



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARINDA ENZİM  
REPLASMAN TEDAVİSİ ESNASINDAKİ KARDİYAK  
RİTMİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Dicle Aybike Filiz**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARINDA ENZİM  
REPLASMAN TEDAVİSİ ESNASINDAKİ KARDİYAK  
RİTMİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Dicle Aybike Filiz**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim Cansaran Tanıdır  
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)  
İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Gerek asistan hekimliğim boyunca, gerekse tez yazım aşamasında bilgi paylaşımları ile eğitimime gerekli her türlü katkıyı sağlayan; ilgi alaka ve anlayışlı yaklaşımı ile desteğini her zaman hissettiren, hem mesleki anlamda, hem de hayata dair değerli tecrübelerini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında göstermiş olduğu destek, ilgi, hoşgörü ve sabrından dolayı tez danışman hocam Prof. Dr. İbrahim Cansaran Tanıdır'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesindeki tüm saygıdeğer hocalarım ve kıymetli uzmanlarıma,

Meşakkatli fakat bir o kadar da eğitici ve keyifli bir süreç olan asistanlık sürecim boyunca; gerek iş birliği ile gerek manevi desteği ile huzurlu ve mutlu bir şekilde çalışmama destek sağlayan eşkıdemlerime, tüm uzman ve asistan hekimlere, hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı personelimize,

Büyük sevgi, özveri ve fedakarlıklarla bugüne gelmemi sağlayan, varlıklarına her gün teşekkür ettiğim sevgili aileme; pek kıymetli annem Nilüfer Ergün Filiz'e, kızı olmanın yanı sıra meslektaş olmanın da gurur duyduğum, tüm hayatımda olduğu gibi tıp eğitim sürecimde de desteğini esirgemeyen babam Uzm. Dr. Mehmet Filiz'e, her daim yanımda olan, varlığından güç aldığım canım abim Fıratcan Filiz'e ve eşi İrem Gürbüz Filiz'e

Veri toplama sürecinde destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Hasan Önal'a, Doç. Dr. İsa Özyılmaz'a, tüm Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Kardiyoloji ailesi ile Çocuk Metabolizma ailesine ve Hemşire Hacı Ahmet Çankaya'ya,

Çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen sevgili hastalarımız ile değerli ailelerine ve emeği geçen herkese,

Sonsuz teşekkürlerimle,

Dr. Dicle Aybike Filiz

İSTANBUL/2023

## İçindekiler

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                 | i   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                 | iii |
| TABLO DİZİNİ .....                            | iv  |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                           | v   |
| ÖZET .....                                    | vi  |
| ABSTRACT.....                                 | x   |
| 1 GİRİŞ VE AMAÇ .....                         | 14  |
| 2 GENEL BİLGİLER.....                         | 16  |
| 2.1 Lizozomal Depo Hastalıkları.....          | 16  |
| 2.1.1 Gaucher Hastalığı.....                  | 17  |
| 2.1.2 Fabry Hastalığı.....                    | 19  |
| 2.1.3 Mukopolisakkaridozlar.....              | 19  |
| 2.1.4 Pompe Hastalığı.....                    | 23  |
| 2.2 Enzim Replasman Tedavisi (ERT) .....      | 24  |
| 2.3 24 Saatlik Ritim Holter Kaydedici.....    | 30  |
| 2.4 Ekokardiyografi (EKO) .....               | 34  |
| 2.5 Elektrokardiyografi (EKG).....            | 34  |
| 3 GEREÇ VE YÖNTEM.....                        | 35  |
| 3.1 Hasta Grubu ve Verilerin Toplanması ..... | 35  |
| 3.2 İstatistiksel Değerlendirme .....         | 39  |
| 4 BULGULAR.....                               | 40  |
| 5 TARTIŞMA .....                              | 70  |
| 6 SONUÇLAR .....                              | 81  |
| 7 KAYNAKLAR.....                              | 82  |
| 8 ÖZGEÇMİŞ .....                              | 88  |
| 9 EKLER.....                                  | 89  |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

BMI: Beden Kitle İndeksi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EMA: European Medical Agency: Avrupa Tıp Ajansı

ERT: Enzim Replasman Tedavisi

FDA: U.S. Food and Drug Administration: ABD Gıda ve İlaç İdaresi,

GAG: Glikozaminoglikan

KHD: Kalp Hızı Değişkenliği

LDH: Lizozomal Depo Hastalıkları

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

MaksHR: Maksimum kalp atım hızı

MinHR: Minumum kalp atım hızı

MPS: Mukopolisakkaridoz

PH: Pulmoner hipertansiyon

pNN50: 50 ms'den fazla farka sahip ardışık RR aralıklarının ve toplam RR aralıklarının oranı

QTc: Düzeltilmiş QT aralığı

rMSSD: Ardışık RR aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü

RVH: Sağ ventrikül hipertrofisi

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SDANN: 5 dk'lık kayıtlarda ortalama RR intervallerinin standart sapması

SDNN: Bütün RR intervallerinin standart sapması

SVE: Supraventriküler erken vuru

VES: Ventriküler ekstrasistol

## TABLO DİZİNİ

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLO 1 LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI .....                                                                                                   | 17 |
| TABLO 2 MUKOPOLİSAKKARİDOZLARIN BİYOKİMYASAL SINIFLANDIRMASI .....                                                                          | 21 |
| TABLO 3 MPS'NİN ÇOCUKLARDAKİ OLASI BELİRTİLERİ .....                                                                                        | 22 |
| TABLO 4 ENZİM REPLASMAN TEDAVİLERİ .....                                                                                                    | 29 |
| TABLO 5 LDH'DA ERT PREPERATLARI VE ONAYLARI .....                                                                                           | 30 |
| TABLO 6 ZAMAN İLE İLGİLİ KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ PARAMETRELERİ .....                                                                         | 33 |
| TABLO 7 DEMOGRAFİK PARAMETRELERİN DAĞILIMI .....                                                                                            | 40 |
| TABLO 8 EKOKARDİYOĞRAFİK ÖLÇÜM VE DEĞERLERİN DAĞILIMI .....                                                                                 | 41 |
| TABLO 9 EKG DEĞERLERİNİN DAĞILIMI .....                                                                                                     | 43 |
| TABLO 10 BAZAL HOLTER PARAMETRELERİNE GÖRE ERT İNFÜZYONU ESNASINDAKİ HOLTER<br>PARAMETRELERİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİMLER .....                    | 44 |
| TABLO 11 GRUPLAR ARASINDA DEMOGRAFİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....                                                                 | 45 |
| TABLO 12 GRUPLAR ARASINDA EKO BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....                                                                          | 47 |
| TABLO 13 GRUPLAR ARASINDA EKG BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....                                                                          | 50 |
| TABLO 14 GRUPLAR ARASINDA VE İÇİNDE BAZAL VE ENZİM HOLTER PARAMETRELERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....                                       | 51 |
| TABLO 15 GRUPLAR ARASINDA BAZAL VE ENZİM HOLTER PARAMETRELERİNİN<br>DEĞERLENDİRİLMESİ .....                                                 | 63 |
| TABLO 16 PREMEDİKASYON UYGULANANLAR VE UYGULANMAYANLAR ARASINDA VE İÇİNDE<br>BAZAL VE ENZİM HOLTER PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ..... | 65 |
| TABLO 17 PREMEDİKASYON UYGULANANLAR VE UYGULANMAYANLAR ARASINDA BAZAL VE<br>ENZİM HOLTER PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....           | 69 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| ŞEKİL 1 HOLTER RİTİM CİHAZI RESİMİ.....              | 31 |
| ŞEKİL 2 AMEDTEC ECG PRO EP820 KULLANIMI .....        | 37 |
| ŞEKİL 3 HOLTER CİHAZININ HASTAYA TAKILMIS HALİ ..... | 37 |



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada enzim replasman tedavisi (ERT) almakta olan lizozomal depo hastalıklarında, intravenöz ERT infüzyonu esnasında, kardiyak ritmin değerlendirilmesi, olası aritmilerin ve ritim değişikliklerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda lizozomal depo hastalıklarından Fabry, Gaucher, Mukopolisakkaridoz, Pompe tanıları ile takipli 34 hasta üzerinde, Mayıs 2022 – Haziran 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Hastaların cinsiyet, boy, kilo, düzenli ilaç kullanımı bilgileri kaydedilmiştir. Düzenli olarak ERT almakta olan bu hastalara, enzim infüzyonu öncesi kayıt alınan 24 saatlik ritim holter değerleri ile intravenöz enzim infüzyonu (2-4 saatlik) süresi boyunca kayıt alınan ritim holter değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca hastaların elektrokardiyogramları (EKG) ve bazal değerlendirme için yakın zamanda yapılmış olan ekokardiyografi verileri de değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların yaşları 2 ile 43 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $14,98 \pm 9,59$  idi. Hastaların 24'ü (%70,6) erkek ve 10'u (%29,4) kız olmak üzere toplam 34 hasta vardı. Çalışmaya katılan hastaların 13'ü (%38,2) Mukopolisakkaridoz (MPS), 9'u (%26,5) Gaucher, 7'si (%20,6) Fabry ve 5'i (%14,7) Pompe hastalığı tanılı idi. Enzim replasmanı için kullanılan enzimler değerlendirildiğinde hastaların %26,5'inde cerezyme, %14,7'sinde elaprase, %14,7'sinde vimizim, %11,8'inde fabrazyme, %8,8'inde replagal, %5,9'unda naglazyme %2,9'unda aldurazyme enzimleri saptandı. Hastaların %79,4'ünde premedikasyon uygulanmamış iken, %20,6'sında uygulanmıştı.

Hastaların elektrokardiyografi (EKG) değerlendirmelerinde 32/34'ünde (%94,1) kalp ritmi normalken, 1/34'ünde (%2,9) taşikardi ve 1/34'ünde (%2,9) bradikardi görülmüştür. Hastaların 4/34'ünde (%11,8) QRS geniş olarak saptandı. 1/34'ünde (%2,9) anormal QRS aksı, 2/34'ünde (%5,9) ST-T değişikliği, 2/34'ünde (%5,9) LVH bulgusu, 1/34'ünde (%2,9) p mitrale, 1/34'ünde (%2,9) p pulmonale ve 8/34'ünde (%23,5) anormal QRS-T açısı saptanmıştır. Hastaların 24/34'ünde (%70,6)

ekokardiyografi normalken, 5/34'ünde (%14,7) septal hipertrofi, 8/34'ünde (%23,5) kapak yetersizliği ve de 3/34'ünde (% 8,8) hem septal hipertrofi hem kapak yetersizliği saptandı.

Enzim replasmanı sırasında ölçülen holter minimum kalp hızı değerleri bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,000). Bazal maksimum kalp hızı değerleri ERT sırasındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p:0,000). Bazal ortalama kalp hızı değerlerine göre ERT sırasındaki değerlerde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Bazal SDNN ve SDANN değerleri ile ERT sırasındaki değerler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır (sırasıyla p:0,021, p:0,032). Holter bazal rMSSD, mRR, pNN50, SDNNi, PR, QRS, mean QT, QTc, SDQT, SVQT değerlerine göre ERT sırasındaki holter değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Hastaların 1'inde (%2,9) hem bazal holterde hem de ERT sırasındaki holter değerlendirilmesinde SVE mevcut idi. Bu hastanın ERT sırasındaki SVE sıklığının %3,8'den %8'e yükseldiği saptandı. Bazal holter değerlendirilmesinde "advanced second degree blok" saptanan bir hastanın ERT sırasındaki holter değerlendirilmesinde bu bloğun olmadığı saptandı. Üç (%8,8) hastanın bazal holter değerlendirilmesinde saptanan erken repolarizasyon bulgusunun ERT sırasında da devam ettiği görüldü. Bir (%2,9) hastanın bazal holter değerlendirmesinde uzun PR intervali mevcut iken, ERT sırasındaki holter değerlendirilmesinde uzun PR intervali saptanmamıştır. Bir hastanın (%2,9) bazal holter değerlendirilmesinde geniş QRS mevcut iken ERT sırasında iki hastada daha QRS genişlemesi olduğu (toplam 3/34 (%8,8)) saptandı. Bunun yanında ERT sırasında iki (%5,9) hastada QRS genişliğinde daralma olduğu saptandı. Bazal 24 saatlik holter değerlerinde hastaların 7/34'ünde uz QTc görülmüş olup bunların 3/7'si Gaucher, 2/7'si MPS, 1/7'si Fabry, 1/7'si Pompe iken enzim infüzyonu sırasındaki holter değerlerinde hastaların yine 7/34'ünde uzun QTc görülmüş olup bunların 3/7'si Gaucher, 2/7'si MPS, 2/7'si Pompe olarak saptanmıştır.

Hastalık grupları içinde bazal 24 saatlik holter ile ERT sırasındaki holter değerleri kıyaslandığında; Fabry hastalarında; bazal holterdeki pNN50 değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

(p:0,038). Fabry hastalığında; bazal holterdeki PR mesafesi değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,034)

Fabry ve Gaucher hastalarının kendi içlerinde; bazal holterlerindeki QTc değerlerine göre enzim holterlerindeki QTc değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,024; p:0,035). Ancak QTc değerleri normal aralıkta kalmıştır.

Premedikasyon (enzim infüzyonundan yarım saat önce feniramin ve deksametazon) uygulanmayan hastalarda; bazal holterlerindeki maksimum kalp atımı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,000). Premedikasyon uygulanan hastalarda; bazal maksimum kalp atımı değerlerine göre enzim replasman tedavisi sırasındaki değerlerde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Premedikasyon uygulanan hastaların enzim tedavi zamanı değerleri, uygulanmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,001)

**Sonuç:** Lizozomal depo hastalıklarında, intravenöz ERT infüzyonu esnasındaki kalp ritmi holter kayıtları ile değerlendirildiğinde; infüzyon esnasında minimum kalp hızı artmışken maksimum kalp hızı azalmıştır ve ortalama kalp hızı değişmemiştir. Bunun patolojik bir durum olmadığı, hastaların enzim infüzyonları sırasında sadece 2-4 saatlik kayıt alınması ve bu sırada hareketsiz olmaları nedeni ile böyle bir sonucun saptandığı düşünüldü. İnfüzyona bağlı holter değerlendirmelerinde belirgin ventriküler veya supraventriküler aritmi gelişmemiştir. Ancak bazalde SVE'si olan bir hastanın SVE sıklığında iki kata yakın bir artış olduğu görülmüştür. Bu durum tek bir hastada olması nedeni ile genellenememekle birlikte bazalde SVE'si olan hastaların ERT sırasında SVE sıklığının değişimi açısından izleminin yapılmasının uygun olabileceğini düşündürmektedir. Enzim replasman tedavisi sırasındaki SDNN ve SDANN değerleri tüm hastalarda istatistiksel olarak düşük saptanmıştır. Bunun da ERT sırasında hastaların istirahat halinde olması nedeni ile patolojik bir durum olmadığı düşünüldü. Fabry hastalarında ERT sırasındaki pNN50 değeri artmış, PR mesafesi istatistiksel olarak kısalmış olarak saptandı. Enzim infüzyonu öncesinde premedikasyon uygulanmadığı durumda, enzim infüzyonu esnasında maksimum kalp atım hızının istatistiksel açıdan anlamlı şekilde azaldığı, premedikasyon

uygulandığında ise a istatistiksel açıdan anlamlı şekilde azalmadığı saptandı. Premedikasyon uygulanan hastaların enzim infüzyonu süresinin uygulanmayan hastalara göre daha uzun olduğu saptanmıştır. Bu durumun da patolojik olmayabileceği düşünüldü.

ERT infüzyonu sırasında görülen holter değişikliklerinin genellikle kliniği etkileyecek derecede patolojik olmadığı saptandı. Ancak bazal holter değerlendirmesinde SVE saptanan bir hastanın aritmi sıklığının ERT sırasında artmış olması klinisyenleri bazalde SVE'si olan hastaların ERT infüzyonu esnasında yakından takip edilmesi gerektiği konusunda uyarmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** lizozomal depo hastalığı, enzim replasman tedavisi, ritim holter, pompe, gaucher, fabry, mukopolisakkaridoz

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the cardiac rhythm and determine potential arrhythmias and rhythm changes during intravenous enzyme replacement therapy (ERT) infusion in patients with lysosomal storage disorders receiving ERT.

**Material-Method:** The study was conducted between May 2022 and June 2022 in the Department of Pediatric Metabolism at Istanbul Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital. It included 34 patients diagnosed with lysosomal storage diseases, namely Fabry, Gaucher, Mucopolysaccharidosis and Pompe, who were under follow-up. Patient information such as gender, height, weight, and regular medication use was recorded. Comparison was made between the 24-hour rhythm Holter recordings taken before enzyme infusion and the rhythm Holter recordings taken during intravenous enzyme infusion (2-4 hours) in these patients receiving regular enzyme replacement therapy (ERT). In addition, the patients' electrocardiograms (ECG) and recently performed echocardiography data for baseline evaluation were also assessed.

**Results:** The ages of the patients ranged from 2 to 43, with a mean age of  $14.98 \pm 9.59$ . Of the total 34 patients, 24 (70.6%) were male and 10 (29.4%) were female. Among the participants, 13 (38.2%) were diagnosed with Mucopolysaccharidosis (MPS), 9 (26.5%) with Gaucher disease, 7 (20.6%) with Fabry disease, and 5 (14.7%) with Pompe disease. When evaluating the enzymes used for enzyme replacement therapy, cerezyme was detected in 26.5% of the patients, elaprase in 14.7%, vimizim in 14.7%, fabrazyme in 11.8%, replagal in 8.8%, naglazyme in 5.9%, and aldurazyme in 2.9%. Among the patients, 79.4% did not receive premedication, while 20.6% received premedication.

In the electrocardiography (ECG) evaluations of the patients, 32 out of 34 (94.1%) had a normal heart rhythm, while 1 out of 34 (2.9%) exhibited tachycardia and 1 out of 34 (2.9%) exhibited bradycardia. Wide QRS was observed in 4 out of 34 patients (11.8%). Abnormal QRS axis was found in 1 out of 34 (2.9%), ST-T changes in 2 out of 34 (5.9%), left ventricular hypertrophy (LVH) was found in 2 out of 34

(5.9%), mitral p wave pattern was found in 1 out of 34 (2.9%), pulmonary p wave pattern was found in 1 out of 34 (2.9%), and abnormal QRS-T angle was found in 8 out of 34 (23.5%) patients. In the echocardiographic evaluation, 24 out of 34 patients (70.6%) had normal findings, while septal hypertrophy was detected in 5 out of 34 (14.7%), valve insufficiency was detected in 8 out of 34 (23.5%), and both septal hypertrophy and valve insufficiency was detected in 3 out of 34 (8.8%) patients.

During enzyme replacement therapy, minimum heart rate values measured in the 24 hour Holter test were found to be significantly higher compared to the baseline values ( $p: 0.000$ ). Baseline maximum heart rate values were found to be significantly higher compared to the values during ERT ( $p: 0.000$ ). The change in heart rate values during ERT compared to the baseline average heart rate values was not statistically significant ( $p>0.05$ ). There was a statistically significant decrease when comparing baseline SDNN and SDANN values with the values during ERT ( $p: 0.021$ ,  $p: 0.032$ , respectively). Holter values during ERT were not statistically significant compared to the baseline values of rMSSD, mRR, pNN50, SDNNi, PR, QRS, mean QT, QTc, SDQT, and SVQT ( $p>0.05$ ).

Among the patients, 1 of 34 (2.9%) had supraventricular extrasystole (SVE) present in both the baseline and ERT Holter evaluations. It was observed that the SVE frequency in this patient increased from 3.8% to 8% during ERT. In a patient where an advanced second-degree block was identified during the baseline Holter evaluation, it was found that this block was not present during the ERT Holter evaluation. Three patients (8.8%) maintained the findings of early repolarization that were identified during the baseline Holter evaluation throughout the ERT period. One patient (1 of 34, 2.9%) had a prolonged PR interval during the baseline Holter evaluation, however no prolonged PR interval was observed during the Holter evaluation during ERT. In another patient (1 of 34, 2.9%), a wide QRS complex was present during the baseline Holter evaluation, and it was found that two more patients exhibited QRS widening during ERT (total of 3 of 34, 8.8%). Additionally, a narrow QRS was found in 2 of 34 patients (5.9%) during ERT. In the baseline 24-hour Holter recordings, 7 of 34 patients had a prolonged QTc interval, with 3 of 7 being Gaucher, 2 of 7 being MPS, 1 of 7 being Fabry, and 1 of 7 being Pompe. During the Holter evaluations during enzyme

infusion, 7 of 34 patients again had a prolonged QTc interval, with 3 of 7 being Gaucher, 2 of 7 being MPS, and 2 of 7 being Pompe.

When comparing basal 24-hour Holter values during enzyme replacement therapy (ERT) among disease groups, in Fabry patients, the increase in enzyme values based on pNN50 values was found to be statistically significant ( $p: 0.038$ ). In Fabry disease patients, the decrease in enzyme values based on PR values in the basal Holter was found to be statistically significant ( $p: 0.034$ ).

Among Fabry and Gaucher patients, a statistically significant decrease was found in the QTc values of enzyme Holters compared to the QTc values of basal Holters ( $p:0.024$ ;  $p:0.035$ ). However, the QTc values remained within the normal range.

In patients who did not receive premedication (feniramine and dexamethasone administered half an hour before enzyme infusion), a statistically significant decrease was observed in enzyme values based on the maximum heart rate values of basal holters ( $p:0.000$ ). In patients who received premedication, no statistically significant changes were found in the enzyme values during enzyme replacement therapy compared to the basal maximum heart rate values ( $p>0.05$ ). During the enzyme treatment, the enzyme values of patients who received premedication were significantly higher compared to those who did not receive premedication ( $p:0.001$ ).

**Conclusion:** When evaluating the cardiac rhythm Holter recordings during intravenous enzyme replacement therapy (ERT) in lysosomal storage diseases, it was observed that the minimum heart rate increased while the maximum heart rate decreased during the infusion, and the average heart rate remained unchanged. This is not considered a pathological condition, as the recording duration was only 2-4 hours during enzyme infusions, and patients were immobile during this period, leading to such findings. No significant ventricular or supraventricular arrhythmias were observed in the Holter evaluations related to the infusion. However, it was noted that a patient with baseline premature ventricular contractions (PVCs) experienced an approximately twofold increase in PVC frequency. Although this observation cannot be generalized due to being specific to a single patient, it suggests that monitoring the change in PVC frequency during ERT may be appropriate for patients with baseline

PVCs. SDNN and SDANN values during enzyme replacement therapy were found to be statistically low in all patients. This is also believed to be non-pathological due to patients being in a resting state during ERT. In Fabry patients, an increased pNN50 value and a statistically shortened PR interval were observed during ERT. When premedication was not administered before enzyme infusion, a statistically significant decrease in maximum heart rate was observed during the infusion, while no significant decrease was found when premedication was applied. It was found that patients who received premedication had a longer duration of enzyme infusion compared to those who did not. This finding is also considered non-pathological.

It was determined that the Holter changes observed during ERT infusion were generally not pathologically significant enough to affect the clinical outcome. However, the increased frequency of arrhythmias in a patient with baseline premature ventricular contractions (PVCs) during ERT indicates that clinicians should closely monitor patients with baseline PVCs during ERT infusion and raise awareness about this matter.

**Key words:** Lysosomal Storage Disease, Enzyme Replacement Therapy, Rhythm Holter Monitoring, Pompe, Gaucher, Fabry, Mucopolysaccharidosis

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik hastalıklar, doğuştan veya sonradan kazanılan nedenlerle bir enzim aktivitesinin azalması veya yokluğu sonucunda ortaya çıkan, çeşitli organları etkileyen karmaşık bozukluklardır. Kalp, metabolik olarak aktif bir organdır, bu nedenle metabolik hastalıklarda kalp tutulumunun sıklığı oldukça yüksek olup, %15-60 arasındadır. Metabolik hastalıklardaki kardiyak tutulumlar yapısal olarak hipertrofik kardiyomiyopati ve kapak tutulumları ile ritim bozuklukları olarak rapor edilmiştir. <sup>1</sup>

Lizozomal depo hastalıkları (LDH), çoğunluğu otozomal resesif geçişli olan, lizozomal hidrolaz enzimlerin eksikliği nedeniyle lizozomların içinde glikolipid, sfingolipid, mukopolisakkarid veya oligasakkaridler gibi makromoleküllerin birikmesiyle ortaya çıkan, metabolik dengesizlikler ve hücrel işlev bozukluğu yapan hastalıklardır. Lizozomal depo hastalıkları alt tiplerinde ortaya çıkan klinik bulgular ve belirtilerin başlangıç yaşı, etkilenen protein fonksiyonunun derecesine, depolanan maddeye ve depolandığı dokulara göre farklılık gösterir. Lizozomal depo hastalıklarının tipik klinik tablosu genelde bebeklik veya çocukluk yaşlarında ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır. Ancak yetişkinlerde de başlayan çeşitleri mevcuttur. Lizozomal depo hastalıkları ilerleyici hastalıklar olup bu progresyon; etkilenen enzime, hastanın belirtilerinin şiddetine ve etkilenen organlardaki bozukluklara bağlı olarak değişebilir. <sup>2</sup>

Lizozomal hastalıklarda uygulanan enzim replasman tedavisi (ERT), eksik olan enzim yerine rekombinant deoksiribonükleik asit (DNA) teknolojisi ile üretilen spesifik enzim ürünlerinin 1-2 haftalık aralıklarla intravenöz infüzyon şeklinde verilerek hastalığa sebep olan substrat birikimini önlemesini sağlamaktadır. Enzim replasman tedavisi; Gaucher, Pompe, Fabry ve Mukopolisakkaridoz (MPS) tip I, II, IV, VI, VII gibi birçok lizozomal hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Enzim replasman tedavisinin güvenlik açısından kabul edilebilir bir profil sergilediği ve iyi tolere edildiği yapılan çalışmalarda raporlanmıştır. Enzimin intravenöz infüzyonu esnasında, infüzyon ilişkili reaksiyonlar görülebilir. Bunlar

arasında bulantı, kusma, döküntü, ürtiker, anjioödem, baş ağrısı, halsizlik, rinit, bronkokonstrüksiyon, pireksi, taşikardi, anafaksi yer alır. İnfüzyon ilişkili reaksiyon riskini azaltmak için, infüzyondan 30-60 dakika önce, antihistaminik, antipiretik veya kortikosteroid uygulanması ve infüzyonun daha yavaş hızlarda verilmesi önerilmektedir. Premedikasyona rağmen gelişen reaksiyonlarda desensitizasyon protokolleri önerilir. Bu reaksiyonların sıklığı hastalıklara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Gaucher Hastalığı'nda %13,8, mukopolisakkaridoz tip 4'te %25, Pompe Hastalığı'nda %51, Fabry Hastalığı'nda ise %61 oranında infüzyon ilişkili hipersensitivite reaksiyonları raporlanmıştır. Ciddi reaksiyonlar ise hastaların %1'inde görülmüştür. <sup>3</sup>

Enzim replasman tedavisi ile kalp kitlesini küçüldüğü ve kalp fonksiyonlarının iyileştiği gösterilmiştir. Ancak bazı hastalarda tedavinin başlarında geçici bir kötüleşme görüldüğü ve 3-6 ay sonrasında tekrar normale döndüğü gözlemlenmiştir. Enzim replasman tedavisi; elektrokardiyogramda (EKG) PR aralığında uzama ve QRS voltajında azalmaya sebep olabilir. Enzim replasman tedavisi sırasında ventriküler ekstrasistol (VES) görülebildiği bildirilmiştir. <sup>4</sup>

Bu çalışmada; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda lizozomal depo hastalığı nedeni ile takip edilen hastalarda, intravenöz ERT esnasındaki, kardiyak ritmin holter cihazı ile değerlendirilmesini ve ritim değişiklikleri var ise saptanmasını ve bu bulguların bazal ritim holter bulguları ile kıyaslanmasını hedefledik. Ayrıca lizozomal hastalıkların alt gruplarındaki (mukopolisakkaridozlar, fabry, pompe, gaucher) ve farklı ERT uygulamalarındaki (imigluseraz, asid alfa glukozidaz, agalsidase beta, idursulfaz, elosulfase alfa) ritimin holter değişkenlerinin kıyaslanmasını da amaçladık.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Lizozomal Depo Hastalıkları

Lizozomlar, hayvan hücrelerinde bulunan, asit hidrolaz içeren, zara bağlı organellerdir. <sup>5</sup> 1955 yılında Christian de Duve tarafından santrifüj fraksiyonlama kullanılarak enzimlerin hücre içi dağılımının incelenmesi sonucunda keşfedilen lizozomlar, hücre döngüsünde çok önemli bir role sahiptir. Bu döngüde, makromoleküller sürekli olarak yıkılıp yeniden sentezlenirken moleküllerin konsantrasyonları sabit kalır. Lizozomların asıl görevi, karmaşık makromoleküllerin lizozomal enzimler tarafından basit monomerlere parçalanması ve bu monomerlerin spesifik zar taşıyıcıları tarafından lizozomal bölmeden sitozole taşınmasıdır. Burada bu monomerler biyosentez için yeniden kullanılabilirler. Bu fonksiyon, asidik pH'ta optimum fonksiyona sahip hidrolitik enzimlerin varlığıyla elde edilir. Bu enzimler; DNA, ribonükleik asit (RNA), glikolipidler, glikoproteinler, glikozaminoglikanlar gibi karmaşık karbonhidratlar ile proteinler, nötr lipitler ve fosfolipitler de dahil olmak üzere tüm hücresel bileşenleri hidrolize etme kapasitesine sahiptir. Lizozomlarda bulunan proton pompalayan vakuolar adenozin trifosfatazlar (ATPazlar) sayesinde lümen pH'ı 4.5-5 arasında tutulur ve metabolitlerin yıkımında görevli olan hidrolitik enzimlerin çalışması için uygun ortam sağlanır. <sup>6</sup> Metabolitler endositoz, fagositoz, otofaji veya doğrudan taşıma yoluyla lizozomlara ulaşır. Lizozomal hidrolazların katalizlediği reaksiyonlar çoğunlukla geri dönüşümsüzdür. <sup>7</sup>

Lizozomal depo hastalıkları, endojen makromoleküllerin birikmesine neden olan kusurlu lizozomal asit hidrolizinden kaynaklanan 50'den fazla kalıtsal metabolik bozukluğun oluşturduğu bir hastalık grubudur. Hastalık, kusura bağlı oluşan bu depolamanın yanı sıra karmaşık hücre sinyal mekanizmalarının bozulmasından da kaynaklanmaktadır. Genellikle lizozomal depo bozuklukları, lizozomlar düzgün çalışmadığında ortaya çıkar. Tüm lizozomal depo hastalıkları, lizozomal işlev bozukluğu ile sonuçlanan tek gen/tek enzim bozukluklarıdır. Çeşitli metabolik substratlar söz konusudur: lipitler, glikoproteinler ve mukopolisakkaritler. Fabry hastalığı ve Hunter hastalığı (MPS II) X'e bağlı resesifken, Danon hastalığı X'e bağlı baskındır. Bunların dışındaki LDH'ları otozomal resesif geçişli bozukluklardır. <sup>8</sup>

Lizozomal depo hastalıkları bir grup olarak ele alındığında insidansı 5.000-5.500 canlı doğumda bir olmaktadır. Ancak hastalıklar ayrı ayrı ele alındığında

oldukça nadirdir ve insidansları 50.000-250.000 arasında değişmektedir. En yaygın LDH; Fabry hastalığı (100.000 erkek başına 2,5), Gaucher hastalığı (100.000 bireyde 2), metakromatik lökodistrofi (100.000 bireyde 2,5) ve Pompe hastalığıdır (100.000 bireyde 2,5) <sup>9</sup> Bazı lizozomal depo hastalıklarının isimlendirmeleri, gen lokusları, eksik enzimleri ve depolanan maddeleri Tablo 1’de gösterilmiştir. <sup>6</sup>

**Tablo 1 Lizozomal Depo Hastalıkları**

| Hastalık | İsimlendirme                       | OMIM                                 | Gen Lokusu            | Enzimler                                       | Depolanan Madde |
|----------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|-----------------|
| Fabry    | Anderson-Fabry                     | 301500                               | Xq22 GLA              | $\alpha$ -Galactosidase A                      | Gb3             |
| Gaucher  | Glucosylceramidosis                | 606463<br>230900<br>231000<br>230800 | 1q21 GBA              | $\beta$ -Glucocerebrosidase                    | GlcCer          |
| Pompe    | Glikojen depo hastalığı tip II     | 232300                               | 17q25 GAA             | $\alpha$ -Glucosidase                          | Glikojen        |
| MPS I    | Hurler sendromu<br>Scheie sendromu | 607014<br>607016                     | 4p16 IDUA             | $\alpha$ -Iduronidase                          | DS, HS          |
| MPS II   | Hunter                             | 309900                               | Xq28 IDS              | Iduronate sulfatase                            | DS, HS          |
| MPS IIIA | Sanfilippo A                       | 252900                               | 17q25 SGS             | Heparan N-sulfatase                            | HS              |
| MPS IIIB | Sanfilippo B                       | 252920                               | 17q21 NAGLU           | N-acetyl- $\alpha$ -glucosaminidase            | HS              |
| MPS IIIC | Sanfilippo C                       | 252930                               | 8p11 TMEM76<br>HGSNAT | $\alpha$ -Glucosaminide-acetyl-CoA transferase | HS              |
| MPS IIID | Sanfilippo D                       | 252940                               | 12q14 GNS             | N-acetylglucosamine-6- sulfatase               | HS              |
| MPS IVA  | Morquio A                          | 253000                               | 16q24 GALNS           | N-acetylgalactosamine-6-sulfatase              | KS, CS          |
| MPS IVB  | Morquio B                          | 253010                               | 3p21 GLB1             | Acid $\beta$ -galactosidase                    | KS              |
| MPS VI   | Maroteaux-Lamy                     | 253200                               | 5q12 ARSB             | Arylsulfatase B                                | DS              |
| MPS VII  | Sly sendromu                       | 253220                               | 7q21 GUSB             | $\beta$ -Glucuronidase                         | DS, HS, CS      |
| MPS IX   | Hiyalüronidaz eksikliği            | 601492                               | 3p21 HYAL1            | Hyaluronidase 1                                | HA              |

Tablo1, <sup>6</sup> numaralı kaynaktan alınmıştır, İngilizce’den çevrilmiştir.

Lizozomal depo hastalıklarının gen lokusları, etkilenen enzimler ve depolanan maddeler belirtilmiştir.

### 2.1.1 Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı en yaygın lizozomal depo bozukluklarından biri olup, Philippe Gaucher tarafından 1882’de tanımlanmıştır. Doğal bir glikosfingolipit olan glukoserebrozidin (veya glukosilseramidin; GC) glikoz ve seramide dönüşümünde

görevli olan lizozomal enzim  $\beta$ -glukoserebrozidaz ( $\beta$ -GKaz)'ın yetersiz aktivitesi nedeniyle vücutta glukoserebrozid birikmesi ile hastalık meydana gelir. Hastalığın kalıtımı otozomal resesiftir ve tüm etnik gruplarda görülebilmekle birlikte bazı etnik gruplarda hastalığın daha yaygın olduğu dikkat çekmektedir. Genel prevalans 1/75.000 iken Aşkenazi Yahudi popülasyonunda 1/850'dir. <sup>8</sup>

Tip 1 Gaucher hastalığı, non-nöropatik olup en sık görülen varyanttır. Makrofajlarda bozunmamış GC'nin birikmesi ile meydana gelen, hepatosplenomegali, kemik iliği tutulumu, sitopeni ve iskelet hastalığı (femur başının avasküler nekrozu, patolojik kırıklar ve ağırlı kemik krizleri) ile karşımıza çıkan ve bu belirtiler erken çocukluk döneminde de mevcut olmasına rağmen genelde ergenlik/yetişkinlik döneminde teşhis konulan bir hastalıktır. Çocuklarda ve genç erişkinlerde bu semptomlarla şiddetli ve ilerleyici bir hastalık olarak görülebilir. Ancak, klinik spektrumun diğer ucunda, şikâyeti olmayan, belirti vermeyen ve normal sağlıklı bir yaşam süren bireylerde de hastalık rastlantısal olarak tespit edilebilir. Gaucher hastalığı tip 1, multipl miyelom, hepatoselüler karsinom gibi maligniteler için daha yüksek bir risk taşımakla beraber pulmoner hipertansiyon, renal ve kardiyak tutulum da bildirilmiştir. İskeletin görüntülenmesi, tipik özellikler içermekle birlikte kesin tanı koydurucu nitelikte olmayabilir. Patognomonik olmasa da karakteristik olan görüntüleme özellikleri arasında kemik yoğunluğunda azalma (osteopeni), sertleşme (skleroz), femur kemiklerinde erlenmeyer şişesi (flask) şeklinde deformiteler, kemikteki delici (litik) lezyonlar ve kırıklar yer alır. Bu bulgular, hastalığın teşhisinde yardımcı olabilir, ancak tek başına kesin tanı koymak için yeterli değildir. Hastalığın teşhisi, serumda yüksek seviyelerde bulunan khitotriosidaz aktivitesi, kemik iliğindeki Gaucher hücrelerinin varlığıyla desteklenir ve enzim analizi ile doğrulanır. <sup>6</sup>

Tip 2 ve 3 Gaucher hastalıkları nöronopatik Gaucher hastalığı formları olup hastalığın başlangıcı ve ilerleme hızlarına göre ayrılırlar. Literatürde tip 2 ve 3 yerine akut ve kronik terimleri de kullanılmaktadır. Akut nöronopatik hastalık, bir yaşından önce başlayan, piramidal ve bulbar belirtiler içeren, bilişsel bozukluğa giden ilerleyici nörolojik özellikler içermekte olup, kronik nöronopatik hastalık ise Gaucher hastalığının nörolojik hastalık belirtilerine sahip olan ve akut varyanta girmeyen tüm hastaları kapsar. <sup>10</sup>

Tedavide *rekombinant  $\beta$ -GCaz (Cerezyme, Genzyme Corp. MA)* iki haftada bir *intravenöz* olarak uygulanmaktadır. Enzim replasman tedavisi merkezi sinir sistemine ulaşmadığından, kronik nöropatik hastalığı olan hastalarda hematopoetik kök hücre nakli bir seçenek olabilir. Miglustat (N-bütil deoksinojirimisin, Zavesca, Actelion) substrat sentezini engelleyen alternatif oral bir tedavidir. <sup>8</sup>

### 2.1.2 Fabry Hastalığı

Fabry hastalığı, X'e bağlı kalıtsal, ilerleyici bir glikosfingolipid metabolizması bozukluğudur, lizozomal enzimlerden galaktozidaz A enzim eksikliği veya yokluğu nedeniyle globotriaosilseramid (seramid triheksosid, CTH, Gb3) endotelial ve düz kas hücreleri dahil olmak üzere vasküler sistem hücrelerinde, kardiyomiyositlerde, böbrekteki podositlerde, ter bezlerinde ve periferik sinirlerde birikir. Tüm etnik gruplarda görülebilmektedir ve belirtilmiş olan insidanslar genel nüfusta 1/476.000 ile 1/117.000 arasında değişmektedir ve tahmini doğum prevalansı 1/40.000 olup gerçek prevalansın bu tahminlerden daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Rezidüel-galaktozidaz A aktivitesi olmayan erkekler; anjiokeratom, ağrı, aritmi, kardiyomiyopati, proteinüri, böbrek yetmezliği, geçici iskemik ataklar, inme, işitme kaybı gibi hastalığın tüm karakteristik belirtilerini gösterebilirken, heterozigot kalıtım olan kadınlarda semptomlar çok daha hafif olabilir. Tanı için hemizigot erkeklerde alfa-galaktozidaz A eksikliğinin gösterilmesi yeterli iken heterozigot kadın hastalarda rastgele X kromozomu inaktivasyonu nedeniyle moleküler testler (genotiplendirme) zorunludur. Enzim replasman tedavisinde (ERT) iki rekombinant enzim kullanılmaktadır: *agalsidaz alfa (Replagal®)* ve *agalsidaz beta (Fabrazyme®)*. <sup>11, 8</sup>

### 2.1.3 Mukopolisakkaridozlar

Mukopolisakkaridozlar, doğuştan metabolizma bozuklukları grubunda yer alan lizozomal depo hastalıklarıdır. X'e bağlı aktarılan MPS II dışında diğer tüm MPS'ler otozomal resesif kalıtılırlar. MPS'lerin genel doğum prevalansı ülkeye, bölgeye ve etnik kökene göre değişmekle birlikte 1,04-4,8/100.000'dir.<sup>12</sup> Bu hastalıkların temel nedeni, glikozaminoglikanları (GAG'lar) parçalayan lizozomal hidrolaz enzimlerin eksikliğidir. Bu eksiklik sonucunda birçok hücrede farklı türde GAG'ların ilerleyici

birikimi olur. MPS'ler, on bir farklı lizozomal enzimden birinin eksikliği veya bozukluğu temelinde sınıflandırılan yedi farklı tipteki hastalıklardır. Bu tipler MPS I'den MPS IX'e kadar sıralanır (MPS V ve VIII artık kullanılmamaktadır). MPS sınıflandırılması, eksik enzimler ve depolanan GAG'lar Tablo2'de gösterilmiştir.<sup>13</sup> MPS'ler; hematolojik, nörolojik, göz tutulumları ile somatik belirtiler (yüz şekil bozuklukları, solunum, kalp, kemik, kas tutulumu ve hepatosplenomegali) gibi birçok semptomla kendini gösterir. Bu belirtiler her bozuklukta farklı şekillerde ve değişen bir spektrumda görülür. Her bir hastalık alt tipi için, belirli enzim eksikliğine bağlı olarak hastalığın etkilediği temel bölgeler farklılık gösterir. Bu nedenle, klinik bulgular ve tedavi yaklaşımı, hastalığın alt tiplerine göre farklılık gösterir. Tanı, idrar GAG analizi, spesifik enzim kusurunun gösterilmesi ve ilgili gendeki mutasyonların tanımlanması ile konur. Tedavi alt tiplere göre değişmekle birlikte ERT, hematopoetik kök hücre nakli uygulanmakta olup gen tedavisi için araştırmalara devam edilmektedir.<sup>8, 12, 14</sup>

MPS hastalarının çoğu doğumda normal görünür, bebeklik veya çocuklukta belirti ve semptomlar farkedilmeye başlanır ancak istisna olarak MPS VII, hidrops fetalis ile karşımıza çıkabilir. Tablo 3'te MPS hastalarında görülebilecek belirtiler özetlenmiştir.<sup>13</sup> Şiddetli MPS I (Hurler), MPS II (Hunter) ve MPS VIII (Sly) hastalarında ilerleyici mental retardasyon vardır. Ancak, MPS IV (Morquio) ve MPS VI (Maroteaux-Lamy) hastalarında zekâ normaldir, bu hastaların somatik bulgularının ciddiyeti ne olursa olsun zeka geriliği olmaz. MPS IVA (Morquio hastalığı, tip A) hastaları normal bilişsel işlevlere sahip olmakla beraber ciddi spondiloepifizyal displaziden etkilenirler ve eklem gevşekliliği, aşırı boy kısalığı, göğüs deformitesi görülür. Şiddetli MPS formu (Hurler ve Hunter hastalığı) olan hastalar yaşamlarının ilk yıllarında fasiyal dismorfizm, solunum yolu hastalığı, tekrarlayan otitis media ve göbek veya kasık fıtıkları ile başvururlar. MPS III (Sanfilippo sendromu) hastalarında bedensel belirtiler oldukça azdır, ancak öğrenme güçlüğü, zihinsel gerilik, hiperaktivite ve davranış bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi etkilenimi mevcuttur, davranış sorunları karakteristik olup sıklıkla tanıya götürür. MPS III dışındaki tüm MPS hastalıklarında belirgin bedensel belirtiler vardır. MPS IX hastaları nadir görülmektedir, kliniği eklem tutulumu ile sınırlıdır.<sup>15</sup>

**Tablo 2 Mukopolisakkaridozların biyokimyasal sınıflandırması**

| Numara            | Adlandırma                 | Enzim Eksikliği                                    | Depolanan Glikozaminoglikan                              |
|-------------------|----------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| MPS I (şiddetli)  | Hurler sendromu            | $\alpha$ -L-iduronidaz                             | Dermatan sülfat, heparan sülfat                          |
| MPS I (hafif)     | Scheie sendromu            | $\alpha$ -L-iduronidaz                             | Dermatan sülfat, heparan sülfat                          |
| MPS I (hafif)     | Hurler-Scheie sendromu     | $\alpha$ -L-iduronidaz                             | Dermatan sülfat, heparan sülfat                          |
| MPS II (şiddetli) | Hunter (şiddetli) sendromu | Iduronat sülfataz                                  | Dermatan sülfat, heparan sülfat                          |
| MPS II (hafif)    | Hunter (hafif) sendromu    | Iduronat sülfataz                                  | Dermatan sülfat, heparan sülfat                          |
| MPS III A         | Sanfilippo A sendromu      | Heparan N-sülfataz                                 | Heparan sülfat                                           |
| MPS III B         | Sanfilippo B sendromu      | $\alpha$ -N-asetil-glukosaminidaz                  | Heparan sülfat                                           |
| MPS III C         | Sanfilippo C sendromu      | Acetyl CoA: $\alpha$ -glukozaminidasetiltransferaz | Heparan sülfat                                           |
| MPS III D         | Sanfilippo D sendromu      | N-asetilglukosamin 6-sülfataz                      | Heparan sülfat                                           |
| MPS IVA           | Morquio sendromu, tip A    | Galaktoz-6-sülfataz                                | Keratan sülfat, kondroitin-6-sülfat                      |
| MPS IVB           | Morquio sendromu, tip B    | $\beta$ -Galaktozidaz                              | Keratan sülfat                                           |
| MPS VI            | Maroteaux-Lamy sendromu    | N-asetilgalaktozamin 4-sülfataz (arilsülfataz B)   | Dermatan sülfat                                          |
| MPS VII           | Sly sendromu               | $\beta$ -glukuronidaz                              | Dermatan sülfat, heparan sülfat, kondroitin-4-6-sülfataz |
| MPS IX            |                            | Hiyalüronidaz                                      | Hiyalüronan                                              |

Tablo2; <sup>13</sup> numaralı kaynaktan alınmıştır, İngilizce'den çevrilmiştir. Mukopolisakkaridozların sınıflandırılması, eksik enzimler ve depolanan GAG'lar belirtilmiştir.

MPS I hastalığı olan Hurler ve Scheie sendromlarının klinik şiddetleri, geniş bir spektrumunun iki farklı ucunu temsil etmektedir. Hurler, bebeklik veya erken çocukluk döneminde başlayıp, şiddetli fiziksel ve nörolojik belirtiler ile 10 yaşından önce ölümle karakterizedir. Scheie, normal zekâ, normal boy ve hafif fiziksel belirtiler ile yetişkinlik dönemine kadar yaşamı sürdürebilmesiyle karakterizedir.<sup>13</sup> MPS'lerin çocuklardaki semptomları Tablo 3'te gösterilmiştir. <sup>13</sup>

### **Tablo 3 MPS'nin Çocuklardaki Olası Belirtileri**

#### **Fiziksel görünüş**

Makrosefali

Giderek belirginleşen yüz özellikleri

Geniş alın, düz burun köprüleri olan geniş burun, makroglossi ve kalınlaşmış dudaklar

Hepatosplenomegali nedeniyle çıkıntılı karın

Kasık veya göbek fıtığı

Hirsutizm

#### **Nörolojik/davranışsal/gelişimsel**

Konuşma ve öğrenme gibi gelişim becerilerinin kaybı

Hafif derecede zihinsel bozulma

Davranış sorunları

Hiperaktivite

Hidrocefali (iletişim tipi)

#### **Oftalmolojik**

Kornea bulanıklığı

Fotofobi

#### **Kulaklar, burun ve boğaz**

Tekrarlayan otitis media

Kronik rinit

Büyümüş bademcikler ve geniz eti

İşitme kaybı

Anormal dişler (aralıklı ve şekil bozukluğu)

#### **Solunum Sistemi**

Sık pnömoniler

Reaktif hava yolu hastalığı

Gürültülü solunum

Üst solunum yolu tıkanıklığının neden olduğu horlama

#### **Kardiyak**

Kapak hastalığından kaynaklanan üfürüm

Kardiyomiyopati

## Kas-iskelet Sistemi

- Eklem hareket açıklığının azalması
- Kemik deformiteleri (dysostosis multiplex)
- Ellerdeki ince motor becerilerin azalması
- Lumber kifoz
- Olağandışı yürüyüş veya duruş

Bunlar genel bulgulardır; bireysel hastalar farklı belirtilere sahiptir ve herhangi bir bulgunun olmaması bir MPS hastalığını kesinlikle ekarte etmez. Tablo3, <sup>13</sup> numaralı kaynaktan alınmıştır, İngilizce'den çevrilmiştir.

### 2.1.4 Pompe Hastalığı

Pompe hastalığı (asit maltaz eksikliği, glikojen depo hastalığı tip II; OMIM 232300), 17q25.3 kromozomu üzerinde bulunan GAA genindeki mutasyonlara bağlı,  $\alpha$ -1,4 ve  $\alpha$ -1,6 glikozidik bağları hidrolize eden lizozomal asid alfa-glukozidaz enzimi eksikliği ile karakterize otozomal resesif geçişli bir lizozomal depo hastalığı olup, glikojen depo hastalıkları arasındaki tek lizozomal hastalıktır. Pompe hastalığı, tüm etnik kökenlerde görülebilir; insidansı ve prevalansı coğrafi bölgelere, etnik gruplara ve popülasyonlara bağlı olarak değişebilir. Pompe hastalığının insidansı yaklaşık olarak 1/40.000 ila 1/100.000 arasındadır. En yaygın lizozomal bozukluklardan biri olan bu hastalık dokularda intralizozomal glikojen birikimi ile sonuçlanır, iskelet ve kalp kasının fonksiyonel bozukluğu sonucunda semptomlar ortaya çıkar. İlerleyici iskelet kas zayıflığı, motor ve solunum fonksiyonlarını etkiler ve Pompe hastalığının tüm formları için tipiktir. Bazen makroglossi dışında hiçbir belirgin morfolojik anomali göstermeyebilir. Hepatomegali, kalp yetmezliği dışında genelde görülmez. Hastaların çoğunda kreatin kinaz yüksektir. Tanı, kasta ya da deri fibroblastlarında enzim aktivitesi ölçümü ile veya mutasyon tespiti ile kesinleştirilir. Tedavide ERT kullanılmakta, gen terapisi için çalışmalar devam etmektedir.

Şiddetli infantil formunda kardiyomiyopati yenidoğan döneminde ortaya çıkar ve kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği, iskelet kası zayıflığı nedeni ile genellikle yaşamın ilk yılında hastalar kaybedilir. Jüvenil veya erişkin başlangıçlı formunda miyopati iskelet kası ile sınırlı olup genellikle ölüm solunum yetmezliği nedeniyle olur. Pompe hastalığını fenotipik varyasyonları, farklı kalıntı enzim aktivitesi seviyeleri ile ilişkilidir ve büyük olasılıkla yüksek derecede genetik heterojenite ile

açıklanmaktadır, klinik belirtilerin şiddeti, fibroblastlardaki rezidüel enzim aktivitesinin seviyesi ile ters orantılıdır. 6, 16 17, 18, 19, 20

## 2.2 Enzim Replasman Tedavisi (ERT)

Enzim replasman tedavisi, hastadaki eksik olan enzimi düzenli intravenöz infüzyonlar yoluyla yerine koyarak enzimatik aktivitenin eski haline getirilmesi yoludur. Lizozomal hastalıkların tedavisinde, eksik olan enzimi yerine koymak amacıyla rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak insan fibroblastlarından, hayvan hücre kültürlerinden veya bitki hücrelerinden üretilen spesifik enzim ürünleri verilir. Üretilen enzim, hücre içine endositoz yoluyla alınarak lizozomlara ulaşır ve hastalıkların temel sorunu olan substrat birikimini ve substratların lizozomlarda birikmesi nedeniyle gerçekleşen metabolik dengesizlikleri, hücresel işlev bozukluğunu, hücreler arası iletişimdeki değişiklikleri, lipid raft yolu ve otofaji süreçlerinin bozulmasını önler. Genetik mühendislik tekniklerinin gelişmesiyle, rekombinant insan enzimi üretilebilir ve böylece insan veya hayvan dokusundan enzim saflaştırma ihtiyacı ortadan kalkar. Enzim replasman tedavisi genellikle haftalık veya iki haftalık aralıklarla intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Gaucher Hastalığı, Fabry Hastalığı, Pompe Hastalığı, mukopolisakkaridoz tip I, II, IV, VI, VII gibi birçok lizozomal hastalıkta FDA veya EMA onaylı enzim replasman tedavisi kullanılmaktadır. Başlangıçta Hurler ve Hunter hastalarının fibroblast kültürlerinin tesadüfen karışması ile eksik olan enzimin bu şekilde yerine konduğu ve bunun da sfingolipidler, karbonhidratlar, glikojen, glikoproteinler ve mukopolisakkaritler dahil olmak üzere bozulmamış substratlarının birikimini azalttığı farkedilmiş. Bunun potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüş ve enzim replasman tedavisi fikri gündeme gelmiştir. Enzim replasman tedavisi ile ilgili ilk çalışmalar, Sandhoff hastasına insan idrarından elde edilen hexosaminidaz A enziminin intravenöz enjeksiyonuyla başlamıştır. Sonrasında Fabry hastalarına insan plasentasından elde edilen alfa galaktozidaz A enzimi verilerek globotriaosilseramid birikimini azalttığı gözlemlenmiştir. Onay alan ilk enzim 1991 yılında Gaucher Hastaları için insan plasentasından elde edilen alglukozidaz alfa enzimi olmuştur. Bu çalışmalardan sonra rekombinant bir enzim olan imiglukozidaz bulunmuş ve sonrasında da diğer lizozomal hastalıkların tedavileriyle devam edilmiştir.

Lizozomal depo hastalıklarının tedavisi için ERT, gen terapisi, lizozom eksositozu, küçük molekül tedavileri ve organ/hücre nakli gibi birçok çeşitte tedavi şekilleri araştırılmış olup, ERT ve hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) klinik deneyler için geliştirilmiş durumdadır. Maalesef ki LDH'lerin karmaşık patofizyolojisi nedeniyle araştırılan bu yöntemlerin hiçbirisi hastalığı bütüncül bir şekilde tedavi edememektedir. Her bir tedavi stratejisinin farklı avantajları ve kısıtlamaları vardır, tedavinin tek başına uygulanması yerine bu sınırlamaları aşmak için ERT ve başka tedavi yöntemlerinin kombinasyonları önerilmektedir. LDH'nin çok çeşitli klinik semptomları olup, bunlar kas-iskelet sistemi, merkezi sinir sistemi, akciğer, kalp, karaciğer, dalak ve gözleri etkileyebilmektedir. LDH'de onaylanmış enzimlerin intravenöz uygulamaları etkilenen bu organlar üzerinde genellikle önemli klinik faydalar sağlar, semptomları hafifletir. Yürüme yeteneği iyileşir, solunum düzelir ve yaşam kalitesi artar. Enzim replasman tedavisinin başlıca avantajları arasında; daha düşük riskli olması, HSCT ile üretilenden daha fazla enzim sağlayabilmesi ve çok daha geniş bir hasta grubu için uygun olması sayılabilir. Önemli dezavantajları ise şöyledir; enzimler intravenöz olarak verildikten sonra karaciğer, böbrek ve dalağa ulaşır mannoz-6-fosfat bağı ile dolaşımdan visseral dokulara geçmektedir, dolayısıyla göz, kemik gibi kanlanmanın az olduğu organlara daha az ulaşmaktadır ve bu dokulardaki etkileri daha az olmaktadır ve enzimler kan-beyin bariyerini geçememektedir. Ayrıca ERT'de tedavi süreklilik gerektirir, yüksek maliyet nedeniyle erişebilirlik zordur. Başka bir sorun ise dışarıdan verilen enzimlere vücudun bağışıklık tepkisi oluşturup bağışıklık yanıtı geliştirmesi ve bu enzimlere karşı IgG antikorları üretmesidir, bu durum tedavinin etkinliğini ve başarısını azaltabileceği gibi hastanın güvenliğini de tehlikeye atabilir. <sup>3, 13, 21</sup>

Lizozomal depo hastalıklarında intravenöz olarak uygulanan ERT'nin tüm terapötik özelliklerine rağmen enzimlerin; merkezi sinir sistemi, kıkırdak, kemik, kalp ve kornea gibi patolojinin zorlu bölgelerine biyodağılımı tam olmayıp bu dokulardaki etkinlikleri sınırlıdır. Nörolojik fonksiyon bozukluğu olan LDH'ler, enzimler kan beyin bariyerini geçemediği için mevcut ERT'lerle hedeflenen şekilde tedavi edilememektedir.<sup>22</sup> Enzim replasman tedavisi, spesifik olmayan biyolojik dağılımı, düşük biyoyararlanımı ve yüksek bozunma oranı nedeniyle hedeflenen klinik sonuçları henüz yeterli olarak sağlayamamaktadır. Güvenli ve etkili hedefe yönelik enzim

taşıma sistemlerinin geliştirilmesiyle terapötik yanıtın arttırılması planlanmaktadır. Şu anda kullanılmakta olan ERT'lerin tüm LDH türleri için tam anlamıyla etkili olmadığı bilinmektedir. Araştırmalar ışığında LDH'lerin nihai tedavisinin gen ve hücre tedavisi ile gerçekleşeceği öngörülmektedir.<sup>21</sup> Tablo 4'te LDH'deki ERT'de kullanılan preparatlar ve dozları gösterilmiştir. <sup>3</sup> Tablo 5'te ERT'lerin preparatları ve FDA onayları gösterilmiştir. <sup>21</sup>

Gaucher hastaları için ERT serüveni 1991 yılında insan plasentasından elde edilen glukosereobrazidaz (alglucerase)'ın onay alması ile başlamıştır. ERT endikasyonu esasen non-nöronopatik form olan Gaucher Tip 1 hastaları için bildirilmiştir, bunlar; organomegali, sitopeni ve kemik bulgularıdır. Akut nöronopatik form olan Gaucher tip2 hastalarında ERT'nin faydasız olduğu gösterilmiştir. Kronik nöronopatik form olan Gaucher tip 3 hastalarında santral sinir sistemi bulgularında düzelme olmasa da sistemik bulgulara yönelik ERT uygulanmaktadır. Gaucher Hastalarında ERT başlama kriterleri belli parametrelerin değerlendirilmesiyle belirlenir. Bu kriterler şunları içerir; hemoglobin değerinin yaşa göre normalin alt sınırının 2 g/dl altında olması, trombosit sayısının 100.000/mm<sup>3</sup>'ün altında olması, karaciğer ve dalak volümünün sırasıyla normalin en az 1,25 ve 5 katı olması, DEXA ile kemik mineral dansitesi Z skorunun hastanın yaş grubuna göre -1,5 ile -2,5 SD arasında olması, düz kemik grafisinde avasküler nekroz alanlarının bulunması. Hastalığın şiddeti ve belirtilerin ağırlığına bağlı olarak doz artırımı yapılabilir. ERT, dalak ve karaciğer volümlerinde küçülme, trombosit ve hemoglobin sayılarında artış ve kemik bulgularında düzelme sağlamaktadır. <sup>3</sup>

Gaucher hastalığında ERT'de kullanılan algluseraz ve imigluseraz preparatlarının güvenlik profilleri benzerdir ve ikisi de iyi tolere edilmektedir. Algluserazın insan plasentasından saflaştırılması nedeniyle enfeksiyöz ajanlar ile kontaminasyonuna dair olan endişeler yersizdir, bu ilaçla bulaşan herhangi bir enfeksiyon bildirilmemiştir. Ancak her iki enzimin uygulanmasında da aşırı duyarlılık tipi reaksiyonlar gelişebilmektedir, bunlar infüzyon sırasında veya infüzyondan kısa bir süre sonra başlayan kızarıklık, kaşıntı, ateş, ürtiker, anjiyoödem, bulantı, kusma, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, karın ağrısı, siyanoz, yorgunluk gibi belirtilerdir. Bu belirtilerin her biri, hasta popülasyonunun %1'inden daha azında meydana gelmiştir ve infüzyon hızının yavaşlatılması veya antihistaminiklerin ve kortikosteroidlerin

kullanılmasıyla geriler. Gaucher hastalarında ERT sayesinde; karaciğer ve dalak boyutu küçülür, hemoglobin ve trombosit düzeyleri yükselir, kemik iliği yağ içeriği normalleşir, kemik mineral yoğunluğu iyileşir, kemik ağrısı ve kemik krizleri azalır. Ancak yukarıda sayılan bu gelişmelere rağmen; Tip 2 formunda, nörolojik gerileme ilerler ve tip3 formundaki ilerleyici kifoz düzelmez.<sup>23</sup>

Fabry hastaları için ERT serüveni 2003 yılında Çin hamster over hücrelerinden üretilen *agalsidase beta (Fabrazyme)*'nin klinik onay almasıyla başlamıştır. Serüvenin devamında transkaryotik terapi ile üretilen *agalsidase alfa enzimi (Replagal)* de alternatif olarak tedavide yerini almıştır. Bu enzimlerin her ikisiyle de dokularda globotriaosilseramid birikiminde azalma, böbrek fonksiyonlarında stabilizasyon, ağrı skorlarında iyileşme, sol ventrikül hipertrofisinde düzelme, myokardiyal fonksiyonda iyileşme, vasküler patolojilerde düzelme gösterilmiştir ve hastaların yaşam kalitelerini artırmıştır. Ancak mevcut olan hasarın geri döndürülemez olması nedeniyle bazı hastalarda belirgin morbidite ile mortalite gözlenmektedir. Fabry hastalığının ERT endikasyonları ülkelere göre değişmekle birlikte bizim ülkemizdeki endikasyonları; yaşa göre glomerül filtrasyon hızının 80 ml/dk'dan az olması, proteinüri (300 mg/24 saat'ten fazla), böbrek biopsisinde endotelial depolanma ile birlikte mikroalbuminüri'nin olması, gastrointestinal bulgularının varlığı, kalp tutulumu (anjiyografi veya EKO ile gösterilmesi), nörolojik tutulum, vertigo atakları veya işitme kaybının olması ve tedaviye yanıtız nöropatik ağrı olmasıdır.<sup>3</sup>

Pompe Hastaları için ERT serüveni 2006 yılında *Alglucosidase alfa (myozyme)*'nin FDA onayı almasıyla başlamıştır. Serüvene 2010 yılında *Lumizyme (alglucosidase alfa)* eklenmiştir. Bu enzimlerin her ikisiyle de hastaların iskelet kas fonksiyonlarında iyileşme, kardiyak fonksiyonlarda iyileşme, ventrikül hacminde azalma, motor becerilerinde gelişme ve solunum fonksiyonlarında stabilizasyon gözlenmiştir.<sup>3</sup>

MPS I için ERT serüveni 2003 yılında *laronidase (Aldurazyme)*'nin FDA onayı almasıyla başlamıştır. Bu enzim tedavisiyle idrarda GAG düzeyinde azalma, dalak ve karaciğer volümlerinde küçölme, eklem kısıtlılığında azalma, büyüme hızında artma, solunum fonksiyonlarında ve 6 dakika yürüme testinde iyileşme gözlenmiş olup tedavinin santral sinir sistemi bulgularına faydası gözlemlenmemiştir.<sup>3</sup>

MPS II için ERT serüveni 2006 yılında transkaryotik terapi ile üretilen idursulfase (Elaprase)'ın onay almasıyla başlamıştır. Bu servüne daha sonra Çin hamster over hücrelerinden üretilen *idursulfase beta (Hunterase)* katılmıştır. Bu enzimlerle idrarda GAG seviyesinde azalma, eklem kısıtlılığında azalma, büyüme hızında artma, dalak ve karaciğer hacimlerinde küçülme, solunum fonksiyonlarında ve 6 dakika yürüme testinde iyileşme gözlenmiştir. <sup>3</sup>

MPS IV için ERT serüveni 2014 yılında *Elosulfase alfa (Vimizim)*'nın FDA onayı almasıyla başlamıştır. Bu enzim tedavisiyle 6 dakika yürüme testinde iyileşme, pulmoner fonksiyonlarda düzelme gözlenmiştir. Kemik patolojisi üzerine bu tedavinin etkisi hala tartışmalıdır ancak bazı çalışmalarda cerrahi müdahale gereksinimini azalttığı raporlanmıştır. <sup>3</sup>

MPS VI için ERT serüveni 2005 yılında *galsulfase (Naglazyme)*'ın onay almasıyla başlamıştır. Bu enzim tedavisiyle, idrar GAG düzeyinde azalma organomegalide gerileme, büyüme hızında artma, 3 dakika merdiven çıkma testi ve 12 dakika yürüme testinde iyileşme ve ventilasyon kapasitesinde artma sağladığı gözlenmiştir. <sup>3</sup>

Klinik araştırmalarda, enzim replasman tedavisinin güvenlik açısından kabul edilebilir bir profil sergilediği ve iyi bir şekilde tolere edildiği tespit edilmiştir. Enzim infüzyonu esnasında ateş, mide bulantısı, kusma, döküntü, ürtiker, anjioödem, burun tıkanıklığı, bronkokonstrüksiyon, baş ağrısı, yorgunluk, taşikardi, gibi hafif semptomlardan anafilaksi ve hayati tehlike arz eden ciddi belirtilere kadar birçok farklı semptom ortaya çıkabilir. İnfüzyon ilişkili reaksiyonların çoğu antipiretik, antihistaminik, kortikosteroid veya infüzyon hızının uzatılması ile çözülebilir, bu reaksiyonların gelişme riskini azaltmak amacıyla premedikasyon uygulanması yani infüzyondan yaklaşık 30-60 dakika öncesinde bu ilaçların verilmesi tavsiye edilmektedir. Hayatı tehdit eden reaksiyonlar olduğunda veya premedikasyon ile düzelme sağlanamadığında desensitizasyon protokolleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda infüzyon ilişkili hipersensitivite reaksiyonları Fabry Hastalığında %61, Pompe Hastalığında %51, Gaucher Hastalığında %13,8, mukopolisakkaridoz tip IV'te %25 olarak görülmüştür. Ciddi reaksiyonlar ise hastaların tamamının %1 kadarında görülmüştür. <sup>3</sup>

**Tablo 4 Enzim Replasman Tedavileri**

|                                | Enzim                           | Tedavi                        | Verilis Yolu | Doz                               |
|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------|-----------------------------------|
| Gaucher Hastalığı              | Glukoserebrozidaz               | Alglucerase (Ceradase)        | IV           |                                   |
|                                |                                 | İmiglycerase (Cerezyme)       |              | 30-60 mg/kg, 2 hafta <sup>1</sup> |
|                                |                                 | Velaglucerase alfa (VPRIV)    |              | 60 mg/kg, 2 haftada 1             |
|                                |                                 | Taliglucerase alfa (Elelyso)  |              | 60 mg/kg, 2 haftada 1             |
| Fabry Hastalığı                | Alfa galaktosidaz A             | Agalsidase beta (Fabrazyme)   | IV           | 1 mg/kg, 2 haftada 1              |
|                                |                                 | Agalsidase alfa (Replagal)    |              | 0,2 mg/kg, 2haftada1              |
| Pompe Hastalığı                | Asit alfa glukosidaz            | Alglucosidase alfa (Myozyme)  | IV           | 20 mg/kg 2 haftada 1              |
|                                |                                 | Alglucosidase alfa (Lumizyme) |              | 20 mg/kg, 2 haftada 1             |
| Mukopolisakkaridoz tip 1       | Alfa L-iduronidaz               | Laronidase (Aldurazyme)       | IV           | 0,58 mg/kg, haftada1              |
| Mukopolisakkaridoz tip 2       | İduronat sülfataz               | Idursulfase (Elaprase)        | IV           | 0,5 mg/kg, haftada 1              |
| Mukopolisakkaridoz tip 4       | N-asetilgalaktozamin-6 sülfataz | Elosulfase (Vimizim)          | IV           | 2 mg/kg, haftada 1                |
| Mukopolisakkaridoz tip 6       | Arilsülfataz B                  | Galsulfase (Naglazyme)        | IV           | 1 mg/kg, haftada 1                |
| Mukopolisakkaridoz tip 7       | Beta glucuronidaz               | Vestronidase alfa (Mepsevii)  | IV           | 4 mg/kg, haftada 1                |
| Alfa Mannosidoz                | Alfa mannosidaz                 | Velmanase alfa (Lamzede)      | IV           | 1 mg/kg, haftada 1                |
| Nöronal Seroid Lipofusinozis   | Tripeptidil peptidaz 1          | Cerliponase alfa (Brineura)   | ICV          | 300 mg, 2 haftada 1               |
| Lizozomal Asit Lipaz Eksikliği | Lizozomal asit lipaz            | Sebelipase alfa (Kanuma)      | IV           | 1-3 mg/kg, haftada 1              |

**IV:** İntravenöz; **ICV:** İntraserebroventriküler.

Tablo 4; <sup>3</sup> numaralı kaynaktan alınmıştır.

**Tablo 5 LDH'da ERT Preperatları ve Onayları**

| <b>LDH</b>                     | <b>Kalıtım</b> | <b>FDA onaylı ERT, Ticari isim</b>                                                                                                                              |
|--------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MPS I (Hurler)</b>          | Otozomal       | Laronidase (Aldurazyme™)/ 2003-FDA, EMA                                                                                                                         |
| <b>MPS II (Hunter)</b>         | X'e bağlı      | Idursulfase (Elaprase™)/ 2006-FDA; 2007-EMA                                                                                                                     |
| <b>MPS IV A (Morquio A)</b>    | Otozomal       | Elosulfase Alfa (Vimzim™)/ 2014-FDA                                                                                                                             |
| <b>MPS VI (Marateaux-Lamy)</b> | Otozomal       | Galsulfase (Naglazyme™)/ 2005-FDA; 2006-EMA                                                                                                                     |
| <b>Fabry</b>                   | X'e bağlı      | Agalsidase $\alpha$ (Fabrazyme™)/ 2001-EMA<br>Agalsidase $\beta$ (Replagal™)/ 2003-FDA, EMA                                                                     |
| <b>Pompe</b>                   | Otozomal       | Aglucosidase (Myozyme™)/ 2006-FDA, EMA<br>Aglucosidase (Lumizyme™)/ 2010-FDA                                                                                    |
| <b>Gaucher</b>                 | Otozomal       | Aglucerase (Ceredase™)/ 1991-FDA<br>Imiglucerase (Cerezyme™)/ 1994-FDA; 1997-EMA<br>Velaglucerase (VPRIV™)/ 2010-FDA, EMA<br>Taliglucerase (Elelyso™)/ 2012-FDA |

Tablo5, <sup>21</sup> numaralı kaynaktan alınmıştır, İngilizce'den çevrilmiştir.

### **2.3 24 Saatlik Ritim Holter Kaydedici**

Uzun süreli EKG kaydı, aritmilerin sıklığını kaydedip ölçmek ve hastanın semptomlarıyla ilişkilendirerek antiaritmik tedavinin etkilerini incelemek için en yararlı metottur. Uzun süreli EKG kaydedicilerin birçok farklı türü mevcuttur. Holter monitörü 24 saat (2-3 güne kadar da uzayabilir), olay kaydedicileri 30 gün, implante edilebilir döngü kaydedicileri ve takılabilir kardiyak monitörler ise 3-5 yıla kadar kalp ritmini kaydedebilir. Holter monitörü Dr. Norman Holter tarafından icat edilmiş olup EKG elektrodlarının göğüs duvarına yapıştırılmasıyla 24 saat (maksimum 72 saate kadar) boyunca kalp ritmini devamlı kaydedebilen bir alettir. Bu ritim hafıza kartına kaydedilip sonrasında bilgisayara aktarılır ve değerlendirilir. Artefaktlar ile aritmileri ayırmak amacıyla eş zamanlı olarak 3 kanal kaydı yapılır. Her gün semptomu olan bir çocuk için bu kayıt yöntemi aritmiyi belirlemek için yararlı olsa da semptomları daha seyrek olan bir çocuk için daha uzun süreli kayıt cihazları tercih edilmelidir. Her hastadan monitorizasyon süresince şikayetlerini ve aktivitelerini zamanıyla beraber kaydetmesi istenir ve monitördeki kalp hızı, anormal kalp atışlarıyla bu kaydedilen

şikâyet ve aktivitelerin ilişkisi değerlendirilir. Holter kayıtları, aritmilerin tiplerini, sıklığını, süresini, tetikleyici veya sonlandırıcı olaylarını ortaya koymalıdır. <sup>24</sup> Holter ritim cihazı örneği Şekil 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1 Holter ritim cihazı resmi**

Ambulatuvar (ayaktan) 24 saatlik ritim holter monitorizasyonu, çeşitli endikasyonlara sahiptir. İlk olarak, göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop gibi semptomlarla başvuran hastalarda sorunun kardiyak aritmi nedeniyle olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Ayrıca, mevcut aritmilerin tıbbi tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla izlenmesi önemlidir. Özellikle hipertrofik kardiyomiyopati veya Mustard, Senning, Fontan gibi ameliyatlar geçirmiş olan aritmi açısından yüksek riskli hastaları taramak için kullanılır. İmplant kalp pili olan hastalarda ise aralıklı kalp pili yetmezliğini tespit etmek amacıyla kullanılabilir. Son olarak, yaşamı tehdit edebilecek potansiyele sahip aritmilerin uyku sırasındaki etkisini değerlendirmek için kullanılabilir.<sup>24</sup>

Ayrıntılı olarak belirtmek gerekirse holter ile kaydedilen veriler yorumlanırken bazal ritim ve kalp hızı aralığı, aritmi özellikleri, sıklığı, süresi ve bu aritminin hastanın aktivitesi veya semptomlarıyla ilişkisi, bradikardinin hızı, süresi, ritmi, atım sayısı,

kaçış atımlarının varlığı, taşikardinin ritmi, süresi, başlama ve sonlanma şekli, atriyoventriküler (AV) iletideki herhangi bir anormalliğin varlığı, eğer hasta anjinal ağrıdan şikayetçi olursa ST-segment değişikliklerinin aktivite ve semptomlarla ilişkisi incelenir.<sup>24</sup>

Sağlıklı kişilerin holter kayıtlarında yaşlarına göre belli oranlarda ritim ve hız değişiklikleri bulunabilir ve bunlar normal olarak kabul edilir. Prematür veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerin kalp hızları 73-211 atım/dakika arasında olabilir. Bu bebeklerde kavşak ritmi %18-70, atriyal erken vuru %2-33, ventriküler erken vuru %6-17, birinci derece AV blok veya Wenckebach (Mobitz tip 1) ikinci derece AV blok %4-6 oranında görülebilirken, ani sinüs bradikardisi ve sinüs duraklaması oldukça sık görülebilir. Zamanında doğmuş yenidoğanlarda kalp hızı 75-230 atım/dk arasında olabilir. Kavşak ritmi %28, atriyal erken vuru %10-35, ventriküler erken vuru %1-13, birinci derece AV blok veya Wenckebach (Mobitz tip 1) ikinci derece AV blok %25 oranında görülebilirken, sinüs duraklaması özellikle sık görülür. Yedi onbir yaş aralığındaki çocuklarda kalp hızı 43-181 atım/dk arasında olabilir. Kavşak ritmi %45, PR mesafesinin 200 ms'n'den uzun olması %9, Mobitz tip I ikinci derece AV blok %3, izole supraventriküler veya ventriküler erken atımlar %19, sinüs duraklaması %65 oranında görülebilir. 14-16 yaş aralığındaki erkeklerde kalp hızı 45-200 atım/dakika aralığında olup uyku esnasında 23 atım/dakikaya kadar düşebilir. Kavşak ritmi %26, PR aralığında ani değişiklik %41, sinüs arresti veya sinoatriyal blok %15, birinci derece AV blok %12, Wenckebach (Mobitz tip 1) ikinci derece AV bloğu %11, ventriküler erken vuru %26-57, atriyal erken vuru %13-20, kısa ventriküler taşikardi atakları %3 oranında görülebilir.<sup>24</sup>

Kalp Hızı Değişkenliği (KHD), sinüs hızındaki zaman içerisindeki sıklık değişikliklerdir, kalbin otonomik fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan noninvaziv bir yöntemdir, kalp hızının vagal modülasyon seviyesiyle ilgili kantitatif bilgi vermektedir. Bu ölçüm holter moniterizasyon ile kaydedilen verilerdeki normal-normal R intervalleri ile yapılır. KHD zaman bağımlı parametreleri; ortalama NN (iki normal vuru arasındaki çevrim uzunluğu), SDNN (inceleme boyunca bütün RR intervallerinin standart sapması), SDNN indeksi (5 dk'lık kayıtlarda bütün RR

intervallerinin standart sapmalarının ortalaması), SDANN (çalışma süreci boyunca 5 dk'lık kayıtlarda ortalama RR intervallerinin standart sapması), NN50 (Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'n'den fazla fark olan komşu RR intervali sayısı), % pNN50 ( NN50 sayısının toplam tüm RR sayısına bölümü), RMSSD (24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının karekökü) parametreleri tablo 6'da gösterilmiştir.<sup>25</sup> SDNN otonom sinir sistemi dengesinin genel durumunu yansıtmaktayken, RMSSD ve pNN50 parasempatik aktiviteyi göstermektedir. Kalp hızındaki yüksek değişkenlik, sağlıklı bireylerin otonomik kontrol mekanizmasının aktif ve iyi olduğunu gösterirken KHD'de azalma ise bazı hastalıklarda mortaliteyi gösteren bir belirteç olarak değerlendirilebilir ve morbit hastalıklar için risk faktörüdür.<sup>26</sup>

**Tablo 6 Zaman ile ilgili Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri**

| Parametre | Tanım                                                                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SDNN      | 24 saat boyunca tüm RR aralıklarının standart sapması                                                          |
| SDNNi     | Analizin tüm 5 dakikalık bölümlerindeki RR aralıklarının standart sapmalarının ortalaması                      |
| SDANNi    | Analizin tüm 5 dakikalık bölümlerindeki RR aralıklarının ortalamalarının standart sapması                      |
| rMSSD     | Analiz süresi boyunca ardışık RR aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü |
| pNN50     | Analiz süresi boyunca ardışık RR aralıkları arasındaki farkların 50 ms'den büyük olan yüzdesi                  |

Tablo 6, <sup>25</sup> numaralı kaynaktan alınmıştır, İngilizce'den çevrilmiştir.

## 2.4 Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi, ultrason dalgalarını kullanarak kalp hastalıklarının tanısında ve yönetiminde kullanılan, anatomik ve fonksiyonel bilgi sağlayan, güvenli, invaziv olmayan bir tekniktir. Ekokardiyografi sayesinde kardiyak yapının, hareketinin, kalbe giren ve çıkan vasküler yapıların yüksek çözünürlüklü görüntüleri elde edilebildiği gibi ventriküler fonksiyon, kalp kapakçıkları, kan damarlarındaki ve ventriküllerdeki basınçların kantitatif bilgilerine erişilebilir, kalp debisi ve kardiyak şantların büyüklüğü hesaplanabilir, kapak yetersizliği tespit edilebilir.<sup>24</sup>

## 2.5 Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi, kalbin zaman içinde art arda meydana gelen elektriksel aktivitesini göğüs ve ekstremitelerdeki elektrotlar aracılığıyla bir kayda dönüştürülmesidir. Bunun kâğıda basılmasına da elektrokardiyogram denir. Her kalp döngüsünde bir atriyal depolarizasyon dalgası (p dalgası), bir ventriküler depolarizasyon dalgası (QRS kompleksi) ve bir ventriküler repolarizasyon dalgası (T dalgası) arka arkaya kaydedilir. Elektrokardiyografi; göğüs ağrısı, senkop, çarpıntı, solunum sıkıntısı olan hastaların değerlendirilmesinde tercih edilen, kardiyak aritmilerin, iletim bozukluklarının, preeksitasyon sendromlarının ve kanalopatilerin teşhisinde kullanılan önemli, ucuz, noninvaziv, tekrarlanabilir ve ulaşılabilir tekniktir.

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hasta Grubu ve Verilerin Toplanması

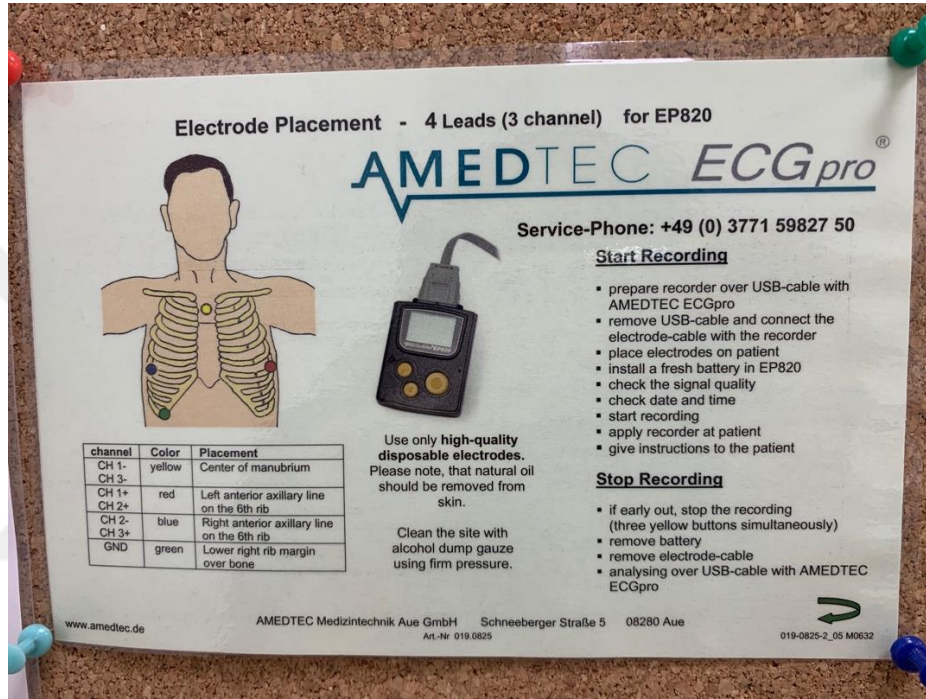
Bu prospektif kesitsel çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda lizozomal depo hastalıklarından Fabry, Gaucher, Mukopolisakkaridoz, Pompe tanıları ile takipli hastalar üzerinde yapılmıştır. 2022 yılının Mayıs-Haziran ayları arasında enzim replasman tedavisi alan 2-45 yaş aralığında, 24'ü erkek ve 10'u kız olmak üzere 34 hasta dahil edildi. Hastane tabanlı tek merkezli olan bu çalışma için hastalardan ve ailelerinden yazılı onam alındıktan sonra hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve düzenli ilaç kullanım bilgileri öğrenildi ve bu bilgiler için oluşturulmuş olan forma kaydedildi.

Sırt üstü yatar pozisyonundaki hastaların sağ el bileğine kırmızı, sol el bileğine sarı, sağ ayak bileğine siyah, sol ayak bileğine yeşil elektrotlar ve göğüs elektrotlarından ilki sternum sağ kenarındaki 4. interkostal aralığa, ikinci elektrot sternum sol kenarındaki 4. interkostal aralığa, üçüncü elektrot 2. Ve 4. elektrotların orta noktasına, 5. interkostal aralığın sol orta klavikular hat ile kesiştiği yere dördüncü elektrot, sol ön aksiller hatla kesiştiği yere beşinci elektrot ve sol orta aksiller hatla kesiştiği yere son elektrot yerleştirildi ve Philips Pagewriter Trim II 12 kanallı EKG cihazı ile 25 mm/sn hızında, 10 mm/mV genliğinde çekim özellikleriyle EKG'leri çekilip kaydedildi. Bu EKG kayıtlarının hepsi aynı doktor tarafından değerlendirilerek kayıt altına alındı. EKG'ler değerlendirilirken kalp tepe atımı, ritim, P aksı, PR mesafesi, QRS süresi ve aksı, QTc süresi, Tp-e süresi, Tp-e/QT oranı, Tp-e/QTc oranı, T aksı, QRS-T açısı, ve ST-T değişikliği, ventrikül hipertrofi bulguları, atrial hipertrofi bulguları incelenmiştir. Kalp hızının hesaplaması 1500'ün her iki R dalgası arasında olan küçük kare sayısına bölümüyle yapıldı. Her P dalgasını bir QRS dalgasının takip ettiği, P dalga aksının  $0^{\circ}$  ile  $+90^{\circ}$  arasında ve PR mesafesinin sabit olduğu kayıtlar normal sinüs ritmi olarak kayıt altına alındı. P, QRS ve T aksları Einthoven düzlemi üzerinde DI ve aVF derivasyonlarındaki amplitüdlerinin ortalama vektör açısı hesaplanarak belirlendi. P ve T dalga aksları  $0^{\circ}$  ile  $+90^{\circ}$  arasında normal olarak değerlendirildi. QRS aksı hastanın yaşına göre değerlendirilerek 1-3 ay arasında  $+10^{\circ}$  ile  $+125^{\circ}$  aralığında, 3 ay-3 yaş arasında  $+10^{\circ}$  ile  $+110^{\circ}$  aralığında ve 3 yaşından sonra  $+20^{\circ}$  ile  $+120^{\circ}$  ve yetişkinlerde  $-30$  ile  $+120$  aralığındaki değerler normal olarak kayıt altına alındı. PR mesafesi, QRS süresi, QT süresi ve Tp-Te aralığı hesaplamalarında

milisaniye birimi kullanıldı. QTc hesaplaması Bazett formülü ile yapıldı. QRS-T açısı, QRS aksı ile T aksı arasındaki fark olarak kabul edildi. Bu açının 0 ile +90 arasındaki değerleri normal olarak kaydedildi. ST dalgasının izoelektrik hattan ekstremite derivasyonlarında 1 mm' den veya sol prekordiyal derivasyonlarda 2 mm' den daha fazla yükselmesi veya çökmesi ST değişikliği olarak değerlendirildi. <sup>25</sup>

Enzim tedavisinden bir gün önce hastalara 3 kanallı (4 elektrodlu) AMEDTEC ECGpro EP820 holter ritim kayıt cihazı takıldı. Araştırmamızda kullanılan Amedtec ECGpro EP820 holter ritim kayıt cihazının kullanımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Sarı elektrot manubriumun ortasına, kırmızı elektrot sol ön aksiller hat ile 6. Kostanın kesişim yerine, mavi elektrot ön aksiller hat ile 6. kostanın kesişim bölgesine ve yeşil elektrot ise sağdaki en son kaburganın üzerine yerleştirilecek şekilde ayarlandı. Şekil 3'te ritim holter cihazının elektrotlarının hastaya takılmış halinin fotoğrafı gösterilmiş olup ailesinden ve hastadan bunun için izin alınmıştır. Hastaların 24 saatlik bazal holter kayıtları alındıktan sonra holter cihazları çıkarıldı. Enzim tedavisi almadan önce her hastanın 24 saatlik ritim holter monitorizasyonu sonlandırılıp AMEDTEC ECGpro sistemine kaydedildikten sonra hastaların hepsine bu konuda tecrübeli olan aynı hemşire tarafından damar yolu açıldı. Enzim replasman tedavisi infüzyonu için açılan intravenöz yollardan sonra hastalara tekrar aynı şekilde ritim holter cihazları takıldı. Rutin olarak ERT öncesi premedikasyon uygulanan 7 hasta mevcuttu ve bu hastalara rutinde uygulandığı şekilde enzim infüzyonu öncesinde antihistaminik(feniramin) ve kortikosteroid(deksametazon) verildi. Hastaların ERT için almakta oldukları ilaçlar; Gaucher hastalarına Cerezyme (imigluseraz), Pompe hastalarına Myozyme (aglukoizidaz alfa), Fabry hastalarına Fabrazyme (agalsidaz beta) ve Replagal (agalsidaz alfa), MPS I hastasına Aldurazyme (laronidaz), MPS II hastalarına Elaprase (idursulfaz), MPS IV hastalarına Vimizim (elosulfaz alfa), MPS VI hastasına Naglazyme (galsulfaz) ile enzim infüzyonu intravenöz olarak başlatıldı. Enzimlerinin infüzyonu süresince hastalar yatakta uyanık şekilde beklediler ve ritim Holter cihazlarıyla kalp ritimleri kayıt altına alındı. İnfüzyonu biten hastaların holter monitörizasyonu sonlandırıldıktan ve cihaz çıkarıldıktan sonra hastaların damar yolu çıkarıldı. Sisteme kaydedilen holter ritim kayıtlarının hepsi aynı uzman tarafından değerlendirildi. Holterde hesaplanan parametreler: Minimum kalp hızı(atım/dk),

Maksimum kalp hızı(atım/dk), ortalama kalp hızı(atım/dk), toplam kalp atım sayısı(24 h), PR(msn), QRS(msn), mean QT(ms), QTc(ms), circadian index, SDNN(ms), rMSSD(ms), mRR(ms), pNN50(%), SDNNi(ms), SDANN(ms), SDQT(NN) (ms), SVQT(NN) (%) olup SVE, VE, AV Blok, erken repolarizasyon varlığı incelenmiştir. Ritim holterden elde edilen bu verilerin yaşlara göre normal kabul edildiği değerler yukarıdaki paragrafta yazıldığı şekilde uygulanmıştır.



Şekil 2 Amedtec ECG pro EP820 kullanımı



Şekil 3 Holter cihazının hastaya takılmış hali

Her hastanın bu tedavi süreçlerinde rutin alınan kan tetkikleri (hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitler) ve son 3 ay içinde çekilmiş olan ekokardiyografileri kayıt altına alındı. EKO değerlerinde LVDd(mm), LVDs(mm), IVSd(mm), IVSs(mm), LVPWd(mm), LVPWs(mm), KF(%) bilgileri kaydedilip hastaların boylarına ve kilolarına göre LVDd, LVDs, IVSd, IVSs, LVPWd ve LVPWs Z skorları hesaplanmıştır.<sup>28 29</sup> Septal hipertrofi ve hafif ve üzeri kapak yetersizliği ekoda patoloji olarak kabul edilmiştir. Eser miktardaki kapak patolojileri, PFO, kapatılmış PDA, hafif PH; normal eko olarak değerlendirilmiştir.

24 saatlik ritim Holter kayıtları ile hastaların ERT infüzyonu esnasındaki ritim holter kayıtlarından elde edilen veriler karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar tanılarına göre Fabry, Gaucher, Mukopolisakkaridoz ve Pompe olmak üzere dört alt gruba ayrılarak gruplardan elde edilen veriler kendi aralarında da karşılaştırıldı. ERT uygulanacağı zaman premedikasyon alan hastalar ile almayan hastalar ayrıca kıyaslandı.

Ailesi ve kendisi çalışmaya katılmayı kabul eden, bununla ilgili yazılı onam veren, Fabry, Gaucher, Pompe, Mukopolisakkaridoz tip 6, tip 4 ve tip 2 tanılarından herhangi biriyle enzim replasman tedavisi alan 2-45 yaş aralığındaki kız ve erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kan değerlerinde ve ekokardiyografik değerlendirmelerinde ritim bozukluğu yaparak çalışma sonuçlarını etkileyecek derecede patolojik değerleri bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

SBÜ İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.04.2022 tarihli, E-96317027-000-9188 barkod numaralı 00162555883 sayılı evrakta belirtilen 2022.03.97 numaralı karar yazısı ile onam alınmıştır. (Bkz. EK1)

SBÜ Hamidiye Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan E-48865165-302.14.01 numaralı evraktaki 138905 sayılı karar yazısı ile tez konusu onayı alınmıştır. (Bkz. EK2)

Araştırmanın kapsamı hakkında hasta ve ebeveynine ayrıntılı bilgi verilerek katılım için yazılı onamları ile onayları alındı. (Bkz. EK3)

Bu araştırmanın tüm süreçlerinde İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun davranılmıştır. Araştırmaya katılan hastaların bilgileri sadece bu çalışma içerisinde değerlendirilmiş olup veriler bilimsel amaçlar dışında kullanılmamıştır.

### 3.2 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HDS testi ve Tamhane's T2 testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4 BULGULAR

Çalışma Mayıs 2022-Haziran 2022 tarihlerinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Metabolizma Anabilim Dalında enzim replasman tedavisi almakta olan Fabry, Gaucher, Pompe ve Mukopolisakkaridoz tanılı, yaşları 2 ile 43 arasında değişmekte olan, 24'ü (%70,6) erkek ve 10'u (%29,4) kız olmak üzere toplam 34 hasta ile yapılmıştır. Olguların yaşlarının ortalaması  $14.98 \pm 9.59$ 'dur. Çalışma 13'ü (%38,2) MPS, 9'u (%26,5) GAUCHER, 7'si (%20,6) FABRY ve 5'i (%14,7) POMPE olmak üzere 4 hastalık grubu altında incelenmiştir.

**Tablo 7 Demografik parametrelerin dağılımı**

|                        |            | Min-Max    | Ort±SS       |
|------------------------|------------|------------|--------------|
| Yaş                    |            | 2,21-43,36 | 14,98±9,59   |
| Kilo                   |            | 13-83      | 39,68±20,6   |
| Boy                    |            | 80-181     | 134,88±28,23 |
| BMI                    |            | 11,6-36,09 | 20,58±5,43   |
|                        |            | n          | %            |
| Cinsiyet               | Erkek      | 24         | 70,6         |
|                        | Kadın      | 10         | 29,4         |
| İlaç kullanımı varlığı | Yok        | 18         | 52,9         |
|                        | Var        | 16         | 47,1         |
| Enzim                  | Cerezyme   | 9          | 26,5         |
|                        | Vimizim    | 5          | 14,7         |
|                        | Elaprase   | 5          | 14,7         |
|                        | Myozyme    | 5          | 14,7         |
|                        | Fabrazyme  | 4          | 11,8         |
|                        | Replagal   | 3          | 8,8          |
|                        | Naglazyme  | 2          | 5,9          |
|                        | Aldurazyme | 1          | 2,9          |
| Premedikasyon varlığı  | Yok        | 27         | 79,4         |
|                        | Var        | 7          | 20,6         |

Hastaların yaşları 2 ile 43 arasında değişmekte olup, ortalaması  $14.98 \pm 9.59$  olarak saptanmıştır. Kiloları 13 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalaması  $39.68 \pm 20.6$ , boyları 80 ile 181 arasında değişmekte olup, ortalaması  $134.88 \pm 28.23$ 'tür. Hastaların demografik parametrelerinin dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Hastaların 24/34'ü (%70,6) erkekken, 10/34'ü (%29,4) kadındır. Hastaların 18/34'ü (%52,9) ilaç kullanmazken, 16/34'ü (47,1) ilaç kullanmaktadır. Hastaların 9/34'ü (%26,5) cerezyme, 5/34'ü (%14,7) elaprase, 5/34'ü (%14,7) vimizim, 4/34'ü (%11,8) fabrazyme, 3/34'ü (%8,8) replagal, 2/34'ü (%5,9) naglazyme ve 1/34'ü (%2,9) aldurazyme enzimlerini kullanmaktadır. Hastaların 27/34'ünde(%79,4) premedikasyon uygulanmamışken, 7/34'ünde(%20,6) uygulanmıştır.

**Tablo 8 Ekokardiyografik ölçüm ve değerlerin dağılımı**

| EKO                                  |     | Min-Max      | Ort±SS     |
|--------------------------------------|-----|--------------|------------|
| LVDd Z skoru                         |     | (-2,64)-1,54 | -0,34±1,13 |
| LVDs Z skoru                         |     | (-3,06)-1,43 | -0,29±1,14 |
| IVSd Z skoru                         |     | (-0,34)-3,31 | 1,11±0,93  |
| IVSs Z skoru                         |     | (-1,31)-4,34 | 0,94±1,18  |
| LVPWd Z skoru                        |     | (-1,3)-2,16  | 0,51±0,82  |
| LVPWs Z skoru                        |     | (-2,01)-3,16 | -0,53±0,99 |
| KF(%)                                |     | 31-49        | 37,09±4,58 |
|                                      |     | <b>n</b>     | <b>%</b>   |
| Ekokardiyografide patoloji           | Yok | 24           | 70,6       |
|                                      | Var | 10           | 29,4       |
| Ekokardiyografide septal hipertrofi  | Yok | 29           | 85,3       |
|                                      | Var | 5            | 14,7       |
| Ekokardiyografide kapak yetersizliği | Yok | 26           | 76,5       |
|                                      | Var | 8            | 23,5       |

Hastaların 24/34'ünde (%70,6) ekokardiyografi normalken, 2/34'ünde (%5,9) septal hipertrofi, 5/34'ünde (%14,7) kapak yetersizliği ve de 3/34'ünde (% 8,8) hem septal hipertrofi hem kapak yetersizliği saptanmıştır.

Olguların Ekokardiyografik değerlendirmelerine ilişkin LVDd Z skoru, LVDs Z skoru, IVSd Z skoru, IVSs Z skoru, LVPWd Z skoru, LVPWs Z skoru ve KF istatistik bilgileri Tablo 8'de verilmiştir.

Hastaların elektrokardiyografi (EKG) değerlendirmelerinde 32/34'ünde (%94,1) kalp ritmi normalken, 1/34'ünde (%2,9) taşikardi ve 1/34'ünde (%2,9) bradikardi görülmüştür. Hastaların 4/34'ünde (%11,8) QRS geniş olarak saptandı. 1/34'ünde (%2,9) anormal QRS aksı, 2/34'ünde (%5,9) ST-T değişikliği, 2/34'ünde (%5,9) LVH bulgusu, 1/34'ünde (%2,9) p mitrale, 1/34'ünde (%2,9) p pulmonale ve 8/34'ünde (%23,5) anormal QRS-T açısı saptanmıştır.

Hastaların EKG değerlerine ilişkin bilgilerden kalp ritmi (beats/min), P aksı (derece), PR mesafesi (ms), QRS süresi (ms), QRS aks (derece), QT süresi (msn), bazzet QTc (msn), Tp-Te (msn), Tp-Te/QT, Tp-Te/Bazzet Qtc, T aksı ve QRS-T açısı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Hastaların 24 saatlik bazal ritim holter kayıtlarıyla enzim replasmanı esnasındaki ritim holter kayıtlarının kıyaslanması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Holter bazal minimum kalp atımı değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Holter bazal maksimum kalp atımı değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Holter bazal ortalama kalp atımı değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Holter bazal total kalp atım sayısı değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Holter bazal SDNN değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,021$ ;  $p<0,05$ ).

Holter bazal SDANN değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,032$ ;  $p<0,05$ ).

Holter bazal süre değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Holter bazal rMSSD, mRR, pNN50(%), SDNNi, PR, QRS, mean QT, QTc, SDQT, SVQT değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9 EKG değerlerinin dağılımı**

| EKG                                    |                   | Min-Max   | Ort±SS             |
|----------------------------------------|-------------------|-----------|--------------------|
| <b>Heart rate (beats/min)</b> (medyan) |                   | 51-162    | 88,68±24,25 (82)   |
| <b>P aksı (derece)</b> (medyan)        |                   | (-34)-78  | 40,44±26,08 (43,5) |
| <b>PR mesafesi (ms)</b>                |                   | 103-166   | 131,74±18,07       |
| <b>QRS süresi (ms)</b> (medyan)        |                   | 71-119    | 89,56±11,23 (90)   |
| <b>QRS aks (derece)</b> (medyan)       |                   | (-34)-117 | 58,12±26,09 (58,5) |
| <b>QT süresi (msn)</b>                 |                   | 291-412   | 351,76±33,54       |
| <b>BazzetQTc(msn)</b>                  |                   | 369-440   | 396,06±18,58       |
| <b>Tp-Te (msn)</b> (medyan)            |                   | 40-120    | 68,82±19,81 (80)   |
| <b>Tp-Te/QT</b> (medyan)               |                   | 0,1-0,29  | 0,2±0,05 (0,21)    |
| <b>Tp-Te/BazzetQtc</b> (medyan)        |                   | 0,09-0,32 | 0,17±0,05 (0,19)   |
| <b>T aksı</b>                          |                   | (-1)-72   | 40,76±20,45        |
| <b>QRS-T açısı</b> (medyan)            |                   | (-33)-112 | 18,32±28,6 (17,5)  |
|                                        |                   | <b>n</b>  | <b>%</b>           |
| <b>Taşikardi/bradikardi</b>            | <b>Taşikardi</b>  | 1         | 2,9                |
|                                        | <b>Bradikardi</b> | 1         | 2,9                |
|                                        | <b>Normal</b>     | 32        | 94,1               |
| <b>QRS geniş/dar/normal</b>            | <b>Geniş</b>      | 4         | 11,8               |
|                                        | <b>Normal</b>     | 30        | 88,2               |
| <b>Anormal QRS aks varlığı</b>         | <b>Yok</b>        | 33        | 97,1               |
|                                        | <b>Var</b>        | 1         | 2,9                |
| <b>ST-T değişikliği</b>                | <b>Yok</b>        | 32        | 94,1               |
|                                        | <b>Var</b>        | 2         | 5,9                |
| <b>LVH bulgusu</b>                     | <b>Yok</b>        | 32        | 94,1               |
|                                        | <b>Var</b>        | 2         | 5,9                |
| <b>P mitrale</b>                       | <b>Yok</b>        | 33        | 97,1               |
|                                        | <b>Var</b>        | 1         | 2,9                |
| <b>P pulmonale</b>                     | <b>Yok</b>        | 33        | 97,1               |
|                                        | <b>Var</b>        | 1         | 2,9                |
| <b>Anormal QRS-T açısı varlığı</b>     | <b>Yok</b>        | 26        | 76,5               |
|                                        | <b>Var</b>        | 8         | 23,5               |

**Tablo 10 Bazal Holter parametrelerine göre ERT infüzyonu esnasındaki holter parametrelerinde görülen değişimler**

|                                       |                             | Holter Bazal |                        | Holter Enzim |                       | p                   |
|---------------------------------------|-----------------------------|--------------|------------------------|--------------|-----------------------|---------------------|
|                                       |                             | Min-Max      | Ort±SS                 | Min-Max      | Ort±SS                |                     |
| Minimum heart rate (beats/min)        |                             | 39-90        | 64±14,7                | 50-119       | 77,24±19,04           | <sup>1</sup> 0,000* |
| Maximum heart rate (beats/min)        |                             | 109-176      | 146,41±16,98           | 77-177       | 118,09±25,54          | <sup>1</sup> 0,000* |
| Average heart rate (beats/min)        |                             | 56-118       | 91,32±16,39            | 56-127       | 90,38±20,16           | <sup>1</sup> 0,560  |
| Total number of heart beats (24 h-4h) |                             | 68531-165354 | 120608,97±24793,3<br>5 | 1976-31464   | 16153,71±7824,35      | <sup>1</sup> 0,000* |
| SDNN (ms) (medyan)                    |                             | 37-210       | 85,59±34,79 (86)       | 25-156       | 74,47±32 (68)         | <sup>2</sup> 0,021* |
| rMSSD (ms) (medyan)                   |                             | 17-247       | 58,24±42,97 (47)       | 14-163       | 50,24±32,64 (41)      | <sup>2</sup> 0,116  |
| mRR (ms) (medyan)                     |                             | 64-6057      | 810,59±940,64 (630)    | 469-1064     | 689,21±165,22 (632,5) | <sup>2</sup> 0,578  |
| pNN50 (%)                             |                             | 1,19-40,04   | 16,77±10,21            | 0,19-59,51   | 20,52±16,72           | <sup>1</sup> 0,099  |
| SDNNi (ms)                            |                             | 29-113       | 64,35±21,2             | 18-146       | 62,03±28,24           | <sup>1</sup> 0,536  |
| SDANN (ms) (medyan)                   |                             | 17-119       | 43,91±19,49 (45)       | 9-94         | 38,18±21,01 (33)      | <sup>2</sup> 0,032* |
| Time(saat) (medyan)                   |                             | 16-24        | 22,52±2,05 (23,6)      | 0,5-5        | 2,89±1,03 (2,7)       | <sup>2</sup> 0,000* |
| PR(msn)                               |                             | 93-170       | 134,88±23,61           | 105-175      | 132,71±16,86          | <sup>1</sup> 0,417  |
| QRS(msn)                              |                             | 70-109       | 86,74±8,42             | 55-100       | 84,18±10,66           | <sup>1</sup> 0,162  |
| Mean QT (ms)                          |                             | 299-421      | 355,47±32,53           | 303-421      | 352,82±35,66          | <sup>1</sup> 0,524  |
| QTc (ms)                              |                             | 404-472      | 434,15±18,44           | 390-482      | 429,24±22,68          | <sup>1</sup> 0,080  |
| Circadian index                       |                             | 0,96-1,5     | 1,21±0,12              | -            | -                     |                     |
| SDQT(NN) (ms)                         |                             | 15-45        | 27,38±8,44             | 11-63        | 25,76±12,41           | <sup>1</sup> 0,423  |
| SVQT(NN) (%)                          |                             | 4-13         | 7,09±2,3               | 3-16         | 6,59±3,39             | <sup>1</sup> 0,410  |
|                                       |                             | n            | %                      | n            | %                     |                     |
| SVE varlığı                           | Yok                         | 33           | 97,1                   | 33           | 97,1                  | -                   |
|                                       | Var                         | 1            | 2,9                    | 1            | 2,9                   |                     |
| AV Blok                               | Yok                         | 33           | 97,1                   | -            | -                     | -                   |
|                                       | Advenced second degree blok | 1            | 2,9                    | -            | -                     |                     |
| Erken repolarizasyon                  | Yok                         | 31           | 91,2                   | 31           | 91,2                  | -                   |
|                                       | Var                         | 3            | 8,8                    | 3            | 8,8                   |                     |
| Anormal pr süresi                     | Normal                      | 33           | 97,1                   | -            | -                     | -                   |
|                                       | Uzun                        | 1            | 2,9                    | -            | -                     |                     |
| Anormal QRS süresi                    | Kısa                        | -            | -                      | 2            | 5,9                   | -                   |
|                                       | Normal                      | 33           | 97,1                   | 29           | 85,3                  |                     |
|                                       | Uzun                        | 1            | 2,9                    | 3            | 8,8                   |                     |
| Anormal QT süresi                     | Normal                      | 27           | 79,4                   | 27           | 79,4                  | -                   |
|                                       | Uzun                        | 7            | 20,6                   | 7            | 20,6                  |                     |

<sup>1</sup>Paired Sample t Test

<sup>2</sup>Wilcoxon Sign Test

\*p<0.05

**Tablo 11 Gruplar arasında demografik parametrelerin değerlendirilmesi**

|                               |                   | Hastalık Grup                  |                                            |                                |                                  | p                          |
|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
|                               |                   | FABRY                          | GAUCHER                                    | MPS                            | POMPE                            |                            |
|                               |                   | (Min-Max)-<br>(Ort±SS)         | (Min-Max)-<br>(Ort±SS)                     | (Min-Max)-<br>(Ort±SS)         | (Min-Max)-<br>(Ort±SS)           |                            |
| <b>Yaş</b>                    |                   | (15,22-43,36)-<br>(28,8±10,19) | (6,08-21,53)-<br>(14,36±5,69)              | (2,21-17,63)-<br>(10,26±5,1)   | (6,57-13,38)-<br>(8,99±2,78)     | <sup>1</sup> <b>0,000*</b> |
| <b>Kilo</b>                   |                   | (46-83)-(65±13,74)             | (44,56±18,12)                              | (29,54±14,5)                   | (21,8±4,66)                      | <sup>1</sup> <b>0,000*</b> |
| <b>Boy</b>                    |                   | (158-181)-<br>(168,14±8,26)    | (113-175)-<br>(147,78±20,88)               | (80-155)-<br>(112±20,89)       | (111-142)-<br>(124,6±12,22)      | <sup>1</sup> <b>0,000*</b> |
| <b>BMI</b>                    |                   | (16,69-30,47)-<br>(23,18±5,62) | (14,1-23,84)-<br>(19,33±3,29)              | (16,74-36,09)-<br>(22,51±5,32) | (11,6-19,48)-<br>(14,17±3,2)     | <sup>1</sup> <b>0,008*</b> |
| <b>Enzim (mg) (medyan)</b>    |                   | (10,5-70)-(45±31,2<br>(70))    | (27,76-111,04)-<br>(60,15±28,61<br>(69,4)) | (12-55)-<br>(31,7±14,83 (25))  | (400-800)-<br>(590±159,69 (550)) | <sup>2</sup> <b>0,001*</b> |
|                               |                   | <b>n (%)</b>                   | <b>n (%)</b>                               | <b>n (%)</b>                   | <b>n (%)</b>                     |                            |
| <b>Cinsiyet</b>               | <b>Erkek</b>      | 4 (%57,1)                      | 6 (%66,7)                                  | 11 (%84,6)                     | 3 (%60)                          | <sup>3</sup> <b>0,565</b>  |
|                               | <b>Kadın</b>      | 3 (%42,9)                      | 3 (%33,3)                                  | 2 (%15,4)                      | 2 (%40)                          |                            |
| <b>İlaç kullanımı varlığı</b> | <b>Yok</b>        | 3 (%42,9)                      | 8 (%88,9)                                  | 6 (%46,2)                      | 1 (%20)                          | <sup>3</sup> <b>0,059</b>  |
|                               | <b>Var</b>        | 4 (%57,1)                      | 1 (%11,1)                                  | 7 (%53,8)                      | 4 (%80)                          |                            |
| <b>Enzim</b>                  | <b>Aldurazyme</b> | 0 (%0)                         | 0 (%0)                                     | 1 (%7,7)                       | 0 (%0)                           | -                          |
|                               | <b>Cerezyme</b>   | 0 (%0)                         | 9 (%100)                                   | 0 (%0)                         | 0 (%0)                           |                            |
|                               | <b>Elaprase</b>   | 0 (%0)                         | 0 (%0)                                     | 5 (%38,5)                      | 0 (%0)                           |                            |
|                               | <b>Fabrazyme</b>  | 4 (%57,1)                      | 0 (%0)                                     | 0 (%0)                         | 0 (%0)                           |                            |
|                               | <b>Myozyme</b>    | 0 (%0)                         | 0 (%0)                                     | 0 (%0)                         | 5 (%100)                         |                            |
|                               | <b>Naglazyme</b>  | 0 (%0)                         | 0 (%0)                                     | 2 (%15,4)                      | 0 (%0)                           |                            |
|                               | <b>Replagal</b>   | 3 (%42,9)                      | 0 (%0)                                     | 0 (%0)                         | 0 (%0)                           |                            |
|                               | <b>Vimizim</b>    | 0 (%0)                         | 0 (%0)                                     | 5 (%38,5)                      | 0 (%0)                           |                            |
| <b>Premedikasyon varlığı</b>  | <b>Yok</b>        | 7 (%100)                       | 9 (%100)                                   | 7 (%53,8)                      | 4 (%80)                          | -                          |
|                               | <b>Var</b>        | 0 (%0)                         | 0 (%0)                                     | 6 (%46,2)                      | 1 (%20)                          |                            |

<sup>1</sup>Oneway Anova Test

<sup>2</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>3</sup>Fisher Freeman Halton Test

\*p<0.05

Hastaların 1'inde (%2,9) hem bazal holterde hem de ERT sırasındaki holter değerlendirilmesinde SVE mevcut idi. Bu hastanın ERT sırasındaki SVE sıklığının %3,8'den %8'e yükseldiği saptandı. Bazal holter değerlendirilmesinde advanced second degree blok saptanan bir hastanın ERT sırasındaki holter değerlendirilmesinde bu bloğun olmadığı saptandı. Üç (%8,8) hastanın bazal holter değerlendirilmesinde saptanan erken repolarizasyon bulgusunun ERT sırasında da devam ettiği görüldü. Bir (%2,9) hastanın bazal holter değerlendirmesinde uzun PR intervali mevcut iken, ERT sırasındaki holter değerlendirilmesinde uzun PR intervali saptanmamıştır. Bir hastanın (%2,9) bazal holter değerlendirilmesinde geniş QRS mevcut iken ERT sırasında iki hastada daha QRS genişlemesi olduğu (toplam 3/34 (%8,8)) saptandı. Bunun yanında ERT sırasında iki (%5,9) hastada QRS genişliğinde daralma olduğu saptandı. Bazal 24

saatlik holter değerlerinde hastaların 7/34'ünde uzun QTc görölmüş olup bunların 3/7'si Gaucher, 2/7'si MPS, 1/7'si Fabry, 1/7'si Pompe iken enzim infüzyonu sırasındaki holter değerlerinde hastaların yine 7/34'ünde uzun QTc görölmüş olup bunların 3/7'si Gaucher, 2/7'si MPS, 2/7'si Pompe olarak saptanmıştır.

Hastalık grupları açısından demografik verilerin karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir. Hastalık grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fabry hastalarının yaş ortalamaları, Gaucher, MPS ve Pompe hastalarının yaş ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,049$ ;  $p_2:0,013$ ;  $p_3:0,010$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında kilo ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fabry hastalarının kilo ortalamaları, Gaucher, MPS ve Pompe hastalarının kilo ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,043$ ;  $p_2:0,000$ ;  $p_3:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Gaucher hastalarının kilo ortalamaları, Pompe hastalarının kilo ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,042$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında kilo ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında boy ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fabry hastalarının boy ortalamaları, MPS ve Pompe hastalarının boy ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Gaucher hastalarının boy ortalamaları, MPS hastalarının boy ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında boy ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında BMI ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,008$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili

karşılaştırmalar sonucunda; Pompe hastalarının BMI ortalamaları, Fabry ve MPS hastalarının BMI ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,013$ ;  $p_2:0,010$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında BMI ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında cinsiyet dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında ilaç kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulanan hastaların 6/7'si (%86) MPS, 1/7'si (%14) pompe tanılıdır. *Fabry ve Gaucher tanılı hastalara premedikasyon uygulanmamıştır.*

**Tablo 12 Gruplar arasında EKO bulgularının değerlendirilmesi**

|                                       |     | Hastalık Grup             |                            |                           |                           | p                 |
|---------------------------------------|-----|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
|                                       |     | FABRY                     | GAUCHER                    | MPS                       | POMPE                     |                   |
|                                       |     | (Min-Max)-(Ort±SS)        | (Min-Max)-(Ort±SS)         | (Min-Max)-(Ort±SS)        | (Min-Max)-(Ort±SS)        |                   |
| LVDd Z skoru                          |     | (-1,43-0,55)-(-0,07±0,7)  | (-2,35-1,19)-(-0,07±1,09)  | (-2,64-1,54)-(-0,55±1,45) | (-1,45-0,4)-(-0,66±0,73)  | <b>0,638</b>      |
| LVDs Z skoru                          |     | (-0,61-1,18)-(-0,39±0,62) | (-2,05-1,43)-(-0,06±1,17)  | (-3,06-1,16)-(-0,89±1,24) | (-1,32-0,44)-(-0,32±0,68) | <b>0,063</b>      |
| IVSd Z skoru                          |     | (-0,34-1,41)-(-0,59±0,74) | (-0,31-1,61)-(-0,65±0,67)  | (0,44-3,31)-(-1,79±0,91)  | (-0,23-1,58)-(-0,9±0,69)  | <b>0,005</b><br>* |
| IVSs Z skoru                          |     | (-1,31-0,93)-(-0,18±0,79) | (-0,29-1,79)-(-0,52±0,83)  | (0,16-4,34)-(-1,77±1,23)  | (-0,53-1,67)-(-0,63±0,99) | <b>0,008</b><br>* |
| LVPWd Z skoru                         |     | (-1,3-1,1)-(-0,12±0,84)   | (0,03-1,06)-(-0,5±0,39)    | (-0,56-2,16)-(-0,94±0,87) | (-1,22-0,67)-(-0,07±0,8)  | <b>0,045</b><br>* |
| LVPWs Z skoru                         |     | (-1,25-0,06)-(-0,67±0,46) | (-2,01-(-0,4)-(-1,32±0,56) | (-1,43-3,16)-(-0,16±1,13) | (-1,39-0,09)-(-0,71±0,49) | <b>0,002</b><br>* |
| KF(%)                                 |     | (31-39)-(-33,29±2,87)     | (32-42)-(-36,33±3,87)      | (34-49)-(-40,31±4,15)     | (31-40)-(-35,4±3,85)      | <b>0,003</b><br>* |
|                                       |     | <b>n (%)</b>              | <b>n (%)</b>               | <b>n (%)</b>              | <b>n (%)</b>              |                   |
| Ekokardiyografi de patolojik bulgu    | Yok | 7 (%100)                  | 9 (%100)                   | 3 (%23,1)                 | 5 (%100)                  | -                 |
|                                       | Var | 0 (%)                     | 0 (%)                      | 10 (%76,9)                | 0 (%)                     |                   |
| Ekokardiyografi de septal hipertrofi  | Yok | 7 (%100)                  | 9 (%100)                   | 8 (%61,5)                 | 5 (%100)                  | -                 |
|                                       | Var | 0 (%)                     | 0 (%)                      | 5 (%38,5)                 | 0 (%)                     |                   |
| Ekokardiyografi de kapak yetersizliği | Yok | 7 (%100)                  | 9 (%100)                   | 5 (%38,5)                 | 5 (%100)                  | -                 |
|                                       | Var | 0 (%)                     | 0 (%)                      | 8 (%61,5)                 | 0 (%)                     |                   |

Oneway Anova Test \* $p<0.05$

Hastalık grupları arasındaki ekokardiyografik (EKO) değerlendirmelerin karşılaştırılması Tablo12'de gösterilmiştir. Fabry, Gaucher ve Pompe hastalarında eko'da patoloji saptanmamıştır. MPS hastalarının 10/13'ünde (%77) ekokardiyografide patoloji saptanmıştır. EKO'da patoloji saptanan hastaların 5'inde

(%50) sadece septal hipertrofi, 2'sinde (%20) sadece kapak yetersizliği, 3'ünde (%30) ise hem septal hipertrofi hem kapak yetersizliği saptanmıştır.

Hastalık grupları arasında LVDd Z skoru ve LVDs Z skoru parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında IVSd Z skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,005$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının IVSd Z skoru değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,016$ ;  $p_2:0,013$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında IVSd Z skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında IVSs Z skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,008$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının IVSs Z skoru değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,012$ ;  $p_2:0,040$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında IVSs Z skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında LVPWd Z skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,045$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının LVPWd Z skoru değerleri, Fabry ve Pompe hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,027$ ;  $p_2:0,016$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında LVPWd Z skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında LVPWs Z skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,002$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının LVPWs Z skoru değerleri, Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında LVPWs Z skoru değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında KF (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,003$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının KF değerleri, Fabry hastalarından

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,002$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında KF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasındaki elektrokardiyografik (EKG) değerlendirmelerin karşılaştırılması Tablo13'te gösterilmiştir.

Hastalık grupları arasında kalp atım hızı (atım/dakika) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının kalp atımı hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,006$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının kalp atımı hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,001$ ;  $p_2:0,038$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında kalp atımı hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında QT süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının QT süresi değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının QT süresi değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ydüşük bulunmuştur ( $p_1:0,011$ ;  $p_2:0,041$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında QT süresi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Ancak Hastalık grupları arasında Bazzet QTc değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında P aksı, PR mesafesi, QRS süresi, QRS aks, Tp-Te, Tp-Te/QT, Tp-Te/Bazzet Qtc, T aksı ve QRS-T açısı parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında kalp hızı normal olma oranları, QRS normal olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13 Gruplar arasında EKG bulgularının değerlendirilmesi**

|                                           |                   | Hastalık Grup                          |                                        |                                        |                                               | p                          |
|-------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------|
|                                           |                   | FABRY                                  | GAUCHER                                | MPS                                    | POMPE                                         |                            |
|                                           |                   | (Min-Max)-<br>(Ort±SS)                 | (Min-Max)-<br>(Ort±SS)                 | (Min-Max)-<br>(Ort±SS)                 | (Min-Max)-<br>(Ort±SS)                        |                            |
| <b>Heart rate (beats/min)</b><br>(medyan) |                   | (57-76)-<br>(65,43±7,39 (65))          | (51-84)-<br>(76,11±9,99 (79))          | (67-162)-<br>(105,38±24,99 (102))      | (79-115)-<br>(100,4±17,83 (111))              | <sup>1</sup> <b>0,000*</b> |
| <b>P aksı (derece)</b> (medyan)           |                   | (-34-55)-<br>(23,43±30,67 (34))        | (-15-70)-<br>(34,56±26,7 (43))         | (20-78)-<br>(53,77±20,34 (60))         | (16-67)-<br>(40,2±19,28 (39))                 | <sup>1</sup> <b>0,086</b>  |
| <b>PR mesafesi (ms)</b>                   |                   | (119-166)-<br>(141,29±16,34 (82-95)-   | (118-156)-<br>(131,33±10,99 (77-113)-  | (103-160)-<br>(133±20,8 (71-119)-      | (103-143)-<br>(115,8±16,48 (78-94)-(83,8±7,01 | <sup>2</sup> <b>0,111</b>  |
| <b>QRS süresi (ms)</b> (medyan)           |                   | (89,14±4,71 (91))                      | (94,33±11,69 (94))                     | (88,69±14,02 (86))                     | (81))                                         | <sup>1</sup> <b>0,346</b>  |
| <b>QRS aks (derece)</b> (medyan)          |                   | (-34-77)-<br>(42,43±36,95 (51))        | (37-85)-<br>(58,22±15,16 (61))         | (33-117)-<br>(71±22,75 (70))           | (28-78)-<br>(46,4±20,38 (43))                 | <sup>1</sup> <b>0,097</b>  |
| <b>QT süresi (msn)</b>                    |                   | (362-402)-<br>(385,43±15,56 (373-419)- | (342-412)-<br>(373,11±21,18 (372-427)- | (291-373)-<br>(324,46±23,51 (369-417)- | (313-380)-<br>(337,2±25,82 (374-440)-         | <sup>2</sup> <b>0,000*</b> |
| <b>BazzetQTc(msn)</b>                     |                   | (392,71±17,68 (40-100)-                | (395,22±20,61 (40-120)-                | (394,23±14,86 (40-80)-                 | (407±26,19 (60-80)-(72±10,95                  | <sup>2</sup> <b>0,571</b>  |
| <b>Tp-Te (msn)</b> (medyan)               |                   | (77,14±21,38 (80))                     | (68,89±24,72 (60))                     | (63,08±17,97 (60))                     | (80))                                         | <sup>1</sup> <b>0,455</b>  |
| <b>Tp-Te/QT</b> (medyan)                  |                   | (0,1-0,27)-<br>(0,2±0,06 (0,21))       | (0,1-0,29)-<br>(0,18±0,06 (0,18))      | (0,12-0,26)-<br>(0,19±0,05 (0,21))     | (0,18-0,25)-<br>(0,21±0,03 (0,21))            | <sup>1</sup> <b>0,756</b>  |
| <b>Tp-Te/BazzetQtC</b> (medyan)           |                   | (0,1-0,26)-<br>(0,2±0,06 (0,21))       | (0,09-0,32)-<br>(0,18±0,07 (0,16))     | (0,1-0,21)-<br>(0,16±0,04 (0,16))      | (0,14-0,21)-<br>(0,17±0,03 (0,18))            | <sup>1</sup> <b>0,433</b>  |
| <b>T aksı</b>                             |                   | (-1-60)-<br>(34,29±23,59 (33-48)-      | (26-70)-<br>(44,33±15,6 (-18-41)-      | (5-72)-<br>(41,69±23,36 (-7-112)-      | (15-62)-(41±19,66 (-32-38)-                   | <sup>2</sup> <b>0,815</b>  |
| <b>QRS-T açısı</b> (medyan)               |                   | (8,14±27,21 (6))                       | (13,89±17,92 (17))                     | (31,85±32,46 (23))                     | (5,4±28,34 (15))                              | <sup>1</sup> <b>0,299</b>  |
|                                           |                   | <b>n (%)</b>                           | <b>n (%)</b>                           | <b>n (%)</b>                           | <b>n (%)</b>                                  |                            |
| <b>Taşikardi/bradikardi</b>               | <b>Taşikardi</b>  | 0 (%)                                  | 0 (%)                                  | 1 (%7,7)                               | 0 (%)                                         | <sup>3</sup> <b>0,614</b>  |
|                                           | <b>Bradikardi</b> | 0 (%)                                  | 1 (%11,1)                              | 0 (%)                                  | 0 (%)                                         |                            |
|                                           | <b>Normal</b>     | 7 (%100)                               | 8 (%88,9)                              | 12 (%92,3)                             | 5 (%100)                                      |                            |
| <b>QRS geniş/dar/normal</b>               | <b>Geniş</b>      | 0 (%)                                  | 2 (%22,2)                              | 2 (%15,4)                              | 0 (%)                                         | <sup>4</sup> <b>0,659</b>  |
|                                           | <b>Normal</b>     | 7 (%100)                               | 7 (%77,8)                              | 11 (%84,6)                             | 5 (%100)                                      |                            |
| <b>Anormal QRS aks varlığı</b>            | <b>Yok</b>        | 6 (%85,7)                              | 9 (%100)                               | 13 (%100)                              | 5 (%100)                                      | -                          |
|                                           | <b>Var</b>        | 1 (%14,3)                              | 0 (%)                                  | 0 (%)                                  | 0 (%)                                         |                            |
| <b>ST-T değişikliği</b>                   | <b>Yok</b>        | 6 (%85,7)                              | 9 (%100)                               | 12 (%92,3)                             | 5 (%100)                                      | -                          |
|                                           | <b>Var</b>        | 1 (%14,3)                              | 0 (%)                                  | 1 (%7,7)                               | 0 (%)                                         |                            |
| <b>LVH bulgusu</b>                        | <b>Yok</b>        | 7 (%100)                               | 8 (%88,9)                              | 13 (%100)                              | 4 (%80)                                       | -                          |
|                                           | <b>Var</b>        | 0 (%)                                  | 1 (%11,1)                              | 0 (%)                                  | 1 (%20)                                       |                            |
| <b>p mitrale</b>                          | <b>Yok</b>        | 7 (%100)                               | 9 (%100)                               | 13 (%100)                              | 4 (%80)                                       | -                          |
|                                           | <b>Var</b>        | 0 (%)                                  | 0 (%)                                  | 0 (%)                                  | 1 (%20)                                       |                            |
| <b>p pulmonale</b>                        | <b>Yok</b>        | 7 (%100)                               | 9 (%100)                               | 12 (%92,3)                             | 5 (%100)                                      | -                          |
|                                           | <b>Var</b>        | 0 (%)                                  | 0 (%)                                  | 1 (%7,7)                               | 0 (%)                                         |                            |
| <b>Anormal QRS-T açısı varlığı</b>        | <b>Yok</b>        | 4 (%57,1)                              | 7 (%77,8)                              | 12 (%92,3)                             | 3 (%60)                                       | -                          |
|                                           | <b>Var</b>        | 3 (%42,9)                              | 2 (%22,2)                              | 1 (%7,7)                               | 2 (%40)                                       |                            |

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Test

<sup>2</sup>Oneway Anova Test

<sup>3</sup>Ki-Kare Test

<sup>4</sup>Fisher

Freeman

Halton

Test

\*p<0.05

**Tablo 14 Gruplar arasında ve içinde bazal ve enzim holter parametrelerinin değerlendirilmesi**

|                                |                   | Hastalık Grup                    |                                     |                                      |                                   | p                   |
|--------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
|                                |                   | FABRY                            | GAUCHER                             | MPS                                  | POMPE                             |                     |
|                                |                   | (Min-Max)-(Ort±SS)               | (Min-Max)-(Ort±SS)                  | (Min-Max)-(Ort±SS)                   | (Min-Max)-(Ort±SS)                |                     |
| Minimum heart rate (beats/min) | Bazal             | (43-58)-(49,14±4,88)             | (39-71)-(58,44±8,83)                | (53-90)-(74,23±13,52)                | (43-82)-(68,2±15,01)              | <sup>1</sup> 0,000* |
|                                | Enzim             | (50-76)-(57,86±9,79)             | (50-78)-(65±8,54)                   | (65-119)-(91,62±15,94)               | (76-101)-(89±10,03)               | <sup>1</sup> 0,000* |
|                                | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,029*                           | 0,042*                              | 0,002*                               | 0,037*                            |                     |
| Maximum heart rate (beats/min) | Bazal             | (109-159)-(135,57±18,94)         | (113-154)-(135,78±12,82)            | (128-171)-(154,23±12,27)             | (143-176)-(160,4±12,5)            | <sup>1</sup> 0,002* |
|                                | Enzim             | (77-122)-(92,57±15,97)           | (86-140)-(103,22±16,63)             | (108-177)-(131,85±19,61)             | (136-166)-(144,8±12,11)           | <sup>1</sup> 0,000* |
|                                | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,009*                           | 0,001*                              | 0,001*                               | 0,085                             |                     |
| Average heart rate (beats/min) | Bazal             | (61-79)-(72,86±6,89)             | (56-96)-(81,22±12,26)               | (86-118)-(102,69±9,81)               | (96-113)-(105,8±6,98)             | <sup>1</sup> 0,000* |
|                                | Enzim             | (56-85)-(65,57±10,08)            | (64-103)-(79,11±11,88)              | (82-127)-(105±12,06)                 | (97-116)-(107,4±7,99)             | <sup>1</sup> 0,000* |
|                                | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,086                            | 0,577                               | 0,317                                | 0,607                             |                     |
| Total number of heart beats    | Bazal (24h)       | (68531-113802)-(97335±16149,65)  | (80666-126432)-(107513,56±18049,81) | (122161-165354)-(138120,92±13953,73) | (79451-160770)-(131233,2±31190,9) | <sup>1</sup> 0,000* |
|                                | Enzim (4h)        | (1976-10460)-(6262,43±3754,98)   | (10430-16645)-(13249,89±2051,64)    | (9210-28846)-(19988,08±6115,11)      | (20907-31464)-(25259±4659,76)     | <sup>1</sup> 0,000* |
|                                | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,000*                           | 0,000*                              | 0,000*                               | 0,002*                            |                     |
| SDNN (ms)<br>(medyan)          | Bazal             | (86-110)-(98±10,05 (98))         | (64-171)-(98,78±30,49 (95))         | (37-108)-(68±23,38 (66))             | (47-210)-(90,2±68,15 (57))        | <sup>2</sup> 0,017* |
|                                | Enzim             | (67-156)-(101,14±31,44 (102))    | (48-130)-(89,78±23,47 (91))         | (25-113)-(56,46±28,71 (51))          | (38-66)-(56,4±12,42 (64))         | <sup>2</sup> 0,004* |
|                                | Bazal-Enzim $p^4$ | 0,866                            | 0,173                               | 0,05                                 | 0,176                             |                     |
| rMSSD (ms)<br>(medyan)         | Bazal             | (30-91)-(58,86±23,62 (55))       | (30-123)-(59,11±29,2 (46))          | (17-128)-(50,08±30,55 (45))          | (20-247)-(77±96,09 (31))          | <sup>2</sup> 0,562  |
|                                | Enzim             | (28-163)-(68,14±44,81 (64))      | (25-112)-(60,11±30,91 (45))         | (14-96)-(41,62±27,01 (39))           | (17-42)-(29,8±11,58 (34))         | <sup>2</sup> 0,068  |
|                                | Bazal-Enzim $p^4$ | 0,866                            | 0,314                               | 0,263                                | 0,138                             |                     |
| mRR (ms)<br>(medyan)           | Bazal             | (767-989)-(842,57±80,46 (817))   | (627-6057)-(1307,33±1782,39 (717))  | (64-695)-(540,62±153,14 (565))       | (533-630)-(573,6±40,23 (574))     | <sup>2</sup> 0,000* |
|                                | Enzim             | (690-1064)-(914,43±128,85 (973)) | (575-880)-(756±97,23 (779))         | (469-726)-(573,46±69,23 (568))       | (509-613)-(554,6±44,99 (563))     | <sup>2</sup> 0,000* |
|                                | Bazal-Enzim $p^4$ | 0,128                            | 0,678                               | 0,701                                | 0,345                             |                     |
| pNN50 (%)                      | Bazal             | (8,81-30,13)-(20,31±8,56)        | (8,15-40,04)-(21,99±10,36)          | (1,19-31,52)-(13,5±10,08)            | (2,98-21,09)-(10,95±8,37)         | <sup>1</sup> 0,098  |
|                                | Enzim             | (5,25-59,51)-(33,46±17,33)       | (5,06-52,31)-(29,12±16,21)          | (0,19-40,78)-(12,23±11,61)           | (1,22-20,33)-(8,49±7,89)          | <sup>1</sup> 0,003* |
|                                | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,038*                           | 0,259                               | 0,539                                | 0,302                             |                     |
| SDNNi (ms)                     | Bazal             | (54-93)-(73,86±14,55)            | (44-113)-(73,22±20,75)              | (29-111)-(58,62±23,53)               | (36-71)-(50±13,06)                | <sup>1</sup> 0,095  |

|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
|------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------------|
|                        | Enzim             | (51-146)-<br>(85,71±30,74)     | (42-101)-<br>(73,78±18,97)      | (22-96)-(48±24,62)           | (18-59)-<br>(44,2±17,12)           | <sup>1</sup> 0,004* |
|                        | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,169                          | 0,932                           | 0,140                        | 0,396                              |                     |
| SDANN<br>(ms) (medyan) | Bazal             | (47-65)-(58±6,9 (62))          | (45-119)-<br>(58,78±23,03 (52)) | (17-50)-(31,31±11,4<br>(32)) | (27-36)-(30,2±3,83<br>(29))        | <sup>2</sup> 0,000* |
|                        | Enzim             | (33-94)-(56,14±24<br>(48))     | (20-72)-(46,56±18,56<br>(44))   | (9-57)-(26,62±15,93<br>(23)) | (18-33)-(28±6,29<br>(30))          | <sup>2</sup> 0,006* |
|                        | Bazal-Enzim $p^4$ | 0,866                          | 0,123                           | 0,152                        | 0,686                              |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
| Time(saat)<br>(medyan) | Bazal             | (18,5-24)-(22,43±2,68<br>(24)) | (16-23,8)-(21,98±2,49<br>(23))  | (19-24)-(22,88±1,72<br>(24)) | (20,6-23,7)-<br>(22,7±1,27 (22,9)) | <sup>2</sup> 0,211  |
|                        | Enzim             | (0,5-2,7)-(1,7±1,13<br>(2,3))  | (2,7-3)-(2,8±0,15<br>(2,7))     | (2-4,5)-(3,19±0,84<br>(3,2)) | (3,3-5)-(3,94±0,77<br>(3,6))       | <sup>2</sup> 0,001* |
|                        | Bazal-Enzim $p^4$ | 0,017*                         | 0,008*                          | 0,001*                       | 0,042*                             |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
| PR(msn)                | Bazal             | (140-165)-<br>(157,86±8,73)    | (101-170)-<br>(130,67±21,15)    | (93-170)-<br>(135,92±23,11)  | (95-117)-<br>(107,6±9,37)          | <sup>1</sup> 0,001* |
|                        | Enzim             | (125-170)-<br>(148±15,44)      | (110-140)-<br>(126,56±9,79)     | (109-175)-<br>(135,23±16,74) | (105-125)-<br>(115,8±9,12)         | <sup>1</sup> 0,003* |
|                        | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,034*                         | 0,435                           | 0,892                        | 0,208                              |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
| QRS(msn)               | Bazal             | (70-93)-(84,86±8,9)            | (80-109)-(90,89±9,43)           | (70-95)-(84,31±8,2)          | (85-93)-(88,2±4,38)                | <sup>1</sup> 0,295  |
|                        | Enzim             | (78-93)-(86,29±5,25)           | (55-100)-<br>(87,89±13,71)      | (70-95)-(81,69±7,78)         | (55-100)-<br>(81±16,36)            | <sup>1</sup> 0,490  |
|                        | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,506                          | 0,578                           | 0,166                        | 0,313                              |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
| Mean QT<br>(ms)        | Bazal             | (359-402)-<br>(389,57±15,26)   | (358-421)-<br>(380±22,63)       | (299-368)-<br>(330,31±18,03) | (319-338)-<br>(329±7,62)           | <sup>1</sup> 0,000* |
|                        | Enzim             | (356-419)-<br>(392,86±20,81)   | (348-421)-<br>(372,89±24,48)    | (303-373)-<br>(325,15±20,02) | (310-377)-<br>(332,6±27,06)        | <sup>1</sup> 0,000* |
|                        | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,771                          | 0,542                           | 0,192                        | 0,749                              |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
| QTc (ms)               | Bazal             | (404-461)-<br>(428,14±22,03)   | (416-472)-<br>(441,22±19,78)    | (409-457)-<br>(431,92±16,85) | (410-451)-<br>(435,6±15,82)        | <sup>1</sup> 0,534  |
|                        | Enzim             | (396-428)-<br>(413,14±13,51)   | (390-463)-<br>(431,44±25,31)    | (390-452)-<br>(429,69±19,24) | (408-482)-<br>(446,6±27,15)        | <sup>1</sup> 0,081  |
|                        | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,024*                         | 0,035*                          | 0,558                        | 0,303                              |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
| Circadian<br>index     | Bazal             | (1,2-1,38)-(1,28±0,06)         | (1,12-1,37)-<br>(1,24±0,07)     | (0,96-1,27)-<br>(1,11±0,09)  | (1,16-1,5)-<br>(1,29±0,13)         | <sup>1</sup> 0,000* |
|                        | Enzim             | -                              | -                               | -                            | -                                  | -                   |
|                        | Bazal-Enzim $p^2$ | -                              | -                               | -                            | -                                  |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
| SDQT(NN)<br>(ms)       | Bazal             | (24-40)-(31,57±5,91)           | (17-45)-(30,56±9,4)             | (15-37)-(23,08±7,03)         | (19-42)-(27±9,85)                  | <sup>1</sup> 0,087  |
|                        | Enzim             | (19-33)-(25,86±5,18)           | (14-63)-(30,56±16,77)           | (11-53)-(24,15±13,31)        | (14-31)-(21,2±7,09)                | <sup>1</sup> 0,544  |
|                        | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,136                          | 1,000                           | 0,767                        | 0,253                              |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |
| SVQT(NN)<br>(%)        | Bazal             | (6-11)-(7,86±1,86)             | (4-11)-(7,22±2,22)              | (4-11)-(6,38±2,14)           | (5-13)-(7,6±3,44)                  | <sup>1</sup> 0,536  |
|                        | Enzim             | (4-8)-(6±1,29)                 | (3-16)-(7,44±4,53)              | (3-13)-(6,62±3,82)           | (4-9)-(5,8±2,17)                   | <sup>1</sup> 0,804  |
|                        | Bazal-Enzim $p^3$ | 0,122                          | 0,858                           | 0,826                        | 0,346                              |                     |
|                        |                   |                                |                                 |                              |                                    |                     |

<sup>1</sup>Oneway Anova Test <sup>2</sup>Kruskal Wallis Test <sup>3</sup>Paired Samples t Test <sup>4</sup>Wilcoxon Sign Test

\* $p<0.05$

Hastalık gruplarının arasında ve içinde bazal 24 saatlik holter kayıtlarıyla enzim infüzyonu esnasındaki holter kayıtlarının değerlendirilmesi Tablo14'te gösterilmiştir.

Hastalık grupları arasında bazal minimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının bazal minimum kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,021$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında bazal minimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim minimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim minimum kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim minimum kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,001$ ;  $p_2:0,008$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim minimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal minimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,029$ ;  $p<0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal minimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,042$ ;  $p<0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal minimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,002$ ;  $p<0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal minimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,037$ ;  $p<0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal maksimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,002$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının bazal maksimum kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,038$ ;  $p_2:0,024$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının bazal maksimum kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,025$ ;  $p_2:0,018$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık

grupları arasında bazal maksimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim maksimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim maksimum kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,003$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim maksimum kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim maksimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal maksimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,009$ ;  $p<0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal maksimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal maksimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal maksimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal ortalama kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının bazal ortalama kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının bazal ortalama kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında bazal ortalama kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim ortalama kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim ortalama kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim ortalama kalp atım hızı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim ortalama kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal ortalama kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal ortalama kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal ortalama kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal ortalama kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,002$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının bazal toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,004$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının bazal toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri, Fabry hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,020$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında bazal toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,012$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,001$ ;  $p_2:0,018$ ;  $p<0,05$ ). Gaucher hastalarının enzim toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri, Fabry hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,010$ ;

$p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim toplam kalp tepe atımı sayısı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal toplam kalp tepe atımı sayısı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal toplam kalp tepe atımı sayısı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal toplam kalp tepe atımı sayısı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal toplam kalp tepe atımı sayısı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,002$ ;  $p<0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal SDNN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,017$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının bazal SDNN değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,007$ ;  $p_2:0,021$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında bazal SDNN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim SDNN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,004$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim SDNN değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,003$ ;  $p_2:0,010$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim SDNN değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,015$ ;  $p_2:0,044$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim SDNN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal SDNN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal SDNN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal SDNN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal SDNN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal ve enzim rMSSD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal rMSSD değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal rMSSD değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal rMSSD değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal rMSSD değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal mRR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının bazal mRR değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının bazal mRR değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,001$ ;  $p_2:0,016$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında bazal mRR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim mRR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim mRR değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,004$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim mRR değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,011$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim mRR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal mRR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal mRR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal mRR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal mRR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal pNN50 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim pNN50 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,003$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim pNN50 değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,014$ ;  $p_2:0,041$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim pNN50 değerleri, Fabry hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p:0,022$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim pNN50 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal pNN50 değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,038$ ;  $p<0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal pNN50 değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal pNN50 değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal pNN50 değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal SDNNi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim SDNNi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,004$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim SDNNi değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,002$ ;  $p_2:0,018$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim SDNNi değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,006$ ;  $p_2:0,034$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim SDNNi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal SDNNi değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal SDNNi değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal SDNNi değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal SDNNi değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal SDANN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının bazal SDANN değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının bazal SDANN değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,001$ ;  $p_2:0,008$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında bazal SDANN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim SDANN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,006$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının enzim SDANN değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,002$ ;  $p_2:0,012$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının enzim SDANN değerleri, Fabry hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p:0,030$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim SDANN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal SDANN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal SDANN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal SDANN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal SDANN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal holter kayıt zamanı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim holter kayıt zamanı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Pompe hastalarının enzim holter kayıt zaman değerleri, Fabry ve Gaucher hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,000$ ;  $p_2:0,012$ ;  $p<0,05$ ). MPS hastalarının enzim holter kayıt zaman değerleri, Fabry hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,006$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim holter kayıt zaman değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal holter kayıt zamanı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,017$ ;  $p<0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal holter kayıt zamanı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,008$ ;  $p<0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal holter kayıt zamanı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal holter kayıt zamanı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,042$ ;  $p<0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal PR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fabry hastalarının bazal PR değerleri, Gaucher, MPS ve Pompe hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1:0,029$ ;  $p_2:0,044$ ;  $p_3:0,000$ ;  $p<0,05$ ). Pompe hastalarının bazal PR değerleri, MPS hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p:0,012$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında bazal PR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim PR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,003$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Fabry hastalarının enzim PR değerleri, Gaucher ve Pompe hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,024$ ;

$p=0,003$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında enzim PR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal PR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,034$ ;  $p<0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal PR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal PR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal PR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal ve enzim QRS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal QRS değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal QRS değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal QRS değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal QRS değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal ve enzim QTc değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal QTc değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,024$ ;  $p<0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal QTc değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,035$ ;  $p<0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal QTc değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal QTc değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal circadian index değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; MPS hastalarının bazal circadian index değerleri, Fabry, Gaucher ve Pompe hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1:0,001$ ;  $p_2:0,010$ ;  $p_3:0,002$ ;  $p<0,05$ ). Diğer hastalık grupları arasında bazal circadian index değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal ve enzim SDQT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal SDQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal SDQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal SDQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal SDQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal ve enzim SVQT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Fabry hastalarında; Bazal SVQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Gaucher hastalarında; Bazal SVQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MPS hastalarında; Bazal SVQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Pompe hastalarında; Bazal SVQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 15 Gruplar arasında bazal ve enzim holter parametrelerinin değerlendirilmesi**

|                                 |                             | Hastalık Grup |           |            |          | p                  |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------|-----------|------------|----------|--------------------|
|                                 |                             | FABRY         | GAUCHER   | MPS        | POMPE    |                    |
|                                 |                             | n (%)         | n (%)     | n (%)      | n (%)    |                    |
| SVE varlığı, bazal              | Yok                         | 7 (%100)      | 9 (%100)  | 12 (%92,3) | 5 (%100) | -                  |
|                                 | Var                         | 0 (%)         | 0 (%)     | 1 (%7,7)   | 0 (%)    |                    |
| AV Blok, bazal                  | Yok                         | 7 (%100)      | 9 (%100)  | 12 (%92,3) | 5 (%100) | -                  |
|                                 | Advanced second degree blok | 0 (%)         | 0 (%)     | 1 (%7,7)   | 0 (%)    |                    |
| Erken repolarizasyon, bazal     | Yok                         | 6 (%85,7)     | 9 (%100)  | 11 (%84,6) | 5 (%100) | -                  |
|                                 | Var                         | 1 (%14,3)     | 0 (%)     | 2 (%15,4)  | 0 (%)    |                    |
| Anormal pr holter bazal         | Normal                      | 7 (%100)      | 9 (%100)  | 12 (%92,3) | 5 (%100) | <sup>1</sup> 0,00  |
|                                 | Uzun                        | 0 (%)         | 0 (%)     | 1 (%7,7)   | 0 (%)    |                    |
| Anormal QRS süresi bazal holter | Normal                      | 7 (%100)      | 8 (%88,9) | 13 (%100)  | 5 (%100) | <sup>1</sup> 0,61  |
|                                 | Uzun                        | 0 (%)         | 1 (%11,1) | 0 (%)      | 0 (%)    |                    |
| Uzun/kısa QT holter bazal       | Normal                      | 6 (%85,7)     | 6 (%66,7) | 11 (%84,6) | 4 (%80)  | <sup>1</sup> 0,82  |
|                                 | Uzun                        | 1 (%14,3)     | 3 (%33,3) | 2 (%15,4)  | 1 (%20)  |                    |
| SVE varlığı, enzim              | Yok                         | 7 (%100)      | 9 (%100)  | 12 (%92,3) | 5 (%100) | -                  |
|                                 | Var                         | 0 (%)         | 0 (%)     | 1 (%7,7)   | 0 (%)    |                    |
| Erken repolarizasyon, enzim     | Yok                         | 6 (%85,7)     | 9 (%100)  | 11 (%84,6) | 5 (%100) | -                  |
|                                 | Var                         | 1 (%14,3)     | 0 (%)     | 2 (%15,4)  | 0 (%)    |                    |
| Anormal QRS süresi ERT holter   | Kısa                        | 0 (%)         | 1 (%11,1) | 0 (%)      | 1 (%20)  | <sup>2</sup> 0,183 |
|                                 | Normal                      | 7 (%100)      | 6 (%66,7) | 13 (%100)  | 3 (%60)  |                    |
|                                 | Uzun                        | 0 (%)         | 2 (%22,2) | 0 (%)      | 1 (%20)  |                    |
| Uzun/kısa QT holter enzim       | Normal                      | 7 (%100)      | 6 (%66,7) | 11 (%84,6) | 3 (%60)  | <sup>1</sup> 0,256 |
|                                 | Uzun                        | 0 (%)         | 3 (%33,3) | 2 (%15,4)  | 2 (%40)  |                    |

<sup>1</sup>Fisher Freeman Halton Test

<sup>2</sup>Ki-Kare Test

Hastalık gruplarının arasında bazal 24 saatlik holter kayıtlarıyla enzim infüzyonu esnasındaki holter kayıtlarındaki parametre değişikliklerinin değerlendirilmesi Tablo 15’te gösterilmiştir.

24 saatlik bazal holter kaydı esnasında tüm hastaların içinden bir MPS hastasında SVE görülmüş olup enzim infüzyonu esnasında da yine sadece o hastada SVE görülmüştür ve hastanın SVE sıklığı %3,8’den %8’e yükselmiştir.

24 saatlik bazal holter kaydında bir MPS hastasında AV blok görülmüş olup enzim infüzyonu esnasında kimsede görülmemiştir.

Bir fabry hastası ve iki MPS hastası olan üzere totalde üç hastanın bazal holter değerlendirilmesinde saptanan erken repolarizasyon bulgusunun ERT sırasında da devam ettiği görüldü.

Hastalık grupları arasında bazal anormal pr holter normal olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal anormal QRS holter normal olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında bazal uzun/kısa QT holter normal olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim anormal QRS holter normal olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastalık grupları arasında enzim uzun/kısa QT holter normal olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 16 Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında ve içinde bazal ve enzim holter parametrelerinin değerlendirilmesi**

|                                   |                                      | Premedikasyon varlığı                   |                                          | p                       |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|
|                                   |                                      | Yok                                     | Var                                      |                         |
|                                   |                                      | (Min-Max)-(Ort±SS )                     | (Min-Max)-(Ort±SS )                      |                         |
| Minimum heart rate<br>(beats/min) | Bazal                                | (39-90)-(61,59±14,12)                   | (53-88)-(73,29±14,07)                    | <sup>1</sup> 0,060      |
|                                   | Enzim                                | (50-119)-(73,89±18,93)                  | (65-107)-(90,14±14,03)                   | <sup>1</sup> 0,042<br>* |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>3</sup> | 0,000*                                  | 0,044*                                   |                         |
| Maximum heart rate<br>(beats/min) | Bazal                                | (109-176)-(143,74±16,83)                | (128-171)-(156,71±14,23)                 | <sup>1</sup> 0,071      |
|                                   | Enzim                                | (77-166)-(113±24,22)                    | (109-177)-(137,71±21,88)                 | <sup>1</sup> 0,020<br>* |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>3</sup> | 0,000*                                  | 0,064                                    |                         |
| Average heart rate (beats/min)    | Bazal                                | (56-118)-(88,37±16,56)                  | (86-114)-(102,71±9,98)                   | <sup>1</sup> 0,037<br>* |
|                                   | Enzim                                | (56-127)-(87,04±20,81)                  | (82-116)-(103,29±10,77)                  | <sup>1</sup> 0,010<br>* |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>3</sup> | 0,470                                   | 0,878                                    |                         |
| Total number of heart beats       | Bazal (24h)                          | (68531-160770)-<br>(115419,07±23995,93) | (122161-165354)-<br>(140627,14±17234,57) | <sup>1</sup> 0,014<br>* |
|                                   | Enzim (4h)                           | (1976-28981)-(14093,19±7138,16)         | (17707-31464)-(24101,43±4807,79)         | <sup>1</sup> 0,001<br>* |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>3</sup> | 0,000*                                  | 0,000*                                   |                         |
| SDNN (ms) (medyan)                | Bazal                                | (37-210)-(90,67±36 (88))                | (39-96)-(66±21,85 (69))                  | <sup>2</sup> 0,055      |
|                                   | Enzim                                | (25-156)-(79,15±32,37 (79))             | (26-101)-(56,43±24,73 (60))              | <sup>2</sup> 0,092      |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>4</sup> | 0,075                                   | 0,063                                    |                         |
| rMSSD (ms) (medyan)               | Bazal                                | (20-247)-(60,67±46,53 (46))             | (17-85)-(48,86±25,39 (58))               | <sup>2</sup> 0,655      |
|                                   | Enzim                                | (14-163)-(52,48±34,35 (42))             | (18-93)-(41,57±25,23 (39))               | <sup>2</sup> 0,469      |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>4</sup> | 0,203                                   | 0,31                                     |                         |
| mRR (ms) (medyan)                 | Bazal                                | (64-6057)-(868,33±1051,35 (681))        | (523-695)-(587,86±61,15 (574))           | <sup>2</sup> 0,058      |
|                                   | Enzim                                | (469-1064)-(717,44±171,61 (690))        | (498-726)-(580,29±71,33 (572))           | <sup>2</sup> 0,058      |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>4</sup> | 0,471                                   | 0,672                                    |                         |
| pNN50 (%)                         | Bazal                                | (2,98-40,04)-(17,43±9,96)               | (1,19-31,52)-(14,24±11,58)               | <sup>1</sup> 0,471      |
|                                   | Enzim                                | (0,19-59,51)-(22,16±17,25)              | (0,62-40,78)-(14,21±13,79)               | <sup>1</sup> 0,269      |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>3</sup> | 0,087                                   | 0,991                                    |                         |
| SDNNi (ms)                        | Bazal                                | (29-113)-(66,3±21,44)                   | (32-84)-(56,86±19,95)                    | <sup>1</sup> 0,301      |
|                                   | Enzim                                | (18-146)-(66,15±28,55)                  | (23-88)-(46,14±21,98)                    | <sup>1</sup> 0,095      |
|                                   | Bazal-Enzim<br><i>p</i> <sup>3</sup> | 0,974                                   | 0,069                                    |                         |
| SDANN (ms) (medyan)               | Bazal                                | (17-119)-(48,07±19,43 (49))             | (17-40)-(27,86±8,55 (32))                | <sup>2</sup> 0,005<br>* |
|                                   | Enzim                                | (9-94)-(41,22±21,93 (35))               | (9-46)-(26,43±11,83 (28))                | <sup>2</sup> 0,092      |

|                     | Bazal-Enzim |                             |                             |                         |
|---------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|                     | $p^4$       | 0,055                       | 0,396                       |                         |
| Time(saat) (medyan) | Bazal       | (16-24)-(22,46±2,14 (23,6)) | (19-24)-(22,77±1,82 (23,6)) | <sup>2</sup> 0,744      |
|                     | Enzim       | (0,5-4,5)-(2,64±0,97 (2,7)) | (3,2-5)-(3,86±0,67 (3,6))   | <sup>2</sup> 0,001<br>* |
|                     | Bazal-Enzim | 0,000*                      | 0,018*                      |                         |
| PR(msn)             | Bazal       | (93-170)-(132,11±23,19)     | (110-170)-(145,57±23,79)    | <sup>1</sup> 0,827      |
|                     | Enzim       | (109-170)-(131,11±15,71)    | (105-175)-(138,86±20,95)    | <sup>1</sup> 0,286      |
|                     | Bazal-Enzim | 0,699                       | 0,464                       |                         |
| QRS(msn)            | Bazal       | (70-109)-(86,63±9,29)       | (85-95)-(87,14±3,93)        | <sup>1</sup> 0,827      |
|                     | Enzim       | (55-100)-(85,07±10,14)      | (55-95)-(80,71±12,72)       | <sup>1</sup> 0,343      |
|                     | Bazal-Enzim | 0,420                       | 0,222                       |                         |
| Mean QT (ms)        | Bazal       | (299-421)-(361,19±33,13)    | (314-368)-(333,43±18,65)    | <sup>1</sup> 0,042<br>* |
|                     | Enzim       | (303-421)-(358,56±36,32)    | (309-373)-(330,71±23,71)    | <sup>1</sup> 0,065      |
|                     | Bazal-Enzim | 0,605                       | 0,630                       |                         |
| QTc (ms)            | Bazal       | (404-472)-(433,59±18,76)    | (410-457)-(436,29±18,42)    | <sup>1</sup> 0,736      |
|                     | Enzim       | (390-482)-(427,81±24,38)    | (408-452)-(434,71±14,48)    | <sup>1</sup> 0,482      |
|                     | Bazal-Enzim | 0,095                       | 0,621                       |                         |
| Circadian index     | Bazal       | (1,05-1,5)-(1,23±0,1)       | (0,96-1,32)-(1,12±0,14)     | <sup>1</sup> 0,029<br>* |
|                     | Enzim       | -                           | -                           | -                       |
|                     | Bazal-Enzim | -                           | -                           |                         |
| SDQT(NN) (ms)       | Bazal       | (15-45)-(28,81±8,55)        | (17-33)-(21,86±5,52)        | <sup>1</sup> 0,055      |
|                     | Enzim       | (11-63)-(25,3±12,28)        | (12-53)-(27,57±13,75)       | <sup>1</sup> 0,672      |
|                     | Bazal-Enzim | 0,074                       | 0,371                       |                         |
| SVQT(NN) (%)        | Bazal       | (4-13)-(7,44±2,39)          | (5-8)-(5,71±1,25)           | <sup>1</sup> 0,076      |
|                     | Enzim       | (3-16)-(6,37±3,38)          | (3-13)-(7,43±3,6)           | <sup>1</sup> 0,471      |
|                     | Bazal-Enzim | 0,081                       | 0,337                       |                         |

<sup>1</sup>Student t Test <sup>2</sup>Mann Whitney U Test <sup>3</sup>Paired Samples t Test <sup>4</sup>Wilcoxon Sign Test

\* $p<0.05$

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında ve içinde bazal ve enzim holter parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 16'da gösterilmiştir.

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında bazal minimum heart rate değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananların enzim minimum kalp atım hızı değerleri, uygulanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,042;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulanmayanlarda; Bazal minimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,000;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlarda; Bazal minimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,044;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında bazal maksimum kalp atım hızı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananların enzim maksimum kalp atım hızı değerleri, uygulanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,020;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulanmayanlarda; Bazal maksimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,000;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlarda; Bazal maksimum kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananların bazal ortalama kalp atım hızı değerleri, uygulanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,037;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulananların enzim ortalama kalp atım hızı değerleri, uygulanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p:0,010;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulanmayanlarda; Bazal ortalama kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlarda; Bazal ortalama kalp atım hızı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında bazal ve enzim PR mesafesi, QRS süresi, QTc, SDNN, mRR, pNN50, rMSSD, SDNNi, SDQT, SVQT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulanmayanlarda; Bazal PR mesafesi, QRS süresi, QTc, SDNN, mRR, pNN50, rMSSD, SDNNi, SDQT, SVQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlarda; Bazal PR mesafesi, QRS süresi, QTc, SDNN, mRR, pNN50, rMSSD, SDNNi, SDQT, SVQT değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananların bazal SDANN değerleri, uygulanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p:0,005$ ;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında enzim SDANN değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulanmayanlarda; Bazal SDANN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlarda; Bazal SDANN değerlerine göre enzim değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında bazal 24 saatlik holter kaydı süresinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Premedikasyon uygulananların enzim esnasındaki holter kayıt sürelerinin değerleri, uygulanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p:0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulanmayanlarda; Bazal kayıt zamanı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulananlarda; Bazal kayıt zamanı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0,018$ ;  $p<0,05$ ).

Premedikasyon uygulananların bazal circadian index değerleri, uygulanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0,029; p<0,05).

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında bazal ve enzim holter parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 17’de gösterilmiştir.

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında bazal uzun/kısa QT holter dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında enzim anormal QRS holter normal olma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05)

**Tablo 17 Premedikasyon uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında bazal ve enzim holter parametrelerinin değerlendirilmesi**

|                                 |                             | Premedikasyon varlığı |           | p                  |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------|--------------------|
|                                 |                             | Yok                   | Var       |                    |
|                                 |                             | n (%)                 | n (%)     |                    |
| SVE varlığı, bazal              | Yok                         | 26 (%96,3)            | 7 (%100)  | -                  |
|                                 | Var                         | 1 (%3,7)              | 0 (%0)    |                    |
| AV Blok, bazal                  | Yok                         | 27 (%100)             | 6 (%85,7) | -                  |
|                                 | Advanced second degree blok | 0 (%0)                | 1 (%14,3) |                    |
| Erken repolarizasyon, bazal     | Yok                         | 25 (%92,6)            | 6 (%85,7) | -                  |
|                                 | Var                         | 2 (%7,4)              | 1 (%14,3) |                    |
| Anormal pr holter bazal         | Normal                      | 27 (%100)             | 6 (%85,7) | -                  |
|                                 | Uzun                        | 0 (%0)                | 1 (%14,3) |                    |
| Anormal QRS süresi bazal holter | Normal                      | 26 (%96,3)            | 7 (%100)  | -                  |
|                                 | Uzun                        | 1 (%3,7)              | 0 (%0)    |                    |
| Uzun/kısa QT holter bazal       | Normal                      | 22 (%81,5)            | 5 (%71,4) | <sup>1</sup> 0,615 |
|                                 | Uzun                        | 5 (%18,5)             | 2 (%28,6) |                    |
| SVE varlığı, ERT                | Yok                         | 26 (%96,3)            | 7 (%100)  | -                  |
|                                 | Var                         | 1 (%3,7)              | 0 (%0)    |                    |
| Erken repolarizasyon, ERT       | Yok                         | 25 (%92,6)            | 6 (%85,7) | -                  |
|                                 | Var                         | 2 (%7,4)              | 1 (%14,3) |                    |
| Anormal QRS süresi ERT holter   | Kısa                        | 1 (%3,7)              | 1 (%14,3) | <sup>2</sup> 0,445 |
|                                 | Normal                      | 23 (%85,2)            | 6 (%85,7) |                    |
|                                 | Uzun                        | 3 (%11,1)             | 0 (%0)    |                    |
| Uzun/kısa QT holter ERT         | Normal                      | 21 (%77,8)            | 6 (%85,7) | -                  |
|                                 | Uzun                        | 6 (%22,2)             | 1 (%14,3) |                    |

<sup>1</sup>Fisher’s Exact Test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Test

## 5 TARTIŞMA

Bu çalışmada lizozomal depo hastalıklarında enzim replasman tedavisi esnasındaki kardiyak ritmin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda hastaların bazal ekokardiyografik de elektrokardiyografik değerlendirmeleri de yapılmıştır. Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla, literatürde bu konuda yapılmış ilk ve tek çalışmadır. Çalışmamızdaki saptayabildiğimiz en önemli bilgi; aritmisi (SVE) olan MPS tip 2 tanılı bir hastanın aritmi sıklığında ERT sırasında görülen artmadır. Bu hastanın SVE sıklığının %3,8'den %8'e yükseldiği saptandı. Ancak diğer hastalarda infüzyona bağlı holter değerlendirmelerinde belirgin ventriküler veya supraventriküler aritmi gelişmemiştir. Bu da ERT'nin aritmi yaratma potansiyeli açısından güvenli olabileceği ancak bazalde aritmisi olan hastalarda yakın takip ile verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Lin Shan-Miao ve ark'nın<sup>30</sup> 2014 yılında Tayvan'daki 35 MPS hastasının seri EKG'lerinin 24'ünde anormal EKG bulguları saptamış. Toplam 11 hastada kardiyak genişleme (biatriyal genişleme, biventriküler hipertrofi, sol atriyal genişleme ve sağ atriyal genişleme) gözlenmiş. İki MPS tip I ve 2 MPS tip II hastasında ventriküler erken atım saptanmış. Bir MPS tip II hastasında, 24 saatlik Holter monitöründe yüksek sayıda ventriküler erken atım saptamışlardır. Üç MPS tip II hastasında düzeltilmiş QT Aralığı (QTc) uzun ve 2 MPS tip II hastasında birinci derece atriyoventriküler blok saptandığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada VES görülmedi ancak bir hastada SVE mevcut idi. Ayrıca bir MPS tip IV tanılı hastamızda ikinci derece AV blok mevcut idi.

Hishitani T. ve ark.'nın<sup>31</sup> 2000 yılında yayınlanan olgu sunumunda; 25 yaşında Hunter sendromlu (MPS tip 2) erkek hasta, Holter elektrokardiyogram incelemesi sırasında tam atriyoventriküler (AV) blok sonucu evinde aniden ölmüş. Holter EKG'de, hasta uykuya daldıktan sonra ikinci derece AV bloğun (Wenckebach tipi) geliştiğini, bunun daha sonra 2:1 AV bloğa dönüştüğünü ve son olarak birkaç ventriküler kasılma ile ilerlemiş AV bloğu olduğunu göstermiştir. Otopside kalp kapakçıkları kalın; miyokardiyumda yamalı fibroz mevcut olarak saptanmış. İletim sisteminin histopatolojik incelemesinde his demetinin proksimal kısmının normal olduğu ancak His demetinin penetran kısmında hücrelerin %70'inin kaybolduğu,

lenfosit ve makrofajların fibrozis ve infiltrasyonu bulunduğu görülmüş. AV bloğun ilerleyici olduğu bilinmektedir ve bizim çalışmamızda ikinci derece AV bloğu olan bir hasta yakından takip edilmektedir.

Johnson GL ve ark.'nın <sup>32</sup> 1981 yılında klinik mitral darlığı olmayan Hunter-Hurler fenotipli beş hastadanın bakılan elektrokardiyogramları normal olarak raporlanmıştır.

Rigante D ve ark.'nın <sup>33</sup> 2002 yılında yayınladıkları 39 MPS hastasının elektrokardiyogramlarında iskemi, aritmi ve hipertrofi belirtisi görülmemiştir. 1 vakada QT intervali uzamış saptanmış ve kalp yetmezliği ile başvuran hastada sinüzoidal taşikardi, tam sağ dal bloğu ve yaygın anormal repolarizasyon görülmüştür.

Bizim çalışmamızda MPS hastalarının EKG'leri normal sinüs ritmi olup literatür ile uyumludur.

Çalışmamızdaki hastaların 24 saatlik bazal holter ritim kayıtlarıyla enzim replasmanı tedavisindeki intravenöz infüzyon esnasındaki holter kayıtları kıyaslandığında minimum ve maksimum kalp atımı değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Minimum kalp hızı ERT infüzyonu esnasında artmışken maksimum kalp hızı azalmıştır. Ancak ortalama kalp atım hızında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bunun patolojik bir durum olmadığı, hastaların enzim infüzyonları sırasında sadece 2-4 saatlik kayıt alınması ve bu sırada hareketsiz olmaları nedeni ile böyle bir sonucun saptandığı düşünüldü. Hastalarımızın ortalama kalp hızlarının bazal ve ERT sırasında farklı olmaması da bu düşüncemizi desteklemektedir.

Beklenildiği üzere bazal holter toplam kalp atım hızı ve bazal holter süresi değerlerine göre enzim esnasındaki holter değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bazal holter 24 saatlik ritim kaydı olup ortalama 23,6 saat sürmüştür, enzim holter infüzyon esnasındaki ritim kaydı olup ortalama 2,7 saat sürmüştür. Holter bazal SDNN ve SDANN değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bunun da patolojik bir durum olmadığı, hastaların enzim infüzyonları sırasında hareketsiz olmaları nedeni

ile SDNN ve SDANN değerlerindeki değişimin anlamlı olduğu düşünüldü. Bu nedenle bu değişimin de patolojik bir nedenden olmadığı düşünüldü.

Holter bazal PR, QRS, mean QT, QTc, SDQT, SVQT, pNN50(%), SDNNi, mRR, rMSSD değerlerine göre holter enzim değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Enzim infüzyonunun PR mesafesi QRS mesafesi, QTc süresi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı düşünüldü.

Hastaların bazal 24 saatlik holterleri ile ERT'de infüzyon esnasında takılan holter sonuçlarını kıyasladığımızda hastalarda belirgin aritmi olmadığı, AV blok olmadığı, erken repolarizasyon sıklığının artmadığı, anormal PR (uzama, kısalma) olmadığı, anormal QT mesafesi (uzama veya kısalma) etkilemediği görülmüştür. ancak QRS'in yaşa göre normal aralıkta olma durumunu (bazal holterlerin %2,9'unda geniş QRS görülmüşken enzim holterlerinin %5,9'unda dar QRS ve %8,8'inde geniş QRS) değiştirdiği söylenebilir. QRS genişlemesinin proaritmik bir olay olduğu bilinmekle birlikte hastaların hiç birisinde aritmik bir olay görülmedi. Bu nedenle QRS değişiminin patolojik olup olmadığını şu an için bilmiyoruz. Bu patolojinin daha net değerlendirilebilmesi için hasta sayısının artırılması düşünülebilir veya infüzyon hızının hızlandırılması veya miktar süresinin uzatılması gibi provokasyon işlemleri yapılabilir. Ancak bunların hiçbirini yapmanın klinik olarak şu aşamada faydası olmadığını düşünmekteyiz.

MPS hastaları için literatüre bakıldığında; kalp hastalığı çok yaygındır. Kalp tutulumu tüm MPS tiplerinde tanımlanmıştır. Asimetrik ventriküler septal hipertrofi, MPS'lerde erken ve sık saptanan bir bulgu olup bunu mitral ve aort kapaklarının değişik derecelerde kalınlaşması takip eder.<sup>33</sup>

Babaoğlu K ve ark.'nın<sup>34</sup> 2010 yılında yayınladığı 11 (5 erkek, 6 kız) MPS hastasının kardiyak değerlendirmesinde hastaların tamamında mitral kapak, 4'ünde (%36,3) mitral kapak tutulumuna ilaveten aort kapak tutulumu ve ikisinde ayrıca triküspit kapak tutulumu bildirilmiştir. Bir hastada interventriküler septumda ve sol ventrikül arka duvarda hipertrofi ve bir hastada pulmoner hipertansiyon raporlanmış olup hastaların hiçbirinde aritmi saptanmamıştır. Ejeksiyon fraksiyonunun tüm hastalarda normal aralıkta saptandığı bildirilmiştir.

Rigante D ve ark.'nın <sup>33</sup>2002 yılında yayınladıkları 39 MPS hastasının ekokardiyografik değerlendirmelerinde en sık gördükleri lezyonun, MPS tipinden bağımsız olarak; yetersizlik veya stenoz ile birlikte mitral kapağın kalınlaşması olduğu bildirilmiştir. Yirmi üç hastada mitral kapak kalınlaşması, 11 hastada aort kapak kalınlaşması ve sadece 1 hastada konjestif kalp yetmezliği görülmüştür. En ciddi değişiklikler MPS tip I ve tip II için kaydedilmiştir. MPS tip I (Hurler-Scheie) hastalarında (8 hasta); mitral kapak kalınlaşması/darlığı-yetersizliği, triküspit stenozu veya regürjitasyon, pulmoner hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır. MPS tip II (Hunter) hastalarında (14 hasta); atriyoventriküler/semilunar kapak displazisi, interventriküler septumun infiltrasyonu, sol ventrikül hipertrofisi, mitral yetersizlik saptanmıştır. MPS tip III (Sanfilippo) hastalarında (11 hasta); sol ventrikül duvarlarında artan kalınlık saptanmıştır. MPS tip IV (Morquio) hastalarında (5 hasta); aort kapak displazisi ve yetmezliği, mitral yetmezlik saptanmıştır. MPS tip VI (Maroteaux-Lamy) hastalarında (1 hasta); şiddetli aort kapağı displazisi/yetersizliği tespit edildiği bildirilmiştir.

Johnson GL ve ark.'nın <sup>32</sup> 1981 yılında klinik mitral darlığı kanıtı olmayan Hunter-Hurler fenotipli beş hastadaki ekokardiyografik incelemelerinin sonucunda hastaların tamamında mitral kapaklarda anormal kalınlaşma ve birinde mitral kapak kalsifikasyonu saptanmıştır. Tüm hastaların elektrokardiyogramları normal olarak raporlanmıştır.

Mohan UR ve ark.'nın <sup>35</sup> 2002 yılında 99 MPS hastası ile yaptığı çalışmada 29(%29) hastada mitral yetmezlik, 16 (%16) hastada aort yetmezliği, 12 (%12) hastada mitral ve/veya aort darlığı saptanmıştır. MY; tip 1H (%38), tip II (%24) ve tip III (%20) hastalarında daha sık iken AY; tip II (%56) ve tip IV (%24) hastalarında sık olarak bildirilmiş. İki hastada ventriküler septal defekt, 1 hastada küçük ostium sekundum atriyal septal defekt, 1 hastada persistan arteriyel kanal, 1 hastada sağ ventrikül dilatasyonu, 1 hastada genişlemiş aort kökü, 1 hastada kalınlaşmış pulmoner kapak ve 1 hastada pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. On üç hastanın EF'si azalmış olarak hesaplanmış ve sol ventrikül disfonksiyonu olarak raporlanmıştır. Mitral ve aort kapak anormalliklerinin ve sol ventrikül hipertrofisinin yaşla pozitif bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Lin Shan-Miao ve ark.'nın <sup>30</sup> 2014 yılında Tayvan'daki 60 MPS hastası (41 erkek 19 kadın) ile yaptığı retrospektif çalışmada ekokardiyografi bulgularında mitral kapak darlığı veya yetersizliği (%72), aort kapak stenozu veya yetersizliği (%67), interventriküler septum hipertrofisi (%55), asimetrik septal hipertrofi (%42), mitral kapak prolapsusu (%33), diyastolik fonksiyon bozukluğu (%23) saptanmış olup, MPS tip I, tip II ve tip VI'lı hastalarda kapak darlığı/yetersizliği ve kardiyak hipertrofi diğer MPS tiplerine göre daha sık bulunmuştur. MPS tip I hastalarının yarısında MVP olup hepsinde deforme olmuş MV/AV ve kalınlaşmış IVS tespit edilmiş. MPS tip II hastalarında en sık görülen kapak anormalliği deforme olmuş MV/AV (%80) olup, kalın IVS (%65) ve MVP (%39) tespit edilmiştir. MPS tip VI hastalarının tamamında deforme olmuş MV/AV tespit edilmiş olup yarısından fazlasında MVP ve kalınlaşmış IVS rapor edilmiştir. Kapak deformasyonu ve kalınlaşması, kalın interventriküler septum ve diyastolik disfonksiyon gibi kardiyovasküler anormalliklerin yaşla birlikte ilerlediği bildirilmiştir.

Hishitani Takashi ve ark.'nın <sup>31</sup> 2000 yılında yayınlanan olgu sunumunda; 25 yaşında Hunter sendromlu (MPS tip 2) erkek hastanın ekokardiyografisinde hafif aort ve hafif mitral darlık görülmüştür. Otopside kalp kapakçıkları kalın; miyokardiyumda yamalı fibroz görüldüğü bildirilmiştir.

Braunlin E.A. ve ark.'nın <sup>36</sup> 2006 yılında MPS tip 1 tanılı 5 hastayı (1 erkek 4 kız) 7 yıla kadar ERT ile takip ettikleri çalışmada; ERT başlangıcından önce, ortalama diyastolik sol ventrikül arka duvar kalınlığı normalden +1 SD daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (z skoru + 1.33). Mitral kapak 5 çocuğun hepsinde belirgin şekilde kalın ve 4 hastada MY saptanmıştır. Uzun süreli ERT'den sonra, ortalama diyastolik sol ventrikül arka duvar kalınlığının normale döndüğü gözlenmiştir. Mitral yetersizlik saptanan 3 çocukta yetersizliğin eserden hafif veya orta dereceye yükseldiği; dördüncü çocukta ise düzeldiği bildirilmiştir. ERT öncesi 2 hastada mevcut olan aort kapak kalınlaşması, takip sonunda 5 hastada da mevcut idi. Tedaviden önce mevcut olan sol ventrikül hipertrofisinin tüm vakalarda düzeldiği ve miyokardiyal fonksiyonların normal olduğu bildirilmiştir. Ancak mitral ve aort kapakların kalınlaşmış durumda kaldığını ve ilerleyici kalınlaşma ve yetersizlik meydana geldiğini bildirmişlerdir.

Araştırmadaki hastaların ekokardiyografik verileri değerlendirildiğinde Fabry, Gaucher ve Pompe hastalarında ekokardiyografide anormallik saptanmamış olup MPS

hastalarının 10/13'ünde (%77) ekokardiyografi patolojik bulunmuştur. Bu hastaların 5'inde (%38) sadece septal hipertrofi, 2'sinde (%15) sadece kapak yetmezliği, 3'ünde (%23) ise hem septal hipertrofi hem kapak yetersizliği raporlanmıştır. MPS hastalarının tiplerine bakıldığında MPS tip I'de 1/1 hastada MY, AY, PH, MPS tip II'de 3/5 hastada septal hipertrofi, 1/5 hastada MY, 1/5 hastada AY, MPS tip IV'te 3/6 hastada MY( bu hastaların 2 tanesinde hem MY hem septal hipertrofi) 1/6 hastada AY, 2/6 hastada kapak patolojisi, MPS tip VI'da 1/1 hastada MY saptanmıştır.

MPS'lerde kardiyak tutulum; kalp kapağı kalınlaşması, sol ventrikül hipertrofisi, iletim anormallikleri ve koroner arter hastalığı olarak sayılabilir. ERT MPS'de; GAG birikimini azaltır, organomegaliyi geriletir, ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirir, sol ventrikül kitle indeksini azaltır, septum hipertrofisini geriletir. Makroglossiye ve adeno-tonsil hipertrofisine uzun süreli tedavide bir etkisinin olmadığı bilinmektedir. Kemiklere ERT'nin etkisi; penetrasyon zorluğu ve hasar fetal süreçte çok erken başladığı için azdır. Ancak tedavi erken yaşta başlanırsa kemikler için de faydalı olmaktadır. Ayrıca postnatal ilk aylarda uygulanan ERT; kapak hasar sürecini ciddi oranda azaltarak kapak tutulumunu önlemektedir.<sup>37</sup>

Çalışmamızdaki MPS hastalarının ekokardiyografik bulguları literatürle uyumlu bulunmuştur. Hastalarımızdaki miyokard fonksiyonların daha iyi olmasının (her ne kadar bu konuda elimizde yeterli bilgi olmasa da) nedenleri olarak ülkemizin sosyal devlet olması, Sosyal Güvenlik Kurumunun her türlü tedaviyi karşılıyor olması ve hastaların bu tedaviye erken dönemde ulaşarak ERT'ye erken dönemde başlamış olmaları düşünülmelidir.

Klasik infantil Pompe hastalarının en belirgin bulguları hipertrofik kardiyomiyopati ile ilerleyici jeneralize miyopatidir. Bu hastalar tedavi edilmez iseler kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısı nedenleriyle hayatlarının ilk yılında kaybedilirler. ERT bu hastalarda kardiyak hipertrofiyi, kalp fonksiyonlarını, motor işlevleri ve sağkalımı iyileştirir. ERT ile iskelet kasındaki başlangıçtaki kas gücü artışına rağmen, daha uzun döneme bakıldığında rezidüel kas zayıflığı gelişir. Ancak kardiyak fonksiyonlara bakıldığında ERT ile kalp fonksiyonları normalleştikten sonra stabil kalır, iskelet kasındaki gibi belirgin bir gerileme görülmez. Farelerle yapılan

çalışmalarda, ERT'nin başlamasından sonra kalp kası hücreslerinde glikojen birikiminin önemli ölçüde tersine döndüğü, ancak iskelet kası hücrelerinin çok daha az tepki verdiğı gösterilmiştir. Kalp kası hücreleri ERT'ye iskelet kası hücrelerinden daha duyarlıdır. <sup>38</sup>

İnfantil pompede ERT ile EKG'de sol ventrikül voltajında azalma, PR aralığında artma ve QT mesafesinde kısalma görülür. <sup>39</sup>

Capelle ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; ERT'nin LVMI'yi (sol ventrikül kütlesi indeksi) önemli ölçüde azalttığını, bu etkiyi 14 yıla kadar sürdürdüğünü, LVPWd ve sistolik fonksiyon üzerinde de anlamlı bir iyileşmeye yol açtığını göstermişlerdir. Sol ventrikülün kütlesini vücut yüzey alanına bölerek elde edilen LVMI, kalp kasının büyüklüğünü standartlaştırarak farklı hastalar arasında karşılaştırma yapılmasını sağlamaktadır. Çalışmalarında vardıkları başka bir sonuç ise ritim bozukluğu risklerinin devam ettiğidir. Çalışmalarında ERT tedavisine rağmen delta dalgası paterni, supraventriküler taşikardi, şiddetli bradikardi (35 atım/dak), kısa PR ve WPW paterninin mevcut kaldığını saptamışlardır. <sup>40</sup>

Pompe hastalarının ekokardiyografik değerlendirmeleri için literatüre bakıldığında;

Wolfgang Müller Felber ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı <sup>41</sup> araştırmadaki 21 Pompe hastasında yapılan ekokardiyografik incelemede, incelenen hastaların hiçbirinde hipertrofik veya dilate kardiyomiyopati saptanmamıştır.

Van Der Beek N ve ark.'nın 2008 yılında <sup>42</sup> 68 Pompe hastasına yaptığı ekokardiyografik değerlendirmede 1 hastada kuadriküspid aort, 1 hastada ventrikül hipertrofisi, 1 hastada azalmış LV sistolik fonksiyonu saptanmış olup diğer hastalarda normal olarak raporlanmıştır.

Daniel Forsha ve ark.'nın 2011 yılında yaptığı <sup>43</sup> çalışmada 85 Pompe hastasına EKO yapılmış, 6 hasta (%7)'da sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalma, 4 hasta(%5)'da artmış sol ventrikül kitle indeksi tespit edilmiş olup diğer hastaların ekokardiyografileri normal olarak raporlanmıştır.

Sacconi ve ark.'nın 2014 yılında yayınladıkları <sup>44</sup> vaka bildiriminde; 131 Pompe hastasından kalp pili takılan 4 hastanın ekokardiyografileri değerlendirilmiş olup bu hastaların EKO'ları normal olduğu saptamıştır. Bu aslında ritim ile ilgili bozukluklar ile miyokardiyal bozuklukların uyumlu olmadığını göstermektedir.

Faysoil A ve ark.'nın 2014 yılında<sup>45</sup> 10 pompe hastası ve 7 kontrol ile yaptığı araştırmada; pompe hastalarında sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş ve sol ventrikül çapı hastalarda normal sınırlar içinde olup sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarında hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır, sağ ventrikül sistolik fonksiyon da korunmuş olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda Pompe hastalarındaki (5 hasta) ekokardiyografik değerlendirmelerin hepsi normal olarak sonuçlanmıştır. Literatüre incelendiğinde Wolfgang ve ark. 21 hastada, Sacconi ve ark. 4 hastada Faysoil ve ark. 10 hastada yaptıkları çalışmalarda pompe hastalarının ekokardiyografilerinde patoloji saptamamışlardır. Ancak Van Der Beek ve ark. 68 hastada, Forsha ve ark. 85 hastada yaptıkları araştırmalarda Pompe hastalarının bir kısmında ekokardiyografide patoloji saptamışlardır. Bizim çalışmamızda Pompe hastalarımızın sayısının az olması nedeniyle ekokardiyografilerinde patoloji saptanmadığı düşünülmüş olup düşük sayıdaki hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Burada yine MPS hastalarında yapılan yorumumuz geçerli olabilir.

Literatüre bakıldığında Pompe hastalarının EKG bulgularında kısa PR, geniş QRS, prematüre ventriküler ekstrasistol, ventriküler hipertrofi bulgularının rapor edildiği görülmektedir.<sup>1</sup> Ancak bizim çalışmamızda diğer lizozomal depo hastalıklarından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde EKG bulgu farklılığı saptanmamıştır. Bunun sebepleri arasında hasta sayısının az olması ve sağlıklı olgularla kıyaslama yapılmamış olması düşünülebilir.

Gaucher hastalarında kardiyak tutulum nadir görülür ve az vaka tanımlanmıştır. Gaucher hastalarında ekokardiyografik değerlendirme için literatüre bakıldığında;

Spada ve ark.'nın<sup>46</sup> 1998 yılındaki vaka sunumunda; 16 yaşındaki Gaucher hastasının ekokardiyografik değerlendirmesinde diyastol sırasında sol ventrikül hacminde artış, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma görüldüğü rapor edilmiş olup 3 yıl boyunca ERT aldıktan sonra sol ventrikülün diyastolik hacminin azaldığı ve diyastolik fonksiyonun arttığı ve ekokardiyografi bulgularının normale döndüğü rapor edilmiştir.

Gökhan Altunbaş ve ark.'nın <sup>47</sup> 2015 yılında yayınladığı vaka bildiriminde 17 yaşındaki tip 3 gaucher tanılı hastanın ekokardiyografisinde ortalama gradiyenti 62 mmHg olan ciddi kalsifiye aort darlığı, orta derecede mitral darlığa eşlik eden kapak ve subvalvüler kalsifikasyon raporlanmıştır.

Emory Ryan ve ark.'nın <sup>48</sup> 2021 yılında yayınladığı vaka bildiriminde 46 yaşındaki tip 1 Gaucher tanılı hastanın transtorasik ekokardiyogramda granüler parlak görünüm, biatriyal genişleme, şiddetli sağ ventrikül serbest duvar hipertrofisi, ciddi konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik fonksiyonu azalma, artmış sol ventrikül dolum basıncı, pulmoner hipertansiyon ve diyastolik disfonksiyonu bildirilmiştir.

Alberto Roghi ve ark.'nın <sup>49</sup> 2017 yılında yaptıkları araştırmada 9 Tip 1 Gaucher hastasından üçünde sol atriyal genişleme, birinde hafif aort dilatasyonu ile birlikte biküspit kapakta orta derecede aort darlığı ve birinde orta derecede mitral yetersizlik tespit edilmiştir.

Francesco Lo Iudice ve ark.'nın <sup>50</sup> 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında; tip 1 Gaucher tanılı 18 hasta (7 erkek, 11 kadın), yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 18 normal sağlıklı kontrol ve 18 hipertansif hasta ile karşılaştırılmış olup; 8 tip 1 Gaucher hastasında kalsifikasyon belirgin bulunmuş: 4'ünde mitral subvalvüler aparat kalsifikasyonu, 3'ünde aort kapak tüberküllerinde kalsifikasyon ve 1'inde perikardiyal kalsifikasyon bildirilmiştir. Çalışmalarında tip 1 Gaucher'deki kalsifikasyonun toplam prevalansı %44'tü (n = 8/18). Sadece 2 hastada hafif mitral yetersizliği mevcutken, 9'unda önemsiz mitral yetersizliği saptanmıştır. Sadece 1 hastada hafif aort yetersizliği olduğu raporlanmıştır.<sup>23</sup> Bizim çalışmamızdaki Gaucher hastalarının (9 hasta) ekokardiyografik değerlendirmeleri normal olarak saptanmış olup literatürde nadir de olsa gösterilmiş olan patolojiler saptanmamıştır.

Tüm Fabry hastalarının %50'den fazlasında kardiyak tutulum (Fabry kardiyomiyopatisi) görülmektedir. <sup>51</sup> Fabry hastalarında ekokardiyografik değerlendirme için literatüre bakıldığında;

Linhart A. Ve ark.'nın <sup>52</sup> 2007 yılında yaptıkları çalışmada 11 ülkeden 714 Fabry hastasının 480'sinin ekokardiyografisi değerlendirildiğinde ERT almayan hastalarda genel LVH sıklığı kadınlarda %33 ve erkeklerde %53 olarak saptanmış.

LVH'nin varlığı, önemli ölçüde daha yüksek kardiyak semptomlar, aritmiler ve kapak hastalığı sıklığı ile ilişkili bulunmuş.

Sol ventrikül hipertrofisi, Fabry Hastalığında en sık görülen kardiyak anormalliktir ve hastaların %33-58'inde 4-5. dekatta bulunur. İletim anormallikleri ve aritmiler de görülebilir; kısa PR aralığı %12, uzun QTc %20, atriyoventriküler bloklar %1, dal blokları %3, supraventriküler aritmiler %4-17, ventriküler aritmiler %8-20 olarak bildirilmiştir. Fabry hastaların %6-11'inde kalp pili, %1-3'ünde bir ICD (implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör) mevcut olduğu bildirilmiştir.<sup>53</sup>

Literatürün aksine bizim çalışmamızdaki Fabry hastalarında (7 hasta) ekokardiyografik incelemelerin hepsi normal olarak raporlanmıştır. Hasta sayısının az olması nedeniyle gerçekte olan kardiyak tutulum oranını yansıtmamış olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bizim çalışmamızdaki kalp tutulumunun olmamasını; kardiyak tutulumun uzun sürede görülmesi (bizim hasta grubumuzun yaşı literatüre göre küçük) ve ERT almayan veya geç başlanılan hastalarda görülüyor olmasına bağlandı.

Fabry hastalarında; bazal pNN50 değerlerine göre enzim değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak diğer hastalık gruplarında anlamlı değildir.

Fabry hastalarında; bazal holterdeki PR değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur fakat diğer hastalık gruplarında anlamlı bulunmamıştır. Bu verilerden anlaşılabileceği üzere enzim verilme sürecinde Fabry hastalarının PR'leri belirgin etkilenmiş ve kısalmıştır ve bu düşüş de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızdan Fabry hastalarının enzim replasman tedavisinde infüzyon esnasında PR mesafelerinin kısalacağı sonucuna varmaktayız. Stephen Waldek ve ark.<sup>54</sup>'nın yayınında bir Fabry hastasının 2 yıllık ERT sonucunda PR mesafesinin uzadığı bildirilmiştir. Bizim araştırmamızın literatürdeki bu çalışma ile uyumlu olmamasının sebebi araştırmamızda ERT infüzyonu esnasındaki anlık değişimlere bakmış olmamızdır. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için hastaların uzun süreli tedavileriyle takiplerinin sonrasındaki tekrar holter ve ekg ile değerlendirilmeleri daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

Literatüre bakıldığında infantil tip Pompe hastalığında ERT ile PR aralığının uzadığının ve QRS voltajının azaldığının raporlandığı görülmektedir.<sup>1</sup> Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre Pompe hastalığında PR mesafesi enzim

replasman tedavisinin intravenöz infüzyonu esnasında değişmemektedir. Ancak literatürdeki bu değişim uzun süreli ERT sonucunu göstermekteyken bizim çalışmamız infüzyon esnasındaki değişimi bildirmektedir.

Fabry hastalığında; lizozomlardaki globotriaosilseramid (Gb3) birikimi; ilerleyici kardiyak hipertrofiye, iletim anormalliklerine ve aritmilere neden olup göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı ve senkop gibi semptomları ortaya çıkarabilir. Kardiyomiyositlerde ve kan damarlarının endotelial hücrelerinde Gb3 birikmesi, miyokardiyal fibrozise, hipertrofik konsantrik kardiyomiyopatiye, mitral yetmezliğe neden olabilir. Sinüs düğümü disfonksiyonu, atriyoventriküler iletim gecikmesine sebebiyet vererek tam kalp bloğunu, bradiaritmileri veya supraventriküler taşiaritmileri tetikleyebilir. Fabry hastalığında morbidite ve mortalitenin üç temel sebebi olarak kardiyak tutulum, serebrovasküler olaylar ve son dönem böbrek hastalığı sayılabilir. 2001-2007 yılları arasında FOS (Fabry Outcome Survey)'a kayıtlı hastalardan ölümleri bildirilenlerin ölüm nedenlerinin erkeklerde %34'ünü, kadınlarda %57'sini kalp hastalığı oluşturmaktaydı. Galaktosidaz A enzim replasman tedavisinin (ERT) iki farklı formu olan genetik olarak insan hücre dizisinde (agalsidase alfa, Replagal®, Shire) ve Çin hamsteri yumurtalık hücre dizisinde (agalsidase beta, Fabrazyme®, Genzyme) üretilen her iki tedavinin de sayesinde Gb3'ün plazma, üriner sediment ve doku seviyeleri azalır, ağrı krizi sıklığı azalır, böbrek fonksiyonu iyileşir ve sol ventrikül kütlesi azalır, QRS süresin azalır, kalpte Gb3'ün mikrovasküler endotelial birikintilerinde azalma ile kardiyak iletimde önemli bir iyileşme görülür. <sup>55</sup>

Fabry'deki anormal EKG bulguları arasında kısa PQ aralığı, yüksek QRS amplitüdü, uzamış QRS süresi, ST segmenti depresyonu, T dalgası inversiyonu, AV bloklar sayılabilir. <sup>56</sup>

Bu araştırmanın ön önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Total hasta sayısına bakıldığında her ne kadar yerli sayıda hastalık görülse de hastalık alt gruplarına bakıldığında sayının azaldığı ve istatistiksel olarak bir sonuca varmanın zor olduğunu görmekteyiz. Çok merkezli ve geniş hasta sayıları ile yapılacak olan çalışmaların daha net sonuçlara çıkartması mümkündür.

## 6 SONUÇLAR

Lizozomal depo hastalıklarında enzim replasman tedavisinin intravenöz infüzyonu esnasında kardiyak ritimdeki değişiklikler holter kayıtları ile incelendiğinde;

İnfüzyon esnasında minimum kalp hızı artmışken maksimum kalp hızı azalmıştır ve ortalama kalp hızı değişmemiştir. Bunun patolojik bir durum olmadığı, hastaların enzim infüzyonları sırasında sadece 2-4 saatlik kayıt alınması ve bu sırada hareketsiz olmaları nedeni ile böyle bir sonucun saptandığı düşünüldü.

İnfüzyona bağlı olarak daha önceden saptanmayan ventriküler veya supraventriküler aritmi gelişmemiştir. Ancak bazalde SVE'si olan bir hastanın SVE sıklığında iki kata yakın bir artış olduğu görülmüştür. Tek bir hastada saptanan bu değişimin patolojik olmayacağı da düşünülmelidir. Ancak bu sonuçtan yola çıkarak ERT verilmesi planlanan her hastanın kalbinin uzun süreli dinlenmesi ve gerekli durumlarda 24 saatlik ritim holter ile değerlendirilmesi ve eğer bu değerlendirmede aritmi saptanır ise ERT esnasında kardiyak monitorizasyon yapılmasının daha güvenli olacağı kanısına varılmıştır.

Holter ritim kayıtlarında infüzyona bağlı erken repolarizasyon sıklığı artmamıştır, anormal PR görülmemiştir, QT mesafesi etkilenmemiştir ancak QRS'in yaşa göre normal aralıkta olma durumu değişmiştir.

İnfüzyon esnasında SDNN ve SDANN değerleri düşmüştür, bunun patolojik olmadığı düşünülmüştür.

İnfüzyon esnasında Fabry hastalarında pNN50 değeri artmıştır, PR mesafesi kısalmıştır.

Premedikasyon uygulanmayan hastalarda 24 saatlik bazal holterdeki maksimum kalp tepe atımı değerlerine göre enzim değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup premedikasyon uygulanan hastalarda anlamlı bulunmamıştır.

## 7 KAYNAKLAR

1. Elkıran Ö. Pediatrik metabolik hastalıklarda kardiyovasküler bulgular. *Pamukkale Medical Journal*. Published online May 1, 2019. doi:10.31362/patd.518230
2. Gültekin N, Küçükateş E, Ünal Kocabaş G, Kocaş C. Lizozomal Depo Hastalıkları, Mukopolisakkaridozlar ve Kardiyak Yapısal Tutulumlara Genel Bir Bakış.
3. Kılıç A, Okur İ. Enzim Replasman Tedavisi. *Türkiye Klinikleri*. Published online 2021:16-23.
4. Tanıdır İC, Ödemiş E. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar (Karbonhidrat Metabolizması ve Diğerleri). *Türkiye Klinikleri*. 2015;11(2):29-35.
5. Luzio JP, Pryor PR, Bright NA. Lysosomes: Fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(8):622-632. doi:10.1038/nrm2217
6. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J. *Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach*. Springer Berlin Heidelberg; 2010. doi:10.1007/978-3-540-74723-9
7. Lieberman AP, Puertollano R, Raben N, Slaugenhaupt S, Walkley SU, Ballabio A. Autophagy in lysosomal storage disorders. *Autophagy*. 2012;8(5):719-730. doi:10.4161/auto.19469
8. Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*.
9. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1). doi:10.1038/s41572-018-0025-4
10. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(5):660-664. doi:10.1007/s10545-009-1164-2
11. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5(30). doi:10.1186/1750-1172-5-30
12. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227-240. doi:10.1016/j.ymgme.2017.05.016

13. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. In: *Journal of Pediatrics*. Vol 144. Mosby Inc.; 2004. doi:10.1016/j.jpeds.2004.01.052
14. Fraldi A, Serafini M, Cristina Sorrentino N, Gentner B, Aiuti A, Ester Bernardo M. Gene therapy for mucopolysaccharidoses: in vivo and ex vivo approaches. doi:10.1186/s13052-018-0565-y
15. Imundo L, LeDuc CA, Guha S, et al. A complete deficiency of Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(5):1013-1022. doi:10.1007/s10545-011-9343-3
16. Nicolino M, Puech JP, Letourneur F, Fardeau M, Kahn A, Poenaru L. *Glycogen-Storage Disease Type II (Acid Maltase Deficiency): Identification of a Novel Small Deletion (DelCC482/483) in French Patients*. Vol 235.; 1997.
17. Kroos MA, Pomponio ; R J, Hagemans ; M L, et al. *Broad Spectrum of Pompe Disease in Patients with the Same c.-32-13T;G Haplotype*.; 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq>
18. Özen H, Bayraktar Y. Glycogen storage diseases: New perspectives Professor, Series Editor. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2541-2553. [www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com/1007-9327/13/2541.asp>
19. Hirschhorn R, Reuser AJJ. *Glycogen Storage Disease Type II: Acid  $\alpha$ -Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency*.; 2001. [www.ommbid.com](http://www.ommbid.com)
20. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Published online 2018. doi:10.1007/s13311-018-0655-y
21. Safary A, Khiavi MA, Mousavi R, Barar J, Rafi MA. Enzyme replacement therapies: What is the best option? *BioImpacts*. 2018;8(3):153-157. doi:10.15171/bi.2018.17
22. Salvalaio M, Rigon L, Belletti D, et al. Targeted Polymeric Nanoparticles for Brain Delivery of High Molecular Weight Molecules in Lysosomal Storage Disorders. Published online 2016. doi:10.1371/journal.pone.0156452

23. Charrow J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(1):121-131. doi:10.1517/14712590802573395
24. Park MK (Myung K, Salamat M. Park's pediatric cardiology for practitioners. In: Park MK, Salamat M, eds. 7th ed. elsevier; 2021:74-82.
25. Lue HV. *ECG in the Child and Adolescent, Normal Standards and Percentile Charts.* (Lue HC, ed.). Blackwell Futura; 2006.
26. Karabulut M. Sağlıklı Çocuklarda Kalp Hızı Değişkenliği. *Fırat Tıp Dergisi.* 2015;20(3):152-155.
27. Bayes de Luna A. Basic Electrocardiography, Normal and Abnormal ECG Patterns. In: Blackwell Publishing; 2007:4-32.
28. Parameter(z). Accessed July 6, 2023. <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures.html>.
29. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):922-934. doi:10.1016/J.ECHO.2008.02.006
30. Lin SM, Lin HY, Chuang CK, Lin SP, Chen MR. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):493-498. doi:10.1016/J.YMGME.2014.02.009
31. Hishitani T, Watika S, Isoda T, Katori T. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. *J Pediatr.* 2000;136(2):170-176.
32. Johnson GL, Vine DL, Cottrill CM, Noonan JA. Echocardiographic mitral valve deformity in the mucopolysaccharidoses. *Pediatrics.* 1981;67(3):401-406.
33. Rigante D, Segni G. *Cardiac Structural Involvement in Mucopolysaccharidoses.* Vol 98.; 2002. www.karger.com
34. Babaoğlu K, Özsoy G, Binnetoğlu K. Mukopolisakkaridozlarda Kardiyak Tutulum. *Güncel Pediatri Dergisi.* Published online 2010:48-51.

35. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. doi:10.1111/j.1651-2227.2002.tb03330.x
36. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac Findings After Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Type I. *American Journal of Cardiology*. 2006;98(3):416-418. doi:10.1016/j.amjcard.2006.02.047
37. Parini R, Deodato F. Intravenous enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidoses: Clinical effectiveness and limitations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8). doi:10.3390/ijms21082975
38. Scheffers LE, Kok R, van den Berg LE, et al. Effects of enzyme replacement therapy on cardiac function in classic infantile Pompe disease. *Int J Cardiol*. Published online June 2023. doi:10.1016/j.ijcard.2023.03.010
39. McDowell R, Li JS, Benjamin DK, et al. Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease. *Genetics in Medicine*. 2008;10(10):758-762. doi:10.1097/GIM.0b013e318183722f
40. van Capelle CI, Poelman E, Frohn-Mulder IM, et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. *Int J Cardiol*. 2018;269:104-110. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.091
41. Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, et al. Late onset Pompe disease: Clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscular Disorders*. 2007;17(9-10):698-706. doi:10.1016/j.nmd.2007.06.002
42. van der Beek NAME, Soliman OII, van Capelle CI, et al. Cardiac evaluation in children and adults with Pompe disease sharing the common c.-32-13T>G genotype rarely reveals abnormalities. *J Neurol Sci*. 2008;275(1-2):46-50. doi:10.1016/j.jns.2008.07.013
43. Forsha D, Li JS, Smith PB, Van Der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK. Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response

- to enzyme replacement therapy. *Genetics in Medicine*. 2011;13(7):625-631. doi:10.1097/GIM.0b013e3182142966
44. Sacconi S, Wahbi K, Theodore G, et al. Atrio-ventricular block requiring pacemaker in patients with late onset Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*. 2014;24(7):648-650. doi:10.1016/j.nmd.2014.04.005
  45. Fayssol A, Nardi O, Annane D, Orlikowski D. Right ventricular function in late-onset Pompe disease. *J Clin Monit Comput*. 2014;28(4):419-421. doi:10.1007/s10877-014-9551-0
  46. Spada M, Chiappa E, Ponzzone A. Cardiac Response to Enzyme-Replacement Therapy in Gaucher's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1164-1166.
  47. Altunbas G, Ercan S, Inanç IH, Ozer O, Kervancıoğlu S, Davutoğlu V. Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(4):446-448. doi:10.1177/0218492313513598
  48. Ryan E, Nguyen M Le, Lopez G, et al. Gaucher Disease and Heart Failure of Unknown Origin. *American Journal of Medicine*. 2021;134(6):745-748. doi:10.1016/j.amjmed.2020.11.020
  49. Roghi A, Poggiali E, Cassinerio E, et al. The role of cardiac magnetic resonance in assessing the cardiac involvement in Gaucher type 1 patients: Morphological and functional evaluations. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017;18(4):244-248. doi:10.2459/JCM.0000000000000326
  50. Lo Iudice F, Barbato A, Muscariello R, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in type i gaucher disease: An echo doppler study. *Echocardiography*. 2015;32(6):890-895. doi:10.1111/echo.12759
  51. Seydelmann N, Wanner C, Störk S, Ertl G, Weidemann F. Fabry disease and the heart. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):195-204. doi:10.1016/j.beem.2014.10.003
  52. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. doi:10.1093/eurheartj/ehm153

53. Madsen CV, Bundgaard H, Rasmussen ÅK, et al. Echocardiographic and clinical findings in patients with Fabry disease during long-term enzyme replacement therapy: a nationwide Danish cohort study. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2017;51(4):207-216. doi:10.1080/14017431.2017.1332383
54. Waldek S. PR Interval and the Response to Enzyme Replacement Therapy for Fabry's Disease. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1186-1187.
55. Caballero L, Climent V, Hernández-Romero D, Quintanilla MA, De La Morena G, Marín F. *Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: Influence on Cardiac Manifestations*. Vol 17.; 2010.
56. Jastrzebski M, Bacior B, Petkow Dimitrow P, Kawecka-Jaszcz K. Electrophysiological study in a patient with Fabry disease and a short PQ interval. doi:10.1093/europace/eul121