

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FABRY HASTALARINDA İŞİTME FONKSİYONU VE İŞİTSEL YOLLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. FETHİ YÖNET**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2019**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FABRY HASTALARINDA İŞİTME FONKSİYONU VE İŞİTSEL YOLLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**



**DR. FETHİ YÖNET**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. KÜLTİGİN TÜRKMEN**

**KONYA, 2019**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında desteğini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Kültigin Türkmen'e teşekkür ederim.

Yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif Dündar ve Uzm. Dr. İsmail Baloğlu'na teşekkür ederim.

Yaptığım her işte emeği ve desteği olan aileme teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana her an destek olan, varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Çiğdem'e destek ve sabırları için sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

### Fabry Hastalarında İşitme Fonksiyonu ve İşitsel Yolların Değerlendirilmesi,

Dr. Fethi Yönet, Uzmanlık Tezi, Konya, 2019

**Amaç:** Fabry hastalığı, Gaucher hastalığından sonra ikinci en yaygın lizozomal depo bozukluğudur. Sfingolipid metabolizmasında fonksiyon gösteren alfa-galaktozidaz A enzim eksikliği nedeniyle çeşitli dokularda globotriaosilserebrozid birikmesi ile oluşmaktadır. Bu çalışmada, Fabry hastalarında işitme fonksiyonu ve işitsel yolların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 16 Fabry hastası ve yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Katılımcılara KBB uzmanı tarafından otoskopi ve vestibüler sistem muayenesi ile Odiometri+Timpanometri, Otoakustik Emisyon (OAE) ve Beyin Sapı Uyarılmış Cevap Odiometri (BERA) testleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen Fabry hastalarının 8'i (%50) kadın ve 8'i (%50) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $33.5 \pm 15.4$  olarak hesaplandı. Kontrol grubunun ise 5'i (%31.3) kadın, 11'i (%68.8) erkekti ve yaş ortalaması  $33.6 \pm 6.3$  olarak hesaplandı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla,  $p=0.976$  ve  $p=0.280$ ). Odiometri sonuçlarına göre, hasta grubunda 4 (%25) kişide iletim tipi işitme kaybı tespit edildi. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada işitme kaybı tespit edilmedi ( $p=0.033$ ). KBB uzmanı tarafından değerlendirilen timpanometri, OAE ve BERA ölçüm sonuçları normal aralıktaydı.

**Sonuç:** Fabry hastalarında işitme kaybı oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu. Fabry hastalarında, BERA ve OAE testleri normal olarak değerlendirildi, ancak farklı dalga ve frekanslarda kontrol grubu ve Fabry hastaları arasında farklar mevcuttu.

**Anahtar kelimeler:** Beyin sapı uyarılmış cevap odiometri, Fabry hastalığı, İşitme kaybı, Odiometri, Otoakustik emisyon

## ABSTRACT

### The Assessment of Hearing Function and Auditory Pathways in Fabry Patients

Dr. Fethi Yönet, Specialty Thesis, Konya, 2019

**Aim:** Fabry disease is the second most common lysosomal storage disorder after Gaucher's disease. It is formed by the accumulation of globotriaosilserebrozid in various tissues due to deficiency of alpha-galactosidase A which functions in sphingolipid metabolism. In this study, we aimed to evaluate hearing function and auditory pathways in Fabry patients.

**Methods:** Sixteen Fabry patients and age-sex matched healthy controls were included in the study. Otoscopy and vestibular system examination, Odiometry + Tympanometry, Otoacoustic Emission (OAE) and Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) tests were performed by ENT specialist.

**Results:** Of the Fabry patients included in the study, 8 (50%) were female and 8 (50%) were male. The mean age of the patients was  $33.5 \pm 15.4$  years. In the control group, 5 (31.3%) were female and 11 (68.8%) were male, and the mean age was  $33.6 \pm 6.3$  years. There was no difference between the two groups in terms of age and gender distribution ( $p=0.976$  and  $p=0.280$ , respectively). According to the audiometry results, conductive type hearing loss was detected in 4 (25%) patients in the patient group. No hearing loss was detected in the control group ( $p=0.033$ ). The results of tympanometry, OAE and BERA evaluated by ENT specialist were within normal range.

**Conclusion:** The rate of hearing loss in Fabry patients was statistically significantly higher than the control group. In Fabry patients, BERA and OAE tests were considered normal, but there were differences between the control and Fabry patients at different waves and frequencies.

**Keywords:** Brainstem evoked response audiometry, Fabry disease, Hearing loss, Audiometry, Otoacoustic emission

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar.....	ix
KISALTMALAR .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Fabry hastalığının tanımı ve epidemiyolojisi.....	2
2.2. Fabry hastalığının patogenezi .....	2
2.3. Fabry hastalığının kliniği .....	4
2.3.1. Klasik Fabry hastalığı.....	4
2.3.2. Heterozigot kadın hastalar .....	6
2.3.3. Atipik varyant (geç başlangıçlı).....	6
2.4. Fabry hastalığının tanısı.....	7
2.5. Fabry hastalığının tedavisi .....	8
2.6. İşitmenin ve işitsel yolların değerlendirilmesi .....	10
2.6.1. Saf ses odimetri.....	10
2.6.2. Timpanometri .....	11
2.6.3. Otoakustik Emisyon .....	11
2.6.4. Beyin Sapı Cevaplı Odimetri.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	13
3.1. İstatistiksel analiz .....	13
4. BULGULAR.....	14
4.1. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları .....	14
4.2. Çalışma gruplarının odimetri ve timpanometri bulguları .....	15
4.3. Çalışma gruplarının otoakustik emisyon bulguları.....	16
4.4. Çalışma gruplarının BERA bulguları.....	16
4.5. Tedavi alan ve almayan hasta gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları .....	17

<b>4.6. Tedavi alan ve almayan hasta gruplarının odiometri bulguları .....</b>	<b>18</b>
<b>4.7. Tedavi alan ve almayan hasta gruplarının otoakustik emisyon bulguları.....</b>	<b>19</b>
<b>4.8. Tedavi alan ve almayan hasta gruplarının BERA bulguları.....</b>	<b>20</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>21</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>26</b>
<b>7. REFERANSLAR.....</b>	<b>27</b>





## TABLULAR

Sayfa

<b>Tablo 2.1. Fabry hastalığının klinik bulguları.....</b>	<b>5</b>
<b>Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>14</b>
<b>Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun odimetri bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>15</b>
<b>Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun otoakustik emisyon bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun BERA bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>17</b>
<b>Tablo 4.5. Tedavi alan ve almayan hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>18</b>
<b>Tablo 4.6. Tedavi alan ve almayan hastaların odimetri bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 4.7. Tedavi alan ve almayan hastaların otoakustik emisyon bulgularının karşılaştırılması.....</b>	<b>20</b>
<b>Tablo 4.8. Tedavi alan ve almayan grubunun BERA bulgularının karşılaştırılması..</b>	<b>20</b>

## **KISALTMALAR**

ABR	: İşitsel beyin sapı davranımı (auditory brainstem response)
alfa-Gal A	: Alfa-galaktozidaz A
BERA	: Beyin sapı uyarılmış cevap odiometri (brainstem evoked response audiometry)
dB	: Desibel
DPOAE	: Distortion Product Otoakustik Emisyon
EOAE	: Uyarılmış Otoakustik Emisyon
ERT	: Enzim replasman tedavisi
Gb3	: Globotriaosilserebrozid
GİS	: Gastrointestinal sistem
KBB	: Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları
lysoGb3	: Globotriaosilspingozinin
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
OAE	: Otoakustik Emisyon
SFOAE	: Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon
SNR	: Sinyal Gürültü Oranı (Signal to Noise Ratio)
TEOAE	: Transient Uyarılmış Otoakustik Emisyon

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Anderson-Fabry hastalığı olarak da adlandırılan Fabry hastalığı, Gaucher hastalığından sonra ikinci en yaygın lizozomal depo bozukluğudur. Sfingolipid metabolizmasında fonksiyon gösteren alfa-galaktozidaz A enzim eksikliği nedeniyle çeşitli dokularda nötral glikosfingolipidler, galaktosilseramid ve globotriaosilserebrozid (Gb3) birikmesi ile oluşmaktadır. Hastalık multisistem tutulum gösterir. Hücrelerdeki ilerleyici birikim inflamasyon ve fibrozisi tetiklemekte, organ fonksiyonlarını bozmakta, renal, kardiyak, nöral ve cilt semptomları ortaya çıkmaktadır. İlerleyen dönemlerde hücre ölümü ve inflamasyona sekonder gelişen hayatı tehdit edebilen klinik bulgular ortaya çıkarır. Hastalığın erken klinik belirtileri arasında hipohidrozis, gastrointestinal sistem (GİS) semptomları, anjiokeratomlar, distal eklem ağrıları ve tinnitus sayılabilir.

Fabry hastalığının prevalansı, Kafkas popülasyonlarında 1: 17,000 ila 1: 117,000 arasında değişmektedir. Ancak, hastalık tüm etnik ve ırksal gruplarda da görülmektedir.

Fabry hastalığında progresif işitme kaybı olmaktadır. Bu kayıp kademeli olarak gelişebileceği gibi aniden de ortaya çıkabilir. Semptomatik işitme kaybı Fabry hastalarının %18-55'inde bildirilmiştir, buna karşılık sırasıyla ani işitme kaybı %6-36'sında ve tinnitus %17-53'ünde ortaya çıkmaktadır. Tipik olarak erkeklerde daha sık izlenmektedir ve daha ağır seyretmektedir. Yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak, gelişen işitme kaybının sensorinöral tipte olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, Fabry hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların işitsel beyin sapı davranımı (ABR, BERA), Otoakustik Emisyon (OAE) ve Odiometri+Timpanometri ile işitme fonksiyonlarının ve işitsel yollarının değerlendirilmesi ve bulguların kontrol grubu ile karşılaştırılması planlanmıştır. Böylelikle, erken tanı ve tedavi ile kalıcı sağırlığı önlemek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fabry hastalığının tanımı ve epidemiyolojisi

Fabry hastalığı, en yaygın lizozomal depo hastalığıdır ve Anderson-Fabry hastalığı olarak da adlandırılır. Glikosfingolipid metabolik yolağında X-bağlı bir hata sonucunda ortaya çıkar. Bunun neticesinde, birçok farklı hücrenin lizozomunda globotriasileramid (Gb3) birikir hastalığın değişken bulguları ortaya çıkar (Germain 2010). Hidrofilik türev olan globotriaosilspingozinin (lysoGb3) sitotoksik, proinflamatuvar ve profibrotik etkileri olduğu düşünülmektedir (Sanchez-Nino 2011).

Fabry hastalığı prevalansının erkeklerde 1:8,454-1:117,000 aralığında olduğu tahmin edilmektedir ve hastalık bütün etnik gruplarda ortaya çıkabilmektedir (Branton 2002). Eksik tespitler nedeniyle hastalık prevalansının olduğundan daha az tahmin edildiği düşünülmektedir. Bu durumu açıklamak için, hastalık bulgularının non-spesifik olması, hastalık nadir olduğu için klinisyenler tarafından tanının sıklıkla akla gelmemesi ve ilk etapta hastalara yanlış tanı konulması gibi olası birkaç sebep ileri sürülmüştür. Örneğin, Avrupa'dan bildirilen 366 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, semptomlar başladıktan sonra tanıda gecikme erkek hastalar için 13.7 yıl, kadın hastalar için 16.3 olarak bulunmuştur (Mehta 2004).

Klinik semptomların ortaya çıkmasına dayanmayan geniş çaplı genetik tarama programları, Fabry hastalığının önceden şüphelenildiğinden çok daha yaygın olduğunu öne sürmektedir. Klasik Fabry hastalığının klinik görünümüyle ilişkili mutasyonlar ortalama 1:22,000 ile 1:40,000 arası erkekte mevcuttur (Spada 2006). Geç başlangıçlı diye adlandırılan atipik prezantasyon ile ilişkili mutasyonlar, erkeklerde ortalama 1:1,000 ile 1:3,000 aralığında ve kadınlarda 1:6,000 ile 1:40,000 aralığında mevcuttur (Inoue 2013).

### 2.2. Fabry hastalığının patogenezi

Fabry hastalığındaki metabolik defekt, terminal galaktozun Gb3'ten hidrolitik ayrılmasını katalizleyen lizozomal hidrolaz alfa-galaktozidaz A'nın (alfa-Gal A) eksikliğidir. Klinik olarak önemli Fabry hastalığını ortaya çıkartan, alfa-Gal A aktivitesi alt eşik değerinin, ortalama normal kontrollerin %30-35'i olduğu düşünülmektedir (Schiffmann 2016). Klasik form Fabry hastalığı olan erkekler 'null mutant'lardır ve bu hastalarda alfa-Gal A aktivitesi hemen daima normal ortalamanın %1'inden daha azdır.

Yüksek alfa-Gal A aktivitesi kadınlarda ve atipik varyantlarda sıklıkla mevcuttur. Net olmamasına karşın enzim aktivitesi ve hastalık semptomları arasında bir ilişki vardır. Fabry ile ilişkili komplikasyonların gelişme olasılığının primer prediktörü enzim aktivitesidir (Branton 2002, Arends 2017).

Globotriasileramid, globosid bozunma yolağındaki bir ara maddedir. Globosid, eritrosit membranındaki ve böbrekteki majör glikosfingolipiddir. Üç şeker kalıntısına bağlı seramid ve N-asetilgalaktozamin kalıntılarından oluşur (seramid-Glc-Gal-GalNAc). Globosid, başta dalak, karaciğer ve kemik iliğinde olmak üzere lizozomlarda metabolize olur. Alfa-Gal A aktivitesinin önemli bir şekilde yokluğunda, Gb3 çeşitli hücre ve dokularda birikir. Gb3'ün dokularda birikimi lökosit ve çoğu diğer hücre tiplerindeki alpha-Gal A aktivitesiyle ters ilişkilidir (Branton 2002). Gb3'ün hidrofilik deasilenmiş derivasyonlarının (lysoGb3) sitotoksik, proinflamatuvar ve profibrotik etkileri olduğu düşünülmektedir (Sanchez-Nino 2011).

Globotriasileramid birikimi vasküler endotelde (normalin 460 katına kadar), vasküler düz kas hücrelerinde ve perisitlerde belirgindir. Glikosfingolipidlerin bu hücrelerde birikmesi düz kas hücrelerinin ölmesi, vasküler tıkanıklık, iskemi ve infarkt ile sonuçlanabilir (MacDermot 2001, Branton 2002).

Globotriasileramidin otonomik ganglion, dorsal kök ganglion, renal glomerüller, tübüler ve interstisyel hücreler, kardiyak kas hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, korneadaki vasküler ve lenfatik endotel hücreleri ve kardiyak iletim liflerinde birikmesi sonucu hastalığın sayısız bulguları ortaya çıkabilir (Alroy 2002).

Globotriasileramid birikimi, hastalık bulgularından kısmi sorumlu olabilir ve henüz aydınlatılmamış diğer faktörler tabloya katkıda bulunabilir. Fabry genotipine sahip toplam 57 semptomatik kadın hastanın cilt biyopsisi ile değerlendirildiği bir çalışmada, sadece bir hastada ışık mikroskobu ile endotel hücrelerde glikolipid birikimi mevcut iken, %10-50'sinde diğer hücrelerde hafif düzeyde birikim gösterilmiştir. Bu hastaların %90'ında kardiyak, renal ve serebrovasküler bozukluklar ortaya konmuş, ancak bu organların biyopsileri yapılmamıştır (Gupta 2005).

Fabry hastalığı X kromozomunun uzun kolu (Xq22.1) üzerinde alfa-Gal A genindeki patojenik değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır ve X-bağılı kalıtılmaktadır (Bishop 1988). Bu kalıtım şekli etkilenen ailelerde önemli klinik karakteristiklere sebep

olur. Fabry hastalığı olan erkekler hemizigottur ve bütün kız çocukların Fabry genetiğini aktarırlar. Genel olarak, erkekler kadınlardan daha ciddi şekilde etkilenmektedir. Fabry hastalığı olan kadınlar Fabry gen mutasyonu açısından heterozigottur, kız ve erkek çocuklarına genin geçme ihtimali %50'dir. Heterozigot kadın hastalarda hastalık gidişatı değişkendir, asemptomatik olabileceği gibi erkek hastaları andıracak şekilde ciddi fenotip ile de seyredebilirler. Bu klinik varyasyon, büyük oranda rastgele X-kromozomu inaktivasyonu nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Echevarria 2016). Doku ve organlardaki hücrelerin önemli kısmında ortaya çıkacak mutant genin aktivasyonu semptomların şiddetini ve organ tutulumun belirler (Mauer 2014, Juchniewicz 2018).

Alfa-Gal A geninde binin üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (Saito 2011). Kardeşlerin çoğunda spesifik mutasyonlar mevcuttur ve de novo mutasyonlar nadirdir. Semptomların şiddeti aileye ait spesifik gen mutasyonuna göre de farklılık gösterebilir. Çoğu ailede spesifik mutasyon olmasına rağmen genotip-fenotip korelasyonunu ortaya koymak için yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Aynı mutasyona sahip hastalarda bile fenotipik varyasyonlar olabilmektedir (Desnick 2003). Genel olarak, alfa-Gal A aktivitesi olmaması ile sonuçlanan mutasyonlarda klasik Fabry fenotipi ortaya çıkarken, rezidual aktivite atipik, geç başlangıçlı fenotipe sebep olmaktadır (Schaefer 2005). Ek olarak, alfa-Gal A eksikliği ile diğer genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi hastalık ciddiyetini etkileyebilmektedir (Schiffmann 2016).

### **2.3. Fabry hastalığının kliniği**

Fabry hastalığında klinik bulgularının spektrumu oldukça geniştir. Semptomların başlangıç erkek hemizigotlarda kadın heterozigotlara göre daha tutarlıdır. Erkek hastaların yaklaşık %80'inde nörolojik bulgular ikinci, dermatolojik bulgular üçüncü ve kardiyak bulgular beşinci dekada ortaya çıkmaktadır (Mehta 2004). Atipik varyanta sahip erkekler daha geç dönemlerde prezente olabilirler. Örneğin, kardiyomegali veya proteinüri açısından değerlendirilirken tanı konulabilir (Desnick 2003, Arends 2017).

#### **2.3.1. Klasik Fabry hastalığı**

Hastalığın bu formu en şiddetli klinik fenotipe sahiptir ve ağırlıklı olarak erkeklerde izlenir. Bazı heterozigot kadınlar da klasik varyantı andıracak şekilde ciddi fenotip ortaya çıkabilir. Klasik Fabry hastalığı olan erkeklerde alfa-Gal A aktivitesi çok azdır veya yoktur

(normalin %1'inden az). Erkek hastalarda, değişkenlikler olsa da, semptomlar öngörülebilir bir sıraya göre ortaya çıkar (tablo 2.1) (MacDermot 2001, Desnick 2003).

**Tablo 2.1. Fabry hastalığının klinik bulguları (Cho 2004)**

<b>Çocukluk Çağı</b>
Akroparestezi, şiddetli olabilir
Kulaklar ve konjonktivada telenjektaziler
Hipohidroz, egzersiz ve sıcak intoleransı
Bulantı, ishal ve karın ağrısı
Raynaud fenomeni
Oftalmolojik bozukluklar
<b>Erken Erişkinlik Çağı</b>
Yaygın anjiokeratomlar, telenjektaziler
Albuminüri, hematüri, idrarda oval yağ cisimleri
Bulantı, ishal ve karın ağrısı
Ateş, anhidroz
Proteinüri
Kornea vertisillata, konjonktival damar tortuositesi ve lenfödem
<b>30-40 Yaş Aralığı</b>
Kardiyak hastalık: Sol ventrikül hipertrofisi, iletim ve ritim bozuklukları, kapak hastalıkları, koroner damar hastalıkları
Sıklıkla proteinürinin eşlik ettiği renal yetmezlik
İskemik serebrovasküler inme
Progresif uzunluk bağımlı küçük lif nöropatisi: Akroparestezi, soğuk ve sıcak algısının kaybı
Bulantı, ishal ve karın ağrısı

Hastalığın klasik bulgularına ek olarak, tedrici gelişen veya ani başlayan işitme kaybı da yaygın bir bulgudur. Tipik olarak erkeklerde daha sık ve daha şiddetli izlenir (Suntjens 2015). Akciğer tutulumu (kronik bronşit, dispne) (Magage 2007), lenfatik tutulum (Wattanasirichaigoon 2006), subkonjonktival lenfanjektazi (Sivley 2018), hemoroid, priapizm (Foda 1996), azospermi ve osteoporoz (Germain 2005) klasik Fabry hastalarında bildirilen diğer nadir bulgulardır.

### 2.3.2. Heterozigot kadın hastalar

Geçmiş yıllarda kadın hastaların asemptomatik taşıyıcı olduğu düşünülmesine rağmen, çalışmalar göstermiştir ki heterozigot kadın hastalarda hastalığın tüm bulguları izlenecek şekilde hastalık kliniği ortaya çıkabilir (Gupta 2005). Bu durum değişken X kromozom inaktivasyonu ile açıklanmaktadır (Echevarria 2016). Klinik bulguların başlangıcı erkek hastalara paralellik gösterir, ancak belirti ve bulguların prevalansı aynı yaştaki erkeklere göre daha düşüktür (Wilcox 2008).

Heterozigot kadın hastalarda hastalığın hiçbir belirti ve bulgusu olmayabilirken, tamamı da izlenebilir. Akroparestezi (%23-90), anjiokeratom (%10-63), hipohidroz (%1-28), kornea verticillata (%70-90), kronik karın ağrısı (%21-33) ve ishal (%17-19) bu grupta görülebilen başlıca bulgulardır (Gupta 2005, Wilcox 2008).

Yaşın ilerlemesi ile kadınlarda kardiyak tutulum (sol ventrikül hipertrofisi, aritmi ve kapak hastalığı gibi) ve serebrovasküler hastalıklar gelişebilir. Daha nadiren, proteinüri, izostenüri ve kronik böbrek hastalığı izlenebilir. Tipik olarak, kardiyak, serebrovasküler ve renal hastalıklar erkek hastalarda bir dekad sonra veya daha geç ortaya çıkar (Eng 2007). Toplam 1077 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %70'inde Fabry ile ilişkili belirti ve bulgular bildirilmiş ve ortalama semptom başlama yaşı 13 olarak bulunmuş. Hastaların %20'sinde ortalama 46 yaşında majör kardiyak, serebrovasküler ve renal olaylar gelişmiş (Wilcox 2008).

### 2.3.3. Atipik varyant (geç başlangıçlı)

Bu grup, genellikle hayatın ileri dönemlerinde prezente olur (üçüncü-yedinci dekad). Normalin %2-30'u aralığında rezidual alfa-Gal A aktivitesi mevcuttur ve küçük kan damarlarında Gb3 birikmeyebilir. Çoğunda Fabry hastalığının klasik özellikleri ortaya çıkmaz. Hastalık kliniği, başta kalp olmak üzere, tutulan organa göre şekillenir. Tanı genellikle, açıklanmayan sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, aritmi, proteinüri, böbrek yetmezliği ve kriptojenik inme araştırılırken rastlantısal olarak konulur (Arends 2017).

**Kardiyak varyant;** kalp anormal alfa-Gal A aktivitesine karşı en hassas organ olduğu için, en sık izlenen geç başlangıçlı tiptir. Bu gruptaki hastalar genel olarak asemptomatiktir. Beşinci-sekizinci dekad aralığında sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik



kardiyomiyopati, iletim bozuklukları ve aritmi ile prezente olurlar (von Scheidt 1991). Bu varyantın nadir olduğu düşünülse de, çalışmalar açıklanamayan hipertrofik kardiyomiyopati olgularının %4'üne kadarından bu varyantın sorumlu olabileceğini göstermiştir (Nakao 1995).

**Renal varyant;** bazı Fabry hastaları sadece böbrek tutulumu ile prezente olabilir. Bu varyant ilk defa 514 Japon kronik diyaliz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada tanımlanmıştır. Altı (%1.2) hastada plazma ve lökosit alfa-Gal A aktivitesinde düşüklük ve alfa-Gal A geninde mutasyon bulunmuş. Bu 6 hastanın tamamı daha önceden yanlış tanı olarak kronik glomerülonefrit kabul edilmiş ve bu hastalarda 25-56 yaş aralığında diyalize başlanmış. Beşinde anjiokeratom, akroparestezi, hipohidroz ve korneal opasite yokmuş. Bir hastada ise böbrek hastalığı aile öyküsü ve akroparestezi ile hipohidroz mevcutmuş. Bu hastanın böbrek biyopsisi tekrar incelendiğinde, podositlerde ve glomerüler kapiller endotel hücrelerde glikosfingolipid birikimi izlenmiş (Nakao 2003). Bu çalışma ve diğer çalışmaların sonuçları, son dönem böbrek yetmezliği olan hastaları arasında tanı konmamış Fabry hastaları olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, diyalize giren veya renal transplant hastalarının Fabry hastalığı açısından taranması gerekliliği henüz net değildir. Böbrek yetmezliği etiyojisi açısından aşikar bir sebep bulunamayan hastalarda Fabry hastalığı açısından tarama yapmak mantıklı olabilir (Paull 2012).

#### 2.4. Fabry hastalığının tanısı

Yukarıda bahsedilen Fabry hastalığının klinik belirtileri veya laboratuvar bulguları ile ailesinde Fabry hastalığı olan kişilerde Fabry hastalığından şüphe edilmelidir. Tanı biyokimyasal ve/veya moleküler genetik testlerle doğrulanır (Desnick 2003).

Hastalıktan şüphelenilen bireylerin ilk değerlendirilmesinde hastalık belirti ve bulgularını sorgulayan detaylı tıbbi anamnez ve sistemik değerlendirme yapılmalıdır. Aile öyküsünde; etiyojinin tespit edilemediği nörolojik hastalık, kronik böbrek hastalığı ve kardiyak patolojilere sahip aile bireylerinin varlığı ve bu hastalıkların X-e balı geçiş eğilimi sorgulanmalıdır. Sonrasında dikkatli fizik muayene ve arkasından tetkik planı yapılmalıdır. Bu plan, elektrokardiyografi ve idrar sedimenti incelemesini de içermelidir (Desnick 2003).

Fabry hastalığından şüphelenilen tüm erkek bireylerde, ilk tanı testi olarak lökosit alfa-Gal A aktivitesi ölçülür (Laney 2013). Sonrasında genetik varyantı belirlemek için

mutasyon analizi yapılmalıdır. Alfa-Gal A aktivitesi lökositler, plazma, fibroblastlar veya kuru kan damlasında ölçülebilir. Andrade ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada, plazma alfa- galaktosidaz A aktivitesi ölçümünün, lökosit enzim aktivitesi analizine göre daha az duyarlı olabileceği bildirilmiştir (Andrade 2008).

Lökosit alfa-Gal A aktivitesi  $<3\%$  ise klasik Fabry hastalığı tanısı konulur. Bu aşamadan sonra genetik inceleme yapılır. Genetik testlerin yapılması tanı koymayı ve aileye genetik danışmanlık yapılmasını kolaylaştırır ve hastanın şaperon tedavisine uygunluğunun değerlendirilmesini sağlar (Yam 2005).

Lökosit alfa-Gal A aktivitesi düşük ancak tespit edilebilir düzeyde ( $3-35\%$ ) olan erkeklerde genetik testler yapılmalıdır. Alfa-Gal A geninde Fabry hastalığına neden olacak bir mutasyon saptanmazsa hastalık ekarte edilebilir. Hastada önemi bilinmeyen bir genetik varyanta tespit edilirse ve enzim aktivitesi  $30\%$ 'un üzerindeyse etkilenen doku veya organların biyopsisi yapılmalıdır. Biyopside Gb3 birikiminin gösterilmesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olur. Alfa-Gal A aktivitesi  $>35\%$  olan erkeklerde Fabry hastalığı ekarte edilir (Smid 2015, van der Tol 2015).

Fabry hastalığından şüphelenilen tüm kadın hastalarda, başlangıç tanı testi olarak GLA geni için genetik mutasyon analizi yapılır. Heterozigot kadın hastalarda, alfa-Gal A aktivitesi değişken olduğu için ölçülmesi güvenilir değildir. Bu yüzden, kadın hastalarda Fabry tanısı koyabilmek için genetik test gereklidir. Genetik incelemede, önemi bilinmeyen bir genetik varyant tespit edilirse, biyopsi ile etkilenmiş doku veya organlarda Gb3 birikiminin gösterilmesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olur (Laney 2013).

Fabry hastalarının plazma ve idrarında Gb3, lysoGb3 ve Gb3'ün yıkım ürünleri tespit edilebilmektedir. Bu belirteçlerin tanıyı doğrulamada ve hastalık aktivitesinin takibinde potansiyel role sahip olduğu ileri sürülmüştür (Auray-Blais 2010, Togawa 2010).

## **2.5. Fabry hastalığının tedavisi**

Fabry hastalığının günümüzde küratif bir tedavisi yoktur. Rekombinant alfa-Gal A ve migalastat uygun hastalar için tedavi seçenekleridir. Rekombinant alfa- Gal A enziminin iki formu geliştirilmiştir. Bunlar; kültürlenmiş insan hücreleri kullanılarak üretilen agalsidaz alfa ve bir Çin hamsterinin over hücrelerinde üretilen agalsidaz betadır. Her iki ajan ile ilgili yapılan çalışmalar; biyokimyasal, yapısal ve fonksiyonel olarak eşdeğer

olduklarını düşündürmektedir (El Dib 2016). Migalastat, alfa-Gal A'nın lizozomlara girişini kolaylaştıran oral bir şaperondur. Bu tedavilerin mortalite üzerine etkileri henüz bilinmemektedir (Germain 2009).

Çok düşük veya tespit edilemeyecek düzeyde enzim aktivitesine sahip klasik tip erkek hastalara, hastalığın bulgularının varlığına bakılmaksızın tanı konulduktan hemen sonra enzim replasman tedavisi (ERT) başlanmalıdır. Taşıyıcı kadın hastalar ve atipik etkilenmiş erkek hastalar ise klinik bulgular (renal, nörolojik, kardiyovasküler) mevcut ise ERT almalıdır (El Dib 2016).

Kronik böbrek hastalığı gelişen tüm hastalar, diğer etiyolojik faktörlere sekonder gelişen kronik böbrek hastaları gibi tedavi ve takip edilmelidir. Diyaliz veya böbrek nakli gerektirecek son dönem böbrek hastalığı olan hastalar, kardiyak ve serebrovasküler hastalık riski altında oldukları için ERT almalıdır (El Dib 2016).

Nakil sonrası renal allogreftte Fabry hastalığının nüks etmesi beklenmese de, birkaç yıl sonra renal greft endotel hücrelerinde fonksiyonel olarak önemi henüz bilinmeyen Gb3 birikimi görülebilmektedir. Bu hücreler muhtemelen alıcı kökenlidir ve bu birikimler ERT ile temizlenmelidir. Diyaliz hastalarında olduğu gibi, renal transplant hastalarında ERT'nin kardiyovasküler ve nörolojik faydaları olabileceği düşünülmektedir (Mosnier 1991).

Enzim replasman tedavisinin en sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonları ve agalsidaz alfa veya agalsidaz beta'ya karşı antikor gelişmesidir. Sistemik alerjik reaksiyonlar nadir olarak görülür (Eng 2007).

Yapılan çalışmalar, ERT'nin Fabry hastalığı ile ilişkili nöropatik ağrıyı azalttığı göstermektedir. Fakat tedavinin diğer hastalık semptomlarının şiddetinde azaltma ve/veya hastalığın ilerlemesi üzerine faydalı etkileri net değildir. Enzim replasman tedavisi, kalp, cilt ve renal hücrelerin büyük kısmında Gb3 birikimini azaltırken podosit ve vasküler düz kas hücrelerinden Gb3 temizlenmesinde daha az yararlıdır (El Dib 2016). Ancak, yeni geliştirilen elektron mikroskopik kantitatif yöntemlerin kullanımı, ERT'nin podositlerde Gb3 klirensinde geçmişte bilinenden daha etkili olabileceğini ortaya koymuştur (Najafian 2016).

Tedaviden önce glomerüler filtrasyon hızında hafif azalma olan hastalarda, ERT ile böbrek fonksiyonlardaki gerileme yavaşlamaktadır. Fakat, renal fonksiyonlardaki

bozulmanın ileri seviyede olduğu hastalarda ERT'nin daha az faydalı olduğu düşünülmektedir (El Dib 2016).

## **2.6. İşitmenin ve işitsel yolların değerlendirilmesi**

İşitme kaybı için değerlendirilen hastalarda eksternal otit veya buşon tıkaçı gibi aşikar bir etiyolojik faktör tespit edilmemiş ise sıklıkla odioojik testlere başvurulur. Odiometrik testler adı verilen işitme testleri kulak hastalıklarının değerlendirilmesinde son derece önemlidir. Bu testler, ses geçirmeyen bir ortamda odiometrist tarafından uygulanır. Bu alanda kullanılan birçok test vardır ve her biri farklı patolojiler hakkında bilgi vermektedir. Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Uzmanı tarafından değerlendirilen hastanın şikayetlerine, muayene bulgularına ve diğer tetkik sonuçlarına göre kullanılacak testler belirlenir (Çakır 1999). Çalışmamızda kullanılan testlerden kısaca bahsedilecektir.

### **2.6.1. Saf ses odiometrisi**

Odyogram olarak da bilinen bu yöntem en sık uygulanan kulak testidir. Her iki kulağın değişik frekanslardaki (250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz) duyabildiği en az ses şiddetini (duyma eşığı) belirler. Hasta ses geçirmez bir kabine oturtulur. Bir kulaklık aracılığı ile hastanın kulağına ses verilir. Hasta sesi duyduğu zaman elindeki butona basarak işaret verir. Böylece işittiği ses seviyesi belirlenmiş olur. Bu ölçümde hava yolu ve kemik yolu işitme seviyesi belirlenir. Hava yolu ölçümleri kulak kepçesi, dış kulak yolu, timpanik membran ve orta kulak sistemi dahil işitme yolları hakkında bilgi verir. Kemik yolu ise iç kulaktan itibaren bilgi verir. Genellikle mastoid üzerine yerleştirilen bir ossilatör kullanılır (Çakır 1999).

Hava ve kemik yolu ölçümleri değerlendirilerek işitme kaybının kulağın hangi bölümünden kaynaklandığı hakkında bilgi edinilir. Eğer sadece hava yolu işitmelerinde kayıp varsa 'iletim tipi işitme kaybı', hava yolu ve kemik yolunda aynı derecede işitme kaybı varsa 'sensörinöral işitme kaybı', hava yolunda daha fazla ama ikisinde birden işitme kaybı varsa 'mikst tip işitme kaybı' olarak adlandırılır. İletim tipi işitme kaybı dış ve orta kulak hastalıklarında, sensörinöral tip işitme kaybı iç kulak hastalıklarında olur. İşitme seviyesi desibel (dB) olarak ölçülür.

Buna göre işitme kaybı düzeyleri şu şekilde kabul edilir (Çakır 1999):

0-20 dB	Normal
20-40 dB	Hafif işitme kaybı
40-60 dB	Orta işitme kaybı
60-80 dB	İleri işitme kaybı
80-100 dB	Çok ileri işitme kaybı
100 dB ve üstü	Tam işitme kaybı

### 2.6.2. Timpanometri

Hava basıncındaki değişikliklere cevap olarak orta kulak sistemindeki akustik impedans değişikliklerini ölçmek için kullanılan testtir. Bu test ile orta kulağın basıncı ölçülür. Uygulanması oldukça kolaydır. Ölçümün yapılabilmesi için timpanik membranın delik olmaması gerekir. Dış kulak yoluna yerleştirilen bir prob ile orta kulaktaki basınç ölçülür. Sonuç olarak bir grafik ve basınç değeri elde edilir. Bu grafikte normalde bir tepe noktası vardır ve bu tepe noktasının “0” değerinde olması gerekir. Eğer tepe noktası var ancak “0”ın üzerinde değilse basınç düşüklüğü ve zarda hafif çökme var demektir. Eğer hiç tepe noktası yok ise basınç çok fazla düşmüş ve zarda çok fazla çökme var demektir. Basınç değeri olarak, -50 ila +50 arası normal kabul edilir. Orta kulak iltihaplarında ve özellikle çocuklarda sık görülen geniz eti ya da allerjiye bağlı basınç problemlerinde basınçta düşme görülür (Çakır 1999).

### 2.6.3. Otoakustik Emisyon

İç kulak pasif bir organ değildir ve burada kokleanın dış saçlı hücrelerinin elektromobil hareketleri ile zayıf sesler üretir. Bu sesler retrograd olarak orta kulağa ve timpanik membrana iletilir ve bir mikrofona aracılığı ile dış kulak yolundan kaydedilebilir. Bu tekniğe otoakustik emisyon denir. Bu teknik işitme ile ilgili problemlerin tespitinde son yıllarda giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Özellikle yenidoğan ve bebeklerin işitme taramalarında kullanılmaktadır. Portatif OAE cihazları ile bebeklerdeki işitme taramaları kolaylıkla yapılmaktadır. Kullanım alanları ve tekniği giderek gelişmektedir. Sedasyon gerekmez. Otoakustik emisyon varlığı koklea fonksiyonunun normal olduğunu gösterir. Sensörinöral işitme kaybı taramasında kullanılır (Smith 2005).

Kokleaya hiçbir sesli uyaran vermeden elde edilen OAE'ye spontan OAE denir. Eğer klik ya da tone burst sinyali ile uyaran verilip elde edilirse uyarılmış (evoked) EOAE

denir. Üç tip EOAE vardır. Transient EOAE (TEOAE), yenidoğanlardan erişkinlere kadar normal işiten kişilerin %98'inde mevcuttur. TEOAE işitme eşiğinin altındaki stimuluslarda da elde edilebilir. 25-40 dB'in üstündeki sensörinöral işitme kayıplarında TEOAE alınmaz. Bu nedenle işitme eşiklerinin tespitindeki rolü düşüktür. Klinik pratikte, daha çok koklear fonksiyonlar için tarama testi olarak kullanılır. Stimulus Frekans OAE (SFOAE) sürekli saf ses sinyal ile ortaya çıkar ve sürekli tonal emisyon elde edilir. Her ne kadar tarama testi olarak kullanılabilse de TEOAE gibi ölçümü basit değildir. Distortion Product OAE (DPOAE), iki veya daha fazla frekansta eş zamanlı stimulus verilmesi sonucu oluşur. DPOAE işitme eşiğinin saptanmasında daha fazla rol oynar. Ancak, bu rol 1000-8000 Hz frekanslarında arasında ve 60 dB'i aşmayan işitme kayıpları içindir (Çakır 1999).

#### **2.6.4. Beyin Sapı Cevaplı Odiometri**

Bu teknik, "brainstem evoked response audiometry" (beyin sapı uyarılmış cevap odiometri) (BERA) ya da "auditory brainstem response" (işitsel beyin sapı yanıtı veya davranımı) (ABR) olarak adlandırılmaktadır. Sesli uyarana karşı iç kulak ve beyin sapının verdiği yanıtları değerlendirir. Bu yanıtlar başa ve kulağa yerleştirilen elektrodlar vasıtasıyla kaydedilir. Bilgisayar sistemi ile bu yanıtların ortalamasını alınır ve elde edilen dalgalar normal data ile karşılaştırılır. Bu dalgaların gecikmesi (latans) veya olmaması koklear veya nörolojik defisiti düşündürür (Smith 2005)

. Sekizinci sinir (koklear sinir) yolunun bütünlüğü değerlendirilir. Tek başına değerlendirilmesi yanıltıcı sonuçlar verebilir. Bu tetkik çok faydalı bilgiler vermesine rağmen yorumlanması tecrübe gerektirir. İşitme odiometride verilen sonuçlar gibi değerlendirilir. Doksan dB'de kilik stimulus ile alınan normal yanıtlar şöyledir (Çakır 1999):

- I.-III. dalga latans süresi 2.08±0.11
- III.-V. dalga latans süresi 1.82±0.13
- I.-V. dalga latans süresi 3.90±0.16

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ), Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.01.2018 tarih ve 2018/1179 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta ve kontrol grubundan yazılı "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" alındı.

Çalışmaya, Ocak 2018-Haziran 2019 tarihleri arasındaki 18 aylık süreçte (etik kurul onay tarihinden itibaren) hasta grubu için 16 katılımcı, kontrol grubu için 16 katılımcı olmak üzere toplam 32 kişi dahil edildi.

Hasta grubunu NEÜ, Meram Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniğinde Fabry hastalığı tanısı ile takipli 16 kişi oluşturdu. Hasta grubu tedavi alan ve almayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Sağlıklı kontrol grubunu NEÜ, Meram Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniğine başvurmuş olup herhangi bir organik patoloji saptanmayan yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile benzer 16 kişi oluşturdu.

Çalışmaya katılan bireylerden NEÜ, Meram Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Polikliniğinde otolojik semptomlar, kalıtsal sağırılık, otolojik cerrahi veya travma, ototoksik ajanlara maruz kalma ve akustik travma olmak üzere otolojik öykü alındı. Tüm hastalara otoskopi ve vestibüler sistem muayenesi yapıldı. ABR (BERA) (İşitsel Beyinsapı Davranımı) (Eclipse Interacoustics), Otoakustik Emisyon (Otodynamics Echoport ILO 288 USB), Odiometri (Interacoustics - AC33 Audiometer) + Timpanometri (Interacoustics – AT235) ile işitme fonksiyonları ve işitsel yollar değerlendirildi.

#### 3.1. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Verilen normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Bağımsız gruplar arası normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılması için Independent Samples t test, normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-Square ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları

Çalışmaya dahil edilen Fabry hastalarının 8'i (%50) kadın ve 8'i (%50) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 33.5±15.4 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun ise 5'i (%31.3) kadın, 11'i (%68.8) erkekti ve yaş ortalaması 33.6±6.3 olarak hesaplandı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla, p=0.976 ve p=0.280) (tablo 4.1).

Hasta grubunda, 9 (%56.2) kişi enzim replasman tedavisi almakta iken, 7 (%43.8) hasta tedavi almıyordu.

**Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Hasta grubu(n=16)	Kontrol grubu(n=16)	p
Cinsiyet (K/E)	8/8	5/11	0.280
Yaş (yıl)	33.5±15.4	33.6±6.3	0.976
eGFR (ml/dk)	108.3±49.9	103.9±13.3	0.736
Glukoz (mg/dl)	89.3±6.3	91±8.3	0.530
Üre (mg/dl)	29.6±18.1	27.1±7.3	0.509
Kreatinin (mg/dl)	1.2±1.9	0.8±0.1	0.203
Sodyum (mmol/L)	139.3±1.8	139.1±1.8	0.703
Potasyum (mmol/L)	4.6±0.4	4.3±0.3	<b>0.029</b>
Total protein (g/L)	68.9±3.8	72.4±3	<b>0.008</b>
Albumin (g/L)	42.9±4.1	46.7±2.8	<b>0.005</b>
AST (U/L)	16.2±3.5	20.9±12.1	0.749
ALT (U/L)	13.8±7.1	28.1±20	<b>0.001</b>
CRP (mg/dl)	2.5±3.9	3.4±3.6	0.118
Spot idrar protein (mg/dl)	54.2±107.3	11.2±7.3	<b>0.004</b>
Spot idrar kreatinin (mg/dl)	91.7±52.4	137.7±77.6	0.059
Spot idrar protein/kreatinin (mg/dl)	741.1±1329	88.1±38.6	<b>&lt;0.001</b>
Beyaz kan hücresi (10 <sup>3</sup> /uL)	7.4±1.3	8.3±1.6	0.100
Nötrofil (10 <sup>3</sup> /uL)	4.3±1.1	4.4±1.2	0.755
Lenfosit (10 <sup>3</sup> /uL)	2.4±0.6	2.9±0.6	<b>0.033</b>
Hgb (g/dl)	13.6±1.3	14.4±1.5	0.173



<b>Trombosit (10<sup>3</sup>/uL)</b>	256.6±58.3	270.7±66.3	0.523
--------------------------------------	------------	------------	-------

Hasta ve kontrol grubu arasında eGFR, üre ve kreatinin seviyeleri açısından fark yoktu. Serum potasyum, spot idrarda protein ve spot idrarda protein/kreatinin oranı ortalamaları hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Serum total protein, albumin, ALT ve lenfosit değerlerinin ortalaması kontrol grubunda, hasta grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (tablo 4.1).

#### 4.2. Çalışma gruplarının odimetri ve timpanometri bulguları

Odiometri sonuçlarına göre, hasta grubunda 4 (%25) kişide iletim tipi işitme kaybı tespit edildi. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada odimetri ile işitime kaybı tespit edilmedi. Hasta grubunda işitme kaybı olan kişi oranı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bulundu (p=0.033) (tablo 4.2).

Hasta ve kontrol grubunun odimetri ile elde edilen işitme eşiklerinin ortalamaları, her iki kulakta farklı frekanslar için kemik ve hava yolunda normal aralıktaydı. Ancak, sağ ve sol kulak için kemik yolunda 500-4000 Hz frekanslarında hasta grubunun işitme eşiği ortalaması kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Diğer frekanslardaki ölçümler için, hasta grubunun işitme eşiği ortalaması kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 4.2).

**Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun odimetri bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Hasta grubu(n=16)	Kontrol grubu(n=16)	p
Sağ 500-4000 hz, hava	9.1±4.8	6.6±1.7	0.253
Sağ 4000-8000 hz, hava	12.9±8.7	8.4±1.8	0.474
Sağ 500-4000 hz, kemik	6.5±3.8	3.8±2.1	<b>0.014</b>
Sol 500-4000 hz, hava	8.4±3.7	6.5±1.7	0.200
Sol 4000-8000 hz, hava	12.3±7.1	8.3±1.7	0.361
Sol 500-4000 hz, kemik	6.3±3.4	3.8±2.1	<b>0.014</b>
İşitme kaybı (n/%)	4/%25	0	<b>0.033</b>

Her iki gruptaki katılımcıların tamamında timpanometri sonuçları normal olarak değerlendirildi.

### 4.3. Çalışma gruplarının otoakustik emisyon bulguları

Hasta ve kontrol grubunun otoakustik emisyon ölçümleri Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları (KBB) uzmanı tarafından normal olarak değerlendirildi. Bu ölçümleri karşılaştırdığımızda, sağ kulak Signal to Noise Ratio (Sinyal Gürültü Oranı, SNR) 2.8 kHz'te ölçülen dB değeri, hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Diğer ölçümler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (tablo 4.3).

**Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun otoakustik emisyon bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Hasta grubu(n=16)	Kontrol grubu(n=16)	p
Sağ kulak SNR 1.0 kHz	6.4±8	5.6±6.3	0.976
Sağ kulak SNR 1.4 kHz	9.1±6.6	9±6.1	0.751
Sağ kulak SNR 2.0 kHz	5±6.5	7.8±5.2	0.989
Sağ kulak SNR 2.8 kHz	-3.2±12.2	4.5±6.6	<b>0.018</b>
Sağ kulak SNR 4.0 kHz	0.5±7.9	4.8±6.5	0.101
Sağ kulak SNR 6.0 kHz	-4.6±11.4	2.6±10.5	0.071
Sağ kulak SNR 8.0 kHz	-11.4±7.9	-14.2±9	0.925
Sol kulak SNR 1.0 kHz	5.8±9.2	6±5.7	0.957
Sol kulak SNR 1.4 kHz	9.1±5.2	8.2±4.2	0.617
Sol kulak SNR 2.0 kHz	4.8±7.7	7.1±5.6	0.350
Sol kulak SNR 2.8 kHz	0.3±8.1	2.2±9	0.537
Sol kulak SNR 4.0 kHz	4.2±7.6	4.5±6.6	0.955
Sol kulak SNR 6.0 kHz	-1.2±11.2	1.3±9.7	0.492
Sol kulak SNR 8.0 kHz	-19.1±8.3	-13.6±7.9	0.067

### 4.4. Çalışma gruplarının BERA bulguları

Hasta ve kontrol grubunun BERA ölçümleri KBB uzmanı tarafından normal olarak değerlendirildi. Bu ölçümleri karşılaştırdığımızda, sağ kulak 60 dB'de 3-5 dalga arası latans süre ortalaması hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu (1.8±0.3 ms vs 2±0.2 ms, p=0.033). Diğer ölçümler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (tablo 4.4).

**Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun BERA bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Hasta grubu(n=16)	Kontrol grubu(n=16)	p
Sağ 60 dB'de 1-3 dalga arası latans süre (ms*)	1.9±0.2	1.9±0.1	0.429
Sağ 60 dB'de 3-5 dalga arası latans süre (ms*)	1.8±0.3	2±0.2	<b>0.033</b>
Sağ 60 dB'de 1-5 dalga arası latans süre (ms*)	3.8±0.3	3.9±0.2	0.103
Sol 60 dB'de 1-3 dalga arası latans süre (ms*)	2.1±0.2	2.1±0.2	0.987
Sol 60 dB'de 3-5 dalga arası latans süre (ms*)	1.8±0.2	1.8±0.2	0.507
Sol 60 dB'de 1-5 dalga arası latans süre (ms*)	3.9±0.2	3.9±0.3	0.939

\*ms=milisaniye

#### 4.5. Tedavi alan ve almayan hasta gruplarının demografik ve laboratuvar bulguları

Hasta grubunda, 9 (%56.2) kişi enzim replasman tedavisi almakta iken, 7 (%43.8) hasta tedavi almıyordu. Tedavi alanların 3'ü (%33.3) kadın, 6'sı (%66.6) erkekti ve yaş ortalaması 33±13.3 olarak hesaplandı. Tedavi almayanların ise 5'i (%71.4) kadın, 2'si (%28.6) erkekti ve yaş ortalaması 34.2±18.9 bulundu. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla, p=0.875 ve p=0.315) (tablo 4.5).

Spot idrarda protein/kreatinin oranı ortalaması tedavi alan hasta grubunda, almayan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0.039). Diğer laboratuvar parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Tedavi alan ve almayan hastaların demografik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Tedavi (+) (n=9)	Tedavi (-) (n=7)	p
Cinsiyet (K/E)	3/6	5/2	0.315
Yaş (yıl)	33±13.3	34.2±18.9	0.875
eGFR (ml/dk)	106.1±41.8	111.3±62.3	0.842
Glukoz (mg/dl)	88.8±6.4	90±6.5	0.722
Üre (mg/dl)	28.1±16.6	31.5±21	0.874
Kreatinin(mg/dl)	0.9±0.3	1.7±3.5	0.223
Sodyum (mmol/L)	139.4±1.7	139.2±2	0.870
Potasyum (mmol/L)	4.6±0.5	4.6±0.4	0.792
Total protein (g/L)	69.3±4.4	68.4±3.1	0.666
Albumin (g/L)	41.6±4.5	44.5±3.2	0.188
AST (U/L)	16.3±4.4	16±2.4	0.866
ALT (U/L)	15.4±7.9	11.7±5.8	0.315
CRP (mg/dl)	2.1±4.1	3.2±3.8	0.491
Spot idrar protein(mg/dl)	74.6±140.4	28.1±32.8	0.560
Spot idrar kreatinin(mg/dl)	70.9±44.5	118.5±52.3	0.070
Spot idrar protein/kreatinin (mg/dl)	993.4±1661.9	416.5±717.3	<b>0.039</b>
Beyaz kan hücresi (10 <sup>3</sup> /uL)	7.3±1.2	7.4±1.5	0.862
Nötrofil(10 <sup>3</sup> /uL)	4.5±1.1	4.1±0.9	0.434
Lenfosit(10 <sup>3</sup> /uL)	2.1±0.3	2.7±0.8	0.086
Hemoglobin (g/dl)	14±1.6	13.2±0.8	0.301
Trombosit(10 <sup>3</sup> /uL)	249.3±26.9	266.1±85.8	0.586

#### 4.6. Tedavi alan ve almayan hasta gruplarının odimetri bulguları

Odiometri sonuçlarına göre tedavi alan grupta 2 (%22.2) hastada ve tedavi almayan grupta 2 (%28.6) hastada işitme kaybı tespit edildi.

Tedavi alan grupta, 2 kişide tespit edilen işitme kaybı, bilateral hafif düzeyde (20-40 dB) (4000-8000 Hz, hava) ve iletim tipindeydi. Tedavi almayan gruptaki 2 kişinin işitme kaybı da hafif düzeyde (20-40 dB) ve iletim tipindeydi. Bu grupta işitme kaybı, 1

kişide bilateral iken (4000-8000 Hz, hava), diğerinde sadece sağ kulakta (4000-8000 Hz, hava) mevcuttu. İki hasta grubu arasında işitme kaybı oranları açısından anlamlı düzeyde fark yoktu ( $p=0.608$ ) (tablo 4.7).

Tedavi alan ve almayan hasta grubunda odimetri ile elde edilen işitme eşiklerinin ortalamaları, her iki kulakta farklı frekanslar için kemik ve hava yolunda normal aralıktaydı ve bu ölçümler açısından iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yoktu (tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Tedavi alan ve almayan hastaların odimetri bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Tedavi (+) (n=9)	Tedavi (-) (n=7)	p
Sağ 500-4000 hz, hava	8.7±4.2	9.4±5.8	0.914
Sağ 4000-8000 hz, hava	11.5±6.4	14.7±11.3	1.000
Sağ 500-4000 hz, kemik	6.3±2.8	6.8±5.1	0.715
Sol 500-4000 hz, hava	8.3±3.5	8.5±4.2	0.871
Sol 4000-8000 hz, hava	12±6.7	12.7±8.1	0.831
Sol 500-4000 hz, kemik	6.3±2.8	6.4±4.3	0.761
İşitme kaybı (n/%)	2/%22.2	2/%28.6	0.608

#### 4.7. Tedavi alan ve almayan hasta gruplarının otoakustik emisyon bulguları

Tedavi alan ve almayan grubun otoakustik emisyon ölçümlerini karşılaştırdığımızda, sağ kulak SNR 1.4 ve 2.8 kHz'te, sol kulak SNR 1.0, 1.4, 2.0 ve 2.8 kHz'te ölçülen dB değeri tedavi almayanlarda alanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Diğer ölçümler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Tedavi alan ve almayan hastaların otoakustik emisyon bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Tedavi (+) (n=9)	Tedavi (-) (n=7)	p
Sağ kulak SNR 1.0 kHz	4.6±7.8	8.6±8.3	0.339
Sağ kulak SNR 1.4 kHz	5.9±6.1	13±5.2	<b>0.027</b>
Sağ kulak SNR 2.0 kHz	2.4±5.8	8.2±6.1	0.074
Sağ kulak SNR 2.8 kHz	-7.4±13.2	2±9.2	<b>0.050</b>
Sağ kulak SNR 4.0 kHz	0.3±8.2	0.7±8.1	0.791
Sağ kulak SNR 6.0 kHz	-6±12.9	-2.7±9.8	0.588
Sağ kulak SNR 8.0 kHz	-15.1±6.9	-13.7±9.7	0.740
Sol kulak SNR 1.0 kHz	1.1±9.2	12±4.8	<b>0.014</b>
Sol kulak SNR 1.4 kHz	6.5±4.5	12.3±4.3	<b>0.022</b>
Sol kulak SNR 2.0 kHz	0.6±6.4	10.2±5.8	<b>0.008</b>
Sol kulak SNR 2.8 kHz	-3.4±7.7	5.1±5.8	<b>0.029</b>
Sol kulak SNR 4.0 kHz	1.1±7.6	8.2±5.8	0.060
Sol kulak SNR 6.0 kHz	-4.4±11.5	2.9±10.2	0.205
Sol kulak SNR 8.0 kHz	-15.7±8.2	-23.3±6.7	0.067

#### 4.8. Tedavi alan ve almayan hasta gruplarının BERA bulguları

Tedavi alan ve almayan grubun BERA ölçümlerini karşılaştırdığımızda, iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yoktu (tablo 4.8).

**Tablo 4.8. Tedavi alan ve almayan grubunun BERA bulgularının karşılaştırılması**

Parametre	Tedavi (+) (n=9)	Tedavi (-) (n=7)	p
Sağ 60 dB'de 1-3 dalga arası latans süre (ms*)	1.8±0.2	2±0.2	0.133
Sağ 60 dB'de 3-5 dalga arası latans süre (ms*)	2±0.3	1.7±0.1	0.071
Sağ 60 dB'de 1-5 dalga arası latans süre (ms*)	3.8±0.3	3.7±0.2	0.726
Sol 60 dB'de 1-3 dalga arası latans süre (ms*)	2 ±0.1	2.1±0.1	0.215
Sol 60 dB'de 3-5 dalga arası latans süre (ms*)	1.9±0.2	1.7±0.1	0.284
Sol 60 dB'de 1-5 dalga arası latans süre (ms*)	3.9±0.2	3.9±0.2	0.562

\*ms=milisaniye

## 5. TARTIŞMA

Fabry hastalarında işitme fonksiyonu ve işitsel yolları değerlendirdiğimiz bu çalışmada, KBB uzmanı tarafından değerlendirilen timpanometri, OAE ve BERA odimetri sonuçlarına göre Fabry hastalarında ölçüm sonuçları normal aralıktaydı. Ancak işitme kaybı olan hasta oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha fazla bulundu. Bu bulgulara ek olarak her iki kulak için kemik yolunda 500-4000 Hz frekanslarında hasta grubunun işitme eşiği ortalaması kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Diğer frekanslardaki ölçümler için, hasta grubunun işitme eşiği ortalaması kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Fabry hastalığı kronik böbrek hastalığı etiyolojisinde rol alan, ancak tedavi edilebilen bir genetik hastalıktır. Erkek hastaların en az %50'sinde, kadın hastaların yaklaşık %20'sinde renal bulgular ortaya çıkar (Wilcox 2008). Primer renal bulgu proteinürüdür. Bunu progresif renal yetmezlik ve sıklıkla hipertansiyon takip eder. Dahası sekonder hipertansiyon etiyolojisinde de Fabry hastalığı düşünülebilir. Ülkemizden bildirilen bir olguda, 27 yaşında erkek hastada sekonder hipertansiyon etiyolojisi araştırılırken, takipte anjiokeratom tespit edilmesi üzerine yapılan tetkikler sonucu Fabry hastalığı tanısı konulmuştur (Turkmen 2018). Proteinüri genç yaşlarda başlayabilir, ancak tipik olarak erken yetişkin dönemde belirginleşir. Branton ve arkadaşlarının 78 erkek Fabry hastası ile yaptıkları çalışmada, hastaların %85'inde ortalama 34 yaşında başlayan proteinüri (>200 mg/gün) bildirilmiştir (Branton 2002). Ülkemizden Türkmen ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada, renal replasman tedavisi almayan kronik böbrek hastalığı hastalarında genetik mutasyon analizi ile tanısı doğrulanmış Fabry hastalığı prevalansı %0.95 olarak bulunmuştur (Turkmen 2016). Türkmen ve arkadaşlarının bildirdiği diğer bir çalışmada, 30 Fabry hastasında proteinüri sıklığı %23.3 olarak bulunmuştur (Turkmen 2018). Yalın ve arkadaşlarının 5477 renal transplant ve hemodiyaliz hastasını değerlendirdiği çok merkezli bir çalışmada, 17 (%0.31) hastada (15 renal transplant, 2 hemodiyaliz) Fabry hastalığı ile uyumlu genetik mutasyon tespit edilmiştir. Bu çalışmada erkek hastaların %13.7'sinde alfa-Gal A seviyesi düşük bulunmuştur (Yalın 2019). Literatür ile uyumlu olacak şekilde, çalışmamızda değerlendirdiğimiz laboratuvar parametrelerinden spot idrarda protein miktarı ve spot idrarda protein/kreatinin oranı Fabry hastalarında kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Tedavi alan Fabry hastalarında, spot idrarda protein miktarını almayanlara göre daha yüksek bulmuştuk. Bu durumu, tedavi alan hastaların, hastalıklarının daha

şiddetli olması ve bu nedenle organ hasarı gelişme ihtimallerinin daha yüksek olması ile açıklayabiliriz.

Fabry hastalığında hastalığın şiddeti esas olarak renal, kardiyak ve serebrovasküler tutulum ile ilişkilidir. Majör organ tutulumunun yanı sıra, son 15 yılda hastalığın işitme üzerine etkileri de tanımlanmıştır. Özellikle yüksek frekanslarda progresif sensörinöral işitme kaybının ve epizodik ani işitme kaybının normal popülasyona göre daha sık izlendiği bildirilmiştir (Germain 2002, Hegemann 2006). Eyer mann ve arkadaşlarının 37 Fabry hastasında odimetri ile işitmeyi değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %62.6'sında işitme kaybı tespit edilmiştir. Asemptomatik hastalarda ise bu oran %46.7 olarak bulunmuştur. Bu nedenle yazarlar Fabry hastalarında gerçekleştirilecek işitme taramalarının sistematik olmasını ve mutlaka asemptomatik hastaları da içermesini önermişlerdir. Olası işitme kayıplarının hayati tehdit eden durumlar olmasa bile hayat kalitesi üzerindeki negatif etkilerinin erken tanı ve tedavi ile önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir (Eyer mann 2019). Bu nedenle Ries ve arkadaşları yıllık işitme taraması yapılmasını önermişlerdir (Ries 2007).

Sergi ve arkadaşları, ERT altında olan 20 Fabry hastasında iç kulak tutulumunu değerlendirmişlerdir. Çalışmada, hastalar tedavi öncesi ve ortalama 51.5 aylık (25-73 ay) takip süresi boyunca odio lojik açıdan 6 ayda bir tetkik edilmiştir. Bu değerlendirmede odimetri, OAE ve BERA yöntemlerini kullanmışlardır. Tedavi öncesi değerlendirmede, odimetri ile 18 kulakta (%45) (13 hastada) işitme kaybı tespit edilmiş. Bu işitme kayıpları sensörinöral olarak değerlendirilmiş ve lezyon yeri OAE ve BERA bulguları ile koklea kabul edilmiş. On dokuz (%47.5) kulakta OAE izlenmemiş ve 11 kulakta (%27.5) BERA testinde koklear lezyon tespit edilmiş. Takip süresinin sonunda işitme kaybı olan kulak sayısı 21'e (%52.5) yükselmiş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Yazarlar ERT ile iç kulak tutulumunun stabil kaldığını, bu nedenle hastalık bulgularının ortaya çıkmasını beklemeden (işitme kaybı gelişmeden) tedavinin başlanması gerektiğini önermişlerdir (Sergi 2010). Bizim çalışmamızda, odimetri ile işitme kaybı tespit edilen hasta oranı (%25) nispeten daha azdı ancak kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.033$ ). Hastalar tedavi alan ve almayanlar olarak incelendiğinde ise işitme kaybı açısından herhangi bir fark bulunamadı. Sergi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak OAE ve BERA bulguları KBB uzmanı tarafından normal olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamız kesitsel olduğu için, ERT'nin işitme kaybı üzerine etkisi ile ilgili yorum yapmak yanıltıcı olabilir.



Fabry hastalarında işitme kaybı patofizyolojisi henüz net değildir. Koklear tutulmadan, arteriolar vasküler endotelde Gb3 birikimi sonucu vasküler mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir (Eyer mann 2019). Fabry hastalarında gelişen ani işitme kayıpları epizodlarının ise koklear küçük damarların tekrarlayan stenozu veya oklüzyonu sonucu gelişen mikrovasküler infarkt ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Sergi 2010). Vasküler endotel ve serebrovasküler fonksiyonlar üzerine yapılan çalışmalarda, bölgesel serebral kan akımı ve endotel aracılı vasküler reaktivitede belirgin bozulma tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak, santral sinir sisteminin beyaz cevherinde glukoz tüketiminde tespit edilen anormallikler, patofizyolojide sadece iskemik olayların sorumlu olmadığına, aynı zamanda hücre sel metabolizmayı etkileyen nöronal tutulumla işaret etmektedir (Altarescu 2001, Moore 2002). Ancak, retrokoklear düzeydeki patolojiyi değerlendirmek için kullanılan testlerden olan BERA ile Fabry hastalarında yapılan çalışmaların sonuçları normal aralıkta bulunmuştur. Bu durumda yazarlar, işitme kaybı ile ilişkili lezyonun iç kulak düzeyinde olduğunu iddia etmişlerdir (Conti 2003, Köping 2018).

Patofizyolojiye ışık tutması açısından önemli olan tek otolojik histopatolojik otopsi çalışması Schachern ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bilateral sensörinöral tipte işitme kaybı olan 2 hastanın temporal kemiğinin incelendiği bu çalışmada, 4 temporal kemikte seropürülan efüzyon ve hiperplastik mukoza izlenmiş. Bazal bölgelerde belirgin olmak üzere saçlı hücrelerde kayıp, damar endotelinde sitoplazmik vakuolizasyon ve spiral ganglion hücrelerde azalma tespit edilmiş. Vasküler endotelde glikosfingolipid birikimi mevcut iken, spiral ganglionlarda glikosfingolipid birikimi gösterilememiş (Schachern 1989).

Çalışmamızda, Fabry hastalığında nörolojik tutulumla sekonder işitme kaybı gelişmiş olma ihtimali nedeniyle, hastaların 8. sinirini değerlendirmek için BERA testi uyguladık. Fabry hastalarında BERA testinde sağ kulak 60 dB'de 3-5 dalga arası latans süre ortalaması kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Ancak, hastalarımızın tamamında BERA sonuçları normal olarak değerlendirildi. Köping ve arkadaşlarının 57 Fabry hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %74'ünde odimetri ile sensörinöral işitme kaybı tespit edilmiş. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, bu hastaların BERA değerlendirmesinde I-III, III-V ve I-V dalga latans süreleri normal aralıkta bulunmuş (Köping 2018).

Fabry hastalarında nöron hasarı değerlendirmesi işitme organının yanı sıra korneal sinir üzerinde de çalışılmıştır. Bitirgen ve arkadaşlarının 17 hasta ve sağlıklı kontrol ile yaptıkları bir çalışmada, Fabry hastalarında korneal konfokal mikroskopi ile yapılan değerlendirmede korneal duyarlılık, sinir lif dansitesi ve sinir lif uzunluğu kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuş (Bitirgen 2018). Bu çalışmada, Fabry hastalığı ile ilişkilendirilmiş bir sinir hasarı direkt olarak mikroskopi ile tespit edilmesine rağmen, bizim çalışmamızda işitme sinirine ait hasar varlığı BERA testi ile gösterilememiştir. Bu durum, kafa çiftlerinin Fabry hastalığından farklı oranda etkilenmesi sonucu veya BERA testi gibi elektriksel aktivitenin değerlendirildiği bir yöntemin yetersiz kalması sonucu ortaya çıkmış olabilir. Bu konuda daha fazla hastanın değerlendirileceği, otopsi çalışmaları gibi farklı yöntemlerin kullanılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fabry hastalığına benzer patogeneze sahip diğer yaygın bir lizozomal depo hastalığı da Gaucher hastalığıdır. Bu hastalıkta, glukoserebrosidaz enziminin konjenital eksikliği sonucu başlıca retiküler dokular olmak üzere hidrolize edilemeyen glukoserebrosid birikir. Tip 2 ve 3 Gaucher hastalığında nörolojik tutulumu sekonder işitme kaybı olguları bildirilmiştir. Tip 1’de ise sensörinöral işitme kaybı olan ve koklear implant ile işitmesi düzelen sadece bir olgu bildirilmiştir (Endo 2018). Dokuz tip 3 Gaucher hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların odimetri ve OAE’leri normal bulunmuşken, 6 (%66) hastanın BERA ölçümlerinde gecikme tespit edilmiştir. Yazarlar, Gaucher hastalarında ortaya çıkan işitsel bozuklukların beyin sapı tutulumu ile ilişkili olan nörolojik tutulum sonucunda geliştiğini ileri sürmüşlerdir (Bamiou 2001). Bizim çalışmamızda ise Fabry hastalarında, odimetri ile %25’inde işitme kaybı tespit edilmişken, OAE ve BERA testleri normal aralıktaydı.

Fabry hastalarında işitme kaybı ile ilgili aydınlatılması gereken bir konu da tedavi ile işitme kaybının duraklatılması ve hatta geri döndürülebilmesinin mümkün olup olmadığıdır. Bu konuyu araştırmak için Palla ve arkadaşları, 47 hastanın işitmesini ERT başlamadan önce tedaviden 60 ay sonra odimetri ile değerlendirmiştir. İki değerlendirme arasında fark bulmayan yazarlar, ERT ile işitme kaybının geri çevrilmediğini, ancak en azından işitme fonksiyonlarının stabilize olduğunu iddia etmişlerdir (Palla 2007). Çalışmamızda eksik olan yanı ERT’nin işitme kaybına etkisini incelemek için tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirme yapılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak, Fabry hastalarında işitme kaybı oranını kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulduk. Fabry hastalarında, BERA ve OAE testleri normal olarak değerlendirildi, ancak farklı dalga ve frekanslarda kontrol grubu ve Fabry hastaları arasında farklar mevcuttu.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Fabry hastalarında spot idrarda protein miktarı ve spot idrarda protein/kreatinin oranı kontrol grubundan daha yüksek bulundu.
- Fabry hastalarında serum total protein ve albumin miktarı kontrol grubundan daha düşük bulundu.
- Fabry hasta grubunda 4 (%25) kişide iletim tipi işitme kaybı tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
- Her iki kulak için kemik yolunda 500-4000 Hz frekanslarında hasta grubunun işitme eşiği ortalaması kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- Diğer frekanslardaki ölçümler için, hasta grubunun işitme eşiği ortalaması kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- Fabry hastalarında, KBB uzmanı tarafından değerlendirilen timpanometri, OAE ve BERA ölçüm sonuçları normal aralıktaydı.
- Fabry hastalarında OAE testinde sağ kulak SNR 2.8 kHz'te ölçülen dB değeri kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.
- Fabry hastalarında BERA testinde sağ kulak 60 dB'de 3-5 dalga arası latans süre ortalaması kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.
- ERT alan Fabry hastalarında spot idrarda protein/kreatinin oranı ortalaması almayan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu.
- Odiometri sonuçlarına göre, tedavi alan Fabry hastalarında 2 (%22.2) kişide, tedavi almayanlarda 2 (%28.6) kişide işitme kaybı tespit edildi.
- Tedavi alan ve almayan Fabry hastalarının OAE değerlendirmesinde, sağ kulak SNR 1.4 ve 2.8 kHz'te, sol kulak SNR 1.0, 1.4, 2.0 ve 2.8 kHz'te ölçülen dB değeri tedavi alanlarda almayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu.
- Tedavi alan ve almayan Fabry hastalarının BERA ölçümleri arasında anlamlı düzeyde fark yoktu.

## 7. REFERANSLAR

- Alroy, J., S. Sabnis and J. B. Kopp. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 Suppl 2:S134-8.
- Altarescu, G., D. F. Moore, R. Pursley, U. Campia, S. Goldstein, M. Bryant, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. *Stroke.* 2001;32(7):1559-62.
- Andrade, J., P. J. Waters, R. S. Singh, A. Levin, B. C. Toh, H. D. Vallance, et al. Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):139-45.
- Arends, M., C. Wanner, D. Hughes, A. Mehta, D. Oder, O. T. Watkinson, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1631-41.
- Auray-Blais, C., A. Ntwari, J. T. Clarke, D. G. Warnock, J. P. Oliveira, S. P. Young, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clin Chim Acta.* 2010;411(23-24):1906-14.
- Bamiou, D. E., P. Campbell, A. Liasis, J. Page, T. Sirimanna, S. Boyd, et al. Audiometric abnormalities in children with Gaucher disease type 3. *Neuropediatrics.* 2001;32(3):136-41.
- Bishop, D. F., R. Kornreich and R. J. Desnick. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(11):3903-7.
- Bitirgen, G., K. Turkmen, R. A. Malik, A. Ozkagnici and N. Zengin. Corneal confocal microscopy detects corneal nerve damage and increased dendritic cells in Fabry disease. *Sci Rep.* 2018;8(1):12244.
- Branton, M. H., R. Schiffmann, S. G. Sabnis, G. J. Murray, J. M. Quirk, G. Altarescu, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):122-38.
- Cho, M. E. and J. B. Kopp. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):583-93.

- Conti, G. and B. Sergi. Auditory and vestibular findings in Fabry disease: a study of hemizygous males and heterozygous females. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;92(443):33-7; discussion 27.
- Çakır, N. *Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999
- Desnick, R. J., R. Brady, J. Barranger, A. J. Collins, D. P. Germain, M. Goldman, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):338-46.
- Echevarria, L., K. Benistan, A. Toussaint, O. Dubourg, A. A. Hagege, D. Eladari, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016;89(1):44-54.
- El Dib, R., H. Gooma, R. P. Carvalho, S. E. Camargo, R. Bazan, P. Barretti, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD006663.
- Endo, S., K. Mizuta, T. Yamatodani, H. Nakanishi, K. Hosokawa, K. Misawa, et al. A case of improved hearing with cochlear implantation in Gaucher disease type 1. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(3):603-7.
- Eng, C. M., J. Fletcher, W. R. Wilcox, S. Waldek, C. R. Scott, D. O. Sillence, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(2):184-92.
- Eyermann, C., T. Raguin, D. Rohmer, E. Noel and A. Charpiot. Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019.
- Foda, M. M., K. Mahmood, P. Rasuli, H. Dunlap, G. Kiruluta and J. F. Schillinger. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology.* 1996;48(6):949-52.
- Germain, D. P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
- Germain, D. P., P. Avan, A. Chassaing and P. Bonfils. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet.* 2002;3:10.
- Germain, D. P., K. Benistan, P. Boutouyrie and C. Mutschler. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet.* 2005;68(1):93-5.

- Germain, D. P. and J. Q. Fan. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S111-7.
- Gupta, S., M. Ries, S. Kotsopoulos and R. Schiffmann. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore).* 2005;84(5):261-8.
- Hegemann, S., D. Hajioff, G. Conti, M. Beck, G. Sunder-Plassmann, U. Widmer, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(9):654-62.
- Inoue, T., K. Hattori, K. Ihara, A. Ishii, K. Nakamura and S. Hirose. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Hum Genet.* 2013;58(8):548-52.
- Juchniewicz, P., A. Kloska, A. Tyłki-Szymanska, J. Jakobkiewicz-Banecka, G. Wegrzyn, M. Moskot, et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene.* 2018;641:259-64.
- Koping, M., W. Shehata-Dieler, D. Schneider, M. Cebulla, D. Oder, J. Muntze, et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):137.
- Laney, D. A., R. L. Bennett, V. Clarke, A. Fox, R. J. Hopkin, J. Johnson, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2013;22(5):555-64.
- MacDermot, K. D., A. Holmes and A. H. Miners. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38(11):750-60.
- Magage, S., J. C. Lubanda, Z. Susa, J. Bultas, D. Karetova, R. Dobrovolny, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):790-9.
- Mauer, M., E. Glynn, E. Svarstad, C. Tondel, M. C. Gubler, M. West, et al. Mosaicism of podocyte involvement is related to podocyte injury in females with Fabry disease. *PLoS One.* 2014;9(11):e112188.
- Mehta, A., R. Ricci, U. Widmer, F. Dehout, A. Garcia de Lorenzo, C. Kampmann, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(3):236-42.

- Moore, D. F., G. Altarescu, G. S. Ling, N. Jeffries, K. P. Frei, T. Weibel, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*. 2002;33(2):525-31.
- Mosnier, J. F., C. Degott, J. Bedrossian, G. Molas, F. Degos, A. Pruna, et al. Recurrence of Fabry's disease in a renal allograft eleven years after successful renal transplantation. *Transplantation*. 1991;51(4):759-62.
- Najafian, B., C. Tondel, E. Svarstad, A. Sokolovkiy, K. Smith and M. Mauer. One Year of Enzyme Replacement Therapy Reduces Globotriaosylceramide Inclusions in Podocytes in Male Adult Patients with Fabry Disease. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152812.
- Nakao, S., C. Kodama, T. Takenaka, A. Tanaka, Y. Yasumoto, A. Yoshida, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*. 2003;64(3):801-7.
- Nakao, S., T. Takenaka, M. Maeda, C. Kodama, A. Tanaka, M. Tahara, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1995;333(5):288-93.
- Palla, A., S. Hegemann, U. Widmer and D. Straumann. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol*. 2007;254(10):1433-42.
- Paull, L. S., M. J. Lipinski, W. G. Wilson and S. E. Lipinski. Female with Fabry Disease Unknowingly Donates Affected Kidney to Sister: A Call for Pre-transplant Genetic Testing. *JIMD Rep*. 2012;4:1-4.
- Ries, M., H. J. Kim, C. K. Zalewski, M. A. Mastroianni, D. F. Moore, R. O. Brady, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain*. 2007;130(Pt 1):143-50.
- Saito, S., K. Ohno and H. Sakuraba. Fabry-database.org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant alpha-galactosidase A structures in Fabry disease. *J Hum Genet*. 2011;56(6):467-8.
- Sanchez-Nino, M. D., A. B. Sanz, S. Carrasco, M. A. Saleem, P. W. Mathieson, J. M. Valdivielso, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1797-802.
- Schachern, P. A., D. A. Shea, M. M. Paparella and T. H. Yoon. Otologic histopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98(5 Pt 1):359-63.



- Schaefer, E., A. Mehta and A. Gal. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(447):87-92; discussion 79.
- Schiffmann, R., M. Fuller, L. A. Clarke and J. M. Aerts. Is it Fabry disease? *Genet Med.* 2016;18(12):1181-5.
- Sergi, B., G. Conti, G. Paludetti and D. Interdisciplinary Study Group On Fabry. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010;30(2):87-93.
- Sivley, M. D., E. L. Wallace, D. G. Warnock and W. J. Benjamin. Conjunctival lymphangiectasia associated with classic Fabry disease. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(1):54-8.
- Smid, B. E., L. van der Tol, M. Biegstraaten, G. E. Linthorst, C. E. Hollak and B. J. Poorthuis. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet.* 2015;52(4):262-8.
- Smith, R. J., J. F. Bale, Jr. and K. R. White. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet.* 2005;365(9462):879-90.
- Spada, M., S. Pagliardini, M. Yasuda, T. Tukel, G. Thiagarajan, H. Sakuraba, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40.
- Suntjens, E. B., B. E. Smid, M. Biegstraaten, W. A. Dreschler, C. E. Hollak and G. E. Linthorst. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis.* 2015;38(2):351-8.
- Togawa, T., T. Kodama, T. Suzuki, K. Sugawara, T. Tsukimura, T. Ohashi, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2010;100(3):257-61.
- Turkmen, K., I. Baloğlu, N. Selçuk and H. Tonbul. A Rare Cause of Secondary Hypertension; Fabry Disease. *Turk Neph Dial Transpl.* 2018;27(3):324-6.
- Turkmen, K., A. Guclu, G. Sahin, I. Kocyigit, L. Demirtas, F. M. Erdur, et al. The Prevalence of Fabry Disease in Patients with Chronic Kidney Disease in Turkey: The TURKFAB Study. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):1016-24.
- Turkmen, K., N. Selcuk, H. Tonbul and I. Baloglu. The 2-year follow-up results of lyso-GB3 levels in patients with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2018:123.

- van der Tol, L., E. Svarstad, A. Ortiz, C. Tondel, J. P. Oliveira, L. Vogt, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):242-7.
- von Scheidt, W., C. M. Eng, T. F. Fitzmaurice, E. Erdmann, G. Hubner, E. G. Olsen, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med.* 1991;324(6):395-9.
- Wattanasirichaigoon, D., J. Svasti, J. R. Cairns, K. Tangnararatchakit, A. Visudtibhan, S. Keeratichamroen, et al. Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(9):1528-35.
- Wilcox, W. R., J. P. Oliveira, R. J. Hopkin, A. Ortiz, M. Banikazemi, U. Feldt-Rasmussen, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008;93(2):112-28.
- Yalin, S. F., N. Eren, A. Sinangil, V. T. Yilmaz, E. Tatar, A. R. Ucar, et al. Fabry Disease Prevalence in Renal Replacement Therapy in Turkey. *Nephron.* 2019;142(1):26-33.
- Yam, G. H., C. Zuber and J. Roth. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J.* 2005;19(1):12-8.