



T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MUKOPOLİSAKKARİDOZİS HASTALARINDA KULAK BURUN BOĞAZ BULGULARI,
VESTİBÜLOKOKLEAR FONKSİYONLAR, DİL-KONUŞMA VE SES BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Shamkhal JAFAROV

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018



T.C

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MUKOPOLİSAKKARİDOZİS HASTALARINDA KULAK BURUN BOĞAZ BULGULARI,
VESTİBÜLOKOKLEAR FONKSİYONLAR, DİL-KONUŞMA VE SES BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Shamkhal JAFAROV

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Umut AKYOL

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesinde, çalışma boyunca her konuda ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen ve çalıőmalarımnda sabırla bana yol gösteren, tez danıőmanım Prof. Dr. Umut Akyol'a saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Dil ve Konuşma Terapisi Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Esra Özcebe baőtla olmak üzere Dr. Öğretim Üyesi Fatma Esen Aydınlı ve Araőtırma Görevlisi Tuğçe Karahan Tığrak'a saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Odyolojik ve vestibüler verilerin değerlendirilmesinde emeiği geçen Odyoloji nitesinden Prof. Dr. Songül Aksoy ve Dr. Ody. Öznur Yiğit'e saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Hacettepe Üniversitesi Pediyatrik Metabolizma nitesi'nden Prof. Dr. H. Serap Sivri baőtla olmakla beraber Dr. Berrak Gürbüz ve çalışma ekibine saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince yetiőmem ve kendimi geliőtirmem açısından engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı baőtkanı Prof. Dr. Taner Yılmaz baőtla olmak üzere tüm ğretim üyelerine saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Kliniğimizde yıllarca birlikte çalıőtıęım asistan arkadaşlarıma ve güzel anılar paylaőtıęımız servis, ameliyathane ve poliklinik personelimize sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

JAFAROV S. Mukopolisakkaridozis Hastalarında Kulak Burun Boğaz Bulguları, Vestibüloklear Fonksiyonlar, Dil-Konuşma ve Ses Bulgularının Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2018

Mukopolisakkaridozis (MPS) Glikozaminoglikan (GAG) metabolizmasında rol alan enzimlerin eksikliği sonucu oluşan yaklaşık insidansı 3.4-4.5/100.000 olan kalıtsal lizozomal depo hastalığıdır.

Farklı enzimlerin eksikliğine göre 7 tip içerisinde sınıflandırılmakla birlikte hastalığın seyri nedeniyle erken yaşlarda ölümler görülebilmektedir.

Kulak Burun Boğaz Bulguları bu hastalarda özellikle üst havayolu obstrüksiyonuna neden olan adenoid ve tonsil hipertrofisi, ağız açıklığında kısıtlılık, dil hipertrofisi, efüzyonlu otitis media, işitme, denge, ses ve konuşma problemleridir. Farklı enzim eksikliğinde farklı bulgular ön plana çıkabilmektedir.

Çalışmamızda 57 mukopolisakkaridozisli hastanın kulak burun boğaz muayenesi ve odyolojik bulguları, 14 hastanın denge organizasyon testi, 17 hastanın ses verileri incelenmiştir.

Çalışmamızda mukopolisakkaridozis hastalarında yapılan odyolojik değerlendirmede %43.8 hastada anormal timpanometrik bulgular tesbit edilmiştir. Ayrıca %14 hastanın saf ses odyometrisinde sensörinöral işitme kaybı, %33.3 hastanın saf ses odyometrisinde iletim tipi işitme kaybı bulguları gözlemlenmiştir. Bu bulguların GAG birikiminin hem iç kulakta birikimiyle sensörinöral işitme kaybı, ayrıca efüzyonlu otitis media ile birlikte iletim tipi işitme kaybına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda 14 mukopolisakkaridozis hastasının bilgisayarlı dinamik postürografi verileri değerlendirilmiştir. Denge organizasyon testinde bileşik denge skorlarına bakıldığı zaman hastaların %69.2'si normal, %30.8'i düşük değerler sergilemiştir.

Kulak Burun Boğaz hekimine başvuran Mukopolisakkaridozis hastalarının şikayetleri sağlıklı genel topluma kıyaslandığında çok farklılık göstermemekle beraber (efüzyonlu otitis media, işitme kaybı, üst solunum yolu obstrüksiyonu) bu hastaların çoğunda semptomlar daha erken yaşlarda başlar, daha agresif tedavi, daha sık ve uzun süreli takipler gerektirir.

Anahtar kelimeler: Mukopolisakkaridozis, bilgisayarlı dinamik postürografi, işitme kaybı, akustik ses analizi

ABSTRACT

JAFAROV S. Otorhinolaryngologic, Vestibulocochlear, Speech and Voice Evaluation of Patients With Mucopolysaccharidosis, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Thesis, Ankara 2018

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a hereditary lysosomal storage disease, which develops due to a deficiency in enzymes that play a role in glycosaminoglycan (GAG) metabolism with the incidence 3.4-4.5/100.000 of living births.

There are 7 subtypes of MPS in which different enzyme types are deficient. In all cases even though progression of clinical findings is not prominent, the disease advances and causes death at early ages.

Otorhinolaryngological findings in MPS patients may include tonsil and adenoid hypertrophy, as well as tongue hypertrophy causing upper airway obstruction and sleep apnea, otitis media with effusion, chronic otitis media, hearing and ballance problems and voice disorders.

In our study 57 patients with mucopolysaccharidosis were evaluated with their otorhinolaryngologic and audiometric examinations. We also evaluated computerized dynamic posturography findings of 14, perceptual and acoustic voice analyse findings of 17 patients with MPS disease.

In our study, abnormal tympanometric findings were found in %43.8 of the patients. In addition, sensorineural hearing loss (SNHL) was observed in %14 and conductive hearing loss (CHL) was observed in %33.3 on pure tone audiogram of the patients. These finding suggest that accumulation of GAGs in inner ear may cause SNHL, as well as in middle ear with otitis media with effusion causing CHL.

While complaints of MPS patients who apply to the Ear Nose Throat physician do not differ much when compared to a healthy general population (effusion otitis media, hearing loss, upper respiratory tract obstruction), most of these patients develop symptoms at early ages, require more aggressive treatment, more frequent and longer follow-up and healthcare attention.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, Computerized Dynamic Posturography, Sensory Organization Test, hearing loss, acoustic voice analysis

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
1 GİRİŞ.....	1
1.1 Çalışmanın kapsamı.....	1
1.2 Amaç.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 MPS hastalığının tanımı.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	4
2.3 Klinik bulgular.....	4
2.4 MPS hastalığının tipleri.....	6
2.4.1 MPS tip I: Hurler Sendromu (MPS I-H), Hurler-Scheie sendromu (MPS I-H/S)	6
2.4.2 MPS tip II; Hunter Sendromu.....	7
2.4.3 MPS tip III; Sanfilippo Sendromu.....	7
2.4.4 MPS tip IV; Morquio Sendromu.....	8
2.4.5 MPS tip VI; Maroteaux-Lamy Sendromu.....	8
2.4.6 MPS tip VII; Sly Sendromu.....	8
2.4.7 MPS tip IX.....	9
2.5 Mukopolisakkaridozis Hastalığının Tanısı.....	9
2.5.1 Laboratuvar Testleri.....	9
2.5.1.1 Üriner GAG analizi.....	10
2.5.1.2 Enzim Aktivitesi.....	10
2.5.1.3 Mutasyon Analizi.....	10
2.5.1.4 Biyomarkerlar.....	11
2.6 Tedavi.....	11

2.7	Çocukluk Çağında Görülen Disfonilerin Genel Özellikleri.....	12
2.8	Ses Değerlendirme Yöntemleri.....	12
2.8.1	Ses değerlendirmesinde Algısal Yöntemler.....	12
2.8.2	Ses değerlendirilmesinde Enstrümantal Yöntemler.....	13
3.	MATERYAL VE METOD.....	15
3.1	Bireyler.....	15
3.2	Bireylerin Muayene Bulguları ve Uygulanmış Testlerin Değerlendirilmesi.....	15
3.2.1	Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi.....	15
3.2.2	Odyolojik Değerlendirme.....	16
3.2.3	Orta Kulak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	16
3.2.4	Posturografi, Denge Organizasyon Testi (DOT) Değerlendirilmesi.....	17
3.2.5	Sesin Değerlendirilmesi.....	17
3.2.5.1	Sesin Subjektif Değerlendirilmesi.....	17
3.2.5.2	Sesin Objektif Değerlendirilmesi.....	18
3.3	Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	18
4.	BULGULAR.....	19
4.1	Demografik Özellikler	19
4.2	Kardeş ve/veya Akrabalarda MPS, Akraba Evliliği.....	20
4.3	Muayene Bulguları.....	21
4.3.1	Tonsil Hipertrofisi.....	21
4.3.2	Adenoid Hipertrofisi.....	21
4.3.3	Mallampati Sınıflaması.....	21
4.3.4	Burun Muayenesi.....	22
4.3.5	Kulak Muayenesi.....	23
4.3.6	Larinks/ Hipofarinks Muayenesi.....	23
4.4	Odyolojik Bulgular.....	24
4.4.1	Saf Ses Odyometrisi Bulguları.....	24
4.4.2	Timpanometri Bulguları.....	25
4.5	Posturografi, Denge Organizasyon Testi (DOT) Bulguları.....	26

4.6 Ses Değerlendirmesi Bulguları.....	27
4.6.1 Akustik Analiz Sonuçları.....	27
4.6.2 Pediatrik Ses Handikap İndeksi ve GRBAS Ölçeği Bulguları.....	28
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	34



KISALTMALAR

DOT	: Duyu Organizasyon Testi.
EOM	: Efüzyonlu Otitis Media
F₀	: Fundamental Frekans
HKHN	: Hematopietik Kök Hücre Nakli
İTİK	: İletim Tipi İşitme Kaybı
JIA	: Juvenil İdyopatik Artrit
KİT	: Kemik İliği Nakli
MAX /a/	: Maksimum Fonasyon Süresi
MPS	: Mukopolisakkaridozis
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
SNİK	: Sensörinöral İşitme Kaybı

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1.** MPS Tiplerinin Dağılımı
- Tablo 2.** Enzim Replasman Tedavisi
- Tablo 3.** Akraba Evliliği
- Tablo 4.** Tonsil Hipertrofisi
- Tablo 5.** Mallampati Sınıflaması
- Tablo 6.** Burun Muayenesi
- Tablo 7.** Kulak Muayenesi
- Tablo 8.** Hipofarinks Muayenesi
- Tablo 9.** Larinks Muayenesi
- Tablo 10.** İşitme Kayıplarının Derecesi
- Tablo 11.** İşitme Kayıplarının Tipleri
- Tablo 12.** Akustik İmpedans
- Tablo 13.** Denge Organizasyon Testi (DOT)
- Tablo 14.** Akustik Analiz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MPS Hastalarının Karakteristik Özellikleri

Şekil 2. MPS Hastalarının Muayene Bulguları



1. GİRİŞ

Mukopolisakkaridozis (MPS) doku ve organlarda glikozaminoglikanların (GAG) progresif birikimi ile karakterize lizozomal depo hastalığı çeşitlerinden birisidir. Kalıtsal olarak asit hidrolazların eksik olması sonucunda keratan sulfat ve kondroitin sulfat gibi yıkılamayan glikozaminoglikanlar konnektif dokulara infiltre olur ve biriktiği bölgelerde zayıflık ve ekstrasellüler matriks yapısında bozukluğa neden olurlar.[1]

1.1 Çalışmanın Kapsamı

Sistemik hastalıklar ve bunların yol açtığı komplikasyonlar pediatrik popülasyonda ciddi sistemik problemlere yol açabilmektedir. Mukopolisakkaridozis hastalarının tamamında multisistemik ve çok değişken tutulumlarla birlikte hastaların hemen hemen hepsinde baş-boyun tutulumları olmaktadır. Ayrıca hastalığın insidansının oldukça düşük olması (1/150.000-1/10.000) bu hastalara yönelik olarak geniş seriler içeren çalışmaların yapılmasında zorluklar oluşturmaktadır. Multisentrik veri bankaları oluşturularak çalışmalar tamamlanmaktadır[2-6].

Bütün bunlarla beraber hastalığın 7 subtipinin olması da tiplerin birbiriyle kıyaslanması için aynı anda ve sayıda takip gerektiren çalışmalar yeterli bulunmamaktadır. Lizozomal depo hastalıkları ile ilgili çalışmalar genelde tanımlayıcı çalışmalar olmakla ve istatistiksel veriler de çok kuvvetli olmamaktadır.

Enzim Replasman Tedavileri spesifik enzimlerin yerine konularak hastalığın seyrini yavaşlattığı bilinmektedir. Bu uygulamalar özellikle 1980'lerden sonra Mukopolisakkaridoz hastalarının tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır. Enzim replasman tedavisi ile hepatosplenomegalinin gerilediği, intrakraniyal hipertansiyonun azaldığı, mental retardasyon sürecinin geciktiği gösterilmiş fakat bulguların tamamen düzelmediği gösterilmiştir[2, 7, 8]. Ayrıca replasman tedavilerinin dokularda madde birikimini önlediği ancak geriye döndüremediği yapılan hayvan çalışmalarından bilinmektedir [9, 10].

Kemik iliği transplantasyonu ilgili çalışmalar halen sürdürülmekte olup özellikle 2 yaş altı MPS tip I, II ve III'ün hafif formları ve tip VII'de kullanılmaya başlamıştır[7, 8, 11].

Bütün bu çalışmalarla mukopolisakkaridozisli hastaların hayat kalitesini iyileştirecek tedavi yöntemleri geliştirilmekte ve hastalığın progresyonunu yavaşlatacak adımlar atılmaktadır. Hastalığa multidisipliner yaklaşımın gerektiği açıktır. Multisistemik tutulumdan dolayı hastalar özellikle erken yaşlarda Kulak Burun Boğaz, Ortopedi, Nöroloji, Göz Hastalıkları gibi kliniklere başvurumaktadırlar. Hastalığın tanınması ve erken tedavisinin başlanması bu hastalar için hayat kurtarıcı olabilmektedir [3, 12].

Erken yaşlarda obstrüktif uyku apnesi, sık üst solunum yolu hastalıkları, işitme azlığı hastaların Kulak Burun Boğaz hekimine en sık başvuru sebeplerini oluşturmaktadır[2, 3]. Denge problemleri, boğuk ve kalın ses, konuşma problemleri üstünde en az durulan KBB semptomları olmasına rağmen bazen de hekimi tanıya yönlendirebilmektedir. Özellikle akustik ses analizi yöntemlerinin invaziv olmaması, daha az maliyetli olması ve mukopolisakkaridozis hastalarının atlantoaksiyel subluksasyon riskinin yüksek olması nedeniyle videostroboskopik yöntemlere göre daha uygun olduğu bildirilmiştir[1, 13, 14]. Akustik patolojilerinin bu hastalarda belirgin olmasına rağmen literatürde çok az sayıda çalışma mevcuttur.

1.2 Amaç

Çalışmamızın amacı çok sık kulak burun boğaz hastalıklarına maruz kalan ve üst solunum yolu obstrüksiyonlarına bağlı ciddi morbidite ve mortalite nedeni ile hayat kalitelerinin önemli ölçüde kısıtlandığı mukopolisakkaridozis hastalarının genel kulak burun boğaz, vestibulokoklear, dil-konuşma ve ses bulgularının değerlendirilmesi ve incelenen veriler sayesinde hayat kalitesini yükseltecek ideal tedavi ve takip protokollerinin oluşturulmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Lizozomal depo hastalıkları glikozaminoglikanların (GAG) hücre ve ekstrasellüler maktrikte biriktiği kalıtsal metabolik hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar aynı genetik lokusu paylaşan popülasyonlarda glikozaminoglikan metabolizmasına katılan enzimlerden sorumlu genlerin mutasyonu sonucunda meydana gelmektedir. Lizozomal asit hidrolazlardaki 7 çeşit eksiklik bu hastalık grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalık grubu genetik olarak aktarılan, genelde juvenil başlangıçlı, progresif seyir gösteren ve çoğunlukla hastaların erişkin yaşlara gelemeden ölümü ile sonuçlanmaktadır[2-4, 6, 8, 15].

Mukopolisakkaridozis hastalığı bilinen yaklaşık 50 lizozomal depo hastalıklarından birini oluşturmaktadır. Etkilenen enzim ve biriken glikozaminoglikan (GAG) türüne göre klinik ve biyokimyasal olarak birbirinden ayrılan 7 MPS tipi (MPS tip I, II, III, IV, VI, VII ve IX) mevcuttur. X'e bağlı resesif olarak kalıtılan MPS tip II dışında tüm MPS tipleri otozomal resesif geçişlidir[2, 16].

Genetik olarak aktarılan lizozomal depo hastalıklarının içerisinde mukopolisakkaridozlar klinik olarak en geniş spektrumları kapsamaktadırlar[17]. Bilinen 7 tipinin her birinde farklı lizozomal asit hidrolaz enzimin konjenital defekti vardır. Sonuç itibariyle bütün formlarda enzimatik olarak yıkılamayan ve progresif olarak biriken primer glikozaminoglikanlar (dermatan sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat ve hyalüronik asit) zamanla konnektif dokulara infiltre olarak aşırı ödem, zayıflık ve ekstrasellüler matriks yapısında bozukluğa neden olurlar[17-19].

2.1 Mukopolisakkaridozis Hastalığının Tanımı

Mukopolisakkaridozisler bağ dokusunun yapısal bileşenlerinden olan glikozaminoglikanların lizozomlarda yıkımını sağlayan çeşitli lizozomal asit hidrolazların kalıtsal eksikliği sonucu gelişen, kronik, progresif ve çok sayıda sistemi etkileyen bir hastalık grubudur. Sözü geçen her bir mukopolisakkaridoz tipi spesifik enzimin eksikliğinden meydana gelmektedir[3, 20].

Hastalıkla ilişkili mutasyonların meydana geldiği genler genel itibariyle eksik olan enzimin isimleri ile tanımlanmaktadır. Bu genler IDUA (iduronidase alfa-L), IDS (idurate 2-sulfatase), GNS (N-asetil glucosamine 6-sulfatase), HGSNAT (heparan alfa glucosaminide N-asetil transferase), NAGLU (N-asetil alfa glucosaminidase), SGSH (N-sulfoglucosamine sulfohidrolase), GALNS (N-asetil galactosamine 6-sulfatase), GLB1 (galactosidase beta 1), ARSB (arylsulfatase B) genleridir. Mutasyonlar bu genlerin ilgili lokuslarında meydana gelirken çeşitli tipler ve subtipler meydana gelmektedir[21-30].

2.2 Epidemiyoloji

Mukopolisakkaridozis otozomal resesif paternli kalıtım gösteren (istisnai olarak MPS tip II X'e bağlı resesif) hastalıklar grubudur. İrlanda, Avustralya, Almanya, İngiltere'de yapılan prevalans çalışmalarında alt tipler arasında değişmekle birlikte yapılan toplam insidansın canlı doğumda yaklaşık 3.4-4.5/100.000 olduğu belirlenmiştir[2-6]. Almanya'daki mukopolisakkaridozis hastaları ile ilgili yapılan kümülatif insidans çalışmalarında tüm canlı doğumların %4.6'sından azını kapsamasına rağmen MPS tip IIIB hastalığının insidansı Türk toplumlarında 10 kat daha fazla bulunmuştur. Otozomal resesif geçiş paterni nedeniyle MPS hastalığı insidansının fazla olduğu ülkeler ile akraba evliliğinin sıklığı arasında doğru orantı olduğu görülmüştür[6].

2.3 Klinik Bulgular

Mukopolisakkaridozisli hastalar genelde fenotipik özelliklerinden dolayı tanınabilmektedirler. Bunun en önemli nedenlerinden birisi de ekstrasellüler matrikste biriken glikozaminoglikanların sebep olduğu fasyal dismorfizmdir. Büyüme ve gelişme geriliği, iskelet deformiteleri, karakteristik geniş eller, eklem kontraktürleri, kalın ve kaba yüz hatları, mikrognati, disostosis multipleks bu birikimlerin sonuçlarından bazılarıdır[3].

Bütün bunlarla beraber hastaların klinik bulguları arasında nörolojik, oftalmolojik, ortopedik, kardiyovasküler, gastrointestinal ve dental bulgulara rastlanmaktadır. Tüm sistemik tutulumların arasında rekürren solunum ve kardiyovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerini oluşturmaktadırlar[2].

Mukopolisakkaridozis hastalarının tipik yüz görünümü vardır; frontal kemik bombe, burun kökü basık ve burun kanatları geniştir. Mandibuler ark belirgin köşeli ve hipoplaziktir. Hastaların büyük çoğunluğunda makroglossi, gingiva hipertrofisi ve dişlerde gelişim bozukluğu görülebilmektedir (Şekil 1). Progresif büyüme ve gelişme geriliği özellikle MPS tip I, II, III ve VI'da görülmesine karşın MPS tip IV'te nörolojik gelişim görülmemektedir[3, 25].



Şekil 1: MPS Hastalarının Karakteristik Özellikleri: Glikozaminoglikan birikimine bağlı oluşan gingiva hipertrofisi, korneal opasifite, 'frontal bossing', kaba yüz görünümü, makroglossi ve mikrognati.

Hastalığın prognoz ve gidişi açısından erken dönemde tanınıp tedavi başlaması büyük önem arz etmektedir. Bulguların geç oluşmasından dolayı tanı yaşı ortalaması 3-4 yaşlar arasındadır [2, 3, 15, 31]. Tedavi aşamasında hastaların Kulak Burun Boğaz uzmanı, odyolog, dil ve konuşma terapisti tarafından düzenli ve uzun süreli multidisipliner takibi gerekmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonlarına bağlı sık üst solunum yolu enfeksiyonları, rekürren efüzyonlu otitis media, konuşma ve ses bozuklukları bunların en büyük sebeplerindendir [13, 18].

Mukopolisakkaridozis hastalarının büyük çoğunluğunda otorinolaringolojik tutulum söz konusudur. Adenotonsiller hipertrofi, işitme azlığı, konuşma bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi sendromu, rekürren otitis media, efüzyonlu otitis media, sinüzit, üst havayolu obstrüksiyonu, makroglossi, mikrognati, temporomandibuler eklemlerde striktür ve hareket kısıtlılıkları, faringeal duvarda kalınlaşma, kısa boyun, larinks ve trakea anomalileri bunlardan bazılarını oluşturmaktadır (Şekil 2). Kulak Burun Boğaz bulguları incelenirken hastalar tüm yönleriyle ele alınmalıdır. Tanı aşamasına gelmeden hastaların birçoğu birçok kez havayolu obstrüksiyonu veya kulak sorunları nedeniyle opere edilmektedirler. Zor entübasyon ve postoperatif komplikasyonlar açısından en sıkıntılı pediatrik hasta grubunu mukopolisakkaridozisli hastalar oluşturmaktadırlar[19]. Hastalar opere edilmeden önce mutlaka eşlik eden komorbid hastalıkları için ilgili bölümlerin onayı alınmalı ve postoperatif yoğun bakım ünitesi şartları ayarlanmalıdır. Özellikle MPS tip IVA (Morquio tip A) entübasyona bağlı en fazla atlantoaksiyel subluksasyon riski taşıyan mukopolisakkaridozisli hasta grubudur[1, 3, 14].

Mukopolisakkaridozis hastalığından etkilenmiş bir çocuğun kafa ve boyun yapısı hemen hemen her zaman erken yaşlarda etkilenmiştir. Üst solunum yolu obstrüksiyonları, trakeomalazi, trakeal stenozlara bağlı gelişen rekürren solunum sistemi enfeksiyonları ve iskelet anomalilerine bağlı olarak gelişen restriktif pulmoner kapasite nedeniyle hastalar büyük oranda pulmoner sistem komplikasyonlarıyla karşı karşıyadırlar[2]. Toraks deformitesi ve trakeal distorsiyon sıklıkla total

havayolu kollapsıyla sonuçlanır. Birlikte ele alındığı zaman bu deformiteler ve üst solunum yolunda biriken glikozaminoglikanlar respiratuvar bulguların yanı sıra hem de ses ve konuşma bozukluklarına yol açmış olur[7, 12, 14, 32].

Hastalığın otolojik manifestasyonları nedeniyle işitme ve dil gelişimi, dolayısıyla hayat kaliteleri etkilenmekte iken, üst solunum yolu obstrüksiyonları uyku apnesinden havayolunu tehdit eden havayolu acillerine kadar değişebilmektedir[2].



Şekil 2: MPS Hastalarının Muayene Bulguları: aritenoid ödemi ve omega epiglot yapısı, üst havayolu obstrüksiyonuna yol açan adenoid hipertrofisi, retrakte timpanik membran ve efüzyonlu otitis media

2.4 Mukopolisakkaridozis Hastalığının Tipleri

Lipid, karbonhidrat ve protein katabolizmasında görev alan lizozomal enzimlerin eksikliği sonucunda mukopolisakkaridozis hastalığının alt tipleri ortaya çıkmaktadır. Bilinen 11 enzimin eksikliği 7 farklı subtiple sonuçlanmaktadır (MPS tip I, II, III, IV, VI, VII ve IX). Subtipler arasında değişmekle birlikte genel insidans 1-25.000 olarak bildirilmiştir[2-6].

2.4.1 MPS tip I: Hurler Sendromu (MPS I-H), Hurler-Scheie sendromu (MPS I-H/S)

MPS tip I otozomal resesif paternde kalıtılan IDUA gen mutasyonu sonucunda oluşan lizozomal depo hastalığıdır. Alfa-L-iduronidaz enzim eksikliği bu gen mutasyonunun sonucudur. Enzimin kısmi veya total defekti sonucunda çeşitli doku ve organlarda glikozaminoglikanlar depolanmaktadır.

Etkilenen çocukların çoğunda doğumda belirti veya bulgu yoktur. Erken belirtisi genellikle karın çevresinde farkedilen umbilikal veya alt abdomen bölgesinde farkedilen inguinal herni olabilir. MPS I tanısı alan bireyler makrosefali, hidrosefali, kalp kapakçık anomalileri, kaba yüz hatları, hepatosplenomegali, makroglossi gibi bulguları vardır. Vokal kordlarda birikim ve genişleme

sonucunda derin ve kaba ses oluşabilir. Üst solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak sık üst solunum yolu enfeksiyonları ve obstrüktif uyku apnesi görülebilir.

Hastaların çoğunda önemli ölçüde görme kaybına neden olan korneal opasifikasyon görülebilmektedir. Büyüme geriliği ve eklem kontraktürleri, spinal kanal stenozu diğer bulgularındandır. Tedavisiz kaldığı sürece yaşam beklentisi çok düşük olmakla birlikte ortalama yaşam süresi 6.8 yılın altındadır[33].

MPS tip I etkilenen enzimin kısmi veya tam fonksiyon bozukluğuna göre alt tiplerine ayrılmaktadır[34]; MPS tip I Hurler Sendromu alt tipler arasındaki en ağır tiptir. Hastaların büyük çoğunluğu ilk dekatta ölmektedirler. Belirgin gelişme ve zeka geriliği, kaba yüz hatları, hepatosplenomegali, solunum yetmezliği, valvüler kalp hastalıkları, rekürren otitis media, korneal opasifite, dizostosis multipleks, eklem sertliği ve kontraktürleri görülebilmektedir. Scheie sendromu ise spektrumun diğer ucundandır. Semptomlar daha geç başlar ve daha yavaş gelişir. Zeka geriliği görülmez. Bu yüzden erişkin yaşlara kadar ulaşabilirler[21, 31].

2.4.2 MPS tip II; Hunter Sendromu

MPS tip II X'e bağlı resesif paternde kalıtılan, IDS gen defekti sonucunda oluşan subtiptir[22]. İduronat-2-sulfataz enzim eksikliğine bağlı neredeyse tüm organlarda glikozaminoglikan birikmekte ve ağır klinikle sonuçlanmaktadır. Rekombinant enzim replasman tedavileri ile hastaların hayat kaliteleri ve semptomlarında önemli derecede etkili olduğu görülmüştür. Özellikle 2 yaş altı MPS tip II hastalarının hepatosplenomegali bulgularının gerilediği, üst havayolu obstrüksiyonlarının gerilediği, intrakranyal hipertansiyonun azaldığı, mental retardasyon bulgularının geciktiği, beyin omurilik sıvı, karaciğer ve ciltte biriken glikozaminoglikan oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir[2]. Genellikle hayatın ikinci dekadında ölüm görülür[35].

2.4.3 MPS tip III; Sanfilippo Sendromu

Eksik olan enzim tiplerine göre tip IIIA (heparan-n-sulfataz), tip IIIB (N-asetil alfa glukozaminidaz), tip IIIC (asetil Co-A alfa-glikozaminidaz asetiltransferaz), tip IIID (N-asetil glukozamin 6-sulfataz eksikliği) olarak alt gruplara ayrılmıştır[24].

Sanfilippo sendromu genel insidansı en fazla olan MPS tipidir. Yaklaşık insidansı 1/20.000-1/25.000 olarak bildirilmiştir. Fenotipik etkilerinin çok belirgin olmaması ile beraber nöral dokularda

heparan sülfat birikimine bağı olarak ağır nörodejeneratif hasar görölmektedir. Bundan dolayı bireylerde mental ve motor retardasyon, konuşma geriliğı, davranış problemleri ve hiperaktivite bozuklukları görölmektedir. Somatik sistemin kısmi olarak az etkilenmesi ile birlikte ele alındığında hiperaktivite ve davranış bozuklukları bu bireylerle başa çıkmayı ve iletişimi daha da zorlaştırmaaktadır[36]. Tedavi seçenekleri çok kısıtlı olmakla birlikte genellikle semptomatiktir. Etketif tedavi için halen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır[24].

2.4.4 MPS tip IV; Morquio Sendromu

GALNS ve GLB1 gen mutasyonu sonucunda oluşan otozomal resesif geçişli hastalık grubudur. Genel insidansı 1/40.000 olarak bildirilmiştir[37]. Etkilenen enzim tipine göre MPS tip IVA (galaktozamin N-asetil sulfataz) ve tip IVB (beta galaktozidaz) olarak sınıflandırılmıştır. Tip IVB hastalığın göreceli olarak daha hafif olan nadir formudur[38]. Diğer MPS tiplerinden farklı olarak kaba yüz görünümü yoktur. Zeka normaldir fakat muskuloskeletal sistem genellikle etkilenmiştir. Spondilopifizyal displazi ile birlikte ağır gelişme geriliğı, torakolombar kifoz, kalça çıkığı, genu valgum, belirgin cilt ve eklem laktisitesi görülebilir[12].

2.4.5 MPS tip VI; Maroteaux-Lamy Sendromu

MPS tip VI için yüzden fazla gen ve farkı genetik bozukluk tanımlanmıştır. Arilsulfataz B enzim eksikliğine bağı olarak dokularda progresif ve multisistemik olarak dermatan sülfat ve kondroitin sülfat birikir. Klinik olarak kısa boy, dejeneratif eklem hastalıkları, disostosis mültipleks görölür. Hastalığın hafif formdan hızlı progresif forma kadar geniş bir spektrumu vardır. Hızlı progresif formunda 2. ve 3. dekattan önce ölüm gerçekleşir. Hafif formlarda ise bulgular daha geç meydana çıkar ve ölüm 4. ve 5. dekattan sonra görülebilir. Prognoz hastalığın formuna, tanı yaşının ne kadar erken olduğuna ve enzim replasman tedavisinin ne kadar erken başlandığına göre değişebilir[39-41].

2.4.6 MPS tip VII; Sly Sendromu

GUSB genindeki mutasyonlar sonrası enzim (beta-glukuronidaz) eksikliği sonucunda oluşur. Multipl doku ve organ etkilenmiştir. Hastalığın klinik prezentasyonu etkilenmiş bireylere göre değişmektedir. 1/250.000 canlı doğumda bir görölmesine rağmen hidrops fetalisle sonuçlanan ölümler arasındadır[27, 42]. Doğumu gerçekleştirmiş Sly Sendromlu hastalar erken çocukluk döneminde

makrosefali, kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali, valvüler kapak hastalığı, umbilikal herni gibi bulgularla kendini gösterebilmektedir. Hastaların hayat kalitesi semptomların ciddiyetine göre değişebilmektedir. Bazı hastaların infant döneminde ölümlerle karşılaşmasına rağmen, bazıları da adolesan veya erişkin yaşlara kadar yaşayabilmektedirler. Kalp hastalığı ve havayolu obstrüksiyon önemli mortalite sebeplerindedir[43].

2.4.7 MPS tip IX

HYAL1 gen defekti sonucunda oluşan enzim (hyaluronidase 1) eksikliği ile karakterize MPS subtipidir. Literatürde sadece 4 MPS tip IX vakası bildirilmiştir [30]. Oldukça nadir olduğu için hastalık hakkındaki bilgilerimiz çok kısıtlıdır. Özellikle periartiküler bölgelerde deformiteler, boy kısalığı ve eklem erozyonları ile karakterize ve beraberinde klasik MPS özellikleri gösterebilen subtipidir. Bildirilen bütün MPS tip IX hastalarının eklem ve iskelet deformiteleri mevcuttu. O yüzden JIA (Juvenil İdiyopatik Artrit) ile kolayca karışabileceği akılda tutulmalıdır[29, 30].

2.5 Mukopolisakkaridozis Hastalığının Tanısı

Mukopolisakkaridozlar lizozomal depo hastalıklarıdır ve tanısı spesifik enzimlerin yokluğu ile konulmaktadır. Ancak ön tanısı için klinisyenin önemli rolünü belirtmek gerekir. Özellikle şu durumlarda olası MPS tanısı için klinisyen dikkatli olmalıdır; dismorfizm, hepatomegali ve/veya kardiyak anomalileri, ve/veya iskelet anomalileri, ve/veya herni öyküsü olan çocuklarda rekürren üst solunum yolu enfeksiyonu, kaba yüz özellikleri bulunan hastada obstrüktif uyku apnesi ve/veya makroglossi bulunması, havayolu obstrüksiyonu, restriktif akciğer hastalığı, işitme kaybı[8]. Tanı için klinik şüphe sonrasında hastalar mutlaka genetik ve pediatrik metabolizma uzmanlarına yönlendirilmelidirler[44].

2.5.1 Laboratuvar Testleri

MPS tanısı üriner glikozaminoglikan miktarı ve enzim aktivitesini ölçen laboratuvar testleri ile konulmaktadır. Enzim aktivitesi ölçümü dokuda (kan veya fibroblast) enzim aktivitesini ölçmeye dayanan yöntemdir. Kantitatif GAG ölçümleri yaşa göre referans değerler alınarak tüm GAG miktarını ölçme yöntemi kullanır. Kalitatif GAG ölçümleri depolanan GAG tipini belirlemektedirler. MPS tipleri

tek başına klinik prezentasyon veya test sonuçları ile belirlenmemelidir. Yüksek klinik şüphe ve test yöntemleri beraber kullanıldığında doğru tanıya gidilme oranı daha yüksektir[44].

2.5.1.1 Üriner GAG analizi

Normal bireylerde üriner GAG ekskresyonu yaşla birlikte değişmektedir. Hayatın erken yıllarında en yüksek değerlerde iken, ilerleyen yaşlarda yavaş hızda azalır. Kalitatif olarak idrar glikozaminoglikanlarının %90'nı kondroitin-4 ve kondroitin-6 sulfat oluşturmaktadır. Geri kalan GAG miktarını heparan sülfat oluşturmaktadır. MPS hastalarında total GAG miktarlarının her zaman yükselmeyebileceğini göz önünde bulundurarak tüm GAG profili hem kalitatif hem de kalitatif olarak tandem yöntemlerle analiz edilmelidir[45, 46]. Sonuç olarak anormal GAG paternleri MPS hastalığı için tanı koydurucudur fakat spesifik GAG birikiminin özgü yöntemlerle analizi MPS subtipinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır[47].

2.5.1.2 Enzim Aktivitesi

MPS hastalığının tanısı enzim aktivite testi ile doğrulanmalıdır[44]. Enzim aktivitesi tipik olarak lökosit ve fibroblast kültüründe (cilt biyopsisi) ölçülmektedir. MPS'un birçok tipi kuru kan örneklerinde ölçülebilmektedir. Dikkatli uygulandığında bu ölçümler büyük pratik avantaj sağlamaktadırlar. Pozitif sonuç durumlarında kuru kan örneği ölçümlerinin doku bazlı örneklerle konfirme edilmesi önerilmektedir. Ölçümlerin komplike olmasından dolayı işlem için mutlaka genetik veya metabolizma konsültasyonu istenmelidir[44].

2.5.1.3 Mutasyon Analizi

Mutasyon analizi veya moleküler testler spesifik enzim eksikliğine neden olan anormal sekansların incelenmesine dayanır. Birçok MPS tipinin spesifik mutasyonlarla ilişkilendirilmesine rağmen aileler arasında bile özel mutasyon çeşitlerinin olduğu düşünülmektedir[40, 48, 49]. Bu yüzden moleküler incelemelerin amacı sadece belirli MPS tipinin tanısını konfirme etmektir[50, 51]. Mutasyonu bilinen MPS'li bir bireyin mutasyon verileri kullanılarak taşıyıcılık testi ve kardeşleri için prenatal tanı testi yapılabilir. MPS tip II dışında tüm MPS tipleri otozomal resesif paternde kalıtılmaktadır. Çocuğun MPS hastalığından etkilenme ihtimali bireylerin akrabalık bağları olmadığı

sürece çok düşük bir ihtimal olduğu taşıyıcılık testleri yapılırken dikkate alınması gereken durumdur[44].

2.5.1.4 Biyomarkerlar

MPS tipleri için geliştirilmiş özel biyomarker yoktur. Tedavi ile beraber üriner glikozaminoglikan miktarları genelde azalmaktadır[34, 52, 53], fakat ideal takip belirteci değildir. Çalışma aşamasında olan diğer biyomarkerlar serumda ölçülebilen heparin kofaktörü 2-trombin kompleksi[54, 55], dermatan-kondroitin sülfat oranı[55, 56] ve plazmada ölçülebilen dipeptidil peptidaz 4'tür[57]. İdeal biyomarker tedavilere cevap veren, kolay ölçülebilen ve MPS tiplerine spesifik olmalıdır.

2.6 Tedavi

Multipl doku ve organ sistemlerini etkilemesinden dolayı hastalığın tedavisi multidisipliner planda ve entegre gerçekleştirilmelidir. Tedaviler kapsamında destekleyici cihazlar, fizik tedaviler, semptom bazlı medikasyonlar, cerrahi yaklaşımlar ve eksik enzimin yerine konulma tedavisi sayılabilir.

Bu bağlamda rekombinant Enzim Replasman Tedavisi (ERT) ve kemik iliği transplantasyonu(KİT)/hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) seçilmiş vakalarda başarı elde etmiş seçeneklerdendir.

KİT 1980'lerden bu yana araştırılan ve yakın zamanlardan itibaren 2 yaşının altındaki MPS tip II, VI ve VII hastalarında kullanılan seçenektir[7, 8, 11]. KİT tedavisi gören bireylerin hücresel düzeyde substrat depolanmasının önemli ölçüde azaldığı ve havayolu obstrüksiyonunu azaldığı gösterilmiştir. Diğer çalışmalar transplantasyonun hem işitme hem de ses kalitesinin tedavisiz gruplara göre daha iyi olduğu belirtmişlerdir[58].

Araştırmalar kök hücre naklinin hastalığın doğal seyrini değiştirdiği, hayat kalitesini arttırdığı ve birçok sistemik anormallikleri düzelttiği yönündedir[35, 58-60], fakat işlem yüksek morbidite ve mortalite riskleri taşımaktadır[60]. Bunlarla beraber KİT endikasyonu hastanın klinik prezentasyonu, yaşı, nörolojik bulguları gibi birçok değişenden etkilenmektedir[53, 61].

Enzim Replasman Tedavisi (ERT) farklı çeşit MPS tipleri için geliştirilmiş ve günümüzde kullanılmaktadır. Tedavi MPS tip I, II ve VI için belirli aralıklarda spesifik enzimin intravenöz yolla

replasmanını sağlayarak gerçekleştirilir[8, 62-65]. Doku ve organlarda GAG parçalanması ve atılmasını sağlayarak hastalığın klinik seyrini yavaşlatmaktadır. ERT hayat boyu haftalık olarak intravenöz infüzyon gerektirir. Bu da beraberinde santral venöz port ve endokardit riskini gündeme getirir. Diğer dezavantajları ise yüksek maliyet ve santral sinir sistemine az geçiştir[62, 66].

Otorinolaringolojik cerrahi tedaviler bu bireylerin tedavisinde bazen hayati önem arzedeabilmektedir. Yapılan cerrahi işlemler semptomaya yönelik ve küratif olmamakla beraber, hastalığın gelecekteki komplikasyonlarından kaçınmak ve preventif özellikleri için önem taşımaktadır. Bu cerrahiler özellikle persistan rinoreyi, rekürren kulak enfeksiyonları şiddeti ve frekansını azaltmak, üst solunum yolu obstrüksiyonu semptomlarını azaltmakla önemli ölçüde hayat kalitesine katkı sağlamaktadırlar[67, 68].

2.7 Çocukluk Çağında Görülen Disfonilerin Genel Özellikleri

Çocuklarda gözlenen ses bozukluklarının etyolojisinde velofarengeal yetersizlik gibi organik nedenler, kötü veya yanlış ses kullanımı ve/veya psikojenik etmenler olabileceği bildirilmiştir[69]. Organik nedenler arasında, laringeal konjenital anomaliler, nazal obstrüksiyonlar[70, 71], gastroözefageal reflü[71], Juvenil Romatoid Artrit gibi inflamasyon/enfeksiyon, uzun dönem endotrakeal entübasyona ve trakeotomiye sekonder gelişen bozukluklar, sendromlarla sonuçlanan kronozomal defektler, işitme kaybı sayılabilir[72]. Kötü laringeal hijyen alışkanlıkları ile beraber sesi çok kullanma ve kötü kullanma kronik disfoninin önemli bir nedenidir[71]. Yüksek sesle konuşma, bağırma, çığlık atma, yüksek sesle şarkı söyleme, aşırı öksürme ve boğazı temizleme sıklıkla ses bozukluğunun nedeni olarak gösterilmektedir[71]. Çocuklarda okul çağında en sık vokal nodül[73] onun ardından da kist gözlenmektedir[71, 74]. Vokal nodül adölesan döneme kadar erkeklerde kızlardan fazla görülmektedir[75].

2.8 Ses Değerlendirme Yöntemleri

Ses çok yönlü olduğundan ses değerlendirmesi objektif ve subjektif bulguları içermelidir.

2.8.1 Ses Değerlendirmesinde Algısal Yöntemler

Algısal yöntemler, sesi dinleyen kulağına göre değerlendirdiği yöntemlerdir. Burada kişinin kendi sesini nasıl algıladığını ve ses bozukluğunun fonksiyonel etkilerini kendisinin değerlendirdiği standardize ölçeklerin yanı sıra çocuklar için geliştirilmiş ebeveynlerinin çocuklarının ses bozukluğunu

nasıl algıladıklarına ilişkin sorular içeren ses handikap indeksleri ya da sesle ilişkili yaşam kalitesini değerlendirme ölçekleri kullanılmaktadır[76]. Türkçe pediatrik ses handikap indeksinin geçerlilik güvenilirlik çalışması işlev, fiziksel ve duygusal alanlarından oluşan toplam 23 soruyu 0-4 arasında Likert ölçeğiyle puanlamasını içerir. Sesin algısal değerlendirmesi klinisyen tarafından da yapılabilen testtir. Tüm dünyada GRBAS, CAPE-V metodları ile görsel analog skalaları kullanılan yöntemlerdendir.

Çalışmamızda algısal değerlendirme için kullandığımız GRBAS metodu, Japanese Society of Logopaedics and Phoniatics tarafından geliştirilmiştir[77]. Bu metotta G-grade, R-roughness, B-breathyness, A-asteny, S-strain kelimelerini ifade eder. G: tüm özellikleriyle ses kalitesini, R: frekanstaki irregüler fluktuasyonları, B: hava kaçağının yarattığı türbülansı, A: sesteki yorgunluğu, hipofonksiyonelliği, S: sesteki zorlanmayı, hiperfonksiyonelliğe karşılık gelir. Bu beş parametre kendi içerisinde 0=Normal, 1=Hafif derecede etkilenme, 2=Orta derecede etkilenme, 3=Şiddetli etkilenme olarak puanlanır. Çocuklarda değerlendirme için sıklıkla spontan konuşma, sayı sayma ve uzun /a/ fonasyonunu içeren en az 1.5 dakikalık kayıt alınmaktadır[70].

2.8.2 Ses Değerlendirmesinde Enstrümantal Yöntemler

Bilgisayar Destekli Akustik Ses Analizi; Ses kalitesinin değerlendirilmesinde MDVP, Dr. Speech, Praat gibi birçok akustik ses analiz programı kullanılmaktadır. Çok yönlü ses analiz programı (MDVP-Multidimensional Voice Programme), sesin kalitesini ve disfoni derecesini değerlendirmek amacıyla sesin 22 ayrı akustik parametresini hem grafiksel hem de sayısal veri olarak sunmaktadır[78]. Bu parametreler tek tek incelenirse;

-Fundamental Frekans (F_0 (Hz)): Vokal kordların bir saniyedeki siklus sayılarına denir, birimi 'Hz'dir. F_0 çocuklarda cinsiyet ve yaşa bağlı değişir. Yedi yaş erkeklerde $F_0=281$ Hz bulunmuşken, aynı yaşlardaki kızlarda 294 Hz tesbit edilmiştir[79]. 10-12 yaşlara gelindiğinde erkeklerde 192-269 Hz arasında, kızlarda 198-271 Hz arasında tesbit edilmiştir. Adolesan döneme gelindikçe vokal kas kütlelerinin artması nedeniyle fundamental frekans erkeklerde kızlardan daha fazla düşer. Vokal kord patolojilerinde kütle (mass) ve katılık (stiffness) özelliklerinin değişimi, fundamental frekansı etkileyebilir[79].

-Jitter: Her periyodun kendinden sonraki periyodla farkının mutlak değerinin ortalamasıdır. Birimi μ sdir ve temel frekansa göre değişiklik gösterir[80].

-NHR (Noise Harmonic Ratio): Gürültünün harmonik enerjiye oranıdır. Gürültü, sesteki aperiodyk dalgalardır. Vokal kordlarda kapanmanın tam olmaması, vokal kordların titreşimindeki düzenliliğin bozulması sonucu gürültü oranı yükselebilir[80].

-Shimmer ve Shim (dB): Her periyodun tepe amplitüdü bir sonraki periyodun tepe amplitüdü ile karşılaştırılarak hesaplanır. 'Shimmer', amplitüd pertürbasyonu olup birimi dB'dir. Shim ise amplitüd pertürbasyonunun % olarak ifadesidir veya % olarak ifade edilir[80].

-Yumuşak Fonasyon İndeksi (SPI) (Soft Phonation Index): Gürültünün frekans içeriği gözönünde bulundurularak yüksek ve alçak harmonik enerjinin birbirine oranlanmasıyla elde edilir. Fonasyon sırasında glottal kapanmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir[80].

-Ses Türbülans İndeksi (VTI) (Voice Turbulance Index): Alçak frekans nonharmonik enerjinin yüksek frekans harmonik enerjiye oranıdır. Glottal kapanmadaki yetersizliklerde değeri artar[80].

ADSV Bilgisayar Destekli Disfoni Analiz Programı (Analysis of Dysphonia Severity Index) ve Kepstral Analiz: Kay Pentax firmasının bir yazılımı olup, sübjektif ve objektif değerlendirmeleri birleştirerek disfoni şiddetini belirler. Algısal analiz CAPE-V protokolüne göre yapılır, akustik analiz için ise Kepstral Analiz sonuçları kullanılır. Kepstral Analiz, iki defa Fourier Analizi yapılarak elde edilen frekans temelli bir ölçümdür[79, 81]. Periyodik içeriği yüksek olan bir sinyalin fundamental frekansının ve harmonik yapısının iyi tanımlanması beklenir bu da daha belirgin (amplitüdü büyük ve keskin) Kepstral Tepeye karşılık gelir. Tersine daha az harmonik enerji içeren, gürültünün fazla olduğu seslerde Kepstral Tepenin amplitüdü azalacaktır. Birçok çalışmada Kepstral analizin farklı ses bozukluklarında ses bozukluğunun şiddetini belirlemede geçerli bir yöntem olduğu gösterilmiştir[82, 83].

3. MATERYAL VE METOD

Mukopolisakkaridoz hastalarında sık görülen bulgular olarak üst hava yolu obstrüksiyonu, obstrüktif uyku apnesi, ağız açıklığının kısıtlanması, burun ve çene yapısındaki anormallikler, fasiyal dismorfizm, efüzyonlu otitis media, işitme azlığı, denge problemleri ve başka sorunlar bildirilmektedir. Hastaların orta kulak ve iç kulaklarında biriken glikozaminoglikanlar erken dönemde iletim, sonrasında mikst veya sensörinöral işitme kaybına neden olabilmektedirler. Ayrıca laringeal doku kalınlığında artış solunum problemleri ve sık enfeksiyonlarla beraber erken dönemde ses kalitesinde bozulmaya yol açabilmektedir[12].

Bu çalışmada amaç mukopolisakkaridoz hastalarının odyovestibüler fonksiyonlarını ve dil-konuşma, ses bulgularını ayrıntılı incelemek ve incelenen veriler sayesinde ideal tedavi ve takip protokollerini oluşturmaktır.

Çalışma Aralık 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Dil ve Konuşma Terapisi Ünitesinde Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulunun GO 17/910-31 sayılı izni ile yapılmıştır. Retrospektif tanımlayıcı çalışmadır.

3.1 Bireyler

Hacettepe Üniversitesi Pediatri Anabilim Dalı Pediatrik Metabolizma Bilim Dalında tanı alan ve bölümümüzde uzun zamandır takip edilmekte olan Mukopolisakkaridoz hastalığı olan 57 birey çalışmaya dahil edilmiştir.

Rutin Kulak Burun Boğaz muayenesi, nazofarinks ve larinks muayenelerinin fiberoptik kamera ile kaydı bulunan hastaların kayıtları incelenmiş, akustik impedans, saf ses odyometrisi, bilgisayarlı dinamik postürografisi ve dil-konuşma ve ses analiz verileri incelenmiştir.

3.2 Bireylerin Muayene Bulgularının ve Uygulanmış Testlerin Değerlendirilmesi

3.2.1 Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi

KBB Klinik Değerlendirmesi: Hastalar KBB polikliniğinde muayene edilmiştir. Hastaların tümüne fiberoptik endoskopi yapılmıştır. Hastaların şikayetleri, hangi MPS alt tipi olduğu, ebeveynleri arasında akrabalık olup olmadığı, enzim tedavisi alıp almadığı, ameliyat öyküsün olup olmadığı

değerlendirilmiştir. Orafarenks muayenelerinde Mallampati evrelemesi kullanılmış, tonsil büyüklüğü Brodsky evrelemesine göre yapılmıştır.

Fiberoptik Endoskopi: Hastaların fiberoptik endoskopi ile burun içi, nazofarenks, larenksleri incelenmiş ve kaydedilmiştir. Adenoid hipertrofisi derecesi fiberoptik endoskopide adenoid vejetasyonun koana ağzının çapını kapatma miktarı esas alınarak yapılmıştır. Koana ağzını %25'e kadar kapatan adenoid miktarına Grade 1 (%0-25); %25-50 arasında kapatan miktar grade 2, %50-75 arası kapatan adenoid miktarı grade 3; %75-100 arasında kapatan adenoid miktarı grade 4 olarak gruplandırılmıştır. Tüm gradelemeler aynı kişi tarafından ve nazofarinks fotoğraflanarak, koana çapına oranı ölçülerek hesaplanmıştır.

3.2.2 Odyolojik Değerlendirme

Bütün bireylerin hasta takip formu ve arşiv bilgileri kaydedilmiştir. Bireylerin 125-6000 Hz arasındaki havayolu işitme eşikleri ve 250-4000 Hz kemik yolu eşiklerinin değerlendirmesinde ISO-1964 standartları esas alınmıştır[84].

Hava ve kemik yolu işitme eşikleri ve konuşma testleri; Industrial Acoustic Company (IAC) Inc. standartlarındaki sessiz odalarda çift kanallı odyometreler (Interacoustic AC-40, Grason Stadler GSI 60) kullanılarak yapılmaktadır. Hava yolu işitme eşikleri 125-6000 Hz arasında TDH-39P standart kulaklıklar kullanılarak, 250-4000 Hz arasındaki kemik yolu işitme eşikleri ise B71 kemik vibratör kullanılarak ölçülmektedir. Değerlendirilebilen hastalarda, konuşmayı ayırt etme testi en rahat ses seviyesinde, kliniğimizde hazırlanmış 'tek heceli fonetik dengeli kelimeler' ile canlı ses kullanılarak yapılmakta olup, doğru ifade edilen kelimelerin yüzdeleri alınarak belirlenmektedir. Tüm bireylerin tedirgin edici ses yüksekliği canlı ses kullanılarak saptanmaktadır. 0-25 dB normal, 26-40 dB çok hafif, 41-55 dB hafif, 56-70 dB orta, 71-90 dB ileri, >90 dB çok ileri derecede işitme kaybı olarak derecelendirilmiştir.

3.2.3 Orta Kulak Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Kliniğimizde Elektroakustik impedans testleri Interacoustics AZ26 klinik impedansmetre ile yapılmaktadır. 226 Hz probe tone bireylerin orta kulak basıncı ve statik kompians değerleri ölçülmektedir. 500-1000-2000-4000 Hz arasında kontralateral refleks değerlendirilmektedir. Bireylerin timpanogram bulguları tip A (+50; -150 daPa), tip B (düz timpanogram), tip C (-150; -339 daPa) olarak değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.4 Posturografi, Denge Organizasyon Testi (DOT) Değerlendirilmesi

Kliniğimizde DOT değerlendirilmesi, Neurocom Smart Balance Master System (Neurocom International, Inc. Clackmas, OR) Bilgisayarlı Dinamik Posturografi (BDP) cihazı ile yapılmaktadır.

DOT, kolaydan zora doğru sıralanmış olan aşağıdaki test durumlarında uygulanmıştır. Bunlar;

- 1- Platform ve görsel çevre hareketsiz, gözler açık
- 2- Platform ve görsel çevre hareketsiz, gözler kapalı
- 3- Platform sabit, görsel çevre hareketli, gözler açık
- 4- Platform hareketli, görsel çevre sabit, gözler açık
- 5- Platform hareketli, görsel çevre sabit, gözler kapalı
- 6- Platform hareketli, görsel çevre hareketli, gözler açık şeklindedir.

Her durum, her biri 20 saniye süren 3 aşamada tamamlanmış testlerdir.

3.2.5 Sesin Değerlendirmesi

3.2.5.1 Sesin Subjektif Değerlendirilmesi

Sesin Subjektif değerlendirmesinde, anne-babanın çocuğun sesini nasıl algıladığını ölçen Türkçe geçerlik-güvenirliliği yapılmış Pediatrik Ses Handikap İndeksi[85] ve klinisyenin çocuğun sesini algısal olarak değerlendirdiği GRBAS yöntemi kullanılmıştır. Pediatrik ses handikap indeksi, çocuğa eşlik eden ebeveyn tarafından doldurulmuştur. Öncesinde ebeveyne indeks hakkında bilgilendirme yapılmış, çocukların son 1 ay içerisinde ses kullanımlarını göz önüne alarak soruları cevaplamaları istenmiştir. GRBAS yöntemi için sessiz ortamda katılımcılardan 1'den 10'a kadar saymaları, /a/ sesini uzun süreli söylemeleri istenmiş ve günlük hayatta yaptığı aktivitelere yönelik basit soruların cevaplarını da içeren yaklaşık 1.5 dakikalık konuşma kayıtları alınmıştır. Çocuklarda algısal analizde G, R ve B parametrelerinin güvenilir olduğu düşünüldüğü için çalışmamızda G parametresi kullanılmıştır[77, 86]. Kayıtlar, sessiz odada ses alanında deneyimli iki dil-konuşma terapisti tarafından dinlenmiştir. Puanlama her parametre için 0=Normal, 1=Hafif Derecede Etkilenim, 2=Orta Derecede Etkilenim, 3=Şiddetli Derecede Etkilenim şeklinde iki dil-konuşma terapisti tarafından yapılmıştır.

3.2.5.2 Sesin Objektif Değerlendirilmesi

Sesin objektif değerlendirilmesinde Bilgisayar Destekli Akustik Ses Analizi verileri incelenmiştir.

Akustik analiz değerlendirmesinde, 'Kay Elemetrics Group CSL Model 4300-MDVP Software Program Destekli Akustik Analiz' cihazı kullanılmıştır. Çok yönlü ses analiz programı (MDVP-Multidimensional Voice Programme), sesin kalitesini ve disfoni derecesini değerlendirmek amacıyla sesin 22 ayrı akustik parametresini hem grafiksel hem de sayısal veri olarak sunmaktadır. Katılımcılara dik pozisyonda otururken ne yapmaları gerektiği anlatılmış, her çocukla mutlaka deneme yapılmıştır. Katılımcıdan normal konuşma sesinin şiddeti ve perdesinde en az 3 saniye süreyle /a/ demesi istenmiş, supra-aural mikrofonla 5 cm mesafeden ölçüm yapılmıştır. Analizlerde kaydın ilk ve son bölümleri kesilerek orta bölümü analiz edilmiştir. F0, Jitter, Shimmer, NHR ve SPI parametre değerleri kaydedilmiştir.

Videolarinoskopi Değerlendirmesi Kay Pentax RIs 9100B cihazı kullanılarak yapılmıştır. Vokal foldlar görüntülenirken katılımcılardan en az 3 saniye sürekli /i/ demeleri istenmiştir.

3.3 Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi

Bu çalışmaya ait istatistiksel analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanılmıştır. Hastaların genel klinik bulguları tablolar halinde incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerden niteliksel özellikler için sayı ve yüzdeler kullanılmıştır. Sayısal olarak ölçülen özellikler için ise mean, median, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Hasta grubu içinde yapılan karşılaştırmalar Mann-Whitney U analizi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmaya toplam 57 hasta dahil edilmiştir. %54.4 (n=31) erkek, %45.6 (n=26) kadın cinsiyetinde olduğu görülmüştür. 5 hasta erişkin, 52 hasta çocuktur. Yaş ortalaması 11.6 (± 6.3) (minimum 2, maksimum 37 yaş)'dr. Çalışmamızda %42.1 (n=24) hasta MPS tip 6, %36.8 (n=21) hasta MPS tip 4, %7.0 (n=4) hasta MPS tip 2, %7.0 (n=4) hasta MPS tip 3, %3.5 (n=2) hasta MPS tip 1 ve %3.5 (n=2) hasta MPS tip 7'dir.

	Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
Hurler-Scheie	2	3.5	3.5	3.5
Hunter	4	7.0	7.0	10.5
Sanfilippo	4	7.0	7.0	17.5
Morquio	21	36.8	36.8	54.4
Maroteaux-Lamy	24	42.1	42.1	96.5
Sly	2	3.5	3.5	100.0
Total	57	100.0	100.0	

Tablo 1: MPS Tiplerinin dağılımı

Takip edilen hastaların %82.5'i (n=47) Enzim Replasman Tedavisi görmekte iken %17.5'i (n=10) tedavi almıyordu. ERT görenlerin %44.7'si (n=21) Galsulfase, %44.7'si (n=21) Elosulfase alfa, %8.5'i (n=4) Idursulfase, %2.1'i (n=1) Vestronidase alfa haftalık replasman tedavisi görmekte idi.

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
GALSULFASE	21	36.8	44.7	44.7
ELOSULFASE α	21	36.8	44.7	89.4
IDURSULFASE	4	7.0	8.5	97.9
VESTRONIDASE α	1	1.8	2.1	100.0
Toplam	47	82.5	100.0	
Enzim almıyor	10	17.5		
Toplam	57	100.0		

Tablo 2: Enzim Replasman Tedavisi

4.2 Kardeş ve/veya Akrabalarda MPS, Akraba Evliliği

Tüm hastalar içerisinde 44 hastanın kardeşi vardı. Kardeşi olan hastaların beşinde MPS'li kardeş öyküsü mevcuttu. Üç hastamızın ikinci derece akrabası (2 hala kızı, 1 teyze oğlu) MPS tanısı ile takip edilmektedir. Toplam %9.25 (n=8) hastamızda MPS tanılı kardeş/akraba mevcuttur.

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Yok	18	31.6	31.6	31.6
Var	39	68.4	68.4	100.0
Total	57	100.0	100.0	

Tablo 3: Akraba Evliliği

%68.4 (n=39) hastanın ebeveynleri arasında akrabalık var iken, %31.6 (n=18) hastamızda ebeveyn akrabalığı yoktur. Akraba olan ebeveynlerden %77'i (n=30) 2.dereceden akrabalık bağı taşır iken, %23 (n=9) 3. Dereceden veya daha uzak akrabalık bağı taşımaktadır.

4.3 Muayene Bulguları

4.3.1 Tonsil Hipertrofisi

Hastaların %40.4'ünde (n=23) Grade 1, %22.8'inde (n=13) Grade 2, %14.0'inde (n=8) Grade 3, %3.5'inde (n=2) Grade 4 tonsil hipertrofisi görülmüştür. Toplam %19.3 (n=11) hasta tonsillektomilidir.

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Grade 1	23	40.4	50.0	50.0
Grade 2	13	22.8	28.3	78.3
Grade 3	8	14.0	17.4	95.7
Grade 4	2	3.5	4.3	100.0
Tonsillektomili	11	19.3		
Total	57	100.0		

Tablo 4: Tonsil Hipertrofisi

4.3.2 Adenoid Hipertrofisi

İncelenen hastaların 20'sinde adenoidektomi ve 25'inde bilateral tüp tatbiki hikayesi mevcuttu. Genel olarak incelenecek olursa %44.4 hastada minimal adenoid bakiye yada %0-25 arasında hipertrofi bulguları mevcuttu. Bu oran %25-50 arası hipertrofide %24, %50-75 arası hipertrofide %14.8, %75-100 arası veya koanayı tam kapatan adenoid hipertrofisinde %16.7 olarak bulunmuştur.

4.3.3 Mallampati Sınıflaması

Orofarinks sınıflandırılmasında hastaların %12.3'ü Mallampati Grade 1 idi. Bu hastaların hepsini MPS tip IV hastaları oluşturmaktadır (7/57). %17.5 hasta Grade 2, %33.3 hasta Grade 3, %36.8 hasta Grade 4 olarak incelenmiştir. Grade 4 hastalarının %75'ini fenotip olarak en çok etkilenen MPS tip VI hastaları oluşturmaktadır.

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Grade 1	7	12.3	12.3	12.3
Grade 2	10	17.5	17.5	29.8
Grade 3	19	33.3	33.3	63.2
Grade 4	21	36.8	36.8	100.0
Total	57	100.0	100.0	

Tablo 5: Mallampati Sınıflaması

4.3.4 Burun Muayenesi

MPS hastalarının muayenelerinde dikkati çeken bulgu nazal mukozanın aşırı derecede hipertrofik olmasıdır. Burun içerisindeki hipertrofinin sebebinin detaylı araştırılması için histopatolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda incelenen kayıtlarda %54.4 (n=31) hastada septum orta hatta görülmüştür. %7 (n=4) hastada sadece konka hipertrofisi, %3.5 (n=2) hastada sadece septum deviasyonu, %35.1 (n=20) hastada septum deviasyonu ile konka hipertrofisi birlikte görülmüştür. Bu patolojilere çeşitli bölgelerden kaynaklanan kreter ve obstrüktif veya obstrüktif olmayan deviasyonlar dahildir.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Septum orta hatta	31	54.4	54.4	54.4
Septum deviasyonu	2	3.5	3.5	57.9
Alt konalar hipertrofik	4	7.0	7.0	64.9
Septum deviasyonu ve alt konka hipertrofisi	20	35.1	35.1	100.0
Toplam	57	100.0	100.0	

Tablo 6: Burun Muayenesi

4.3.5 Kulak Muayenesi

Hastaların timpanik membran muayenesinde %56.1 hastada zarla ilgili patolojiye rastlanmıştır. %26.3 (n=15) hastada efüzyonlu otitis media ile uyumlu olan mat kulak zarı, %15.8 (n=9) hastada sklerotik, kalsifik veya psödomembranlı zar, %3.5 (n=2)'ü adeziv kulak zarı olup, %10.5 (n=6) hastada zar perforasyonu ve zarda timpanostomi tüpü görülmüştür. %43.9 (n=25) hastanın zar muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir.

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Doğal	25	43.9	43.9	43.9
Mat	15	26.3	26.3	70.2
Tüp/Perfore	6	10.5	10.5	80.7
Sklerotik/Psödomembranlı	9	15.8	15.8	96.5
Adeziv	2	3.5	3.5	100.0
Toplam	57	100.0	100.0	

Tablo 7: Kulak Muayenesi

4.3.6 Hipofarinks/Larinks Muayenesi

Hastaların hipofarinks görüntüleri Cormack-Lahen evreleme sistemine göre sınıflandırılmıştır. %3.7 (2/54) hastada Grade 1, %43 (23/54) hastada Grade 2, %43 (23/54) hastada Grade 3, %14.8 (8/54) hastada Grade 4 hipofarinks görüntüsü mevcuttu. Ayrıca genel olarak laringeal yapılarda ödem, mukozal kalınlaşmalar ve yer yer düzensizlikler dikkati çekmiştir. Hastaların %17.5'inde (n=10) normal laringeal yapılar mevcutken, %82.5 (n=47) hastada generalize epiglot, aritenoid veya her ikisinin ödemli ve kalınlaşmış olduğu dikkati çekmiştir.

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Grade 1	2	3.5	3.5	3.5
Grade 2	22	38.6	38.6	42.1
Grade 3	25	43.9	43.9	86.0
Grade 4	8	14.0	14.0	100.0
Total	57	100.0	100.0	

Tablo 8: Hipofarinks Muayenesi



	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Normal larinks yapısı	10	17.5	17.5	17.5
Epiglot ödemi	19	33.3	33.3	50.9
Aritenoid ödemi	14	24.6	24.6	75.4
Epiglot ve aritenoid ödemi	14	24.6	24.6	100.0
Toplam	57	100.0	100.0	

Tablo 9: Larinks Muayenesi

4.4 Odyolojik Bulgular

4.4.1 Saf Ses Odyometrisi Bulguları

Çalışmamızda 57 hastanın Saf Ses Odyometrisi (SSO) bulguları incelenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %17.5'inde (n=10) çok hafif, %12.3 (n=7) hastada hafif, %14.0 (n=8) hastada orta, %17.5 (n=10) hastada orta-ileri, %5.3 hastada (n=3) ileri derecede işitme kaybı görülürken, %33.3 (n=19) hastanın işitmesi normaldir. %14.0 (n=8) hastada sensörinöral, %33.3 (n=19) hastada iletim tipi,

%19.3 (n=11) hastada mikst tip işitme kaybı görülmüştür. Hastaların %66.6'sında (n=38) işitme patolojisi olduğu görülmüştür.

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Çok hafif	10	17.5	17.5	17.5
Orta-ileri	10	17.5	17.5	35.1
Hafif	7	12.3	12.3	47.4
Orta	8	14.0	14.0	61.4
Normal	19	33.3	33.3	94.7
İleri	3	5.3	5.3	100.0
Toplam	57	100.0	100.0	

Tablo 10: İşitme Kayıplarının Derecesi

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Mikst	11	19.3	19.3	19.3
SNİK	8	14.0	14.0	33.3
İTİK	19	33.3	33.3	66.7
Normal	19	33.3	33.3	100.0
Toplam	57	100.0	100.0	

Tablo 11: İşitme Kayıplarının Tipleri

4.4.2 Timpanometri Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın timpanometri bulgularını inceleyecek olursak %56.1 (n=32) hastada tip A, %26.3 (n=15) hastada tip B ve %17.5 (n=10) hastada tip C timpanogram elde edilmiştir.

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Tip A	32	56.1	56.1	56.1
Tip B	15	26.3	26.3	82.5
Tip C	10	17.5	17.5	100.0
Toplam	57	100.0	100.0	

Tablo 12: Akustik İmpedans

4.5 Posturografi, Denge Organizasyon Testi (DOT) Bulguları

Genel durumu müsaade eden hastalara vestibüler, görsel ve somatosensör sistemleri, bunların arasındaki koordinasyonu değerlendirmek için yapılmış olan Denge Organizasyon Testi (DOT) verileri incelenmiştir. Testin bütün aşamaları yaşlarına göre normatif değerlerle karşılaştırılarak sunulmuştur.

Hasta No.	COND 1	COND 2	COND 3	COND 4	COND 5	COND 6	COMPOSITE
1	91 (88,7±4,3)	92 (85,5±4,9)	81,5 (85,0±5,2)	68 (65,3±10,6)	40,5 (44,1±11,4)	38,5 (34,2±16,7)	64 (61,3±7,1)
2	86 (83,3±8,6)	80,5 (77,9±9,8)	83,5 (74,6±10,0)	51,5 (56,0±13,1)	20 (32,2±14,9)	23,5 (28,6±13,7)	52 (52,7±9,9)
3	89,5 (91,5±3,0)	78 (90,1±2,7)	89,5 (88,8±4,0)	81,5 (71,9±12,0)	63 (48,7±16,4)	70,5 (48,6±15,4)	79 (68,1±7,3)
4	93 (91,5±3,0)	90 (90,1±2,7)	93 (88,8±4,0)	74 (71,9±12,0)	74 (48,7±16,4)	82,5 (48,6±15,4)	83 (68,1±7,3)
5	92,5 (88,7±4,3)	90,5 (85,5±4,9)	90,5 (85,0±5,2)	75,5 (65,3±10,6)	77,5 (44,1±11,4)	80 (34,2±16,7)	83 (61,3±7,1)
6	86 (76,7±8,4)	68 (74,6±5,7)	64 (65,2±4,1)	15 (44,3±17,5)	10 (29,0±16,0)	17,5 (24,5±14,1)	32(45,4±12,2)
7	78,5 (91,5±3,0)	80,5 (90,1±2,7)	71 (88,8±4,0)	54,5 (71,9±12,0)	31,5 (48,7±16,4)	16,5 (48,6±15,4)	50 (68,1±7,3)
8	91 (83,3±8,6)	83,5 (77,9±9,8)	83,5 (74,6±10,0)	70 (56,0±13,1)	66 (32,2±14,9)	61,5 (28,6±13,7)	73 (52,7±9,9)
9	88,5 (86,6±3,9)	85,5 (82,8±6,8)	84,5 (81,8±5,2)	58,5 (63,6±12,0)	30,5 (33,3±15,2)	66 (36,2±15,3)	65 (58,2±8,2)
10	92 (93,2±1,7)	78 (91,0±3,6)	83,5 (87,7±4,7)	83,5 (83,2±11,1)	62,5 (63,5±10,6)	61,5 (59,0±14,7)	75 (75,7±7,2)
11	88 (86,6±3,9)	85 (82,8±6,8)	79,5 (81,8±5,2)	66 (63,6±12,0)	52 (33,3±15,2)	45,5 (36,2±15,3)	66 (58,2±8,2)
12	90,5 (91,8±2,8)	93,5 (90,4±2,2)	81 (88,2±3,0)	48 (78,0±6,4)	43,5 (49,4±12,6)	50 (49,4±11,9)	63 (70,0±5,0)
13	91 (88,7±4,3)	89,5 (85,5±4,9)	85 (85,0±5,2)	68 (65,3±10,6)	61,5 (44,1±11,4)	74 (34,2±16,7)	76 (61,3±7,1)
14	91,5 (93±1,7)	92,5 (91,0±3,6)	72,5 (87,7±4,7)	24 (83,2±11,1)	2,5 (63,5±10,6)	14,5 (59,0±14,7)	41 (75,7±7,2)

Tablo 13: Denge Organizasyon Testi Verileri. COND 1: Platform ve görsel çevre hareketsiz, gözler açık. COND 2: Platform ve görsel çevre hareketsiz, gözler kapalı. COND 3: Platform sabit, görsel çevre hareketli, gözler açık. COND 4: Platform hareketli, görsel çevre sabit, gözler açık. COND 5: Platform hareketli, görsel çevre sabit, gözler kapalı. COND 6: Platform hareketli, görsel çevre hareketli, gözler açık. COMPOSITE: Bileşik denge skoru. Parantez içerisinde verilen değerler yaşına göre normatif değer aralığını belirtmektedir.

Yaşlarına göre normatif değerlerle karşılaştırıldığı zaman durum 1 için hastaların %92.3'ü normal, %7.7'si düşük; durum 2 için %69.2 normal, %30.8'i düşük; durum 3 için %76.9'u normal, %23.1'i düşük; durum 4 için %69.2'si normal, %30.8'i düşük; durum 5 için %76.9'u normal, %23.1'i düşük; durum 6 için %84.6'sı normal, %15.4'ü düşük puanlar elde etmişlerdir. Bileşik denge skorları vizüel, vestibüler ve somatosensörial sistemin koordinasyon becerisini özetleyen ve düşme riski için prediktif değer taşıyan faktördür. Bileşik denge skorlarına bakıldığı zaman hastaların %69.2'si normal, %30.8'i düşük değerler sergilemiştir.

MPS tip IV ve tip VI grupları kendi arasında bileşik denge skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.22$).

4.6 Ses Değerlendirmeleri Sonuçları

4.6.1 Akustik Analiz Sonuçları

Teste koopere olan bireylerin akustik analiz parametreleri incelenmiştir. Akustik analiz parametreleri yaşa duyarlı olduğu için bireylerin sonuçları normatif değerleri ile karşılaştırılmıştır. Katılımcı sayısının az olması ve cinsiyet özelliklerinin sesi etkileyici yaşta olmamaları nedeniyle veriler cinsiyete göre sınıflandırılmamıştır. F_0 parametresi normatif yaş değerlerine göre %58.8 hastada normal, %41.2 hastada düşük; Jitter parametresi %88.2 hastada normal, %11.8 hastada düşük; Shimmer parametresi %82.4 hastada normal, %17.6 hastada düşük; NHR parametresi %94.1 hastada normal, %5.9 hastada düşük; VTI parametresi %88.2 hastada normal, %11.8 hastada düşük; Maksimum Fonasyon Süresi %66.7 hastada normal, %33.3 hastada düşük; s/z oranı %77.8 hastada normal, %22.2 hastada düşük değerlerde bulunmuştur.

Hasta No. YAŞ	F0	JITTER	SHIMMER	NHR	VTI	MAX /a/	s/z
1 4y11ay	245.440 (284,29±25,26)	2.065 (1,94±1,12)	7.858 (6,37±2,65)	0,224 (0,18±0,08)	0,037 (0,77±0,11)	8 (6,02±1,77)	1 (0,97±0,17)
2 9y	251.314 (260,64±13,91)	2.209 (1,40±0,62)	6.404 (4,52±2,18)	0,188 (0,13±0,03)	0,103 (0,04±0,02)	10,79 (8,05±1,98)	0,86 (0,95±0,15)
3 15y	243 (156,87±15,67)	0,361 (1,15±0,49)	1.219 (3,62±1,12)	0,104 (0,15±0,02)	8 (0,04±0,01)	8 (9,22±2,33)	0,8 (0,99±0,15)
4 11y	253 (256,30±23,51)	4.582 (1,23±0,52)	11.007 (4,45±1,54)	0,337 (0,13±0,02)	4 (0,04±0,01)	3,6 (9,22±2,33)	1 (0,99±0,15)
5 13y	212.957 (248,16±9,28)	1.444 (1,30±0,80)	2.920 (4,18±1,66)	0,156 (0,13±0,02)	3 (0,03±0,01)	3,3 (9,05±2,02)	0,72 (0,99±0,15)
6 13y	210.555 (216,41±11,58)	1.222 (1,18±0,51)	3.850 (4,00±0,91)	0,164 (0,13±0,01)	0,038 (0,04±0,01)		
7 10y6ay	222.629 (271,02±14,12)	0,393 (1,14±0,46)	1.824 (4,51±0,77)	0,117 (0,15±0,06)	0,051 (0,05±0,02)	9,69 (9,05±2,02)	0,6 (1,01±0,17)
8 6y6ay	254.029 (272,34±39,93)	0,671 (1,10±0,66)	3.706 (4,42±2,33)	0,128 (0,14±0,02)	0,066 (0,05±0,03)	7,6 (6,02±1,77)	
9 10y	201.151 (275,00±19,09)	0,598 (1,31±0,88)	1.765 (4,04±1,56)	0,102 (0,13±0,02)	0,041 (0,03±0,01)	6,6 (9,05±2,02)	
10 6y	267.634 (278,11±30,99)	2.551 (1,28±0,50)	9.171 (5,79±1,81)	0,206 (0,14±0,02)	0,066 (0,05±0,03)	5 (6,22±1,99)	1,02 (0,96±0,15)
11 7y6ay	300.963 (306,48±42,84)	1.538 (1,16±0,68)	6.752 (4,18±1,52)	0,202 (0,14±0,02)	0,05 (0,03±0,01)		
12 4y10ay	308.801 (284,29±25,26)	1,812 (1,94±1,12)	6.404 (6,37±2,65)	0,881 (0,18±0,08)	0,04 (0,77±0,11)		
13 10y3ay	210,98 (259,47±17,55)	1,917 (1,26±0,66)	8,367 (4,63±1,06)	0,198 (0,14±0,02)	0,085 (0,04±0,01)	5,5 (9,22±2,33)	1,41 (0,99±0,15)
14 13y8ay	280,588 (156,87±15,67)	0,801 (1,15±0,49)	2,497 (3,62±1,12)	0,13 (0,15±0,02)	0,054 (0,04±0,01)		
15 8y5ay	237,217 (286,46±32,30)	0,992 (1,16±0,55)	3,037 (4,93±2,54)	0,145 (0,14±0,03)	0,028 (0,08±0,09)	8,45 (8,05±1,98)	
16 7y3ay	213,247 (272,34±39,93)	0,627 (1,10±0,66)	2,697 (4,42±2,33)	0,135 (0,14±0,02)	0,054 (0,05±0,03)	8,48 (8,05±1,98)	0,9 (0,95±0,15)
17 3y4ay	288,835 (302,54±29,91)	3,096 (1,38±0,62)	5,962 (4,89±2,13)	0,206 (0,14±0,02)	0,125 (0,08±0,08)		

Tablo 14: Akustik Analiz Verileri. Parantez içerisinde verilen değerler yaşına göre normatif değer aralığını belirtmektedir.

MPS tip IV ve tip VI grupları kendi arasında fundamental frekans değerleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.71$).

Laringeal yapılarda ödem ile fundamental frekans değerleri arasında inceleme yapıldığında 4 grup arasında anlamlı fark gözlenememiştir ($p=0.4$).

Tonsillektomi ve adenoidektomi ameliyatı geçirmiş olan hasta grubu ile ameliyat olmamış hasta grubu maksimum fonasyon süresi açısından karşılaştırılmıştır. Ameliyat geçiren hastaların maksimum fonasyon süresinde uzama olduğu görülmüştür. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tonsillektomi grubu için $p=0.72$; adenoidektomi grubu için $p=0.82$).

4.6.2 Pediatrik Ses Handikap İndeksi ve GRBAS Bulguları

Ses handikap indeks puanları toplam indeks skorları olarak verilmiştir. Ortalama pediatrik ses handikap indeksi $21.3(\pm 19.4)$ (min=0, maks=79.0) olarak bulunmuştur. Türk Pediatrik Ses Handikap İndeksinin güvenilirlik çalışmasında ortalama değerlerin $8.6(\pm 12.4)$ olduğunu düşünecek olursak yüksek indeks skorlarına göre hastaların algısal değerlendirilmesinde disfonik olduğunu söylemek mümkündür.

Laringeal yapılardaki ödemle pediatrik ses handikap indeksi arasındaki istatistiksel incelemede laringeal yapılardaki ödemin pediatrik ses handikap indeksini etkilemediği gözlemlenmiştir ($p=0.2$).

Hastaların GRBAS ölçeğinde sadece G parametresi değerlendirilmiştir. GRBAS ölçeği subjektif değerlendirme yöntemi olup klinisyene göre tüm özellikleriyle ses kalitesi (grade of voice disorder) hakkında fikir vermektedir. G parametresi ortalama $0.69(\pm 0.63)$ (min=0, maks=2) olarak bulunmuştur.



5. TARTIŞMA

Mukopolisakkaridozlar hücre içi glikozaminoglikan metabolizmasında rol alan spesifik enzimlerin eksikliği sonucunda oluşan kalıtsal lizozomal depo hastalıkları grubudur. Hastalık fasiyal dismorfizm, büyüme gelişme geriliği, iskelet ve eklem displazileri ile karakterize olup klinik progresyonlarının durumuna göre erken yaşlarda ölümle sonuçlanabilmektedir[41, 87]. Hastaların KBB açısından önemli olan obstrüktif uyku apnesi, adenotonsiller hipertrofi, larinks ve trakea anomalilerine bağlı üst solunum yolu obstrüksiyonları, rekürren efüzyonlu otitler ve işitme kayıpları, konuşma bozuklukları, temporomandibuler eklem bozuklukları önemli ölçüde morbiditeye ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Hastalığın 7 subtipinin olması, genel insidansının düşük olması (3.4-4/10.000) hastalara yönelik geniş seriler içeren çalışmaların oluşturulmasında zorluklar oluşturmaktadır. KBB hekimlerinin MPS'li hastaya yaklaşımlarına yol gösterici az sayıda yayın bulunmaktadır.

MPS'li hastalarda solunum ve ses belirtilerinin üst hava yolunda biriken glikozaminoglikan depozitlerinin sonucunda olduğu düşünülmektedir. Larinks ve vokal trakt anomalileri bu hastalarda sıklıkla rapor edilmektedir[7, 88]. Üst hava yolu obstrüksiyonu ve obstrüktif uyku apnesi toraks deformitesi ve trakeal distorsiyonlarla birlikte kısa spinal ölçüye ve de çoğunlukla total hava yolu kollapsına neden olmaktadır[1, 7, 89]. Birlikte ele alındığı zaman bu anomaliler hem hava yolu[1, 14, 32, 66], hem de ses ve konuşma bozukluklarına zemin hazırlamaktadırlar[1, 90]. MPS hastalarında işitme sorunları, larinks ve üst solunum traktında mekanik değişikliklerin yol açtığı konuşma bozuklukları hastalarda depresyon, izolasyon ve tedavi sürecinde isteksizliğe yol açmaktadır[91].

Larinks ve vokal trakt anomalileri mukopolisakkaridoz hastalarında sık görülmektedir. Bulgular arasında geniş dudak, dil, valleküla, laringeal vestibül, posterior larinks mukozası, ventrikül ve gerçek vokal kord ödemi sayılabilir.

Nakarar ve arkadaşlarının 44 hastaya (MPS tip I, II ve VI) standart protokolle uyguladıkları incelemede diadokinetik hızın sağlıklı bireylere göre daha yavaş ve irregüler, VOT değerinin kısa ve hastaların boğuk sesli olduğunu tesbit etmiştir[13]. Çalışmamızda konuşmanın akustik olarak incelenmesinde elde edilen düşük VOT değerleri bu bulguları desteklemektedir. Hava yolundaki değişikliklerin vokal traktta da değişikliklere yol açabileceği, bu nedenle akustik parametreleri etkileyebileceği düşünülmüştür.

Szklanny ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 13 MPS tip IVA (Morquio A) hastası değerlendirilmiştir. Akustik analiz parametrelerine göre erkek Morquio A hastalarında F₀, NAQ, PS değerlerinin daha düşük olduğu ve sonuç olarak bütün hastalarının disfoni tanısı aldığını belirtmişlerdir[1]. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların %41.2'sinde F₀ değerlerinin düşük olduğu

görülmüştür. Kısıtlı hasta sayısı nedeniyle erkek/kadın oranlarının dağılımını belirlemek için daha geniş sayıda hasta grubunun incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca Morquio ve Maroteaux-Lamy hastalarının F₀ fundamental frekans değerleri karşılaştırılmıştır. İki grubun arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

19 Pompe hastasına yönelik yapılan çalışma sonucunda elektrolottografik ve akustik analiz metodlarının laringoskopik muayeneye göre daha sensitif, tekrarlanabilir ve daha elverişli olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle MPS gibi atlantoaksiyel sublüksasyon riski taşıyan ve fiberoptik muayenenin zor olacağı hastalarda akustik analiz yöntemleri klinik önem arz etmektedir[14, 92]. Uygulama kolaylığı açısından akustik analiz incelemelerinin özellikle fiberoptik muayenenin zor olduğu ağır tutulumu olan hastalarda bu hastalarda kıymetli veriler sunacağını düşünmekteyiz.

Bütün yaş gruplarına ait Morquio hastalarının dahil edildiği çalışmada Harmatz ve arkadaşları respiratuvar fonksiyonların idrar keratan sülfatı ile ters orantılı olduğunu göstermiştir[93]. Azalmış respiratuvar fonksiyonların sadece akciğer volümünün azalması ile değil, diafram hareketleri ve sınırlı göğüs duvarı kompliyansından da etkilendiğini düşünecek olursak[93, 94] hasta sayısı daha fazla olan randomize kontrollü çalışmalarda aerodinamik ölçümler yapılarak respiratuvar fonksiyonlar ve ses kalitesinin ilişkisi araştırılabilir.

Kevin K. Ohlemiller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre MPS tip 7'li kobaylar belirgin vestibüler fonksiyon bozukluğu göstermemektedirler. Fakat histopatolojik olarak incelendiği zaman Reissner membranındaki lizozomal birikimler ile vestibüler labirenti döşeyen endotel ve mezotelyal hücrelerde aynı patoloji gözlemlenmiştir[10].

MPS hastalarının vestibüler ve denge fonksiyonlarının etkilenme düzeyini daha iyi anlamak için hastaların Bilgisayarlı Dinamik Posturografi (BDP) verileri incelenmiştir. Ancak literatüre bakıldığında MPS hastaları ile ilgili Denge Organizasyon Testi ve Bilgisayarlı Dinamik Posturografi ile yapılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yüzden çalışmamızın bu konuda literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Duyu organizasyon testleri incelenen hastaların verileri ile yaşına göre normatif değerler arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca kendi aralarında karşılaştırılan Morquio ve Morateaux-Lamy grubu arasında bileşik denge skorları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda %30.8 hastanın bileşik denge skorlarının düşük değerlerde olduğu görülmektedir. Bu da MPS hastalığının vestibüler ve denge fonksiyonları üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında vestibüler fonksiyon bozukluğu görülmemekle beraber histopatolojik incelemelerde hem koklea hemde vestibüler labirentte lizozomal birikimler gözlemlenmiştir[95]. Fakat literatürde klinik düzeyde vestibüler fonksiyon bozukluğu ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Enzim replasman tedavilerinin vestibüler fonksiyonlar üzerine olumlu etkisinin de

olabileceğini göz önünde bulundurarak bu konuda fazla sayıda kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu kanaatindeyiz.

MPS hastaları çoğu zaman işitme kaybı sorunu yaşamaktadırlar. Bu sorun çoğunlukla iletim tipi natüründe ve tekrarlayan efüzyonlu otitis media ve kronik otite bağlı gelişmektedir[2, 3, 12, 15, 16, 96-98]. Miringotomi ve tüp tatbiki bu sorun için çözüm gibi gözükse de progresif sensörinöral işitme kaybı uzun vadede gözden kaçabilmektedir. Shin K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yapılan histopatolojik incelemelerde Reissner membranının endotelyal ve mezotelyal hücrelerinde, spiral limbus ve koklear kapsülde sitoplazmik vakuolizasyon ve belirgin makrofaj infiltrasyonu görülmüştür[95].

MPS tip I (Hurler) sendromlu 11 temporal kemiğin ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucunda varılan sonuca göre normale göre azalmış koklear tüy hücreleri MPS hastalarında işitme kaybının sensörinöral komponentini oluşturuyor olabilir[95].

MPS'li hastalarda ileti tipi işitme kaybı çoğu zaman tekrarlayan efüzyonlu otitis media ile ilişkilendirilmektedir. Fakat miringotomi ve tüp tatbiki sonrasında düzelme görülmeyen hastalarda sorunun sadece efüzyonla ilişkilendirilmesinin doğru olmadığı aşikardır. İnkomplet pnömatizasyon veya ossiküler malformasyonların çoğunlukla eşlik ettiği MPS hastalarında miringotomi ve tüp tatbiki yeterli olamamaktadır[99]. Her ne kadar işitme kaybında iletim komponenti faktörü ortadan kaldırılrsa da en başından beri veya uzun vadede hastalar sensörinöral işitme kaybı da yaşamaktadırlar. Ayrıca hastalığın progresif seyrinden dolayı işitme eşiklerinin yaşla beraber yükselmesi tedavi protokollerinde düzenlemeler gerektiğini göstermektedir[100]. Hayvan çalışmalarında yapılan iç kulağın histopatolojik değerlendirilmesinde glikozaminoglikanların otik kapsül içerisinde birikiminin ve makrofaj infiltrasyonunun işitmeyi sensörinöral düzeyde etkileyebileceği sonucunda varılmıştır[95, 100]. Fakat rekombinant Enzim Replasman Tedavisi, Kemik İliği Transplantasyonu gibi tedavi seçeneklerinin sensörinöral işitme kaybı üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar çok kısıtlıdır. Çalışmamızda ERT almakta olan hastalarda sensörinöral işitme kaybının yüksek olması da bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir[95].

Normal popülasyonda vestibüler sorunlar serebrovasküler hastalıklar, B12 vitamin eksikliği, demans, Parkinson, diyabetik nöropati, santral sinir sistemi ve serebral düzeyde dejenerasyonların akla gelmesi gerekmektedir. MPS hastalarında nörolojik tutulum ilerledikçe sık düşmeler görülebilmektedir. DOT testi sonucu bozuk olan hastaların genel durumuna ek morbiditeler eklenebilmektedir. Bu da hastalarda düşme korkusu ve fonksiyonel durumlarını olumsuz etkilemektedir. Dinamik postural kontrollerin sonucunda dengesizliğin erken dönemde saptanması, rehabilitasyon ve gerekirse çevre düzenleme önlemleri alınarak hayat kalitesinde artışa neden olunabilir.

Genel olarak değerlendirdiğimizde Pediatri, Kulak Burun Boğaz, Dil ve Konuşma terapisti ve uzman odyoloğun multidisipliner takibi hastanın iletişim becerileri ve hayat kalitesi açısından önem arz etmektedir[99].

Çalışmamızın MPS hastalığının vestibüler sisteme ve akustik ses analizi parametrelerine etkisi konusunda kısıtlı sayıda olan literatür çalışmalarına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu konularda hasta sayısının daha fazla olduğu prospektif randomize epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MPS hastalarında %66.6 oranında işitme patolojisi gözlemlenmiştir. Bu hastaların erken dönemde tanınması ve tedavisi KBB hekimlerinin odyologlarla işbirliği içerisinde olması ile mümkün hale gelmektedir.
2. Akustik ses analizi verilerine dayanarak bireylerin %41.2'sinde F_0 fundamental frekans değerlerinin düşük olduğu görülmüştür. Yaşa ve cinsiyete göre değişen bu parametre vokal kas kütlesinin artması, kord patolojilerinde kütle ve katılık özelliklerinin değişimi nedeniyle de etkilenebilir. Daha fazla birey sayısının olduğu ve histopatolojik incelemelerin yapıldığı çalışmalar bu etkilenmeyi açıklamak için yararlı olacaktır.
3. MPS tip IV ve tip VI hasta gruplarının fundamental frekans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.
4. Tonsillektomi ve adenoidektomi ameliyatları geçirmiş hastaların maksimum fonasyon süresinde artış gözlenmiştir. Fakat fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Gruplarının kısıtlı sayıda hasta içermesi nedeniyle daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.
5. Ses kalitesinin aerodinamik özelliklerinin incelenmesi ileriki çalışmalarda yapılabilir.
6. Denge organizasyon testinde vizüel, vestibüler ve somatosensörial sistemin koordinasyon becerisini özetleyen ve düşme riski için prediktif değer taşıyan bileşik denge skorları incelendiğinde MPS hastalarının %69.2'si normal, %30.8'i düşük değerler sergilemiştir. Bu da MPS hastalarında vestibüler sistemin etkilenebileceği konusunda klinisyen için uyarıcı olmalıdır.
7. MPS tip IV ve tip VI hasta gruplarının bileşik denge skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Szklanny, K., R. Gubrynowicz, and A. Tylki-Szymanska, *Voice alterations in patients with Morquio A syndrome*. J Appl Genet, 2018. **59**(1): p. 73-80.
2. Wold, S.M., et al., *Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010. **74**(1): p. 27-31.
3. Gonuldas, B., et al., *Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014. **78**(6): p. 944-9.
4. Costa-Motta, F.M., et al., *A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity*. Hum Hered, 2014. **77**(1-4): p. 189-96.
5. Laradi, S., et al., *Mucopolysaccharidosis I: Alpha-L-Iduronidase mutations in three Tunisian families*. J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(6): p. 1019-26.
6. Baehner, F., et al., *Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany*. J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(6): p. 1011-7.
7. Walker, R.W., et al., *Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses*. Paediatr Anaesth, 2003. **13**(5): p. 441-7.
8. Martins, A.M., et al., *Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I*. J Pediatr, 2009. **155**(4 Suppl): p. S32-46.
9. Berry, C.L., et al., *Pathology of the ear in murine mucopolysaccharidosis type VII. Morphologic correlates of hearing loss*. Lab Invest, 1994. **71**(3): p. 438-45.
10. Ohlemiller, K.K., et al., *Inner ear pathology in the mucopolysaccharidosis VII mouse*. Hear Res, 2002. **169**(1-2): p. 69-84.

11. Vairo, F., et al., *Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI*. Appl Clin Genet, 2015. **8**: p. 245-55.
12. Hendriksz, C.J., et al., *Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA*. Mol Genet Metab, 2013. **110**(1-2): p. 54-64.
13. Nakarat, T., et al., *Alterations in speech and voice in patients with mucopolysaccharidoses*. Logoped Phoniatr Vocol, 2014. **39**(1): p. 30-7.
14. Yeung, A.H., et al., *Airway management in children with mucopolysaccharidoses*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **135**(1): p. 73-9.
15. Gokdogan, C., et al., *Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis*. Braz J Otorhinolaryngol, 2016. **82**(3): p. 281-4.
16. Santos, S., et al., *[Hearing loss and airway problems in children with mucopolysaccharidoses]*. Acta Otorrinolaringol Esp, 2011. **62**(6): p. 411-7.
17. Meikle, P.J., et al., *Prevalence of lysosomal storage disorders*. JAMA, 1999. **281**(3): p. 249-54.
18. Ruckenstein, M.J., et al., *The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review*. J Otolaryngol, 1991. **20**(3): p. 177-83.
19. Walker, R.W., et al., *Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children*. Anaesthesia, 1994. **49**(12): p. 1078-84.
20. Ferreira, C.R. and W.A. Gahl, *Lysosomal storage diseases*. Transl Sci Rare Dis, 2017. **2**(1-2): p. 1-71.
21. Campos, D. and M. Monaga, *Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms*. Metab Brain Dis, 2012. **27**(2): p. 121-9.
22. Scarpa, M., *Mucopolysaccharidosis Type II*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
23. Muenzer, J., et al., *Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS)*. Orphanet J Rare Dis, 2017. **12**(1): p. 161.

24. Bodamer, O.A., R. Giugliani, and T. Wood, *The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape*. Mol Genet Metab, 2014. **113**(1-2): p. 34-41.
25. Montano, A.M., et al., *Effect of 'attenuated' mutations in mucopolysaccharidosis IVA on molecular phenotypes of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase*. J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(5): p. 758-67.
26. Tessitore, A., M. Pirozzi, and A. Auricchio, *Abnormal autophagy, ubiquitination, inflammation and apoptosis are dependent upon lysosomal storage and are useful biomarkers of mucopolysaccharidosis VI*. Pathogenetics, 2009. **2**(1): p. 4.
27. Tomatsu, S., et al., *Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome)*. Hum Mutat, 2009. **30**(4): p. 511-9.
28. Kroepfl, T., et al., *The frequency of common mutations among patients with mucopolysaccharidosis types I, II and IIIA diagnosed in Austria over the last 17 years*. Clin Genet, 2001. **60**(5): p. 393-4.
29. Triggs-Raine, B., et al., *Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(11): p. 6296-300.
30. Kiykim, E., et al., *Screening Mucopolysaccharidosis Type IX in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis*. JIMD Rep, 2016. **25**: p. 21-24.
31. Bruni, S., C. Lavery, and A. Broomfield, *The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences*. Mol Genet Metab Rep, 2016. **8**: p. 67-73.
32. Nashed, A., et al., *Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis*. J Inherit Metab Dis, 2009. **32**(4): p. 544-50.
33. Moore, D., et al., *The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**: p. 24.

34. Clarke, L.A., et al., *Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I*. *Pediatrics*, 2009. **123**(1): p. 229-40.
35. Wraith, J.E., et al., *Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy*. *Eur J Pediatr*, 2008. **167**(3): p. 267-77.
36. Gilkes, J.A. and C.D. Heldermon, *Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome)- disease presentation and experimental therapies*. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2014. **12 Suppl 1**: p. 133-40.
37. Northover, H., R.A. Cowie, and J.E. Wraith, *Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review*. *J Inherit Metab Dis*, 1996. **19**(3): p. 357-65.
38. Mangas, M., et al., *Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type IIIB in Portugal: evidence of a single origin for a common mutation (R234C) in the Iberian Peninsula*. *Clin Genet*, 2008. **73**(3): p. 251-6.
39. Giugliani, R., et al., *[Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: recommendations from a group of Brazilian F experts]*. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2010. **56**(3): p. 271-7.
40. Valayannopoulos, V., et al., *Mucopolysaccharidosis VI*. *Orphanet J Rare Dis*, 2010. **5**: p. 5.
41. Muenzer, J., *Overview of the mucopolysaccharidoses*. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. **50 Suppl 5**: p. v4-12.
42. Venkat-Raman, N., N.J. Sebire, and K.W. Murphy, *Recurrent fetal hydrops due to mucopolysaccharidoses type VII*. *Fetal Diagn Ther*, 2006. **21**(3): p. 250-4.
43. Metcalf, J.A., et al., *Mechanism of shortened bones in mucopolysaccharidosis VII*. *Mol Genet Metab*, 2009. **97**(3): p. 202-11.
44. Lehman, T.J., et al., *Diagnosis of the mucopolysaccharidoses*. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. **50 Suppl 5**: p. v41-8.
45. Mahalingam, K., et al., *Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives*. *Indian J Pediatr*, 2004. **71**(1): p. 29-32.

46. Gallegos-Arreola, M.P., et al., *Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with mucopolysaccharidoses*. Arch Med Res, 2000. **31**(5): p. 505-10.
47. Piraud, M., et al., *Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: a study of 2,000 urine samples*. Clin Chim Acta, 1993. **221**(1-2): p. 171-81.
48. Muenzer, J., et al., *Multidisciplinary management of Hunter syndrome*. Pediatrics, 2009. **124**(6): p. e1228-39.
49. Muenzer, J., et al., *Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. 19-29.
50. Karageorgos, L., et al., *Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients*. Hum Mutat, 2007. **28**(9): p. 897-903.
51. Tomatsu, S., et al., *Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A)*. Hum Mutat, 2005. **26**(6): p. 500-12.
52. Muenzer, J., et al., *Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome*. Genet Med, 2011. **13**(2): p. 95-101.
53. Aldenhoven, M., J.J. Boelens, and T.J. de Koning, *The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2008. **14**(5): p. 485-98.
54. Randall, D.R., et al., *Heparin cofactor II-thrombin complex: a biomarker of MPS disease*. Mol Genet Metab, 2008. **94**(4): p. 456-61.
55. Langford-Smith, K.J., et al., *Heparin cofactor II-thrombin complex and dermatan sulphate:chondroitin sulphate ratio are biomarkers of short- and long-term treatment effects in mucopolysaccharide diseases*. J Inher Metab Dis, 2011. **34**(2): p. 499-508.
56. Church, H., et al., *Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease*. Bone Marrow Transplant, 2007. **39**(4): p. 207-10.

57. Beesley, C.E., et al., *Discovery of a new biomarker for the mucopolysaccharidoses (MPS), dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV; CD26), by SELDI-TOF mass spectrometry.* Mol Genet Metab, 2009. **96**(4): p. 218-24.
58. Papsin, B.C., et al., *Otologic and laryngologic manifestations of mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation.* Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **118**(1): p. 30-6.
59. Vellodi, A., et al., *Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres.* Arch Dis Child, 1997. **76**(2): p. 92-9.
60. Rovelli, A.M., *The controversial and changing role of haematopoietic cell transplantation for lysosomal storage disorders: an update.* Bone Marrow Transplant, 2008. **41 Suppl 2**: p. S87-9.
61. Kakkis, E.D., et al., *Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I.* N Engl J Med, 2001. **344**(3): p. 182-8.
62. Regier, D.S. and P. Tanpaiboon, *Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA.* Appl Clin Genet, 2016. **9**: p. 67-74.
63. Rodriguez-Lopez, A., et al., *Recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) produced in the methylotrophic yeast Pichia pastoris.* Sci Rep, 2016. **6**: p. 29329.
64. Hendriksz, C.J., et al., *Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study.* J Inherit Metab Dis, 2014. **37**(6): p. 979-90.
65. Wraith, J.E., *The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I.* Expert Opin Pharmacother, 2005. **6**(3): p. 489-506.
66. Giugliani, R., P. Harmatz, and J.E. Wraith, *Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI.* Pediatrics, 2007. **120**(2): p. 405-18.
67. Simmons, M.A., et al., *Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005. **69**(5): p. 589-95.

68. Santamaria, F., et al., *Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings*. J Inher Metab Dis, 2007. **30**(5): p. 743-9.
69. Hirschberg, J., et al., *Voice disorders in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1995. **32 Suppl**: p. S109-25.
70. de Labio, R.B., et al., *Consequences of chronic nasal obstruction on the laryngeal mucosa and voice quality of 4- to 12-year-old children*. J Voice, 2012. **26**(4): p. 488-92.
71. Martins, R.H., et al., *Dysphonia in children*. J Voice, 2012. **26**(5): p. 674 e17-20.
72. Rullo, R., et al., *Speech assessment in cleft palate patients: a descriptive study*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009. **73**(5): p. 641-4.
73. Shah, R.K., et al., *Pediatric vocal nodules: correlation with perceptual voice analysis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005. **69**(7): p. 903-9.
74. Martins, R.H., M.F. Santana, and E.L. Tavares, *Vocal cysts: clinical, endoscopic, and surgical aspects*. J Voice, 2011. **25**(1): p. 107-10.
75. Martins, R.H., et al., *Clinical practice: vocal nodules in dysphonic children*. Eur J Pediatr, 2013. **172**(9): p. 1161-5.
76. Carroll, L.M., P. Mudd, and K.B. Zur, *Severity of voice handicap in children diagnosed with elevated lesions*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2013. **149**(4): p. 628-32.
77. Schindler, A., et al., *Adaptation and validation of the Italian Pediatric Voice Handicap Index*. Folia Phoniater Logop, 2011. **63**(1): p. 9-14.
78. Zelcer, S., et al., *Multidimensional voice program analysis (MDVP) and the diagnosis of pediatric vocal cord dysfunction*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002. **88**(6): p. 601-8.
79. Peterson, E.A., et al., *Toward validation of the cepstral spectral index of dysphonia (CSID) as an objective treatment outcomes measure*. J Voice, 2013. **27**(4): p. 401-10.
80. Carlson, E. and D. Miller, *Aspects of voice quality: display, measurement and therapy*. Int J Lang Commun Disord, 1998. **33 Suppl**: p. 304-9.

81. Zraick, R.I., et al., *Establishing validity of the Consensus Auditory-Perceptual Evaluation of Voice (CAPE-V)*. Am J Speech Lang Pathol, 2011. **20**(1): p. 14-22.
82. Awan, S.N., et al., *Quantifying dysphonia severity using a spectral/cepstral-based acoustic index: Comparisons with auditory-perceptual judgements from the CAPE-V*. Clin Linguist Phon, 2010. **24**(9): p. 742-58.
83. Watts, C.R. and S.N. Awan, *Use of spectral/cepstral analyses for differentiating normal from hypofunctional voices in sustained vowel and continuous speech contexts*. J Speech Lang Hear Res, 2011. **54**(6): p. 1525-37.
84. J, K., *Handbook of Clinical Audiology*. 5 ed. 2002: Lipinkott Williams & Wilkins.
85. Tadihan Özkan, E., Tüzüner, A., Demirhan, E., Topbaş, S., *Reliability and validity of the Turkish pediatric voice handicap index*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2015.
86. Tavares, E.L., et al., *Epidemiological study of dysphonia in 4-12 year-old children*. Braz J Otorhinolaryngol, 2011. **77**(6): p. 736-46.
87. Escolar, M.L., et al., *Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders*. Mol Genet Metab, 2017. **122S**: p. 35-40.
88. Harmatz, P.R., et al., *Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome*. Mol Genet Metab, 2015. **114**(2): p. 186-94.
89. Pelley, C.J., J. Kwo, and D.R. Hess, *Tracheomalacia in an adult with respiratory failure and Morquio syndrome*. Respir Care, 2007. **52**(3): p. 278-82.
90. Hendriksz, C.J., et al., *Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey*. Orphanet J Rare Dis, 2014. **9**: p. 32.
91. Mitchell, J., et al., *Unique medical issues in adult patients with mucopolysaccharidoses*. Eur J Intern Med, 2016. **34**: p. 2-10.
92. Szklanny, K., et al., *Analysis of voice quality in patients with late-onset Pompe disease*. Orphanet J Rare Dis, 2016. **11**(1): p. 99.

93. Harmatz, P., et al., *The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects*. Mol Genet Metab, 2013. **109**(1): p. 54-61.
94. Buhain, W.J., G. Rammohan, and H.W. Berger, *Pulmonary function in Morquio's disease: A study of two siblings*. Chest, 1975. **68**(1): p. 41-5.
95. Kariya, S., et al., *Inner ear changes in mucopolysaccharidosis type I/Hurler syndrome*. Otol Neurotol, 2012. **33**(8): p. 1323-7.
96. Ariana Braga Gomes, R.G.P., Trissia Maria Farah Vassoler, Lauro Joao Alcanlara, Elise Zimmermann, Mara Lucia Schmitz Ferreira Santos, *Audiologic Evaluation of Patients with Mucopolysaccharidosis at a Pediatric Hospital*. Intl Arch Otorhinolaryngol, 2011. **15**(2): p. 203-207.
97. Lin, H.Y., et al., *Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses*. Mol Genet Metab, 2014. **111**(4): p. 533-8.
98. Keilmann, A., et al., *Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS - the Hunter Outcome Survey*. J Inherit Metab Dis, 2012. **35**(2): p. 343-53.
99. Hayes, E., R. Babin, and C. Platz, *The otologic manifestations of mucopolysaccharidoses*. Am J Otol, 1980. **2**(2): p. 65-9.
100. Schachern, P.A., et al., *Age-related functional and histopathological changes of the ear in the MPS I mouse*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2007. **71**(2): p. 197-203.