2010. 'Syndecans as receptors and organizers of the extracellular matrix', *Cell and tissue research*, 339: 31-46.
- Xu, Ding, and Jeffrey D. Esko. 2014. 'Demystifying heparan sulfate-protein interactions', *Annual review of biochemistry*, 83: 129-157.

- Young, I. D., and P. S. Harper. 1982. 'Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases', *Archives of disease in childhood*, 57: 828-836.
- Yu, Y. Joy, Yin Zhang, Margaret Kenrick, Kwame Hoyte, Wilman Luk, Yanmei Lu, Jasvinder Atwal, J. Michael Elliott, Saileta Prabhu, and Ryan J. Watts. 2011. 'Boosting brain uptake of a therapeutic antibody by reducing its affinity for a transcytosis target', *Science Translational Medicine*, 3: 84ra44-84ra44.
- Zafeiriou, Dimitrios I., Persephone A. Savvopoulou-Augoustidou, Adrian Sewell, Freddie Papadopoulou, Maria Badouraki, Efi Vargiami, Nikos P. Gombakis, and George S. Katzos. 2001. 'Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B)', *Brain and Development*, 23: 385-389.
- Zhao, H. G., E. L. Aronovich, and C. B. Whitley. 1998. 'Genotype-phenotype correspondence in Sanfilippo syndrome type B', *Am J Hum Genet*, 62: 53-63.



8. EKLER

EK 1. Hasta Takip Formu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik EAH Pediatrik Genetik Bilim Dalı
Sanfilippo Sendromu (MPS-3) Hasta Takip Formu

MPS 3 Tip A B C D

Tarih:

Ad-Soyad:

Doğum Tarihi/Yaş: Cinsiyet:

Formun doldurulma zamanı:

Şimdiye kadar takibi mevcut mu? Nereden:

TANI

1)ENZİM ANALİZİ:

-- ENZİMATİK ANALİZ SONUÇ TARİHİ: ___ / ___ / _____

-- HANGİ LABORATUARDAN BAKILDIĞI:

-- ENZİMATİK AKTİVİTENİN NEREDEN BAKILDIĞI: LÖKOSİT / SERUM / FİBROBLAST

Hastanın Enzim Aktivite Sonucu:..... / Birim: Normal

Aralığı:.....

Kontrol Enzim Adı:.....

Kontrol Enzim Aktivite Sonucu:...../ Birim: Normal

Aralığı:.....

2)İDRAR GAG ANALİZİ:

-- ANALİZ SONUÇ TARİHİ:

-- DEĞER:...../ Birim:..... NORMAL:.....

Method:

-- NİTEL DOZ:

HEPARAN SÜLFAT:

DERMATAN SÜLFAT:

KONDROTİN SÜLFAT:

KERATAN SÜLFAT:

3)Mutasyon Analizi Sonuç:

AİLE ANAMNEZİ:

Annede Düşük: Ölü Doğum:

Ailede Başka Kalıtsal Hastalık:

Ailede Benzer Vaka:

Anne Baba Aynı Köyden mi:

Akrabalık Derecesi:

BABA ANAMNEZİ:

Doğum Tarihi/Yaş:

Sağlık Durumu:

ANNE ANAMNEZİ

Doğum Tarihi/Yaş:

Sağlık Durumu:

Doğum Yeri: Doğum Yeri:
ÖZGEÇMİŞ:
Antenatal: Enfeksiyon: 2'-3' test: OGTT:
Gebelikte Kanama, Düşük Tehdidi:
Gebelik Süresi:
Doğum Şekli:
Komplikasyonlar:
Doğumda: Kilo: Boy: BÇ:
Psikomotor Gelişim: Gülme: Baş Tutma: Oturma: Yürüme:
Diş: Kardeş/arkadaş geçimi: Davranış.
Geçirdiği Hastalıklar:
Hastaneye Yatış:
Operasyon:
Sık hastalık Geçirme:
İshal:
Uyku sorunları:
Fizik Muayene:
Kilo: Boy: BÇ:
Baş Boyun:
Cilt:
Solunum Sistemi:
Kardiyovasküler Sistem.
Gastro: hepatomegali: splenomegali:
Ekstremiteler:
Nörolojik Muayene:
Göz Konsültasyonu:
KBB Konsültasyonu:
SEMPTOM ÇİZELGESİ:
(Semptomun pozitifleştiği tarihi not ediniz. Semptomunuz negatifse tarih atmayınız.
Her muayenede semptomları tekrar değerlendiriniz.)
Semptom: İlk Değerlendirme Pozitifleşme tarihi

Boy < 2SD	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Baş Çevresi > 2SD	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Kaba Yüz Görünümü	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Hipertrikoz	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Hepatomegali	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Splenomegali	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Reküran Diyare	Evet	Hayır	Bilinmiyor
İnguinal Herni	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Umbilikal Herni	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Tekrarlayan Otit	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Operasyon	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Varsa Adı:			
Sağırılık	Evet	Hayır	Bilinmiyor
İletim tipi / Sensörinöral			
Dil Gelişiminde Gerileme	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Uyku Sorunu	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Davranış sorunu	Evet	Hayır	Bilinmiyor

Ajitasyon	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Agresivite	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Otizm	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Sedatif Tedavi	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Nöbet (bir kez)	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Tekrarlayan Nöbetler	Evet	Hayır	Bilinmiyor

Eklem Tutulumu: Büyük eklem	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Küçük Eklem	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Kifoz/ skolyoz	Evet	Hayır	Bilinmiyor

Diğer:

Desteksiz oturma	Var	Yok	negatifleşme tarih
Yürüme	Var	Yok	negatifleşme tarih
Yardımla Yürüme	Var	Yok	negatifleşme tarih
Dengesiz Yürüme	Var	Yok	negatifleşme tarih
Kendi kendine Beslenme	Var	Yok	negatifleşme tarih
Sonda İle Beslenme	Var	Yok	negatifleşme tarih
Yatağa Bağımlı	Var	Yok	negatifleşme tarih
Altını İslatma	Var	Yok	negatifleşme tarih
İzole Kelime Söyleme	Var	Yok	negatifleşme tarih
Cümle Kurma	Var	Yok	negatifleşme tarih
Dil Becerisinde Gerileme	Var	Yok	negatifleşme tarih
Normal Kognitif Fonksiyonlar	Var	Yok	negatifleşme tarih
Azalmış Kognitif Fonksiyonlar	Var	Yok	negatifleşme tarih
Çevreye Karşı İlgide Azalma	Var	Yok	negatifleşme tarih
Tanıma Becerisi Kaybı	Var	Yok	negatifleşme tarih

YAPILAN NÖROPSİKİYATRİK TESTLER:

TANISAL İŞLEMLER:

İlk Değerlendirme Tarihi

Kemik Grafi	Var	Yok
Dizostozis multiplex	Var	Yok
Vertebra Deformitesi	Var	Yok
Kranyel Görüntüleme	Var	Yok

MRG:

BT:

Beyaz Cevher Anomalisi	Var	Yok
Ventriküler Genişleme	Var	Yok
Sulkuslarda Genişleme	Var	Yok
Atrofi	Var	Yok

Elektroensafalogram Normal

Yavaş Dalga

Diken Dalga

Ekokardiyografi Normal

Valvulopati

Hipertrofik KM

Dilate Kardiyomiopati

Pulmoner Hipertansiyon

KOMPLİKASYONLAR:

Semptom:

(Semptom var ise pozitifleşme tarihi belirtiniz, yok ise yanına yok olarak belirtiniz)

İlk Değerlendirme/ Pozitifleşme Tarihi

Ev Kazaları

Algıda Azalma
İşitme cihaz Kullanımı
Epilepsi (ateşsiz)
Antiepileptik tedavi
Tremor/ Diskinezi
Hipertoni/Rijidite/Akinezi
Vazomotor problemler
(evetse tanımlayınız)
Periferik nöropati
Retinopati
Hidrocefali/ IKB Artışı
Kifoz/Skolyoz
Kalça Eklem Anomalisi
Kalp Yetmezliği/kapak problemi
Kardiyomiyopati
Arteriyel Hipertansiyon/Pulmoner HT

BAŞLANMIŞ OLAN SPESİFİK TEDAVİ

TEDAVİ TÜRÜ TARİH

TANIDAN 3 YIL SONRASI DEĞERLENDİRME

Desteksiz oturma
Yürüme
Kelime Söyleme
Cümle Kurma
Normal Dil
Gündüz Altına Kaçırma
Gece Altına Kaçırma
Ağızdan Beslenme
Yapılan Psikiatrik Değerlendirmeler
Okula Devam:

Yeni yapılan testler:

EK 2. Hasta Bilgilendirme ve Onam Formu:

Sayın Gönüllü,
Sizi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından yürütülen ‘Kliniğimizde 2000-2016 yılları arasında takip ettiğimiz Sanflippo Sendromlu hastaların tanı, biyokimyasal parametreler, tedavi ve klinik izlemlerinin değerlendirilmesi ve genetik danışma verilmesi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararınızı vermeden önce, araştırmanın neden yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıda verilen bilgileri dikkatlice okuyunuz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız bir durum varsa ve daha fazla bilgi isterseniz sormaktan çekinmeyiniz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formda gerekli yerler siz, doktorunuz ve kurumda çalışan bir görevli tanık tarafından doldurulacak ve bir kopyası saklamanız için size verilecektir. Bu araştırmada Sanflippo Sendromu tanısı almış hastalar detaylı olarak değerlendirilecektir. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Bilge Noyan tarafından takip edileceksiniz. Bu çalışmayı yapabilmek için polikliniğe başvurunuz sırasında çocuğunuzun ayrıntılı fizik muayenesi yapılacak, dosyanız incelenerek kimlik bilgileriniz belirtilmeden sadece daha önceden rutin poliklinik başvurularınız sırasında yaptığımız kan tahlilleri, radyolojik görüntüleme, konsültasyon sonuçları incelenecek bulgularınız bilgisayar ortamında ilgili hasta anket formuna kaydedilecektir. Çalışma için herhangi bir masraf söz konusu değildir, sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Alınan bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu durumda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Yine benzer şekilde bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı söz konusu olmayacaktır. Bu çalışma kapsamında 4 ay içinde 30 hasta toplanması planlanmaktadır. Bu çalışma ile biz Sanflippo Sendromu tanısı alan hastalarla ilgili, klinik bilgiyi toplayarak, hastaların tedavi ve eğitimlerinin düzenlenmesi için standart verilerin toplanmasıyla yapılması planlanan bilimsel çalışmalara bir altyapı sağlamayı hedefliyoruz. Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler izniniz olmadan başka herhangi bir üçüncü kurum ya da kişi ile paylaşılmayacaktır.

HASTA ONAM FORMU:

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz

konusu ‐‐ Kliniğimizde takip ettiğimiz Sanflippo Sendromlu hastaların tanı, biyokimyasal parametreler, tedavi ve klinik izlemlerinin değerlendirilmesi ve genetik danışma verilmesi ‐‐

adlı klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi



EK 3.

Hasta Numaraları	Dosya Numaraları
hasta1 3A	879
hasta2 3A	1650
hasta3 3A	1650
hasta4 3A	1845
hasta5 3A	2375
hasta6 3A	2474
hasta7 3B	1765
hasta8 3B	2175
hasta9 3B	2430
hasta10 3B	2270
hasta11 3B	2982
hasta12 3C	7
hasta13 3C	7
hasta14 3C	1060
hasta15 3C	1703
hasta16 3C	2176
hasta17 3C	2715
hasta18 3D	842

Hasta Numaraları

EK.4 Etik Kurul Onayı



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

<i>BAŞVURU BİLGİLERİ</i>	PROTOKOL KODU	09.2016.318
	PROJE ADI	Kliniğimizde 2000-2016 yılları arasında takip ettiğimiz Sanfilippo Sendromlu hastaların tanı, biyokimyasal parametreler, tedavi ve klinik izlemlerinin değerlendirilmesi ve genetik danışma verilmesi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof.Dr.Huriye Nursel ELÇİOĞLU

<i>KARAR BİLGİLERİ</i>	Tarih : 06 /05/ 2016
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin yenilenmesi gerekmektedir.

<i>ÜYELER</i>					
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Atıla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Tülay GÜRAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Yrd.Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var - Yok	<input type="checkbox"/> Evet <input checked="" type="checkbox"/> Hayır	