



T.C

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**İNFANTİL POMPE HASTALIĞI TANISI İLE ÇOCUK
METABOLİZMA VE BESLENME POLİKLİNİĞİ'NDE
TAKİP EDİLEN VE ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ
ALAN HASTALARIN YAŞAM KALİTELERİNİN, KAS,
KALP TUTULUM BULGULARI İLE NÖROLOJİK
GELİŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. CANER HACIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. HALİSE NESLİHAN ÖNENLİ Mungan

ADANA – 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin ilk günlerinden itibaren desteğini hissettiğim, çalışkanlığını ve hoşgörüsünü her zaman örnek aldığım, çalışmanın her aşamasında desteğini hissettiğim, tecrübelerini ve bilgi birikimini paylaşmaktan hiç çekinmeyen değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. H. Neslihan Önenli Mungan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yuva sıcaklığını hissettiğim ve her zaman ait olduğumu bildiğim, bilgi ve deneyimleriyle eğitime katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Aile sıcaklığını hissettiğim, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yanımda olduklarını bildiğim Öğr. Gör. Dr. Deniz Kor, Uzm. Dr. Fatma Derya Bulut ve Uzm. Dr. Sebile Kılavuz'a ve beraber çalışmaktan onur duyduğum doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bütün yoğunluklarına rağmen hem bilgisini hem de desteğini hissettiğim Doç. Dr. Fadli Demir ve Çukurova Çocuk Kardiyoloji ailesine teşekkür ederim.

Tezime verdikleri destekten dolayı minnet duyduğum Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon imkânlarını sınırsız sunan Prof. Dr. Sibel Başaran'a teşekkür ederim.

İstatistikleri yaparken bütün yoğunluklarına rağmen yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Gülşah Seydaoğlu'na teşekkür ederim.

Hastaların gelişim ve zekâ testlerinin yapılmasında tüm gayretiyle yardımcı olan Psk. Sena Altun'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, eğitimim için her türlü fedakârlığı yapan canım annem ve babama, hayatıma girdiğinden beri başarılarımın arkasında olan, tezimin her anında destekleriyle hayatımı kolaylaştıran canım eşime ve sevgisini hiç esirgemeyen biricik kızıma teşekkür ederim.

Dr. Caner HACIOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Tarihçe	7
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Patogenez	8
2.4. Genetik	9
2.5. Klinik Bulgular	10
2.6. Tanı	13
2.7. Patoloji	14
2.8. Ayrıcı Tanı	15
2.9. Doğal Seyir	16
2.10. Tedavi	16
2.10.1. Enzim Yerine Koyma Tedavisi	16
2.10.2. Enzim Yerine Koyma Tedavisinin Komplikasyonları	17
2.10.3. Destekleyici Tedaviler	18
2.10.4. Deneysel Tedaviler	18
2.11. Pompe Hastalığının Komplikasyonları	19
2.12. Prognoz	19
2.13. Yenidoğan Tarama Programı ile Pompe Hastalığı Taraması	20
2.14. Prenatal Tanı	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışma Grubu ve Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	21
3.2. Verilerin Toplanması	21
3.2.1. Kreatin Kinaz Ölçümü	22
3.2.2. Asit Alfa-Glukozidaz Enzim Aktivitesi Ölçümü	22
3.2.3. Moleküler Analiz	22
3.2.4. Antropometrik Ölçümler	23
3.2.5. Ekokardiyografi	24
3.2.6. Holter – Elektrokardiyogram	24
3.2.7. Fiziksel Fonksiyonların Değerlendirilmesi	24
3.2.7.1. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi	24
3.2.7.2. El Kavrama Kuvveti	25

3.2.7.3. Altı Dakika Yürüme Testi	26
3.2.7.4. On Metre Yürüme Hızı	26
3.2.7.5. Üç Dakika Merdiven Çıkma Testi	26
3.2.7.6. Myotonometrik Ölçümler	26
3.2.7.6.1. Kas Tonusu (Frequency)	27
3.2.7.6.2. Sertlik (Stiffness)	27
3.2.7.6.3. Elastisite (Logarithmic decrement)	27
3.2.7.6.4. Myotonometrik Ölçüm Yöntemi	28
3.2.7.7. Manuel Dinamometre ile Kas Gücü Ölçümü	28
3.2.7.8. Manuel Kas Testi	28
3.2.7.8. Hızlı Motor Fonksiyon Testi	29
3.2.7.9. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü	29
3.2.7.10. Vücut Kompozisyonu Değerlendirilmesi	29
3.3. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	30
3.4. Zekâ ve Gelişim Testleri	31
3.4.1. Denver II Gelişimsel Tarama Testi	31
3.4.1.1. Kişisel-sosyal	31
3.4.1.2. İnce-motor	32
3.4.1.3. Dil	32
3.4.1.4. Kaba-motor	32
3.4.2. Stanford-Binet Zekâ Testi	32
3.4.3. Wechsler Çocuklar için Zekâ Testi	33
3.5. İşitme Testi	34
3.6. Vitamin Eksikliklerinin Değerlendirilmesi	35
3.7. Veri Analizi	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	80
7. KAYNAKLAR	84
8. EKLER	95
EK 1.	95
EK 2.	96
EK 3.	100
ÖZGEÇMİŞ	115
ETİK KURUL ONAYLARI	116

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo no:</u>	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 1. Glikojen Depo Hastalıkları	5
Tablo 2. Dünyada Pompe Hastalığı Sıklığı	8
Tablo 3. İnfantil tip Pompe Hastalığında Semptom Görülme Sıklığı	12
Tablo 4. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi	25
Tablo 5. MRC Skalası	28
Tablo 6. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalığında Ölüm Oranları	38
Tablo 7. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalığında Mobilite Durumları ..	39
Tablo 8. CRIM Durumu Tahmini Yapılabilen Hastaların Ölüm Oranları	40
Tablo 9. CRIM Durumu Tahmini Yapılabilen Hastaların Mobilite Durumları	41
Tablo 10. Hastaların Başvuru Özellikleri	41
Tablo 11. Hastaların Başvuru Sırasındaki Özellikleri	42
Tablo 12. Hastaların Semptom Başlama, Tanı ve Güncel Yaş Ortalamaları ve EYKT Süresi Ortalamaları	42
Tablo 13. Hastaların Son Kontrollerindeki Antropometrik Ölçümleri	43
Tablo 14. Hastaların Son Kontrollerindeki Mobilite Durumları	44
Tablo 15. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalığı Tiplerinde CK Düzeyleri	44
Tablo 16. Hastaların Ekokardiyografik Bulgularının Karşılaştırılması	45
Tablo 17. Klasik ve Klasik olmayan İnfantil Pompe Hastalarının Ekokardiyografik Bulgularının Karşılaştırılması	47
Tablo 18. Kalp Ritim Analiz Sonuçları	47
Tablo 19. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalarında Ritim Analiz Sonuçlarının Karşılaştırılması	47
Tablo 20. Mutasyon tipi ve Aritmi ilişkisi	48
Tablo 21. Mobil 22 İnfantil Pompe Hastasının Alt Tipleri, Enzim Düzeyleri, CRIM Durumları, Mutasyon Analizi ve Mobilite Özellikleri	49
Tablo 22. Hasta Grubunun KMFSS Seviyelerine Göre Dağılımı	51
Tablo 23. 2018 ve 2020 Yıllarında Aynı 16 Hasta ile Yapılan Değerlendirmede KMFSS Sonuçları	51
Tablo 24. Hastaların Kas Tonusu, Elastisite ve Sertlik Ölçüm Sonuçları	52
Tablo 25. 2018 ve 2020 Yıllarında Aynı 16 Hasta ile Yapılan Değerlendirmede Kas Tonusları, Elastisite ve Sertlik Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	52
Tablo 26. Hastaların Kas Gücü Ölçüm Sonuçları	53
Tablo 27. Aynı Hastalar ile 2018 ve 2020 Yıllarında Yapılan Değerlendirmede Kas Gücü Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması	53

Tablo 28. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalığında Kas Güçlerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 29. Çalışma Grubunun Fonksiyonel Değerlendirme Testleri ve QMFT Ölçüm Sonuçları.....	54
Tablo 30. Aynı Hastalar ile 2018 ve 2020 Yıllarında Yapılan Fonksiyonel Değerlendirme Testleri ve QMFT Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	54
Tablo 31. Çalışma Grubundaki Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalarının Fonksiyonel Değerlendirme Testleri ve QMFT Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	55
Tablo 32. Hasta Grubunun DXA Yöntemi ile Ölçülen KMY ve Vücut Kompozisyonu Ölçüm Sonuçları.....	55
Tablo 33. Hastaların Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçları.....	56
Tablo 34. Anne ve Babaların Çocukları için Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçları.....	56
Tablo 35. Hastaların ve Ebeveynlerinin Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçları ve Karşılaştırması	57
Tablo 36. Mobil ve Yardımla Mobil Olan Hastaların ÇİYKÖ Sonuçları	58
Tablo 37. Mobil ve Yardımla Mobil Olabilen Hastaların Ebeveynlerinin Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	58
Tablo 38. Klasik ve Klasik Olmayan tip Pompe Hastaların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil no:</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Hipotonik Postür ve Yüz Görünümü	12
Şekil 2. Kas Biyopsisinde Glikojen Birikimi	14
Şekil 3. a) MyotonPro, b) Myoto Pro ile Ölçüm Tekniği	27
Şekil 4. İnfantil Pompe Hastalarının Son Durumları	37
Şekil 5. Klasik ve Klasik Olmayan Tiplere Göre Yaşam Beklenti Süreleri.....	38
Şekil 6. Mobilite Durumlarına Göre Beklenen Yaşam Süresi.....	39
Şekil 7. CRIM Durumuna Göre Beklenen Yaşam Süreleri.....	40
Şekil 8. Tanı ve Son Kontroldeki CK Düzeyleri	44
Şekil 9. Hastaların SVAD Sonuçlarının Karşılaştırılması	45
Şekil 10. Hastaların İVS Sonuçlarının Karşılaştırılması	46
Şekil 11. Hastaların EF ve KF Sonuçlarının Karşılaştırılması	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AETD	:	Amerikan El Terapistleri Derneği
AST	:	Aspartat aminotransfraz
BERA	:	İşitsel beyin sapı cevabı
BMC	:	Bone mineral content
BMD	:	Bone mineral density
CK	:	Kreatinin kinaz
CRIM	:	Cross-reactive immunologic material
ÇİYKÖ	:	Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği
DİP	:	Duygusal işlevsellik puanı
dk	:	Dakika
DXA	:	Dual enerji x-ışını absorpsiyometresi
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:	Elektrokardiyografi
EMG	:	Elektromiyelografi
ER	:	Endoplazmik retikulum
EYKT	:	Enzim yerine koyma tedavisi
FDA	:	ABD Gıda ve İlaç İdaresi
FSTP	:	Fiziksel sağlık toplam puanı
FVC	:	Zorlu vital kapasite
GAA	:	Asit alfa-glukozidaz
GBPH	:	Geç başlangıçlı Pompe hastalığı
GDH	:	Glikojen depo hastalıkları
Glc(4)	:	Glukoztetrasakkarit
İVSK	:	İnterventriküler septum kalınlığı
İPH	:	İnfanıl başlangıçlı Pompe hastalığı
İVS	:	İnterventriküler septum
kDa	:	Kilodalton

KF	:	Kısalma fraksiyonu
kg	:	Kilogram
KMFSS	:	Kaba motor fonksiyon sınıflama sistemi
KMY	:	Kemik mineral yoğunluğu
LDH	:	Lizozomal depo hastalıkları
m	:	Metre
mg	:	Miligram
ml	:	Mililitre
MRC	:	Medical Research Council
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
N / m	:	Newton metre
Ng	:	Nanogram
OİP	:	Okul işlevselliği puanı
ÖTP	:	Ölçek toplam puanı
PAS	:	Periyodik asit–Schiff
PedsQL	:	Pediatric quality of life inventory
pg	:	Pikogram
PSTP	:	Psikososyal toplam puanı
QMFT	:	Quick motor function test
SD	:	Standart deviyasyon
SİP	:	Sosyal işlevsellik puanı
SS	:	Standart sapma
sn	:	Saniye
SS	:	Standart sapma
SVAD	:	Sol ventrikül arka duvarı
SVADK	:	Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
SVDSC	:	Sol ventrikül diyastol sonu çap
SVK	:	Sol ventrikül kütlesi
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
WISC-R	:	Wechsler çocuklar için zekâ testleri
WPW	:	Wolff Parkinson White

ÖZET

İnfanıl Pompe Hastalığı Tanısı ile Çocuk Metabolizma ve Beslenme Polikliniği'nde Takip Edilen ve Enzim Replasman Tedavisi Alan Hastaların Yaşam Kalitelerinin, Kas, Kalp Tutulum Bulguları ile Nörolojik Gelişimlerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu tez çalışmasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda infanıl Pompe hastalığı tanısı ile takip edilen ve enzim yerine koyma tedavisi uygulanan hastaların; demografik, klinik ve genetik özelliklerinin incelenerek, mobil olabilen hastaların tedavi öncesi ve son kontroldeki kardiyak parametrelerinin, güncel bilişsel düzeylerinin ve longitudinal olarak motor fonksiyonlarının izlemeleriyle birlikte yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu tez çalışmasında 2009-2020 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda mutasyon analizi ve asit alfa-glikozidaz enzim düzeyleri ile tanı alıp takibe giren 42 infanıl Pompe hastası değerlendirildi. Retrospektif olarak dosyaları incelenerek klasik ve klasik olmayan infanıl Pompe olarak gruplandırılan ve genetik sonuçlarına göre CRIM durumları yorumlanan hastaların, demografik özellikleri, özgeçmiş ve soy geçmiş bilgileri, klinik bulguları, laboratuvar verileri, enzim düzeyleri ile mutasyon analizi sonuçları ve enzim replasman tedavi süreleri ve sağ kalım oranları kaydedildi. Ayrıca, son kontrollerinde mobil olabilen 22 hastanın; kreatinin kinaz (CK) düzeyleri, ekokardiyografik değerlendirmeleri, 24 saatlik Holter EKG ile kalp ritim analizleri, kaba motor fonksiyonları, myotonometrik ölçümleri, on metre yürüme, 6 dk yürüme, 3 dk merdiven çıkma testleri, kas gücü muayeneleri, hızlı motor fonksiyon testleri (QMFT), Dual Enerji X-ışını Absorpsiyometresi (DXA) yöntemi ile kemik mineral yoğunlukları (KMY) ve vücut kompozisyonu (kas kütlesi) ölçümleri gerçekleştirildi. Çocukların yaşam kaliteleri, çocuklar ve çocuklar için ebeveynlere yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ) uygulanarak değerlendirildi. Yaş gruplarına göre Denver

II gelişim, Stanford Binet ve Wechsler çocuklar için zekâ testleri (WISC-R) yapılarak bilişsel gelişimleri yorumlandı. İşitme testleri yapıldı. B12, D vitamini ve folik asit düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: İnfantil Pompe hastalığı tanısı ile takip edilen toplam 42 hastanın %50'si kız, %50'si erkekti. Hastaların %40,5'i kaybedilmişti. Yaşayan 25 hastanın ortalama güncel yaşı $66,5 \pm 28,3$ (16,1-124,0) ay idi. Klasik olmayan gruptaki hiçbir hasta kaybedilmemişti. Son kontrolde bu hastaların %96'sı mobil ve mobil olabilen hastaların %75'i bağımsız mobildi. Çalışmaya dâhil edilen 22 mobil hastanın 15'i (%68,2) klasik tip infantil Pompe hastasıydı. Hastaların tamamı 40 mg/kg/2 hafta dozundan enzim yerine koyma tedavisi (EYKT) almaktaydı. Hastaların tümünde $15,3 \pm 9,1$ (3,6-32) ay EYKT sonrasında hipertrofik kardiyomiyopati bulgularının anlamlı bir şekilde gerilediği görüldü. 6 hastada aritmi olduğu saptandı. CK düzeylerinde tedavi sonrasında bir azalma olmadı. Hastaların 2018 yılında yapılan kaba motor beceri, myotonometrik ölçüm ve fonksiyonel durum değerlendirmeleri ile aynı testlerin güncel uygulamaları karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasitelerinin korunabildiği görülerek, EYKT'nin kardiyak bulgulardaki iyileşme dışında kas bulguları üzerinde de belli ölçüde olumlu etki sağladığı görüldü. Ayrıca, klasik olmayan gruptaki hastaların mobilite oranlarının ve fonksiyonel kapasitelerinin klasik gruba göre daha iyi olduğu saptandı. DXA ile KMY ölçüldüğünde, 5 hastada Z-skorunun -2 SD altında olduğu görüldü. Vücut yağ dokusu ölçümü de DXA yöntemi ile yapıldı. Yaş grubuna göre kıyaslama yapılabilen 10 hastanın %60'ında yağ dokusu oranı sağlıklı Türk çocuklarına göre artmıştı. 9 (%41) hastada işitme kaybı vardı. Bunların %45'i sensörinöral, %33'ü iletim ve %22'si miks tipindeydi. Bu hastaların 8'inde konuşma bozukluğu vardı. Bilişsel değerlendirme (Stanford Binet ve WISC-R) yapılan 15 hastanın 9'unun (%60) sınır zekâda olduğu görüldü. Denver gelişim testi yapılan 7 hastanın tümünde anormal sonuç alındı. Yaşam kalitesi mobil ve klasik olmayan tip infantil Pompe hastalarında daha yüksekti.

Sonuç: İnfantil Pompe hastalığı nadir görülen bir kalıtsal metabolik hastalıktır. EYKT sonrası hastaların yaşam süreleri, fonksiyonel kapasiteleri ve yaşam kaliteleri artmış ve kalp bulguları gerilemiştir. Tek merkezde, 42 hasta ile 11 yılı aşan yüksek doz enzim yerine koyma tedavisinin hastalarımızdaki mortalite ve morbiditeyi azalttığını gördük. $61,0 \pm 32,6$ (10,7-124,7) Ay EYKT ile hastaların kardiyak bulgularında tam düzelme sağlanırken, fonksiyonel kapasitelerinin de korunduğu ve bunun da hem hasta

hem de ebeveynlerin yaşam kaliteleri üzerine olumlu etki yaptığını gördük. Bu tez çalışması infantil Pompe hastalığında, kardiyak bulguları, enzim düzeyleri, genotip, bilişsel ve motor fonksiyonlar, işitme testleri, KMY, yağ dokusu oranları ve yaşam kalitesi ölçekleriyle değerlendiren tek merkezli en fazla sayıda hastanın incelendiği bir araştırmadır.

Anahtar sözcükler: İnfantil Pompe hastalığı, yaşam kalitesi, sağkalım, fonksiyonel kapasite, hipertrofik kardiyomiyopati, enzim yerine koyma tedavisi, kas kütlesi, kemik mineral yoğunluğu.



ABSTRACT

Evaluation of Quality of Life, Muscle and Cardiac Involvement and Neurological Developmental Status of Infantile Pompe Patients Followed up in a Pediatric Metabolism and Nutrition Clinic

Aim: The aim of this study is to evaluate the demographic, clinical and molecular findings, pretreatment and posttreatment parameters related to cardiac functions, cognitive status, longitudinal motor assessment and quality of life of infantile Pompe patients, who are followed up and treated with enzyme replacement therapy in Çukurova University Medical Faculty Pediatric Metabolism and Nutrition Department.

Material and Method: In this study, 42 infantile Pompe patients who were diagnosed with molecular analysis or acid alpha-glucosidase enzyme analysis and followed up in between 2009 and 2020 in Çukurova University Medical Faculty Pediatric Metabolism and Nutrition Department were included. Retrospectively, demographic features, personal and family histories, clinical findings, laboratory data, enzyme analysis, molecular findings, duration of enzyme replacement therapy, and survival of patients were assessed. Patients were grouped as classical and non-classical infantile Pompe disease and CRIM status were interpreted according to genotype. Also, creatinine kinase (CK) levels, echocardiography, cardiac rhythm analysis with 24-hour Holter electrocardiogram, gross motor functions, myotonometric measurements, 10 meter walk test, 6 minute walk test, 3 minute step test, muscle strength, quick motor functions test (QMFT), bone mineral density (BMD) and muscle mass measurements with dual energy x-ray absorptiometry (DXA) of 22 patients who were able to be mobilized independently in the last visit were evaluated. Quality of life assessments were done with Pediatric Quality of Life (PedsQoL) Inventory including parent and child forms. Neurocognitive assessments were done with Denver II Developmental Scale, Stanford Binet Intelligence Scales, and Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R) according to the patient's age. Audiological evaluations were done. Vitamin B12 and D and folic acid levels were measured.

Findings: 50% of the 42 infantile Pompe patients were female. 40,5% of the patients have deceased. The mean current age of 25 alive patients was $66,5 \pm 28,3$ (16,1-124,0) months. None of the patients in the non-classical group have died. At the last visit, 96% of these patients were mobile and 75% of the mobile patients were mobilized independently. 15 of 22 mobile patients (68,2%) were classical type infantile Pompe patients. All of the patients were on enzyme replacement therapy (ERT) with the dose of 40 mg/kg/2 weeks. Hypertrophic cardiomyopathy findings were regressed after $15,3 \pm 9,1$ (3,6-32) months of ERT in all patients. 6 patients had cardiac arrhythmia. There were not any change in CK levels related to therapy. Comparison of gross motor functions, myotonometric measurements, and functional status assessments of patients in 2018 and currently indicated that functional capacity of the patients were preserved. This highlighted that, ERT has beneficial effects on both cardiac and skeletal muscle functions. Also, mobility rates and functional capacity of the patients in non-classical group were better compared to classical group. BMD measurements with DXA detected z scores below - 2 SD in 5 patients. Body fat was measured with DXA. 60% of 10 patients have increased adipose tissue mass compared to age-matched healthy Turkish children. 9 patients (41%) have hearing impairment. 45% have sensorineural, 33% have conductive, and 22% have mixed hearing loss. 8 of these patients have speech problems. Neurocognitive assessments showed (Stanford Binet and WISC-R) borderline intelligence in 9 of 15 patients (60%). Denver II Developmental Scale were abnormal in 7 patients. Quality of life scores were higher in mobile and non-classical patients.

Conclusion: Infantile Pompe disease is a rare inherited metabolic disease. ERT have positive effects on survival, functional capacity, quality of life and cardiac findings of the patients. With 42 patients and for 11 years in a single center, we have showed that high dosage ERT have decreased mortality and morbidity in our patients. With $61,0 \pm 32,6$ (10,7-124,7) months ERT, cardiac findings were completely resolved, functional capacity of the patients were preserved and positive effects on quality of life of both patients and parents were observed. This study is a single center study including cardiac findings, enzyme analysis, genotype, cognitive and motor functions, audiological evaluations, BMD, adipose tissue mass and quality of life assessments of a large group of infantile Pompe patients.

Key words: Infantile Pompe disease, quality of life, survival, functional capacity, hypertrophic cardiomyopathy, enzyme replacement therapy, lean mass, bone mineral density



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişen teknoloji ile kalıtsal metabolik hastalıkların fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin keşfine, artan farkındalık ve deneyim daha fazla sayıda hastanın tanı almasına ve sonuç olarak kalıtsal metabolik hastalıklara olan ilginin artmasına neden olmuştur. Özel beslenme ürünleri, enzim yerine koyma tedavileri, organ nakli uygulamaları ve gen tedavisi gibi genişleyen spektrumdaki tedavi olanakları, hastaların beklenen yaşam sürelerini uzatmış ve kalıtsal metabolik hastalıkların, daha sık görüldüğü düşünülen sistemik hastalıkların ayırıcı tanısında giderek artan oranda yer almasına neden olmuştur. Kalıtsal metabolik hastalıkları düşünmek, tanılarındaki ipuçlarını bilmek ve geriye dönüşümsüz hasarlar oluşmadan saptayarak tedavi vermek prognozu olumlama da çok önemli olsa da, hastalık bulgusu ortaya çıkmadan tanı koymak kalıtsal metabolik hastalıklardaki mortalite ve morbiditeyi azaltan en önemli adımdır. Bunu hedefleyen kalıtsal metabolik hastalıkların yenidoğan döneminde taranması konusunda tüm dünyada çok önemli adımlar atılmıştır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından kalıtsal metabolik hastalıklardan fenilketonüri ve biyotinidaz eksikliği için yenidoğan tarama programı uygulanmaktadır.

Kalıtsal metabolik hastalıklar, genellikle dinamik ve ilerleyici bir klinik seyir gösteren ve akut metabolik dekompanzasyon riski olan multisistemik bozukluklardır. Genellikle tek bir enzim, kofaktör veya yardımcı bir proteinin kısmen veya tamamen işlev kaybından kaynaklanır. Çoğunlukla otozomal resesif kalıtım gösterirler. Etkilenen biyokimyasal reaksiyonun metabolik fonksiyonuna göre farklı mekanizmalarla hastalık ortaya çıkmaktadır (1).

Sınıflama; Kalıtsal metabolik hastalıklar çok farklı klinik ve laboratuvar bulguları ile başvurmaları nedeniyle fizyopatolojilerine göre 4 grupta sınıflandırılmıştır:

- *İntoksikasyon tipi hastalıklar:* Eksik enzimin gerisinde biriken toksik metabolitler ile klinik bulgulara yol açarlar. Organik asidemiler, üre döngüsü enzim bozuklukları, şeker intoleransları, metal metabolizması hastalıkları, porfiriler ve aminoasit metabolizması hastalıkları bu gruba örnek olarak gösterilebilirler. Hastalıklar, açlık, enfeksiyon vb katabolik süreçlerde metabolik asidoz,

hiperamonemi veya ensefalopati gibi akut metabolik koma veya dekompanzasyon bulgularıyla başlayabilirler, ya da Fenilketonüride olduğu gibi kronik progresif seyir gösterebilirler.

- *Enerji metabolizmasını etkileyen hastalıklar:* Enerji ihtiyacının daha yoğun olduğu kalp ve iskelet kası, karaciğer ve/veya beyin gibi organlara ait semptomların ön planda olduğu hastalıklardır. Birden fazla organ ya da sistem tutulumu vardır. Her yaş grubunda ortaya çıkabilir. Yağ asidi oksidasyon bozuklukları yenidoğan döneminde ağır klinik bulgular verirken, uzun zincirli yağ asit oksidasyon bozuklukları adolesan çağda rabdomiyoliz atakları ile tanı alabilir. Konjenital laktik asidemiler, mitokondriyal solunum zincir, yağ asit oksidasyon ve keton metabolizması bozuklukları bu grupta yer almaktadır.
- *Kompleks molekül hastalıkları:* Kompleks moleküllerin sentez, katabolizması ya da taşınmasındaki sorunların neden olduğu farklı hücre içi organellerin etkilendiği bir grup kalıtsal metabolik hastalığı kapsamaktadır. Bulgular, kalıcı, progresif ve katabolik süreçlerden bağımsız seyir göstermektedir. Lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar, hücre içi trafik ve glikolizasyon bozuklukları bu grupta yer almaktadır. Nonimmün hidrops fetalis, dismorfî, göz, kulak-burun-boğaz, kalp, karaciğer, dalak, böbrek, iskelet sistemi, cilt ve nörolojik tutulum gibi çoklu organ ve doku tutulumuyla seyretmektedirler. Tanıları için standart metabolik testler yerine enzim analizleri ve genetik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Giderek artan sayıda hastalık için güncel olan enzim yerine koyma tedavisi (EYKT) nedeniyle artık tedavi edilebilir kalıtsal metabolik hastalıklar olarak nitelendirilmektedirler (2).
- *Nörotransmitter bozuklukları:* Monoaminler (dopamin, adrenalin, nöradrenalin vb.), glisin, gama-amino bütirik asit dâhil nörotransmitterlerin sentez veya taşınmasındaki bozuklukların neden olduğu heterojen bir kalıtsal nörometabolik bozukluk grubudur. Nörotransmitter bozuklukları herhangi bir yaşta başlayabilir ancak en sık bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. Gelişme geriliği, distoni, diskinezi, hipotoni, spastik paraparezi, korea, nöbetler ve otonomik işlev bozuklukları şeklinde klinik bulgu verebilmektedir. Nörotransmitter kusurları genellikle beyin omurilik sıvısı analizi ile saptanabilir (1,3).

Kompleks molekül hastalıkları arasında yer alan lizozomal depo hastalıkları (LDH); çoğu otozomal resesif olarak kalıtım gösteren lizozom işlevini etkileyen katabolik bozukluklar nedeni bir kalıtsal metabolik hastalık grubunu kapsamaktadır. Bu bozukluklara, lizozomal glikozidazlar, proteazlar, integral membran proteinlerini, taşıyıcılarını, enzim modifikasyon ve aktivasyonunda görevli proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar sebep olur. Lizozomal genlerdeki bu mutasyonlar, kodlanmış proteinin işlevini etkileyerek lizozomal fonksiyon bozukluğuna ve lizozom içinde anormal substrat birikimine neden olur. Sonuç olarak hücre işlevi yürütülemez ve hücre ölümü gerçekleşir. LDH'ler çok farklı klinik bulgular ile ortaya çıkabilir; Hurler hastalığında olduğu gibi dismorfizm bulguların yanı sıra, visceral organlarda büyüme (hepatosplenomegali), hematolojik anormallikler (lenfosit ve histiyositlerde substrat içeren vakuoller), iskelet sistemi tutulumuna bağlı dizostozis multipleks olarak adlandırılan kemik displazisi benzeri görünüm, santral sinir sistemi tutulumuna bağlı nörodejeneratif sorunlar, göz tutulumuna bağlı korneal ve lentiküler opasiteler, retina tutulumu, optik atrofi, glokom ve körlük gibi bulgular saptanabilmektedir. Ayrıca, kalp tutulumuna bağlı kardiyomegali, kalp kapakçıklarında kalınlaşma, aritmiler ve kalp yetmezliği olabilir. Ciltte birikime bağlı olarak anjiyokeratomlar görülebilir. Böbrek, üst solunum yolu, akciğer ve barsaklar dâhil olmak üzere başka organ ya da sistemler de etkilenebilir. Klinik bulgular intrauterin dönemden yetişkin çağa kadar geniş bir dönemde ortaya çıkabilir. 6 ay ile 10 yaş aralığında gelişimin durması ya da kazanılan becerilerin kaybında da LDH'den şüphe edilmelidir. Mukopolisakkaridozlarda olduğu gibi benzer klinik tabloya sahip bir grup lizozomal depo hastalığı söz konusu ise tanı yolculuğuna idrar glikozaminoglikan düzeyi ölçümü gibi daha genel bir tarama testi ile başlanabilir. Ardından enzim düzeylerinin analizi ve düşük saptanan enzimi kodlayan gendeki mutasyonları tanımlamak için genetik analiz yapılır. Enzim analizleri preanalitik problemlerden etkilenebileceği için infantil Pompe ve Wolman hastalığı gibi acil durumlar dışında EYKT'ne başlamak için genetik çalışma sonucu beklenmelidir. Bazı olgularda klinik bulguların daha geç olarak ortaya çıkması veya silik olması, tetkiklerin uzun sürede sonuç vermesi ve klinisyenlerin LDH'leri diğer daha sık görüldüğü düşünülen sistemik veya nörolojik sorunların ayırıcı tanısında düşünmemeleri tanı sürecini uzatabilmektedir. Yeni nesil dizi analizlerinin tanı süresini kısaltacağı düşünülmektedir. Tedavide, bir grup LDH'da eksik ya da kusurlu olan enzimin, EYKT

yoluyla yerine konulması güncel seçenektir. Ayrıca, lizozom içerisindeki istenmeyen madde birikiminin substrat indirgeme tedavisi (SİT) ile azaltılması veya şaperon tedavisi ve proteostaz modulatorleri kullanılarak kusurlu enzim işlevinin artırılması gibi tedavi seçenekleri de vardır. Tedaviye yanıt her hastalık için farklı düzeyde olmaktadır. Gen tedavileri konusundaki çalışmalar çok ümit vericidir. Çoğu LDH için özgün olmasa da semptomatik tedavi yaklaşımları da uygulanmaktadır. Bunlar arasında hastaların iskelet bozuklukları ve eklem kısıtlılıkları gibi sorunları için cihazlar, düzeltici girişimler ve fizik tedavi programları sayılabilir. Dil ve konuşma tedavileri ve işitme cihazları gibi destekler kullanarak yaşam kaliteleri ve gelişimleri de desteklenmeye çalışılmaktadır (4,5). Ek olarak, LDH'ların erken tanısı için bazı ülkelerde uygulanmaya başlanan yenidoğan tarama programları, EYKT gibi güncel ve etkili tedaviler bu hastalıklardaki mortalite ve morbiditenin azalmasına neden olmuştur. Erken tanının tedavi başarısını arttırdığının gösterilmesi ile mukopolisakkaridozlar, oligosakkaridozlar ve sfingolipidozların tarama programlarında yer alması seçeneği daha çok tartışılır hale gelmiştir. Lizozomal depo hastalıkları heterojen bir grup hastalığı içerdiği için hepsine yönelik tek bir tarama programı yoktur. Örneğin ABD'de temel olarak 29 hastalık, ek olarak 25 hastalık (ayırıcı tanı, doğrulama amaçlı) yenidoğan tarama programında yer almaktadır (2,6). Mart 2015'ten itibaren de Pompe hastalığının tarama programına dâhil edilmesi önerilmiştir.

Glikojen depo hastalıkları (GDH), glikojen yıkımı ve sentezine katılan çeşitli enzimler veya taşıyıcı proteinlerin eksiklikleri sonucu gelişen, yaklaşık 1:20,000 canlı doğumda rastlanan bir kalıtsal metabolik hastalık grubudur. Glikojen depo hastalıkları, enzim eksikliklerinin belirlendiği tarihsel sıralamaya göre numaralandırılmıştır. İlk hasta 1928 yılında tanımlanmıştır (7). Günümüzde on ikiden fazla tipi olduğu bilinmektedir. Organ tutulumları ve klinik bulgularına göre karaciğer, kas ve sistemik glikojenozları olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen Depo Hastalıkları				
Tip	İsim/Alt grup	Etkilenen Enzim/Yolak	Gen	OMIM No
0	0a	Karaciğer glikojen sentaz	<i>GYS2</i>	240600
	0b	Kas glikojen sentaz	<i>GYS1</i>	611556
I	Ia; Von Gierke	Glukoz 6-fosfataz α	<i>G6PC</i>	232220
	Ib; Von Gierke	Glukoz 6-fosfataz taşıyıcı	<i>SLC37A4</i>	232220
II	Pompe	Asid α -glukosidaz (asid maltaz)	<i>GAA</i>	232400
III	Cori/Forbes	Glikojen dal yıkıcı enzim (amilo-1-3-glukosidaz)	<i>AGL</i>	232400
IV	Andersen	Glikojen dallandırıcı enzim (amilo-1,4-1,6-transglukosidaz)	<i>GBE1</i>	232500
V	McArdle	Kas fosforilazı	<i>PYGM</i>	232600
VI	Hers	Karaciğer fosforilazı	<i>PYGL</i>	232700
VII	Tauri	Kas fosfofruktokinazı	<i>PFKM</i>	232800
IX	IXa	Fosforilaz kinaz(α 2)	<i>PHKA2</i>	306000
	IXb	Fosforilaz kinaz (β)	<i>PHKB</i>	261750
	IXc	Fosforilaz kinaz (γ)	<i>PHKG2</i>	613027
	IXd	Fosforilaz kinaz (α 1)	<i>PHKA1</i>	300559
X		Kas fosfogliserat mutaz	<i>PGAM2</i>	261670
XI	Fanconi-Bickel	Glukoz taşıyıcı protein 2 eksikliği	<i>SLC2A2</i>	227810
XII		Aldolaz A	<i>ALDOA</i>	611881
XIII		β -enolaz	<i>ENO3</i>	612932
XV		Glikojenin -1	<i>GYGI</i>	603942
Danon Hastalığı		Lizozom ilişkili membran protein 2 eksikliği	<i>LAMP2</i>	300257
Lafora Hastalığı	2A	Laforin	<i>EPM2A</i>	253780
	2B	Malin	<i>NHLRC1</i>	254780

(**Kaynak:** Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. J Endocrinol., Hicks J, Wartchow E, Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. Ultrastruct Pathol.)

Glikojen depo hastalıkları arasında, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve kardiyomiyopati ile seyreden Pompe hastalığı bir glikojen depo hastalığı olmasına rağmen birikim lizozomlarda olduğu için lizozomal depo hastalığı olarak kabul edilmektedir.

Bu tez çalışmasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda İnfan

Pompe Hastalığı tanısı ile takip edilen, ventilatör bağımlı olmayan mobil hastaların demografik özelliklerinin, enzim düzeyleri ile mutasyon analizi sonuçlarının ve enzim yerine koyma tedavisi sonrası büyüme ölçütlerinin, ekokardiyografi ve elektrokardiyogram ile kardiyak değerlendirmelerinin, gelişimsel testlerle nörolojik bulgularının, işitme testleri ile işitme fonksiyonlarının, ekstremitte kaslarının yapı ve işlevselliklerinin ölçümleri, kemik yoğunluğu ve kas kitlelerinin analizleri ile motor fonksiyonlarının ve tüm bu bileşenlerle birlikte yaşam kalitelerinin değerlendirilebilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Pompe hastalığı, ilk kez 1932 yılında, Dr. Johannes Pompe tarafından 7 aylık bir kız hastanın ani ölümü sonrası kalbinde hipertrofi olduğunun, ardından da sadece kalbinde değil tüm dokularında çok fazla miktarda glikojen vakuollerinin biriktiğinin gösterilmesiyle tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda 1 yaşından önce görülen ciddi hipotoni, hepatomegali, makroglossi ve idiyopatik kardiyomegalinin bu hastalığın klinik belirtileri olduğu rapor edilmiştir (8). Pompe hastalığı, bugüne kadar tanımlanan yaklaşık 40 lizozomal depo hastalığının ilkidir. Zaman içinde infantil formu dışında hastalığın juvenil ve erişkin formları da tanımlanmıştır (9).

Duve, 1960'ların başında hepsi asit pH'da aktif olan ve makromoleküllerde bulunan çeşitli bağları parçalayabilen farklı hidrolitik enzimleri içeren yeni bir organel olan lizozomu keşfetmiştir (9). Hers ve arkadaşları ise, asit pH'da aktif olan, glikoz ve maltozdan glikoz salgılayabilen alfa-glukozidaz enzimini tanımlamış ve bu enzim eksikliğini klasik Pompe hastalığı olan 4 bebek ile kas hastalığı olup ancak belirgin kardiyomegali saptanmayan bir başka bebekte göstermişlerdir (8,9).

Pompe hastalığı, asit alfa-glukozidaz (GAA, asit maltaz) (OMIM: #232300) enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkan bir lizozomal depo hastalığıdır (10). Literatürde ilk tanımlanan lizozomal depo hastalığı olma özelliğinin taşımaktadır. Aynı zamanda glikojen depo hastalığı tip II (GDH II) olarak da adlandırılır (9). GAA eksikliği tüm dokularda lizozom içinde glikojen birikmesine yol açar. Lizozomal GAA enzimindeki kusur, glikojen sentezini veya enerji üretiminin düzenlenmesini etkileyen diğer GDH'lerin aksine glikojen yıkımını etkiler. Depolanan glikojen normal yapıdadır (11).

2.2. Epidemiyoloji

Pompe hastalığına, beyaz ırkta yaklaşık 1:40,000 canlı doğumda rastlanmaktadır (9). Avusturya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan yenidoğan tarama çalışmalarında erken başlangıçlı form için 1: 8684, geç başlangıçlı form için 1:21,979 sıklığı bulunmuştur (12,13) (Tablo 2).

Tablo 2. Dünyada Pompe Hastalığı Sıklığı

Popülasyon	İnsidans	Kaynak
Afrikan Amerikanlar	1:14,000 ¹	Hirschhorn & Reuser (2001)
Hollanda	1:40,000 (tüm tipler)	Ausems ve ark. (1999), Poorthuis ve ark. (1999)
	1:138,000 (infantil tip)	
	1:57,000 (erişkin tip)	
ABD	1:40,000 ¹	Martiniuk ve ark. (1998)
Güney Çin/Tayvan	1:50,000	Lin ve ark. (1987)
Avrupa	1:100,000 (infantil tip)	Martiniuk ve ark. (1998)
	1:60,000 (erişkin tip)	
Avustralya	1:145,000	Meikle ve ark (1999)
Portekiz	1:600,000	Pinto ve ark (2004)

¹ Tüm Pompe fenotipleri
(Kaynak: Leslie N, Bailey L. Pompe Disease, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261>
Erişim: 16.01.2020.)

Hastalığın sıklığı etnik özellikler, çevresel faktörler ve akraba evliliği oranlarına göre değişebilmektedir. Ülkemizde Pompe hastalığının sıklığı ile ilgili kesin bir veri yoktur. 2018 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na göre akraba evliliği sıklığı %23,5'tir. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Doğu Akdeniz, Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde yaşayan kalıtsal metabolik hastalık tanı/şüpheli hastalara hizmet vermektedir. Bu bölgelerde akraba evliliği oranı %42,5'e kadar yükselmektedir (14). Coğrafi konum nedeniyle daha fazla mülteci barındıran bölgemizde bu durum sayılar net olarak bilinmese de kalıtsal metabolik hastalıkların oranının artmasına neden olmuştur.

2.3. Patogenezi

Lizozom, düşük pH'da α -1,4 ve α -1,6 glukozidik bağları hidrolize etmek için GAA'ya ihtiyaç duyar. Enzim eksikliği lizozom içinde ve sitoplazmada glikojen birikimine neden olur (15). Enzim eksikliği lizozomlarla birlikte, lizozomlara bağlı vezikül sistemlerine de uzanarak bu organellerdeki glikoz taşıyıcı tip 4 gibi reseptörleri de etkileyebilir (16). Lizozom içinde glikojen birikiminin tüm dokularda olmasına rağmen, bulgular genellikle kalp ve iskelet kasında daha yoğun olmaktadır. Enzim düzeyi ile mutasyon türü yakından ilişkilidir. Infantil başlangıçlı tipte enzim aktivitesi hiç saptanamaz ya da minimaldir, geç başlangıçlı tipte ise değişen oranlarda azalmıştır (17).

GAA enzimi, endoplazmik retikulumda (ER) posttranslasyonel değişikliklere maruz kaldıktan sonra 110 kDa'lık bir öncü enzim olarak sentezlenir. ER'deki bu glikozilasyon ve katlanma, enzimin golgi aygıtına taşınması için çok önemlidir. Mannoz 6-fosfat gruplarının eklenmesi sonrasında golgiden ayrılan endozomlarda bulunan mannoz 6-fosfat reseptörleriyle yakalanır. Enzim lizozom içerisine verilirken reseptörlerden ayrılır. Lizozom yolunda, enzim hem amino ucunda hem de karboksil ucunda proteoliz ile aktive edilir (8).

Kas hasarının oluşumu miyofibriller arasındaki boşlukta glikojen birikimi, lizozomlarının yapısının bozulması ve miyofibrillerin yer değiştirmesine bağlansa da bütün mekanizmayı açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Çünkü bu hipotezde lizozomlarda metabolize edilememiş substratların birikmesi sonucu ortaya çıkabilecek diğer olaylar dikkate alınmamıştır. Son zamanlarda otofaji, kalsiyum homeostazı, oksitadif stres ve mitokondriyal anormallikler gibi bir dizi patolojik mekanizmaların da Pompe hastalığının patogeneğinde rol oynadığı anlaşılmıştır. Pompe hastalığında özellikle makro-otofajinin düzensiz olduğu saptanmıştır. Yetişkin Pompe hastalarında yapılan incelemelerde otofajinin gerçekleştiği otofagozomlarda sorun olduğu ve hücre yenilenmesinin yetersiz kaldığı görülmüştür. Ayrıca hücre içi geri dönüşüm mekanizmasının yetersiz çalışmasının EYKT alan hastalarda iskelet kaslarındaki düzelmenin sınırlı ya da yetersiz olmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Bozulmuş otofaji, mitokondriyal anormalliklerle de ilişkilidir. Kalsiyum homeostazındaki bozulma ve mitokondriyal membran potansiyelinde azalma, mitokondride aşırı kalsiyum birikimi, reaktif oksijen radikallerinde artışa ve mitokondriyal düzensizlikte yoğunlaşmaya neden olmaktadır. Hem mitokondriyal düzensizliğin artması hem de otofaji mekanizmasının bozulması kısır döngüye yol açarak hücre yapısında kalıcı hasara yol açmaktadır (8).

2.4. Genetik

Otozomal resesif olarak kalıtılan Pompe hastalığı, kromozom 17q25.3'de yer alan GAA genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığa neden olan 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir(18). Gen sekanslama ile patojenik mutasyon saptanamadığında delesyon/duplikasyon analizi yapılmalıdır. Genotipin belirlenmesi belirli oranda fenotipin belirlenmesine yardımcı olmaktadır (19).

2.5. Klinik Bulgular

Asit alfa-glukozidaz eksikliği, başlangıç yaşı, organ tutulumları ve hastalığın şiddetine göre farklı formlarda görülebilmektedir. Semptomların başlama zamanı ve kardiyomiyopati varlığı veya yokluğuna bağlı olarak iki geniş alt tipe ayrılır. Klasik infantil başlangıçlı Pompe hastalığı (İPH) olarak adlandırılan en şiddetli form olup klinik bulgular 12 aydan önce başlar. Hızla ilerleyen hipertrofik kardiyomiyopati, sol ventrikül çıkımında obstrüksiyon, hipotoni, kas güçsüzlüğü, solunum sıkıntısı ve solunum çabasında ilerleyici kayıp ile karakterizedir. Solunum güçlüğü, beslenme problemleri ve makroglossi yaygın belirtilerdir. Motor gelişim önemli ölçüde gecikmiştir ve dönme, oturma veya ayakta durma gibi becerilere genellikle ulaşamaz. Tedavi edilmeyen hastaların çok küçük bir yüzdesi 1 yaşından sonra hayatta kalabilir. Ölüm genellikle kalp ve solunum yetmezliğinden kaynaklanmaktadır (8).

Yaşamın ilk yılında benzer klinik başlangıç bulgularına neden olan, ancak daha az şiddette kardiyomiyopati (sol ventrikül çıkım obstrüksiyonu olmadan) olan bir alt gruba klasik olmayan (non-klasik) Pompe hastalığı denilmektedir. Tedavi edilmezse ciddi kas güçsüzlüğü ve erken çocukluk döneminde solunum yetmezliğine yol açmaktadır (8,20).

Daha hafif seyreden geç başlangıçlı Pompe hastalığı (GBPH) 12 aydan sonra herhangi bir zaman diliminde bulgu verebilir ve genellikle önemli bir kardiyak tutulumuna neden olmaz. GBPH hastaları sıklıkla proksimal ekstremitte miyopatisine ait semptomlar ile başvururlar. Semptomların ilerlemesi İPH'ye göre daha yavaş olmakla beraber, sonuçta kas güçsüzlüğüne, tekerlekli sandalyeye bağımlı olmaya ve diyafram kasının tutulumuna bağlı solunum yetmezliğine yol açar. Fiziksel aktivite sırasında "akranlarından geri kalma-ayak uyduramama" öyküsü gençlerde ve yetişkinlerde tanıya yardımcı olabilir. EYKT ile artan hasta deneyimi ve yaşam süresi bu hastalarda başka semptomların da olduğunu ortaya koymuştur. Dizatri, disfaji, gastroözofagial reflü, kabızlık, osteoporoz, skolyoz, uyku apnesi, baziller arter ve asendan aort olmak üzere damarlarda dilatasyon, nöropati ve işitme kaybı bunlar arasında sayılabilir. Bu bulgular ayrıca Pompe hastalığının multisistemik tutulumuna da dikkat çekmektedir (8,21–23).

Juvenil Pompe hastalığı, motor gelişimde gerilik, hipotoni, kalça ve gövde kaslarında zayıflık ile seyretmektedir. Bu tipte belirgin kardiyak bulgu yoktur. Kas

tutulum bulguları ilerleyen yaşla beraber artmakta ve hastalar genellikle 20-30'lu yaşlarda solunum yetmezliği ile kaybedilmektedirler (2).

Erişkin tipte hastalar genellikle ilerleyici proksimal kas (özellikle kalça fleksörleri) güçsüzlüğü ile başvururlar (21). Kalp ve karaciğer tutulumu beklenmez. Zamanla kalça, bel ve diyafram kaslarındaki tutulum, yürüme güçlüğü ve solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Diğer bulgular diyafram paralizi, lingual güçsüzlük, pitoz, baziller arter ve asendan aort olmak üzere damarlarda dilatasyon, yutma güçlüğü, gastroözofagial reflü ve kabızlık gibi gastrointestinal belirtilerdir (23,24).

İBPH en ağır klinik tabloyla ortaya çıkmaktadır. Hastalar genellikle doğumda normal olup, bulgular hemen yaşamın ilk birkaç ayında fark edilmektedir. Belirgin aksiyel hipotoni, yaygın kas güçsüzlüğü ve hiporefleksiye eşlik eden makroglossi görülmektedir. Hipotoni şiddetine bağlı olarak “floppy infant” bulgusu görülebilir (Şekil 1). Hastaların bilişsel gelişimleri büyük ölçüde normal olup, bilişsel yetersizlik oranı genel popülasyondan farklı saptanmamıştır (9). Kalp ileri derecede büyüktür. Genellikle üfürüm duyulmaz. Kardiyomiyopati genellikle hipertrofik tiptedir. Septumda ciddi bir kalınlaşma ile “asimetrik hipertrofi” ya da sol ve sağ kalbin hem septum hem de serbest duvarlarında kalınlaşma ile “konstanrik hipertrofi” görülebilmektedir. Septal hipertrofi çok belirgin olduğunda sol ventrikül çıkışında tıkanıklık görülebilir ve buna olguların %30’unda rastlanabilmektedir. Hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon görülebilir. Glikojen depolanması sadece kardiyak miyositlerde olmamakta, Pompe hastalığında meydana gelen klasik elektrokardiyogram anormalliklerine neden olan atriyoventriküler nod ve his demetlerinde de depolanma görülmektedir. Sonuç olarak, preeksitasyon paternleri (kısa PR ve Delta dalgası), Wolf Parkinson White sendromu, atriyoventriküler blok gibi aritmiler ortaya çıkabilmektedir (25).

Tablo 3. İnfantil tip Pompe Hastalığında Semptom Görülme Sıklığı

Klinik Bulgu	Görülme Sıklığı
Kardiyomegali	%92-%100
Sol ventrikül hipertrofisi	%83-%100
Hipotoni/Kas güçsüzlüğü	%52-%96
Normal bilinç	%95
Kardiyomiyopati	%88
Hepatomegali	%29-%90
Solunum güçlüğü	%41-%78
Hırıltı	%46-%75
Dil büyüklüğü	%29-%62
Beslenme güçlüğü	%57
Gelişme geriliği	%53
Derin tendon refleksi yokluğu	%33-%35

(Kaynak: Hirschhorn & Reuser [2001], van den Hout et al [2003])

Pompe hastalığında metabolik dekompanzasyon bulguları beklenmez. Beslenme güçlüğü, yüzdeki hipotoni, makroglossi veya yutma kaslarındaki becerisizlikten kaynaklanır (Tablo 3). Kardiyak yetmezlik gelişmediğinde karaciğer boyutları genellikle normaldir. Hastalara enzim yerine koyma tedavisi başlanılmazsa, olgular çoğunlukla kalp-solunum yetmezliği, alt solunum yolu enfeksiyonları ve aspirasyon nedeniyle bir yaş civarında kaybedilmektedir.



Şekil 1. Hipotonik postür ve yüz görünümü (Kaynak: Hirschhorn & Reuser [2001])

İPH'nin daha hafif bir şekli klasik olmayan form olarak adlandırılmaktadır. Kas güçsüzlüğünün hem ön planda hem de ilk bulgu olabildiği bir tabloya yol açmaktadır (2,20,26,27). Yaşamın ilk 6 ayında kas semptomları başlayan hastalar, kardiyomegali

olmadan da başvurumaktadırlar. Hastalığın başlangıç yaşı geciktikçe kardiyak tutulum oranı da azalmaktadır. Bu nedenle hastaların tanıları sıklıkla musküler distrofilerin de dâhil olduğu kas hastalıklarıyla karışabilmektedir. Bu formda karaciğer ve dil büyüklüğüne daha az oranda rastlanmaktadır. İskelet kası semptomlarının baskın olduğu klasik olmayan tipte hastaların bir kısmı 1 yaşından önce kaybedilirken, 2 yaşın üzerinde hayatta kalan hastalar da bildirilmiştir (9).

Pompe hastalarının işitme kayıpları olabileceği de bildirilmiştir. Ancak, işitme kaybının santral sinir sisteminin tutulumu ile ilgili olup olmadığı ya da EYKT'nin işitme üzerine nasıl etki ettiği konuları tam olarak çözüme kavuşmamıştır. İşitme kayıplarının, sık orta kulak enfeksiyonları, ototoksik ilaç kullanımı ya da sensörinöral tipte etkilenmeye bağlı olabileceği bildirilmiştir (28,29). Ayrıca, bu hastalarda yarık damak-dudak gibi gelişimsel sorunlar ve vasküler anomaliler de bildirilmiştir (9).

2.6. Tanı

Ağır hipotoni, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve kalp yetmezliği gibi klinik bulgular saptanan olgularda GAA eksikliği mutlaka düşünülmelidir. Rutin biyokimyasal incelemede; kreatinkinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz yükseklikleri yaygın olarak görülür. CK infantil başlangıçlılarda 10 kata kadar artış gösterebilir. Geç başlangıçlılarda daha düşük seviyelerde artış saptanabilir veya normal sınırlarda olabilir (9).

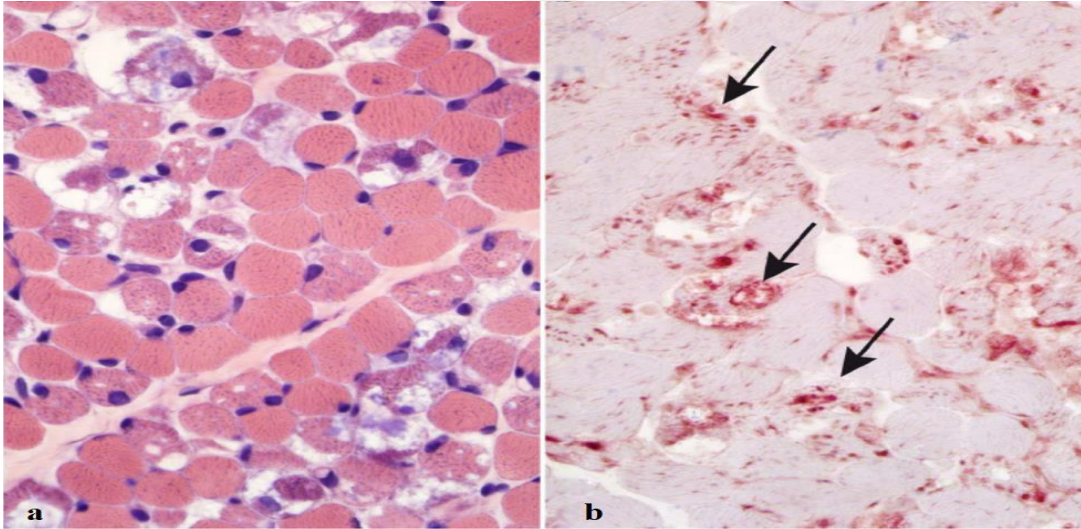
Elektrokardiyogram (EKG), GAA eksikliğine özgü olmasa da, biventriküler hipertrofiyi düşündüren ve tüm derivasyonlarda görülebilen dev QRS kompleksleri ile kısa bir PR aralığına neden olabilmektedir. Ekokardiyografi, hipertrofik kardiyomiyopati için bilgi sağlamaktadır. Sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı ve şiddetli hipertrofiye bağlı sol ventrikül boşluğunda azalma görülebilir. Sol ventrikül hipertrofisi nedeniyle diyastolik fonksiyon da bozulmaktadır (30).

Solunum fonksiyon testinde zorlu vital kapasite (FVC) yetişkinlerde tipik olarak azalır. Ancak infantil hastalarda uyum zorluğu nedeniyle uygulanması zordur.

Bilgisayarlı tomografiler ve manyetik rezonans görüntülemeler (MRG) yüksek glikojen içeriğine sahip kasların tutulumunun belirlenmesine yardımcı olarak biyopsi için yol gösterebilmektedir (9).

Ekstremitte proksimalinde ilerleyici kas güçsüzlüğü olan çocuk ve yetişkinlerde de geç başlangıçlı GAA eksikliğinden şüphelenilmelidir. Elektromiyelografi (EMG) karakteristik bulguları saptayabilir. Bazen çok sayıda miyotonik ve kompleks tekrarlayan deşarjlar görülebilir. Paraspinal kaslardaki miyopatik deşarjlar tanı için karakteristiktir (31). Motor ve duyu sinirleri için iletim süreleri normaldir

Kas biyopsi, Periyodik asit-Schiff (PAS) ile boyanan glikojen ve lizozomal asit fosfataz ile boyanan vakuollerin varlığı gösterir. İnfantil başlangıçlı hastalarda vakuoller ayrıca asit münin veya glikolipit içerir. Artan glikojen, vakuollerin yanı sıra serbestçe dağılmış olarak da görülür. Glikojen içeriğinde on katın üzerinde bir artış vardır. Geç başlangıçlı hastalarda kas patolojisi geniş bir varyasyon gösterir. Bazı kaslar normal ya da atrofik saptanabilmektedir. Vakuolizasyon etkilenen kaslarda daha yaygındır (9).



Şekil 2. Kas biyopsisinde glikojen birikimi. A. Hemotoksilen-eozin boyama ile geniş vakuoller.

B. Asit fosfataz ile boyanan lizozomal vakuoller (Kaynak: Kilimann MW, Oldfors A. Glycogen pathways in disease: new developments in a classical field of medical genetics. J Inherit Metab Dis. 2015 May;38(3):483–7)

2.7. Patoloji

Klasik infantil başlangıçlı hastalarda glikojen birikimleri büyük ölçüde lizozom içerisinde olmakla birlikte sitoplazmada da görülebilmektedir. Düz kaslar, endotelial hücreler, böbrek, lenfosit, göz (iris ve retinadaki pigmentli hücreler), deri fibroblastları dâhil olmak üzere birçok farklı dokuda da glikojen birikimi de vardır. Sinir sistemindeki glikojen birikimi omurilik ve beyin sapında daha belirgindir. Kortikal nöronlar göreceli

olarak korunmuştur. Glikojen birikimi Schwann hücreleri, spinal nöronlar, miyenterik pleksus, astrositler, oligodentrogia ve endotel hücrelerinde belirgindir (32). Erişkin başlangıçlı tipte iskelet kası dışındaki dokularda normal ya da minimal düzeyde glikojen birikimi vardır. Glikojen içeriği karaciğerde normal sınırlardadır. Aynı hastanın farklı kaslarında değişken derecelerde glikojen birikimi olabilir (33).

GAA eksikliği olan hastalarda idrarda glukoztetrasakkarit (Glc(4)) düzeyi yükselir. Bu tanı testlerine yardımcı olarak kullanılabilir. EYKT alan hastaların tedavinin izlenmesi için de yararlıdır (22).

GAA enzim aktivitesi lökositlerde veya kuru kan örneklerinde ölçülebilir. Kan örnekleriyle yapılan enzim çalışmalarında akarbozun eklenmesi, granülositlerde bulunan alfa-glukozidazın karışmasını engelleyerek testin duyarlılığı artırmaktadır(34). GAA enzim aktivitesinin analizi, GAA eksikliğinin tüm formlarının tanısı için güvenilir bir yöntemdir (35). Başka bir dokudan (deri fibroblastı veya kas dokusu) GAA aktivitesinin ölçümü, kan örneği ile yapılan tetkik başarısız olduğunda faydalı olabilir. GAA enzim aktivitesi ne kadar düşükse, hastalığın başlangıç yaşı da o kadar erken ve klinik o oranda ağırdır (36).

Genetik çalışma ile mutasyon analizi, biyopsi gibi invazif işlemleri önlediği, genotip-fenotip ilişkisi konusunda bilgi sağlayabildiği ve tanıyı kesinleştirdiği için şartlar uygunsa mutlaka yapılmalıdır(34). GAA geninde iki patojenik mutasyonun homozigot veya birleşik heterozigot olarak saptanması tanı koydurucudur.

2.8. Ayırıcı Tanı

GAA eksikliğinde ayırıcı tanı semptomların başlangıç yaşına göre yapılmalıdır. Pompe hastalığı gibi CK yüksekliği yapan, mitokondriyal hastalıklar, organik asidemiler, yağ asit oksidasyon ve solunum zincir bozukluklarından genellikle yüksek CK değerlerine eşlik eden hipoglisemi, laktik ya da metabolik asidoz gibi metabolik bozukluklarının olmaması ile ayırt edilir.

Klasik infantil tip hipertrofik kardiyomiyopati ayırıcı tanısında;

- Lizozom ilişkili membran protein 2 eksikliği, Danon hastalığı akla gelmelidir.
- Hipertrofik kardiyomiyopati ile birlikte nonketotik hipoglisemi olması yağ asidi oksidasyon bozukluklarını düşündürür.

- Hipotoni, kardiyomiyopati, hepatomegali ve nöbetlerin olduğu tabloda mitokondriyal hastalıklar ayırıcı tanıda olmalıdır.
- Kardiyomiyopati olmadan hipotoni varlığında ayırıcı tanıda spinal musküler atrofi ve Werdnig-Hoffmann olabilir.

Geç başlangıçlı tipte hipotoni ayırıcı tanısında;

- Glikojen depo hastalığı tip V ve VI (McArdle ve Hers hastalığı)
- Duchenne ve Becker Musküler Distrofileri düşünülmelidir.

2.9. Doğal Seyir

Klasik infantil form eğer tedavi verilmezse ilk 1-2 yıl içerisinde kalp yetmezliği veya solunum yetmezliği ile ölüme neden olur (27,37). Kardiyomiyopatinin daha hafif olduğu hastalarda sağ kalım süresi artabilir (38,39). Geç başlangıçlı tipte hastalığın ilerleme hızı çok değişkendir. Hastalığın şiddeti hastanın yaşından çok hastalığın süresiyle ilişkilidir (40). Juvenil ve geç başlangıçlı tipte ölüm genellikle solunum kaslarının etkilenmesi ve solunum yetmezliği ile olmaktadır.

2.10. Tedavi

2.10.1. Enzim Yerine Koyma Tedavisi

GAA eksikliğinin birincil tedavisi “Alglukozidaz Alfa” ile enzim yerine koyma tedavisidir. Standart protokol her iki haftada bir 20-40 mg/kg dozunda intravenöz enzim infüzyonudur. Başlangıç tedavisine cevabı zayıf olanlarda tedavi haftada bir 20 mg/kg olarak düzenlenebilir. Haftada bir 40 mg/kg ve daha yüksek dozlar araştırma aşamasındadır. EYKT’nin doz dışında uygulama sıklığı konusunda da çalışmalar yapılmaktadır. Toplam dozun haftada 2-3 doza bölünmüş olarak verilmesi, yani daha sık uygulanan tedavilerle ilgili uygulamalar da bildirilmektedir (41). Alglukozidaz Alfa, öncelikle Çin Hamster overyan hücrelerinden üretilmiş olup, 2006 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almıştır. 2010 yılında ikinci bir rekombinant Alglukozidaz Alfa enzimi üretilerek FDA’dan onay alınmış ve 2014 yılında erken başlangıçlı tip de dâhil olmak üzere tüm hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (42).

Tedavi ve hastaların izlemi metabolizma uzmanı liderliğinde multidisipliner olarak yapılmalıdır. Bu ekip içerisinde nörolog, kardiyolog, fizik tedavi ve rehabilitasyon,

göğüs hastalıkları ve diyet uzmanları ile konuşma terapisti de yer almalıdır. Hastalığın şiddetine göre hastalar solunum desteğine değişken düzeyde ihtiyaç duyabilir. Bazı hastalara gece boyu invazif olmayan solunum destekleri fayda sağlayabilir. Proteinden zengin beslenme ve egzersiz tedavileri kas işlevlerinde bir miktar olumlu etki sağlayabilmektedir.

İnfanıl başlangıçlı GAA eksikliğinde, enzim yerine koyma tedavisi ile kalp ve iskelet kası fonksiyonlarında iyileşme, ventilatör desteği ihtiyacında azalma ve sağ kalım süresinde kısa ve uzun süreli iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir. EYKT'nin geç başlangıçlı tip hastalığı olanlarda sağ kalımı arttırdığı, yorgunluğu azalttığı ve günlük yaşama katılım ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (8).

CRIM (cross-reactive immunologic material – çapraz reaktif immünolojik materyal) durumu tedaviye yanıtı etkileyen faktörlerden biridir. GAA eksikliği olan hastaların çoğunda kalıntı düzeyinde de olsa GAA üretimi vardır. Endojen GAA üretimi CRIM pozitif olarak tanımlanmaktadır. Hiç endojen GAA üretimi olmaması durumunda CRIM negatif olarak adlandırılır. CRIM negatif hastalar EYKT sonrasında daha güçlü immünolojik yanıt oluşmakta, bu da EYKT'ye yanıtı dolayısıyla da prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. CRIM negatifliği, artmış mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (43,44). Bu durum, GAA'ya karşı gelişmiş olan anti-GAA antikorlarının tedaviye yanıtı azaltabileceğini de düşündürmektedir (45). Anti-GAA antikorlarının temizlenmesi için farklı tedavi protokolleri denenmekte, fakat tekrar antikor gelişimi olduğu için klinik bulguların önemli ölçüde etkilemediği bildirilmektedir (46,47).

2.10.2. Enzim Yerine Koyma Tedavisinin Komplikasyonları

Alglukozidaz Alfa infüzyonun yan etkileri arasında şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları, ani kardiyovasküler yetmezlik ve diğer infüzyon reaksiyonları bulunmaktadır. Döküntü, eritem, kaşıntı, kusma ve hipertansiyon gibi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar da gelişebilir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonları azaltmak için premedikasyon (anti-histaminik ve/veya steroid) tedavileri uygulanabilir ve/veya infüzyon süresi arttırılabilir. Pnömotoraks, şiddetli amfizem ve trakeal kanama gibi ölümle sonuçlanan nadir fakat önemli reaksiyonlar da bildirilmiştir (48,49). Hastaların tedavi süreçlerini kolaylaştırmak için port yerleştirme operasyonları yapılmaktadır. Bu işlemlere bağlı

tromboz ve enfeksiyon riskinde artış olmaktadır (50). Literatürde EYKT sırasında nefrotik sendrom gelişen ve doz azaltımı yapıldıktan sonra nefrotik sendromun düzeldiği bir olgu da bildirilmiştir (51).

2.10.3. Destekleyici Tedaviler

Egzersiz tedavileri ile solunum fizyolojisi desteklenerek ventilatöre bağımlılıkta azalmalar bildirilmiştir (52). Bu hastalarda iskelet kası zayıfladığı gibi diyafram kasında da güçsüzlük vardır. Hastaların vital kapasitelerinde azalma, dispne hatta dispne olmadan hipoventilasyon bulguları görülebilmektedir. Solunum yetmezliği olan hastalarda geceleri noninvazif mekanik ventilatör uygulamalarının uyku bozukluğunu, gündüz uyku hali ve yorgunluğunu kısmen iyileştirdiği gösterilmiştir (53).

Yüksek protein ve düşük karbonhidratlı beslenme ile solunum fonksiyonlarında ve CK düzeyinde değişiklik olmadan kas fonksiyonlarındaki bozulmanın yavaşlatabildiği görülmüştür (54).

Pompe hastalarının bakımının bir başka bileşeni de rehabilitasyon hizmetleridir. Buradaki amaç motor fonksiyonları korumak, hastanın normal yaşamsal ve günlük işlevlerini yerine getirebilmesini sağlamak, kontraktür gelişimi gibi ikincil komplikasyonları önlemek ve mevcut motor fonksiyonları en üst düzeye çıkarmaya yardımcı olmak için destek ve donanım kullanımıdır (55). Ancak, Pompe hastaları için kas güçlendirme ile ilgili bir kılavuz bulunmamaktadır. Aerobik ve submaksimal egzersizin önemli olduğu gösterilmiştir. Hastalar aşırı yorgunluktan kaçınılmalıdır (56).

2.10.4. Deneysel Tedaviler

Gen tedavi çalışmaları devam etmektedir. Gen tedavisi, transgen olarak kabul edilen bir genin fonksiyonel bir kopyasının, hastanın kendi genomu içinde barındırılan genin mutasyona uğramış kopyasını değiştirmeden veya çıkarmadan hastanın dokusuna transgenin viral bir vektör yardımıyla verilmesi esasına dayanmaktadır. Adeno-ilişkili virüsler ve retrovirüslerin kullanıldığı ilk çalışmalar, Pompe hastalığı için gen tedavisinin uygulanabilirliğini göstermiştir. Pompe hastaları için ana strateji GAA enzimini üreten kasların hedeflenmesidir. Vektör olarak kullanılan adeno-ilişkili virüslerin yarattığı bağışıklık yanıtı, uygulanan tedavinin sadece enjekte edilen kasta sınırlı kalması, buna karşın glikojen birikiminin sadece kaslarda değil santral sinir sisteminde olması ve bunun

da motor fonksiyonlar üzerinde etkili olması, viral genomun onkogenik genleri uyarması gibi sorunlar nedeniyle tedaviler halen deneysel aşamadır. Ayrıca sadece kasta bulunan GAA enzimini değil, karaciğerde hepatositler tarafından üretilen GAA'yı da artırabilecek tedaviler denenmektedir (8).

EYKT ile gen tedavisi karşılaştırıldığında, gen tedavisinin avantajları daha kolay uygulanabilirliği ve maliyetinin daha düşük olması, muhtemelen tek bir tedavi ile ömür boyu düzelmenin sağlanmasıdır. EYKT ile tüm tedavi boyunca her seferinde 6-8 saat boyunca infüzyon alınması hem hastanın hem de hasta yakınlarının yaşam kalitesini azaltmaktadır.

EYKT'nin yanında miyopati gelişimini yavaşlatmak için albuterol tedavisi denenmektedir. Sağlıklı bireylerde ve kas distrofisi olan hastalarda kas kütlelerini ve kas gücünü artırmak için kullanılan beta-2 adrenerjik agonistlerin (özellikle albuterol) Pompe hastalarında mannoz-6 fosfat reseptörü üzerinden GAA etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (57).

2.11. Pompe Hastalığının Komplikasyonları

EYKT alan hastalarda sağ kalım süresinin belirgin olarak artmasıyla birlikte, yüz kaslarında güçsüzlük, konuşma bozuklukları, yutma güçlükleri, obstrüktif uyku apnesi, santral hipoventilasyon, erken puberte ve asemptomatik atravmatik kırıklar gibi komplikasyonlar daha fazla oranda görülmeye başlamıştır. Bilişsel gelişim normal ya da hafif gecikmeli olarak devam etmektedir. Gelişimdeki gecikme, özellikle motor fonksiyonların gecikmesinden kaynaklanmaktadır (58–62).

2.12. Prognoz

Enzim yerine koyma tedavisinin güncel olarak hastalara uygulanmaya başlanmasından itibaren, hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı infantil Pompe hastalığında klinik seyir ve sağ kalımda anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Yenidoğan tarama programı veya aile öyküsü ile erken EYKT başlanan hastaların prognozlarının çok daha iyi olduğu bildirilmiştir (6,8,13,63,64). Infantil başlangıçlı Pompe hastalarında EYKT ile sağkalım ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme olmasına rağmen, artan yaşla birlikte ilerleyici periventriküler beyaz cevher anormallikleri gelişebilmekte ve nöropsikolojik gelişim etkilenebilmektedir (65). Geç başlangıçlı hastalığı olanlarda

yapılan çalışmalar tanı anından sonraki beş yıllık sağ kalım %95'ten, tanıdan sonraki 30 yıl içinde %40'a gerilediği gösterilmiştir (47). 8 yıllık EYKT ile yaklaşık 1 yıl yaşam süresi kazanımı olduğu saptanmıştır. EYKT ile CK düzeylerinde iyileşme, motor performans ve solunum fonksiyonlarda kazanımlar elde edilmiştir (66). Solunum fonksiyonlarının yakından takip edilmesi ventilasyon desteği ve tekerlekli sandalye ihtiyaı zamanının da tahmin edilmesine yardımcı olabilmektedir (67).

2.13. Yenidoğan Tarama Programı ile Pompe Hastalığının Taraması

Bazı lkelerde Pompe hastalığı için yenidoğan tarama programı uygulanmaktadır. ABD'de 2015 yılından itibaren bazı eyaletlerde Pompe hastalığı yenidoğan tarama programı kapsamına alınmıştır. Pompe hastalığı için yenidoğan taraması florometrik, dijital mikrofluid ve tandem masss pektrometri yöntemleri ile gerçekleştirilmektedir (12,63,68). Daha erken tanı koyulabilmesi ve enzim yerine koyma tedavisi mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır.

2.14. Prenatal Tanı

Ailede bilinen bir mutasyon varsa prenatal tanı için DNA analizi yapılabilir. Genetik analiz yapılmamış ise, koriyonik villus rneklemesinde ya da amniyosit kültürlerinde GAA aktivitesi ölçülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda Kasım 2009-Nisan 2020 tarihleri arasında infantil Pompe hastalığı tanısı ile takip edilerek, yaşayan 25 hasta seçildi. Bunlar arasından bir hasta ventilatör bağımlıydı. Dâhil edilme kriterlerini karşılayan 24 hastadan 22'si çalışmaya alındı. 2 hasta pandemi nedeniyle çalışmaya katılamadı.

Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

- Infantil Pompe hastalığı tanısı almak
- Mekanik ventilatöre bağımlı olmamak
- Mobilize olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Mekanik ventilatöre bağımlı olmak
- EYKT almamak
- Mobilize olmamak

Hastalar öncelikle bulguların başlama yaşına göre sınıflandırılarak, 6 ay altında bulguları başlayan hastalar klasik tip İPH, 12 ay sonrasında bulguları başlayan hastalar klasik olmayan İPH olarak ayrıldı. Altı ile 12 ay arasında bulguları başlayan hastaların kalp bulguları değerlendirilerek klasik veya klasik olmayan gruba dâhil edildi.

3.2. Verilerin Toplanması

Tüm olgular aynı hekim tarafından değerlendirildi. Bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra hastaların demografik verileri, aile öyküleri, başvuru yakınmaları, başvuru anındaki büyüme ölçütleri (ağırlık, boy, baş çevresi), fizik muayene bulguları ve kardiyolojik değerlendirmeleri kaydedildi. Ayrıca, laboratuvar sonuçları, enzim düzeyleri ve mutasyon analizi sonuçları ile EYKT başlama yaşı, dozu ve tedavi süreleri de veri toplama formuna kaydedildi. Hastaların sistemik muayeneleri ile birlikte, kas gücü, miyopatik yüz varlığı, konuşma durumu ve dil büyüklüğü değerlendirildi. Yutma

disfonksiyonu ve gastroözefagial reflü bulguları açısından EYKT öncesi ve sonrasındaki semptomlar ve değişimleri sorgulandı.

3.2.1. Kreatin Kinaz Ölçümü

Kreatinin kinaz beyin, kalp ve iskelet kasında yüksek konsantrasyonda bulunur. İki alt üiteden oluşan bir dimer yapıya sahiptir. Monomerler B (brain-beyin) ve M (muscle-kas) olarak adlandırılır. CK-MM daha çok iskelet ve kalp kasında, CK-BB beyin, akciğer, mesane, uterus ve prostat bezinde, CK-MB ise daha çok kalp ve iskelet kaslarında bulunmaktadır. Kreatinin kinaz aktivitesi çizgili kas, beyin ve kalp kasında fazladır. Karaciğer ve eritrositlerde hemen hiç enzim aktivitesi bulunmamaktadır. Serum CK düzeyi kas hasarında, travmada, musküler distrofilere ve kas yapım-yıkımının hızlı olduğu durumlarda yükselmektedir. Pompe hastalığında CK düzeyi 1,5 ile 10 kat arasında artış göstermektedir(69). Hastalarımızın CK düzeyleri periferik venöz kandan çalışıldı ve 28 – 204 U/L arasındaki değerler normal kabul edildi.

3.2.2. Alfa-Glukozidaz Enzim Aktivitesi Ölçümü

Alfa-glukozidaz enzim düzey tayini florimetrik ölçüm ile yapılmaktadır. Hastadan numune alındıktan sonra lökosit homojenatı beyaz florimetrik plate içerisine pipetlenir. Substrat-inhibitör karışımı eklenip, karıştırılır ve 1 saat boyunca 37°C’de inkübe edilir. Florimetre ile ölçüm yapılarak enzim düzeyi belirlenir. Sonuçlar normal sınırlar ile karşılaştırılarak enzim eksiklikleri belirlenir (70).

3.2.3. Moleküler Analiz

Hastaların mutasyon tayini için yeni nesil dizi analizi yapılmıştır. Bu çalışmada MiSeq (Illumina, San Diego, CA) sistemi kullanılmış ve hedefe yönelik dizileme (Targeted resequencing) yöntemi uygulanmıştır. Analiz tamamlandığında MiSeq Reporter analysis yazılımı otomatik olarak uygulamaya girmekte ve ikincil analizlere başlamaktadır. Bu sayede elde edilen diziler, veri tabanlarına kayıtlı referans olarak kabul edilen diziler ile karşılaştırılmaktadır. Program referans diziden farklı olan noktaları işaretlemekte, bu dizi farklılıkları raporlandırma sırasında hastalık nedeni olan ve olmayan değişiklikler olarak tıbbi genetik uzmanı değerlendirmesini takiben sınıflandırılmaktadır. Bu değişikliklerin mutasyon olup olmadığı, yani hastalık nedeni

olup olmadığının değerlendirilmesi aşağıdaki aşamalardan oluşan bir çalışma ile belirlenmektedir.

Hastalarda yapılan dizi analizi çalışmalarında tespit edilen değişikliklerin önce Human Genome Mutation Database (HGMD), NCBI dbSNP database, Pubmed, hastalığa özgün veri kaynakları (PAHdb World Wide Web site gibi) kullanılarak bilinen ve daha önce hastalıkla ilişkisi gösterilmiş bir mutasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca tüm varyantlar ACMG kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Bu analiz için Varsome analiz yazılımı kullanılmıştır. Splicing mutasyonlarının değerlendirilmesi için Human Splicing Finder gibi analiz sistemleri ile elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Anne ve babada mutasyonların araştırılması ile eşlerden birinde delesyon ya da cis pozisyonunda yerleşik mutasyon olasılıkları araştırılmış, hasta ve sağlam kardeşlerde, ailedeki diğer hasta bireylerde ve o hasta bireylerin sağlıklı kardeşlerinde genetik analizler yapılarak mutasyonun aile içinde hastalıkla birlikte seyredip seyretmediği, 2500 ekzomluk veri tabanı verilerinden sağlıklı kişide bu değişikliğin olup olmadığı analize edilmiş, proteinde kritik bir bölgede değişikliğe neden olup olmadığı, değişik canlı türlerinde bu bölgenin korunmuş bölge olup olmadığı, mRNA kesimini değiştirip değiştirmediği, değişikliğin bulunduğu yerin yakınlarında daha önce hastalığa neden olan bir mutasyon bildirilip bildirilmediği ve oluşan aminoasit değişikliğinin kimyasal açıdan önemli bir değişime yol açıp açmadığı (büyük amminoasitten küçük aminoasite, polardan- nonpolara dönüşüm gibi) değerlendirilmiştir. Bu analizler neticesinde hastalığa neden olduğu düşünülen, literatürde veri tabanlarında yer almayan değişiklikler yeni ve tanımlanmamış mutasyon olarak kabul edilmiştir. Database olarak <http://www.pompevariantdatabase.nl/> kullanılmıştır.

3.2.4. Antropometrik Ölçümler

Çocukların boy ölçümleri 2 yaştan küçük çocuklar için yatırılarak, 2 yaştan büyük çocuklar için ayakta olacak şekilde 1 milimetreye duyarlı mezurayla ve ağırlık ölçümleri 1 grama duyarlı bebek terazileri veya 100 grama duyarlı dijital yer baskülü ile araştırmacı tarafından yapıldı. Çocukların boyu çocuk ayakkabılarını çıkarmış, sırtı duvara dönük, ayakları bitişik ve topukları duvara değecek şekilde dik dururken ölçüldü. Ağırlık ölçümleri çocukların ölçümleri çocukların üzerlerinde giysi olarak sadece içi çamaşırları varken baskülde ayakta düz durumda ve hiçbir yere tutunmayacak şekilde dururken

yapıldı. Çocukların boy ve ağırlık ölçümleri Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin Child Metrics programına girilerek ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) Z-skorları hesaplandı, ± 2 SD (standart deviasyon) arasındaki değerler normal kabul edildi (71).

3.2.5. Ekokardiyografi

Hastalara Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalında görev yapan bir uzman tarafından kardiyolojik muayene yapıldı ve elektrokardiyografi ile ekokardiyografi bulguları değerlendirildi. Hastaların ilk ve son ekokardiyografi bulgularından; sol ventrikül arka duvar kalınlığı, diyastolik ve sistolik çap ölçümleri, interventriküler septum kalınlığı, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kısalma fraksiyonu (KF) General Electric Vivid™ T8 cihazı ile ölçüldü. Hastaların verileri Parameter (z) Echo Z-Score Calculators programı ile Z-skorları olarak hesaplanarak kaydedildi (72,73). Hastaların sol ventrikül kütlesinin tahmin edilebilmesi için Levy ve ark. tarafından geliştirilen kütle hesabı kullanıldı (74).

Sol ventrikül kütle hesabı: $0,8 \times (1,04 ([SVDSC + SVADK + IVSK]^3 - [SVDSC]^3)) + 0,6 \text{ g.}$

(SVDSC: sol ventrikül diastol sonu çap (cm), SVADK: sol ventrikül arka duvar kalınlığı (cm), IVSK: interventriküler septum kalınlığı (cm)).

3.2.6. Holter - Elektrokardiyogram

Hastaların kalp ritmini değerlendirilmesi için DMS9800+ cihazı ile Holter EKG ile 24 saatlik kayıt alındı ve aynı hekim tarafından değerlendirildi.

3.2.7. Fiziksel Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Hastalara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda kas-iskelet sistemine yönelik değerlendirmeleri (eklem hareket açıklığı, kontraktür değerlendirmesi, kas kuvveti, yürüme ve merdiven çıkma testleri) yapıldı. Hastaların fonksiyonel durumları kaba motor fonksiyon sınıflama sistemine göre sınıflandırıldı (EK-1) (75).

3.2.7.1. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi (KMFSS)

Palisano ve arkadaşlarının 1997 yılında geliştirdikleri serebral palsili çocukların kaba motor fonksiyonlarını yaş kategorilerine göre (0-2, 2-4, 4-6 ve 6-12 yaş)

sınıflandıran 5 seviyeli bir sınıflandırma sistemidir. Oturma, yer değiştirme ve hareketliliğe vurgu yaparak çocuğun kendi başlattığı hareketlere dayanır. Farklar fonksiyonel kısıtlamalara, elle tutulan hareketliliğe yardımcı araçlara (yürüteç, koltuk değneği ya da baston) ya da tekerlekli hareketlilik araçlarına olan ihtiyaca ve daha az olarak da hareketin kalitesine dayanmaktadır. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi 2007 yılında genişletilmiş ve yeniden düzenlenmiş, 12-18 yaş aralığındaki gençler de gruba dâhil edilmiştir. Kaba Motor Sınıflama Sistemi'nde temel amaç çocuğun en iyi neler yapabildiğini değil; evde, okulda ve toplum içindeki performansını sınıflayabilmektir (Tablo 4). Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi'nin (KMFSS) Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği El ve ark. tarafından yapılan çalışma ile gerçekleştirilmiştir (76).

Tablo 4. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi

Seviye 1	Bağımsız yürür. İleri kaba motor becerilerde kısıtlılık vardır.
Seviye 2	Yardımcı araç olmadan yürür. Toplum içinde yürürken kısıtlılık vardır.
Seviye 3	Yardımcı araçla yürür. Toplum içinde yürürken kısıtlılık vardır.
Seviye 4	Kısıtlılık vardır. Kendi kendine hareket edebilir. Toplum içinde taşınır veya tekerlekli sandalye kullanır.
Seviye 5	Yardımcı teknolojiler kullanılsa da hareketliliği ciddi derecede sınırlıdır.

3.2.7.2. El Kavrama Kuvveti

Hastaların el kavrama kuvvetinin değerlendirilmesinde el dinamometresi kliniklerde kullanımı kolay, pahalı olmayan bir yöntemdir. El kavrama kuvvetinin ölçümünde Amerikan El Terapistleri Derneği (AETD) tarafından önerilen ve birçok çalışmada geçerlilik ve güvenilirliği yüksek bulunan ve bu nedenle de altın standart olarak kabul edilen Jamar (Jamar®, USA) el dinamometresi kullanıldı. El kavrama ve parmak kavrama kuvvetlerinin ölçümü AETD tarafından önerilen standart pozisyon olan; oturma pozisyonunda, omuz addüksiyonda ve nötral rotasyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda, ön kol nötral rotasyonda, destekli ve el bileği nötralde olacak şekilde yapıldı (77). Test prosedüründe el kavrama kuvvetleri için her ölçüm arasında birer dakikalık aralar verilerek toplam 3 ölçüm yapıp en yüksek değer veya değerlerin ortalamaları kaydedilmesi planlandı, ancak hastaların Jamar el dinamometresini tam kavrayamaması

ve cihazın hastaların kas gücünü saptayacak hassasiyette olmaması nedeniyle ölçümler denenmesine rağmen sonuç elde edilemediği için değerlendirme yapılamadı.

3.2.7.3. Altı Dakika Yürüme Testi

Hastalar 25 metrelik mesafede, düz ve sert bir zemin üzerinde ve hekim denetiminde yürütüldü. Dönüş bölgeleri işaretlenerek belirtildi. Yürüyüş etabı, gidiş ve dönüş toplamda 50 metre olarak hesaplandı. Hastaları cesaretlendirmek için sözel uyarı ile teşvik verildi. Altı dakika boyunca yürüdüğü mesafe ölçüldü ve kaydedildi. Hastaların test öncesindeki 2 saatte ağır bedensel aktivite yapmamış olmamaları, aç ya da yeni yemek yememiş olmalarına dikkat edildi. Yürüyüş için uygun giysi ve ayakkabı seçildi (78,79).

3.2.7.4. On Metre Yürüme Hızı

Hastalarda yürüme becerisini test eden değerli güvenilir bir yöntemdir. Hastalardan 10 metrelik düz bir koridorda maksimum hızda yürümeleri istenmektedir. Mesafeyi bitirdikleri süre kronometre ile saniye cinsinden ölçülür. Ölçüm üç kez tekrarlanıp, üç ölçümün ortalama süresi kaydedilerek yürüme hızı ($m/sn=10/(10 \text{ metre yürüme süresi})$) belirlendi (80).

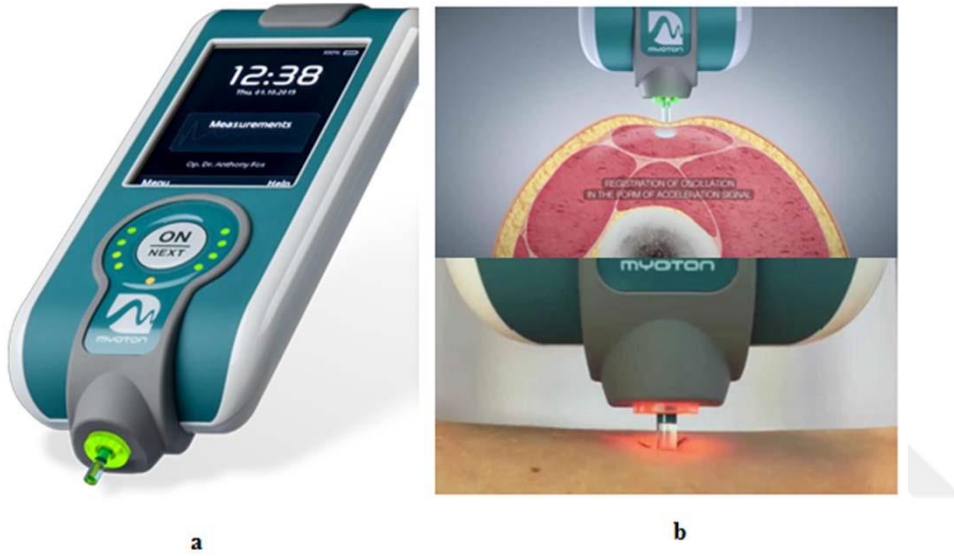
3.2.7.5. Üç Dakika Merdiven Çıkma Testi

Üç dakika merdiven çıkma testi, üç dakika boyunca korkuluktan tutunmaya ve dinlenme sürelerinin kullanımına izin verilerek yapılan bir tırmanma testidir. On metre yürüme gibi dayanıklılık ölçümleriyle ilişkilidir. Özellikle Mukopolisakkaridoz hastalarının takibinde kullanılmaktadır fakat validasyon çalışmaları yapılmamıştır (81).

3.2.7.6. Myotonometrik Ölçümler

Kasın fonksiyonel durumunu belirleyen biyomekanik özelliklerinin değerlendirilmesi için myotonometrik ölçümlerin istirahat ve izometrik kasılma sırasında yani iki durumda yapılması planlandı. Fakat hastaların uyum problemleri nedeniyle ölçümler sadece istirahat durumunda yapılabildi. İncelenen kasların tonus, sertlik ve elastisite gibi biyomekanik özellikleri ölçüldü. Ölçümler MyotonPro™(Myoton AS, Estonia) cihazı ile yapıldı. MyotonPro elde taşınabilen, kablosuz bir cihazdır. İn vivo ve noninvazif ölçüm yapmaya olanak sağlayan Myotonometre ile 2 cm derinlikteki

kaslardan ölçüm yapılabilir (Şekil 3). Cihazın probu cilde 3 mm bastırılır. Cihaz ölçüm pozisyonunda sabit olarak tutulduğunda otomatik olarak kontrol edilen 0,18 N'luk kuvvet (preload) uygular. Temas yüzeyine otomatik olarak 15 ms süre ile 0,4 N'luk önceden belirlenmiş mekanik impuls (quick release-hızlı serbestleşme) yollar. Sonrasında cihaza entegre akselerometre ile doğal osilasyonun azalması şeklindeki kas cevabını kaydeder ve sonuçta şu parametreler elde edilir; kas tonusu, gerginlik (Hz), sertlik (N/m) ve elastisite.



Şekil 3. a) MyotonPro, b) Myoto Pro ile ölçüm tekniği

3.2.7.6.1. Kas Tonusu (Frequency): İstirahat halindeki/gevşemiş kastaki mekanik gerilimi ifade eder. Kasın gevşemiş durumda osilasyon frekansı genellikle 11-16 Hz arasında değişirken, kasılma anında 18-40 Hz arasındaki bir değerde olabilir. Zayıf kasta kasın tonusu azalırken; ağrı, aşırı yüklenme ve diğer bazı faktörler kasın tonusunu artırabilir. Aşırı yüksek kas tonusu yüksek intramüsküler basınca neden olarak, daha hızlı kas yorulmasına ve azalmış kan akışına neden olur.

3.2.7.6.2. Sertlik (Stiffness): Deforme edici bir güce karşı kasın direncini gösterir. Kasın biyomekanik özelliklerinden olup, uygulanan güce karşı şekil değiştirebilme kuvvetidir. Kasta genellikle istirahat halinde 150-300 N/m arasında bir değer olarak saptanırken, kasılma sırasında 1000 N/m'i aşabilir.

3.2.7.6.3. Elastisite (Logarithmic decrement): Deformasyon oluşturan güç, şekil değişikliği sonrası ya da uzaklaştırıldıktan sonra dokunun tekrar eski haline

dönebilme yeteneğidir. Kasın biyomekanik özelliklerinden olup, sıklıkla 1,0 ile 1,2 arasında bir değerde bulunur. Kasın eski haline dönebilme kabiliyeti azaldıkça, esnekliği de azalır. Bir kasın doğal osilasyonunun logaritmik olarak azalması (decrement) dokunun elastisitesini belirler. Elastisite ile ters orantılı olan decrement, elastisite artışı ile azalır. Elastisite azaldığı durumunda kasın çabuk yorulduğu ve hareket hızının azaldığı gözlenir.

3.2.7.6.4. Myotonometrik Ölçüm Yöntemi: Ölçüm yapılmadan önce çalışma grubundaki hastalar 10 dk pron pozisyonunda dinlendirildikten sonra düz bir zeminde yatarak işaretlenen kaslardan istirahat halinde ölçümler yapıldı. Ölçülen kasın en belirgin ve bombe kısmı işaretlendi. Yukarıda bahsedilen üç parametre elde edildi ve hazırlanan formlara kaydedildi (79).

3.2.7.7. Manuel Dinamometre ile Kas Gücü Ölçümü

Manuel dinamometre ile kas gücü ölçümü Micro FET 3 (Hoggan Health Industries) cihazı ile yapıldı. Bu dinamometre ile kas gücü ölçümü, her kasın libre cinsinden (1 lb= 0.45 kg) kas gücüne yönelik niceliksel, objektif ve güvenilir veri vermektedir. Bu cihaz ile ölçüm kas gücüne karşı direnildiği kırılma testine (break test) dayanır. Hastada ilgili kasın gücünün yenildiği andan itibaren test edici daha fazla güç vermez. Bu noktada cihazın gösterdiği değer, pik izometrik kas gücü olarak kabul edilir. Eğer hastanın gücü test ediciden daha yüksekse, kırılma anı elde edilemez ve bu durumda cihaz o pozisyonda 5-7 sn kadar tutulup elde edilen değer yazılır (79). Micro FET 3 cihazının ölçümlerinin doğru olabilmesi için hasta uyumunun tam olması gerekmekte ve hastanın ölçüm zamanında doğru kası kasabilmesi gerekmektedir. Hastalarda yapılan tekrarlayan denemelerde doğru sonuç alınamadığı için ölçümler değerlendirmeye alınmadı.

3.2.7.8. Manuel Kas Testi

Manuel kas gücü ölçümü rutin iskelet sistemi ve nörolojik muayenede kullanılan Medical Research Council (MRC) Skalası kullanılarak yapıldı (Tablo 5). Tabloda belirtildiği şekilde hastalar değerlendirilerek skora yazıldı (82). Kas gücü bakılan kaslar; biceps ön kola fleksiyon ve supinasyon, gastrokinemius bacağı fleksiyon ve ayağa plantar fleksiyon, tibialis anterior ayağa dorsifleksiyon ve inversiyon, kuadriseps bacağı ekstensiyon ve uyluğa fleksiyon yaptıran kaslardır.

Tablo 5. MRC Skalası

MRC Skoru	Açıklama
0	Hareket yok.
1	Kasta gözle görülebilen veya hissedilebilen kontraksiyon.
2	Yerçekimi elimine edildiğinde eklem hareket açıklığı boyunca hareketin tamamlanması.
3	Yerçekimine karşı hareketin yapılabilmesi.
4	Hafif dirence karşı hareketin yapılabilmesi.
5	Normal kas gücü.

3.2.7.8. Hızlı Motor Fonksiyon Testi

Hızlı motor fonksiyon testi (Quick Motor Function Test, QMFT), Pompe hastalarının tedavisinde görev alan nörolog, pediatrist ve fizyoterapistler tarafından geliştirilmiştir. IPA/Erasmus MC Pompe Anketi ve 88 maddelik “Gross Motor FunctionTest”in tekrar düzenlenerek ve 300’den fazla Pompe hastasına uygulanarak geliştirildiği bir testtir (83,84). Test 16 maddeden oluşmaktadır (EK-2). Değerlendirme yaklaşık 10-15dk kadar sürmektedir. Her madde için gözlemcinin değerlendirmesine göre 0 ile 4 arasında puan verilmektedir. Tüm maddeler eklenerek toplam puan elde edilir. Öğeler baskın tarafla uygulanır. Eğer hem sol hem de sağ ekstremitede yapılabiliyorsa, sağ taraf dikkate alınır. Toplam puan 0 ile 64 arasında değişmektedir (83).

3.2.7.9. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Hastaların kemik mineral yoğunluğu (KMY) (bone mineral density, BMD) dual-enerji x-ışını absorpsiyometre (DXA) yöntemi ile Hologic Explorer S/N 90704 cihazı kullanılarak ölçüldü. DXA çocuklarda da erişkinlerde olduğu gibi KMY ölçümünde en yaygın kullanılan yöntemdir. DXA verisinin en yaygın değerlendirme yöntemi KMY T-skoru olup, bir hastanın KMY’sinin genç erişkin popülasyonun ortalama tepe kemik kütlelerine göre standart sapmasıdır. Tepe kemik kütlelerinin yaşamın üçüncü 10 yılına kadar elde edilememesi nedeniyle çocukların KMY’sini genç erişkinlerle kıyaslamak uygun değildir; bu nedenle, T-skorları pediatrik yaş grubunda kullanılmamalıdır. Yaş ve cinsle orantılı referans değerlere göre standart sapma skorunu temsil eden KMY Z-skorunun hesaplanması uygundur. Z-skorunun henüz çocuklarda kırık riskini belirlediği gösterilmemiştir, ancak 2 standart sapmadan daha düşük ($<-2,0$) olan bir Z-skoru değeri, yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlelerini göstermektedir (85).

Çocukların DXA ile yapılan KMY ölçümleri Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin Child Metrics programına girilerek yaşa göre Z-skorları hesaplandı, ± 2 SD (standart deviasyon) arasındaki değerler yaşa göre beklenen değer olarak değerlendirildi (71).

3.2.7.10. Vücut kompozisyonunun Değerlendirilmesi

Hastaların vücut kompozisyonu değerlendirmeleri DXA (Hologic Explorer S/N 90704) yöntemi ile yapıldı. DXA, vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kullanılan, düşük radyasyonlu bir tekniktir. Bu yöntem ile yağ kütlesi (fat mass), yağsız kas kütlesi (lean mass), kemik mineral içeriği (bone mineral content, BMC), yağsız kütle (lean+BMC) ve total kütle değerlendirilmektedir (86).

3.3. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 2-18 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçebilmek için Varni ve ark. tarafından 1999 yılında geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeğidir (87). Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) olarak yaş gruplarına göre güvenilirlik ve geçerliliğinin Türkçeye uyumu yapılmıştır (88). 2-4 yaşları için yalnızca ebeveyn formu, 5-18 yaşları için hem ebeveyn hem de çocuk/ergen formu bulunmaktadır. Ebeveyn formları 2-4, 5-7, 8-12 ve 13-18 yaşları için toplam dört formdan, çocuk/ergen formları ise 5-7, 8-12 ve 13-18 yaşları için toplam üç formdan oluşmaktadır. Test fiziksel ve psikososyal (duygusal, sosyal ve okul işlevselliği) işlevselliği sorgulayan 23 maddeden oluşmaktadır. 5-7 yaş çocuk formu üçlü, diğer formlar beşli likert tipi ölçektir. Her madde 0 ile 100 arasında puan almaktadır. Hiçbir zaman 100 puan, nadiren 75 puan, bazen 50 puan, sıklıkla 25 puan ve hemen her zaman 0 puan alır. 5-7 yaş çocuk formunda; hiçbir zaman 100 puan, bazen 50 puan ve sıklıkla 0 puan alır. Maddelerden alınan puanlar toplanıp doldurulmuş olan madde sayısına bölünerek ölçeğin toplam puanı bulunur. Ölçeğin %50'sinden fazlası boş bırakılmışsa, ölçek geçersiz sayılır. Ölçekten alınan toplam puanın yüksekliği yaşam kalitesinin yüksekliğini gösterir. Özel bir eğitim gerektirmez. Bu tür ölçeklerin sınırlılıklarını bilen araştırmacı ya da uygulayıcılar tarafından kullanılabilir.

Ölçek alt puanlarından biri olan duygusal işlevsellik puanı (DİP) duygusal işlevsellik bölümündeki beş maddenin doğrusal olarak çevrildikten sonra toplanıp

doldurulan madde sayısına (hepsi doldurulunca beş) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Sosyal işlevsellik puanı (SİP) sosyal işlevsellik bölümündeki beş maddenin doğrusal olarak çevrildikten sonra toplanıp doldurulan madde sayısına (hepsi doldurulunca beş) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Okul işlevselliği puanı (OİP) çocuk okula devam ediyorsa doldurulur ve okul ile ilgili sorunlar bölümündeki beş maddenin doğrusal olarak çevrildikten sonra toplanıp doldurulan madde sayısına (hepsi doldurulunca beş) bölünmesi ile hesaplanır. Eğer çocuk okula gitmiyorsa PSTP hesaplanırken okul işlevselliği doldurulamadığı için sosyal işlevsellik ve duygusal işlevsellik puanları toplanır ve her iki alandaki doldurulan madde sayısına (en çok 10) bölünür. Bu durumda ÖTP’de aynı şekilde okul işlevselliği dikkate alınmadan hesaplanmaktadır.

3.4. Zekâ ve Gelişim Testleri

Hastalara yaş gruplarına göre, 0-2 yaş için Denver gelişim testi, 2-6 yaş için Stanford Binet zekâ testi ve 7 yaş ve üzeri için Türk çocuklarına göre uyarlanmış Wechsler zekâ testleri (WISC-R) yapıldı. Denver gelişim testi sonucuna göre gelişim normal, anormal, şüpheli veya test edilemez şeklinde rapor edildi. Stanford Binet zekâ testi ve WISC-R zekâ testi yapılanların skor sonucuna göre; dahi ve üstü (140 ve üstü), çok üstün (130-139), üstün (120-129), parlak zekâ (110-119), normal zekâ (90-109), donuk normal (80-89), sınır zekâ (70-79) ve zekâ geriliği (69 ve altı) olarak sınıflandırılarak hangi grupta oldukları kaydedildi. Dil ve/veya sosyal iletişimi zayıf olan Stanford Binet veya WISC-R uygulanamayan hastalara Denver gelişim testi uygulandı.

3.4.1. Denver II Gelişimsel Tarama Testi

Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTT II), ilk kez 1967’de Frankenburg ve Dodds tarafından oluşturulmuş birçok ülkede farklı toplumlara uyarlanarak standardize edilmiş bir tarama testidir. DGTT II Yalaz ve Epir tarafından 1982 yılında Türk toplumuna standardize edilmiştir (89). Frankenburg ve Dodds tarafından 1990 yılında bazı maddelerin uygulanmasında ve değerlendirilmesindeki güçlükler olması ve ayrıca daha fazla dil maddesine gereksinim duyulması gibi nedenlerle, DGTT II olarak yeniden oluşturulmuştur. Yalaz ve Anlar tarafından, 1996 ve 2008 yıllarında olmak üzere iki kez standardize edilmiştir (90,91). Güvenilir ve geçerliliği bilinen bir tarama testi oluşu, öğrenilme ve uygulanmasının kolaylığı ve süresinin kısa olması, hekim, gelişim uzmanı, sosyal çalışmacı, psikolog ve öğretmen gibi hem sağlık hem de eğitim ile ilgili birçok

meslek grubu tarafından uygulanabilmesi nedeniyle diğer pek çok ülkede araştırmalarda tercih edilen bir test olmuştur. Denver II Gelişimsel Tarama Testi aşağıdaki dört gelişimsel alanı değerlendirmek üzere 134 maddeden oluşmaktadır.

Denver II Gelişimsel Tarama Testi aşağıdaki dört gelişimsel alanı değerlendirmek üzere 134 maddeden oluşmaktadır.

3.4.1.1. Kişisel-sosyal: İnsanlarla iletişim kurabilme, kendi bireysel gereksinimlerini karşılayabilme becerisi.

3.4.1.2. İnce-motor: El-göz koordinasyonu, küçük cisimleri kullanabilme ve problem çözebilme becerisi.

3.4.1.3. Dil: İşitme, anlama, dili kullanma becerisi.

3.4.1.4. Kaba-motor: Oturabilme, yürüyebilme ve zıplayabilme becerisi. Test gelişimsel tarama amacıyla kullanılabilir, ancak zekâ testi olarak kullanılamaz (89).

3.4.2. Stanford-Binet Zekâ Testi

Stanford Binet Zekâ Testi, Sorbonne Üniversitesi psikoloji bölümü yöneticisi olan Alfred Binet ve çalışma arkadaşı Theodore Simon tarafından Paris'teki okul çocuklarının hangilerinde zihinsel gerilik veya öğrenme güçlüğü bulunduğunu tespit etme amacıyla hazırlanan ilk zekâ testidir. İlk Stanford Binet Zekâ Testi 1905'te tamamlanmış ve 1920'li yıllara gelen kadar çok sayıda Binet uyarlaması geliştirilmiştir. L.M. Terman tarafından geliştirilip 1926'da yayınlanan bu test geliştirilen testler arasında en çok bilinen testtir. Zekâ Bölümü kavramında ortalama bir zekâyâ sahip insanın zekâ bölümü 100 olarak kabul edilmiştir (92). Stanford-Binet Zekâ Testi 1916'dan itibaren dört kez revize edilmiştir. Ülkemizde Refia Uğurel Şemin tarafından 1972 yılında standardizasyonu yapılan Stanford Binet testinin 1985 yılında son sürümü yayınlanmıştır. Stanford-Binet testinin eksik görülen kısımları yeniden revize edilerek 15 farklı alt testi zekânın göstergeleri kabul edilen dört tür zihinsel yeteneği ölçecek şekilde test düzenlenmiştir (93). Bunlar;

- Soyut görsel yargılama
- Sözel yargılama

- Niceliksel yargılama
- Kısa süreli bellek

Stanford Binet Zekâ testi bireylerin zihinsel gelişimlerini belirlemek için 2-18 yaş aralığına uygulanan bir zekâ testidir. Uygulamanın sonunda bireye ait zekâ yaşı ve zekâ bölümü belirlenir. Süreye dayalı bir test değildir. Uygulama sırasında sözel ve performans maddelerinin karışık bir şekilde bulunduğu bu testte, küçük yaştaki çocukların ilgisini çekebilmek için oyuncak materyaller kullanılır. Test, mümkün olduğu kadar sakin, sade bir biçimde döşenmiş ve çocuğun dikkatini dağıtacak eşyaların olmadığı bir odada yapılmalıdır. Odada test uzmanı ve çocuk dışında kimse bulunmamalıdır. Uygulamaya başlamadan önce çocuğun fiziksel ihtiyaçları kontrol edilmelidir. Testin uygulanmaya başlanacağı yaş uzman inisiyatifi ile belirlenir. Bu yaş genellikle takvim yaşı ya da takvim yaşının bir alt yaşıdır. Eğer çocuk kendisine verilen soru yönergelerinde başarısız olursa altta bulunan yaş dilimlerine inilir. Bütün soruların doğru cevaplandığı yaş çocuğun temel yaşı olarak kabul edilir. Temel yaş tespit edildikten sonra uygulayıcı daha ileriki yaş sorularını da çocuğa uygular. Çocuğun hiçbir test basamağını bilemediği noktada test sonlandırılır. Test puanlanır ve sonrasında temel yaşın üzerine eklenen verilmiş doğru cevaplarla çocuğun zekâ yaşı bulunur. En son olarak da takvim yaşı ve zekâ yaşından hareketle zekâ bölümü hesaplanır.

$$\text{Zekâ Bölümü} = \text{Takvim yaşı} / \text{Zekâ yaşı} \times 100$$

3.4.3. Wechsler Çocuklar için Zekâ Testi

David Wechsler, ilk kez 1939 yılında yetişkinler için hazırlanan ve 1955 yılında Wechsler Yetişkinler için Zekâ Testi (WAIS; Wechsler Adult Intelligence Scale) adını alan Wechsler-Bellevue testini geliştirmiştir. Wechsler erişkin formundan yararlanılarak 1949 yılında Wechsler Çocuklar için Zekâ Testi (WISC; Wechsler Intelligence Scale for Children) hazırlanmıştır. 1974 yılında norm grubu ve yaş aralığında değişiklikler yapılarak WISC-R; Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised oluşturulmuştur (94). Savaşır ve Şahin 1978’de, Türk çocukları üzerindeki standardizasyonu 6-16 yaşları arasındaki 1639 kişilik bir örneklem üzerinde yapılan çalışma ile gerçekleştirerek WISC-R’ı kullanıma hazır hale getirmişlerdir (95). WISC-R, yaklaşık olarak 1-1,5 saatte uygulanmaktadır. Test, sözel ve performans olmak üzere iki bölümden; her bölüm de bir

yedek, 5 ana test olmak üzere 6 alt testten oluşmaktadır. Herhangi bir alt testin bozulması, yani herhangi bir şekilde uygulanamaması durumunda, bozulan alt testin bulunduğu bölüme ait yedek test uygulanmaktadır. Testin sözel bölümü için “Sayı Dizisi” alt testi, performans bölümü için “Labirentler” alt testi yedek test olarak kullanılmaktadır. Her alt testin yönergesi, puanlaması ve materyalleri farklıdır (96,97).

A) Sözel Bölüm

1- Genel Bilgi; Çocuğun doğal çevre, okul çevresi ve kültürel ortamından ne kadar bilgi aldığıyla ilgili ve bilgi düzeyini gösteren bir alt testtir.

2- Benzerlikler; Çocuğun iki şey arasında benzerlik kurarken soyutlama ve genelleme yapıp yapmadığını, ayrıca bunu doğru ifade edip edemediğini gösteren bir alt testtir.

3- Aritmetik; Dikkati bir probleme yönlendirebilme ve öğrenme yeteneğini gösteren, zaman sınırlaması olan bir alt testtir.

4- Sözcük Dağarcığı; Çocuğun bildiği sözcük sayısını ve ifade becerisini gösteren bir alt testtir.

5- Yargılama; Muhakeme, akıl yürütme, duygusal ve mantıksal olgunluk düzeyini gösteren bir alt testtir.

6- Sayı Dizisi; Çocuğun işitsel uyaranları anımsama gücünü gösteren bir alt testtir.

B) Performans Bölümü

1-Resim Tamamlama; Dikkati görsel uyaranlara yoğunlaştırabilmeyle ilgili bir alt testtir. Çocuktan resimde eksik olan detayları ayırt etmesi istenir.

2-Resim Düzenleme; Olaylar dizisini algılama, neden- sonuç ilişkisi kurabilme ve muhakeme gücüyle ilgili bir alt testtir.

3-Küplerle Desen; Görsel-hareketsel koordinasyonla, parçalar arası ilişkide bütüne giderken ön tahmin yeteneğiyle ilgili bir alt testtir.

4-Parça Birleştirme; Görsel-hareketsel koordinasyonla, parça-bütün ilişkisini kavramayla ilgilidir.

5-Şifre; Çalışma hızı, görsel-hareketsel koordinasyon, sıraya koyma, psikomotor hız, görsel uyaranları anımsama ve konsantrasyon yeteneği ile ilgili bir alt testtir.

6-Labirentler; El-göz koordinasyonu, figür-zemin algısıyla ilgili bir alt testtir. Sayılar ve labirentler alt testleri yardımcı ek testlerdir.

3.5. İşitme Testi

Hastalara işitme kayıplarını değerlendirmek amacıyla yaşlarına ve uyum durumlarına göre Halil Avcı Duyma Engelliler Merkezi'nde işitme testleri uygulandı. Tüm hastalara İpmedance Audiometer AZ226 cihazı ile impedans odiyometri değerlendirmesi yapıldı. Bu test, odiyolojik değerlendirmenin ayırıcı tanısında önemli ipuçları veren objektif bir araçtır. Dış kulak yoluna gelen seslere, orta kulak yapılarının gösterdiği direncin ölçülmesine ilkesine dayanır. İletişim kurulabilen hastalara Clinical Audiometer AC40 cihazı ile saf ses odiyometrisi uygulandı. Hastaya bağlı bir test olması nedeniyle subjektiftir. Test sonucuna göre işitme kaybının tipi belirlenir. İletişim kurulamayan ya da yaş olarak küçük hastalara öncelikle Echoport ILO288 USB cihazı ile oto akustik emisyon testi yapıldı. Oto akustik emisyon testi, kohleanın ürettiği seslerin kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Objektif bir testtir. Hastaların kohlea sonrasında işitme kayıplarının değerlendirilmesi amacıyla GSI Audera cihazı ile ABR (işitsel beyin sapı yanıtları) testi yapıldı. ABR testi, uyum sorunu olan hastalarda, objektif işitme eşikleri hakkında bilgi edinmede, lezyon varlığı veya eliminasyonunda veya lokalizasyonunda ayırıcı tanı aracı olarak kullanılmaktadır.

3.6. Vitamin Eksikliklerinin Değerlendirilmesi

Düzenli EYKT alan hastalar vitamin eksiklikleri açısından da takip edilmektedir. Literatürde vitamin düzeyleri ile Pompe hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Hastaların sonradan gelişebilecek osteopeni ve osteoporoz gibi komplikasyonlardan korunması için yeterli D vitamini alınması önerilmiştir (55). Hastalarımızda vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ölçüldü. TC Sağlık Bakanlığı “D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı” dikkate alınarak 12 ng/mL altı eksiklik, 12-20 ng/mL arası yetersizlik, 20-100 ng/mL arası normal ve >100

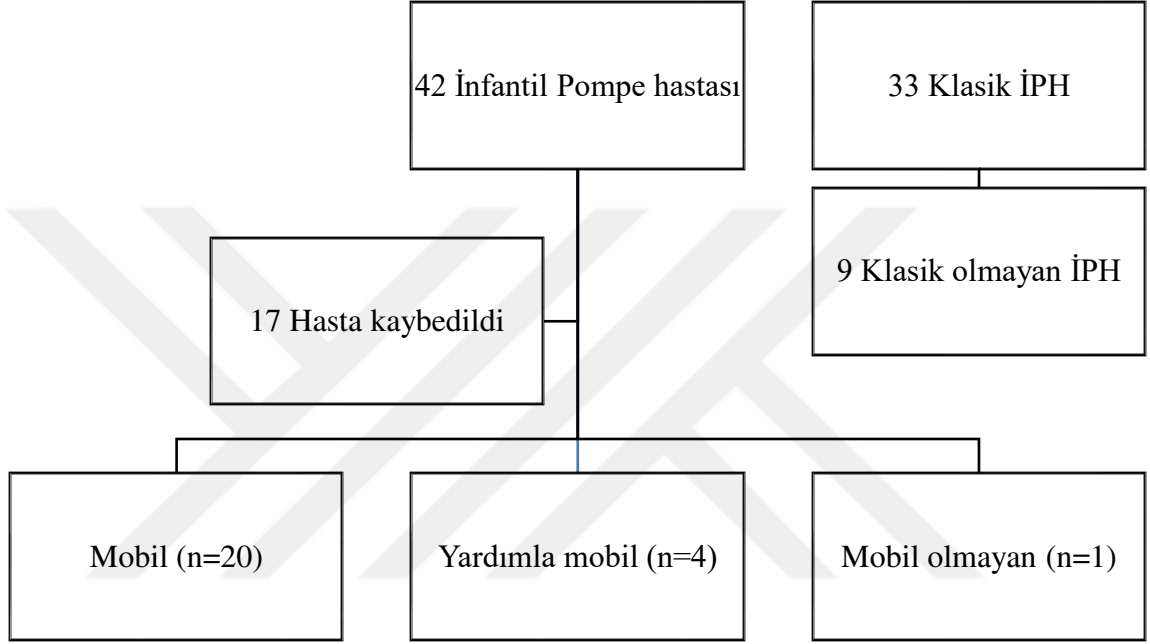
ng/mL üzeri intoksikasyon düzeyleri olarak belirlenmiştir (98). Vitamin B12 nörolojik gelişimin desteklenmesi için fizyolojik sınırlarda tutulmalıdır. Fizyolojik düzeyleri yöresel, ırksal ve yaş gruplarına göre farklılık gösterse de 200 pg/mL'nin altı yetmezlik olarak değerlendirilmiştir (99). Folik asit hücre bölünmesinde, protein metabolizmasında ve kollajenlerin oluşumunda rol alan bir vitamindir. Eksiklik durumlarında ateroskleroz, osteoporoz gibi sorunlara yol açmaktadır. Folik asit düzeyinin 2 ng/mL altında olması eksiklik olarak değerlendirilir (100).

3.7. Veri Analizi

Veri analizi SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çözümlemelerde 0.05'in altındaki p değeri anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlayıcı bulgular için kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma (SS), ortanca, en düşük değer ve en yüksek değerle sunuldu. Bağımlı sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi, bağımsız sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi yapıldı. Ayrıca sağ kalımı belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fischer'in kesin testi yapıldı. İki değişkenin birbiri ile ilişkisini ortaya koymak için Spearman korelasyon testi yapıldı.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2009-2020 yılları arasında Pompe hastalığı tanısı alan 42 hasta değerlendirmeye alındı.



Şekil 4. İnfantil Pompe Hastalarının Son Durumları

Hastaların %50'si (n=21) kız ve %50'si (n=21) erkekti. Hastaların GAA enzim düzeyi ve moleküler analizlerinin yanı sıra, bulguların başlama yaşı, tanı yaşı ve klinik özellikler dikkate alınarak 33 (%78,6) hasta klasik İPH ve 9 (%21,4) hasta klasik olmayan İPH olarak sınıflandırıldı. Kaybedilen 17 hastanın ortalama ölüm yaşları $19,2 \pm 20,8$ (2,9-86,2) ay idi. Bu hastalardan 14'üne ortalama $17,6 \pm 21,8$ (0,5-84,0) ay süreyle EYKT verilebilmişti. Yaşayan 25 (%59,5) hastadan sadece birisi mekanik ventilatör bağımlı olup, EYKT'ye devam eden 24 hasta mobildi. Yaşayan 25 hastanın ortalama güncel yaşı $66,5 \pm 28,3$ (16,1-124,0) ay idi. (Şekil 4) (Tablo 6).

Hastaların 4'ü (%10) Suriye Arap Cumhuriyeti vatandaşıydı ve ülkemizde mülteci olarak bulunmaktaydı. Bu hastaların 3'ü kaybedilmiş olup 1 hasta EYKT ile takiplerine devam etmekteydi. Kaybedilen 3 hastadan 2'si EYKT alırken (1-3,5 ay) vefat etmişti. Bir hastanın alt solunum yolu enfeksiyonu ve solunum yetmezliği ile kayından sonra tanısı

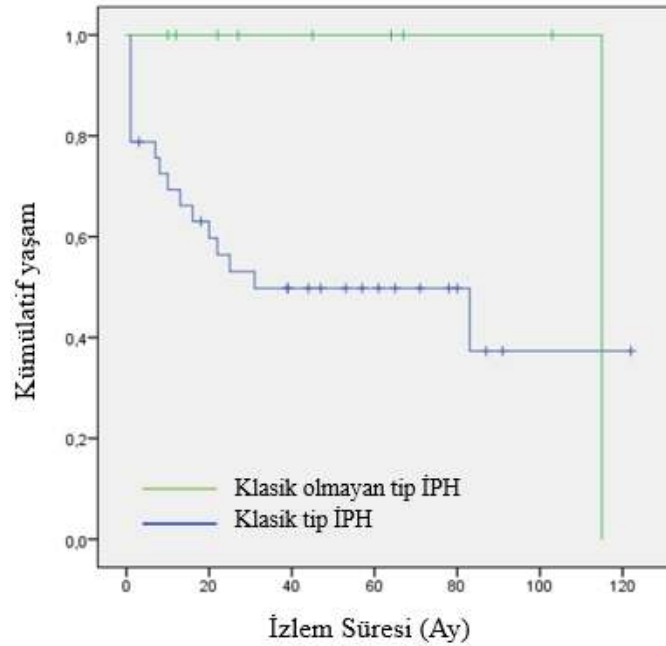
kesinleştigi için EYKT başlanamadı. Yaşayan bir Suriyeli hasta için “insani amaçlı ilaca erken erişim programı” çerçevesinde ve İnsani Yardım Vakfı ile iletişime geçilerek enzim yerine koyma tedavisine ulaşabildi.

Tablo 6. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalığında Ölüm Oranları

	Ölen Hasta		Yaşayan Hasta		p*
	n	%	n	%	
Klasik tip	17	51,5	16	48,5	0,005
Klasik olmayan tip	0	0,0	9	100,0	

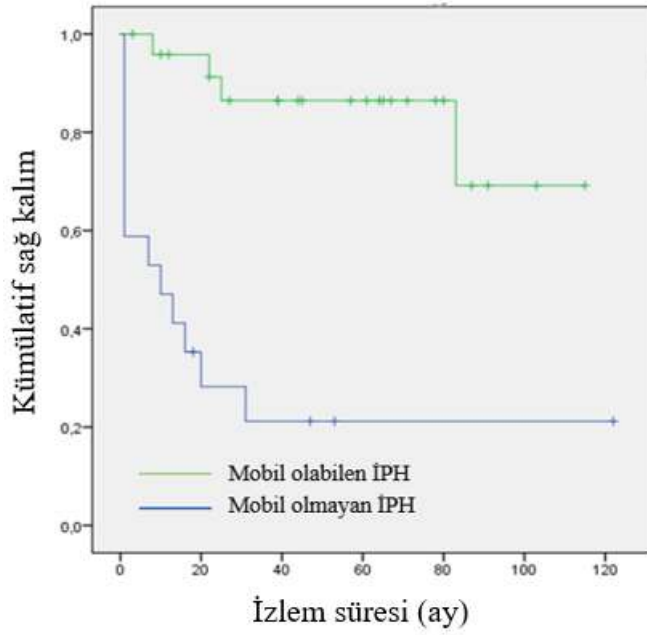
* Fisher'in kesin testi yapılmıştır.

Hayatını kaybeden hastaların tamamı klasik tipteydi. Klasik tipte ölüm oranı klasik olmayan tipe göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 6) (p=0,005).



Şekil 5. Klasik ve Klasik Olmayan Tiplere Göre Kümülatif Sağ Kalım Sonuçları

Kaybedilen hastaların yaşları esas alınarak yapılan tahminde klasik tipte olan hastaların beklenen yaşam süresi $61,0 \pm 10,0$ ay iken, klasik olmayan tipteki hastaların beklenen yaşam süresi $115,0 \pm 0,0$ ay olarak hesaplandı. Klasik olmayan tipte beklenen yaşam süresi klasik tipe göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 5) (p=0,040). Yaşayan klasik tip infantil Pompe hastalarımızın güncel ortalama yaşları $68,6 \pm 26,4$ (15,6-124,0) ay idi. Klasik olmayan tip infantil Pompe hastalarımızın hepsi yaşıyordu ve güncel ortalama yaşları $65,0 \pm 33,9$ (25,0-117,8) ay idi. Klasik ve klasik olmayan tiplerin güncel yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.



Şekil 6. Mobilite Durumlarına Göre Beklenen Kümülatif Sağ Kalım Sonuçları

Benzer şekilde mobil olabilen hastaların tahmini yaşam süresi $96,4 \pm 8,2$ ay iken, mobil olmayan hastaların tahmini yaşam süresi $32,6 \pm 11,8$ aydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 6) ($p < 0,001$). Cinsiyete göre beklenen yaşam süreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0,106$).

Tablo 7. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalığında Mobilite Durumları

	Klasik Tip (n=33)		Klasik Olmayan Tip (n=9)		p*
	n	%	n	%	
Mobil olabilen	18	42,9	9	21,4	0,016
Mobil olamayan	15	35,7	0	0,0	

* Fisher'ın kesin testi yapılmıştır.

Klasik olmayan tip infantil Pompe hastalarının mobilite oranlarının klasik tipe göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p = 0,016$) (Tablo 7).

Hiçbir hastaya EMG uygulanmadı.

Hastaların solunum kapasitelerinin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla solunum fonksiyon testleri, hastalar uyum sağlayamadığı için yapılamadı.

Teknik yetersizlik nedeniyle hiçbir hastanın CRIM durumu değerlendirilemedi. Ancak, moleküler analiz sonuçlarına göre CRIM durumları yorumlandı (101). Merkezimizde takip edilen 34 hastanın moleküler analiz sonucuna göre CRIM durumu

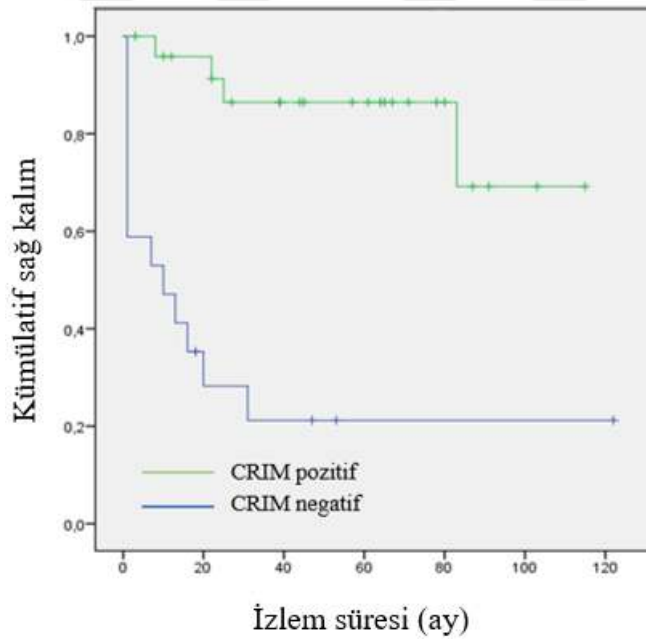
tahmin edilebildi. Hastaların %73,5'i (n=25) CRIM pozitif, %26,5'i (n=9) CRIM negatif idi (Tablo 21) (101).

Tablo 8. CRIM Durumu Tahmini Yapılabilen Hastaların Ölüm Oranları

	Klasik Tip (n=26)			Klasik Olmayan Tip (n=8)		
	Toplam hasta	Kaybedilen hasta		Toplam hasta	Kaybedilen hasta	
	n	n	%	n	n	%
Pozitif	17	6	35,0	8	0	0,0
Negatif	9	6	65,0	0	0	0,0

* CRIM tahmini yapılabilen 34 hastanın verisi kullanılmıştır.

Kaybedilen hastaların %65'i CRIM negatif iken, %35'i CRIM pozitif idi. Ölümünün tamamı klasik tip Pompe hastalığında gerçekleştiği için, ölen hastalarda CRIM durumu ve infantil Pompe hastalığının tipleri arasında analiz yapılamamıştır (Tablo 8).



Şekil 7. CRIM Durumuna Göre Kümülatif Sağ Kalım Sonuçları

CRIM durumu genotip üzerinden tahmin edilerek klasik ve klasik olmayan tip Pompe hastalığında sağ kalım analizi yapıldığında, pozitif olduğu düşünülen gruptaki hastaların tahmini yaşam süreleri $92,3 \pm 10,3$ ay, negatif olduğu düşünülen gruptaki hastaların tahmini yaşam süreleri $41,4 \pm 12,0$ ay olarak hesaplandı (Şekil 7). CRIM pozitif olan hastaların CRIM negatif olan hastalara göre beklenen yaşam süreleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,032$). İlginç olarak hem CRIM pozitif olduğu düşünülen ve hem de

CRIM negatif olduğu düşünölen hastaların güncel yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,655$).

Tablo 9. CRIM Durumu Tahmini Yapılabilen Hastaların Mobilite Durumları

	CRIM Pozitif (n=25)		CRIM Negatif (n=9)		p*
	n	%	n	%	
Mobil olabilen	20	58,8	6	17,6	0,033
Mobil olamayan	5	14,7	3	8,9	

* Fisher'ın kesin testi yapılmıştır.

CRIM pozitif olduğu düşünölen hastaların mobilite oranları CRIM durumu negatif olduğu düşünölen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,033$) (Tablo 9).

Tablo 10. Hastaların Başvuru Özellikleri

Özellik (n:22)		n	%
Cinsiyet			
	Kız	13	59,1
	Erkek	9	40,9
Hastalık tipi			
	Klasik	7	31,8
	Klasik olmayan	15	68,2
Akrabalık			
	Var	18	81,8
	Yok	4	18,2
Aile öyküsü			
	Var	10	45,4
	Yok	12	54,6

Merkezimizde infantil Pompe tanısı alan toplam 42 hastasından çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 22 hastanın %59,1'i kız ve %40,9'u erkekti. Hastaların %31,8'i klasik tip, %68,2'si klasik olmayan İPH idi. Hastaların ebeveynleri arasında %81,8 oranında akrabalık vardı. Hastaların soy geçmişleri değerlendirildiğinde %22,7'sinde kendisinden önce Pompe hastalığı tanısı almış bir akrabası varken, %22,7'sinde nedeni bilinmeyen çocuk ölümü öyküsü bulunmaktaydı (Tablo 10).

Tablo 11. Hastaların Başvuru Sırasındaki Özellikleri

Özellik (n:22)	n	%
Hastalık şüphesiyle yönlendiren		
Çocuk kardiyoloji uzmanı	11	54,4
Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı	7	31,9
Aile öyküsü	3	13,7
Başvuru yakınması		
Solunum problemleri	8	27,3
Morarma	8	27,3
Güçsüzlük	4	18,2
Aile öyküsü	4	18,2
Tesadüfen	2	9,0
Başvuruda hipotoni		
Var	13	59,1
Yok	9	40,9
Başvuruda miyopatik yüz		
Var	6	27,3
Yok	16	72,7
Başvuruda hepatomegali		
Var	6	27,3
Yok	16	72,7

Tanı almadan önce hastaların %54,4'ü çocuk kardiyoloji, %31,9'u çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından görülerek Pompe hastalığı şüphesiyle yönlendirilirken, %13,7'si ise aile öyküsü nedeniyle doğrudan çocuk metabolizma polikliniğine getirilmişti. Hastaların başvuru anındaki yakınmaları; solunum problemleri %27,3, morarma %27,3, güçsüzlük %18,2, ailede benzer hastalık öyküsü %18,2 ve rutin kontrolde hastalık bulgusu saptanması %9,0'dı. Hastaların başvuru sırasındaki muayene bulguları arasında, %59,1 hipotoni, %27,3 miyopatik yüz ve %27,3 hepatomegali bulunmaktaydı. (Tablo 11).

Tablo 12. Hastaların Semptom Başlama, Tanı ve Güncel Yaş Ortalamaları ve EYKT Süresi Ortalamaları

Semptom başlama yaşı ortalaması	3,0±4,5 (0,0-15,0) ay
Tanı yaşı ortalaması	5,2±5,5 (0,8-20,0) ay
Hastaların güncel yaş ortalaması	67,2±28,8 (15,6-123,6) ay
EYKT süresi ortalaması	61,0±32,6 (10,7-122,7) ay

Hastaların semptomlarının başlama yaşı ortalaması 2,2±3,6 (0-15) aydı. Çalışma sırasındaki güncel yaş ortalamaları 67,2±28,8 (15,6-124,0) ay, tanı anındaki yaş

ortalamları $5,2 \pm 5,5$ (0,8-20,0) aydı. Semptom başlama yaş ortalamları klasik tip Pompe hastalarında $1,1 \pm 1,6$ (0,0-5,0) ay, klasik olmayan tipte $5,7 \pm 5,9$ (1,0-15,0) aydı. Klasik tip Pompe hastalığında tanı yaşı ortalamları $3,0 \pm 1,9$ (0,8-6,5) ay, klasik olmayan tipte tanı yaşı ortalamları $8,3 \pm 7,4$ (1,0-20,0) aydı. Semptom başlama yaşı klasik tipte klasik olmayan tipe göre daha küçük bulundu ($p=0,034$). Tedaviye başlama yaşlarına göre tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,088$). Enzim yerine koyma tedavisi alma süreleri $61,0 \pm 32,6$ (10,7-124,7) aydı. Hastaların tedavilerine tanı sonrasında hemen başlandığı için tedaviye başlama yaşı tanı yaşı ile benzer bulundu (Tablo 12).

Tanı konulduktan hemen sonra hastalara ilk 6 ay boyunca 20 mg/kg/hafta sonrasında ise 40 mg/kg/2 hafta olacak şekilde EYKT uygulandı. Tedavinin ilk 3 dozu hastanemizde verildikten sonra hasta yakınlarına acil durumlar ve tedavi şemasını içeren bir belge verilerek mevcut tedavilerine yaşadıkları yerde devam etmeleri sağlandı. Acil durumlar için kişisel telefon numaraları verildi. Ağır pnömoni dışında hiçbir hastanın EYKT'sinde aksama olmadı. 2 hastada 3. ve 4. infüzyon dozu sonunda gelişen ve premedikasyonla düzelen hafif ürtiker izlendi. Bunun dışında ciddi bir yan etki görülmedi.

Tablo 13. Hastaların Son Kontrollerindeki Antropometrik Ölçümleri

	Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük
Vücut ağırlığı Z-skoru	$-0,48 \pm 1,35$	-4,20 - 1,46
Boy Z-skoru	$-0,61 \pm 1,18$	-2,97 - 1,68
VKİ Z-skoru	$-0,18 \pm 1,39$	-3,51 - 2,23

Hastaların son muayenesinde vücut ağırlığı Z-skoru ortalaması: $-0,48 \pm 1,35$ (-4,2-1,46), boy Z-skoru ortalaması $-0,61 \pm 1,18$ (-2,97-1,68), VKİ Z-skoru ortalaması $-0,18 \pm 1,39$ (-3,51-2,23) olarak saptandı (Tablo 13). Ağırlık, boy ve VKİ Z-skoru değerlendirildiğinde -2 SD değeri altında olan sadece 2 hasta olduğu görüldü. 20 hastanın antropometrik ölçümleri ise ± 2 SD arasındaydı.

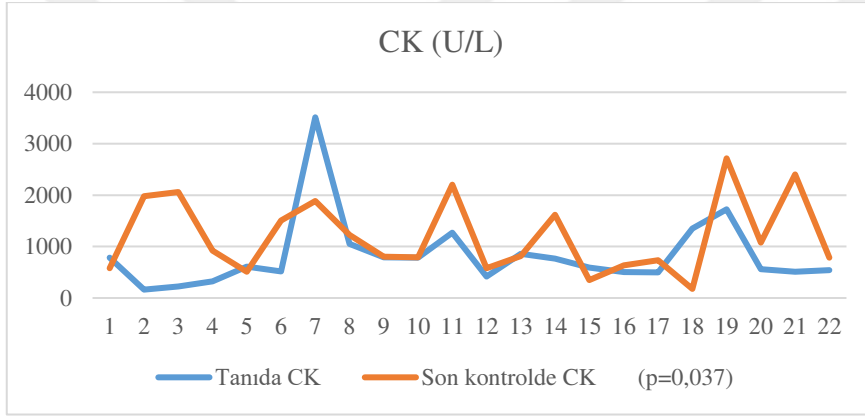
Hastaların %22,7'sinde son 1 yıl içinde 1-3 kez alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış yapıldığı tespit edildi. Tanı öncesi geçirilen alt solunum yolu enfeksiyon sayısı ile ilgili net bir anamnez alınamadığı ve birçok hasta tanı anında 6 aydan küçük olduğu için EYKT'nin alt solunum yolu enfeksiyon sayısı ve şiddeti üzerine etkisi

konusunda bir karşılaştırma yapılamadı. Hastaların yutma güçlüğü, GÖR gibi beslenme sorunları değerlendirildiğinde, tedavi öncesi 2 hastada (%4,5) GÖR yakınması varken, EYKT sonrasında sadece bir hastanın semptomları devam etmekteydi.

Tablo 14. Hastaların Son Kontrollerindeki Mobilite Durumları

	n	%
Bağımsız mobil	18	81,8
Ebeveyn yardımı ile mobil	4	18,2

Hastaların %81,8'i bağımsız olarak hareket edip yürüyebilmekteydi. Bir hasta (%4,6) 2 yaşında idi ve yürümeye başlamamıştı. Diğer 3 hasta (%13,6) ise yardımla yürüyebiliyordu (Tablo 14).



Şekil 8. Tanı ve Son Kontroldeki CK Düzeyleri

Hastaların tanı anındaki CK düzeyleri: 835 ± 740 (163-3513) U/L iken, ortalama $61,0 \pm 32,6$ (10,7-124,7) ay süresince enzim yerine koyma tedavisi sonrasındaki son kontrollerinde CK düzeyleri: 1198 ± 727 (177-2715) U/L olarak ölçüldü. Hastaların ilk ve son CK düzeyleri karşılaştırıldığında bir azalma olmadığı görüldü (Şekil 8).

Tablo 15. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalığı Tiplerinde CK Düzeyleri

	Klasik Tip (n=13)		Klasik Olmayan Tip (n=9)		p*
	Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük	Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük	
Tanıda	920,8 $\pm$ 921,8	163,0-3513,0	707,8 $\pm$ 350,9	226,0-1351,0	0,758
Son kontrolde	1479,4 $\pm$ 711,9	580,0-2715,0	792,2 $\pm$ 561,8	177,0-2062,0	0,016

Tanı anında, klasik tip Pompe ile klasik olmayan Pompe tipteki hastalarının CK düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p=0,758$), son kontroldeki

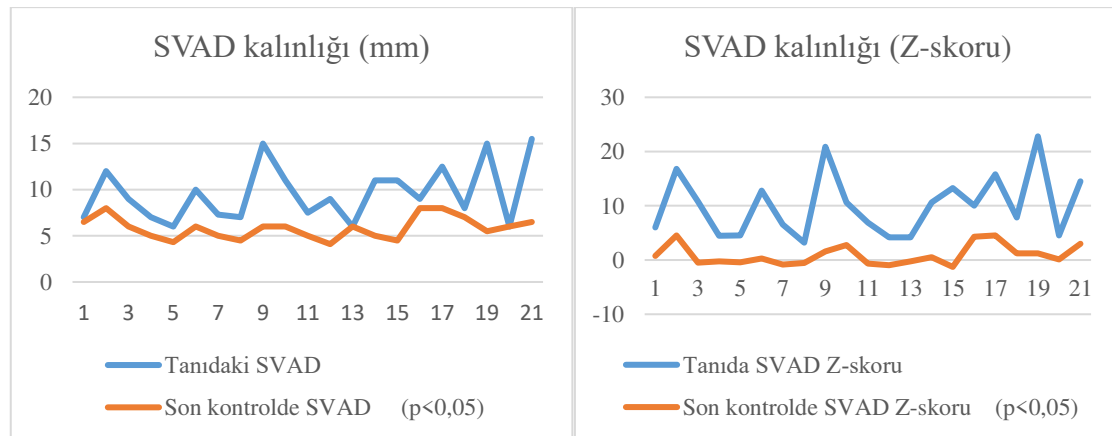
ortalama CK düzeyleri klasik tipte: 1479,4±711,9 (580,0-2715) U/L, klasik olmayan tipte ortalama: 792,2±561,8 (177,0-2062,0) U/L olarak ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,016). Hastaların mobilite durumlarına göre tanı anında ve son kontroldeki CK düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,368 ve p=0,165) (Tablo 15).

Tablo 16. Hastaların Ekokardiyografik Bulguları ve Tedavi Öncesi ve Sonrası Verilerin Karşılaştırılması

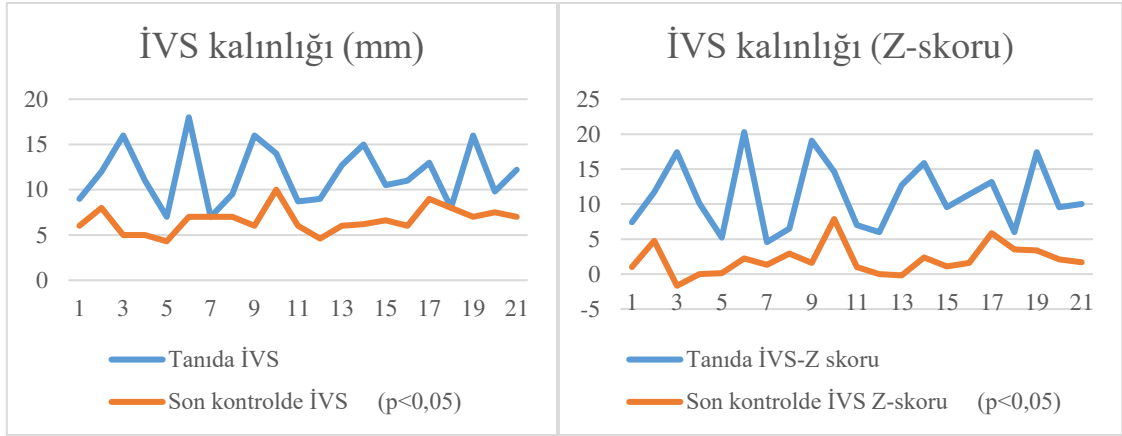
	Tanıda (n=22)		Son Kontrolde (n=22)		p*
	Ortalama ± SS	En küçük-En büyük	Ortalama ± SS	En küçük-En büyük	
SVAD (mm)	9,6±3,0	6,0-15,5	5,8±1,2	4,1-8,0	<0,005
SVAD (Z-skor)	10,0±5,7	3,2-22,8	0,8±1,8	-1,3-4,5	<0,005
İVS (mm)	11,7±3,2	7,0-18,0	6,6±1,4	4,3-10,0	<0,005
İVS (Z-skor)	11,2±4,8	4,6-20,3	2,0±2,2	-1,7-7,9	<0,005
SVK (Z-skor)	7,6±3,3	1,3-12,7	-0,8±2,1	-4,0-4,2	<0,005
EF (%)	67,0±11,0	39,0-79,0	67,2±7,4	47,0-80,0	0,921
KF (%)	36,5±7,9	18,0-48,0	38,5±5,6	23,0-63,0	0,493

*Wilcoxon işaretli sıralar testi yapılmıştır.

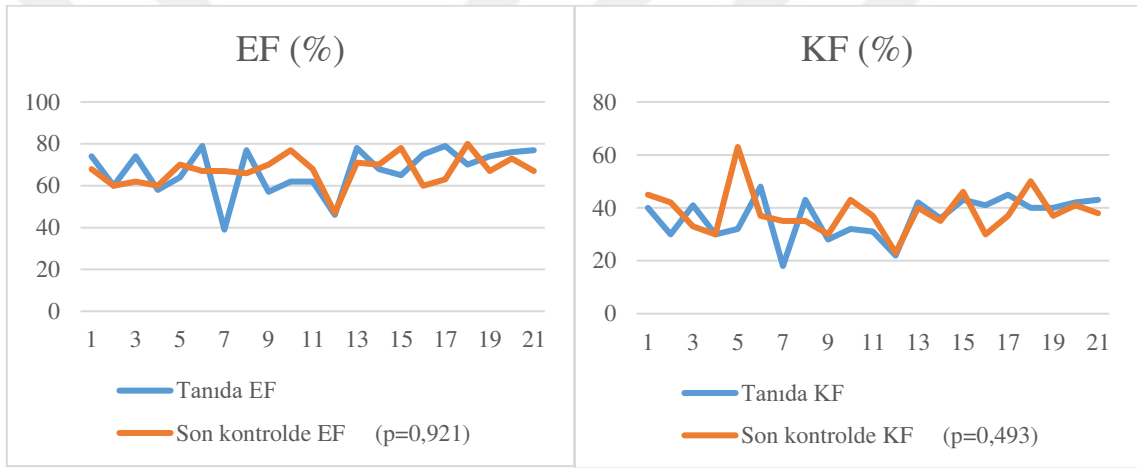
Hastaların tanı sırasında yapılan ekokardiyografik değerlendirmelerinde ortalama SVAD kalınlığı: 9,6±3,0 (6,0-15,5) mm, ortalama SVAD kalınlığı Z-skoru: 10,0±5,7 (3,2-22,8), ortalama İVS kalınlığı: 11,7±3,2 (7,0-18,0) mm, ortalama İVS kalınlığı Z-skoru: 11,2±4,8 (4,6-20,3), ortalama sol ventrikül kütlesi (SVK): 64,5±29,5 (15,0-109,0) gr ve SVK Z-skoru: 7,6±3,3 (1,3-12,7) gr olarak ölçüldü. Ortalama EF: %67,0±11,0 (39,0-79,0) ve ortalama KF: %36,5±7,9 (18,0-48,0) idi (Şekil 6-8) (Tablo 16).



Şekil 6. Hastaların SVAD Sonuçlarının Karşılaştırılması



Şekil 7. Hastaların İVS Sonuçlarının Karşılaştırılması



Şekil 8. Hastaların EF ve KF Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hastaların ortalama $61,0 \pm 32,6$ (10,7-124,7) ay EYKT sonrasında yapılan kontrol incelemelerinde; ortalama SVAD kalınlığı: $5,8 \pm 1,2$ (4,1-8,0) mm, ortalama SVAD kalınlığı Z-skoru: $0,81 \pm 1,8$ (-1,3-4,5), ortalama İVS kalınlığı: $6,6 \pm 1,4$ (4,3-10,0) mm, ortalama İVS kalınlığı Z-skoru: $2,0 \pm 2,2$ (-1,7-7,9), ortalama EF: $\%67,2 \pm 7,4$ (47,0-80,0), ortalama KF: $\%38,5 \pm 5,6$ (23,0-63,0), ortalama SVK: $46,8 \pm 17,6$ (17,0-81,0) gr ve ortalama SVK Z-skoru: $-0,8 \pm 2,1$ (-4,0-4,2) olarak ölçüldü (Şekil 6-8) (Tablo 16).

Hastaların SVAD ve İVS kalınlıkları hem metrik ölçüm olarak hem de Z-skorları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir gerileme olduğu saptandı ($p < 0,005$). SVK Z-skorundaki gerileme de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,005$). EF ve KF oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (Şekil 6-8) (Tablo 16).

Çalışma grubunun ekokardiyografik verileri geriye dönük incelendiğinde KMP düzelme süresinin 15,3±9,1 (3,6-32) ay olduğu görüldü.

Tablo 17. Klasik ve Klasik olmayan İnfantil Pompe Hastalarının Ekokardiyografi Bulgularının Karşılaştırılması

	Klasik Tip (n=13)		Klasik Olmayan Tip (n=9)		p*
	Ortalama ± SS	En küçük- En büyük	Ortalama ± SS	En küçük- En büyük	
Tanıda SVAD (mm)	9,4±3,0	6,0-15,0	9,9±3,2	6,0-15,5	0,771
Son kontrolde SVAD (mm)	6,0±1,1	4,3-8,0	5,5±1,4	4,3-8,0	0,396
Tanıda SVAD (Z-skor)	10,2±6,4	4,2-22,8	9,8±4,7	3,2-15,8	0,828
Son kontrolde SVAD (Z-skor)	1,0±1,8	-0,9-4,5	0,5±1,9	-1,3-4,5	0,428
Tanıda İVS (mm)	11,8±3,4	7,0-18,0	11,5±3,1	7,0-16,0	0,942
Son kontrolde İVS (mm)	6,8±1,4	4,6-10,0	6,3±1,5	4,3-9,0	0,495
Tanıda İVS (Z-skor)	11,6±5,1	4,6-20,3	10,6±4,4	5,2-17,4	0,744
Son kontrolde İVS (Z-skor)	2,2±2,2	-0,2-7,9	1,7±2,4	-1,7-5,9	0,692
Tanıda SVK (Z-skor)	8,2±2,9	3,8-12,7	6,5±3,8	1,3-11,2	0,322
Son kontrolde SVK (Z-skor)	-0,5±1,6	-3,1-2,7	-1,3±2,8	-4,0-4,2	0,219
Tanıda EF (%)	64,3±12,5	39,0-79,0	72,3±5,8	64,0-79,0	0,137
Son kontrolde EF (%)	66,7±8,5	47,0-80,0	68,1±5,4	62,0-78,0	0,811
Tanıda KF (%)	34,2±8,8	18,0-48,0	40,4±4,3	32,0-45,0	0,050
Son kontrolde KF (%)	36,5±7,1	23,0-50,0	42,0±10,6	33,0-63,0	0,380

* Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

Klasik tip İPH’de sol ventrikül hipertrofi bulgularının daha ön planda olduğunun görülmesine rağmen, tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (Tablo 17).

Tablo 18. Kalp Ritim Analiz Sonuçları

	n=6	%
WPW tipi preeksitasyon	2	33,3
Ventriküler ekstrasistol	2	33,3
Sağ dal bloğu	1	16,7
Supraventriküler taşikardi	1	16,7

Tablo 19. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalarında Ritim Analiz Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Aritmi (n=6)	Aritmi tipi
Klasik tip	5	WPW tipi preeksitasyon (n=2), ventriküler ekstrasistol (n=1), sağ dal bloğu (n=1) ve supraventriküler taşikardi (n=1)
Klasik olmayan tip	1	Ventriküler ekstrasistol

Kalp ritim analizi yapılan hastaların %27'sinde (n=6) aritmi tespit edildi. Aritmilerin 5'i klasik tipte, 1'i klasik olmayan bir infantil Pompe hastasında saptandı. Tespit edilen aritmilerin %33,3'ü (n=2) Wolff Parkinson White (WPW) tipi preeksitasyon, %33,3'ü (n=2) ventriküler kaynaklı ekstrasistol, %16,7'si (n=1) supraventriküler taşikardi ve %16,7'si (n=1) sağ dal bloğu tipi aritmiydi (Tablo 18,19).

Tablo 20. Mutasyon Tipi ve Aritmi İlişkisi

Aritmi tipi	Genotip	
Ventriküler ekstrasistol	p.L299P	c.896T>C
Ventriküler ekstrasistol	p.N316I	c.947A>T
WPW tipi preeksitasyon	p.Y136D-p.R870 ¹	c.406T>G-c.2608C>T ¹
Supraventriküler taşikardi	p.E888	c.2662G>T
Sağ dal bloğu	p.L299P	c.896T>C
WPW tipi preeksitasyon	p.L299P	c.896T>C

¹ Birleşik heterozigot

Aynı mutasyona sahip hasta sayısı çok olmadığı için kesin bir genotip aritmi ilişkisi ortaya konulamasa da, en sık bulunan p.L299P mutasyonuna sahip 8 hastanın 3'ünde (%37,5) ve p.E888* mutasyonuna sahip 2 hastadan 1'inde (%50) supraventriküler taşikardi olduğu görüldü. Birleşik heterozigot mutasyonuna sahip tek bir hasta vardı ve o hasta da WPW tipi preeksitasyon saptandı. Bu mutasyon ilk kez çalışmamızda tanımlanmıştı. Benzer şekilde, p.N316I mutasyonuna sahip bir hasta vardı ve o hastada ventriküler ekstrasistol tipi aritmi saptandı (Tablo 20).

Tablo 21. Mobil 22 İnfanıl Pompe Hastasının Alt Tipleri, Enzim Düzeyleri, CRIM Durumları, Mutasyon Analizi Sonuçları ve Mobilite Özellikleri

No	Tip	Enzim Düzeyi		CRIM Durumu ^x	Moleküler Analiz		Mutasyon Özelliği	Tanımlanmış Mutasyon	Tanımlanmamış Mutasyon	Tanı Yaşı (ay)	Yürüme Zamanı (ay)	Mobil	Yardım ile Mobil
Hasta 1	Klasik olmayan	0,42	nmol/spot*21h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot ^o	+		0,9	30,0	+	
Hasta 2	Klasik	0,10	μmol/L/h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot ^o	+		4,7	24,0	+	
Hasta 3	Klasik olmayan	0,45	nmol/spot*21h	Pozitif	p.L299R	c.896T>G	Homozigot ^o	+		6,5	12,0	+	
Hasta 4	Klasik	0,52	nmol/spot*21h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot ^o	+		2,7	24,0	+	
Hasta 5	Klasik olmayan	0,00	μmol/L/h	Pozitif	p.N316I	c.947A>T	Homozigot ^o	+		1,5 ²	30,0	+	
Hasta 6	Klasik				p.Y136D- p.R870 ¹	c.406T>G- c.2608C>T ¹	Birleşik heterozigot		+	2,8	12,0		+
Hasta 7	Klasik	0,04	nmol/spot*21h	Negatif	p.E888*	c.2662G>T	Homozigot ^o	+		2,8	60,0	+	
Hasta 8	Klasik olmayan	0,10	μmol/L/h	Pozitif	p.R672W	c.2014C>T	Homozigot ^o	+		19,2	18,0	+	
Hasta 9	Klasik olmayan	0,62	μmol/L/h		p.R672G	c.2015G>A	Homozigot ^o	+		20	12,0	+	
Hasta 10	Klasik	0,59	nmol/spot*21h	Pozitif	IVS10+1G>T	c.1551+1G>T	Homozigot ^o	+		3,8	30,0	+	
Hasta 11	Klasik				p.D616E	C.1848C>A	Homozigot ^o	+		5,2			+
Hasta 12	Klasik	0,47	nmol/spot*21h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot	+		1,4	18,0	+	

Tablo 21 Devamı.

Hasta 13	Klasik	0,00	μmol/L/h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot	+		2,2	24,0	+	
Hasta 14	Klasik			Pozitif	p.Q914Pfs*30	c.2741delinsCAG	Homozigot ^o	+		0,9	15,0		+
Hasta 15	Klasik olmayan	0,00	μmol/L/h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot ^o	+		6,5	23,0	+	
Hasta 16	Klasik olmayan	0,51	nmol/spot*21h	Pozitif	p.R660C	c.1978C>T	Homozigot ^o	+		4,4 ³	18,0	+	
Hasta 17	Klasik	0,10	μmol/L/h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot	+		1,1	14,0	+	
Hasta 18	Klasik olmayan	0,10	μmol/L/h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot ^o	+		5,6 ³	13,0	+	
Hasta 19	Klasik	0,06	nmol/spot*21h	Negatif	p.E888*	c.2662G>T	Homozigot ^o	+		0,8	18,0	+	
Hasta 20	Klasik	0,28	nmol/spot*21h	Negatif	p.N87Qfs*9	c.258_259dupC	Homozigot ^o	+		4,2	24,0		+
Hasta 21	Klasik	0,14	nmol/spot*21h	Pozitif	p.L299P	c.896T>C	Homozigot ^o	+		1,6	24,0	+	
Hasta 22	Klasik olmayan	0,06	μmol/L/h	Pozitif	p.M519T	c.1556T>C	Homozigot ^o	+		13,6	18,0	+	

^o Akriba evliliği.

¹ Birleşik heterozigot, literatürde olası patojenik varyant olarak tanımlanmıştır.

² Kendisinden önceki kardeşinde İPH tanısı nedeniyle erken tanı aldı.

³ Alt solunum enfeksiyonu sırasında kardiyomegali fark edilerek tanı aldı.

* CRIM durumu, literatürdeki verilere göre hastaların mutasyonları dikkate alınarak tahmin edilmiştir.

Tablo 22. Hasta Grubunun KMFSS Seviyelerine Göre Dağılımı

	Hasta (n=22)	%
Seviye 1	9	40,9
Seviye 2	9	40,9
Seviye 3	2	9,1
Seviye 4	2	9,1
Seviye 5	0	0

Kaba motor fonksiyon sınıflama sistemine göre kendi yaş gruplarında hastaların %40,9'u (n=9) seviye 1, %40,9'u (n=9) seviye 2, %9,1'i (n=2) seviye 3 ve %9,1'i (n=2) seviye 4 olarak sınıflandırıldı (Tablo 22).

Tablo 23. 2018 ve 2020 Yıllarında Aynı 16 Hasta ile Yapılan Değerlendirmede KMFSS Sonuçları

	2018 Değerlendirmesi (n=16)		2020 Değerlendirmesi (n=16)	
	Hasta (n=16)	%	Hasta (n=16)	%
Seviye 1	10	62,5	7	43,7
Seviye 2	6	37,5	6	37,5
Seviye 3	0	0,0	2	12,5
Seviye 4	0	0,0	1	6,3
Seviye 5	0	0,0	0,0	0,0

2018 yılında yapılan değerlendirmede hastaların %62,5'i seviye 1 ve %37,5'i seviye 2 olarak sınıflandırılmıştı. 2020 Yılında aynı hastalara yapılan değerlendirmede %43,7'si seviye 1, %37,5'i seviye 2, %12,5'i seviye 3, %6,3'ü seviye 4 olarak değerlendirildi (Tablo 23).

Hastaların eklem hareket açıklığının değerlendirilmesinde %13,6'sında (n=3) alt ekstremitte eklemlerinde kısıtlılık olduğu tespit edildi.

Değerlendirilen kasların istirahatteki myotonometrik ölçüm sonuçları Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 24. Hastaların Kas Tonusu, Elastisite ve Sertlik Ölçüm Sonuçları

		Hasta (n=22)	
		Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük
Biceps	Kas tonusu	12,3 $\pm$ 1,6	10,6-18,3
	Elastisite	1,2 $\pm$ 0,2	0,9-1,97
	Sertlik (stiffness)	183,8 $\pm$ 74,7	127,0-503,0
Gastrokinemius	Kas tonusu	13,0 $\pm$ 1,5	10,3-16,7
	Elastisite	1,3 $\pm$ 0,3	0,79-1,75
	Sertlik (stiffness)	202,3 $\pm$ 58,1	151,0-280,0
Kuadriseps (vastus lateralis)	Kas tonusu	12,9 $\pm$ 1,5	11,0-18,0
	Elastisite	1,0 $\pm$ 0,2	0,8-1,5
	Sertlik (stiffness)	201,7 $\pm$ 50,4	135,0-369,0
Tibialis anterior	Kas tonusu	17,2 $\pm$ 1,9	13,1-21,2
	Elastisite	1,1 $\pm$ 0,2	0,9-1,5
	Sertlik (stiffness)	357,0 $\pm$ 69,2	163,0-463,0

Tablo 25. 2018 ve 2020 Yıllarında Aynı 16 Hasta ile Yapılan Değerlendirmede Kas Tonusları, Elastisite ve Sertlik Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

		2018 değerlendirmesi (n=16)		2020 değerlendirmesi (n=16)		p*
		Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük	Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük	
Biceps	Kas tonusu	12,3 $\pm$ 1,3	10,1-14,6	11,9 $\pm$ 0,8	10,6-13,2	0,255
	Elastisite	1,1 $\pm$ 0,2	0,8-1,6	1,1 $\pm$ 0,1	0,9-1,3	0,836
	Sertlik (stiffness)	180,5 $\pm$ 46,0	118,0-307,0	162,3 $\pm$ 18,3	127,0-197,0	0,179
Gastrokinemius	Kas tonusu	14,3 $\pm$ 1,0	12,6-16,1	12,8 $\pm$ 1,5	10,3-15,5	0,003
	Elastisite	1,1 $\pm$ 0,2	0,9-1,5	1,4 $\pm$ 0,3	0,7-1,8	0,017
	Sertlik (stiffness)	240,2 $\pm$ 37,5	186,0-331,0	205,3 $\pm$ 41,8	146,0-280,0	0,017
Kuadriseps (vastus lateralis)	Kas tonusu	12,7 $\pm$ 1,2	10,7-15,7	12,5 $\pm$ 0,8	11,0-14,0	0,649
	Elastisite	1,0 $\pm$ 0,3	0,7-1,9	1,0 $\pm$ 0,2	0,8-1,5	0,737
	Sertlik (stiffness)	206,1 $\pm$ 68,4	125,0-428,0	186,6 $\pm$ 30,2	135,0-229,0	0,334

Tablo 25 Devamı.

Tibialis anterior	Kas tonusu	18,8±2,7	13,7-25,0	17,6±1,3	15,3-19,9	0,140
	Elastisite	1,0±0,1	0,8-1,2	1,0±0,2	0,9-1,5	0,423
	Sertlik (stiffness)	387,8±92,0	212,0-666,0	369,6±52,9	289,0-463,0	0,605

* **Wilcoxon işaretli sıralar testi yapılmıştır.

Hastaların 2018 ve 2020 yıllarında yapılan kas tonusu, elastisite ve sertlik ölçümlerinin karşılaştırılması sonucunda gastrokinemius kasının tonusu ve sertliğinin anlamlı olarak azaldığı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,017$), elastisitesinin ise anlamlı olarak arttığı bulundu ($p=0,017$). Biceps, kuadriseps ve tibialis anterior kaslarındaki ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 25). Klasik ve klasik olmayan tipler arasında da miyotonometrik ölçümlerde anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Bağımsız mobil olan ve yardımla mobil olan hastaların miyotonometrik ölçümleri arasında da anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 26. Hastaların Kas Gücü Ölçüm Sonuçları

	Hasta (n=22)	
	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük
Biceps	4,5±0,7	3,0-5,0
Gastrokinemius	4,2±1,0	2,0-5,0
Kuadriseps	4,3±1,0	2,0-5,0
Tibialis anterior	4,1±0,9	2,0-5,0

Tablo 27. Aynı Hastalar ile 2018 ve 2020 Yıllarında Yapılan Değerlendirmede Kas Gücü Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

	2018 Değerlendirmesi (n=16)		2020 Değerlendirmesi (n=16)		p*
	Ortalama ± SS	En küçük-En büyük	Ortalama ± SS	En küçük-En büyük	
Biceps	4,1±0,5	3,0-5,0	4,5±0,6	3,0-5,0	0,058
Gastrokinemius	4,0±0,7	3,0-5,0	4,3±0,9	2,0-5,0	0,206
Kuadriseps	4,0±0,6	3,0-5,0	4,2±0,9	2,0-5,0	0,212
Tibialis anterior	3,1±1,1	1,0-5,0	4,3±0,9	2,0-5,0	0,003

*Wilcoxon işaretli sıralar testi yapılmıştır.

Hastaların 2020 yılında ölçülen tibialis anterior kas gücü 2018 yılındakine göre anlamlı olarak artmıştı ($p=0,003$). Biceps, gastrokinemius ve kuadriseps kaslarının kas

gücü ölçümlerinde 2018 ve 2020 yılları arasında bir artış olduğu görüldü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 27).

Tablo 28. Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalığında Kas Güçlerinin Karşılaştırılması

	Klasik tip (n=13)		Klasik olmayan tip (n=9)		p*
	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	
Biceps	4,2±0,7	3,0-5,0	4,8±0,4	4,0-5,0	0,060
Gastrokinemius	3,8±1,1	2,0-5,0	4,8±0,4	4,0-5,0	0,022
Kuadriceps	3,9±1,0	2,0-5,0	4,8±0,4	4,0-5,0	0,025
Tibialis anterior	3,8±1,0	2,0-5,0	4,7±0,5	4,0-5,0	0,024

* Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

Klasik ve klasik olmayan infantil Pompe hastaları karşılaştırıldığında; Gastrokinemius, kuadriceps ve tibialis anterior kaslarının gücü klasik olmayan tipte klasik tipe göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,022, p=0,025, p=0,024) (Tablo 28).

Tablo 29. Çalışma Grubunun Fonksiyonel Değerlendirme Testleri ve QMFT Ölçüm Sonuçları

	Hasta (n=22) *	
	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük
On metre yürüme (m/sn)	12,4±5,2	6,0-25,0
6 dk yürüme (m)	275,4±119,5	65,0-530,0
3 dk merdiven çıkma (basamak)	98,2±67,0	15,0-240,0
QMFT	34,9±12,9	8,0-59,0

* On metre yürüme, 6 dk yürüme ve 3 dk merdiven çıkma testleri 18 hastaya uygulandı.

Tablo 30. Aynı Hastalar ile 2018 ve 2020 Yıllarında Yapılan Fonksiyonel Değerlendirme Testleri ve QMFT Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

	2018 Değerlendirmesi (n=16)		2020 Değerlendirmesi (n=16)**		p*
	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	
On metre yürüme (m/sn)	13,5±8,9	7,5-45,0	12,4±5,6	6,0-25,0	0,555
6 dk yürüme (m)	294,5±126,5	165,0-575,0	303,2±116,2	120,0-530,0	0,814
3 dk merdiven çıkma (basamak)	112,02±77,6	45,0-330,0	112,5±68,7	27,0-240,0	0,937
QMFT	42,4±10,0	29,0-62,0	36,5±13,0	14,0-59,0	0,052

* Wilcoxon işaretli sıralar testi yapılmıştır.

** On metre yürüme, 6 dk yürüme ve 3 dk merdiven çıkma testleri 13 hastaya uygulandı.

Hastaların 2018 ve 2020 yıllarında yapılan “10 metre yürüme hızı”, “6 dk yürüme mesafesi”, “3 dk merdiven çıkma” ve QMFT ölçümlerinin karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (Tablo 30) ($p>0.05$).

Tablo 31. Çalışma Grubundaki Klasik ve Klasik Olmayan İnfantil Pompe Hastalarının Fonksiyonel Değerlendirme Testleri ve QMFT Ölçüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Klasik Tip (n=9)		Klasik Olmayan Tip (n=9)		p*
	Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük	Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük	
On metre yürüme (sn)	14,5 $\pm$ 4,9	9,6-25,0	10,2 $\pm$ 4,7	6,0-19,0	0,057
6 dk yürüme (m)	221,3 $\pm$ 46,8	120,0-270,0	329 $\pm$ 146,9	65,0-530,0	0,052
3 dk merdiven çıkma (basamak)	71,6 $\pm$ 48,9	15,0-160,0	124,8 $\pm$ 74,6	27,0-240,0	0,232
QMFT**	28,5 $\pm$ 11,4	8,0-46,0	44,2 $\pm$ 8,8	32,0-59,0	0,003

* Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

** QMFT 13 klasik, 9 klasik olmayan tipte olmak üzere 22 hastaya uygulandı.

Tiplere göre yapılan karşılaştırmada klasik olmayan tipte klasik tipe göre QMFT ölçüm sonucu anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.003$) (Tablo 31).

Tablo 32. Hasta Grubunun DXA Yöntemi ile Ölçülen KMY ve Vücut Kompozisyonu Ölçüm Sonuçları

	Ortalama $\pm$ SS	En küçük – En büyük
KMY (g/cm ²)	0,6 $\pm$ 0,1	0,4-0,8
Kemik mineral dansitesi (Z-skoru) *	-0,9 $\pm$ 1,5	-4,0-1,9
Yağ oranı (%)	28,66 $\pm$ 5,5	17,2-37,2

* Ölçüm yapılan 21 hastanın 20'sinde Z-skoru hesaplandı.

DXA ölçümü yapılan 21 hastadan 2 yaş üstünde olan 20 hastanın Z-skoru hesaplanmış olup, ortalamaları -0,9 $\pm$ 1,5 (-4,0-1,9) olarak bulundu. Hastaların 5'inin (%25) KMY Z-skoru -2 SD'nin altında idi. Hastaların (n=21) vücut yağ oranları ortalaması %28,66 $\pm$ 5,52 (17,2-37,2) olarak ölçüldü (Tablo 32). Sağlıklı Türk çocuklarının referans aralıklarına göre, 6 yaş ve üzeri olan 10 hastanın vücut yağ oranları karşılaştırıldığında 4 hastanın (%40) 97. persentil ve üzeri olduğu görüldü. Yağsız kas kütlelerinin değerlendirilmesinde 6 yaş ve üzeri 10 hastanın hiçbirinde 3. persentil altı değere rastlanmadı. 6 yaş ve üzeri 11 infantil Pompe hastasının hiçbirinde 3. persentil altında değer olmadığı görüldü. Hastaların yağsız vücut kütleleri yaşitlarına göre normal sınırlardaydı.

Zekâ ve gelişim testleri hastaların yaşı, konuşma ve iletişim becerilerine göre yapıldı. DGTT II yapılan 7 hastanın tamamının gelişim testi “anormal” olarak saptandı.

Hastaların 5'inde ince motor becerilerin ve kişisel-sosyal ölçütlerin yaş ile uyumlu olduğu, 6'sında dil gelişimin geri olduğu ve tamamında kaba motor becerilerin geri olduğu saptandı. Wechsler Çocuklar için Zekâ Testi ve Stanford-Binet Zekâ Testi uygulanan 15 hastanın %6,7'si (n=1) parlak zekâ, %33,3'ü (n=5) "normal", %60,0'ı (n=9) "sınır zekâ" olarak değerlendirildi. Parlak zekâ olan hasta klasik olmayan tip infantil Pompe hastasıydı. Klasik ve klasik olmayan tiplere, CRIM durumları ve mobilite durumlarına göre zekâ testi sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastaların işitmelerinin değerlendirilmesinde 9 (%40) hastada işitme kaybı saptandı. Bu hastaların %45'inde sensorinöral, %33'ünde iletim tipi ve %22'sinde miks tip işitme kaybı vardı. İşitme kaybı olan 9 hastanın aynı zamanda 8'inde konuşmada gerilik vardı. İşitme kaybı olan hastaların 6'sı klasik tip infantil Pompe, 3'ü klasik olmayan infantil Pompe hastası idi.

ÇİYKÖ uygulanan hastalar ve ebeveynleri, fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik, okul işlevselliği ve psikososyal sağlık yönünden değerlendirildi. 8 hasta 2-4 yaş aralığında olduğu için sadece ebeveynlerine yaşam kalitesi anketi uygulandı.

Tablo 33. Hastaların Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçları

	Çocuk Değerlendirmesi (n=13)	
	Ortalama $\pm$ SS	En küçük - En büyük
FSTP	52,4 $\pm$ 29,4	0,0-93,8
DİP	65,0 $\pm$ 24,4	30,0-100,0
SİP	61,5 $\pm$ 19,5	30,0-90,0
OİP	61,6 $\pm$ 22,5	30,0-95,0
PSTP	62,6 $\pm$ 19,7	36,6-93,3
ÖTP	60,8 $\pm$ 20,3	32,6-92,4

ÇİYKÖ uygulanan 13 hastanın fiziksel sağlık toplam puan (FSTP) ortalaması 52,4 $\pm$ 29,4 (0,0-93,8), duygusal işlevsellik puan (DİP) ortalaması 65,0 $\pm$ 24,4 (30,0-100,0), sosyal işlevsellik puan (SİP) ortalaması 61,5 $\pm$ 19,5 (30,0-90,0), okul işlevsellik puan (OİP) ortalaması 61,6 $\pm$ 22,5 (30,0-95,0), psikososyal sağlık toplam puan (PSTP) ortalaması 62,6 $\pm$ 19,7 (36,6-93,3) ve ölçek toplam puan (ÖTP) ortalaması 60,8 $\pm$ 20,3 (32,6-92,4) olarak hesaplandı (Tablo 33).

Tablo 34. Anne ve Babaların Çocukları için Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçları

	Anne-Baba Değerlendirmesi (n=21)	
	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük
FSTP	55,2±31,9	0,0-97,0
DİP	66,9±17,3	35,0-65,0
SİP	68,1±23,8	25,0-100,0
OİP	66,0±20,8	25,0-95,0
PSTP	66,9±18,9	31,0-96,0
ÖTP	62,7±21,9	29,3-96,7

21 ebeveyne uygulanan ankette FSTP ortalaması 55,2±31,9 (0,0-97,0), DİP ortalaması 66,9±17,3 (35,0-65,0), SİP ortalaması 68,1±23,8 (25,0-100,0), OİP ortalaması 66,0±20,8 (25,0-95,0), PSTP ortalaması 66,9±18,9 (31,0-96,0) ve ÖTP ortalaması 62,7±21,9 (29,3-96,7) olarak hesaplandı (Tablo 34).

Tablo 35. Hastaların ve Ebeveynlerinin Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği Sonuçları ve Karşılaştırması

	Çocuk Değerlendirmesi (n=13)		Anne-Baba Değerlendirmesi (n=13)		p*
	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	
FSTP	52,4±29,4	0,0-93,75	47,6±34,4	0,0-96,9	0,001
DİP	65,0±24,4	30,0-100,0	67,3±16,6	35,0-100,0	0,229
SİP	61,5±19,5	30,0-90,0	68,5±19,8	35,0-95,0	0,073
OİP	61,6±22,5	30,0-95,0	65,8±23,2	25,0-95,0	0,294
PSTP	62,6±19,7	36,6-93,3	66,9±18,0	38,3-96,7	0,356
ÖTP	60,8±20,3	32,6-92,4	59,9±22,7	29,3-96,7	0,049

* Spearman korelasyon testi uygulandı.

Dört yaş üzerinde olup ÇİYKÖ uygulanan 13 hasta ve ebeveynlerinin FSTP'si arasında pozitif yönde, yüksek derecede anlamlı korelasyon saptandı ($\rho=0,816$, $p=0,001$). Aynı hasta grubunun ÖTP'si arasında pozitif yönde, orta derecede anlamlı korelasyon saptandı ($\rho=0,053$, $p=0,049$) (Tablo 35). Hastaların hepsi tanıdan itibaren EYKT aldığı için hastaların EYKT öncesi ve sonrası ÇİYKÖ değerlendirmeleri anlamlı sonuç vermeyeceği için yapılmadı.

Tablo 36. Mobil ve Yardımla Mobil Olan Hastaların ÇİYKÖ Sonuçları

	Mobil Hastalar (n=12)		Yardım ile Mobil Hasta (n=1)*	
	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük
FSTP	52,4±30,5	0,0-93,8	40,6±	40,6-40,6
DİP	65,8±25,3	30,0-100,0	55,0±	55,0-55,0
SİP	62,5±20,1	30,0-90,0	50,0±	50,0-50,0
OİP	63,2±23,1	30,0-95,0	45,0±	45,0-45,0
PSTP	63,7±20,2	36,7-93,3	50,0±	50,0-50,0
ÖTP	62,0±20,8	32,6-92,4	46,7±	46,7-46,7

* Yardım ile mobil olup 5 yaş ve üzeri 1 hastaya ÇİYKÖ uygulandı.

Yardımla mobil olabilen yalnızca 1 hasta olduğu için mobil ve yardımla mobil olabilen hastaların karşılaştırması yapılamadı (Tablo 36).

Tablo 37. Mobil ve Yardımla Mobil Olabilen Hastaların Ebeveynlerinin Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

	Mobil Hastalar (n=18)		Yardım ile Mobil Hastalar (n=3)		p*
	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	Ortalama ± SS	En küçük - En büyük	
FSTP	60,2±31,6	0,0-96,9	25,0±10,8	12,5-31,3	0,125
DİP	68,9±16,9	35,0-100,0	55,0±17,3	35,0-65,0	0,262
SİP	72,7±21,2	35,0-100,0	40,0±21,8	25,0-65,0	0,035
OİP**	66,9±21,5	25,0-95,0	60,0±21,2	45,0-75,0	0,571
PSTP	70,2±17,9	38,3-96,7	47,8±14,5	31,3-58,3	0,080
ÖTP	66,6±21,2	29,4-96,7	39,6±7,4	31,3-45,2	0,080

* Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

** Ebeveyn OİP anketi mobil hastalar için 13 ebeveyne, yardımla mobil olabilenler için 2 ebeveyne uygulandı.

*** Bir hasta 2 yaşından küçük olduğu için kendisine ve ebeveynlerine ÇİYKÖ uygulanamamıştır. Yardım ile mobil olan hasta sayısı bu nedenle 3'tür.

Hastaların yaşam kalitelerine etki eden faktörler değerlendirildiğinde mobil hastaların (n=18) ailelerinin sosyal işlevsellik puanı, yardımla mobil olan hastaların ailelerinininkinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,035). Ebeveynlerin diğer kategorilerdeki puanları mobil hastalarda daha yüksek olmakla birlikte mobil ve yardımla mobil olan hastaların puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 37).

Tablo 38. Klasik ve Klasik Olmayan tip Pompe Hastaların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

		Klasik Tip (n=8)		Klasik Olmayan Tip (n=5)		p*
		Ortalama ± SS	En küçük – En büyük	Ortalama ± SS	En küçük – En büyük	
Çocuk	FSTP	39,5±26,7	0,0-75,0	73,1±22,1	43,8-93,8	0,034
	DİP	57,5±19,6	30,0-100,0	77,0±28,6	30,0-100,0	0,185
	SİP	55,0±18,5	30,0-90,0	72,0±17,9	50,0-90,0	0,116
	OİP**	52,1±20,8	30,0-90,0	75,0±19,4	50,0-95,0	0,060
	PSTP	55,1±16,7	36,7-93,3	74,7±19,5	46,7-91,7	0,161
	ÖTP	55,2±17,2	32,6-86,7	74,1±19,1	45,7-92,4	0,057
		Klasik Tip (n=13)		Klasik Olmayan Tip (n=8)		p*
		Ortalama ± SS	En küçük – En büyük	Ortalama ± SS	En küçük – En büyük	
Ebeveyn	FSTP	38,9±28,4	0,0-87,5	81,6±15,6	50,0-96,9	0,003
	DİP	61,5±18,0	35,0-95,0	75,6±12,7	60,0-100,0	0,078
	SİP	57,3±23,5	25,0-100,0	85,6±10,5	65,0-100,0	0,013
	OİP***	58,0±17,4	25,0-85,0	82,0±18,9	50,0-95,0	0,032
	PSTP	58,7±18,3	31,3-89,6	80,4±10,6	65,0-96,7	0,011
	ÖTP	51,5±19,2	29,4-86,1	81,2±11,0	66,3-96,7	0,005

* Mann-Whitney U testi yapılmıştır.

** Çocuklarda OİP anketi klasik tipte 7, klasik olmayan tipte 5 hastaya uygulandı.

*** Ebeveyn OİP anketi klasik tipte 10, klasik olmayan tipte 5 ebeveyne uygulandı.

**** Bir hasta 2 yaşından küçük olduğu için kendisine ve ebeveynlerine ÇİYKÖ uygulanamadı.

Çocuklara uygulanan ÇİYKÖ'nün tüm alt puanları (FSTP, DİP, SİP, OİP, PSTP) ve ÖTP'si klasik tipe göre klasik olmayan tipte daha yüksek bulunmasına rağmen, tipler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Ebeveynlere uygulanan ÇİYKÖ'nün tüm alt puanları (FSTP, DİP, SİP, OİP, PSTP) ve ÖTP'si klasik olmayan tipte klasik tipe göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla $p=0,003$, $p=0,078$, $p=0,013$, $p=0,032$, $p=0,011$, $p=0,005$) (Tablo 38).

Hastaların fonksiyonel kapasiteleri değerlendirildiğinde 10 metre yürüme, 6 dk yürüme ve 3 dk merdiven çıkma test sonuçları ile yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hızlı motor fonksiyon testi (QMFT) ile ebeveynlerin ÖTP'si arasında ve hastaların FTSP'si arasında yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $\rho=1,0$, $p=0,005$ ve $\rho=1,0$, $p=0,031$) .

Cinsiyet, başvuru anındaki hipotoni ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı ile hastaların yaşam kaliteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. EYKT süresi ile çocukların ÖTP'si arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı ($\rho=0,13$, $p=0,668$).

Hastaların son kontrollerindeki vitamin eksikleri yönünden değerlendirilmesinde D vitamin düzeyi ortalaması $17,6 \pm 11,8$ (5,6-53,6) ng/mL olarak ölçüldü. Hastaların %36,4'ünde (n=8) D vitamini eksikliği, %27,3'ünde (n=6) D vitamini yetersizliği olduğu görüldü. Hastaların hiçbirinde aşikâr rikets bulgusu yoktu ve kırık öyküsü alınmadı. Vitamin B12 düzeyi ortalaması $437,6 \pm 291,3$ (173,0-1347,0) pg/mL olarak ölçüldü. Vitamin B12 düzeyi 200 pg/mL altında olan 4 (%18) hasta vardı. Folik asit düzeyi ortalaması $11,1 \pm 5,9$ (4,0-24,0) ng/mL olarak ölçüldü. Hiçbir hastada folik asit eksikliği saptanmadı.



5. TARTIŞMA

İnfanıl Pompe hastalığı, GAA enzim eksikliği sonucunda yenidoğan döneminde kas güçsüzlüğü, solunum güçlüğü ve kalp bulgularıyla ortaya çıkan çoklu sistemi ilgilendiren bir kalıtsal metabolik hastalıktır. Enzim eksikliği sonucunda dokularda glikojen birikimi olmakta ve sonuç olarak depolanan organların işlevleri bozulmaktadır. Kalp kası tutulumuna bağlı belirtiler ön planda olmakla birlikte iskelet ve diyafram kasının da tutulumlarına bağlı olarak solunum güçlüğü, gevşeklik gibi belirtiler de ortaya çıkmaktadır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda hastalığın 1:14.000 ile 1:100 000 arasında bir sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (36). Ülkemizde İPH'nin sıklığını gösteren herhangi bir toplum tabanlı çalışma bulunmamaktadır. Akraba evliliğinin %42,5'lara kadar yüksek oranlara çıktığı bölgemizde İPH'nin Türkiye genelinden daha sık olduğu tahmin edilmektedir. Ortadoğu ve Kuzey Afrika bölgesinde yapılan bir çalışmada da bölgedeki yüksek oranlar akraba evliliklerine dikkat çekilerek, otozomal resesif hastalıkların daha sık görüleceği belirtilmiştir (102). Çalışmamızda %81,8 oranında akraba evliliği olduğu tespit edildi. Bu oran, Köse ve ark. yaptığı çalışmada %80, Gupta ve ark. yaptığı çalışmada ise %36,5 olarak bulunmuştur (103,104). Buradan yola çıkarak, ülkemizde İPH'nin akraba evliliğinin düşük olduğu ülkelere göre daha sık görülebileceği tahmin edilmiştir. Otozomal resesif kalıtım gösteren İPH'nin görülme sıklığı kız ve erkeklerde benzer orandadır (9).

Kliniğimizde takip edilen 42 infanıl Pompe hastasının %50'si kız, %50'si erkekti. Hastalarımızın semptom başlama yaşları, kalp bulguları ve motor fonksiyonları değerlendirilerek infanıl Pompe hastalığının alt tiplerine ayırdığımızda, 42 hastanın %78'inin (n=33) klasik, %22'sinin (n=9) klasik olmayan tip olduğu tespit edildi. Gupta ve ark. Hindistan'da yaptığı çalışmada, 59 hastanın %78'i (n=46) klasik, %22'si (n=13) klasik olmayan tip olarak ayrıldığı ve bu araştırmadaki alt tip dağılımının bizim çalışmamızla benzer olduğu görüldü (103). Literatürde klasik ve klasik olmayan tipler farklı şekillerde sınıflandırılmıştır (39,105). Tip ayrımının net olarak yapılması, hastalığın morbidite ve mortalite oranlarının tahmininin de daha doğru yapılabilmesine yardımcı olacaktır. Bu nedenle tip ayrımını sağlayacak ek kriterlere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

İlk infantil Pompe hastasının tanı almasından sonra geçen yaklaşık 11 yıllık sürede, hastaların %40'ını (n=17) kaybettik. Hastaların tümünün %58'i (n=24), yaşayanların ise %96'sı mobildi. Son kontrolde %2'si mekanik ventilatör bağımlıydı. Mobil olan 24 hastanın 20'si bağımsız mobil ve 3'ü ebeveyn yardımı ile mobildi. Bir hasta ise henüz yürümeye başlamamıştı. Yaşayan 25 hastanın ortalama güncel yaşı $66,5 \pm 28,3$ (16,1-124,0) ay idi. Almanya'da çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada, 23 hastanın yaklaşık 8 yıl süren takibinde %43'ünün (n=10) öldüğü, %17'sinin (n=4) mekanik ventilatör bağımlı ve %39'unun (n=9) bağımsız mobil olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, EYKT dozu 2 haftada bir 20 mg/kg şeklinde olup sadece 1 hastada 2 haftada bir 40 mg/kg doz uygulaması yapılmış ve hastaların güncel yaş ortalaması 62,8 (43,3–122,1) ay olarak rapor edilmiştir (50). Hastaların güncel yaşları benzer olmakla birlikte, İtalya'da 13 merkezli 28 hastadan oluşan 11 yıllık İPH deneyiminde de, hastaların %42'sinin (n=12) kaybedildiği ve %32'sinin (n=9) mekanik ventilatör bağımlı hale geldiği görülmüştür. Yaşayan 28 hastanın %25'i (n=7) bağımsız mobil olabilirken, %39'u (n=11) hiç mobil olamamıştır. Bu hastaların 2'si 40 mg/kg/2 hafta, 26'sı ise 20 mg/kg/2 hafta olacak şekilde tedavi almışlardır (106). Broomfield ve arkadaşlarının İngiltere'de 33 hastayla 14 yıllık retrospektif gözlemlerinde, hastaların %40'ının hayatını kaybettiği, %30'unun bağımsız mobil olarak yaşamlarını devam ettirdikleri bildirilmiştir (107). Gupta ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı çok merkezli 6 yıl süren ve 77 hastanın değerlendirildiği bir incelemede 20 mg/kg/2 hafta dozunda EYKT alan 39 hastanın %64'ünün (n=25) kaybedildiği rapor edilmiştir (103). Çalışmamızda mobil olabilen hastaların tahmini yaşam süresi 8 yıl iken, mobil olamayan hastaların tahmini yaşam süresi yaklaşık 2,5 yıldır. Klasik ve klasik olmayan tiplerde mobilite oranına bakıldığında, klasik olmayan İPH'de mobilitenin belirgin şekilde fazla olduğu saptandı. Klasik olmayan İPH'de yürüyemeyen hasta yoktu. Dünyada tek merkezli olarak ve 40 mg/kg/hafta, dozunda EYKT uygulanan en geniş olgu serisine sahip çalışmamızda, mortalite oranlarının literatürden daha düşük olduğu, mobilite ve mekanik ventilatörsüz yaşam oranlarının ise literatürde bildirilenlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Hastalarımızın %73,5'i (n=25) CRIM pozitif ve %26,5'i (n=9) CRIM negatif idi. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 29 hastanın %45'inde CRIM negatif olarak bildirilmiştir (107). Hindistan'da yapılan çalışmada ise 44 hastanın %27,3'ünde CRIM negatif olarak rapor edilmiştir (Bazıları çalışmamızdakine benzer şekilde genotip veri

tabanı kullanarak tahmin edilmiş, bazılarında ise CRIM analizi yapılmıştır) (103). Ülkeler arasındaki genotip farklılıkları nedeniyle CRIM durumlarının benzer olmadığı düşünüldü. Çalışmamızda, CRIM tahmini yapılan hastaların mortalite oranları ve tahmini yaşam süreleri; literatürle uyumlu olarak CRIM pozitif hastalarda daha yüksek bulunmuştur (103,106). Klasik olmayan tipteki hastalarda CRIM durumları Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak klasik tipe göre daha yüksek oranda pozitif bulunmuştur (103). Mortalite oranları da literatüre benzer şekilde CRIM durumu negatif olan hastalarda yüksek bulunmuştur. CRIM durumlarına göre yapılan sağ kalım analizi ile beklenen yaşam süreleri CRIM pozitif hastalar için yaklaşık 8 yıl, CRIM negatif hastalar için yaklaşık 3,5 yıldır. CRIM pozitif olan hastaların güncel yaş ortalamaları $5,6 \pm 2,6$ (1,3-10,3) yıl iken, CRIM negatif hastaların güncel yaş ortalamaları $6,1 \pm 1,6$ (4,49-7,87) yıl olarak bulundu ($p=0,032$). Literatürde benzer bir tahmini yaşam süresi verilmediği için karşılaştırma yapılamadı. Ancak, yaşayan hastalarımızın güncel yaş ortalaması 5,6 yıldır. Çalışmamızda CRIM pozitif olan hastaların mobilite oranı, CRIM negatif olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. İngiltere’de yapılan çalışmada, CRIM pozitif olan hastaların mobilite oranları bizim çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek olduğu görüldü (107).

Enzim yerine koyma tedavisinin güncel hale gelmesinden sonra Pompe hastalığında erken tanı ve tedavi çok önem kazanmıştır. Hastalar erken tanı ve tedaviden ciddi oranlarda fayda görmüş, yaşam süreleri uzamış, yaşam kaliteleri, efor kapasiteleri artmış ve komplikasyon görülme sıklığı azalmıştır. Bu nedenle kardiyomiopati ve hipotoni bulguları olan hastalarda, hekimler ayırıcı tanıda mutlaka Pompe hastalığını da düşünmelidir. Çalışmamızda, hastaların tanı öncesinde en sık solunum problemleri ve morarma nedeniyle ve daha az sıklıkla güçsüzlük yakınmaları nedeniyle hastaneye başvurdıkları öğrenildi. Hastalarımızın başvuru yakınmalarının ön planda literatüre benzer şekilde kardiyak ve solunum kaynaklı olduğu görüldü (9,37,55). Hastalarımızın %54,5’i çocuk kardiyoloji uzmanı, %31,9’u çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından Pompe hastalığı şüphesiyle tarafımıza yönlendirilmişti. %13,7’si ise aile öyküsü nedeniyle direkt metabolizma polikliniğine getirilmişlerdi. Aile öyküsünde, hastaların %45,4’ünde tanı almış veya nedeni bilinmeyen çocuk ölümü olduğu görüldü. Başvuru anında yapılan muayenede hastaların %59,1’inde hipotoni olduğu saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda hipotoni sıklığının %52 ile %96 arasında değiştiği

görülmüştür (9,27,103,106). Miyopatik yüz görünümü ve dil büyüklüğü hastalarda beslenme, konuşma ve solunum güçlüklerine yol açmaktadır. Hastalarımızın %27,3'ünde başvuru anında miyopatik yüz görünümü vardı. Literatürde, miyopatik yüz görünümü %29 ile %62 oranlarında bildirilmekteydi (9). Hepatomegali İPH'de beklenen bir bulgu olmamakla birlikte kalp yetmezliği gelişen olgularda görülebilmektedir. Çalışmamızda başvuru anında hepatomegalinin %23,7 oranında olduğu görüldü, fakat hastaların hiçbirinde kalp yetmezliği bulgusu yoktu. Hirschhorn & Reuse'nin yapmış olduğu çalışmada hepatomegali sıklığının %29 ile %90 aralığında olduğu görülmüştür (9).

Hastaların alt gruplara göre ayrımı yapılmadan genel semptom başlama yaşları ortalamasının 3 ay, tanı yaşları ortalamasının ise 5,2 ay olduğu görüldü. Tiplere göre değerlendirme yapıldığında semptom başlama yaş ortalamasının anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Klasik tipte semptom başlama yaşı yaklaşık 1 ay iken, klasik olmayan tipte yaklaşık 6 ay idi. Benzer şekilde, klasik infantil Pompe hastaların tanı yaşlarının ortalaması 3 ay iken klasik olmayan Pompe hastalarının tanı yaşlarının ortalaması 8,3 ay idi. Tanı yaşları tipler arasında istatistiksel bir farklılık olmadığı görüldü. Bu durumun, hastanın kendisinden önce Pompe hastalığı tanısı almış kardeşi olması nedeniyle, tedaviye erken başlanması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Hahn ve arkadaşlarının klasik tip Pompe hastalarını değerlendirdiği çalışmada, ortalama semptom yaşı 1,4 ay, ortalama tanı yaşı 2,8 ay olarak belirtilmiştir (50). Çalışmamızda, klasik tipteki hastaların semptom ortaya çıkma ve tanı yaşları ortalaması bu grup ile benzerdi. Klasik olmayan tipte tanı yaşı için kesin bir kriter olmamakla birlikte genel görüş 6 ile 12 ay arasında tanı alan hastaların klinik bulgularına göre klasik ve klasik olarak ayrılması şeklindedir. Klasik olmayan tip İPH'de hastalarımızın ortalama tanı yaşının yaklaşık 8 ay olması da bu kriteri desteklemekteydi.

Hastaların son muayenelerindeki antropometrik ölçümlerinde 2 hasta dışında 20 hastanın boy, kilo ve VKİ normal sınırlardaydı. Pompe hastalığında dil büyüklüğü, yutma bozukluğu, GÖR ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ile sık hastane yatışları beslenme bozukluğuna sebep olabilmektedir. Beslenme gücüğü yaşanan hastalarda nazogastrik tüp ile ya da gastrostomi yoluyla beslenme sağlanmaktadır. Hastalarımızın tamamı ailesiyle birlikte sofraya yemekleri tüketmekte ve yutma gücüğü öyküleri bulunmamaktaydı. GÖR bulguları olan 1 hasta dışında beslenme yakınması olan hasta yoktu. Hastaların hiçbirinde nazogastrik tüp kullanılmadı ve gastrostomi uygulanmadı. Büyüme geriliği olan 2

hastadan 1'inin infant döneminde sık alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmesinin büyüme geriliği nedeni olabileceği düşünüldü. Diğer hastada büyüme geriliğini açıklayacak ek bir sorun tespit edilmedi. Literatürde, infantil tip Pompe hastalığında büyüme geriliğinin beklenen bir bulgu olmasına rağmen, hastalarımızda yüksek oranda bulunmaması dikkat çeken bir bulguydu (9,55,108). Hindistan'da yapılan çalışmada beslenme güçlüğü 76 hastanın 41'inde (%54) ve gelişme geriliği 76 hastanın 40'ında (%53) mevcuttu (103). Hastalarımızda erken dönemde başlanan yüksek doz EYKT'nin düzenli olarak sürmesinin, ailelerle birebir iletişim kurularak durumlarının yakından takip edilmesinin, alt solunum yolu enfeksiyonları sıklığının EYKT ile gerilemesinin, rutin olarak vitamin ve mineral eksikliklerinin değerlendirilerek desteklenmesinin büyüme geriliğini ve malnütrisyonu belli ölçüde önleyebildiğini düşünmekteyiz. Hastalarımız yüksek doz EYKT almaktaydı, ancak, yüksek doz EYKT'nin bu alanda sağladığı yarar konusunda mevcut verilerle yorum yapabilmemiz çok zordur.

Merkezimizde halen 25 infantil Pompe hastası takip edilmekte olup, trakeostomi ile takip edilen 1 hasta dışında, 24 hasta mobildir. Mobil 24 hastanın %81,2'si bağımsız mobildi. Yenidoğan taraması ile tanı alan ve yüksek doz EYKT verilen 28 infantil Pompe hastasını değerlendiren 17 yıllık çok merkezli Tayvan çalışmasında, hastaların yaşam boyu %92'si yürüyebilirken, son kontrolde %57'sinin bağımsız olarak yürüyebildiği, %30'unun zayıf yürüyebildiği ve %19'unun yürüyemediği bildirilmiştir (109). Bu çalışmada yüksek doz EYKT'nin motor fonksiyonlar üzerinde klinik yararları vurgulanmıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda da yüksek doz EYKT'nin motor fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi gösterildi. Ek olarak, çalışmamızın yenidoğan tarama programı ile hasta tespit edilerek yapılmamış olmasının infantil Pompe hastalarının motor fonksiyonları ve mobiliteleri konusunda daha anlamlı katkılar sunduğu kanısındayız.

CK düzeyi Pompe hastalarının tanı ve takibinde kullanılan bir laboratuvar parametresidir. Çalışmamızda CK düzeylerinin tanı ve son kontroldeki değerleri karşılaştırıldığında herhangi bir gerileme olmadığı görüldü. EYKT alan hastaların tedaviye rağmen CK yüksekliğinin devam etmesi iskelet kası etkilenim sürecinin hala devam ettiğini düşündürdü. Chien ve arkadaşları, 2005 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, hastaların takibinde CK düzeylerindeki yüksekliğin kas hasarının devam etmesi ve EYKT'nin kaslardaki glikojen birikimini tam olarak engelleyememesiyle ilişkilendirmişlerdir (110). Chien ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 2 ve 3

yaşlarında bağımsız olarak yürüyebilen hastaların zayıf yürüyen hastalara göre daha düşük CK düzeylerine sahip olduğunu saptamıştır (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,004$) (109). Literatürde bunu destekleyen başka çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda hastaların mobilite durumları ile CK düzeyleri arasında da bir ilişki bulunamadı. Klasik ve klasik olmayan tip Pompe hastalarının tanı anındaki CK düzeyleri arasında farklılık yokken, son kontrolde CK düzeylerinin klasik olmayan tip hastalarda daha düşük olduğu görüldü. Literatürde, klasik ve klasik olmayan tiplerdeki CK düzeylerini karşılaştıran bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda klasik olmayan grupta düşük CK düzeyi ile birlikte mobilitenin daha iyi olmasının kas yıkımının klasik İPH'ye göre daha hafif seyrettiğini düşündürdü.

Kardiyomegali, Pompe hastalığının ana bulgularından biridir ve hemen her hastada tanı anında saptanmaktadır (9,55,111). Hastalarımızın tamamında tanı anında farklı derecelerde hipertrofik kardiyomiyopati olduğu görüldü. Klasik ve klasik olmayan tip ayrımı literatürde kardiyak tutulumlarına göre yapılmakta, özellikle sol ventrikül çıkımında obstrüksiyon olması klasik infantil Pompe hastalığı için tipik bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde sol ventrikül çıkışında obstrüksiyon saptanmadı. Ancak, semptom başlama yaşı ve semptomların ağırlığı ile klasik Pompe olguları klasik olmayanlardan ayrıldı. Ortalama 5 yıl ($61,0 \pm 32,6$ (10,7-124,7) ay) takip süresince, hastaların SVAD, İVS, SVK Z-skorlarında anlamlı bir gerilme olduğu görüldü. Hastaların takip süresince fizyolojik olarak kalp boyutlarının büyümesine rağmen SVAD ve İVS kalınlıkları metrik ölçümde de anlamlı olarak gerilemesi, EYKT'nin kardiyak bulgular üzerine olumlu etkisini gösteren değerli bir bulgudur. Van Capelle ve arkadaşlarının 20 ile 40 mg/kg arasında değişen dozlarda EYKT alan 14 hastayı içeren 14 yıllık kardiyak veri analizlerinde takip süresinin sonunda 13 hastanın SVK Z-skorlarının normal sınırlarda olduğu tespit edilmiştir (111). Van Gelder ve arkadaşlarının yüksek doz EYKT'nin standart doz EYKT ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada kardiyomiyopatinin standart doz tedavi alan 4 hastanın 3'ünde, yüksek doz tedavi alan 4 hastanın ise 4'ünde de düzeldiği rapor edilmiştir (112). Bu bulgu, yüksek doz EYKT'nin kardiyak bulgular üzerine daha kısa sürede ve daha fazla etkili olduğu sonucumuzu desteklemektedir. İlerleyen kardiyomiyopati nedeniyle gelişen kalp yetmezliği EF ve KF değerlerinde düşmeye yol açmaktadır. Hastalarımızın hem tanı sırasında ve hem de

takiplerinde kalp yetmezlikleri olmadığı için EF ve KF değerlerinde bozulma görülmemiştir.

Hastalarımızın kardiyak bulgularının düzelme süresi yaklaşık 15 aydı. Diğer merkezlerin infantil tip Pompe hastalarıyla yapmış olduğu çalışmalarla karşılaştırılmıştır. Bir Tayvan çalışmasında, 2 haftada bir 20-40 mg/kg EYKT alan 9 hastanın ortalama 2,3 yıllık EYKT sonrasında sol ventrikül hipertrofisinde düzelme olduğu görülmüştür (113). İtalya’da yapılan başka bir çalışmada, ortalama 11 aylık takip sonrasında 28 hastadan 15’inde kardiyak hipertrofide düzelme olduğu saptanmıştır Bu çalışmada, doz şeması literatürdeki diğer uygulamalardan oldukça farklı olup; 20 mg/kg/14 gün, 40 mg/kg/14 gün, 20 mg/kg/10 gün, 40 mg /kg/10 gün, 20 mg/kg/7 gün, 40 mg /kg/7 gün ve 15 mg/kg/7 gün şeklinde yapılmıştır (106). Chien ve arkadaşlarının yenidoğan taraması ile tanı alan 10 hastada yaptıkları kardiyak değerlendirme, sonrasında sayı ve yüzde belirtilmeden, 20 mg/kg/hafta EYKT tedavisi ile hipertrofik kardiyomiyopatinin 6 ay sonunda hastaların çoğunda düzeldiğini bildirmişlerdir (110). Hastalarımız, yenidoğan taraması sonrası değil de bulguların ortaya çıkmasıyla birlikte tanı almış olsalar da, kardiyomiyopati düzelme süresinin erken olmasının yüksek enzim dozu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yenidoğan tarama programı ile tanı alan hastaların kardiyak düzelmelerinin hızlı olması geriye dönüşümsüz değişiklikler gelişmeden önce başlanan tedavinin bir kez daha ortaya koymuştur.

İlginç olarak, klasik ve klasik olmayan tipler arasında ekokardiyografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durumun, klasik tip Pompe hastalarında geriye dönüşümsüz kardiyomiyopati gelişmeden tedaviye başlanması ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Klasik tipteki hastalarımızın tamamına sol ventrikül çıkışında obstrüksiyon bulguları gelişmeden önce tedaviye başlanabilmişti.

İnfantil Pompe hastaları hem hipertrofik kardiyomiyopati ve komplikasyonları hem de olası aritmi riski ile karşı karşıyadırlar. Yapısı bozulmuş olan sol ventrikül, yüksek sol ventrikül diyastol sonu basıncına ve diyastolik kalp yetmezliğine yatkınlığa neden olur. Aritmi hastalığının ilk bulgusu olabileceği gibi yaşamın herhangi bir döneminde de ortaya çıkabilir. Hastalar aritmi sonucunda hayatlarını kaybedebilirler (114,115). 2001 ile 2005 yılları arasında infantil Pompe hastaları ile çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada EYKT uygulanan 38 hastadan 7’sinde (%18) aritmi geliştiği bildirilmiştir

(115). Merkezimizde bulunan 42 infantil Pompe hastasının 8'inde (%19) aritmi geliştiği saptandı. Takip ettiğimiz 1 hasta supraventriküler taşikardi nedeniyle İPH tanısı aldı. Diğer 5 hastada EYKT sonrasında aritmi geliştiği görüldü. Bir çalışmada sol ventrikül kütle indeksi ile aritmiler arasında bir bağlantı gösterilmiş olsa da, çalışmamızda aritmi gelişen hastaların sol ventrikül kütle indeksleri diğer infantil Pompe hastalarımızın sol ventrikül kütle indekslerinden farklı değildi (114). Literatürde aritmilerin ölüm nedeni olabileceği belirtilmiştir. Merkezimizde infantil Pompe hastalığı olan 2 kardeş aritmi sonrasında hayatını kaybetmişti (iki hasta da p.R608X, c.1822C>T homozigot mutasyona sahipti). Ölümcül aritmiler metabolik stres, invazif işlemler, koroner perfüzyonun bozulması, anestezi ajanların kullanılması gibi durumlarla tetiklenebilmektedir (115). Klinik kötüleşme, metabolik dekompanzasyon, ani gelişen kalp yetmezliği ve yapılacak girişimsel işlemler sırasında ortaya çıkabilecek ölümcül aritmilere mutlaka dikkat edilmeli, hastaların periyodik olarak kardiyak ritim takibi yapılmalı, acil durumda ulaşılması gereken defibrilatör gibi cihazlar yatan hastaların başlarında hazır bulundurulmalıdır. Hasta sayısının az olması nedeniyle mutasyon ile aritmi gelişme riski ilişkilendirilememiş olsa da, her infantil Pompe hastası aritmi adayı olarak kabul edilerek tanıda ve takiplerinde yıllık holter EKG kaydı ile değerlendirme yapılmaya çalışılmıştır.

Hastalarımızın mutasyon analiz değerlendirmeleri sonucunda, birleşik heterozigot mutasyon saptanan bir hasta haricinde tüm hastalarda homozigot bir mutasyon olduğu saptanmıştır. Hastaların %41'inde bulunan p.L229P (c.896T>C) mutasyonu en sık görülen mutasyondur. Birleşik heterozigot olarak saptanan mutasyon literatürde daha önce bildirilmemiş, ancak patojenik bir varyant olarak değerlendirilmiştir. Hindistan, Tayland, Almanya ve İtalya'da yapılmış olan çalışmalarda genotipler karşılaştırıldığında, ortak mutasyonlar olduğu, ancak mutasyon profilinin tam olarak benzer olmadığı görülmüştür. Sadece Hindistan'da yapılan bir çalışmada infantil Pompe hastalarında, c.1A>G mutasyonunun daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir (103). Diğer infantil Pompe hasta gruplarında benzer bir mutasyon sıklığından söz edilmemekte ve genellikle mutasyonların tek tek görüldüğü bildirilmektedir (50,106,116).

İnfantil Pompe hastalığında bir diğer önemli sorun da kardiyak problem kadar aciliyet oluşturmaya da hem çocuk hem de ailesinin yaşam kalitesini etkileyen iskelet kaslarındaki güçsüzlük ve zayıflıktır. Kalp kasının etkilendiği gibi iskelet kasları ve diyafram kası da etkilenecek hipotoni, solunum güçlüğü ve yetmezliği, miyopatik yüz

görünümü ve yutma bozukluğu gibi bulgulara neden olmaktadır. EYKT ile kalpteki glikojen birikimi engellenebilirken iskelet kaslarındaki glikojen birikimi devam edebilmekte ve ilerleyici kas güçsüzlüğü ortaya çıkabilmektedir. İnfanıl Pompe hastalığında, EYKT öncesinde hastaların çok büyük bir kısmı 1 yaşını tamamlamadan hayatını kaybedilmekteydi. EYKT ile hastaların beklenen yaşam süresi uzamış, kardiyak fonksiyonlarında düzelmeler görülmüş ve ölümcül olmayan sorunlar gündeme gelmeye başlamıştır. Hem hastanın hem de ailenin yaşam kalitesine etki eden faktörlerin başında, hastaların mobilite durumları dolayısıyla da motor fonksiyonların iyileştirilmesi gelmektedir. Hastaların motor fonksiyonlarının ve fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesi amacıyla hastalara Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ile birlikte kaba motor fonksiyonlarının sınıflandırılması, iskelet kaslarının tonus, elastisite ve sertliklerinin değerlendirilmesi, kas gücü muayeneleri ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi amacıyla yürüme, merdiven çıkma ve hızlı motor fonksiyon testleri yapılmıştır.

Hastaların kaba motor fonksiyon evrelerinin karşılaştırılmasında %40'ının seviye 1'de bulunduğu yani hastanın tam bağımsız olduğu, yaklaşık %80'inin seviye 1 ve seviye 2'de bulunduğu ve kısıtlılık olmakla birlikte bağımsız yürüyebildikleri saptandı. Ayrıca, kas gücü ve motor fonksiyonların değerlendirilmesinde, hastaların fonksiyonel kapasitelerinin korunduğu, hatta tibialis anterior kas gücünde artış olduğu görüldü. 2018 yılında değerlendirmeleri yapılmış olan 16 hastanın 2020 yılındaki değerlendirmeleri sonucunda kaba motor fonksiyon sınıflama evrelerinde değişiklik olduğu görülmüştür. KMFSS'de hastalar 0-2, 2-4, 4-6, 6-12 ve 12-18 yaş kategorilerinde farklı kriterlere göre değerlendirilmektedir. İki yıllık sürede aynı hastanın değerlendirildiği yaş kategorisi değişeceği için evrelerdeki değişikliği doğrudan fonksiyonel durumlarında kötüleşme olarak yorumlamak uygun değildir. Ayrıca KMFSS, hastaların fonksiyonel kapasitesini değerlendirmeyip sadece kaba motor becerilerine göre yapılan bir evreleme sistemi olduğundan tek başına yorumlamak ve karşılaştırma yapmak doğru olmayacaktır.

Pompe hastalarının MyotonPro cihazı ile iskelet kaslarının değerlendirilmesi yapılarak hastalık şiddeti ile birlikte hastaların mobilite durumları ve klasik-klasik olmayan tipler arasındaki farklar araştırıldı. Hastaların alt ve üst ekstremitelerinde mobilite durumlarını etkileyebilecek ana kas grupları değerlendirildi. Hastaların klasik ve klasik olmayan tiplere göre ölçümlerinde ve mobilite durumlarına göre bağımsız mobil

olan ve yardımla mobil olan hastalar arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Hastaların yaklaşık 2 yıl önce yapılan ölçümleriyle karşılaştırıldığında, gastrokinemius kasında tonusun ve sertliğinin azaldığı, elastisitenin ise arttığı görüldü. Diğer kas gruplarında da olumluya doğru evrilen farklılıklar olduğu saptandı. Enzim yerine koyma tedavisi ile iskelet kasındaki etkileniminin devam ettiği düşünülen infantil Pompe hastalarının takibinde miyotonometri cihazının ortaya koyduğu objektif veriler oldukça değerli olarak kabul edilmektedir. Maleki ve arkadaşlarının Duchenne Musküler Distrofi çocukları üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada 6 dk yürüme testi, 10 metre yürüme hızı gibi fonksiyonel testlerin de bu fonksiyonları değerlendirmede duyarlı olduğu vurgulanmıştır (79). Serebral palsili çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda da myotonometre cihazının kullanımının faydaları gösterilmiş, fakat yapılacak yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (117).

İnfantil Pompe hastalarında, mobilite üzerine etkileri olduğu düşünülen alt ve üst ekstremitelerde ana kas grupları değerlendirmek amacıyla kas gücü muayeneleri yapıldı. Aynı hastaların 2018 yılında yapılan kas gücü değerlendirmesi ile 2020 yılında yapılan değerlendirmeleri karşılaştırıldığında, tibialis anterior kasında anlamlı ($p=0.003$), diğer kas gruplarında da anlamlı değerlere ulaşmamakla birlikte kas güçlerinde artış olduğu gözlemlendi. Bu durum kısmen hastaların büyümesine bağlı kas kütlesi ve gücündeki artışa, kısmen de daha iyi kooperasyon kurularak testin daha optimal yapılmasına ve belli oranda da EYKT'nin etkisine bağlanabilir. Her ne kadar miyotonometrik ölçümlerde kas tonusu ve sertlik değerlerinde azalma gözlenirse ve bu durum kas gücündeki artış sonucu ile tezat oluşturuyor gibi görünse de, miyotonometrik ölçümler istirahat halinde, kas gücü ölçümü ise aktif kontraksiyon sırasında yapıldığından kas gücü ölçüm sonuçları daha anlamlı olarak kabul edilmiştir. Klasik olmayan tip İPH'da kas gücü klasik tip İPH'ya göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Literatürde klasik olmayan tip Pompe hastalığının bulgularının daha geç ve daha hafif başladığı bildirilmiştir (9,103,118). Klasik olmayan İPH'de rezidüel enzim aktivitesinin olması nedeni ile kalp kasında olduğu gibi iskelet kaslarındaki etkilenmede klasik tipe göre daha hafif olabilmektedir. Literatürde, infantil Pompe hastalığında klasik ve klasik olmayan tiplere göre kas gücü ölçümlerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Her ne kadar, hastaların kas gücü ölçümleri öznel bir yöntemle yapılmış olsa da, EYKT alan hastaların kas gücünü değerlendirecek

başka çalışmalara ve yöntemlere ihtiyaç vardır. Bugüne kadar yayınlanan tüm çalışmalar özellikle geç başlangıçlı Pompe hastaları ile yapılmıştır.

Hastaların 2018 ve 2020 yıllarında yapılan “10 metre yürüme hızı”, “6 dk yürüme mesafesi”, “3 dk merdiven çıkma” ve QMFT ölçümlerinin karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. Bu durumun, doğal seyrinde hızlı ve ciddi iskelet kas fonksiyon kayıplarının olduğu infantil Pompe hastalarında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmasa da tedavi ile fonksiyonel kapasitelerinin korunduğunu göstererek ciddi bir yarar elde edildiğini işaret ettiğini düşünmekteyiz. Bu kazanımda enzim dozunun etkisini, yani hastalarımızda kullandığımız 40 mg/kg/2 hafta gibi yüksek dozun yararını göstermek için daha fazla sayıda hasta ile başka merkezlerin yapacakları çalışmalara ihtiyaç vardır. Klasik ve klasik olmayan tipler karşılaştırıldığında, fonksiyonel kapasitelerin klasik olmayan tip İPH’da daha iyi korunduğu görüldü. Aynı şekilde, QMFT’de de klasik olmayan infantil Pompe hastalarında anlamlı olarak daha yüksek sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar diğer motor fonksiyonların karşılaştırmalarında olduğu gibi klasik olmayan İPH’da beklenen bir bulguydu.

QMFT, Pompe hastalarının kas fonksiyonlarını değerlendirmek için 2011 yılında geliştirilmiştir. Hastaların günlük işlevlerini yerine getirmek için kullanmış olduğu hareketleri içererek yaşam kalitesinin değerlendirmesi konusunda da yardımcı olmaktadır. Yaptığımız analizler sonucunda ebeveynlerin ve hastaların yaşam kalite puanları ile QMFT sonuçları arasında güçlü bir ilişki saptadık. QMFT, her ne kadar Pompe hastaları için geliştirilmiş olsa da infantil tip Pompe hastalığında yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız sonrasında, QMFT’nin dünya genelinde oldukça nadir görülen bir hastalığın takibinde ve tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde ortak bir dil kullanılmasını sağlayabileceği kanısı oluşmuştur. İnfantil Pompe hastalarında yapılacak daha fazla çalışma ile QMFT’nin değeri ve yararı ortaya konabilecektir. Çalışmamız bu konuda literatürdeki boşluğa da dikkati çekmiştir. Ayrıca infantil tip Pompe hastalığı büyüme ve gelişmenin çok hızlı olduğu bir dönemde görülmektedir. Tedavi ile sağ kalımda artış olduğundan, hastalar birkaç yıl içerisinde bebeklikten, oyun çocukluğuna, okul öncesi ve okul dönemi çocukluk dönemlerine ilerlemektedir. Bu nedenle yaş grupları homojen olmayan bu hasta grubunun değerlendirilmesi için kullandığımız mevcut ölçeğe ek kriterler eklenebilir. On metre yürüme, 6 dk yürüme ve 3 dk merdiven çıkma testleri sonucunda, hastaların sağlıklı akranlarından geri olması

beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda hastaların 2018 yılındaki ve son kontrollerindeki verileri ile klasik ve klasik olmayan tiplerin verileri karşılaştırılmıştır. Kliniğimizde bundan sonra da hastaların takibinde fonksiyonel kapasitelerin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için testler düzenli olarak yapılmaya devam edecektir. 40 mg/kg/2 hafta dozunda EYKT alan hastalar ile standart doz EYKT alan hastaların fonksiyonel kapasitelerinin kıyaslanabileceği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, hastaların kas güçleri, fonksiyonel değerlendirmeleri, vücut kompozisyonu (kas kütlesi) ve myotonometrik ölçümleri (kasın biyomekanik özellikleri) ile iskelet kaslarının hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası durumları değerlendirilmiş ve EYKT'nin bu fonksiyonlar üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bu nedenle tez çalışmamız, literatürde 40 mg/kg/2 hafta dozunda EYKT uygulanan infantil Pompe hastalarının kardiyak bulgular dışında iskelet kası bulgularının da fonksiyonel değerlendirilmesinin yapıldığı ve bu testlerin zaman içerisindeki değişimlerinin izlendiği ilk çalışma olmuştur. Ayrıca motor fonksiyonların yaşam kaliteleri üzerine etkileri açısından yine ilk kez infantil Pompe hastalığı tanısı almış hasta ve aileleri ele alınmıştır. Motor fonksiyonlarla beraber, hastaların bilişsel gelişimleri de değerlendirilmiştir.

Osteopeni ve osteoporoz da infantil Pompe hastalığının bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Yaşamın daha ilk aylarında bile osteopeni tanımlanan Pompe hastası bulunmaktadır (56). Osteopeninin, beslenme bozuklukları, yetersiz mineral ve protein alımı, yetersiz güneş ışığı ile temas ve D vitamini eksiklikleri, fiziksel aktivitenin kemik gelişimini yeteri kadar uyaramaması nedeniyle görüldüğü düşünülmektedir. Osteopeni, kemik kırıklarına yatkınlığı arttırmaktadır. Çocuklarda kemik mineral yoğunluğu ölçmek için DXA yöntemi kullanılmaktadır. Tepe kemik kütlesinin yaşamın üçüncü 10 yılına kadar elde edilememesi nedeniyle, çocukların KMY'sini genç erişkinlerle kıyaslamak uygun değildir. Bu nedenle, T-skorumu pediatrik yaş grubunda tercih edilmemeli, yerine yaş ve cinsle orantılı referans değerlere göre standart sapma skorunu temsil eden KMY Z-skoru kullanılmalıdır. Hastalarımızın %25'inin boy yaşına göre bakılan vertebra KMY Z-skoru -2 SD altında saptandı ve kemik mineral yoğunluğu yaşlılarına göre geri bulundu. Van den Berg ve arkadaşlarını yapmış olduğu bir çalışmada 4 infantil Pompe hastasının dördünde de KMY'nin yaşa göre beklenenden düşük olduğu saptanmıştır (119). Case ve arkadaşlarının, 19 kırık öyküsünün olduğu 14 infantil Pompe hastasında yaptıkları çalışmada DXA ile 10 hastanın 7'sinde yaşa göre beklenenden düşük KMY olduğu

görülmüş, fakat Z-skorunun kırık riskini değerlendirmede yetersiz kalabileceği bildirilmiştir (60). Hastalarımızın hiçbirinde kırık öyküsü yoktu. İnfantil Pompe hastalığında, KMY'yi değerlendiren yalnızca birkaç adet yayın bulunmaktadır. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışma ile hem EYKT'nin KMY üzerine etkisini değerlendirebilecek hem de hastalarda gelişebilecek kemik kırığı ya da mobilitayı etkileyecek başka komplikasyonlar için erken önemler alınabilecektir.

Manyetik rezonans görüntüleme ya da DXA, hastaların yağ, kas, kemik gibi farklı vücut komponentlerinin dağılımını belirlemek için kullanılan metodlardır. DXA, invazif olmayan, hastaların daha kolay uyum sağladığı ve sedasyon ihtiyacının olmadığı, kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Ancak, DXA ile ölçülen yağ kütlesinin kas içi yağ birikimi ya da obeziteden kaynaklanıp kaynaklanmadığı ayırt edilememektedir (120). Vücut yağ oranları cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafyaya göre farklılık göstermektedir. İnfantil Pompe tanılı hastalarımızın vücut yağ oranları sağlıklı Türk çocuklarının verileri ile karşılaştırıldığında 10 hastanın 4'ünde yağ yüzdesinin 97. persentil üzerinde olduğu görüldü. Diğer hastaların yağ yüzdeleri normal aralıktaydı. Ayrıca hiçbir hastanın değeri 3. persentil altında değildi. Kas liflerinde biriken glikojen yüklü lizozomlar kas dokusunun ölümüne ve sonrasında yağ ve fibrotik doku değişimlerine yol açmaktadır. İnfantil Pompe hastaları ile yapılan çalışmalarda, infantil Pompe hastalığının, erişkin Pompe hastalığına göre farklı mekanizmalar ile değişik vücut bölgelerinde inflamasyon, ödem, yağlı doku değişikliklerine neden olduğu saptanmıştır (121). Erişkin tip Pompe hastalarında yapılmış olan çalışmalarda yağ yüzdesi yüksek bulunmuş, fakat erişkin hastaların obezite durumları nedeniyle net bir ayırım yapılamamıştır (120). Literatürde, çocukluk döneminde vücut yağ oranlarının karşılaştırılması için kullanılabilecek sadece 6 yaş ve üstü Türk çocuklarına ait değerler bulunmaktadır (122). Bu nedenle 6 yaştan küçük hastalarımızın vücut yağ oranları ile ilgili bir karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda vücut yağ oranları kesitsel olarak ölçülebildi. Ancak, tedavi alan hastalarda zaman içinde kas kütlesi ve yağ oranındaki değişimin izlenmesinin, EYKT'nin iskelet kası üzerine olan etkinliğini değerlendirmede yararlı olabileceği kanısını taşımaktayız.

Kaslardaki glikojen birikiminin kas yıkımı ve kas gücü kaybına neden olduğu infantil Pompe hastalığında kas kütlesinin değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü kas kütlesi kas gücünü, mobilitayı ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Kas kütlesinin ölçümü

dolaylı olarak hastaların iskelet kaslarının durumunu da gösterebilecektir. Kurtoğlu ve arkadaşlarını biyoelektrik impedans analizi ile yaptıkları çalışmada, 6 ile 17 yaş arasındaki Türk çocukları için referans değerler tanımlanmıştır (122). Hastalarımızın sonuçları, Türk çocukları için başka bir referans ölçüm olmadığı için bu çalışmadaki normal değerler ile karşılaştırılmıştır. 6 yaş ve üzeri 11 infantil Pompe hastasının hiçbirinde 3. persentil altında değer olmadığı görüldü. Hastaların yağsız vucüt kütleleri yaşlarına göre normal sınırlardaydı. Literatürde infantil Pompe hastalarında yapılan benzer bir değerlendirmeye rastlanmamıştır. Kas kütlesi, yaş, beslenme, hareket ve spor gibi çoklu faktörlerin etkisi altında olup, zaman içinde de değişimler göstermektedir. Kas durumunun değerlendirilmesinde farklı çalışmalarda ve erişkin Pompe hastalarında MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Kas kütlesinin hesaplanmış olması çalışmamızın diğer bir özgün yönünü oluşturmaktadır. Ancak, bu konuda daha fazla sayıda hasta ile longitudinal değerlendirmelere ihtiyaç vardır.

Denver gelişim testi uyguladığımız 7 hastanın 7'si de anormal olarak sonuçlandı. Denver testi kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor becerileri değerlendirilmektedir. Hastaların 5'inde ince motor becerilerin ve kişisel-sosyal ölçütlerin yaşı ile uyumlu olduğu, 6'sında dil gelişimin geri olduğu ve 7'sinde kaba motor becerilerin geri olduğu saptanmıştır. Kore'de yapılan bir çalışmada 3 infantil Pompe hastasına Denver gelişim testi yapılmış ve 3 hastanın da motor becerilerin geri olduğu, bir hastanın normal dil ve kişisel-sosyal gelişime sahip olduğu belirtilmiştir (123). Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 2 hastayı kapsayan değerlendirmede, hastaların öncelikle kaba motor becerilerinde gecikme olduğu sonrasında ise tüm ölçütlerde gerileme olduğu görülmüş olsa da, mental gelişimde gerileme olmasının beklenilmediği bildirilmektedir. Hastalarımızın yaşlarına göre ince motor ve kişisel-sosyal gelişimlerinin normal, konuşma ve kaba motor becerilerinin ise geri olması kas gücü gerektiren becerileri yapamadıklarını düşündürmektedir. Hastaların dil becerilerinin geri olmasının miyopatik yüz nedeniyle de olabileceği düşünülmektedir. İnfantil Pompe hastalarında EYKT ile mental ve motor becerilerindeki düzelmenin ya da gerilemenin tekrarlayan testler ile ortaya konulması gerekmektedir.

Stanford Binet ve WISC-R uygulanan hastaların birinde parlak zekâ, 5'inde normal zekâ ve 9'unda sınır zekâ saptandı. Spiridigliozzi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada WISC-R uygulanan 7 hastanın bulgularının normal aralıkta olduğu

bildirilmiştir (124). Hastalarımızın klasik ve klasik olmayan tiplerine ve CRIM durumlarına göre zekâ testleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Pompe hastalığında santral sinir sisteminde olan glikojen birikimi, MRG gibi görüntüleme metotları kullanılarak beyaz cevherde değişiklikleri şeklinde rapor edilmiştir (125). Bu birikimin ciddi zihinsel engelden çok akademik ya da dil öğrenme becerisinde eksikliklere yol açtığı düşünülmektedir (124). Covid pandemisi dönemine rast geldiği ve anestezi altında görüntüleme yapılması gerektiği için hastalarımıza MRG çekilemedi. Çalışmalarda, farklı ölçütler kullanılarak farklı bilişsel işlevlerde etkilenme olduğu görülmüştür. Sözel becerileri içeren testler uygulandığında başarısız olan hastalar, sözel olmayan testler uygulandığında daha yüksek puan almıştır (65,124,126). Enzim yerine koyma tedavisi öncesi infantil Pompe hastaları erken yaşlarda kaybedilirken, EYKT ile yaşam süreleri uzamış, bilişsel işlevlerin gelişmesi de birçok çalışmacı için merak konusu olmuştur. Hastaların bağımsız hareket edebilmeleri gibi bilişsel yeterliliklerinin de yaşam kalitesine etki edebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, zekâ ve gelişim testlerinin takip süresince yıllık olarak tekrar dilerek zihinsel gelişim yakından takip edilmelidir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak ve benzer gelişim testlerinin uygulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılarak bilişsel işlevlerle ilgili daha ayrıntılı bilgi edinilecektir. Tecrübeler arttıkça santral sinir sistemindeki glikojen birikimi hedef alan yeni tedavilere de ihtiyaç duyulabilir.

Pompe hastalarında işitsel işlevle ilgili çok az bilgi mevcuttur. Klasik infantil Pompe hastalarında işitme kaybı olduğu bildirilmiştir, ancak merkezi sinir sistemi tutulumunun işitme fonksiyonuna etki edip etmediği ve enzim yerine koyma tedavisinin işitmeyi iyileştirip iyileştiremeyeceği konuları hala açığa kavuşturulamamıştır. İşitsel beyin sapı yanıt ölçümleri ve saf ton odyometrisi ile hastalarımızın işitme fonksiyonlarını test ettik Bu testlerle, hastalarımızın %41'inde işitme kaybı olduğu saptandı. İşitme kayıplarının; %45'i sensörinöral %22'si miks ve %33'ü iletim tipindeydi. Ülkemizde “Yenidoğan İşitme Taraması Programı” kapsamında her yenidoğana işitme taraması yapılmaktadır. Bu nedenle, yenidoğan taraması ile işitme sorunu saptanmayan hastaların işitme kayıplarının hastalığın seyri sırasında ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz. Van Capelle ve arkadaşları EYKT alan 11 infantil Pompe hastasının 10'unda sensörinöral tipte işitme kaybı olduğunu rapor etmişlerdir. Yine bu çalışmada, sensörinöral tip işitme kaybına ek olarak iletim tipi işitme kayıplarının da görüldüğünü, ventilasyon tüpü

takılmasına rağmen işitme kaybının düzelmediği vurgulanmıştır (28). İtalya’da yapılan bir çalışmada işitme kaybı sıklığı %57 olarak bildirilmiştir (106). İşitme kaybı, glikojen birikimi kaynaklı nöronal hasarın yol açtığı sensöronöral tipte ve/veya orta kulak enfeksiyonlarının komplikasyonu olarak iletim tipinde olabilir. Ancak, nedeni ne olursa olsun erken dönemde tanı konularak uygulanacak kulak tüpü, işitme cihazı ve konuşma terapilerinin bu hastalardaki olası konuşma sorunlarını azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Enzim yerine koyma tedavisi ile infantil Pompe hastalığında beklenen yaşam süresi uzamış, bu nedenle hasta ve hasta ailelerinin fonksiyonel beklentisi de artmış ve yaşam kalitesi önemli bir konu haline gelmiştir. Hastaların günlük işlevlerini yerine getirebilecek yeterli fiziksel kapasiteye sahip olmaları, duygusal ve sosyal yönden desteklenmeleri, akranlarıyla iletişimleri ve eğitim olanaklarına ulaşmaları yaşam kalitelerini etkileyebilecek başlıca faktörlerdir. Hastalarımızın yaşam kalite algıları ile ailelerin yaşam kalite algılarının değerlendirildiğinde, özellikle fiziksel sağlık puanları arasında güçlü, ölçek toplam puanları arasında ise orta derece bir korelasyon olduğu görüldü. Bu sonuçlar, hastalar ve ailelerin yaşam kalite algılarında fiziksel potansiyelin daha ön planda olduğunu düşündürmektedir. Hasta ve ailelerinin ölçek toplam puanları arasında korelasyon saptanması da yaşam kalite algılarının benzer olduğunu göstermiştir. Hastaların mobilite durumları ile yaşam kalite algıları arasındaki değerlendirilmede, ölçek puanları tüm parametrelerde mobil olan infantil Pompe hastalarında daha yüksek olarak bulundu. Bağımsız mobil olanlar ile yardımla mobil olan hastaların ölçek puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, yardım ile mobil olan hasta grubunda 3 hasta olması veri değerlendirmesinin yeterli olamayabileceğini düşündürmüştür. Klasik infantil Pompe hastalarının yaşam kalitesi puanının, klasik olmayanlardan tüm parametrelerde daha düşük olduğu görüldü. Benzer şekilde ebeveynlerin yaşam kaliteleri de ölçek alt birimlerinin tamamında klasik infantil Pompe hastalarında daha düşük olarak saptandı. Klasik olmayan infantil Pompe hastalarının mobilite oranlarındaki yükseklik yaşam kalitelerine de yansıdığından, grupta yaşam kalite puanları klasik Pompe hastalarından daha yüksekti. Tüm infantil Pompe hasta grubunda fonksiyonel kapasitelerinin yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla 10 metre yürüme, 6 dk yürüme ve 3 dk merdiven çıkma testleri ile ÇİYKÖ sonuçları karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Hızlı motor fonksiyon testi ile ebeveynlerin toplam ölçek puanı ve hastaların fiziksel sağlık puanları arasında

güçlü bir korelasyon saptandı. Bu öncü değerlendirmeden sonra, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak test sonuçlarının fonksiyonel kapasite ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi daha net bir şekilde ortaya koyabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda ventilatör bağımlı ya da mobil olmayan hastaların yaşam kaliteleri değerlendirilmemiş olmakla birlikte, literatürde mobil olmayan hastaların yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Güngör ve arkadaşlarının erişkin Pompe hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada, EYKT'nin hem yürüme mesafesi, solunum fonksiyonu ve sağ kalım üzerine olumlu etkileri gösterilmiş, hem de günlük yaşama katılımı artırarak yaşam kalitesini iyileştirdiği belirtilmiştir (127). Hastaların haftalık ya da 2 haftada bir tedavi için hastaneye başvurmaları, özellikle okul işlevsellik puanlarının düşük olmasına neden olmuştur. Hastaların başvuru sırasındaki hipotoni ile yaşam kaliteleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak, EYKT sonrasındaki kardiyak, mental ve motor fonksiyonlardaki düzelmeler arasında farklılıklar ÇİYKÖ verilerine de yansıtmıştır. ÇİYKÖ hastaların son bir ay içindeki durumunu değerlendiren bir yöntem olduğundan hastaların başvuru ve izlemler sırasındaki durumu değerlendirmek mümkün olmamıştır. Ayrıca, başvuruda tüm hastaların yaşları çok küçük olduğu için değerlendirmeler arasında kıyaslama yapılmasının mümkün olamayacağı kanısındayız. Erişkin Pompe hastalarının insani yükünün incelendiği bir derlemede, hastaların ve onlara bakım verenlerin fizik ve ruh sağlığı durumlarının dikkate alınması gerektiği bildirilmiş, hasta yakınlarının Pompe hastalarının günde ortalama 17,7 saate ulaşan bir süre boyunca bakım sağladığı vurgulanmıştır (128). Bu konuda bir değerlendirme yapmamış olsak da, hastalarımızın yenidoğan dönemde bebek olmaları dışında Pompe hastalığından doğan bakım yüklerinin ailelerin yaşantısını mutlaka etkileyebildiğini düşünmekteyiz. İlerleyen yaşla birlikte hastaların mobilitelerini yitirmeleri, mekanik ventilatöre bağımlı yaşam sürme zorunlulukları gibi durumlar ailelerin fiziki güç gerektiren yüklerini de artırmaktadır. İnsan biyo-psiko-sosyal özellikleri bir arada bulunduran bir varlıktır. Hasta ve ailelerin yaşam kalitelerini yükseltmek bir hekimlik görevi olduğu gibi aynı zamanda insani bir sorumluluktur.

Aynı ölçek kullanarak, çalışmamızdaki yaş grubuna benzer bir yaş grubundaki serebral palsili çocukların ÇİYKÖ sonuçları bizim verilerimiz karşılaştırıldığında; FSTP, PSTP ve ÖTP'de olmak üzere tüm parametrelerde hastalarımızın yaşam kalitesi puan ortalamaları daha yüksek bulunmuştur (129). Bu sonuç, EYKT gibi bir tedavi olanağının

medikal yarar sağlamasının yanı sıra çocukları ve ailelerini psikososyal yönden de desteklediğini düşündürmüştür.

Ülkemiz genelinde yapılan bir çalışmada 0-16 yaş arası çocuk ve ergenlerin %40'ında D vitamini eksikliği olduğu bulunmuştur (130). Bu oran dünya genelinde ise %30 ile %80 arasında değişmektedir (131). Beyaz ve arkadaşları tarafından çocuk yoğun bakımında yatan kronik hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği %57, Bostancı ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 1-7 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliğinin %70'lere ulaşan bir oranda görüldüğü bildirilmiştir (132,133). Hastalarımızın D vitamin düzeyleri değerlendirildiğinde %72,7'sinde eksiklik veya yetmezlik olduğu saptanmıştır. Literatürde, D vitamini eksikliğinin genel olarak yaşam ve giyim tarzı, yaşanan coğrafyanın özelliklerine bağlı, enfeksiyon geçirme ve kronik hastalıkların sonucunda geliştiği bildirilmiştir. Hastalarımızın mevcut kronik hastalıkları, çalışmanın kış aylarına denk gelmesi ve Covid-19 pandemisi nedeniyle yeterli güneş ışığı alamamaları D vitamini eksikliğinin nedenleri olabilir. D vitamininin, kas ve kemik sağlığındaki rolü ve immun modülatör özelliği göz önüne alındığında Pompe hastalarında düzeylerinin 6-12 ayda bir düzenli olarak değerlendirilmesi ve eksiklik veya yetersizlik saptandığında desteklenmesinin önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Literatürde, B12 eksikliğinin gelişmiş ülkelerde %1-3 oranında olduğu belirtilirken, gelişmekte olan ülkelere bu oran %12'ye kadar çıkabilmektedir(134). Zonguldak'ta okul çağı sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada B12 eksikliği %33,4, B12 yetmezliği %33,9 olarak rapor edilmiştir(135). Hastalarımızın, vitamin B12 düzeyi 200 pg/mL altında olan 4 (%18) hasta vardı. B12 eksikliğinin temel nedeninin diyetle alım eksikliği olduğu düşünülmüştür. İnfantil Pompe hastalarında, hastalığın doğal seyrinin bir parçası olan nöromotor gelişimdeki sıkıntıların vitamin B12 eksikliği durumunda daha da artacağı göz önüne alındığında, eksikliğin mutlaka desteklenmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. İnfantil Pompe hastalarında kas yapım ve yıkımı yoğun şekilde devam etmektedir. Folik asit hücre bölünmesi ve protein sentezi gibi önemli görevlerde yer almaktadır. Hastalarımızın hiçbirinde folik asit eksikliği saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada okul çağı sağlıklı çocuklarda folik asit eksikliği %0,5, folik asit yetmezliği ise %7,1 olarak bildirilmiştir (135). Literatürde, infantil Pompe hastaların D vitamini, B12 vitamini veya folik asit düzeylerini ortaya koyan bir yayına

rastlanmamıştır. Hastaların vitamin düzeyleri ile hastalıkların seyri hakkında yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, Bu tez çalışmasında, dünyada tek merkezli olarak ve 40 mg/kg/hafta, dozunda EYKT uygulanan en geniş olgu serisine değerlendirildi. Yüksek dozda enzim tedavisi uygulaması ile mortalite oranlarının literatürden daha düşük olduğu, mobilite ve mekanik ventilatörsüz yaşam oranlarının ise literatürde bildirilenlerden daha yüksek olduğu saptandı.



6. SONUÇLAR

1. Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda 2009-2020 yılları arasında tanı alıp takibe giren, mutasyon analizi ve/veya enzim analizi ile tanısı doğrulanan 42 infantil Pompe hastası incelendi.
2. Hastaların %50'si (n=21) kız ve %50'si (n=21) erkekti.
3. Hastaların %78,6'sı (n=33) klasik ve %21,4'ü (n=9) klasik olmayan İPH'di.
4. Hasta ebeveynlerinin %81,8'i arasında akraba evliliği vardı. Hastaların %45,4'ünde kendisinden önce infantil Pompe tanısı almış kardeş ya da nedeni bilinmeyen çocuk ölüm öyküsü vardı.
5. Yaşayan 25 hastanın 24'ü (%96) mobildi.
6. Çalışma boyunca klasik olmayan İPH'de hiç bir hasta kaybedilmedi. Beklenen yaşam süresi daha uzundu ve mobilite oranı daha yüksekti.
7. Hastaların CRIM durumlarına bakılamadı, ancak genetik analizlerine göre CRIM durumu tahmin edildi. CRIM pozitif olan hastaların ölüm oranları daha düşük, beklenen yaşam süreleri daha uzundu. CRIM pozitif hastaların mobilite oranı da daha yüksekti.
8. Hastaların başvuru yakınmaları ve başvuru anında hipotoni, miyopatik yüz varlığı literatürle benzer oranlardaydı.
9. Hastaların semptomları başlama yaş ortalaması $2,2 \pm 3,6$ (0-15) ay, tanı yaş ortalaması $5,2 \pm 5,5$ (0,8-20,0) ay idi. Hastalar $61,0 \pm 32,6$ (10,7-124,7) aydır EYKT almaktaydı.
10. 40 mg/kg/2 hafta EYKT alan hastalarda ürtiker dışında ciddi bir yan etki görülmedi.
11. Hastaların 2'si dışında boy, kilo ve VKİ Z-skorumları yaşitlarına göre normal sınırlardaydı.
12. GÖR'ü olan 1 hasta dışında yutma güçlüğü yaşayan başka bir hasta yoktu.

13. Hastalarımızın %81,8 (n=18) bağımsız mobil iken, %18,2'si (n=4) yardım ile mobil olmaktaydı.
14. Hastalarımızın EYKT sonrasında CK düzeylerinin azalmadığı görüldü.
15. Tanı anında ve son kontroldeki CK düzeyleri karşılaştırıldığında, klasik olmayan tip Pompe hastalığında anlamlı olarak gerilemişti (p=0,016).
16. Hastalarımızın son kontrollerindeki ekokardiyografi ile kardiyak değerlendirmelerinde; SVAD, İVS ve SVK ölçümlerinin Z-skorları anlamlı olarak gerilemişti (p<0,005).
17. Hastalarımızda kalp yetmezliği gelişmediği için tedavi başlangıcında ve izlemde EF ve KF değerlerinde kötüleşme olmadığı saptandı.
18. Klasik ve klasik olmayan tip infantil Pompe hastalarının tiplere göre karşılaştırılmasında, hipertrofik kardiyomiyopati bulgularının gerilemesi konusunda aralarında bir anlamlı farklılık olmadığı saptanmadı. Klasik tip İPH'da hastaların erken dönemde tedaviye ulaşmalarının geriye dönüşümsüz KMP gelişmeden tedavi olanağı sağladığı için anlamlı farklılığa neden olmadığı düşünüldü.
19. 22 hastanın 6'sında (%27) aritmi saptandı. Aritmiler hastalığın ilk bulgusu olabileceği gibi EYKT aldıktan sonra da gelişebilmekteydi.
20. Aritmiler, İPH'de ölümcül seyredebilmektedir. Bu nedenle her hasta aritmi adayı olarak değerlendirilmeli, kullanılacak tedaviler ve girişimsel işlemler öncesinde önlemler alınmalıdır.
21. Genetik analiz yapılan hastalarımızın birinde GAA geninde birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştı. Bu mutasyon daha önce tanımlanmamış bir mutasyondur. Diğer hastalar homozigot mutasyona sahipti. En sık görülen mutasyon p.L299P mutasyonu idi.
22. İnfantil Pompe hastalığında, hastaların motor fonksiyonlarını değerlendiren çalışma oldukça nadirdir, yaptığımız bu çalışma ile bu alandaki boşluğa dikkat çekildi.

23. Hastaların iskelet kası gelişimini değerlendirmek için objektif ölçümlere ihtiyaç vardır. Miyotonometre gibi cihazlar ile kasların yapısı hakkında bilgi verebilmektedir. Daha fazla çalışma ile faydaları ortaya konmalıdır.
24. Yürüme ve merdiven çıkma testleri hastaların fonksiyonel kapasitesini gösterebilecek değerli verilerdir. Hastalarımızın yaklaşık 2 yıl sonraki ölçümlerinde de benzer sonuçlar alarak yüksek doz EYKT ile fonksiyonel kapasitenin korunduğunu gözlemledik.
25. Hastaların EYKT süresince kas güçlerinde bir kayıp olmadığı gibi tibialis anterior kas gücünde artış olduğu saptanmıştır. Diğer kas gruplarının güçlerinde de artış görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
26. QMFT, Pompe hastaları için geliştirilmiş bir test olmakla birlikte, İPH’da daha önce kullanılmamıştır. Çalışmamız ile İPH’de de bu testin uygulanabilirliği gösterildi. Biz de, tez çalışmamız sonrasında hastaların takibinde kullanılması için bu testi rutin değerlendirme programına aldık.
27. DXA ile ölçülen KMY ile 5 hastada (%25) yaşa göre beklenenden düşük KMY olduğunu saptandı.
28. Hastaların bilişsel işlevlerinin değerlendirilmesinde, 15 hastanın %6,7’si (n=1) “parlak zekâ”, %33,3’ü (n=5) “normal” ve %60,0’ı (n=9) “sınır zekâ” olarak değerlendirildi. İPH’de zekâ geriliği beklenen bir bulgu değildi. Denver gelişim testi ile 7 hastanın tamamında anormal sonuç alındı. Anormal sonuç özellikle kaba motor ve konuşma alanından kaynaklanmaktaydı.
29. Hastalarımızın %40’ında işitme kaybı saptandı. İşitme kayıpları sensörinöral iletim veya miks tipteydi.
30. Literatürde, İPH hastaların yaşam kalitelerini değerlendiren çalışmalara rastlanmadı. Hastaların yaşam kalite algıları ile ebeveynlerinin yaşam kalite algılarının korele olduğu görüldü.
31. Mobil olan ve yardımla mobil olan hastaların yaşam kalitesi algıları arasında farklılık olduğu saptandı. Mobil olan hastaların yaşam kaliteleri belirgin olarak yüksekti.

32. Klasik olmayan tip İPH'de ebeveynlerin yaşam kalite algısı tüm kategorilerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
33. Hastaların, ÇİYKÖ ÖTP ve FSTP ile QMFT sonuçları arasında yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $\rho=1,0$, $p=0,005$ ve $\rho=1,0$, $p=0,031$).
34. Hastaların %53,7'sinde D vitamini eksikliği ya da yetmezliği olduğu görüldü. Özellikle pandemi, kış gibi güneş ışığının yeteri kadar alınamadığı dönemlerde D vitamini desteği unutulmamalıdır.
35. Bu tez çalışmasında, Dünyada tek merkezli olarak ve 40 mg/kg/hafta, dozunda EYKT uygulanan en geniş olgu serisine değerlendirildi. Yüksek dozda enzim tedavisi uygulaması ile mortalite oranlarının literatürden daha düşük olduğu, mobilite ve mekanik ventilatörsüz yaşam oranlarının ise literatürde bildirilenlerden daha yüksek olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL, editors. Inherited Metabolic Diseases [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017 [cited 2020 Jul 9]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-49410-3>.
2. Yurdakök M. Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018.
3. Siu W-K. Genetics of monoamine neurotransmitter disorders. Transl Pediatr. 2015 Apr;4(2):175–80.
4. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal Storage Diseases: From Pathophysiology to Therapy. Annu Rev Med. 2015 Jan 14;66(1):471–86.
5. Platt FM, d' Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tifft CJ. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primer [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Jul 9];4(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-018-0025-4>.
6. Berry SA. Newborn screening. Clin Perinatol. 2015 Jun;42(2):441–453, x.
7. Snappes I, van Creveld S. Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant. Bull Mem Soc Med Hop. 1928;(52):1315.
8. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. Neurother J Am Soc Exp Neurother. 2018;15(4):928–42.
9. Hirschhorn R, Reuser A, Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D. Glycogen storage disease type II: Acid alpha-glucosidase (acid mal tase) deficiency. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001. 3389 p.
10. Hamosh A. Glycogen Storage Disease II [Internet]. [cited 2020 Aug 7]. Available from: <https://www.omim.org/entry/232300>.
11. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, Casey R, Charrow J, Clancy JP, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2015 Apr;25(4):321–32.
12. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. Lancet Lond Engl. 2012 Jan 28;379(9813):335–41.
13. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Waggoner D, Tinkle B, Braddock SR, et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. J Pediatr. 2017;190:130–5.
14. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2018. Ankara; 2018. http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf Erişim tarihi: 16.01.2020.

15. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med*. 2002 Mar;2(2):145–66.
16. Orth M, Mundegar RR. Effect of acid maltase deficiency on the endosomal/lysosomal system and glucose transporter 4. *Neuromuscul Disord NMD*. 2003 Jan;13(1):49–54.
17. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160C(1):59–68.
18. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, Keulemans JLM, Phipps M, DeRiso M, et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c.-32-13T->G haplotype. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):110–5.
19. Hermans MMP, van Leenen D, Kroos MA, Beesley CE, Van Der Ploeg AT, Sakuraba H, et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat*. 2004 Jan;23(1):47–56.
20. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology*. 2008 Dec 2;71(23 Suppl 2):S4–11.
21. Beltran Papsdorf TB, Howard JF, Chahin N. Pearls & Oy-sters: clues to the diagnosis of adult-onset acid maltase deficiency. *Neurology*. 2014 Mar 4;82(9):e73–75.
22. Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforet P, et al. Assessing disease severity in Pompe disease: the roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160C(1):50–8.
23. Pardo J, García-Sobrino T, López-Ferreiro A. Gastrointestinal symptoms in late-onset Pompe disease: Early response to enzyme replacement therapy. *J Neurol Sci*. 2015;353(1-2):181–2.
24. Laforêt P, Petiot P, Nicolino M, Orlikowski D, Caillaud C, Pellegrini N, et al. Dilative arteriopathy and basilar artery dolichoectasia complicating late-onset Pompe disease. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2063–6.
25. Limongelli G, Fratta F. S1.4 Cardiovascular involvement in Pompe disease. *Acta Myol*. 2011 Dec;30(3):202–3. PMID: PMC3298106. In.
26. Howell RR, Byrne B, Darras BT, Kishnani P, Nicolino M, van der Ploeg A. Diagnostic challenges for Pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2006 May;8(5):289–96.
27. Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):671–6.
28. Van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HLJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT. Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct;33(5):597–602.

29. Van der Beek NAME, Verschuure H, Reuser AJJ, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Poublon RML. Hearing in adults with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Mar;35(2):335–41.
30. Fayssoil A. Cardiomyopathy in Pompe's disease. *Eur J Intern Med*. 2008 Jan;19(1):57–9.
31. Hobson-Webb LD, Dearnley S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2011 Nov;122(11):2312–7.
32. Martin JJ, de Barse T, van Hoof F, Palladini G. Pompe's disease: an inborn lysosomal disorder with storage of glycogen. A study of brain and striated muscle. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1973 Feb 19;23(3):229–44.
33. Wijburg FA, Rosenblatt DS, Vos GD, Oorthuys JW, van't Hek LG, Poorthuis BJ, et al. Clinical and biochemical observations in a patient with combined Pompe disease and cblC mutation. *Eur J Pediatr*. 1992 Feb;151(2):127–31.
34. Pompe Disease Diagnostic Working Group, Winchester B, Bali D, Bodamer OA, Caillaud C, Christensen E, et al. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. *Mol Genet Metab*. 2008 Mar;93(3):275–81.
35. Goldstein JL, Young SP, Changela M, Dickerson GH, Zhang H, Dai J, et al. Screening for Pompe disease using a rapid dried blood spot method: experience of a clinical diagnostic laboratory. *Muscle Nerve*. 2009 Jul;40(1):32–6.
36. Leslie N, Bailey L. Pompe Disease, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/> Erişim: 16.01.2020. 2017.
37. Van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):332–40.
38. Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. *J Neurol*. 2005 Aug;252(8):875–84.
39. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr*. 2000 Aug;137(2):283–5.
40. Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2139–41.
41. Poelman E. Classic Infantile Pompe disease: Effects of dosing and immunomodulation on long-term outcome. Erasmus University Rotterdam; 2018.
42. US Food and Drug Administration. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407563.htm (Accessed on November 19, 2014).

43. Van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inher Metab Dis*. 2015 Mar;38(2):305–14.
44. Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W, Dimmock D, HersHKovitz E, Champion M, et al. Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2012 Jan;14(1):135–42.
45. Banugaria SG, Prater SN, Ng Y-K, Kobori JA, Finkel RS, Ladda RL, et al. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2011 Aug;13(8):729–36.
46. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans MLC, van Doorn PA, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Mar 27;8:49.
47. Van der Meijden JC, Güngör D, Kruijshaar ME, Muir ADJ, Broekgaarden HA, van der Ploeg AT. Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. *J Inher Metab Dis*. 2015 May;38(3):495–503.
48. Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforêt P, Carlier R, Carlier P, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord NMD*. 2011 Jul;21(7):477–82.
49. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inher Metab Dis*. 2010 Dec;33(6):727–35.
50. Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Dießel J, Schmidt D, Motz R, et al. Outcome of Patients with Classical Infantile Pompe Disease Receiving Enzyme Replacement Therapy in Germany. In: Zschocke J, Baumgartner M, Morava E, Patterson M, Rahman S, Peters V, editors. *JIMD Reports*, Volume 20 [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [cited 2020 Jul 19]. p. 65–75. Available from: http://link.springer.com/10.1007/97804_2014_392.
51. Hunley TE. Nephrotic Syndrome Complicating -Glucosidase Replacement Therapy for Pompe Disease. *PEDIATRICS*. 2004 Oct 1;114(4):e532–e535.
52. Smith BK, Fuller DD, Martin AD, Lottenberg L, Islam S, Lawson LA, et al. Diaphragm Pacing as a Rehabilitative Tool for Patients With Pompe Disease Who Are Ventilator-Dependent: Case Series. *Phys Ther*. 2016 May;96(5):696–703.
53. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2008 Jun;9(4):421–31.

54. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve*. 2007 Jan;35(1):70–7.
55. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2006 May;8(5):267–88.
56. Case LE, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2006 May;8(5):318–27.
57. Chien Y-H, Hwu W-L, Lee N-C, Tsai F-J, Koeberl DD, Tsai W-H, et al. Albuterol as an adjunctive treatment to enzyme replacement therapy in infantile-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2017 Jun;11:31–5.
58. Ebbink BJ, Aarsen FK, van Gelder CM, van den Hout JMP, Weisglas-Kuperus N, Jaeken J, et al. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology*. 2012 May 8;78(19):1512–8.
59. Van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ, Moor-van Nugteren I, van den Hout JMP, Hakkesteegt MM, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2012 May;35(3):505–11.
60. Case LE, Hanna R, Frush DP, Krishnamurthy V, DeArme S, Mackey J, et al. Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol*. 2007 May;37(5):437–45.
61. Kansagra S, Austin S, DeArme S, Kazi Z, Kravitz RM, Kishnani PS. Longitudinal polysomnographic findings in infantile Pompe disease. *Am J Med Genet A*. 2015 Apr;167A(4):858–61.
62. Tan QK-G, Stockton DW, Pivnick E, Choudhri AF, Hines-Dowell S, Pena LDM, et al. Premature pubarche in children with Pompe disease. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):1075–1078.e1.
63. Bodamer OA, Scott CR, Giugliani R, Pompe Disease Newborn Screening Working Group. Newborn Screening for Pompe Disease. *Pediatrics*. 2017 Jul;140(Suppl 1):S4–S13.
64. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009 Sep;66(3):329–35.
65. Ebbink BJ, Poelman E, Aarsen FK, Plug I, Régál L, Muentjes C, et al. Classic infantile Pompe patients approaching adulthood: a cohort study on consequences for the brain. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(6):579–86.
66. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. 2013 Apr;260(4):951–9.

67. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2016 Feb;26(2):136–45.
68. Kemper AR, Hwu W-L, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS. Newborn screening for Pompe disease: synthesis of the evidence and development of screening recommendations. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(5):e1327–1334.
69. Tsai L-K, Hwu W-L, Lee N-C, Huang P-H, Chien Y-H. Clinical features of Pompe disease with motor neuronopathy. *Neuromuscul Disord*. 2019 Nov;29(11):903–6.
70. Van Diggelen, O. P., Oemardien, L. F., Kroos, M. A., Wind, H. K., Voznyi, Y. V., Burke, D., ... & Reuser, A. J. J. (2009). Enzyme analysis for Pompe disease in leukocytes; superior results with natural substrate compared with artificial substrates. *Journal of inherited metabolic disease*, 32(3), 416-423.
71. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Dec;7(4):280–93.
72. Parameter(z) Echo Z-Score Calculators [Internet]. Parameter(z) Echo Z-Score Calculators. 2020 [cited 2020 Jul 20]. Available from: <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/m-mode-z-scores.html>.
73. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart Br Card Soc*. 2000 Jun;83(6):667–72.
74. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 1987 Apr 15;59(9):956–60.
75. Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.cfd.org.tr/kaba-motor-fonksiyon-siniflandirma-sistemi,2,10401#.XkOqlmgzblU>.
76. El O, Baydar M, Berk H, Peker O, Koşay C, Demiral Y. Interobserver reliability of the Turkish version of the expanded and revised gross motor function classification system. *Disabil Rehabil*. 2012;34(12):1030–3.
77. Narin S, Demirbüken İ, Eraslan U. Dominant El Kavrama Ve Parmak Kavrama Kuvvetinin Önkol Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg*. 2009;23(2):81–5.
78. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.
79. Nehzati Maleki AF, Güzel R. Duchenne Muskuler Distrofili Hastalarda Kas Tonusu Sertlik Ve Elastisitenin Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. [Adana]: Çukurova Üniversitesi; 2018.

80. Shubert TE, Schrodtt LA, Mercer VS, Busby-Whitehead J, Giuliani CA. Are scores on balance screening tests associated with mobility in older adults? J Geriatr Phys Ther 2001. 2006;29(1):35–9.
81. McDonald A, Steiner R, Kuehl K, Turbeville S. Clinical utility of endurance measures for evaluation of treatment in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr Rehabil Med. 2010;3(2):119–27.
82. McDonald CM, Fowler WM. The role of the neuromuscular medicine and physiatry specialists in the multidisciplinary management of neuromuscular disease. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012 Aug;23(3):475–93.
83. Van Capelle CI, van der Beek NAME, de Vries JM, van Doorn PA, Duivenvoorden HJ, Leshner RT, et al. The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. J Inherit Metab Dis. 2012 Mar;35(2):317–23.
84. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, Gowland C, Hardy S, Jarvis S. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. Dev Med Child Neurol. 1989 Jun;31(3):341–52.
85. Gordon CM. Çocuklarda Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes Türkçe Baskı. 2006;1(1).
86. Scafoglieri A, Clarys JP. Dual energy X-ray absorptiometry: gold standard for muscle mass? J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(4):786–7.
87. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care. 1999 Feb;37(2):126–39.
88. Üneri Ö, Çakın Memik N. Çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilmesi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2007;(14):45–56.
89. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi, Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu, HÜTF Ped. Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, 1995:1-43.
90. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu el kitabı. Ankara: Meteksan Mtb.; 1996.
91. Yalaz K, Anlar B, Bayoğlu B. Denver II Gelişimsel Tarama Testi “Türk Çocukları Standardizasyonu”. Ankara: Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği. Gelişimsel Çocuk Nörolojisi Derneği; 2009.
92. Öner N. Türkiye’de kullanılan psikolojik testlerden örnekler: Bir Başvuru Kaynağı. Boğaziçi Üniversitesi Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1996.
93. Şemin R. Zekânın Değerlendirilmesi : Binet Stanford Testlerinin İstanbul Çocuklarına Standardizasyonu. İstanbul: Edebiyat Fakültesi Basımevi; 1972.
94. Petrosko J. Wechsler Intelligence Scale for Children—Revised, 1974 . David Wechsler. Meas Eval Guid. 1975 Jan;7(4):265–7.

95. Savaşır I, Şahin N. Weschler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği (WISC-R) El Kitabı. Ankara: Türk Psikologlar Derneği; 1995: 13-52.
96. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol*. 2018;238(3):R131–R141.
97. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol*. 2011 Oct;35(5):183–96.
98. D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı [Internet]. [cited 2020 Aug 17]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste/d-vitamini-eksikli%C4%9Fi-%C3%B6nleme-ve-kontrol-program%C4%B1.html>.
99. Akin F, Yavuz H, Bodur S, Kiyici A. Vitamin B12 levels of subjects aged 0-24 year(s) in Konya, Turkey. *J Health Popul Nutr*. 2014 Dec;32(4):615–22.
100. Folic Acid (Folate) Deficiency [Internet]. [cited 2020 Aug 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>.
101. Pompe Disease GAA Variant Database [Internet]. [cited 2020 Aug 17]. Available from: http://www.pompevariantdatabase.nl/pompe_mutations_list.php?orderby=aMut_ID1.
102. MENA Pompe Working Group, Al Jasmi F, Al Jumah M, Alqarni F, Al-Sanna'a N, Al-Sharif F, et al. Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: consensus recommendations from an expert group. *BMC Neurol*. 2015 Oct 15;15:205.
103. Gupta N, Kazi ZB, Nampoothiri S, Jagdeesh S, Kabra M, Puri RD, et al. Clinical and Molecular Disease Spectrum and Outcomes in Patients with Infantile-Onset Pompe Disease. *J Pediatr*. 2020 Jan;216:44–50.e5.
104. Köse M, Köse E, Kagnici M, Unalp A, Yilmaz U, Yilmaz MM, et al. Clinical and Molecular Features of Our Pompe Patients: Single-Center Experience. *Med J Bakirkoy* [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 17]; Available from: https://www.journalagent.com/bakirkoytip/pdfs/BMJ_16_1_49_55.pdf.
105. Hers HG. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). *Biochem J*. 1963 Jan;86:11–6.
106. Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, Burlina A, Cassio A, Cavarzere P, et al. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Jan 8];13(1). Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0771-0>.
107. Broomfield A, Fletcher J, Davison J, Finnegan N, Fenton M, Chikermane A, et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2016 Mar;39(2):261–71.

108. Van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):332–40.
109. Chien Y-H, Tsai W-H, Chang C-L, Chiu P-C, Chou Y-Y, Tsai F-J, et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Jun;23:100591.
110. Chien Y-H, Lee N-C, Chen C-A, Tsai F-J, Tsai W-H, Shieh J-Y, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):985–991.e1–2.
111. Van Capelle CI, Poelman E, Frohn-Mulder IM, Koopman LP, van den Hout JMP, Régál L, et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. *Int J Cardiol*. 2018 Oct;269:104–10.
112. Van Gelder CM, Poelman E, Plug I, Hoogeveen-Westerveld M, van der Beek NAME, Reuser AJJ, et al. Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study. *J Inherit Metab Dis*. 2016 May;39(3):383–90.
113. Chen C-A, Chien Y-H, Hwu W-L, Lee N-C, Wang J-K, Chen L-R, et al. Left Ventricular Geometry, Global Function, and Dyssynchrony in Infants and Children With Pompe Cardiomyopathy Undergoing Enzyme Replacement Therapy. *J Card Fail*. 2011 Nov;17(11):930–6.
114. Wang LY-J, Ross AK, Li JS, Dearmey SM, Mackey JF, Worden M, et al. Cardiac arrhythmias following anesthesia induction in infantile-onset Pompe disease: a case series. *Pediatr Anesth*. 2007 Aug;17(8):738–48.
115. McDowell R, Li JS, Benjamin DK, Morgan C, Becker A, Kishnani PS, et al. Arrhythmias in patients receiving enzyme replacement therapy for infantile Pompe disease. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2008 Oct;10(10):758–62.
116. Ngiwsara L, Wattanasirichaigoon D, Tim-Aroon T, Rojnueangnit K, Noojaroen S, Khongkrarn A, et al. Clinical course, mutations and its functional characteristics of infantile-onset Pompe disease in Thailand. *BMC Med Genet* [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Jan 8];20(1). Available from: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-019-0878-8>.
117. Lidström Å, Ahlsten G, Hirschfeld H, Norrlin S. Intrarater and Interrater Reliability of Myotonometer Measurements of Muscle Tone in Children. *J Child Neurol*. 2009 Mar;24(3):267–74.
118. Manganelli F, Ruggiero L. Clinical features of Pompe disease. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2013 Oct;32(2):82–4.
119. Van den Berg LEM, Zandbergen AA, van Capelle CI, de Vries JM, Hop WC, van den Hout JM, et al. Low bone mass in Pompe disease: muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone*. 2010 Sep;47(3):643–9.

120. Papadimas GK, Terzis G, Methenitis S, Spengos K, Papadopoulos C, Vassilopoulou S, et al. Body composition analysis in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2011 Jan;102(1):41–3.
121. Peng SS-F, Hwu W-L, Lee N-C, Tsai F-J, Tsai W-H, Chien Y-H. Slow, progressive myopathy in neonatally treated patients with infantile-onset Pompe disease: a muscle magnetic resonance imaging study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 17;11(1):63.
122. Kurtoglu S, Mazicioglu MM, Ozturk A, Hatipoglu N, Cicek B, Ustunbas HB. Body fat reference curves for healthy Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2010 Nov;169(11):1329–35.
123. Kim M-S, Song A, Im M, Huh J, Kang I-S, Song J, et al. Clinical and molecular characterization of Korean children with infantile and late-onset Pompe disease: 10 years of experience with enzyme replacement therapy at a single center. *Korean J Pediatr*. 2019 Jun 15;62(6):224–34.
124. Spiridigliozzi GA, Keeling LA, Stefanescu M, Li C, Austin S, Kishnani PS. Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. *Mol Genet Metab*. 2017 Jun;121(2):127–37.
125. Chien Y-H, Lee N-C, Peng S-F, Hwu W-L. Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy. *Pediatr Res*. 2006 Sep;60(3):349–52.
126. Spiridigliozzi GA, Heller JH, Case LE, Jones HN, Kishnani PS. Early cognitive development in children with infantile Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2012 Mar;105(3):428–32.
127. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SCA, et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inher Metab Dis*. 2016 Mar;39(2):253–60.
128. Schoser B, Bilder DA, Dimmock D, Gupta D, James ES, Prasad S. The humanistic burden of Pompe disease: are there still unmet needs? A systematic review. *BMC Neurol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Aug 25];17(1). Available from: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-0983-2>.
129. Şükran Üneri Ö, İkbāl Karadavut K. Ebeveyn Değerlendirmesine Dayalı, Serebral Palsili Çocuklarda Yaşam Kalitesi: Bir Ön Çalışma. *Nöro Psikiyatri Arş*. 2011 Sep 15;48(3):1–1.
130. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012 Mar;4(1):25–9.
131. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
132. Bostancı PK. 1-7 Yaş Arası Sağlıklı Çocuklarda 25-OH Vitamin D düzeyleri ve Buna Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi. [Sivas]: Cumhuriyet Üniversitesi; 2018.
133. Beyaz GK. Çocuk Yoğun Bakım Hastalarında D Vitamini Düzeyleri ve Prognozla İlişkisinin Değerlendirilmesi. [İstanbul]: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2019.

- 134.McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. Food Nutr Bull. 2008 Jun;29(2 Suppl):S38–51.
- 135.Kefeli M. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Başvuran Okul Çağı Çocuklarında Vitamin B12, Folat, Homosistein, Demir Eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi. [Zonguldak]: Bülent Ecevit Üniversitesi; 2018.



8. EKLER

EK-1.

İN FANİL POMPE FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME VERİ TOPLAMA FORMU

Adı-Soyadı:

Dosya No:

Tarih:

Doğum Tarihi – Yaş:

Boy: Kilo:

Eklem Hareket Açıklığı:

Eklem Limitasyonu:

KMFSS:

Miyotonometri	istirahat		
	Tone F (Hz)	Elasticity	Stiffness S (N/m)
biceps			
gastrocnemius medialis			
tibialis anterior			
vastus medialis			

kasılma

MicroFET3	Pik izometrk kuvvet (lb)	Manuel Kas Testi
biceps		
Gastrocnemius medialis		
Tibialis anterior		
Vastus medialis		

El kavrama kuvveti (Jamar):

10 Metre Yürüme (sn):

6 dakika yürüme mesafesi (m):

3 dakika merdiven çıkma: basamak/dk

QMFT:

EK-2.

Hızlı Motor Fonksiyon Testi - Quick Motor Function Test (QMFT)

1. Gövdeyi kaldırma

Başlama pozisyonu: Prone pozisyonda, kollar yanda. Muayene eden kişi hastanın bacaklarını tutabilir. Hareket: gövde kolları kullanmadan mattan tamamen kaldırılmalıdır.

- ☐ Boyun ekstansiyonu başlatamaz
- ☐ Boyun ekstansiyonunu başlatır ancak kafasını mattan kaldıramaz
- ☐ Kafasını mattan kaldırabilir ancak gövde matın üstünde kalıyor
- ☐ Kısmen baş ve gövdeyi mattan kaldırır.
- ☐ Baş ve gövdeyi mattan tamamen kaldırır (yaklaşık 45°)

2. Boyun fleksiyonu

Başlama pozisyonu: Sırtüstü pozisyon, tercihen baş orta hatta ve kollar yanda. Hareket: başını 45°'ye kaldırır.

- ☐ Boyun fleksiyonunu başlatmaz.
- ☐ Boyun fleksiyonunu başlatır (kafanın çeneyi kaldırma veya geri çekme gibi boyun fleksiyonunu gösteren bazı hareketler).
- ☐ Başını <45° kaldırır.
- ☐ Başını zorlukla 45° ye kaldırır.
- ☐ Başını zorluk çekmeden 45° veya daha fazla kaldırır.

3. Eli orta hattın çaprazına getirme

Başlama pozisyonu: Sırtüstü pozisyon, tercihen baş orta hatta ve kolları yanda. Muayene edici, elini göğsün hizasında orta çizginin sol / sağ taraflarında tutar. Hastadan eline ulaşmasını ister.

Hareket: Sağ / sol kola erişir/uzanır ve orta hattı geçer.

- ☐ Orta hatta doğru ulaşmak için hiçbir girişimde bulunmaz.
- ☐ Orta hatta doğru ulaşmaya çalışır.
- ☐ Sağ / sol kola uzanır, el orta çizgiyi geçmez.
- ☐ Sağ / sol kola uzanıyor, el orta çizgiyi zorlukla geçiyor (yavaş, çaba gerektiriyor).
- ☐ Sağ / sol kolu ile uzanır, el orta çizgiyi zorlanmadan geçer.

4. Kalça ve diz fleksiyonu

Başlangıç pozisyonu: Sırt üstü pozisyon, tercihen baş orta hatta, bacakları uzatılmış ve kollar yanda.

Hareket: Sağ / sol kalça ve dizini tüm hareket açıklığı boyunca bükme

- ☐ Sağ / sol kalça ve dizinde fleksiyon başlatamıyor
- ☐ Sağ / sol kalça ve dizinde fleksiyonu başlatır, ancak kalçayı 10 ° 'den fazla hareket ettirmez
- ☐ Sağ / sol kalça ve dizini tam hareket aralığının bir kısmı boyunca bükme (<90°)
- ☐ Sağ / sol kalça ve dizini tüm hareket açıklığı boyunca güçlükle (yavaş, eforla) bükme
- ☐ Sağ / sol kalça ve dizleri tam hareket açıklığı boyunca zorlanmadan bükme.

5. Bacakları uzatma

Başlama pozisyonu: Sırt üstü pozisyon, tercihen baş orta hatta, bacakları gerilmiş ve kolları yanda.

Hareket: Her iki bacağı aynı anda uzatır ve kaldırır.

- ☐ Bacaklarını kaldırmaya çalışmıyor.
- ☐ Bacakları kaldırmaya çalışır, ancak hiçbir bacağı mattan kaldıramaz (karın / bacak kaslarını sıkar) ya da 1 bacağı kaldırır.
- ☐ Bacakları mattan kaldırır ancak ekstansiyonda tutamaz ya da kollarını kullanarak yapabilir.
- ☐ Güçlkle her iki bacağı da uzatır ve mattan kaldırır (örneğin çok kısa).
- ☐ İki bacağı da uzatır ve mattan zorlanmadan kaldırır.

6. Oturma

Başlangıç pozisyonu: Sırt üstü pozisyonda, tercihen baş orta hatta, bacaklar rahat pozisyonda, kollar yanda veya göğüste çapraz.

Hareket: Destek almadan oturmak

- ☐ Oturmaya teşebbüs etmez (veya boyun fleksiyonu başlatmaz).
- ☐ Teşebbüs eder ama oturamaz (kollarını kullanarak bile).
- ☐ Oturabilir fakat kollarını kullanır.
- ☐ Kollarını kullanmadan zorlanarak oturur.
- ☐ Zorlanmadan ve kollarını kullanmadan oturabilir (hızlı ve kontrollü hareket).

7. Kolları uzatma

Başlama pozisyonu: Rahat oturma pozisyonu (bir sandalyeye oturmuş, sandalyenin arkasına yaslanmamış), kollar yanda.

Hareket: Her iki kolu da vücut boyunca (180 °) yukarı kaldırır.

- ☐ Kollarını kaldırmaya teşebbüs etmez.
- ☐ Kollarını kaldırmaya çalışır ancak omuz seviyesinin üstüne çıkmazlar.
- ☐ Her iki kolu da omuz seviyesinin üzerine yükseltir ancak kollar 180'e ulaşmaz.
- ☐ Her iki kolunu da kaldırır ve eller başın üzerine temas eder ancak zorluk çeker (kollar tamamen gerilmez).
- ☐ Her iki kolunu da kaldırır ve eller zorluk çekmeden başın üstüne temas eder (kollar uzatılmış kalır).

8. Bir sandalyeden ayağa kalkmak

Başlama pozisyonu: bir sandalyeye oturmuş, sandalyenin arkasına yaslanmadan kollar yanda.

Hareket: kollarını kullanmadan sandalyeden ayağa kalkar.

- ☐ Sandalyeden ayağa kalkmaya kalkışmaz.
- ☐ Sandalyeden ayağa kalkma girişiminde bulunur ancak bunu yapamaz (kollarını kullanarak bile).
- ☐ Kollarını kullanarak sandalyeden ayağa kalkar.
- ☐ Kollarını kullanmadan ancak zorlukla sandalyeden ayağa kalkar (yavaş, çabayla, birkaç deneme ile).
- ☐ Zorlanmadan kollarını kullanmadan sandalyeden ayağa kalkar.

9. Yarı diz çökme pozisyonundan ayağa kalkma

Başlama pozisyonu: Kol desteği olmadan diz çökme.

Hareket: Sol / Sağ dizini kullanarak kolları kullanmadan yarı diz çökme pozisyonundan kalkma.

- ☐ Ayağa kalkmaya teşebbüs etmez veya uygulanabilir değil/geçerli değil.
- ☐ Ayağa kalkma girişiminde bulunur ancak başaramaz (kollarını kullanarak bile)
- ☐ Sol / sağ dizini kullanarak ve kolları kullanarak yarı diz pozisyonundan kalkar.
- ☐ Kollarını kullanmadan, ancak zorlukla sol / sağ dizini kullanarak yarı diz pozisyonundan kalkar.
- ☐ Kolları olmadan ve herhangi bir zorluk olmadan sol / sağ dizini kullanarak yarı diz çökme pozisyonundan kalkar.

10. Çömelme / (Squat)

Başlama pozisyonu: Ayakta.

Hareket: Kol kullanmadan çömelme.

- ☐ Çömelme başlatmaz veya uygulanabilir değil/geçerli değil.
- ☐ Çömelmeyi başlatır ancak bacakları 90 ° 'ye bükemez (kollarını kullanarak ya da destekle bile).
- ☐ Kollarını kullanarak ya da tutunarak çömelme.
- ☐ Kollarını kullanmadan çömelebiliyor, ancak güçlük çekiyor (hızla düşüyor, pozisyonu kolayca koruyamıyor).
- ☐ Kollarını kullanmadan zorluk çekmeden çömelme.

11. Çömelme pozisyonundan ayağa kalkmak

Başlangıç pozisyonu: Çömelme (squat)

Hareket: Kollarını kullanmadan kalkar.

- ☐ Yardımsız çömelme pozisyonunda kalamaz veya uygulanabilir değil/geçerli değil.
- ☐ Çömelme pozisyonundan kalkmaya çalışır fakat ayağa kalkamaz (kollarını kullanarak bile)K
- ☐ Kollarını kullanarak çömelme durumundan ayağa kalkabilir.
- ☐ Kollarını kullanmadan ancak zorlukla çömelme durumundan ayağa kalkabilir.
- ☐ Zorlanmadan, kol kullanmadan çömelme durumundan ayağa kalkabilir.

12. Bir nesneyi almak

Başlama pozisyonu: kollardan destek olmadan ayakta durma.

Hareket: Zeminden bir nesne alıp tekrar kollardan destek olmadan ayağa kalkabiliyor.

- ☐ yerden bir nesne almak için hiçbir girişimde bulunmaz, ya da uygulanamaz/geçerli değil.
- ☐ bir nesneyi yerden almaya çalışır, fakat nesneyi alamaz
- ☐ nesneyi yerden alır ve kolları kullanarak tekrar ayağa kalkar (hem yerde hem de vücutta denge için kolları kullanır)
- ☐ Kollardan destek olmadan zeminden bir nesneyi alabilir ve tekrar güçlkle ayağa kalkabilir.
- ☐ Kollardan destek olmadan yerden bir nesneyi alabilir, zorluk çekmeden tekrar ayağa alabilir. (hızlı, kontrollü hareket)

13. Tek ayak üstünde durmak

Başlangıç pozisyonu: Kollardan destek olmadan ayakta durur.

Hareket: Kollardan destek olmadan ayakta durdurun, L / R ayağını 10 saniye yukarı kaldırın (ve aynı ayağı üzerinde durmaya devam edin).

- ☐ Kollardan destek olmadan sol / sağ ayağını kaldırıyor veya uygulanabilir değil.
- ☐ Kollardan destek olmadan duruyor, sol / sağ ayağını <3 saniye yukarı kaldırır.
- ☐ Kollardan destek olmadan duruyor, sol / sağ ayağını 3-9 saniye yukarı kaldırıyor.
- ☐ Kollardan destek olmadan duruyor, zorlukla 10 saniye boyunca sol / sağ ayağını kaldırıyor.
- ☐ Kollardan destek olmadan zorluk çekmeden 10 saniye boyunca sol / sağ ayağını kaldırır.

14. On metre yürüyüş

Başlama pozisyonu: Kollardan destek olmadan ayakta durur.

Hareket: Kollardan destek olmadan 10 metre ileri yürür.

- ☐ Yürümeyi denemez veya uygulanabilir değil.
- ☐ Denemeye çalışır, ancak 10 m boyunca yürüyemez, hatta destekle bile (el, duvar).
- ☐ 10 m yürüyor ancak destek için el veya duvar kullanıyor.
- ☐ Ellerden veya duvardan destek olmadan 10 m yürür, ancak anormal yürüyüşle (ör. sendeleyerek).
- ☐ Zorluk çekmeden 10 m yürüyor.

15. Zıplama

Başlama pozisyonu: kollardan destek olmadan ayakta durma.

Hareket: her iki ayağı ile aynı anda ileri doğru atlar.

- ☐ İleri atlamayı denemez veya uygulanabilir değil.
- ☐ İki ayağın eş zamanlı olarak <10 cm ileri atlar (atlarken veya inerken düşer).
- ☐ Her iki ayağı ile eş zamanlı olarak 10 ile 40 cm arasında ileri atlar.
- ☐ Her iki ayağı ile eş zamanlı olarak 40 ila 100 cm arasında ileri atlar.
- ☐ Her iki ayağı ile eş zamanlı olarak ve çaba sarf etmeden 100 cm'den daha fazla ileri atlar.

16. Merdiven Çıkma

Başlama pozisyonu: Kollardan destek almadan ayakta durma.

Hareket: kollardan destek olmadan alternatif ayakları kullanarak 4 adım yukarı yürür.

- ☐ 4 basamak çıkmayı denemez veya uygulanabilir değil.
- ☐ Değişen veya değişmeyen ayaklarla çıkar, korkuluk kullanarak 1 veya daha fazla basamak çıkar.
- ☐ Değişmeyen veya değişmeyen ayaklarla çıkar, korkuluk kullanarak 4 basamak yukarı çıkar.
- ☐ Kollardan destek olmadan değişken olmayan ayakları kullanarak 4 adım yukarı çıkar.
- ☐ Kollardan destek olmadan değişken ayakları kullanarak 4 adım yukarı çıkar.

Sonuç:

EK-3.

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği
Oyun Çocuğu Değerlendirme Formu (2-4 Yaş)

Çocuğunuzun adı soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Oyun Çocuğu Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (2-4 yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer çocuğunuz için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer çocuğunuz için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer çocuğunuz için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer çocuğunuz için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Oyun oynamak ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Oyuncaklarını toplamakta yardım etmek	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekmek	0	1	2	3	4
5. Endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşlıları ile oyun oynayamaması	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla oynamak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlılarıyla oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Aşağıdaki bölümü, eğer çocuğunuz kreş ya da anaokuluna gidiyorsa doldurunuz.

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Kreş-anaokulu faaliyetlerini yaşlıları gibi yapamaması	0	1	2	3	4
2. Kendini iyi hissetmediği için Kreş-anaokuluna gidememesi	0	1	2	3	4
3. Doktora ya da hastaneye gittiği için kreş-anaokuluna gidememesi	0	1	2	3	4

Ad Soyad:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Küçük Çocuk Değerlendirme Formu (5-7 yaş)

Görüşmeci için yönerge;

Şimdi sana bazı çocuklar için sorun olabilecek bazı şeyler hakkında sorular soracağım.

Bunların senin için ne kadar sorun olduğunu öğrenmek istiyorum.

Çocuğa şablonu gösterin ve okudukça tepkilerini işaretleyin.

Eğer bu senin için hiçbir zaman sorun olmuyorsa, gülen yüzü işaret et.

Eğer bu senin için bazen sorun oluyorsa, ortadaki yüzü işaret et.

Eğer bu senin için sık sık sorun oluyorsa asık yüzü işaret et.

Şimdi soruları okuyacağım. Bunların senin için ne kadar sorun olduğunu göstermek için şekilleri işaret et. Haydi bir örnek yapalım.

	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
Parmaklarını şıklatmak senin için zor mudur?			

Çocuğun soruyu doğru cevaplayıp cevaplamadığını anlamak için parmaklarını şıklatmasını isteyin. Eğer cevapla hareket uyuşmuyorsa soruyu tekrarlayın.

Bu durum senin için ne kadar sorun oluşturuyor?

Hiçbir zaman



Bazen



Sıklıkla



Son birkaç haftadır yaptıklarını düşün.

Her cümleyi dinle ve bunun senin için ne derecede sorun olduğunu bana söyle.

Maddeyi okuduktan sonra şablonu gösterin, eğer çocuk duraklarsa ya da

nasıl cevap vereceğini bilmiyorsa yüzleri işaret ederek tepki seçeneklerini okuyun.

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
1. Yürümek sana zor gelir mi?	0	2	4
2. Koşmak sana zor gelir mi?	0	2	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak sana zor gelir mi?	0	2	4
4. Büyük bir şey kaldırmak sana zor gelir mi?	0	2	4
5. Duş ya da banyo yapmak sana zor gelir mi?	0	2	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak sana zor gelir mi? (oyuncaklarını toplamak gibi)	0	2	4
7. Bir yerin acır ya da ağrır mı?	0	2	4
8. Oyun oynamak için kendini yorgun hisseder misin?	0	2	4

Son haftalarda bunun senin için ne kadar sorun olduğunu bana söyle

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
1. Korkmuş hisseder misin?	0	2	4
2. Üzgün hisseder misin?	0	2	4
3. Kızgın hisseder misin?	0	2	4
4. Uyumakta zorluk çeker misin?	0	2	4
5. Kendine ne olacağı konusunda endişelenir misin?	0	2	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
1. Başka çocuklarla geçinmek senin için zor mudur?	0	2	4
2. Başka çocuklar seninle oynamak istemediklerini söylerler mi?	0	2	4
3. Diğer çocuklar seninle alay ederler mi?	0	2	4
4. Diğer çocukların yapabildikleri şeyleri yapamadığın olur mu?	0	2	4
5. Diğer çocuklarda oyun oynarken geri kalır mısın?	0	2	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla
1. Sınıfta dikkatini toplamakta zorlanır mısın?	0	2	4
2. Bazı şeyleri unutur musun?	0	2	4
3. Derstlerinden geri kalmamakta zorluk çeker misin?	0	2	4
4. Kendini iyi hissetmediğin için okula gidemediğin olur mu?	0	2	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğin için okula gidemediğin olur mu?	0	2	4

Çocuğunuzun adı soyadı:
Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Küçük Çocuk Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (5-7yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.
Lütfen son bir aylık süre içinde herbirinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer çocuğunuz için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer çocuğunuz için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer çocuğunuz için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer çocuğunuz için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.
Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı ?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekmek	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1. Yaşlıları ile geçinememesi	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlılarıyla oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (8-12 yaş)

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirt.

Eğer senin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer senin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer senin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer senin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer senin için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsan lütfen yardım iste.

Son bir ay içinde aşağıdakiler senin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duygularımla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşarım	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ EBEVEYN FORMU
(8-12 YAŞ)

Çocuğunuzun adı Soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (8-12 yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer çocuğunuz için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer çocuğunuz için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer çocuğunuz için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer çocuğunuz için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyku ile ilgili zorluklar	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşlıları ile geçimi	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlıları ile oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ ERGEN FORMU (13-18 YAŞ)

Ad Soyad:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (13-18 yaş)

Bir sonraki sayfada sizin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.
Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin sizin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer sizin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer sizin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer sizin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer sizin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer sizin için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler sizin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duygularım ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ EBEVEYN FORMU
(13-18 YAŞ)

Çocuğunuzun adı Soyadı:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (Anne-Baba) (13-18 yaş)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer çocuğunuz için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer çocuğunuz için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer çocuğunuz için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer çocuğunuz için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyku ile ilgili zorluklar	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtları ile geçimi	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşıtları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarına ayak uyduramaması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

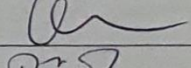
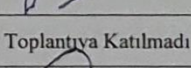
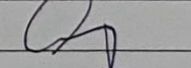
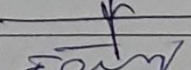
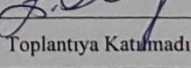
ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Caner Hacıoğlu
Doğum Tarihi : 10.02.1990
Medeni Durumu : Evli
Adres : Güzelyalı Mah. Turgut Özal Bul. No:14/5
Çukurova/ADANA
Telefon : 0 555 707 35 83
E-posta : canerhaci@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : SBÜ, Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Acil Bilim Dalı, Konak/İzmir
Balcalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Sarıçam/ADANA
Yabancı Dil : İngilizce

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Toplantı Sayısı	Tarih
95	10 Ocak 2020

KARAR NO 7- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Neslihan Önenli Mungan yönetiminde, Prof. Dr. Sibel Başaran, Prof. Dr. Gülşah Seydaoğlu, Doç. Dr. Fadli Demir, Uzm. Dr. Saliha Dilek Öztoprak Hacıoğlu'nun katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Caner Hacıoğlu tarafından yürütülmesi öngörülen, "İnfanıl Pompe Hastalığı ile Çocuk Metabolizma ve Beslenme Polikliniği'nde Takip Edilen Hastaların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi ve Enzim Replasman Tedavisi Alan Hastaların Kas - Kalp Tutulumlarının, Nörolojik Bulgularının Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

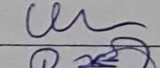
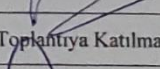
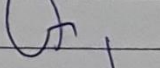
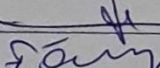
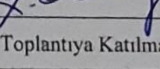
BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Toplantı Sayısı	Tarih
98	10 Nisan 2020

KARAR NO 4- Kurulumuzun 10 Ocak 2020 tarihli 95 sayılı toplantısında alınan 7 numaralı karara konu olan, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Neslihan Önenli Mungan yönetiminde, Prof. Dr. Sibel Başaran, Prof. Dr. Gülşah Seydaoğlu, Doç. Dr. Fadli Demir, Uzm. Dr. Saliha Dilek Öztoprak Hacıoğlu'nun katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Caner Hacıoğlu tarafından yürütülen, "İnfanıl Pompe Hastalığı ile Çocuk Metabolizma ve Beslenme Polikliniği'nde Takip Edilen Hastaların Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi ve Enzim Replasman Tedavisi Alan Hastaların Kas - Kalp Tutulumlarının, Nörolojik Bulgularının Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez çalışmasında protokol değişikliği yapılmaksızın başlığın "İnfanıl Pompe Hastalığı Tanısı ile Çocuk Metabolizma ve Beslenme Polikliniği'nde Takip Edilen ve Enzim Replasman Tedavisi Alan Hastaların Yaşam Kalitelerinin, Kas, Kalp Tutulum Bulguları ile Nörolojik Gelişimlerinin Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesine ilişkin başvuru araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22