

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

**MOLEKÜLER YA DA ENZİMATİK ANALİZ İLE  
MUKOPOLİSAKKARİDOZ TANISI ALMIŞ  
OLGULARDA BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM  
TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma ÖZAK BATIBAY**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ**

**ANKARA  
Ocak 2016**

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

**MOLEKÜLER YA DA ENZİMATİK ANALİZ İLE  
MUKOPOLİSAKKARİDOZ TANISI ALMIŞ  
OLGULARDA BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM  
TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Fatma ÖZAK BATIBAY**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
01/2015-34 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA  
Ocak 2016**

**KABUL VE ONAY****T.C.****GAZİ ÜNİVERSİTESİ****TIP FAKÜLTESİ**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi:../../2015****BASKAN****İmza****Unvanı, Adı ve Soyadı****Gazi Üniversitesi****ÜYE****İmza****Unvanı, Adı ve Soyadı****ÜYE****İmza****Unvanı, Adı ve Soyadı****ÜYE****İmza****Unvanı, Adı ve Soyadı****ÜYE****İmza****Unvanı, Adı ve Soyadı**

## TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde bana her türlü yardım ve desteği sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ'ye, tezimin konu ve içeriğinin şekillenmesinde yardımını esirgemeyen Çocuk Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. A. Sevcan BAKKALOĞLU EZGÜ'ye, tezimin biyokimyasal analizlerindeki desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU'na ve başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aysun BİDECİ olmak üzere uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine,

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

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

O büyük sevgisi, güveni, sabrı, inancı ve güzel kalbi için, tezimin her aşamasındaki büyük yardımı ve emeği için eşim Mustafa BATIBAY'a,

Ve varlığıyla, tek bir 'anne' sözcüğüyle hayatımı ve mesleğimi anlamlandırdığı için canım oğlum Akif Kaan BATIBAY'a TEŞEKKÜR EDERİM.

**Dr. Fatma ÖZAK BATIBAY**

## İÇİNDEKİLER

|                                                   |            |
|---------------------------------------------------|------------|
| <b>KABUL VE ONAY .....</b>                        | <b>i</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR.....</b>                              | <b>ii</b>  |
| <b>İÇİNDEKİLER.....</b>                           | <b>iii</b> |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                           | <b>v</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>                      | <b>vi</b>  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>                      | <b>vii</b> |
| <b>1. GİRİŞ.....</b>                              | <b>1</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>                    | <b>5</b>   |
| 2.1. TANIM .....                                  | 5          |
| 2.2. TARİHÇE .....                                | 10         |
| 2.3. KALITIM VE EPİDEMİYOLOJİ .....               | 11         |
| 2.4. MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİPLERİ .....             | 11         |
| 2.4.1. MPS Tip I.....                             | 11         |
| 2.4.1.1. MPS IH (HURLER HASTALIĞI) .....          | 12         |
| 2.4.1.2. MPS IH/IS (HURLER SCHEIE HASTALIĞI)..... | 13         |
| 2.4.1.3. MPS IS (SCHEIE HASTALIĞI) .....          | 13         |
| 2.4.2. MPS II (HUNTER HASTALIĞI).....             | 14         |
| 2.4.3. MPS III ( SANFİLİPPO HASTALIĞI) .....      | 15         |
| 2.4.4. MPS IV (MORQUIO HASTALIĞI) .....           | 16         |
| 2.4.5. MPS VI (MAROTEAUX- LAMY HASTALIĞI).....    | 16         |
| 2.4.6. MPS VII (SLY HASTALIĞI).....               | 17         |
| 2.4.7. MPS IX (NATOWICZ HASTALIĞI) .....          | 17         |
| 2.5. TANI YÖNTEMLERİ.....                         | 18         |
| 2.6. TEDAVİ.....                                  | 19         |
| 2.6.1. Enzim Yerine Koyma Tedavisi.....           | 19         |

|                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli .....                                                          | 22        |
| 2.6.3. Gen Tedavisi .....                                                                          | 23        |
| 2.6.4. Diğer Tedavi Yöntemleri .....                                                               | 24        |
| 2.7. MUKOPOLİSAKKARİDOZLARDA BÖBREK<br>TUTULUMU .....                                              | 24        |
| 2.7.1. Böbrek Erken Hasar Biyogöstergeleri .....                                                   | 26        |
| 2.7.1.1. Sistatin C .....                                                                          | 27        |
| 2.7.1.2. Nötrofil Gelatinase-Associated Lipocalin<br>(NGAL) .....                                  | 28        |
| 2.7.1.3. N-Asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG) .....                                                | 30        |
| 2.7.1.4. Kidney Injury Molekül (KIM-1) .....                                                       | 31        |
| <b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>                                                                 | <b>32</b> |
| 3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI .....                                                               | 32        |
| 3.2. LABORATUVAR İNCELEMELERİ .....                                                                | 32        |
| 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                                                                    | 34        |
| 3.4. ETİK KURUL ONAYI .....                                                                        | 35        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                                                                           | <b>36</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                                                                           | <b>44</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                                                                           | <b>48</b> |
| <b>7. ÖZET .....</b>                                                                               | <b>51</b> |
| <b>8. SUMMARY .....</b>                                                                            | <b>53</b> |
| <b>9. KAYNAKLAR .....</b>                                                                          | <b>55</b> |
| <b>10. EKLER .....</b>                                                                             | <b>75</b> |
| Ek 1: Mukopolisakkaridoz Tanılı Hastalarda Böbrek ve Üriner<br>Sistem Tutulumu Çalışma Formu ..... | 75        |
| Ek 2: Etik Kurul Onay Belgesi .....                                                                | 76        |
| <b>11. ÖZGEÇMİŞ .....</b>                                                                          | <b>80</b> |

## KISALTMALAR

|              |                                         |
|--------------|-----------------------------------------|
| <b>ABH</b>   | : Akut Böbrek Hastalığı                 |
| <b>BUN</b>   | : Kan Üre Nitrojeni                     |
| <b>CA</b>    | : Kalsiyum                              |
| <b>DNA</b>   | : Deoksiribonükleik Asit                |
| <b>DS</b>    | : Dermatan Sülfat                       |
| <b>FENa</b>  | : Fraksiyone Sodyum Ekskresyonu         |
| <b>GAG</b>   | : Glikozaminoglikan                     |
| <b>GFR</b>   | : Glomerül Filtrasyon Hızı              |
| <b>HS</b>    | : Heparan Sülfat                        |
| <b>HSCT</b>  | : Hematopoetik Kök Hücre Nakli          |
| <b>KS</b>    | : Keratan Sülfat                        |
| <b>K</b>     | : Potasyum                              |
| <b>KIM-1</b> | : Böbrek Hasar Molekülü-1               |
| <b>KR</b>    | : Kreatinin                             |
| <b>MPS</b>   | : Mukopolisakkaridoz                    |
| <b>NA</b>    | : Sodyum                                |
| <b>NAG</b>   | : N-Asetil-Beta-D-Glukozaminidaz        |
| <b>NGAL</b>  | : Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin |
| <b>OR</b>    | : Otozomal Resesif                      |
| <b>P</b>     | : Fosfor                                |
| <b>TRP</b>   | : Tübüler Fosfor Reabsorpsiyonu         |
| <b>XB</b>    | : X'e bağlı genetik geçiş               |

## TABLOLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Mukopolisakkaridozların Moleküler ve Biyokimyasal Özellikleri .....                                                                                          | 9  |
| <b>Tablo 2:</b> Mukopolisakkaridozların Klinik Özellikleri.....                                                                                                              | 10 |
| <b>Tablo 3:</b> Hasta ve kontrol gruplarında kan parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....                            | 37 |
| <b>Tablo 4:</b> Hasta ve kontrol gruplarında idrar parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....                          | 38 |
| <b>Tablo 5:</b> Hasta ve kontrol gruplarında sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin ortalama, minimum Ve maksimum değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması ..... | 39 |
| <b>Tablo 6:</b> Çalışma olgularında idrarda atılan aminoasit düzeylerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri .....                                                      | 40 |
| <b>Tablo 7:</b> Çalışma olgularında mukopolisakkaridoz tiplerine göre kan parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri.....                                      | 41 |
| <b>Tablo 8:</b> Tiplerine göre idrar parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri .....                                                                          | 42 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### **Sayfa No:**

|                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> Glikozaminoglikan Çeşitleri .....                                                                                       | 5  |
| <b>Şekil 2:</b> Heparan Sülfat ve Mukopolisakkaridoz yıkımında görev alan<br>enzimler ve eksikliklerinde ortaya çıkan hastalıklar ..... | 7  |
| <b>Şekil 3:</b> Hasta grubunda mukopolisakkaridoz tiplerinin dağılımı .....                                                             | 36 |

## 1. GİRİŞ

Mukopolisakkaridozlar bağ dokunun yapısal bileşikleri olan glikozaminoglikanları lizozom içinde parçalayan asit hidrolazların eksikliğine bağlı olarak gelişen çok sistem tutulumu ile karakterize kalıtsal hastalıklardır. Glikozaminoglikanların hücre içi birikimi, hücre, doku ve organlarda fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır (1).

Mukopolisakkaridozların (MPS) toplumda görülme sıklığı 3.5-4.5/100.000 arasındadır. Mukopolisakkaridozlar otozomal resesif geçiş gösterirken, sadece MPS tip II (Hunter sendromu) XB genetik geçiş gösterir. MPS tip III en sık görülen tipi olup, bunu MPS tip I ve tip II izler (2).

Etkilenmiş çocuklar genellikle doğum sırasında ve yenidoğan döneminde normal görünürler. Klinik bulgular 12. aydan sonra görülmeye başlar. Mukopolisakkaridozların genel klinik özellikleri kaba yüz görünümü, korneal bulanıklık, organomegali, kısa boy, eklem kontraktürleri, dizostozis multipleks, mental retardasyon, lökosit birikimleri sonucu vakuolizasyon ve mukopolisakkaridüri ile karakterizedir (2,3). Mukopolisakkaridozlarda dolaşım, solunum, gastrointestinal, üriner ve kas iskelet sistemi gibi birçok dokuda tutulum olduğu bilinmektedir. Ancak mukopolisakkaridozun böbrek ve üriner sistemde meydana getirdiği değişimleri gösteren araştırmalar birkaç olgu sunumu ve hayvan deneyleri ile sınırlıdır (3-7).

Literatürde, mukopolisakkaridozlu bazı olgularda postmortem dokularda ince iğne aspirasyon materyali alınarak yapılan ışık mikroskopisi incelemelerinde

glomerüllerde büzüşme, kapiller damarlarda kalınlaşma, mezengial alanda artış ve podositlerde granüler materyalin birikimine bağlı genişleme görülmüştür. Otopsi yapılarak alınan böbrek dokusunun incelenmesinde ise böbrek visseral epitelyum hücrelerinde şişlik ve vakuolizasyon görülmüştür. Podositlerde mukopolisakkarit birikimi kolloidal demir ve alcian mavisi ile boyama yapılarak gösterilmiştir (3). Bir çalışmada Morquio A sendromu (mukopolisakkaridoz tip IVA) tanısı ile doğumundan ölümüne kadar 20 yıl boyunca takip edilen hastanın otopsi materyalinin ışık mikroskopisi ile incelemesinde trakea, kemik iliği, kalp, akciğer, karaciğer ve böbrekte içerisinde birikmiş materyale bağlı genişlemiş histiositler ve vakuollü makrofajlar saptanmıştır. Bowman aralığında ve böbrek kapiller zarlarında bol miktarda mukopolisakkarit birikimi gözlenmiştir (4).

Bir hayvan çalışmasında alfa-N-asetilglukozaminidaz enzimi olmayan 28 fare 9 ay gözlemlendikten sonra yapılan gross otopsi, hematolojik, biyokimyasal ve idrar analizi ile histopatolojik incelemeler sonucunda mesanede genişleme, mesane duvarlarında gerilme ve gevşek görünüm ayrıca idrar hacminde artış ve idrar renginde koyulaşma saptanmıştır. Mesanenin en fazla etkilenen organ olduğu görülmüştür. Işık mikroskobunda mesane duvarında submukozal ödem, konjesyon ve inflamasyon, lamina propriada ödemle birlikte genişleme ve incelme, üretrada orta ve ciddi derecede mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (5).

Mukopolisakkaridoz tip I tanısı olan ve böbrek yetmezliği gelişen bir kedide böbrek dokusu incelenmiştir (6). Kan analizinde kan üre nitrojeni, kreatinin, fosfat, sodyum ve globülinlerde artma; makroskopik olarak böbreklerde

genişleme ve kesitlere bakıldığında şişlik; böbrek histopatolojisinde hücrenin çekirdeğini kenara iten sitoplazmik vakuollü çok miktarda makrofaj, tübüllerde genişleme ve proksimal tubuler epitel apikal fırçamsı sınırında silinme ve renal korteksin elektron mikroskopi ile incelenmesinde ciddi tübüler epitel vakuoler dejenerasyon saptanmıştır (6).

Mukopolisakkaridoz tip 1'li olgularda idrarda fazla miktarda heparan sülfat ve dermatan sülfat atıldığı bilinmektedir (7). Mukopolisakkaridoz tip 1'li kedi (7) ve farelerde (6) böbrek tübüler epitel hücrelerinde GAG'ların lizozomal birikimi saptanmıştır.

Böbrek hasarını göstermede en sık kullanılan biyogöstergeler kan üre nitrojeni ve kreatinindir. Ancak bu parametrelerin duyarlılığı yüksek değildir. Bu nedenle böbrek hasarını daha erken dönemde gösteren ve daha hassas olan böbrek erken hasar göstergeleri son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır (8).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda böbrekte oluşan hasarın gösterilmesinde Sistatin C, N-asetil-Beta-D-Glukozaminidaz (NAG), Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL), Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1) kullanılmaktadır. Sistatin C tüm çekirdekli hücrelerde sabit hızda üretilip atılan sistein proteaz inhibitörüdür. Glomerüllerden serbestçe filtre edildikten sonra proksimal tübülden tamamen reabsorbe edilir. Bu nedenle glomerül filtrasyon hızını, glomerül ve proksimal renal hasarı gösteren biyogöstergedir (9, 10-14). N-asetil-beta-D-glukozaminidaz proksimal tübülde bulunan lizozozmal bir enzimdir. Proksimal tübül nekrozu geliştiğinde erken yükselen biyogöstergedir (9). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin nötrofil ve epitel hücrelerinden (böbrekte proksimal tübül

hücrelerdinden) salınır. Akut böbrek hasarında belirgin derecede salınımı artan biyogöstergedir (13-20). Böbrek Hasar Molekülü-1 böbrek proksimal tübül hücrelerinde iskemik ve nefrotoksik hasar sonrası üretimi artan membran proteinidir (15, 20-24).

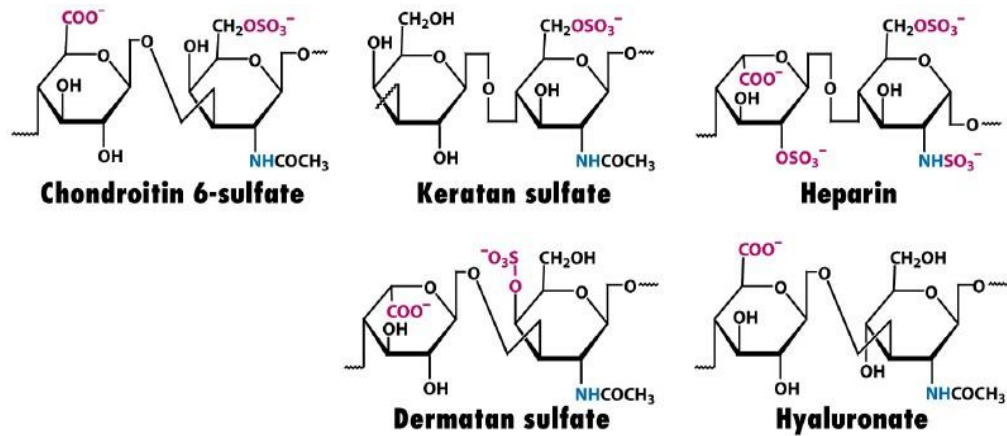
Bu tez çalışması ile Gazi Üniversitesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma bölümünde takip edilmekte olan mukopolisakkaridoz tanılı hastalarda böbrek ve üriner sistem tutulumunu kan ve idrar tetkikleri ve radyolojik yöntemleri kullanarak, ve elde edilen verileri kontrol grubu ile karşılaştırarak araştırmayı hedefledik. Elde edilecek verilerin, MPS hastalığının patofizyolojisine ışık tutması ve yeni araştırmalara kapı açması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TANIM

Mukopolisakkaridozlar bağ dokunun yapısal bileşikleri olan GAG'ları lizozom içinde parçalayan asit hidrolazların eksikliğine bağlı olarak gelişen çok sistem tutulumu ile karakterize kalıtsal hastalıklardır (1). Glikozaminoglikanlar tekrarlayan disakkarit ünitelerinin düz polimerlerinden oluşmuş heteropolisakkarit bileşiklerdir. Yapılarındaki üronik asitlerin karbonil grubundan ve sülfat gruplarından dolayı negatif yük taşıyan yapılardır. Glikozaminoglikanlar, ekstrasellüler alanın yapısal bileşenidir. Kollajen, elastin, fibronektin, laminin ve gelişme faktörleri gibi diğer proteinlerle etkileşirler. Dokuların turgoruna katkıda bulunur ve hücre göçünü kolaylaştırırlar. Korneal saydamlığı sağlar ve sklerada yapısal rol oynarlar. Antikoagülan olarak davranırlar ve plazma zarı bileşenidirler. Hücre yapışmasına ve hücre-hücre etkileşimine katılırlar (25).

Glikozaminoglikanlar kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, heparan sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat, heparin ve hyalüronandır (Şekil 1) (25).



**Şekil 1:** Glikozaminoglikan Çeşitleri

Kondroitin-4-sülfat ve kondritin-6-sülfat deride, kan damarlarında, bazı özel nöronlar içinde ve endotrekeal kemiklerin kalsifikasyon bölgesinde bulunur (25).

Dermatan sülfat hayvan dokularında yaygın olarak bulunmaktadır (12). Deri, kan damarları, tendonlar, kalp kapakçıkları, karaciğer, dalak, akciğerler ve sklerada bulunur. Sklerada bulunan dermatan sülfat gözün şeklinin korunmasını sağlamaktadır (25-28).

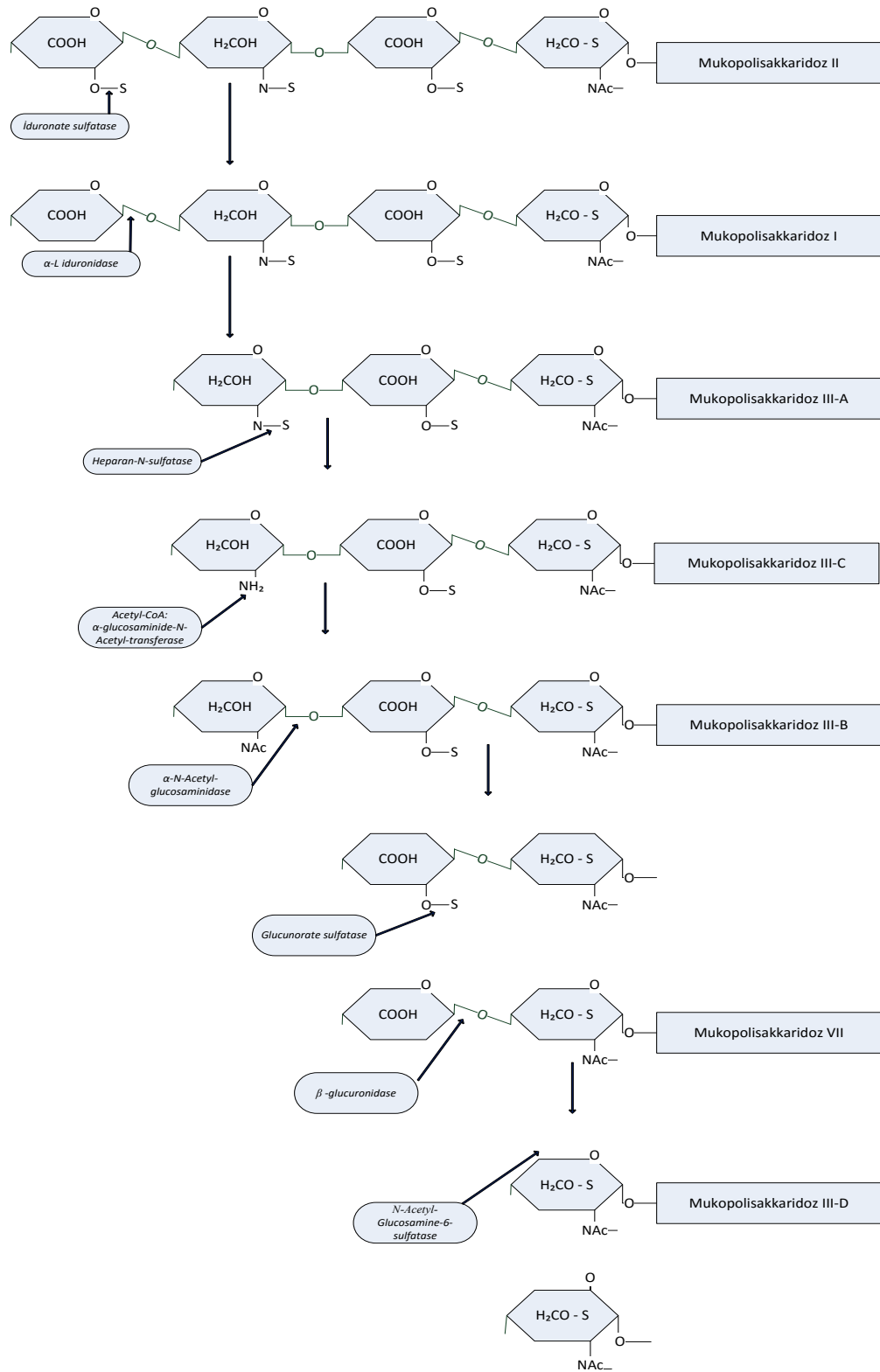
Heparin mast hücrelerinde, deri, karaciğer ve akciğerde bulunur. Vücutta antikoagülan görevi görür (25,26).

Heparan sülfat birçok hücre yüzeyinde bulunur. Hücre ve hücrelerarası bağlantılarda reseptör olarak görevlidir (26). Saçların uzamasında rol oynadığı düşünülmektedir (25).

Hyaluranik asit özellikle sinovial sıvı, gözün vitreus sıvısı ve bağ dokusunda bulunur. Embriyonik dokularda bulunan hyaluranik asitin hücre migrasyonunda, kıkırdakta bulunan hyaluronik asitin ise basınca olan dayanıklılığı arttırmada etkisi olduğu düşünülmektedir (25,26).

Keratan sülfatın özellikle damarlanmamış dokularda (kıkırdak, intervertebral diskler vb); kondroitin sülfatın ise oksijen açısından zengin, genç ve küçük dokularda fazla miktarda bulunduğu bildirilmiştir (25,29).

Glikozaminoglikanların yıkımında kullanılan lizozomal enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyona uğramış enzimlerin tamamen yokluğunda ya da azalmış aktivitesi nedeniyle yıkılamayan GAG'lar lizozomlar içerisinde birikir (2). Glikozaminoglikanların lizozomlar içerisinde birikimi hücre, doku ve organlarda fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır (1) ve hastalığın klinik radyolojik ve biyokimyasal anormalliklerinin ortaya çıkmasını sağlar (Şekil 2) (2) .



**Şekil 2:** Heparan Sülfat ve Mukopolisakkaridoz yıkımında görev alan enzimler ve eksikliklerinde ortaya çıkan hastalıklar

Etkilenen hidrolazın tipine bağılı olarak GAG'ların yıkımları ya tek tek ya da grup olarak aksayabilir. Heparan sülfat depolanması ile merkezi sinir sistemi tutulumu ve ilerleyici zihinsel yetersizlik; dermatan sülfat depolanması ile organ disfonksiyonu ve kemiklerde deformiteler; keratan sülfat depolanması sonucunda da özellikle kemiklerde patolojik bulgular ortaya çıkar (30).

Etkilenmiş bireyler ağır formlar dışında, genellikle doğum sırasında ve yenidoğan döneminde normal görünümündedir. Genellikle 12 aydan sonra klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Mukopolisakkaridozlar kronik, multisistem tutulumlu ve ilerleyici hastalıklardır (31).

Genel klinik özellikleri kaba yüz görünümü, korneal bulanıklık, organomegali, kısa boy, eklem kontraktürleri, dizostosis multipleks, mental retardasyon, lökosit birikimleri, mukopolisakkaridüri ile karakterizedir (2).

Mukopolisakkaridozlarda "dizostosis multipleks" denilen radyolojik değişiklikler görülür. Kraniyum genişlemiş ve uzamış (dolikosefali), kalvaryum kalınlaşmıştır. Sella "J" veya "bot" şeklinde görülebilir. Alt torasik ve üst lomber vertebra korpuslarında ön ve üst yüzlerinde hipoplazi, ön-arka yüzlerinde gagalaşma görülebilir. Hastalarda dorsal kifoz veya gibbus deformitesi gelişebilir. Kaburgalarda kalınlaşma ve kürek şeklinde bir görünüm oluşabilir. Metakarplarda proksimal çentiklenme ve distal genişleme sonucunda biberon görüntüsü oluşabilir. Humerus ve ulna alt uç açısındaki bozulmaya bağlı Madelung deformitesi görülebilir. Pelviste iliak kemik yelken şeklini almıştır, asetabulumda silinme ve ilerleyici koksa valga oluşabilir. Uzun kemikler kısalmış ve kalınlaşmış, kemikler içindeki medüller boşluklar genişlemiş olabilir. Dişlerde

hipoplazi gözlenebilir. Keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat depolanması ile belirlenen Morquio sendromunda grafilerde farklı bir örüntü olarak spondiloepifizyal displazilerdekine benzeyen bir platispondili gözlenir (32-33).

Mukopolisakkaridozlar eksik olan parçalayıcı enzime göre yedi tipe ayrılmaktadır. Ayrıca hastalığı belirleyen araştırmacıların isimleriyle de anılmaktadırlar (34,35).

**Tablo 1:** Mukopolisakkaridozların Moleküler ve Biyokimyasal Özellikleri

| HASTALIK  | ÖZEL ADI         | KALITIM | GEN KROMOZOM             | EKSİK ENZİM                                          | ATILAN BİLEŞİK                                   |
|-----------|------------------|---------|--------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| MPS IH    | Hurler           | OR      | <i>IDUA</i><br>4p16.3    | $\alpha$ -L- iduronidaz                              | Dermatan sülfat Heparan sülfat                   |
| MPS IS    | Scheie           | OR      | <i>IDUA</i><br>4p16.3    | $\alpha$ -L- iduronidaz                              | Dermatan sülfat Heparan sülfat                   |
| MPS IH/IS | Hurler Scheie    | OR      | <i>IDUA</i><br>4p16.3    | $\alpha$ -L- iduronidaz                              | Dermatan sülfat Heparan sülfat                   |
| MPS II    | Hunter           | XR      | <i>IDS</i><br>Xq27.3-28  | İduronat sülfat sülfataz                             | Dermatan sülfat Heparan sülfat                   |
| MPS IIIA  | SanfilippoA      | OR      | <i>SGSH</i><br>17q25.3   | Heparan-S-sülfomidaz                                 | Heparan sülfat                                   |
| MPS IIIB  | SanfilippoB      | OR      | <i>NAGLU</i><br>17q21    | N-asetil- $\alpha$ -D-glukozaminidaz                 | Heparan sülfat                                   |
| MPS IIIC  | SanfilippoC      | OR      | <i>HGSNAT</i><br>8p11.21 | Asetil KoA: $\alpha$ glukozaminid N-asetiltransferaz | Heparan sülfat                                   |
| MPS IIID  | SanfilippoD      | OR      | <i>GNS</i><br>12q14      | N-asetilglukozamin-6-sülfataz                        | Heparan sülfat                                   |
| MPS IVA   | Morquio A        | OR      | <i>GALNS</i><br>16q24.3  | N-Asetil-galaktozamine-6-sülfataz                    | Keratan sülfat Kondroidin sülfat                 |
| MPS IVB   | Morquio B        | OR      | <i>GLBI</i><br>3p21.33   | $\beta$ - Galaktozidaz                               | Keratan sülfat                                   |
| MPS VI    | Maroteaux - Lamy | OR      | <i>ARSB</i><br>5q11-q13  | N-Asetil-galaktozamin-4-sülfataz (Arilsülfataz B)    | Dermatan sülfat                                  |
| MPS VII   | Sly              | OR      | <i>GUSB</i><br>7q21.11   | $\beta$ - glukuronidaz                               | Heparan sülfat, dermatan sülfat Kondritin sülfat |
| MPS IX    | Natowicz         | OR      | <i>HYALI</i><br>3p21.3   | Hyalürinidaz                                         | Keratan sülfat                                   |

**Tablo 2:** Mukopolisakkaridozların Klinik Özellikleri

| HASTALIK       | Korneal bulanıklık | Mental retardasyon | İskelet deformitesi | Hepatosplnomegali | Diğer Özellikleri                                 |
|----------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------------------------------------|
| Hurler         | +                  | +                  | +                   | +                 | Kaba yüz, kalp hastalığı, herni                   |
| Scheie         | +                  | -                  | +                   | -                 | Kaba yüz, eklem sertliği                          |
| Hurler-Scheie  | +                  | ±                  | +                   | +                 | Ara fenotip                                       |
| Hunter         | -                  | +                  | +                   | +                 | Kaba yüz, güç kaybı, saldırganlık                 |
| SanfilippoA-D  | -                  | +                  | +                   | ±                 | Hafif somatik belirtiler, ağır mental retardasyon |
| MorquioA       | +                  | ±                  | +                   | -                 | İleri kemik deformitesi, hipoplastik odontoid     |
| MorquioB       | +                  | ±                  | +                   | +                 | Hafif kemik deformitesi, hipoplastik odontoid     |
| Maroteaux-Lamy | -                  | -                  | +                   | ±                 | İleri kemik deformitesi, valvüler hastalık        |
| Sly            | +                  | +                  | +                   | +                 | Değişken                                          |

## 2.2. TARİHÇE

Kalıtsal metabolik hastalıklar, ilk kez 1901 yılında Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanmıştır (26). 1917 yılında Hunter iki erkek kardeşte X'e bağlı kalıtıma uyan MPS olgusunu tarif ederek yayınlamıştır (28,36,37). Hurler tarafından 1919 yılında iki erkek olguda pek çok deformitenin bulunduğu Hurler sendromunu tanımlanmıştır (37). Brante tarafından 1952 yılında bu hastalık tanımlamasına uyan bir çocuğun karaciğerinden alınan biyopsi ile o zamana kadar lipid depo hastalığı olarak kabul edilen bu hastalık grubuna MPS adı verilmiştir (38). Van Hoof, 1964 yılında elektron mikroskobu kullanarak MPS'ların lizozomal depo hastalıkları olduğunu göstermiştir (26,37). Mukopolisakkaridozlar 1965 yılında McKusick tarafından idrarla atılan mukopolisakkarit tipine, hereditör geçiş şekline ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (26,37). Neufeld ve arkadaşları farklı MPS tiplerinde bulunan eksik enzimleri saptamışlardır (26).

Neufeld ve arkadaşları Hurler ve Scheie sendromlu hastaları karşılaştırmış, bunların aynı genin değişik varyantları olduğunu bulmuşlar (31) ve sınıflamada Scheie için Tip V yerine, MPS Tip IS'yi kullanmaya başlamışlardır (31). McKusick ve Neufeld tarafında yapılan sınıflandırma günümüzde halen kullanılmaktadır (26).

### 2.3. KALITIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Mukopolisakkaridozların (MPS) toplumda görülme sıklığı 3.5-4.5/100.000 arasındadır. Mukopolisakkaridoz tip I, III, IV, VI ve VII otozomal resesif geçiş gösterirken, MPS tip II (Hunter sendromu) X'e bağlı geçiş gösterir. MPS tip III en sık görülen tipi olup, bunu MPS tip I ve tip II izler (2). Ülkemizde mukopolisakkaridozların insidansı ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde insidansın yüksek olduğu düşünülmektedir.

### 2.4. MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİPLERİ

#### 2.4.1. MPS Tip I

MPS tip I  $\alpha$ -L- iduronidaz enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkar. Hastalık  $\alpha$ -L- iduronidazın korunmuş aktivitesine bağlı olarak hastalığın en ağır formu olan Hurler'dan en hafif formu olan Scheie'ye kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Homozigot nonsense mutasyonlar hastalığın en ağır formunun oluşmasını sağlarken missense mutasyonlar sonucunda az miktarda da olsa korunmuş enzim aktivitesi sayesinde hastalığın hafif seyirli formları görülmektedir (2).

Enzim aktivitesindeki düşüklük, heparan sülfat ve dermatan sülfatın birikimine ve solunum, kalp, iskelet, göz, sinir sistemi ile ilgili çeşitli semptomlara yol açmaktadır (39).

MPS tip I belirtilerin tipine, şiddetine ve ilerleme hızına göre üç gruba ayrılmaktadır. En ağır tipi Hurler, en hafif seyreden tipi Scheie sendromu, şiddeti ikisinin arasında olan tipi ise Hurler- Scheie sendromu olarak adlandırılmaktadır (40).

#### 2.4.1.1. MPS IH (HURLER HASTALIĞI)

MPS tip I'in bu formu çoklu organ ve doku tutulumu ile ağır ve ilerleyici seyrederek genellikle 10 yaşa kadar ölümle sonuçlanır (2). Hurler sendromunda bebek doğumda genellikle normaldir, inguinal ya da umbilikal herni görülebilir. Yaşamın ilk yılında üst solunum yolu obstrüksiyonu ve enfeksiyonu ile sık otit görülürken, yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında boy kısalığı, iskelet deformiteleri, hepatosplenomegali, korneada bulanıklaşma ve dikkat çeken kaba yüz görünümü görülmeye başlar.

MPS tip I'deki kemik tutulumu dizostosis multipleks olarak adlandırılıp; kafatasında J sella, skafosefali, kostalarda genişleme, vertebralarda yassılaşma ve gagalaşma, metakarpal kemiklerde proksimal sivrileşme ve pelvis kemiklerinde yapısal bozukluk ile karakterizedir (31).

Kardiyak tutulum hastalığın tanısı konmadan başlayabilir ve genellikle mitral kapak tutulumu gözlenir. Kifoskolyoz ve organomegali restriktif akciğer hastalığı bulgularını arttırabilir. Hava yolu darlığı ve obstrüktif uyku apnesi önemli morbidite sebeplerindendir. Ağır ve kombine tipte işitme kaybı, dilin

büyük olması iletişim becerilerini kısıtlar ve zihinsel gelişime engel olur. Kornea bulanıklığı ilk yaşta fark edilebilir, glokom gelişebilir. Genellikle artmış kafa içi basıncı ile birlikte, komünikan hidrosefali gözlenir (39).

#### 2.4.1.2. MPS IH/IS (HURLER SCHEIE HASTALIĞI)

MPS IH/S Hurler ve Scheie arasında bir klinik formdur. Hastalık ilerleyici somatik tutulum, dizostosis mültepleks ile karakterizedir. Hafif zihinsel bozukluk ya da normale yakın zekada olabilirler. Bulguların ortaya çıkış yaşı 3-8 arasındadır. Yaşam süreleri erişkin yaşlara kadar uzanabilir (2). Mortalite genellikle ikinci ya da üçüncü dekada kalp tutulumuna bağlı olarak gelişir (31).

#### 2.4.1.3. MPS IS (SCHEIE HASTALIĞI)

MPS IS eklem sertliği, aort kapak hastalığı, korneal bulanıklık ve hafif dizostosis mültepleks ile karakterize MPS tip I' in hafif seyirli formudur. Klinik bulguların ortaya çıkması 5 yaş civarındadır ve hastalar genellikle 10-20 yaş arasında tanı almaktadır. Hastalarda eklem ve göz tutulumu görülmektedir. Genellikle normal zeka ve boy gelişimine sahiptirler. Sıklıkla karpal tünel sendromu gelişir. Korneal bulanıklık, glokom ve retina dejenerasyonu görülmektedir. Bazı hastalarda obstrüktif havayolu hastalığı nedeniyle uyku apnesi görülür ve trakeostomi ihtiyacı doğar. Aort kapak hastalığı sık görülmekte ve kapak değişim ameliyatı gerekebilmektedir (2, 31).

#### 2.4.2. MPS II (HUNTER HASTALIĞI)

Hunter Sendromu iduronat-2-sülfataz enzim eksikliği ile seyreden XB geçiş gösteren MPS tipidir (2). Hastalık esas olarak erkekleri etkilemekle birlikte otozomal, X-kromozom translokasyonu ve X- kromozom inaktivasyonuna bağlı az sayıda kız hastada da bildirilmiştir (2, 32). Glikozaminoglikanlardan dermatan ve heparan sülfat birikimi gözlenmektedir. Hastalığın ortaya çıkış semptomları, organ tutulumları ve hastalığın ilerleyişi farklı şekillerde görülebilir. Genel özellikleri yüz görünümünde kabalaşma, eklem ve kemik değişiklikleri, görme ve işitme sorunları ile akciğer ve kalp tutulumudur.

Hunter sendromunda sırtta, üst ekstremitelerde ve uyluğun dış yüzeylerinde, fildişi renginde, makülopapüler deri lezyonları görülebilir. Hastalar doğumda normal görünümde olup ağır formunda, genellikle 18 ay - 4 yaş arasında ilerleyici somatik ve nörolojik bulgular ortaya çıkmaya başlar. İleri evre tutulumu olan hastalarda, nörokognitif gerileme, öğrenme ve davranış problemleri ile motor gerileme eşlik edebilir. Hastalarda ağır retinal dejenerasyon karakteristiktir. Fakat korneal tutulum görülmez. Hastalarda otonom sinir sistemi tutulumu veya mukozal tutulumun neden olduğu düşünülen kronik ishal görülebilir. Tekrarlayan otitler ve ilerleyici işitme kaybı gözlenir. Artmış kafa içi basıncı ve hidrosefali, mevcut merkezi sinir sistemi bulgularını arttırır. Ölüm sıklıkla 10-15 yaşlarında, obstrüktif hava yolu hastalığı, kapak ve miyokard disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetersizliği sonucu olur (31).

Hafif tipinde benzer bulgular görülmekte ancak hastalık yavaş ilerleme göstermektedir. Eklem sertlikleri, hareket kısıtlılığı, karpal tünel sendromu, spinal

kanalda daralma, servikal miyelopati ile Scheie sendromuna benzerlik gösterir. Yaşam beklentileri hastalığın ilerleyişine bağlıdır. Ciddi tutulumu olanlarda ölüm ikinci dekadda gerçekleşirken, MPS tip II tanısı ile 60'lı yaşlarına kadar yaşayan hastalar bildirilmiştir (31, 43).

#### 2.4.3. MPS III ( SANFİLİPPO HASTALIĞI)

MPS tip III'ün dört alt tipi bulunmakta olup (A, B, C ve D) tümünde heparan sülfat katabolizmasında mevcuttur. Tip A'da heparan sülfataz, Tip B'de alfa-N-asetilglukozaminidaz, Tip C'de alfa-glukozaminid asetiltransferaz, Tip D'de N-asetilglukozamin-6-sülfataz eksik olan enzimlerdir. Hastalık esas olarak merkezi sinir sistemini etkileyen, diğer somatik bulguların genellikle hafif olduğu bir klinik tablo şeklindedir. MPS tip III'lü hastalarda dış görünüş diğer MPS'daki kadar karakteristik değildir. Belirtiler ilerleyicidir ve ortaya çıkış sırasına bağlı olarak evrelere ayrılır. Hastalıkla ilişkili davranış sorunları yaklaşık iki yaş civarında ortaya çıkar (34, 44).

Hastalığın ilk döneminde, etkilenen çocukta konuşma becerisinde gecikme ve yüz hatlarında değişiklikler görülmeye başlar. İlerleyen dönemde aşırı hareketlilik, huzursuzluk, uykusuzluk ve hareket güçlüğü ortaya çıkar. Hastaların çoğu ellerini ya da giysilerini çiğner. Zamanla konuşma ve anlama bozulur. Altı yaşına doğru çoğu hastada ileri düzeyde zekâ geriliği gelişir. On yaşına kadar hastalanan çocukların hareketleri çok kısıtlı hale gelir. Son evrede çocuk hareketsiz ve genel olarak uyaranlara yanıtsız hale gelir (24,44). Belirtilerin çoğu nörolojik bulgular olsa da bazı hastalarda ishal, karaciğer ve dalak büyümesi gibi belirtiler de görülebilir. Hastalığın başka bir fiziksel özelliği de saçların ve kılların sık ve kalın olmasıdır (45).

#### 2.4.4. MPS IV (MORQUIO HASTALIĞI)

MPS tip IV, N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz enzim eksikliği sonucu tip A ve  $\beta$ - galaktozidaz enzim eksikliği sonucu tip B olmak üzere 2 tipe ayrılmaktadır. Her iki tipte de keratan sülfat metabolizmasında bozukluk bulunmaktadır (2).

Hastalığın genel klinik özelliklerinde platispondili, kısa gövdeli boy kısalığı, kalça displazisi ve genu valgumun görüldüğü ağır iskelet displazisi, kaba yüz görünümü, eklem hipermobilitesi, kalp kapağı tutulumu, akciğer sorunları, uyku apnesi, hepatomegali, korneada bulanıklık, işitme kaybı ve diş gelişiminde bozukluk görülür. Atlantoaksiyal subluksasyona eşlik eden odontoid displazi, hastalarda akut ya da kronik spinal kord kompresyonuna yol açabilir. Bu nedenle posterior spinal füzyon ile üst servikal omurganın stabilize edilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Hastaların zekaları normal ya da normale yakındır. Eklem ve ligament gevşekliğine bağlı hiper mobil olmasına karşın kalça, diz, dirsek gibi büyük eklemlerde genellikle hareket kısıtlılığı görülür. Osteoporoz görülebilir (31, 46). Ağır vakalarda kalp kapak hastalığı, miyelopatiye bağlı paraliziler ve göğüs duvarı deformiteleri nedeniyle beklenen yaşam süreleri genellikle ikinci ve üçüncü dekatla sınırlıdır (47).

#### 2.4.5. MPS VI (MAROTEAUX- LAMY HASTALIĞI)

MPS tip VI ya da Maroteaux-Lamy hastalığı, N-asetilgalaktozamin 4-sülfataz enziminin eksikliği sonucu oluşur (2). Eklem ve iskelet tutulumları, kalp kapağı tutulumu, akciğer kapasitesinde azalma, hepatosplenomegali, işitme kaybı, sinüzit, otitis media, uykuda apne, karpal tünel sendromu, inguinal ve umbilikal herni ve korneada bulanıklaşma gözlenir (48). Servikal sinir sıkışması, komunikan

hidrosefali, optik sinir atrofi ve körlük görülebilir. Hastaların klinik bulguları MPS tip I'e benzemekle birlikte, nörolojik bulgular hafiftir ve zeka genellikle korunur. Çocukluk veya ağır form, adolesanda ortaya çıkan ara form, erişkinde ortaya çıkan hafif form olmak üzere 3 tipe ayrılmıştır (49).

#### 2.4.6. MPS VII (SLY HASTALIĞI)

MPS tip VII  $\beta$ -glukuronidaz enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır (2). Klinik bulgular Tip I'e benzerlik göstermekle beraber, çok değişken de olabilmektedir. En ağır klinik tablolardan biri non-immün hidrops fetalis olup in utero dönemde görülebilir (2, 67). Yenidoğan döneminden itibaren periferik yaymada lenfositlerde kaba granüllerin görülmesi dikkat çekicidir. Hastalarda, 3 yaşından itibaren başlayan hafif-orta zeka geriliği, kaba yüz görünümü, pektus karinatus, gibbus, hepatosplenomegali, umbilikal herni, korneal bulanıklık, kısa boy, eklem hareket kısıtlılığı görülür. Komünikan tipte hidrosefaliye rastlanabilir. Bazı hastalarda ilk bir yaşta sık pnömoni görülmüştür. Hastalar non-immün hidrops fetalisten, erişkin dönemde hafif bulguların rastlandığı tipe kadar değişen, geniş bir klinik spektrum gösterir (31, 50).

#### 2.4.7. MPS IX (NATOWICZ HASTALIĞI)

Hyaluronidaz eksikliği ile karakterize bu hastalık sadece bir olguda gösterilmiş olup bu olguda ileri derecede boy kısalığı ve bilateral periartiküler yumuşak doku kitleleri rapor edilmiştir. Eklem hareketleri ve zeka normal olup, her iki asetabulumda küçük erozyonlar gözlemlenebilir (2,51).

## 2.5. TANI YÖNTEMLERİ

Mukopolisakkaridozlu çocuklar doğumda genellikle normal görünümündedir. Klinik bulgular 12. aydan sonra görülmeye başlar. Ancak ailede MPS tanılı hasta varsa erken tanı koyulmasında yardımcı olabilir.

Mukopolisakkaridozlarda tanı koyulmasında aileden alınan hikaye, klinik bulgular, radyolojik inceleme, idrarda artmış GAG atılımı yol gösterici olur. Hastalığın ortaya çıkış yaşı, ağırlık derecesi ve klinik bulguları hastalığın tiplendirilmesine yardımcı olurken kesin tanı konması için enzim aktivitesi ve moleküler tanı yöntemleri kullanılır (31). İdrarda atılan GAG'larının değerlendirilmesi için değişik yöntemler kullanılmaktadır. Spot testler, türbidite testleri, spektrofotometrik testler ve yüksek rezolüsyonlu elektroforez yöntemi bunlardan birkaçıdır (52,53).

Spot idrarda atılan GAG'ların ölçümü kolay ve ucuzdur. Yanlış pozitif ve negatif sonuçlar gözlenebilir. 24 saatlik idrarda GAG ölçümü daha güvenilir bir yöntemdir (1). İdrarda atılan GAG düzeyinin yüksek bulunması bir mukopolisakkaridoz hastalığını düşündürülebilir ancak kesin tanı koydurmaz (53).

Mukopolisakkaridozlarda kesin tanı ve tiplendirme, enzim aktivitesi ölçümü ya da moleküler analiz ile yapılmaktadır. Olgun eritrositler dışında tüm hücrelerde lizozomal enzimler bulunduğundan, birçok hücreden enzim aktivitesi ölçülerek eksik olan enzim gösterilebilir. Enzimatik tanıda genellikle lökositler, fibroblast hücre kültürleri, serum veya plazma kullanılabilir (31). Tüm MPS tiplerinde, amniyotik sıvıda ve koryonik villüs hücre kültüründe enzim aktivitesi ölçülerek prenatal tanı konulması mümkündür. Koryonik villus hücreleri veya

hücre kültüründe enzim incelemesi ile Hunter sendromu dışındaki MPS’larda prenatal tanı hamileliğin ilk 3 ayında koyulabilmektedir. Koryonik villüs hücrelerinde  $\alpha$ -L- iduronidaz düşük düzeylerde bulunduğundan, MPS tip I’in prenatal tanısında problemlerle karşılaşmaktadır. Prenatal tanı için, amniyotik sıvıda GAG ölçümü de kullanılabilmektedir, ancak güvenilirliği tartışmalıdır. Ayrıca mutasyonu belirlenmiş ailelerde amniyotik sıvı veya koryonik villüs hücrelerinden izole edilen DNA örnekleriyle tanı konulabilir (53,54).

## 2.6. TEDAVİ

Mukopolisakkaridozlu hastaların tedavi planlaması yapılırken multidisipliner yaklaşım gözetilmelidir (1,53). Hastalar, MPS tanı ve takibinde deneyimi olan merkezler tarafından izlenmelidir. Enzim yerine koyma ve kemik iliği nakli tedavileri hastalar için yeni tedavi yöntemleridir. Mukopolisakkaridozlu hastalarda gelişen komplikasyonlara yönelik destekleyici tedaviler hastaların yaşam kalitesini arttırması sebebi ile önemini korumaktadır.

Destekleyici tedavi, genel sağlık kontrolü, fizik tedavi ve komplikasyonların tedavisini içermektedir. Mukopolisakkaridoz tipine göre sık rastlanan komplikasyonlar ve destekleyici tedavileri değişmektedir.

### 2.6.1. Enzim Yerine Koyma Tedavisi

Mukopolisakkaridozlarda enzim yerine koyma tedavisi, eksik olan enzimin dışarıdan düzenli olarak damar içi infüzyonla verilmesidir. Tedavide kullanılan enzim insan diploid hücrelerinden rekombinant DNA yöntemiyle üretilmektedir

(53). Enzim yerine koyma tedavisi MPS I (57), MPS II (55,59), MPS IVA (59,60) ve MPS VI (61-64) da uygulanabilmektedir.

Mukopolisakkaridoz tip I’de insan rekombinant “ $\alpha$ -L-iduronidase” enzimi ile tedavi uygulanmaktadır. Enzim tedavisi farklı yaş grupları ve farklı ağırlıkta semptomları olan hastalara kullanılmış olup çeşitli dokularda GAG depolanmasını azalttığı gösterilmiştir (41). Enzim tedavisi alan hastalarda organomegalinin azaldığı, eklem hareket açıklığı ve büyümenin düzeldiği, uyku apne ataklarının ve idrarda GAG atılımının azaldığı gösterilmiştir. Enzim kan beyin bariyerini geçmediğinden dolayı bilişsel ve diğer nörolojik fonksiyonlardaki bozulmayı engelleyememektedir. Bu yüzden tedavi hafif santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda kullanılmaktadır (2).

Mukopolisakkaridoz tip II’de rekombinant olarak üretilen “Idursulfase” enzim yerine koyma tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi sonrası hastalarda 6 dakika yürüme testi performansında artış, karaciğer ve dalak hacminde azalma görülmüştür. İdrar GAG atılımı 1 yıl içinde normale dönmüştür. İlaç genellikle iyi tolere edilmiş, yalnızca infüzyonla ilişkili alerjik reaksiyonlar ve ilaca karşı antikor oluşumu gibi yan etkiler görülmüştür. Yapılan bir çalışmada hastaların %47’sinde ilaca karşı antikor geliştiği tespit edilmiştir (41, 55,56).

Mukopolisakkaridoz tip IVA için rekombinan insan N-asetil-galaktozamin-6- sulfat sulfataz enzimi “Elosulfase alfa” kullanılmaktadır (65).

Enzim tedavisi verilen hastalarda 6 dakika yürüme test performansında artış ve idrarda atılan keratan sülfat miktarında azalma görülmüştür. Kısa dönem tedavi sonrası değerlendirme sonuçlarına göre işitme, ekokardiyografi, korneal bulanıklık,

alt ekstremitte uzun kemik boyutunda, 3 dakika merdiven çıkma testinde, solunum fonksiyon testlerinde, büyüme hızında değişiklik saptanmamıştır (66).

Mukopolisakkaridoz tip VI'da enzim yerine koyma tedavisi için, rekombinant olarak üretilen "Galsulfase" ile tedavinin güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (41). Tedavi alan hastalarda 6 ve 12 dakikalık yürüme testi, 3 dakikalık merdiven çıkma testi performansında artış ve idrar GAG atılımında azalma görülmüştür. Hastaların uzun dönemde tedavi sonuçlarına bakıldığında puberte ve büyüme üzerine pozitif etkileri olduğu, pulmoner fonksiyonları arttırdığı görülmüştür (63). Ülkemizde yapılan bir çalışmada enzim replasman tedavisinin avantajları arasında, fiziksel dayanıklılığın artması, idrar DS/KS düzeyinin azalması, az yan etki nedeniyle güvenli olması objektif olarak saptanmıştır. Ayrıca cilt altı dokuda yumuşama, üst solunum yolu enfeksiyon sıklığında azalma, el becerilerinde artış, boy ve büyüme hızında artış ve hayat kalitesinde artış subjektif olarak görülmüştür (67).

Mukopolisakkaridoz tip VII'de enzim yerine koyma tedavisi için, rekombinant insan  $\beta$ -glukoronidaz 12 yaşındaki bir hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Hastaya haftalık infüzyonlar halinde toplam 24 tedavi verilmiştir. Tedaviye başladıktan sonra dalak ve karaciğer boyutlarında hızlı bir azalma ve idrarda atılan GAG miktarında azalma görülmüştür. Tedavinin devamında hastanın akciğer fonksiyonlarında artış saptanmıştır. Tedavi başlangıcında oral alım sırasında aspirasyon sorunu olan hastanın tedavi bitiminde oral alımı tamamen normale dönmüştür. Uzun dönem tedavi sonuçları için araştırma halen devam etmektedir (68).

### 2.6.2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücre naklinin klinik sonuçları nakil yapılan yaş, hastalığın klinik evresi, donörün özelliği ve nakle hazırlık dönemine bağlıdır (65,69-75). HSCT 1980 yılından beri lizozomal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İlk olarak Hobbs tarafından MPS tip IH'de kullanılmıştır (72,76). MPS I'de yapılan sonraki çalışmalarda hastaların işitme, nörokognitif performans, eklem hareketi, psikomotor gerilik, kaba yüz görünümü, büyüme, pençe el ve somatik özelliklerinde iyileşme olduğu görülmüştür (77-79).

Ayrıca HSCT' nin MPS II, MPS VI ve MPS VII'li bazı olgularda hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı ve iyileşme sağladığı görülmüştür (69, 73-75, 80, 81).

Kemik iliği nakli için en uygun zamanın mukopolisakkarit depolanmasının daha az olduğu 24 aydan önceki dönem olduğu bildirilmektedir (76). MPS I hastalarında HSCT sonrası iskelet deformitelerinin gelişmeye devam ettiği görülmüştür. Nakil yapıldığı dönemdeki iskelet deformiteleri geri dönüşümsüzdür. Bu yüzden MPS I' nin ağır seyirli formlarında HSCT'nin doğumdan sonraki ilk birkaç ay içerisinde, kemik deformiteleri gelişmeden önce, yapılması önerilmektedir (65).

Nakil yapılmış MPS hastalarında birkaç aylık sürede idrar, beyin omurilik sıvısında GAG seviyeleri azalmış, periferik enzim aktiviteleri normal seviyeye dönmüştür. Karaciğerin elektron ve ışık mikroskopik incelemelerinde GAG depolanmalarının azaldığı görülmüştür (31).

Literatürde umblikal kord hücre naklinin graft versus-host hastalığı riskini azalttığı, engrafman başarı şansını arttırdığı belirtilmiştir (82). MPS VII'de nakil

farelerde denenmiş ve başarılı olduğu rapor edilmiştir (83). Ağır MPS tip II ve tip III'lü olgularda ise, somatik bulgulara kısmi düzelmeye neden olurken, nörolojik tutulumu etkili olmadığı için artık bu MPS tiplerinde önerilmemektedir (84). Staba ve arkadaşları 1995-2002 yılları arasında 20 MPS tip IH sendromlu hastaya, akrabalık bulunmayan vericilerden umbilikal kord kanı ile nakli gerçekleştirmiştir. Çalışmanın sonucunda 17 hastada tam kimerizm sağlanmış, normal periferik  $\alpha$ -L-iduronidaz aktivitesi saptanmıştır. Dokuz yüz günlük izlemde kronik graft-versus-host reaksiyonu hiç gözlenmemiş, beş vakada akut graft-versus-host reaksiyonu gözlenmiştir. Sağ kalım %85 olarak açıklanmıştır. Vakalarda somatik ve nörobilişsel fonksiyonlarda düzelme gözlenmiştir (79).

Tedavide önemli bir sorun yeterli engrafmanın sağlanamaması ve graft-versus-host hastalığıdır. Bu tedavi yöntemi her ne kadar doğal seyri değiştirse de küratif olmayabilir ve yapılan işlemin yüksek mortalitesi, hastaların dikkatlice seçilmesini ve işlem sonrası titiz bir izlemi gerektirir (31).

### 2.6.3. Gen Tedavisi

Gen tedavisi, adenovirüsler, retrovirüsler, lentivirüsler ve adeno ilişkili virüsler tarafından taşınan genlerin, hastalara aktarılmasının amaçlandığı yöntemdir. Hayvan deneylerinde viral vektörler aracılığı ile lizozomal enzimler santral sinir sistemi içerisinde verilmektedir. Ayrıca sleeping beauty transposon adı verilen plasmid tabanlı gen tedavisi yöntemi de hayvanlar üzerinde denenmektedir (86). Gen tedavisi ile, sinir hücresi gibi bölünmeyen hücrelere de gen aktarımını mümkün kılarak merkezi sinir sistemi hücrelerinin de tedavi

edilmesi planlanmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında merkezi sinir sistemi üzerinde birçok olumlu etkisi görülmüştür (85,86).

#### 2.6.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

Substrat sentezi inhibisyonu için flavonidler (genistein, kaempferol, daidzein) denenmiştir. Bunlar içerisinde en çok bilineni genisteindir. Genistein soya fasülyesi kökenlidir ve invitro deneylerde lizozomal GAG depolanmasını azalttığı gösterilmiştir. Bu etkisini epidermal büyüme faktörünün gen ekspresyonu üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ancak Sanfilippo'da tedavi amaçlı yüksek dozlara gereksinim olduğu hayvan modellerinde görülmüştür. Valstar ve arkadaşlarının düşük doz genistein ile insan üzerinde yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, idrar GAG atılımı ve plazma heparan sülfat düzeyinde azalma olmasına rağmen davranış sorunlarında azalma görülmemiştir (87).

Kloska ve arkadaşları 4 farklı flavonidin etkisini, invitro olarak MPS tip IIIA ve tip IIIB cilt fibroblastlarında, kontrol grubu ile denemiştir. Çalışmada apigenin, daidzein, kaempferol ve naringenin flavonidinleri kullanılmış, hepsinin GAG sentezini azalttığı, ancak özellikle daidzein ve kaempferolün istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (88).

### 2.7. MUKOPOLİSAKKARİDOZLARDA BÖBREK TUTULUMU

Mukopolisakkaridozlarda dolaşım, solunum, gastrointestinal, üriner ve kas iskelet sistemi gibi birçok dokuda tutulum olduğu bilinmektedir. Ancak

mukopolisakkaridozun böbrek ve üriner sistemde meydana getirdiği değişimleri gösteren araştırmalar birkaç olgu sunumu ve hayvan deneyleri ile sınırlıdır.

Hurler sendromu olan iki olgudan birinde postmortem dokularda ince iğne aspirasyon materyali alınarak yapılan ışık mikroskopisi incelemesinde glomerüllerde büzüşme, kapiller damarlarda kalınlaşma, mezengial alanda artış ve podositlerde granüler materyalin birikimine bağlı genişleme görülmüştür. İkinci olgunun otopsis materyalinde ise böbrek visseral epitelyum hücrelerinde şişlik ve vakuolizasyon görülmüştür. Podositlerin plazmasında mukopolisakkarit birikimi kolloidal demir ve alcian mavisi ile boyama yapılarak gösterilmiştir (89).

Japonya'da Morquio A sendromu tanısı ile doğumdan ölümüne kadar 20 yıl boyunca takip edilen hastanın otopsi sonuçları yayınlanmıştır. Otopsi materyalinin ışık mikroskopisi ile incelemesinde trakea, kemik iliği, kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek içerisinde birikmiş materyale bağlı genişlemiş histiositler ve vakuollü makrofajlar saptanmıştır. Bowman aralığında ve böbrek kapiller zarlarında bol miktarda mukopolisakkarid birikimi gözlenmiştir (4).

Alfa-N-asetilglukozaminidaz enzim eksikliği bulunan 28 fare 9 ay gözlemlendikten sonra gross otopsi yapılmıştır. Hematolojik, biyokimyasal parametreler ile idrar analizi ve histopatolojik incelemeler sonucunda farelerin mesanelerinde genişleme, mesane duvarlarında gerilme ve gevşek görünüm ayrıca idrar hacminde artış ve idrar renginde koyulaşma saptanmıştır.. Mesanenin en fazla etkilenen organ olduğu görülmüştür. Işık mikroskobunda mesane duvarında submukozal ödem, konjesyon ve inflamasyon, lamina propriada ödemle birlikte genişleme ve incelme, üretrada orta ve ciddi derecede mononükleer hücre

infiltrasyonu saptanmıştır. İdrar ve kan analizlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (6).

Mukopolisakkaridoz tip I tanısı olan bir kedide gelişen böbrek yetmezliği incelenmiştir. Kan üre nitrojeni, kreatinin, fosfat, sodyum ve globülinlerde artma; makroskopik olarak böbreklerde genişleme ve kesitlere bakıldığında şişlik; böbrek histopatolojisinde hücrenin çekirdeğini kenara iten sitoplazmik vakuollü çok miktarda makrofaj, tübüllerde genişleme ve proksimal tubuler epitel apikal fırçamsı sınırında silinme ve renal korteksin elektron mikroskopi ile incelenmesinde ciddi tübüler epitel vakuoler dejenerasyon saptanmıştır (7).

Mukopolisakkaridoz tip 1 ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda idrarda fazla miktarda heparan sülfat ve dermatan sülfat bulunmuştur (6). Mukopolisakkaridoz tip 1 olan kedi (7) ve farelerde (6) böbrek tübüler epitel hücrelerinde GAG'ların lizozomal birikimi saptanmıştır.

#### 2.7.1. Böbrek Erken Hasar Biyogöstergeleri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda böbrekte oluşan hasarın erken döneminde kan ve idrarda bazı biyogöstergelerin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Sistatin C, N-asetil Beta-D-Glukozaminidaz, Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin, Kidney Injury Molekül 1 bu amaçla kullanılan erken hasar biyogöstergelerinden birkaçıdır. Akut böbrek hasarını göstermek için kullanılan biyogöstergelerde aranan özellikler şu şekilde sıralanabilir:

- a) Akut böbrek hasarının alt tiplerini (prerenal, renal, postrenal ABH) ayırt edebilmeli,

- b) Akut böbrek hasarını etyolojik olarak değerlendirebilmeli (iskemi, toksinler, sepsis, kombine),
- c) Hastalığın ağırlığı ve prognozu hakkında yönlendirme yapılabilmesine olanak vererek tedavide yol gösterici olmalı,
- d) Akut böbrek hasarının seyri ve tedavinin etkinliği konusunda bilgi vermeli,
- e) Non-invaziv yöntemlerle elde edilebilen örneklerde çalışılabilmeli,
- f) Standart klinik laboratuvar yöntemleri ile kolay tespit edilebilmelidir.

#### 2.7.1.1. Sistatin C

Sistatin C, tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenen ve kan dolaşımına sabit hızda salınan bir sistein proteindir. Glomerüllerden filtre edilir, proksimal tübülüslerden tamamen geri emilir ve sekrete edilmez. Yaş, cinsiyet, ırk ya da kas kitlesi, kan sistatin C düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturmaz (90). Kronik böbrek hastalarında glomerül fonksiyonlarını kreatinine göre daha iyi yansıtır (91). Böbrek hasarını direkt yansıtmadığı için ABH derecesini tam olarak değil, glomerül filtrasyonunun etkilenme derecesi kadar gösterir. Sistatin C, tübülüs hasarı durumunda, tamama yakın olması gereken geri emilimindeki aksama nedeniyle, idrarda yüksek konsantrasyona ulaşır. Sistatin C, ABH seyrinde 12 saat sonra idrarda yüksek saptanabilir (11). Standart immunonefelometrik ölçüm yöntemine uyarlanmış olması nedeniyle kolay kullanılabilme ve akut böbrek hasarı etyolojisinden etkilenmeme gibi avantajları da bulunmaktadır. Steroid kullananlarda, sigara içenlerde, yüksek C reaktif protein varlığında ve tiroid

hastalıklarında, serum düzeyinin etkilendiği bildirilmektedir (92). İnflamasyon ve immun supressif tedavi almaları nedeniyle transplant böbreği olan hastalarda sistatin C ile tayin edilen GFH'nın, gerçek değerinden %19 daha fazla hesaplandığı bildirilmiştir (93).

#### 2.7.1.2. Nötrofil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

NGAL, 25 kDa ağırlığında nötrofillerde bulunan ve idrarda saptanabilen bir proteindir. Fizyolojik koşullarda gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve böbrekler gibi değişik dokulardan çok az miktarda salgılanır. İlk olarak insan nötrofil hücrelerinde gösterilmiştir. İnflamasyon sırasında mikroorganizmalara maruz kalan birçok dokuda ve hasarlı epitel hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. Örneğin akut bakteriyel enfeksiyon durumunda serumda, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalarının balgamında ve amfizem varlığında bronş sıvısında NGAL konsantrasyonları yükselir (94,95). Mikrobiyal çoğalmayı arttıran demir-siderofor kompleksini bağlayarak, oksidatif hasar oluşturarak konakçı savunmasında rol oynadığı düşünülmektedir (96,97). Böbreklerde distal tübülüslerde sentezi yapılırken, Henle kulpunun çıkan kalın kolundan ve kollektör tübülüslerden sekresyonu gerçekleşmektedir. Molekül boyutu küçük olduğu için glomerüllerden kolaylıkla filtre edilir ve büyük çoğunluğu megalin-bağımlı endositoz yoluyla proksimal tübülüslerden geri emilir (98). Akut böbrek hasarından kısa süre sonra NGAL'in yüksek düzeyde eksprese olduğu gösterilmiştir. NGAL indüksiyonu klasik renal hasar göstergelerinden (serum

kreatinin, idrar NAG ve  $\beta$ 2-mikroglobulin düzeyleri gibi) önce meydana gelmektedir (16,96,97,99).

Serum ve idrar NGAL düzeylerinin akut ve kronik böbrek hastalıklarının erken döneminde artan, duyarlı bir belirteç olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (100-102). Böbrek transplantasyonu, kardiyak cerrahi gibi iskemik ve ilaçlara bağlı nefrotoksik akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda yapılan çalışmalarda, ikinci saatten sonra kan ve idrar düzeylerinde anlamlı yükselme olduğu saptanmıştır (103). İdrar NGAL ölçümünün serumdakine göre ABH tanısında daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (17). NGAL üretimi renal epitel hasarı veya inflamasyonuna cevap olarak hızla artmaktadır. Doku düzeyindeki çalışmalarda NGAL proteininin renal iskemi (sepsis, hipovolemi, kalp yetmezliği), nefrotoksin maruziyeti (antibiyotik, sisplatin, bifosfonat, siklosporin, NSAİ, radyokontrast madde, hemoglobinüri, ACEİ), renal parankimal hasar (glomerülonefrit, minimal lezyon hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz, diabetik nefropati), hemolitik üremik sendrom, post-transplant rejeksiyon gibi durumlarda kan ve idrarın yanı sıra böbrek proksimal ve distal tübüllerinde biriktiği gösterilmiştir (104,105).

Fizyolojik NGAL ekspresyonunun olduğu, böbrek, karaciğer, süt kanalları, akciğer, trakea, ince barsak, kemik iliği, timus, prostat, makrofajlar, pankreas, periferik kan lökositleri ve endometrium gibi dokularda inflamasyon, infeksiyon ya da malign dönüşümlerin meydana gelmesi, kan ve idrarda NGAL düzeyini arttırmaktadır. Beyin, kalp, iskelet kası, dalak, testis, over ve kolon hücrelerinde ise sadece malign olaylarda üretilerek düzeyinin arttığı saptanmıştır (98).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda normal çocuklardaki serum NGAL ortalamaları 7.8 ng/ml ile 625.35 ng/ml gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmiştir (106-113).

#### 2.7.1.3. N-Asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG)

NAG renal proksimal tübülüslerin apikal yüz fırçası kenarında bulunan lizozomal bir enzimdir. Molekül ağırlığı 130.000-140.000 dalton gibi yüksek bir değer olduğundan glomerül bazal membranından geçemez ve idrarda oldukça sabit bir düzeyde bulunur. Bir yaşından küçük çocuklardaki NAG değerleri, bir yaş sonrası çocuklardaki değerlerden yüksek bulunmuştur. İdrarda artmış NAG atılımı, tübüler disfonksiyon ya da hasarın göstergesi olarak kabul edilir. Nefrotoksik böbrek hasarında, gecikmiş renal allograft fonksiyonunda, kronik glomerüler hastalıklar, diyabetik nefropati ve kardiyopulmoner bypass girişimleri sonrasında idrar NAG seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (114). İdrar NAG düzeyi serum kreatinin düzeyi artmadan 12 saat ile 4 gün önce artmaktadır. İlk başvuruda yüksek idrar NAG düzeyi ölçülen hastaların uzun dönem prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (115). Sağlıklı çocuklarda yapılan bir araştırmada idrar NAG/kreatinin oranının yaşamın ilk ayında en yüksek düzeyde olduğu, 1 yaşa kadar yüksek düzeyde devam edip sonraki yaşlarda azaldığı bildirilmiştir (116). Ayrıca romatoid artrit, bozulmuş glukoz toleransı, hipertiroidizm gibi klinik olarak ABH bulunmayan bazı durumlarda da idrar NAG düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir.

#### 2.7.1.4. Kidney Injury Molekül (KIM-1)

KIM-1 fizyolojik şartlarda böbrekte sentezlenmeyen ve idrarda saptanmayan bir transmembran proteindir (117). KIM-1, hücre dışı kısımda 6-sistein immunoglobulin-benzeri gövdeye sahip olup, proksimal tübülde az düzeyde eksprese edilmiştir (118,119). Hücre matriks etkileşiminde görevlidir (120). KIM-1, peritübüler interstitial hücrelerde ve iç medüller hücrelerde bulunmaz (121,122). KIM-1'in iskemik ve nefrotoksik hasar ve proksimal tübül hasarında idrara salınan duyarlı bir belirteç olduğu saptanmıştır (123,124). Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmada yüksek KIM-1 düzeylerinin, hastaların mortalite oranı ve diyaliz ihtiyacı ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve hastalığın prognozu üzerinde olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır (125). KIM-1, ilk iskemik etkidenden 12 saat sonra idrarda anlamlı oranda arttığı tesbit edilebilmiştir (120,126). KIM-1 tübül hasarının birinci gününde 5 katına kadar yükselebilen BUN ve serum kreatinin seviyeleri üçüncü günde yükselmektedir. Çok yüksek KIM-1 değerlerinin kötü prognoz kriteri olduğu gösterilmiştir (125-131).

İdrar KIM-1 seviyesinin, böbrek doku hasarı ile orantılı olarak da artma eğiliminde olduğu saptanmıştır. (117).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takip edilen mukopolisakkaridoz tanılı hastalarda böbrek ve üriner sistem tutulumunu araştırmaktır.

### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARI**

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında takip edilen enzimatik ya da moleküler yöntemler ile mukopolisakkaridoz tanısı almış 35 hasta ve 33 sağlıklı kontrol olgu alındı. Hastalar kontrol amacıyla Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniğe başvurdıklarında kendilerinden ya da yasal vasilerinden onam formu alınmasını takiben sosyodemografik bilgilerine yönelik anket uygulandı. Kontrol grubu ise herhangi bir nedenle Gazi Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniği ya da Genel Çocuk polikliniğine başvurup yapılan fizik inceleme ve laboratuvar incelemeleri sonunda hastalık saptanmayan 33 sağlıklı çocuktan oluşturuldu.

#### **3.2. LABORATUVAR İNCELEMELERİ**

Hastaların arşiv bilgilerinden kan üre nitrojeni, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, kan gazları, serum aldosteron düzeyi, plazma renin aktivitesi, C-reaktif protein, albumin; tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, 24 saatlik idrarda protein ve mikroalbumin, idrar aminoasitleri, idrar total mukopolisakkarid düzeyi, spot idrarda kalsiyum, fosfor, sodyum, kreatinin değerleri ile renal ultrasonografi bulguları elde edildi ve renal tübüler fosfor reabsorpsiyonu, glomerül filtrasyon hızı, fraksiyone sodyum atılımı hesaplandı.

Kontrol grubu çocukların daha önceden çalışılmış kan ve idrar laboratuvar sonuçları hastane kayıtlarından alınmış olup çalışılması planlanan böbrek hasar

biyogöstergeleri ve idrar mukopolisakkarit düzeyleri için serum ve idrar örnekleri laboratuvarda kalan numunelerden sağlanmıştır.

Erken böbrek hasar göstergelerinden NAG, NGAL ve KIM-1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun idrar örnekleri 10 mL idrar 10 dk 3000 devir ile sentrifuje edildi. Hücreden arındırılmış idrar 5 cc tüplerde -80°C'de saklandı. Elde edilen idrar örnekleri çalışmanın yapılacağı gün oda ısısında bekletildi.

NGAL, KIM-1 ve NAGase parametreleri YH-Biosearch (Shanghai, Çin) marka ELISA kitleri ve TECAN marka mikrolaka okuyucu kullanılarak çalışılmıştır. Kitlerin çalışma prosedürü, biyotin çift antikor sandwich ELISA metoduna dayanmaktadır. Mikrolakalar, ölçülecek parametrelere ait monoklonal antikorlarla kaplıdır ve numunelerde bulunan NGAL, KIM-1 ve NAGase ile birleşir. Biyotin ile işaretlenmiş antikorların ve Streptavidin-HRP'nin eklenmesiyle immün kompleks oluşur. İnkübasyondan sonra yıkama işlemi gerçekleştirilerek bağlanmamış olan moleküller uzaklaştırıldı. Yıkama sonrasında eklenen A ve B substratları sayesinde mavi renkli bileşik oluşumu sağlandı. Asit solüsyonunun eklenmesiyle reaksiyon durduruldu ve mikrolaka 450 nm dalga boyunda okundu. Standartlardan yararlanılarak oluşturulan grafik yardımıyla numunelerde bulunan madde miktarları hesaplandı. Konsantrasyon, absorbans ile doğru orantılıdır. Aynı idrar örneklerinden spektrofotometrik yöntemle spot kreatinin düzeyi çalışıldı. İdrar NGAL, KIM-1, ve NAG değerleri, idrar kreatini ile oranlanarak hesaplandı. Çalışma grubunun GFR değerleri Schwartz formülüne göre ( boy(cm) x 0,413) / kan kreatinin (mg/dl ) hesaplandı. Sistolik ve diastolik

kan basıncı değerleri yaşı ve boy persentiline çizelgesine bakılarak değerlendirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun verileri oluşturulan olgu formuna kaydedildi (Olgu formu ek-1).

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veri kayıt formlarındaki bilgiler bilgisayarda Microsoft Office Excel 2013 dosyasına kaydedildi. Araştırma verisi SPSS 15.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama ( $\pm$ ) standart sapma, ortanca (min;max), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. İstatistiksel yöntem olarak kategorik değişkenlerde Ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler arasında istatistiksel anlamlılıklar için Mann Whitney-U Testi ve Wilcoxon Testi istatistiksel yöntemler olarak kullanılmıştır. Ölçümle belirtilen değişkenlerin bağımsız değişken olarak kullanıldığı analizlerde normal dağılıma uyanlarda ise Student-t testi kullanılmıştır. Analizlerde ikiden fazla bağımsız grup değerlendirilirken Krussal-Wallis testi kullanılmıştır.

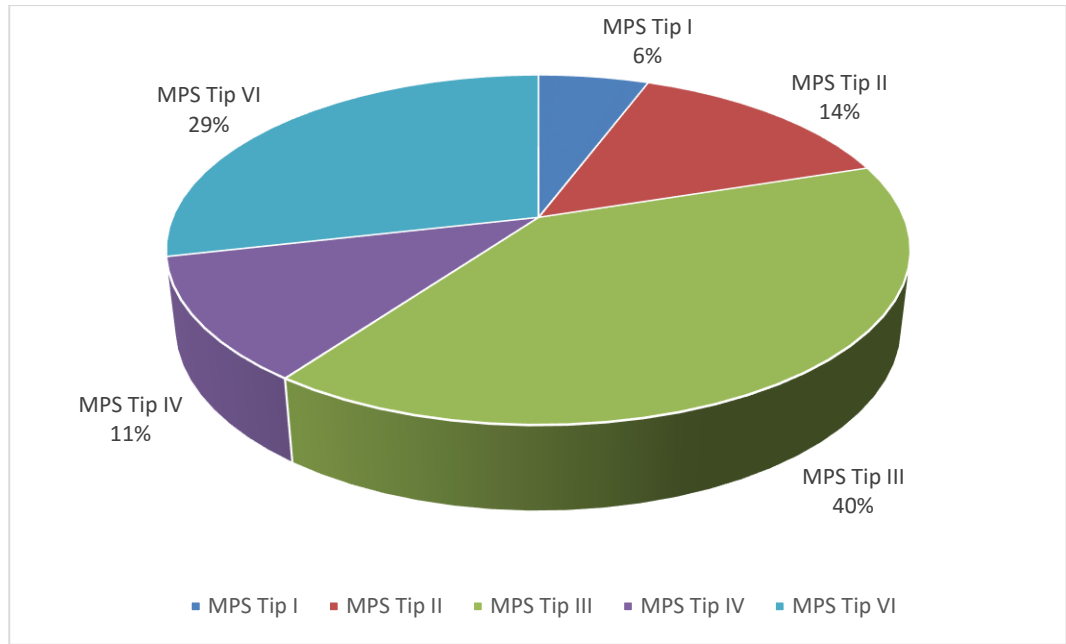
### **3.4. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışma Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Etik Kurul’unda 08/07/2015 tarihinde yapılan toplantıda onaylanmıştır (B.10.4.ism.4.06.68.49) (Etik Kurul onayı ek-2).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan mukopolisakkaridoz tanılı hasta grubu 35 olgudan ve kontrol grubu 33 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 12,14 (min:1-maks:27) yaş, kontrol grubunun yaş ortalaması 11,42 (min:4-maks:26) idi. Hasta grubunda 19 (%54,3) erkek, 16 (%45,7) kız bulunurken, kontrol grubunda 12 (%36,4) erkek, 21 (%63,6) kız bulunmaktadır.

Hasta grubunda 2 (%6) hasta MPS tip I, 5 (%14) hasta MPS tip II, 14 (%40) hasta tip MPS tip III, 4 (%11) hasta MPS tip IV, 10 (%29) hasta MPS tip VI tanısı ile takip edilmekteydi (Şekil 3).



**Şekil 3:** Hasta grubunda mukopolisakkaridoz tiplerinin dağılımı

Hasta grubunda 13 (%37,1) olgu enzim replasman tedavisi almakta iken 22 (%62,9) olgu enzim replasman tedavisi almıyordu.

Hasta ve kontrol grubunun kan parametreleri Tablo 3’de, idrar parametreleri Tablo 4’te verilmiştir.

**Tablo 3:** Hasta ve kontrol gruplarında kan parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması

|                           | <b>Hasta</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | <b>Kontrol</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | <b>p</b>  |
|---------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------|
| <b>BUN (mg/dL)</b>        | 11,3±3,4<br>(5,9-20,1)                   | 10,4±2,5<br>(5,6-15,6)                     | p =1,00   |
| <b>Kreatinin (mg/dL)</b>  | 0,42±0,19<br>(0,14-0,88)                 | 0,53±0,17<br>(0,23-0,99)                   | p = 0,003 |
| <b>Ürik asit (mg/dL)</b>  | 3,3±1,1<br>(1,5-6,2)                     | 3,7±0,9<br>(2,4-6,5)                       | p =0,03   |
| <b>Protein (g/dL)</b>     | 6,90±0,54<br>(5,90-8,00)                 | 6,97±0,47<br>(6,09-7,92)                   | p =0,6    |
| <b>Albumin (g/dL)</b>     | 4,38±0,34<br>(3,70-5,10)                 | 4,54±0,32<br>(3,80-5,20)                   | p =0,08   |
| <b>Na (mmol/L)</b>        | 139±2,9<br>(134-147)                     | 138±2,3<br>(134-144)                       | p =0,31   |
| <b>K (mmol/L)</b>         | 4,39±0,43<br>(3,60-5,33)                 | 4,52±0,39<br>(3,90-5,30)                   | p =0,27   |
| <b>Ca (mg/dL)</b>         | 9,58±0,43<br>(8,50-10,3)                 | 9,68±0,35<br>(8,80-10,4)                   | p =0,51   |
| <b>Cl (mmol/L)</b>        | 103±3,9<br>(90-111)                      | 101±2,3<br>(98-107)                        | p =0,07   |
| <b>P (mg/dL)</b>          | 4,27±0,65<br>(3,10-5,90)                 | 4,28±0,76<br>(2,80-5,30)                   | p =0,96   |
| <b>Aldosteron (ng/dL)</b> | 154±147,9<br>(5,75-564)                  | 243±168,3<br>(26,3-732)                    | p =0,008  |
| <b>Renin (pg/mL)</b>      | 148±324,6<br>(12,2-1624)                 | 31,7±16,1<br>(9,91-81,37)                  | p =0,006  |
| <b>Sistatin C (mg/L)</b>  | 0,67±0,17<br>(0,40-1,14)                 | 0,69±0,14<br>(0,25-1,00)                   | p =0,71   |

Kan kreatinin ( $p=0,003$ ) ve aldosteron ( $p=0,008$ ) hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunun kreatinin değerleri hasta grubuna göre yüksek saptanarak istatistiksel olarak anlamlıdır. Renin ( $p=0,008$ ) düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol gruplarında idrar parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması

|                                                     | <b>Hasta</b><br>Ortalama $\pm$ SD<br>(Min-Max) | <b>Kontrol</b><br>Ortalama $\pm$ SD<br>(Min-Max) | <b>p</b>  |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|
| <b>NGAL/kr</b>                                      | 1,760 $\pm$ 22,1<br>(0,21-9)                   | 1,28 $\pm$ 11,9<br>(0,23-5,36)                   | p =0,75   |
| <b>KIM-1/kr</b>                                     | 0,018 $\pm$ 0,68<br>(0,001-0,4)                | 0,026 $\pm$ 0,04<br>(0,001-0,025)                | p =0,84   |
| <b>NAG/kr</b>                                       | 0,036 $\pm$ 0,048<br>(0,02-1,85)               | 0,026 $\pm$ 0,024<br>(0,004-0,11)                | p =0,93   |
| <b>İdrar MPS Düzeyi<br/>(mg/dl)</b>                 | 1,69 $\pm$ 2,4<br>(0,02-12,70)                 | 0,51 $\pm$ 0,6<br>(0-2,16)                       | p =0,006  |
| <b>Pr/Kr</b>                                        | 0,37 $\pm$ 0,2<br>(0,07-2,40)                  | 0,15 $\pm$ 0,08<br>(0,05-0,42)                   | p = 0,009 |
| <b>Ca/Kr</b>                                        | 0,08 $\pm$ 0,09<br>(0,002-0,38)                | 0,067 $\pm$ 0,78<br>(0,001-0,37)                 | p =0,48   |
| <b>24 saatlik idrar protein<br/>(mg/gün)</b>        | 109,6 $\pm$ 78<br>(35-313)                     | 94,1 $\pm$ 45,8<br>(37,5-206)                    | p =1      |
| <b>24 saatlik idrarda<br/>mikroalbumin (mg/24s)</b> | 9 $\pm$ 11,03<br>(1,36-42)                     | 18,8 $\pm$ 30,6<br>(1,75-148,7)                  | p =0,62   |
| <b>TRP (%)</b>                                      | 93 $\pm$ 2,6<br>(89-99)                        | 93 $\pm$ 3,3<br>(86-99)                          | p =0,61   |
| <b>FENa (%)</b>                                     | 0,004 $\pm$ 0,003<br>(0,0004-0,018)            | 0,004 $\pm$ 0,003<br>(0,0004-0,013)              | p =0,90   |
| <b>GFR (mL/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>                | 141 $\pm$ 66<br>(72-368)                       | 118 $\pm$ 33<br>(72-184)                         | p =0,29   |

24 saatlik idrarda atılan protein hasta grubunda 16 olgudan ve kontrol grubunda 25 olgudan alınabilmektedir. Hasta grubunda 16 hastanın 2' sinde kontrol grubunda ise 25 olgunun 3'ünde proteinüri saptanmıştır. İstatiksel olarak kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ( $p=1$ ). 24 saatlik idrarda mikroalbumin atılımı açısından da hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ( $p=0,62$ ).

Çalışma grubunun böbrek tübüler fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi için FeNa ve TRP hesaplandıktan sonra istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun FeNa ( $p=0,44$ ) değerleri açısından istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır.

Hasta grubunda 26 olgunun ve kontrol grubunda 24 olgunun kan basıncı değerlerine bakılabilmektedir. Kontrol grubunda bir hastanın sistolik ve diastolik kan basıncının yüksek olduğu ve hasta grubunda bir hastanın diastolik kan basıncı değerinin yüksek olduğu saptandı. Hasta ve kontrol grubunun kan basıncı ortalama, SD, minimum ve maksimum değerleri Tablo 5'te verilmiştir. Diastolik ( $p= 0,028$ ) ve sistolik ( $p=0,017$ ) kan basıncı değerleri kontrol grubunda hasta grubundan anlamlı yüksek saptanmıştır.

**Tablo 5:** Hasta ve kontrol gruplarında sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin ortalama, minimum Ve maksimum değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması

|                                     | <b>Hasta</b><br>Ortalama $\pm$ SD<br>(Min-Max) | <b>Kontrol</b><br>Ortalama $\pm$ SD<br>(Min-Max) | <b>P</b> |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------|
| <b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>  | 98.2 $\pm$ 11,9<br>(90-120)                    | 106,4 $\pm$ 10,5<br>(90-130)                     | p =0,017 |
| <b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b> | 62,3 $\pm$ 4,94<br>(60-80)                     | 67 $\pm$ 9,54<br>(60-100)                        | p =0,028 |

Hasta ve kontrol grubunun idrarla atılan aminoasit düzeyleri Tablo 6’da verilmiştir.

**Tablo 6:** Çalışma olgularında idrarda atılan aminoasit düzeylerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri

|                                     | <b>Hasta</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | <b>Kontrol</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | <b>p</b> |
|-------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|
| <b>Aspartik asit (mmol/molkr)</b>   | 11,94±2,78<br>(0,04-10,7)                | 1,65±3,2<br>(0,01-13,9)                    | p =0,61  |
| <b>Treonin (mmol/molkr)</b>         | 39,7±38,5<br>(5,90-164,2)                | 18,8±11,9<br>(6,49-47,4)                   | p = 0,16 |
| <b>Serin (mmol/molkr)</b>           | 113,3±122,7<br>(20,4-478,5)              | 54,5±35,08<br>(1,5-136,9)                  | p=0,007  |
| <b>Asparajin (mmol/molkr)</b>       | 24,6±32<br>(2,9-172,9)                   | 14,7±11,3<br>(1,8-53,1)                    | p =0,31  |
| <b>Glutamik asit (mmol/molkr)</b>   | 3,22±5,5<br>(0,29-28,3)                  | 1,96±2,46<br>(0,07-9,17)                   | p=0,35   |
| <b>Glisin (mmol/molkr)</b>          | 484,9±598<br>(78,4-2844)                 | 217,3±147,6<br>(49,9-540)                  | p =0,41  |
| <b>Alanin (mmol/molkr)</b>          | 104,4±162,5<br>(12,2-875,5)              | 40,3±29,3<br>(9,31-121)                    | p =0,37  |
| <b>Sitrulin (mmol/molkr)</b>        | 1,32±2,47<br>(0,05-9,5)                  | 0,83±1,72<br>(0,02-8,37)                   | p =0,61  |
| <b>Valin (mmol/molkr)</b>           | 8,8±9,7<br>(1,5-45,3)                    | 3,6±21<br>(0,31-7,9)                       | p =0,24  |
| <b>Sistein (mmol/molkr)</b>         | 11±10,2<br>(0,82-52)                     | 7,1±5,2<br>(2,2-29,8)                      | p =0,02  |
| <b>Metionin (mmol/molkr)</b>        | 8,3±9,1<br>(0,75-38,1)                   | 4,2±4,3<br>(0,96-21,1)                     | p=0,61   |
| <b>İzölösün (mmol/molkr)</b>        | 3,7±3,7<br>(0,84-17,1)                   | 2,2±2,6<br>(0,62-15,2)                     | p=0,057  |
| <b>Lösün (mmol/molkr)</b>           | 6,6±6,8<br>(1-29,2)                      | 3±2<br>(0,7-7,3)                           | p=0,24   |
| <b>Tirozin (mmol/molkr)</b>         | 27,6±25,5<br>(4,3-116,6)                 | 18±12,8<br>(3,7-57,9)                      | p=0,37   |
| <b>Fenilalanin (mmol/molkr)</b>     | 16,3±22,7<br>(2,5-119,2)                 | 9,2±11,5<br>(2,5-64,2)                     | p=1      |
| <b>Histidin (mmol/molkr)</b>        | 197,3±194,1<br>(33,6-841)                | 117,3±91,6<br>(10,8-367,5)                 | p=0,13   |
| <b>3 metilhistidin (mmol/molkr)</b> | 29,5±34,7<br>(8,1-193,3)                 | 19,5±9,5<br>(1,29-48,6)                    | p=0,49   |
| <b>Ornitin (mmol/molkr)</b>         | 1,8±1,4<br>(0,5-7,3)                     | 1,7±2,8<br>(0,27-15,5)                     | p=1      |
| <b>Lizin (mmol/molkr)</b>           | 31,9±28,4<br>(5,6-126,9)                 | 27,2±34,7<br>(4,2-177,4)                   | p=1      |
| <b>Arjinin (mmol/molkr)</b>         | 3,2±2,3<br>(0,3-10,5)                    | 1,9±2,2<br>(0,4-12,4)                      | p=0,35   |
| <b>Hidroksiprolin (mmol/molkr)</b>  | 9,6±13,6<br>(0,5-56,5)                   | 6±9,8<br>(0,6-51,6)                        | p=0,71   |
| <b>Prolin (mmol/molkr)</b>          | 11,5±26,3<br>(0,9-147,5)                 | 5,1±8,9<br>(0,5-48,8)                      | p=0,15   |

İdrarla atılan aminoasit düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında incelendiğinde serin ( $p=0,007$ ), sistein ( $p=0,02$ ) hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Hasta grubunun MPS tiplerine göre kan parametreleri Tablo 7’de, idrar parametreleri Tablo 8’ te verilmiştir.

**Tablo 7:** Çalışma olgularında mukopolisakkaridoz tiplerine göre kan parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri

|                           | <b>TİP I</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | <b>TİP II</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | <b>TİP III</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | <b>TİP IV</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | <b>TİP VI</b><br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) |
|---------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Kreatinin (mg/dL)</b>  | 0,31±0,16<br>(0,20-0,43)                 | 0,40±0,19<br>(0,18-0,71)                  | 0,47±0,18<br>(0,39-,88)                    | 0,37±0,17<br>(0,18-0,58)                  | 0,39±0,24<br>(0,14-0,87)                  |
| <b>Ü. Asit (mg/dL)</b>    | 3,70±1,41<br>(2,70-4,70)                 | 3,24±1,12<br>(1,90-5)                     | 2,97±1,05<br>(1,5-4,90)                    | 4,15±1,48<br>(2,5-6,1)                    | 3,43±1,28<br>(2,2-6,2)                    |
| <b>Protein (g/dL)</b>     | 7,05±0,07<br>(7-7,1)                     | 6,8±0,69<br>(5,9-7,7)                     | 6,74±0,31<br>(6,22-7,30)                   | 7,07±0,81<br>(6,10-8)                     | 7,06±0,67<br>(6-7,9)                      |
| <b>Albumin (g/dL)</b>     | 4,20±0,70<br>(3,7-4,7)                   | 4,3±0,47<br>(3,9-5,1)                     | 4,39±0,27<br>(3,8-4,8)                     | 4,52±0,37<br>(4,1-5)                      | 4,4±0,36<br>(3,7-4,9)                     |
| <b>Na (mmol/L)</b>        | 140±2,12<br>(139-142)                    | 138±3,83<br>(135-144)                     | 140±2,44<br>(137-147)                      | 140±2,50<br>(137-142)                     | 137±2,37<br>(134-141)                     |
| <b>K (mmol/L)</b>         | 4,25±0,77<br>(3,70-4,80)                 | 4,38±0,43<br>(3,90-5,10)                  | 4,43±0,46<br>(3,80-5,33)                   | 4,52±0,33<br>(4,10-4,90)                  | 4,33±0,42<br>(3,60-5,30)                  |
| <b>Ca (mg/dL)</b>         | 9,45±0,49<br>(9,1-9,8)                   | 9,55±0,55<br>(9,07-10,3)                  | 9,44±0,47<br>(8,5-10,1)                    | 9,77±0,35<br>(9,30-10,1)                  | 9,76±0,32<br>(9,10-10,2)                  |
| <b>Cl (mmol/L)</b>        | 102±1,41<br>(101-103)                    | 102±2,34<br>(99-104)                      | 105±3,39<br>(100-111)                      | 103±2,21<br>(101-106)                     | 100±4,40<br>(90-106)                      |
| <b>P (mg/dL)</b>          | 4,40±0,42<br>(4,10-4,70)                 | 4,16±0,75<br>(3,50-5,40)                  | 4,21±0,58<br>(3,10-5,32)                   | 4,17±0,61<br>(3,3-4,70)                   | 4,44±0,82<br>(3,20-5,9)                   |
| <b>Aldosteron (ng/dL)</b> | 187±122<br>(100-273)                     | 221±209,7<br>(5,75-537)                   | 130±136,9<br>(29,47-564)                   | 152±151,4<br>(45,7-374)                   | 148±152<br>(24,59-468)                    |
| <b>Renin (pg/mL)</b>      | 67,9±78,8<br>(12,2-123)                  | 209±375,8<br>(16,9-880)                   | 48,34±31,8<br>(17-146)                     | 34±28,3<br>(15-76)                        | 320±524,4<br>(20,9-1624)                  |
| <b>Sistatin C (mg/L)</b>  | 0,59±0,16<br>(0,47-071)                  | 0,72±0,16<br>(0,47-0,91)                  | 0,77±0,18<br>(0,46-1,14)                   | 0,61±0,11<br>(0,48-0,74)                  | 0,56±0,09<br>(0,40-0,74)                  |

**Tablo 8:** Tiplerine göre idrar parametrelerinin ortalama, minimum ve maksimum değerleri

|                              | TİP I<br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | TİP II<br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | TİP III<br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | TİP IV<br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) | TİP VI<br>Ortalama±SD<br>(Min-Max) |
|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>İdrar MPS<br/>(mg/dl)</b> | 2,09±2,12<br>(0,59-3,69)          | 1,49±1,61<br>(0,25-4,07)           | 2,32±3,39<br>(0,08-12,7)            | 1,19±1,59<br>(0,02-3,55)           | 1,03±1,32<br>(0,09-4,35)           |
| <b>Pr/Kr</b>                 | 0,35±0<br>(0,35-0,35)             | 0,47±0,47<br>(0,07-1,12)           | 0,46±0,58<br>(0,09-2,40)            | 0,25±0,11<br>(0,12-0,32)           | 0,24±0,08<br>(0,11-0,34)           |
| <b>Ca/Kr</b>                 | 0,05±0<br>(0,05-0,05)             | 0,064±0,06<br>(0,002-0,18)         | 0,58±0,10<br>(0,002-0,38)           | 0,098±0,07<br>(0,05-0,19)          | 0,14±0,08<br>(0,03-0,28)           |
| <b>FENa (%)</b>              | 0,001±0<br>(0,001-0,001)          | 0,003±0,002<br>(0,0004-0,007)      | 0,005±0,002<br>(0,0005-0,01)        | 0,003±0,001<br>(0,003-0,005)       | 0,006±0,006<br>(0,003-0,018)       |
| <b>TRP (%)</b>               | -                                 | 94±2,98<br>(91-98)                 | 93±2,36<br>(90-99)                  | 94±3<br>(91-97)                    | 92±2,98<br>(89-98)                 |
| <b>NGAL/kr</b>               | 0,76±0,32<br>(0,53-0,99)          | 2,48±3,57<br>(0,37-7,82)           | 1,79±2,6<br>(0,21-9,05)             | 1,2±0,68<br>(0,4-1,9)              | 1,88±1,72<br>(0,62-5,47)           |
| <b>KIM1/kr</b>               | 0,002±0,001<br>(0,01-0,03)        | 0,008±0,012<br>(0,01-0,27)         | 0,008±0,01<br>(0,001-0,03)          | 0,10±0,19<br>(0,001-0,4)           | 0,006±0,006<br>(0,002-0,019)       |
| <b>NAG/kr</b>                | 0,014±0,03<br>(0,012-0,017)       | 0,055±0,085<br>(0,007-0,184)       | 0,035±0,05<br>(0,002-0,185)         | 0,024±0,012<br>(0,008-0,039)       | 0,039±0,038<br>(0,009-0,12)        |

Hastaların tanısında da kullanılan idrar mukopolisakkarit düzeyleri 35 hastanın 7 sinde (%20) yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda bakılan idrar mukopolisakkarit düzeyleri grubun tamamında normaldir.

Böbrek erken hasar biyogöstergesi olan sistatin C, NAG/kr, NGAL/kr ve KIM-1/kr düzeyleri hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hasta grubunda 28 olgunun, kontrol grubunda 20 olgunun böbrek ultrasonografi bulguları mevcuttu. Hasta grubunda 7 olgunun sağ böbrek boyutunda ve 4 hastanın sol böbrek boyutunda artış saptanmıştır. Kontrol

grubunda 4 hastanın sağ ve sol böbrek boyutlarında normale göre büyüklük saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ ( $p=0,74$ ) ve sol ( $p=0,70$ ) böbrek boylarının normalden farklılık oranları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

## 5. TARTIŞMA

Mukopolisakkaridoz hastalarında dolaşım, solunum, gastrointestinal, üriner ve kas iskelet sistemi gibi birçok dokuda tutulum olduğu bilinmektedir. Ancak mukopolisakkaridozun böbrek ve üriner sistemde meydana getirdiği değişimleri gösteren araştırmalar birkaç olgu sunumu ve hayvan verileri ile sınırlıdır.

Çalışmamızda hasta grubunun renin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, gözlenmiştir (132). Değişik çalışmalarda hipertensif hastalarda intima media kalınlığı ile aldosteron renin oranının ilişkili olduğu görülmüş ancak serum aldosteron konsantrasyonu ve plasma renin aktivitesinin intima media kalınlığı ile ilişkili olmadığı görülmüştür (132-134). Çalışma olgularında saptanan anlamlı renin düzeyi yüksekliğinin nedenlerinin saptanması için ek çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunun spot idrar protein/kreatinin oranı kontrol grubuna yüksek oranda saptanırken 24 saatlik idrarda bakılan protein düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Yapılan pek çok çalışmada spot idrar protein/kreatinin oranı ile 24 saatlik protein düzeyleri arasında güçlü ilişki saptanmıştır (135-138). Bir araştırmada hastalardan 3 farklı zamanda spot idrar alınmış ve en çok gece alınan spot idrar protein/kreatinin oranının 24 saatlik idrarda protein atılımı ile ilişkili olduğunu görülmüştür. Bunun nedeni olarak da idrarda protein atılımının gün içinde değişim göstermesine bağlı olduğu düşünülmüştür (139). Bizim çalışmamızda da spot idrar protein/kreatinin

oranının yüksek saptanıp 24 saatlik idrarda anlamlı fark olmaması hastaların spot idrarlarının hareketli oldukları gündüz vaktinde alınmasına bağlı olabilir.

Akut böbrek hasarı sonrasında kan ve idrar NGAL düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (96). Hatta böbrek hasarının tesbitinde idrar NGAL'inin, kan NGAL düzeyine göre daha tanısal olduğu bulunmuştur. Akut böbrek hasarında kan kreatinin düzeyi yükselmeden önce NGAL düzeyi yüksek görülmektedir (140). Etiyolojisi ne olursa olsun böbrek hasarı sonrası ilk bir saatte NGAL kan düzeyi artmaktadır (141,142). Bizim çalışmamızda idrar NGAL/kr değerleri hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.

KIM-1 normal böbrek proksimal tübüllerinde çok düşük düzeyde bulunmaktadır. Ancak hasarlı epitelde düzeyi artmaktadır (119,143,144). Akut ve kronik böbrek hastalıklarında tübüler KIM-1 düzeyinin hasarın ciddiyeti ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (117). Ayrıca idrar KIM-1' in renal interstisyel fibroz ve inflamasyonla giden böbrek hastalıklarında da artış gösterdiği bildirilmiştir (129,145,146). Timmeren ve arkadaşları tarafından (147) yapılan bir çalışmada glomerüler histopatolojisinin KIM-1 düzeyi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Çalışmamızda MPS hastalarının KIM-1/kr düzeyleri kontrol grubu ile karşılatırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Sistatin C, glomerüllerden filtre edilir, proksimal tübülüslerden tamamen geri emilir ve sekrete edilmez (90). Böbrek hasarını glomerül filtrasyonunun etkilenme miktarı kadar gösterir. Sistatin C, tübülüs hasarı durumunda, tamama yakın olması gereken geri emilimindeki aksama nedeniyle, idrarda yüksek konsantrasyona ulaşır. Sistatin C, ABH seyrinde 12 saat sonra idrarda yüksek

saptanmıştır (11). Standart immunonefelometrik ölçüm yöntemine uyarlanmış olması nedeniyle kolay kullanılabilme ve akut böbrek hasarı etyolojisinden etkilenmeme gibi avantajları da bulunmaktadır (92). Çalışmamızda sistatin C düzeyi hasta ve kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır.

NAG renal proksimal tübülüslerde bulunan lizozomal bir enzimdir. İdrarda artmış NAG atılımı, tübüler disfonksiyon ya da hasarın göstergesi olarak kabul edilmektedir (114). İdrar NAG düzeylerinin serum kreatinin düzeyi artmadan 12 saat ila 4 gün önce arttığı saptanmıştır. İlk başvuruda yüksek idrar NAG düzeyi ölçülen hastaların uzun dönem prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir (115). Çalışmamızda yer alan hasta ve kontrol grubunun NAG/kr oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Erken böbrek hasar göstergelerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmamasının olası nedenleri arasında; hastalarımızın bir bölümünün enzim replasman tedavisi alması ve tedavinin böbrekte mukopolisakkarit birikimi ve dolayısı ile hasarı azaltması ile çalışmamızdaki hasta grubumuzun yaş aralığının geniş olması nedeniyle özellikle daha genç olgularda henüz böbrek hasarının gelişmemiş olması yer almaktadır.

Aynı belirteçlerin enzim replasman tedavisi alan ve almayan olgular ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel farklılığının araştırılmasını hedefleyen çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca çalışmamıza katılan etkilenmiş olguların izleminde böbrek etkilenmesini gösteren parametrelerin de eklenmesi hastalığın doğal seyrinin anlaşılabilmesi için büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz sonuçlarla MPS hastalarının böbreklerinde biriken mukopolisakkaritlerin böbrekte histopatolojik olarak meydana getirebileceği olası hasarın biyokimyasal göstergelerde artış oluşturacak düzeyde olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca örneklem grubumuzun görecele olarak küçük olması, yaş grubunun heterojen olması nedeniyle daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan mukopolisakkaridoz tanılı hasta grubu 35 olgudan ve kontrol grubu 33 olgudan oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 12,14 (min:1-max:27) yaş, kontrol grubunun yaş ortalaması 11,42 (min:4-max:26) yaştır. Hasta grubunda 19 (%54,3) erkek, 16 (%45,7) kız olgu bulunurken, kontrol grubunda 12 (%36,4) erkek, 21 (%63,6) kız olgu bulunmaktadır.
2. Hasta grubunda 2 (%2,9) olgu MPS tip I, 5 (%7,4) olgu MPS tip II, 14 (%20,6) olgu MPS tip III, 4 (%5,9) olgu MPS tip IV, 10 (%14,7) olgu MPS tip VI tanısı ile takip edilmekteydi.
3. Çalışma grubunda kan parametreleri olarak kan üre nitrojeni, kreatinin, ürik asit, protein, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor, aldosteron, renin, sistatin C; idrar parametrelerinden, idrar total mps, spot idrarda kalsiyum, fosfor, sodyum, protein, kreatinin, 24 saatlik idrar analizi ile idrarda atılan aminoasit düzeylerine bakıldı. NAG, KIM-1 ve NGAL düzeyleri çalışıldı. Bu parametrelerden Protein/kreatinin, kalsiyum/kreatinin, tübüler fosfor reabsorpsiyonu, glomerül filtrasyon hızı, fraksiyone sodyum ekskresyonu, NGAL/kr, NAG/kr, KIM-1/kr hesaplandı.
4. Kan parametrelerinden kan üre nitrojeni, ürik asit, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı görüldü.

5. Renin düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında renin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,008$ ).
6. Hasta ve kontrol grubunda kreatinin ( $p= 0,003$ ) ve aldosteron ( $p=0,008$ ) düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu değerleri hasta grubuna göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır.
7. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunun sistolik ( $p=0,017$ ) ve diastolik ( $0,028$ ) kan basıncı değerleri hasta grubuna göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır.
8. Çalışma grubunun böbrek tübüler fonksiyonlarının değerlendirilebilmesi için FeNa ve TRP hesaplandıktan sonra istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun FeNa değerleri açısından istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır. TRP tüm çalışma grubunda %78'in üzerinde olup normaldir. Çalışma grubunun GFR sonuçları da 70 ml/dk'nın üstünde hesaplanmış olup normaldir.
9. Hastaların tanısında da kullanılan idrar mukopolisakkarit düzeyleri 35 hastanın 7 sinde (%20) yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunun idrar mukopolisakkarit düzeyleri normal saptanmıştır.
10. Hasta ve kontrol grubu arasında spot idrar protein/kreatinin oranına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p< 0,05$ ).
11. 24 saatlik idrarda protein analizi hasta grubunda 16 olguda ve kontrol grubunda 25 olguda gerçekleştirilebilmiştir. Hasta grubunda 16

hastanın ikisinde kontrol grubunda ise 25 olgunun üçünde proteinüri saptanmıştır. İstatiksel olarak kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

12. İdrarla atılan aminoasit düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında incelendiğinde serin ( $p=0,007$ ) ve sistein ( $p=0,029$ ) düzeylerinde anlamlı ölçüde fark saptanmıştır.
13. Amino asit düzeylerinden treonin, aspartik asit, asparajin, glutamik asit, glisin, alanin, sitrülün, valin, metionin, izolösin, tirozin, fenilalanin, histidin, 3-metilhistidin, ornitin, lizin, arjinin, hidroksprolin, prolinin idrarla atılan miktarları açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
14. Hasta grubunda 28 olgunun, kontrol grubunda 20 olgunun renal ultrasonografi incelemeleri gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ ve sol renal uzunluk ölçümleri arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.
15. Böbrek erken hasar biyogöstergesi olan sistatin C, NGAL/kr, NAG/kr, KIM-1/kr düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında istatiksel olarak fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 7. ÖZET

Gazi Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında takip edilen enzimatik ya da moleküler yöntemler ile mukopolisakkaridoz tanısı almış 35 hasta ve 33 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alınarak mukopolisakkaridoz hastalarının böbrek ve üriner sistemlerinde hastalığa bağlı değişikliklerin kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar kontrol için Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniğe başvurduklarında hastalardan ya da yasal vasilerinden onam formu alınmasını takiben sosyodemografik bilgilerine yönelik anket uygulanmış, sonra hasta arşiv bilgilerinden kan ve idrar analizleri ile ve abdominal-pelvik ultrasonografi sonuçlarına ulaşılmıştır. Kontrol grubu ise herhangi bir nedenle Gazi Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma polikliniği ya da Genel Çocuk polikliniğine başvurup yapılan fizik inceleme ve laboratuvar analizleri sonunda hastalık saptanmayan 33 sağlıklı çocuktan oluşmuştur. Kontrol olguların ailelerinden onam alındıktan sonra, kendilerine bilgi verilerek daha önceden çalışılmış kan ve idrar analiz sonuçları hastane kayıtlarından alınmıştır. Böbrek hasar biyogöstergeleri için örnekler laboratuvarında kalan numunelerden temin edildi.

Çalışma grubunun verileri çalışma formuna kaydedildikten sonra istatistiksel analizi yapıldı.

Hasta grubunda 2 (%2,9) hasta MPS tip I, 5 (%7,4) hasta MPS tip II, 14 (%20,6) hasta MPS tip III, 4 (%5,9) hasta MPS tip IV, 10 (%14,7) hasta MPS tip VI tanısı ile takip edilmekteydi. Renin düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında

karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmeler sonucunda kreatinin ve aldosteron düzeyleri kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu. Çalışma ve hasta gruplarında sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerine bakıldığında kontrol grubunun kan basıncı değerleri hasta grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasında spot idrar protein/kreatinin oranının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği gözlenmiştir. 24 saatlik idrarda protein düzeyi analizinde ise hasta grubunda 16 hastanın ikisinde, kontrol grubunda ise 25 olgunun üçünde proteinüri saptanmış ancak istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. Renal tübüler fonksiyonlar incelendiğinde kontrol grubundan farklılık gözlenmemiştir. Böbrek erken hasar biyogöstergeleri olan sistatin C, NGAL/kr, NAG/kr, KIM-1/kr düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir.

Bu veriler doğrultusunda çalışmaya katılan tüm mukopolisakkaridozlu olguların böbrek fonksiyonlarında, kontrol olgulara göre anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir.

## 8. SUMMARY

We intend to evaluate the renal and urinary functions of patients with mucopolysaccharidoses, who were diagnosed with molecular or enzymatic analysis and have been followed-up in Gazi University Department of Pediatric Nutrition and Metabolism. There were 35 patients and 33 healthy children in our study.

During their follow-up visit, informed consent was obtained from the patients and their family. The data about the blood and urine parameters as well as the renal ultrasonography results were gained from the local hospital records. Control group consisted of children who made application to either Pediatric Nutrition and Metabolism Department or General Pediatrics Outpatient Clinic with some complaints but were found to be healthy with physical examination and laboratory tests. After we got consent from children and family, we obtained control group information from hospital records.

There were 2 (5.7%) MPS I patients, 5 (14.3%) MPS II patients, 14 (40.0%) MPS III patients, 4 (11.4%) MPS IV patients, 10 (28.6%) MPS VI patients in the study group. Renin levels of patients were significantly higher than control group. Creatinine and aldosterone levels of the control group are significantly higher than the patients. Systolic and diastolic blood pressure measurements in control group were significantly higher than patients.

The urine protein/creatinin ratios had statistical significance when compared to control group. However 24 hour urinary protein excretion of patients

and control cases showed no statistical significance. The renal tubular functions were also normal and showed no statistical difference. We also investigated the “Early Injury Molecule, sirtuin C, NGAL/kr, NAG/kr, KIM-1/kr in both groups but found no statistical significance.

The results of this study imply that in general there seems to be no clinically significant renal involvement in patients with mucopolysaccharidoses.

## 9. KAYNAKLAR

- 1) Ezgü F.S., Mukopolisakkaridozlar. Hasanoğlu E., Düşünsel R., Bideci A., Temel Pediatri. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara ss 576-578.
- 2) Jürgen Sprander. Mucopolysaccharidoses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th ed, WB Saunders, Philadelphia; 2015: 737-743.
- 3) Taylor J.,Thorner P., Geary D.F., Bauml R., Balfe W.J. Nephrotic syndrome and hypertension in two children with hurler syndrome J Pediatr 1986 ;108(5Pt 1): 726-9
- 4) Yasuda E., Fushimi K., Suzuki Y., Shimizu K., Takami T., Zustin J., Patel P., Ruhnke K.,Shimada T., Boyce B., Kokas T., Barone C., Theroux M., Mackenzie W., Nagel B., Ryerse J.S., Orii K.E., Iida H., Orii T., Tomatsu S., Pathogenesis of morquio asyndrome: an autopsied case reveals systemic storage disorder. Mol Genet Metab. 2013 109(3):301-11.
- 5) Gografe S., Sanberg P.R., Chamizo W., Monforte H., Davis S.G. Novel pathologic findings associated with urinary retention in a mouse model of mucopolysaccharidosis type 3b Comp Med. 2009, 59(2):139-46.
- 6) Cianciolo R.E., Rhodes J.L., Haskins M.E., Clubb F.J., Lees G.E. renal failure associated with mucopolysaccharidosis type 1 in a cat from a mps 1 research colony. Comp Med.2011;6,441-4.
- 7) Haskins ME, Aguirre GD, Jezyk PF, Desnick RJ, Patterson DF. 1983. The pathologyof tke feline model of mucopolysaccharidosis I.Am J Pathol 112:27-36.

- 8) Tonomura Y, Tsuchiya N, Torii M, Uehara T Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats. *Toxicology* 273 (2010) 53-59.
- 9) Lane BR, Molecular markers of kidney injury. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 31 (2013) 682–685)
- 10) Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40:153–61.
- 11) Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115–22.
- 12) Villa P, Jimenez M, Soriano MC, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9:R139–43.
- 13) Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011;79:1119–30.
- 14) Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2154–65.
- 15) Thomas AA, Demirjian S, Lane BR, Simmons MN, Goldfarb DA, Subramanian VS, Campbell SC, Acute Kidney Injury: Novel Biomarkers and Potential Utility for Patient Care in Urology *UROLOGY* 77 (1), 2011

- 16) Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534–43.
- 17) Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231–8.
- 18) Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:1639–45.
- 19) Mishra J, Ma Q, Kelly C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006;21: 856–63.
- 20) Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:194–200.
- 21) Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 2010;28:478–85.
- 22) Ozer JS, Dieterle F, Troth S, et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nat Biotechnol* 2010;28: 486–94.
- 23) Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273:4135–42.

- 24) Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237–44.
- 25) Bondy, P. K., Rosenberg, L. E., (1974) . Duncan's Diseases of Metabolism Genetics and Metabolism, 7th ed, S.908-922. Philadelphia:W. B. Saunders Company.
- 26) Gardiyanoglu, R., (1999). 118 Mukopolisakkaridoz Vakasının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- 27) Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E., (2007). Manegement Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 120:405-418.
- 28) Nyhan, W. L., Barshop, B. A., Ozand, P. T., (2005). *Atlas of Metabolic Diseases*. 2nd ed, S. 504-550 , İtaly:Hodder Education.
- 29) Terzioğlu, M., (2002). Mukopolisakkaridoz Tip IV A Mutasyonlarının Moleküler Genetik Analizi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- 30) Fesslova V et al: The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young* 2009; 19:170 [PMID: 19195419].
- 31) Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill, 2001: 3421-3452.
- 32) Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin D, Kano H, Kim O, Lampe C, Mendelshon NJ, Shediach R, Tanpaiboon P, White

KK, Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux–Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiology* (2014) 43:359–369.

- 33) Kara A: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme polikliniğinde tanı alan veya takibe giren kalıtsal metabolik hastalığı olan hastaların tanılarının, klinik ve laboratuvar bulgularının analizi ile takip sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ç.U. Tıp Fakültesi, Adana, 2012.
- 34) James A, Hendriksz CJ, Addison O: The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharide disorder. *JIMD Rep*, 2012, 2, 51-58.
- 35) Antunes LA, Nogueira AP, Castro GF, Ribeiro MG, de Souza IP: Dental findings and oral health status in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. *Acta Odontol Scand* , 2013, 71, 157-167.
- 36) McKusick V. A., (1965). Editorial The Genetic Mucopolysaccharidoses. *An Official Journal of the American Heart Association*, Volume XXXI, No.1,S.1-4.
- 37) Hoof, F. V., (1973). Mucopolysaccharidoses. Hers, H. G., Hoof, F. V., (Ed.) *Lysosomes and Storage Diseases*. S. 103-106, 217-259. New York: Academic Press.
- 38) Martin, R., Beck, M., Eng, C., Giugliani, R., Harmatz, P., Munoz, V., ve diğ. (2008). Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome), *Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 121:377-386.

- 39) Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009; 123: 19–29.
- 40) Maroteaux P, Lamy M: Hurler's disease, Morquio's disease and related mucopolysaccharidosis. *J Pediatr*, 1965, 67, 312-323.
- 41) Binboğa N: Mukopolisakkaridozlarda Tiplere Göre Hastalığın Doğal ve Tedavi Altındaki Seyri. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 2012.
- 42) Wilson PJ, Suthers GK, Callen DF, et al. Frequent deletions at Xq28 indicate genetic heterogeneity in Hunter syndrome. *Human genetics* 1991; 86 (5): 505-508.
- 43) Scarpa et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011; 6: 72-78.
- 44) Oussoren E, Brands MM, Ruijter GJ, der Ploeg AT, Reuser AJ: Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: Relevance to therapeutic options. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812, 1542-1556.
- 45) Webman MS, Hirsch SA, Webman H, Stanley HR: Obliterated pulp cavities in the Sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis III). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1977, 43, 734-738.
- 46) Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio disease. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 165-174.

- 47) Northover H, Cowie R, Wraith J. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1996; 19: 357-365.
- 48) Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010; 5: 1-20.
- 49) Guigliani R, Harmatz P, et al. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007; 120: 405-418.
- 50) Walter-Nicolet E, Rakza T, Storme L, et al. A new case of mucopolysaccharidosis VII presenting as nonimmune hidrops fetalis. *Europ J Pediat*. 2003; 162: 520-521.
- 51) Natowicz M, Short M, Wang Y, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *New England Journal of Medicine* 1996; 335 (14): 1029.
- 52) Aypar E, Coşkun T, Emre S. Mukopolisakkaridozlarda tarama. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 245-257.
- 53) Jürgen Sprander. Mucopolysaccharidoses. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed, WB Saunders, Philadelphia; 2007: 620-626.
- 54) Young EP. Prenatal diagnosis of Hurler disease by analysis of alpha iduronidase in chorionic villi. *J Inherit Metab Dis*. 1992; 15: 224-227.
- 55) Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006; 8: 465-473.

- 56) Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008, 167: 267-277.
- 57) Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182–188.
- 58) Muenzer J, Lamsa JC, Garcia A, Dacosta J, Garcia J, Treco DA. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(439):98–99.
- 59) Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2012;36(2):309–322.
- 60) Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et al; STRIVE Investigators. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):979–990.
- 61) Harmatz P, Whitley CB, Waber L, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr*. 2004;144(5):574–580.
- 62) Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, et al; MPS VI Study Group. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics*. 2005;115(6):e681–e689.

- 63) Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al; MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr*. 2006;148(4):533–539.
- 64) Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, et al; MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab*. 2008;94(4):469–475.
- 65) Tomatsu, S., Sawamoto, K., Alméciga-díaz, C. J., Shimada, T., Bober, B., Yabe, H., Mackenzie, W. G. (2015). Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome, 1937–1953.
- 66) FDA Advisory Committee Briefing Document Elosulfase alfa for Mucopolysaccharidosis Type IVA; 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm375126.pdf>. Accessed November 19, 2013.
- 67) Kılıç M: Mukopolisakkaridoz Tip VI Hastalarında Enzim Replasman Tedavisi Sonuçları. Yandal Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2012.
- 68) Fox, J. E., Volpe, L., Bullaro, J., Kakkis, E. D., & Sly, W. S. (2015). First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. *Molecular Genetics and Metabolism*, 114(2), 203–208. <http://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.017>.

- 69) Patel P, Suzuki Y, Tanaka A, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell therapy on growth in patients with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab Rep*. 2014;1:184–196.
- 70) Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):161–169.
- 71) Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(5):638–648.
- 72) Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(6):531–535.
- 73) Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):513–520.
- 74) Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(suppl 1): 141–151.
- 75) Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(6):629–634.
- 76) Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *Pediatrics*. 2009; 155: 32-46.

- 77) Rovelli AM. The controversial and changing role of haematopoietic cell transplantation for lysosomal storage disorders: an update. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(suppl 2):S87–S89. Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaud P. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr.* 1998;133(1):119–125.
- 78) Vellodi A, Young EP, Cooper A, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child.* 1997;76(2):92–99.
- 79) Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1960–1969.
- 80) Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):161–169.
- 81) Krivit W, Pierpont ME, Ayaz K, et al. Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med.* 1984;311(25):1606–1611.
- 82) Martin PL, Carter SL, Kernan NA, et al. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2006; 12: 184-194.

- 83) Sands MS, Barker JE, Vogler C, et al. Treatment of murine mucopolysaccharidosis type VII by syngeneic bone marrow transplantation in neonates. *Lab Invest.* 1993; 68: 676-686.
- 84) Muenzer J, The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *The Journal of Pediatrics.* 2004; 144: 27-34.
- 85) Ponder KP, Wang B, Wang P, et al. Mucopolysaccharidosis I cats mount a cytotoxic T lymphocyte response after neonatal gene therapy that can be blocked with CTLA4-Ig. *Mol Ther.* 2006; 14: 5-13.
- 86) Di Domenico C, Villani GR, Di Napoli D, et al. Gene therapy for a mucopolysaccharidosis type I murine model with lentiviral-IDUA vector. *Hum Gene Ther.* 2005; 16: 81-90.
- 87) de Ruijter J, Valstar MJ, Narajczyk M, Wegrzyn G, et al. Genistein in Sanfilippo disease: a randomized controlled crossover trial. *Ann Neurol.* 2012 ; 71: 110-120.
- 88) Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Narajczyk M, et al. Effects of flavonoids on glycosaminoglycan synthesis: implications for substrate reduction therapy in Sanfilippo disease and other mucopolysaccharidoses. *Metab Brain Dis.* 2011; 26: 1–8.
- 89) Taylor J., Thorner P., Geary D.F., Bauman R., Balfe W.J. Nephrotic syndrome and hypertension in two children with hurler syndrome *J Pediatr* 1986 ;108(5Pt 1): 726-9.
- 90) Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care* 2010; 16:533-539.

- 91) (Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, Bell L. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:221-230.
- 92) Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003; 63:1944-1947.
- 93) (Langlios V. Laboratory evaluation at different ages. In: Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*, 1st edn. Mosby-Elsevier, Philadelphia 2008; 2: pp 39-54.
- 94) Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2151-2157.
- 95) Benzer M., 2012, Çocuklarda Kontrast Madde Sonrası Oluşan Böbrek Hasarının Erken Tanısında Sistatin C, Ngal, Nag/Kreatinin Düzeyleri Ve Vücut Kompozisyonu İle İlişkisi, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul.
- 96) Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:141–150.
- 97) Kandur Y., 2013. Hiperkalsiüri Ve/Veya Böbrek Taşı Tanısı Almış Hastalarda İdrar Kim-1, Ngal Ve İl-18 Düzeylerinin Erken Böbrek Hasarını Belirlemedeki Rolü, Çocuk Nefroloji Yandal Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- 98) Chakraborty S, Kaur S, Tong Z, Batra SK, Guha S. Neutrophil gelatinase associated lipocalin: structure, function and role in human pathogenesis. In: Veas T (ed). *Acute Phase Proteins- Regulation and Functions*, 1st edn. 2011; 16: pp 347-360.

- 99) (Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel Fj, Moore Lc, Devarajan P. Differential Gene Expression Following Early Renal İschemia/Reperfusion. *Kidney İnt* 63:1714-1724, 2003.
- 100) Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, Yoshioka T, Ogawa Y, Imamaki H, Kusakabe T, Ebihara K, Omata M, Satoh N, Sugawara A, Barasch J, Nakao K. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules and distal nephrons. *Kidney İnt* 2009; 75:285-294.
- 101) Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J Pediatr* 2011; 158:1009- 1015.
- 102) Koca F, Tanboğa İH, Can MM, Özkan A, Keleş N, Tokgöz HC, Bezgin T, Kaymaz C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in right and left hearth failure: an observative study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11:498-503.
- 103) Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, Bonventre JV, Jaber BL. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009; 14:423–431.
- 104) Rushton Hg. Vesicoureteral Reflux And Scarring. İn: Avner Ed, Harmon We, Niaudet P, Eds. *Pediatric Nephrology* (5th Edn). Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins; 2004. Pp1027-1048.
- 105) Kenesarı Y., 2013. Piyelonefrit Geçiren Çocuklarda Renal Skar Gelişiminin Göstergesi Olarak Plazma Ve İdrar Nötrofil Jelatinaz İlişkili

Lipokalin (Ngal) Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.

- 106) Bolignano D, Coppolino G, Aloisi C, Romeo A, Nicocia G, Buemi M. Effect of a single intravenous immunoglobulin infusion on neutrophil gelatinase- associated lipocalin levels in proteinuric patients with normal renal function. *J Invest Med* 2008; 56:997-1003.
- 107) Dogliotti G, Galliera E, Licastro F, Porcellini E, Corsi MM. Serum neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL) levels in Down's syndrome patients. *Immunity and ageing* 2010; 7(Suppl 1):7-9.
- 108) D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Russo S, Recupero S, Bolignano D, Corrado F. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin serum evaluation through normal pregnancy and in pregnancies complicated by preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol* 2010; 89:275-278.
- 109) Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Taranta-Janusz K, Michaluk-Skutnik J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol* 2010; 25:889-897.
- 110) El-Gamal YM, Hasan ZE, Saad AA, EL-Shazyl HA. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2011; 9:15-20.
- 111) Zachwieja J, Soltysiak J, Fichna P, Lipkowska K, Stankiewicz W, Skowronska B, Kroll P, Lewandowska-Stachowiak M. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 2010 25:1445–1451.
- 112) Gohar NAH, Kholousi N, Zeyada R, Ghar MA. Serum neutrophil gelatinase- associated lipocalin and cystatin C as markers of renal function

in patients with stages 2-5 chronic kidney disease. *Comp Clin Pathol*, 04 Jan 2012 (online publ) DOI 10.1007/s00580-011-1404-3.

- 113) Bennett MR, Piyaphanee N, Czech K, Mitsnefes M, Devarajan P. NGAL distinguishes steroid sensitivity in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 27 Dec 2011 (online publ) DOI 10.1007/s00467-011-2075-7).
- 114) Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol* 2011, article ID:328120.
- 115) Chew SL, Rins RL, Daclemans R, Nuyts GD, De Broe ME. Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:507-511.
- 116) Skalova S, Chladek J. Urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase activity in healthy children. *Nephrology* 2004; 9:19-21.
- 117) Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:3265–3268.
- 118) Bontverde JV: Kidney injury molecule-1(KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scand J Clin Lab InvestSuppl* 2008; 241: 78–83. 104.
- 119) Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV: Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 463–493.
- 120) Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002; 277: 39739–39748.

- 121) Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F552–F563.
- 122) Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:F517–F529.
- 123) Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:127-132.
- 124) Cherian S, Crompton CH. Partial hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transferase deficiency presenting as acute renal failure. *Pediatric Nephrology*. 2005; 20:1811-1813.
- 125) Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, Han WK, Wald R, Tighiouart H, et al. Urinary N-acetyl- (D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 904–912.
- 126) Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney injury molecule Y 1: a novel biomarker for human proximal tubular injury. *Kidney Int* 2002; 62:237-244.
- 127) Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F552–F563.
- 128) Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 187–193.

- 129) Rabb H. Novel urinary markers for early diagnosis of ARF. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:599–600.
- 130) Timmeren MM, Bakker SJL, Vaidya VS, Bailly V, Schuur TA, Damman J, Stegeman CA, et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F456–F464.
- 131) Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2704–2714.
- 132) de Boer RA, Schrotten NF, Bakker SJ, et al. Plasma renin and outcome in the community: Data from PREVEND. *Eur Heart J* 2012; 33: 2351–2359.
- 133) Parikh NI, Gona P, Larson MG, et al. Plasma renin and risk of cardiovascular disease and mortality: The Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2644–2652.
- 134) Loureiro C, Campino C, Martinez-Aguayo A, et al. Positive association between aldosterone-renin ratio and carotid intima-media thickness in hypertensive children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 352–357.
- 135) Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309:1543–6.
- 136) Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, et al. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987; 147:943–4.

- 137) Lane C, Brown M, Dunsmuir W, et al. Can spot urine protein/creatinine ratio replace 24 h urine protein in usual clinical nephrology? *Nephrology* 2006;11:245–9.
- 138) Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, et al. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998;316:504–9.
- 139) Chen CF, Yang WC, Yang CY, Li SY, Ou SM, Chen YT, Shih CJ, Chien CC, Chen MC, Wang YJ, Lin CC. Urinary protein/creatinine ratio weighted by estimated urinary creatinine improves the accuracy of predicting daily proteinuria. *Am J Med. Sci.* 2015 June; 349(6):477-487.
- 140) Mussap M, Degrandi R, Fravega M, Fanos V. Acute kidney injury in critically ill infants: the role of urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Oct;23 Suppl 3:70-2.
- 141) Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241: 89–94.
- 142) Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967–970.
- 143) Bonventre JV: Kidney injury molecule-1(KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241: 78–83.
- 144) Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology* 2008; 245: 182–193.

- 145) Van Timmeren MM, Bakker SJ, Vaidya VS, Bailly V, Schuurs TA, Damman J: Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F456–F464.
- 146) De Borst MH, van Timmeren MM, Vaidya VS, de Boer RA, van Dalen MB, Kramer AB. Induction of kidney injury molecule- 1 in Homozygous Ren2 rats is attenuated by blockade of the renin-angiotensin system or p38 MAP kinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F313–F320.
- 147) Van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212: 209– 217.

## 10. EKLER

**Ek 1:** Mukopolisakkaridoz Tanılı Hastalarda Böbrek ve Üriner Sistem Tutulumu Çalışma Formu

| MUKOPOLİSAKKARİDOZ TANILI HASTALARDA<br>BÖBREK VE ÜRİNER SİSTEM TUTULUMU ÇALIŞMA FORMU |     |                                        |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------|----------|
| HASTANIN ADI<br>SOYADI                                                                 | YAŞ | CİNSİYET                               | DOSYA NO |
| KAN TETKİKLERİ                                                                         |     | İDRAR TETKİKLERİ                       |          |
| BUN                                                                                    |     | TAM İDRAR<br>TETKİKİ                   |          |
| KREATİNİN                                                                              |     | İDRAR<br>MİKROSKOPİ                    |          |
| ÜRİK ASİT                                                                              |     | 24 SAAT İDRARDA<br>PROTEİN             |          |
| SODYUM                                                                                 |     | 24 SAATLIK<br>İDRARDA MİKRO<br>ALBUMİN |          |
| POTASYUM                                                                               |     | SPOT İDRAR CA                          |          |
| KALSİYUM                                                                               |     | SPOT İDRAR P                           |          |
| KLOR                                                                                   |     | SPOT İDRAR NA                          |          |
| ALDOSTERON                                                                             |     | SPOT İDRAR CRE                         |          |
| PLAZMA RENİN<br>AKT.                                                                   |     | FeNA                                   |          |
| KAN GAZLARI                                                                            |     | TRP HESABI                             |          |
| SİSTATİN C                                                                             |     | İDRAR TOTAL MPS<br>DÜZEYİ              |          |
| GLOMERUL<br>FİLTASYON HIZI                                                             |     | İDRAR<br>AMİNOASİTLERİ                 |          |
| RADYOLOJİK TETKİKLER                                                                   |     |                                        |          |
| RENAL USG                                                                              |     |                                        |          |

**Ek 2: Etik Kurul Onay Belgesi**

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**  
**Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2 Nolu Genel Sekreterliği**  
**Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği**  
**Klinik Araştırma Etik Kurulu**

Sayı : B.10.4.İSM.4.06.68.49/  
 Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
 Etik Kurul Kararı

08.07.2015

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA  
 ETİK KURULU**

“Moleküller ya da Enzimatik Analiz ile Mukopolisakkaridoz Tanısı Almış Olgularda Böbrek ve Üriner Sistem Tutulumunun Araştırılması” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe,amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından sağlık bakanlığına arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

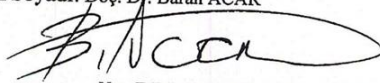
Doç.Dr. BARAN ACAR  
 Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
 Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan Yrd.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                  |                                                                                                                                  |
|----------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            |                  | Moleküler ya da Enzimatik Analiz ile Mukopolisakkaridoz Tanısı Almış Olgularda Böbrek ve Üriner Sistem Tutulumunun Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                  | -                                                                                                                                |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ             | ETİK KURULUN ADI | Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-AKAEK-15                                             |
|                                  | AÇIK ADRESİ:     | Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara                                                        |
|                                  | TELEFON          | 0312 356 90 00-1117                                                                                                              |
|                                  | FAKS             |                                                                                                                                  |
|                                  | E-POSTA          | etikkurulkeah@gmail.com                                                                                                          |

|                                                                                |                                                                                        |                                                                                                                                                      |                                            |                                       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                                              | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | PROF. DR. Fatih Süheyl EZGÜ                                                                                                                          |                                            |                                       |  |
|                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Çocuk Beslenme ve Metabolizma B.D., Çocuk Genetik B.D.                                                                                               |                                            |                                       |  |
|                                                                                | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Gazi Ü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı niversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D |                                            |                                       |  |
|                                                                                | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                                                                                                                                      |                                            |                                       |  |
|                                                                                | DESTEKLEYİCİ                                                                           | TUBİTAK PROJESİ                                                                                                                                      |                                            |                                       |  |
|                                                                                | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                                                                                      |                                            |                                       |  |
|                                                                                | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                       |                                                                                                                                                      |                                            |                                       |  |
|                                                                                | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                                                              | FAZ 1                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 2                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
|                                                                                |                                                                                        | FAZ 3                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
| FAZ 4                                                                          |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                            |                                       |  |
| Gözlemsel ilaç çalışması                                                       |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                            |                                       |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                            |                                       |  |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları |                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                                                                             |                                            |                                       |  |
| İlaç dışı klinik araştırma                                                     |                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                  | Uzmanlık Tezi                              |                                       |  |
| Diğer ise belirtiniz                                                           |                                                                                        |                                                                                                                                                      |                                            |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                  | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                         | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                                                                                                                | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Baran ACAR  
İmza:



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

ASLİ GİBİDİR

Zeynep ÖZBİLGE  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri

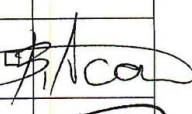
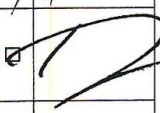


## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                                                  |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Moleküler ya da Enzimatik Analiz ile Mukopolisakkaridoz Tanısı Almış Olgularda Böbrek ve Üriner Sistem Tutulumunun Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | -                                                                                                                                |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tarihi                              | Versiyon Numarası | Dili                                       |                                    |                                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                     |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     |                   | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                     |                   | Açıklama                                   |                                    |                                |
|                                | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>            |                   |                                            |                                    |                                |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                   |                                            |                                    |                                |
|                                | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>            |                   |                                            |                                    |                                |
|                                | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>            |                   |                                            |                                    |                                |
|                                | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>            |                   |                                            |                                    |                                |
|                                | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>            |                   |                                            |                                    |                                |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/>            |                   |                                            |                                    |                                |
|                                | DİĞER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/>            |                   |                                            |                                    |                                |
| KARAR BİLGİLERİ                | Karar No:896                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tarih: 08.07.2015                   |                   |                                            |                                    |                                |
|                                | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.<br>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                     |                   |                                            |                                    |                                |

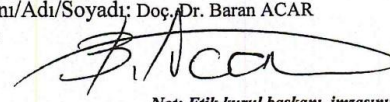
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                        |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı: | Op.Dr.Ömer Faruk TANER                                                                                 |

| Unvanı/Adı/Soyadı                                        | Uzmanlık Alanı                   | Kurumu                                 | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişkisi                                           | Katılım *                                             | İmza                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Op.Dr.Ömer Faruk TANER Bşk.                              | Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi | Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |                                                                                       |
| Doç. Dr. Baran ACAR Bşk.Yardımcısı                       | Kulak Burun Boğaz Hastalıkları   | Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |
| Doç.Dr. Derun Taner ERTUĞRUL Bilgilendirmede görevli üye | Endokrinoloji                    | Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |  |
| Prof. Dr Ahmet ERGÜN                                     | Fizyoloji                        | Ankara Üniv. Tıp Fakültesi             | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |                                                                                       |

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Baran ACAR

İmza:



ASLİ KOPYADIR

Zeliha ÖZBİLGE  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Sekreteri

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

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI             |                                         | Moleküler ya da Enzimatik Analiz ile Mukopolisakkaridoz Tanısı Almış Olgularda Böbrek ve Üriner Sistem Tutulumunun Araştırılması |                                       |                                       |                            |                                       |                                                       |      |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|------|
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU  |                                         | -                                                                                                                                |                                       |                                       |                            |                                       |                                                       |      |
| Unvanı/Adı/Soyadı                 | Uzmanlık Alanı                          | Kurumu                                                                                                                           | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişki       |                                       | Katılım *                                             | İmza |
| Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN        | Tıbbi Genetik                           | Gazi Üniv. Tıp Fakültesi                                                                                                         | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Mustafa N. İLHAN        | Halk Sağlığı, İş Ve Meslek Hastalıkları | Gazi Üniv. Tıp Fakültesi                                                                                                         | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Ecz. Dr. Işıl ÖZAKCA              | Farmakoloji (PhD)                       | Ankara Üniv.Ecz.Fakültesi                                                                                                        | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Nermin ÇAPAN             | Göğüs Hastalıkları                      | Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer. E.A.H.                                                                                          | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Op. Dr. Selim Şakir Erkmen GÜLHAN | Göğüs Cerrahisi                         | Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer.E.A.H.                                                                                           | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Semih DEĞERLİ            | Anesteziyoloji ve Reanimasyon           | Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                           | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Şamil HIZLI              | Çocuk Gastroenteroloji                  | Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                           | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Selma UYSAL RAMADAN        | Radyodiagnostik                         | Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                           | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Av. Abdullah Emin TEKİN           | Avukat                                  | Serbest                                                                                                                          | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Necmettin TEKİN                   | Din Görevlisi                           | Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                                                                           | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |

\*:Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR

Zehra ÖZBİLGE  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu SekreteriEtik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Baran ACAR  
İmza:

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

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Dr. Fatma ÖZAK BATIBAY

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi

**E- posta** : fatmaozak@yahoo.com

**Doğum Yeri ve Tarihi** : Bolu, 1984

### **Yüksek Lisans**

**2011-2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları**

### **Lisans**

2002-2008 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

### **Eğitim Bilgileri**

- Lise: 1999-2002 Bolu İzzet Baysal Anadolu Lisesi
- Ortaokul: 1995-1999 Bolu İzzat Baysal Anadolu Lisesi
- İlkokul: 1990-1995 Bolu Canip Baysal İlköğretim Okulu

### **Dil**

**İngilizce**