

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**



**FABRY HASTALARINDA VESTİBÜLER FONKSİYONUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MERT MUTAF**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2021**



**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**



**FABRY HASTALARINDA VESTİBÜLER FONKSİYONUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MERT MUTAF**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi MEHMET AKİF DÜNDAR**

**KONYA, 2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, tezimin hazırlanması sürecinde de katkılarını esirgememiş olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif Dündar'a,

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Hamdi Arbağ'a, Prof. Dr. Çağatay Han Ülkü'ye, Doç. Dr. Mehmet Akif Eryılmaz'a, Doç. Dr. Mitat Arıçıl'e ve Dr. Öğr. Üyesi Fakih Cihat Eravcı'ya şükran ve saygılarımı sunarım.

Klinikte beraber çalışmaktan mutlu olduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşirelere ve klinik personeline teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca sevgi ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen eşim Hatice Elif Mutaf'a, kızım Doğa Mutaf'a ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2021

Dr. Mert Mutaf

## ÖZET

### FABRY HASTALARINDA VESTİBÜLER FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ MERT MUTAF, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2021

**Amaç:** Fabry hastalığı, ikinci en sık görülen lizozomal depo bozukluğudur. Literatürde bu hastalıkla ilgili çok sayıda işitme fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışma bulunmasına rağmen denge fonksiyonları ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu çalışmada, Fabry hastalarında vestibüler fonksiyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 13 Fabry hastası ve yaş-cinsiyet uyumlu 14 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Her iki gruba otoskopik muayene ve vestibüler sistem muayenesi ile birlikte Videonistagmografi(VNG), Video Head Impulse Test(v-HIT), Postürografi testleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen Fabry hastalarının 7'si (%53.8) kadın ve 6'sı (%46.1) erkekti. Kontrol grubunun ise 5'i (%35.7) kadın, 9'u (%64.2) erkekti. Postürografi testinde bütün skorlarda kontrol grubunun skorları hastaların skorlarından daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Kalorik testte 13 kişilik hasta grubundan 7 kişide (%53) vestibüler hipofonksiyon tespit edilirken, kontrol grubunda kanal parezesi saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Hasta ve kontrol grupları arasında anterior, lateral ve posterior kanallar kazanç oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.5666$ ).

**Sonuç:** Fabry hastalarında vestibüler tutulum olabileceği, bu nedenle hastaların tedavi ve izlem sürecinde denge sistemlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** VNG, Fabry hastalığı, Vestibüler, Denge, Postürografi, v-HIT

## ABSTRACT

### THE ASSESSMENT OF VESTIBULAR FUNCTION IN FABRY PATIENTS MERT MUTAF, DISSERTATION, KONYA, 2021

**Objective:** Fabry disease is the second most common lysosomal storage disorder. Although there are many studies evaluating hearing functions related to this disease in the literature, there are few publications on balance functions. In this study, it was aimed to evaluate vestibular function in Fabry patients.

**Methods:** Thirteen Fabry patients and 14 age-sex matched healthy controls were included in the study. Videonystagmography (VNG), Video Head Impulse Test (v-HIT), Posturography tests were performed together with otoscopic examination and vestibular system examination in both groups.

**Results:** Of the Fabry patients included in the study, 7 (53.8%) were female and 6 (46.1%) were male. In the control group, 5 (35.7%) were female and 9 (64.2%) were male. Although the scores of the control group were higher than the scores of the patients in all scores in the posturography test, no statistically significant difference was found ( $p>0.05$ ). In the caloric test, vestibular hypofunction was detected in 7 (53%) of the 13 patients, while there was no participant in the control group with a canal paresis. This difference between the patient and control groups was statistically significant ( $p<0.05$ ). There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of anterior, lateral and posterior canal gain rates ( $p=0.5666$ ).

**Conclusion:** We think that vestibular involvement may be present in Fabry patients, therefore, balance systems should be considered in the treatment and follow-up process of patients.

**Keywords:** VNG, Fabry disease, Vestibular function, Posturography, v-HIT

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
SİMGE ve KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Vestibüler sistem embriyolojisi.....	2
2.2. Vestibüler sistem anatomisi ve fizyolojisi.....	3
2.2.1 Vestibüler aparat.....	3
2.2.2 Vestibüler sensöryel epitel.....	4
2.2.3 Tüy Hücresi.....	7
2.2.4 Vasküler anatomi.....	8
2.2.5 Periferik sinir anatomisi.....	9
2.2.6 Merkezi vestibüler anatomi.....	10
2.2.7 Vestibüler aparattan merkezi projeksiyonlar.....	10
2.2.8 Vestibüler çekirdeklerden etkili projeksiyonlar.....	11
2.2.9 Vestibüler çekirdeklere merkezi projeksiyonlar.....	12
2.3 Vestibüler sistemin değerlendirilmesi.....	12
2.3.1 Nistagmus.....	12
2.3.2 Vestibülooküler Refleksler.....	14
2.3.3 Optokinetik Refleks.....	16
2.3.4 Sakkadik Göz Hareketleri.....	17
2.3.5 Smooth Pursuit.....	17
2.3.6 Verjans.....	17
2.3.7 Göz-Baş Hareketleri.....	18
2.3.8 Video-Head-Impulse Test.....	19
2.3.9 Videonistagmografi.....	20
2.3.10 Postürografi.....	22
3.FABRY HASTALIĞI.....	23
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
5.BULGULAR.....	30
5.1 Postürografi Bulguları.....	30
5.2 VNG Bulguları.....	33
5.3 v-HIT Bulgular.....	38
6.TARTIŞMA.....	40
7.SONUÇLAR.....	47
8.KAYNAKLAR.....	48

## SİMGE ve KISALTMALAR

**Ark.:** Arkadaşları

**BPPV:** Benign paroksizmal pozisyonel vertigo

**CCR:** Servikokolik refleks

**ENG:** Elektronistagmografi

**FH:** Fabry Hastalığı

**Hz:** Hertz

**KRP:** Kornea-retinal potansiyel

**OKAN:** Optokinetik Afernistagmus

**SSK:** Semisirküler kanal

**VEMP:** Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller

**v-HIT:** Video Head Impulse Test

**VNG:** Videonistagmografi

**VCR:** Vestibülokolik refleks

**VOR:** Vestibülooküler refleks

## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Fabry Hastalığının bulguları

Tablo 2: SOT testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 3: Sakkad testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 4: Smooth pursuit testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 5: Optokinetik testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 6: Rotasyonel sandalye testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 7: v-HIT sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 8: v-HIT sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:İç kulak vestibüler organlarının genel anatomisi

Şekil 2: SSK'ların yerleşimi

Şekil 3: Ampuller krestin yapısı

Şekil 4: Vestibüloöklüler refleks arkı

Şekil 5: Baş hareketleri ve SSK stimülasyonu

Şekil 6: Normal bir sağa doğru HIT ve anormal bir sola doğru HIT'in baş ve göz hızı profilleri

Şekil 7: Kontrol grubundan bir gönüllüye ait sakkad testine ait örnek grafik

Şekil 8: Kontrol grubundan bir gönüllüye ait smooth pursuit testine ait örnek grafik

Şekil 9: Kontrol grubundan bir gönüllüye ait optokinetik testine ait örnek grafik

Şekil 10: Synapsys VNG Ulmer sistemi

Şekil 11: Synapsys v-HIT Ulmer sistemi

Şekil 12 Synapsys Dinamik Postürografi Sistemi

Şekil 13: Sensöryel Organizasyon Test(SOT) skorları

Şekil 14: SOT testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Şekil 15: Smooth pursuit sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Şekil 16: Smooth pursuit sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

Şekil 17: Optokinetik test sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Şekil 18: v-HIT sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

## 1.Giriş ve Amaç

Fabry hastalığı (FH) kalıtsal X'e bağılı geçişli metabolik bir hastalıktır ve insidansı 1 / 40,000 ile 1 / 117,000 arasındadır (1). Eksik veya var olmayan alfa-galaktosidaz A (AGAL) aktivitesi, glikosfingolipidlerin (esas olarak globotriaosilseramid) birikimine yol açarak çoklu sistem bozukluklarına neden olur. Ekstremitelerde akroparestezi, efor intoleransı, gastro-intestinal bozukluk, kutanöz anjiyokeratoma ve kohleovestibüler tutulumlar görülebilir (2).

Yüksek frekanslarda belirgin progresif sensörinöral işitme kaybı ve genel popülasyona göre daha sık görülen epizodik ani işitme kaybı daha önce bildirilmiştir (3, 4). % 25 ile % 80 arasında değişen oranlarla vestibüler tutulum çok az çalışılmıştır (5-7).

Videonistagmografi (VNG) vestibüler uyarılara karşı oluşan göz hareketlerini kaydederek, vestibüler patolojileri incelemede kullanılan bir testtir.

Video head impulse test (v-HIT) vestibülo-oküler refleks (VOR)'u değerlendiren bir test yöntemidir. Bütün semisirküler kanalların ayrı ayrı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Postürografi, stabilitenin korunmasına katkı sağlayan tüm duyuşal sistemlerin(proprioseptif, vizüel, vestibüler) değerlendirilmesine izin verir ve dengenin ölçülmesini sağlar.

Bu çalışmada; Fabry hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun vestibüler fonksiyonlarını VNG, v-HIT, postürografi eşliğinde değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Vestibüler Sistem Embriyolojisi

İç kulağın gelişimi hamileliğin dördüncü haftasında başlayarak yirmi beşinci haftada tamamlanan karmaşık bir gelişim dönemini içerir. Yirmi beşinci haftada vestibüler aparat yetişkin formuna gelmiş olur. İnsan embriyosu yedi somit aşamasına ulaştığında (ortalama 22 gün) gelecekteki iç kulağın (ortalama ilk oksipital somiti oluşturduğu dönem) üstünü örten yüzeyel ektoderm otik plakodu oluşturmak için kalınlaşır. Otik plakot mezenkimin içine girerek otik piti meydana getirir. Otuzuncu günde bu otik pit kaybolarak otik vezikülü veya oto kisti oluşturur. Eş zamanlı olarak, dördüncü hafta civarında, nöral kreştin bir kısmı otik vezikülün içine göç ederek akustikofasiyal ganglion haline gelir. Daha sonra genikülat ganglion nöronların bu kısmından uzaklaşarak vestibulokoklear ganglionu otik vezikülle çok yakın konumda bırakır. Otik vezikülün oluşumunda bir veya iki gün içerisinde otik vezikülün medial kısmı, endolenfatik divertikül lateral utrikulosakküler topluluktan ayrı olarak fark edilmeye başlar. Bu topluluk ortamdan daralarak ikiye ayrılır, (1) utriküler topluluk; utrikulus ve semisirküler kanallara dönüşür (2) sakküler topluluk; sakkulus ve kokleaya dönüşür. Bunun ardından Utriküler topluluk üç adet divertiküle dönüşür. Otuz beşinci gün civarında, bu üç divertikül merkezlerinden birleşip perimenter civarında boşluklar bırakarak kaybolurlar. Daha sonra bu boşluklardan da üç tane semisirküler kanal oluşur.

Altıncı haftada önce süperior semisirküler kanal ve sırasıyla posterior ve lateral semisirküler kanallar gelişir. Semisirküler kanalların bir ucunun gelişmesiyle bu kanallarda ampulla oluşur. Bu kanallar ampuller ve karşı uçları da utrikulusa bağlı kalır, Sakküler topluluk, genişleyerek ve koklear kanalı sararak gelişir. Bu kanal dorsal ucundan daralarak sakkulustan ayrılır ve duktus reuniens'i oluşturur. Bu morfogenez işlemi sürerken duysal epitelin histogenezide devam etmektedir. Aferent uçların epitele gelmesiyle tüylü hücre gelişimi başlar üçüncü haftada bir genel makula veya özelleşmiş nöroepitelyum ortaya çıkar (8, 9). Üst tarafı utriküler makula, superior ve lateral semisirküler kanalın krista ampullaris haline ve alt tarafı sakküler makula ve posterior semisirküler kanalın krista ampullaris haline dönüşür. Dokuzuncu haftada, vestibüler uç organdaki vestibüler hücreler iyi diferansiye olurlar ve sinir uçlarıyla uygun sipaplar yaparlar. Makula erişkin formuna on dört ve on altıncı haftalar arası, krista yirmi üçüncü haftada, korti organı ise yirmi beşinci haftada erişkin formuna ulaşır Membranöz labirenti saran mezoderimde kemik otik kapsül

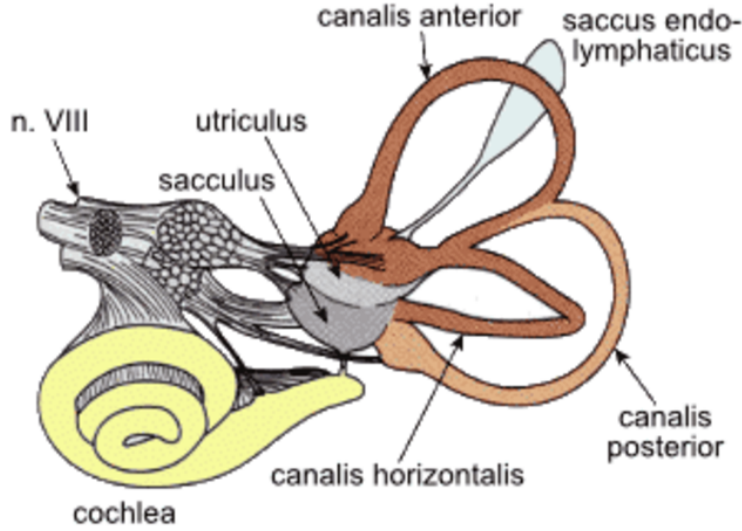
ve kemik labirent halini alır. Membranöz labirent kemik labirentin içinde bir sıvının (perilenf) ve zayıf bir bağ dokusunun (periotik doku) içinde asılı durur.

## **2.2 Vestibüler Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi**

Vestibüler sistem bize sürekli olarak, günlük işlevler için gerekli olan duyuşsal bilgileri sağlar. Çoğu birey, vestibüler disfonksiyon kaynaklı semptomları yaşayana kadar bu durumdan habersizdir. Uygun fonksiyon, herhangi bir yöndeki hızlanmayı tespit etmek için tasarlanmış son derece hassas, sıvı dolu sensörlerden ve karmaşık anatomiden oluşan vestibüler sistem sayesinde oluşur. Bu sistemin en kritik bileşeni, kokleada olduğu gibi, mekanik enerjideki değişiklikleri nöronlar tarafından iletilen elektrik potansiyelindeki değişikliklere dönüştürebilen tüy hücresidir. Bu tüy hücreleri, yerçekimi de dahil olmak üzere açışsal ve doğrusal hızlanmalardaki değişiklikleri tespit etmek için vestibüler sistemin primer işlevine katkı sağlar. Bu sistem tarafından sağlanan bilgi, dengeyi koruyan, karmaşık hareketi koordine eden, hareket ve refleksler oluşturmak için merkezi sinir sistemi, vizüel sistem ve proprioseptörlerden elde edilen verilerle birlikte kullanılır.

### **2.2.1 Vestibüler aparat**

Vestibüler labirent, koklea ile beraber temporal kemiğin petröz kısmında konumlanmıştır. Otik kapsülün kalın kemiğinden oluşan kemik labirent içinde yer alan membranöz labirentten oluşur. Perilenf, kemik labirenti doldurur. Perilenf, beyin omurilik sıvısının ultrafiltrasyonu ile üretilir, yüksek sodyum ve düşük potasyum konsantrasyonları ile hücre dışı sıvıya benzer bir iyonik bileşime sahiptir. Membranöz labirent endolenf içerir. Perilenf'in aksine, endolenf, yüksek potasyum ve düşük sodyum ile hücre içi sıvıya benzer bir iyonik bileşime sahiptir. Endolenf, ampulla ve makula'nın dark hücreleri tarafından üretilir. Bu sıvıların benzersiz bileşimi, vestibüler aparatın normal fonksiyonunu sağlar. Vestibüler aparatın birincil bileşenleri, üç adet yarım daire biçimli kanal ile otolit organları olan sakkül ve utriküldür (**Şekil1**).

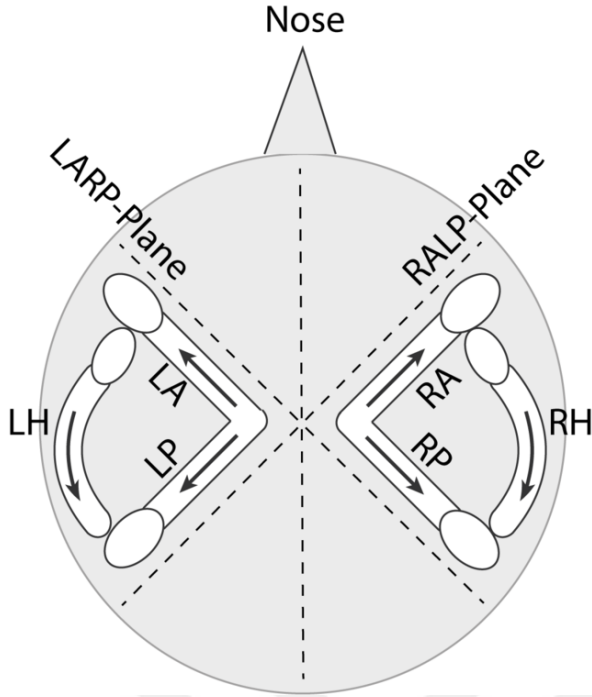


Şekil 1 İç kulak vestibüler organlarının genel anatomisi (commons.wikimedia.org, Thomas Haslwanter)

Yarım daire kanalları, yaygın olarak kafa dönüşleri tarafından indüklenen açısal ivmelere duyarlıdır. Her yarım daire kanalı, tüm açısal vektörlerde hareketin tespit edilmesine izin vermek için dik bir düzlemde yerleşmiştir.

Süperior kanal, başın üst kısmından bakıldığında, orta sagittal hattın yaklaşık 45 derece ve intraaural çizginin 45 derece ön kısmında vertikal olarak yerleşmiştir. Posterior kanal da vertikal olarak konumlanmıştır. Fakat süperior kanala dik, intraaural çizginin yaklaşık 45 derece arkasında yerleşmiştir. Bu nedenle süperior kanal, kontralateral posterior kanala paraleldir. Horizontal kanal, aksiyel hat ile 30 derece açılı ve hem süperior hem de posterior kanallara diktir (10). Lateral kanallar birbirleriyle ve süperior kanallar paralel kontralateral posterior kanallarla eşleşir (Şekil 2).

Bir kanal için uyarıcı olan rotasyon hareketi, karşı taraftaki eşi olan kanal için inhibe edicidir. Utrikül ve sakkül, doğrusal hızlanmanın birincil sensörleridir. Utrikül yatay düzlemde yerleşir, ileri-geri ve sol-sağ harekette doğrusal ivmeyi algılar. Vestibülün medial duvarının eliptik resesinde posterosuperior olarak uzanır ve endolenfatik kanala utrikülosaküler kanal anterior kenarından bağlanır. Üç semisirküler kanalın tümü, ortak krusu paylaşan posterior ve süperior kanallar ile utrikül üzerine açılır ve toplam beş açıklık oluşturur. Sakkül, utriküle diktir ve sagittal düzlemdeki (yukarı-aşağı) hareketi algılar. Vestibülün medial duvarındaki sferik reseste bulunur. Duktus reuniens aracılığıyla kokleaya anterior bir şekilde bağlanır ve utrikülosaküler kanal yoluyla endolenfatik kanala posterior olarak bağlanır (11).

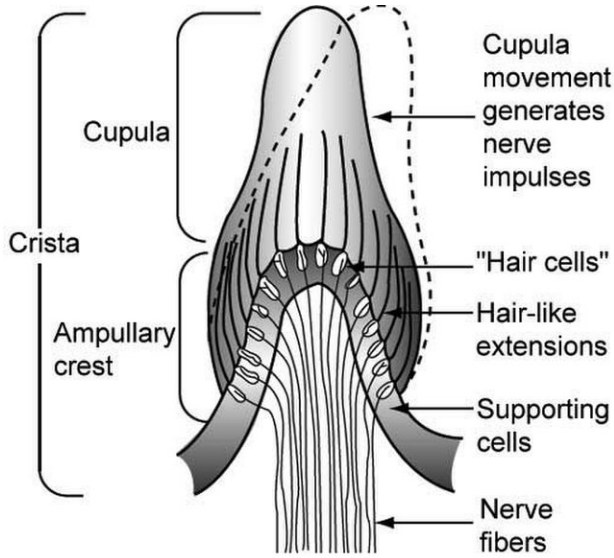


Şekil 2 SSK'ların yerleşimi (commons.wikimedia.org, Thomas Hashwanter)

## 2.2.2 Vestibüler Sensöryel Epitel

Vestibüler aparat içinde bulunan vestibüler sensöryel epitel, doğrusal ve açısal hızlanmadaki değişiklikleri merkezi sinir sistemi tarafından yorumlanabilen nöral uyarılara dönüştürmekten sorumludur. Kokleada olduğu gibi, bu öncelikle perilenfin hareketine yanıt veren tüy hücrelerinin depolarizasyonu ve hiperpolarizasyonu yoluyla gerçekleştirilir. Semisirküler kanallarda vestibüler sensöryel epitel krista ampullaris içerisinde yer alırken, utrikül ve sakkülde makula içinde bulunur. Eyer şeklindeki krista ampullaris, ampullada yani semisirküler kanalların dilate uçlarında bulunur. Kanalın longitudinal eksenine dik bir açıyla bulunurlar ve vestibüler tüy hücrelerini barındırırlar. Stereosilia tüy hücrelerinden kupulaya uzanır. Kupula, krista ampullarisin yüzeyinden membranöz ampullanın çatısına ve lateral duvarlarına uzanan bir keratin örtüsü içindeki jelatinli bir mukopolisakarit kütesinden oluşur. Makula, kanalın belirli oryantasyon düzleminde açısal ivme ile deforme olan, sıvı geçirmez elastik bir bölüm oluşturur. Kupulanın deformasyonu, stereosilianın uçlarını büker ve tüy hücresinin depolarizasyon veya hiperpolarizasyonu ile sonuçlanır (Şekil 3). Kupulanın özgül ağırlığı yaklaşık 1'dir ve endolenfinki ile neredeyse aynıdır (12). Bu özgül

ağırlık benzerliği, kupulanın yerçekimine duyarlı olmasını ve belirli baş pozisyonlarında yukarı



Şekil 3 Ampuller krestin yapısı (commons.wikimedia.org)

süzülmesini önlediği için kritik öneme sahiptir. Benign paroksizmal pozisyonel vertigoda, klinik, crista ampullaris'in yerçekimindeki değişikliklere karşı ortaya çıkan hassasiyetinden ortaya çıkar.

Utrikül ve sakkülün her biri tek bir makula içerir. Makula, organın tepesinin yakınında santralde ve eğimi boyunca periferde bulunur. Bu şekil, maküler tüy hücrelerinin yoğunluğunu en üst düzeye çıkarır. Crista ampullaris'te olduğu gibi, stereosili, makula tüy hücrelerinden, otolitik membran olarak tanımlanan jelatinli tabakaya uzanır. Otolitik membran ismi, kendi içine gömülü olan birçok otolitten (otokonya olarak da adlandırılır) türemektedir. Öncelikle kalsiyum karbonattan oluşan bu otolitler, otolitik membranın özgül ağırlığını, 2.71gibi endolenften çok daha yüksek bir değere yükseltir (13). Özgül ağırlıktaki bu fark, otolitik membranların endolenf içinde etkili bir şekilde, yerçekimine bağlı olarak batmasını sağlar. Maküler tüy hücresi stereosilyasının deformasyonu, yerçekimini algılama yeteneğimizi açıklar.

### 2.2.3 Tüy hücresi

Kokleada olduğu gibi, tüy hücresi mekanik enerjinin sinirsel impulsa çevrilmesi için kritik bileşeni sağlar. Her tüy hücresi, apikal yüzeyinde 50 ila 100 mikrovilli olan kolumnar epitel

hücrelerinden oluşur. Bu mikrovililer, merdiven benzeri bir yapı ile stereosilia oluşturmak için uzar. Hareketsiz serttirler ve boylamasına uzanan aktin filamentleri ile birbirlerine tutturulmuşlardır. Bu stereosilyaların yüksekliği tek bir kinosilyuma göre derecelendirilir ve en uzun mikrotübüller kinosilyuma en yakın konumdadır. Kinosilium, 9 + 2 mikrotübül düzenine sahip gerçek bir silyumdur, ancak hareketli silyaların aksine, dynein kollarından yoksundur ve hareketsizdir (14). Çevreleyen stereosilyumdan daha uzundur ve tüy hücrelerini polarize eden hücrenin tepesinde eksantrik olarak yerleşir. Stereosilin kinosilyuma doğru sapması hücre içi depolarizasyona neden olarak vestibüler sinir aksiyon potansiyellerinin sıklığını artırır. Kinosilyumdan uzaklaşma hücre içi hiperpolarizasyona neden olur ve vestibüler aksiyon potansiyellerinin sıklığını azaltır. Utriküler makülada kinosilyum, striolaya doğru yönelirken sakküler makülada strioladan uzağa yönelmiştir.

Tüy hücreleri, vestibüler aparat içinde yaklaşık 1:1'lik bir oranla tip I ve tip II alt tiplerine bölünür. Tip I tüy hücreleri, korti organının iç tüy hücrelerine benzerdir, vestibüler aparat tarafından sağlanan afferent duyu bilgileri toplu olarak kodlar. Şişe şeklindedirler ve tek bir kaliks ile çevrilidirler. Bir kaliks, apikal kısmı hariç, tüy hücrelerini tamamen çevreleyen özel bir büyük afferent sinir sonlanmasıdır (15). Her kaliks, tek bir afferent vestibüler sinirin terminal dalını temsil eder. Aynı sinir kaliksine iki ila üç tüy hücresi dahil olabilir, ancak tek tip I tüy hücresi asla birden fazla kaliks ile temas kurmaz. Tip II tüy hücreleri, korti organının dış tüy hücrelerine karşılık gelir, hem afferent hem de efferent rolleri vardır. Tip II tüy hücrelerinin nöral bağlantıları, çok sayıda afferent ve efferent sinaptik sonlanmalar ile çok daha karmaşıktır. Her tüy hücresi, bazal membrandan apikal yüzeye uzanan, tüy hücrelerinin etrafında bir halka oluşturan bir destekleyici hücreler ağı ile çevrilidir. Bu destekleyici hücreler iyi gelişmiş golgi kompleksleri ve çok sayıda mitokondri içerirler. Desmosomlar aracılığıyla birbirleriyle sıkı kavşaklar oluştururlar, bu da endolenfatik alanı perilenfatik alandan ayırır.

#### **2.2.4 Vasküler anatomi**

Vestibüler sistemin vasküler beslemesi, öncelikle internal auditor arter dalları (labirentin arter olarak da adlandırılır). Bu arter, anterior serebellar arterden, süperior serebellar arterden veya baziler arterden kaynaklanabilir. Internal auditor arter iki dala ayrılır. Utrikül, süperior ve lateral ampulla sağlayan anterior vestibüler arter; ve iki ek dal oluşturan ortak koklear arter. Ortak koklear arterin dalları, koklea ve vestibülo-koklear arteri besleyen koklear arterdir ve bu da yine koklear ramusa ve vestibüler ramusa bölünür. Koklear ramus kokleayı

besler ve vestibüler ramus posterior ampulla, sakkul ve utrikül ile horizontal ve süperior ampulla kısımlarını besler (16).

### **2.2.5 Periferik sinir anatomisi**

Vestibüler nöronlar primer olarak, vestibüler labirentten beyin sapına ve serebelluma afferent bilgileri taşır. Hücre gövdeleri vestibüler ganglionda bulunan bipolar nöronlardır. Vestibüler ganglion, internal akustik kanalın tabanında bulunur, süperior vestibüler ganglion ve inferior vestibüler gangliona bölünmüştür. Süperior vestibüler ganglion, süperior ve lateral ampulla, utriküler makula ve sakküler makulanın antero-süperior kısmından duyuşal bilgileri taşıyan afferent sinirler için hücre gövdelerini içerir. Inferior vestibüler ganglion, posterior kanal ampullası ve sakküler makulanın geri kalanından duyuşal bilgi taşıyan afferent sinirler için hücre gövdelerini içerir (17). Bu ganglionlardaki büyük ganglion hücreleri, ampulla ve makulanın orta bölgelerine afferent innervasyon sağlar ve daha küçük liflerle çevrili sinir dallarının santral kısımlarında yoğunlaşır. Büyük ganglion hücreleri ve bunların büyük lifleri, ağırlıklı olarak tip I tüy hücrelerini çevreleyen kaliksleri, küçük gangliyonlar ve lifler, ağırlıklı olarak tip II tüy hücrelerine temas eden sinir sonlanmalarıyla periferik bölgeleri inerve eder. Ek olarak, kaliks ve sinir sonlanmaları olan orta büyüklükte dimorfik nöronlar vardır. Vestibüler aparata etkili innervasyon, hücre gövdeleri fasiyal sinirin genusu yakınında bulunan birkaç yüz nöronluk küçük bir gruptan kaynaklanır (17). Bu sinirler, süperior olivary kompleksinden kaynaklanan koklear efferentlerle birleştirilir ve ipsilateral ve kontralateral vestibüler aparata projekte olurlar. Vestibüler duyuşal epitel boyunca yüksek derecede veziküle uçlar olarak sonlandırılmadan önce vestibüler sinirle birlikte seyrederek.

### **2.2.6 Merkezi Vestibüler Anatomi**

Vestibüler sistemin merkezi anatomisi, vestibüler aparattan merkezi sinir sistemine afferent projeksiyonları, ayrıca periferik vestibüler organlara geri giden efferent projeksiyonları ve merkezi sinir sistemi içindeki çok sayıda afferent ve efferent projeksiyonları içerir. Beyin sapının vestibüler çekirdekleri, vestibüler afferent projeksiyonlar alır ve dört ana alt bölüme ve üç küçük alt bölüme ayrılır. Başlıca alt bölümler, süperior vestibüler çekirdek (Bechterew), medial vestibüler çekirdek (Schwalbe), lateral vestibüler çekirdek (Deiters) ve inferior vestibüler çekirdektir (18).

## 2.2.7 Vestibüler Aparattan Merkezi Projeksiyonlar

Beyin sapına giden vestibüler afferent lifler dört ana vestibüler çekirdeğin tamamında sinaps yaparlar. Sakküler makuladan kaynaklanan afferent liflerin çoğunluğu, alt ve lateral vestibüler çekirdekte sonlanırken, utriküler makuladan kaynaklanan afferent liflerin çoğunluğu, medial vestibüler çekirdeğin lateral kısmı, inferior vestibüler çekirdeğin medial kısmında ve lateral vestibüler çekirdekte sonlanır. Ek olarak, semisirküler kanalların ampuller tepelerinden kaynaklanan afferent lifler, süperior vestibüler nükleusta, inferior vestibüler çekirdeğin üst kısmında ve lateral vestibüler nükleusta sonlanır. Bu lifler beyin sapına, koklear ve fasyal sinirlerin yakınındaki pontomedüller kavşağın ventrolateral yönünde girer ve daha sonra beyin sapı içinde inferior serebellar pedikül ve trigeminal sinirin inen yolu arasında seyreder.

Vestibüler çekirdekler, dördüncü ventrikül tabanında, pontin retiküler formasyonun medialinde ve restiform gövdenin lateralinde bulunur (19). Vestibüler çekirdeklerde dört fizyolojik tip nöron tanımlanmıştır: (1) tip I hücreler ipsilateral baş rotasyonları ile uyarılır ve en yaygın olanlardır; (2) tip II hücreler ipsilateral rotasyonlar tarafından inhibe edilir; (3) tip III hücreler her iki dönüş yönü tarafından uyarılır; ve (4) tip IV hücreler, her iki dönüş yönü tarafından inhibe edilir. Hem tip III hem de tip IV hücreler çok nadirdir.

Beyin sapındaki vestibüler çekirdeklere gelen projeksiyonların ardından, serebellum ikinci en fazla sayıda primer vestibüler afferent alır. Bunların çoğu, serebellar vermisin granüler tabakasının yosunlu liflerinde, özellikle uvula ve nodulus lobüllerinde son bulur. Bu serebellar projeksiyonların göz ve baş hareketinin koordinasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Primer vestibüler afferentlerle sinaps yapan Purkinje hücreleri, serebellumun fastigial ve vestibüler çekirdeklerine projekte olur (20).

## 2.2.8 Vestibüler Çekirdeklerden Etkili Projeksiyonlar

Vestibüler çekirdeklerden en iyi tanımlanmış efferent projeksiyon, medial longitudinal fasikül yoluyla okülomotor, troklear ve abduzens çekirdeklerine (kraniyal sinirler III, IV ve VI) yöneliktir. Bu projeksiyonlar, süperior vestibüler çekirdekten kaynaklanır ve kompanse edici göz hareketlerinin baş rotasyonu ile senkronizasyonuna katkıda bulunur. Bu yol, retinal

görüntü stabilizasyonunu sağlayan vestibüloküler reflekse aracılık eder (21). Vestibüler duyu epiteline merkezi efferent projeksiyonlar vestibüler çekirdeklerden kaynaklanır. Etkinliği, primer olarak makuladaki efferent otolitik membran fonksiyonu ile ilişkili olan hücreler esas olarak dorsal lateral ve inferior vestibüler çekirdeğin içinde bulunur. Aktivitesi krista ampullariste efferent semisirküler kanal fonksiyonu ile ilgili olan hücreler, esas olarak süperior medial ve ventral lateral vestibüler çekirdeklerde bulunur. Vestibüler çekirdekler ayrıca medial vestibülospinal ve diğer yollardan spinal korda efferent projeksiyon içerir. Bu projeksiyonların çoğu lateral vestibüler çekirdekten kaynaklanır ve spinal kord ön boynuz hücrelerinin yakınında sona erer, dengeyi korumak için gerekli olan gövde ve ekstremiteler kas hareketine aracılık eder. Bu yollar, vestibülospinal (dik duruşun kontrolü) ve vestibulokolik (baş stabilizasyonu) reflekslere aracılık eder. Ayrıca, vestibüler çekirdeklerden serebellum ve beyin sapı içindeki diğer çekirdeklere kadar çeşitli efferent projeksiyonlar vardır. Lateral vestibüler çekirdek dışında dört vestibüler çekirdeğin tümü, serebelluma projeksiyonlar içerir. Bu projeksiyonlar öncelikle serebellar vermis, flokülo nodüler lob ve fastigial çekirdeğidir ve aksiyal kasların, baş ve gözlerin hareketlerini koordine eder.

### **2.2.9 Vestibüler Çekirdeklere Merkezi Projeksiyonlar**

Beyin sapının ve serebellumun birçok bölgesi aynı zamanda vestibüler çekirdeklere de projekte olur. Bu projeksiyonların çoğu, serebellumun flokulonodüler lobundan, serebellumun fastigial çekirdeğinden ve vestibüler çekirdeklerin çevresindeki beyin sapı bölgelerinden kaynaklanır. Vestibüler çekirdekler ayrıca orta beyin ve kaudal diensefalonda bulunan çekirdeklerden bazı girdiler alır. Birkaç orta beyin pretektal çekirdeği, vestibüler fonksiyonda önemli rol oynar ve diğer beyin sapı çekirdeklerinden dolaylı olarak projekte olur (17). Spinal kord, özellikle servikal spinal kord, vestibüler çekirdeklere vestibüler olmayan afferentlerin bir başka önemli kaynağıdır.

## **2.3 Vestibüler Sistem Değerlendirilmesi**

### **2.3.1 Nistagmus**

Genel anlamda nistagmus, spontane, provoke edilmiş veya uyarılmış herhangi bir ritmik göz hareketini ifade eder. Göz hareketi fizyolojik olabilir veya anormal bir durumun belirtisi olabilir.

Nistagmus, tam anlamıyla, ritmik olarak değişen, yavaş ve hızlı fazları bulunan, belirli bir eksen etrafındaki konjuge, koordineli, göz hareketini ifade eder. Yavaş faz, vestibüler bir uyarı tarafından fizyolojik veya patolojik olarak indüklenen tonik göz hareketidir.

Karşı tarafa olan hızlı faz, merkezi okülomotor sistem tarafından indüklenen sakkad benzeri bir refleksiyon hareketidir. Nistagmusun karakteristik özelliği olan sürekli dönme hissini doğuran refleksiyon hareketi sırasında görsel algı bastırılır. Nistagmusun yönü, kolayca gözlemlenebilen hızlı fazı ile tanımlanır. Dinlenme halindeyken 30 derecelik bir görme alanı içinde bulunan nistagmusa spontan nistagmus denir. Bir patoloji göstergesi olarak önemlidir.

Provoke nistagmus, belirli manevralarla oluşabilen patolojik bir nistagmustur. Genellikle vestibüler bir nedeni vardır ve provokatif bir manevraya yanıt olarak geçici (60 saniyeden kısa süren) veya persistan (60 saniyeden uzun süren) olabilir. Bu, fizyolojik bir fenomen olan indüklenmiş nistagmustan farklıdır (örneğin, "tren nistagmusu").

3 ana spontan nistagmus tipi vardır.

*Vestibüler spontan nistagmus:* Her zaman aynı tarafa vuran ve görsel fiksasyon ile ortadan kaldırılabilen veya belirgin şekilde baskılanabilen herhangi bir yöne olan nistagmus, vestibüler spontan nistagmus olarak sınıflandırılır. Periferik veya santral vestibüler lezyondan kaynaklanır ve genellikle sağlıklı tarafa doğru vurur. Horizontal nistagmus, Alexander derecelendirme şemasına göre şu şekilde sınıflandırılabilir:

Birinci derece nistagmus sadece nistagmus yönüne bakış sırasında mevcuttur.

İkinci derece nistagmus santral bakışta da mevcuttur.

Üçüncü derece nistagmus tüm bakış pozisyonlarında mevcuttur.

*Bakışla uyarılmış nistagmus:* Nistagmusun hızlı fazı her zaman bakış yönündedir, yani sağa bakış sırasında sağa ve sola bakış sırasında sola doğrudur. Bu durum, bakışın görme alanının merkezine doğru yavaş bir şekilde sapmasına neden olan merkezi bir bakış bozukluğudur. Bakış amacı, yeniden merkezleme hareketini üretir ve bu nedenle, sapma arttıkça nistagmus genellikle daha yoğun hale gelir. Bakışla uyarılmış nistagmus, barbitürat, fenitoin veya alkol zehirlenmesi gibi toksisitelerden de kaynaklanabilir. Bakış yaklaşık 40 derece saptığında kas hareketiyle ortaya çıkan fizyolojik son nokta nistagmus fenomeninden ayırmak gerekir.

*Fiksasyon nistagmus(pendular nistagmus, konjenital nistagmus)* en çok merkezi pozisyonda ve fiksasyon sırasında belirgin olan nistagmus olarak tanımlanır. Genellikle yüksek

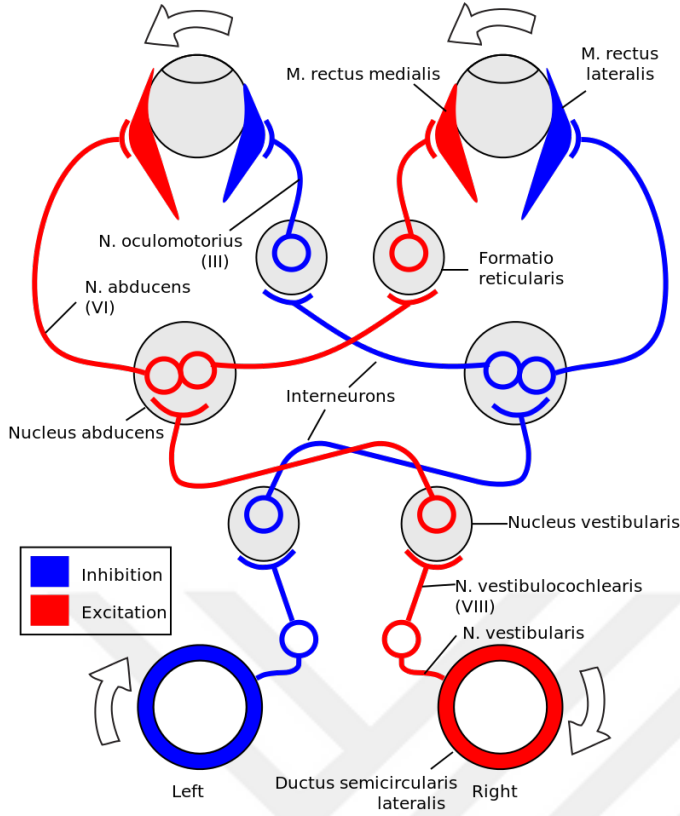
frekanslıdır, kolayca ayırt edilebilen hızlı ve yavaş faz bileşenleri yoktur (sarkaçlı nistagmus) ve binoküler fiksasyon sırasında mevcuttur. Nadir bir tip sadece monoküler fiksasyon sırasında meydana gelir ve fiksasyon tarafına vurur (gizli fiksasyon nistagmus).

Fiksasyon nistagmus genellikle, okulomotor merkezlerin konjenital anomalisine dayanır ve subjektif şikayetlere neden olmaz. Edinilmiş lezyonlar daha az sıklıkta görülen bir nedendir. Fiksasyon nistagmus, görme bozuklukları (ambliyopik nistagmus) ile birlikte de ortaya çıkabilir.

Bu vestibüler nistagmus tiplerinin aksine, baş sabit kalırken görme alanının dönmesi optokinetik bir nistagmusa neden olur. Hasta, tüm görme alanını dolduran ve dönüşümlü olarak sola ve sağa döndürülen, her durumda zıt yönde bir nistagmus indükleyen çizgili bir deseni takip eder.

### **2.3.2 Vestibüloküler Refleksler**

Vestibüloküler refleks, başın rotasyonu sırasında retinal görüntüleri stabilize etmek için göz hareketini koordine eder (**Şekil 4**). Semisirküler kanallardan vestibüler çekirdeğe, daha sonra ekstraoküler kaslara giden üç nöronlu bir refleks arkını içerir ve baş hareketinin tersi yönde konjuge göz hareketine neden olur (22). Örneğin, baş sağa döndüğünde, semisirküler kanalların ampullasındaki endolenf akışı kupulada sola defleksiyona neden olacaktır. Bu durum, sağdaki tüylü hücrelerin depolarizasyonuna ve soldaki tüylü hücrelerin hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu da, sağ vestibüler sinirin afferent liflerinde ateşleme frekansında artışa neden olur ve impulslar ipsilateral süperior ve medial vestibüler çekirdeklere ve serebelluma gönderilir. Uyarıcı impulslar medial longitudinal fasikülde sağ okulomotor çekirdeklere ve Deiters'in asendan traktında sol abduzens çekirdeğine iletilir (23). Bu durum, aynı taraf medial rektus ve karşı taraf lateral rektus kasının kasılması ile sonuçlanır, bu da sola doğru göz hareketine yol açar (baş hareketinin tersi). Göz hızı ve baş hızı uyumsuzsa, serebellar flokkonodüler lobdan vestibüler çekirdeklere, bu uyumsuzluğu düzeltmek için ateşleme hızlarını değiştiren uyarılar gönderilir.



Şekil 4 Vestibülooküler refleks arka (commons.wikimedia.org, Koen)

### 2.3.3 Optokinetik Refleks

Devamlı rotasyonlar sırasında, vestibüler sinyal giderek azalır ve yavaş bir baş hareketinin simülasyonu olur. Bu etki, özellikle uzun süreli dönüşler sırasında vestibüler sisteme güvenmemeleri için eğitim alan pilotlar tarafından çok iyi bilinmektedir. Düşük frekanslı veya devamlı baş hareketleri sırasında oküler fiksasyonu sağlamak için optokinetik sistem gözlerin görsel çevreyi takip etmesini sağlar. Optokinetik refleksler belirli bir hedeften ziyade (bunun için smooth pursuit sistemi kullanılır) tüm görsel alan hareketine bir cevap olarak gelişir ve hareket eden bir arabadan görülen çitin gözler tarafından otomatik olarak takibi gibi durumlardan sorumludur. Beyin sapındaki bazı nöronlar hem vestibüler hem de optokinetik uyarılar tarafından yönlendirilir, bu da bunların göz hareketleri üzerinde simbiotik etkilerini vurgular. Optokinetik ve vestibüler sinyaller arasındaki yakın ilişki dairesel vektörleme (circular vection) fenomeni ile yansıtılır ki, burada sadece optokinetik stimülasyona bağlı self rotasyon hissi vardır (24). Optokinetik afternistagmus (OKAN) optokinetik uyarı elimine edildikten sonra nistagmusun devam etmesidir. OKAN, ilk göz hızı, göz hızındaki azalmanın zaman sabiti, kümülatif göz pozisyonu ve simetri ile

karakterizedir (25). Bir optokinetik uyarıdan sonra oluşan nistagmusu devam ettirmedeki nöral mekanizmadan hız depolamanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (26).

### **2.3.4 Sakkadik Göz Hareketleri**

Sakkadlar bakışın bir hedeften diğerine hızlıca geçmesine olanak sağlar. Sakkadik göz hareketlerinin oküler motor kontrolü inervasyonun bir atım-adımıdır. Optimal performans için, sakkadik atım (1) sakkadın kesinliğini sağlamak için uygun amplitüde (yaklaşık olarak yükseklik x derinlik) ve (2) sakkadın yüksek hızını sağlamak için uygun yüksekliğe sahip olmalıdır. Inervasyonun atımı pons kaudali ve mezensefalon rostralindeki burst hücreler tarafından oluşturulur. Inervasyonun stepi ise nöral bakış tutucu ağ (gaze holding network) veya nöral bağdaştırıcı tarafından oluşturulur. Horizontal hareketler için nöral bağdaştırıcı medial vestibüler nükeus ve nükleus prepositus hypoglosside bulunur. Vertikal göz hareketleri için nöral bağdaştırıcı Cajalın intersitisyel nükleusunda yerleşmiştir (27).

### **2.3.5 Smooth Pursuit**

Smooth pursuit, gözlerin görüş alanında cismin veya kişinin hareketi sonucu yer değiştiren bir cismi takip etmesine olanak verir. Bu, vestibüler veya optokinetik inputlar gibi diğer inputların baskılanmasını gerektirir. Primer görsel kompleksteki belirli nöronlar hareketli görsel uyarana cevap verse de, hedefin hızı ve yönü hakkında tam bilgi sağlayabilecek bir takip sistemi oluşturamazlar (28, 29). Komşu medial superior temporal görsel alandaki hücreler de hareketli görsel uyarana cevap verirler fakat göz hareket sinyallerini de algırlarlar (30). Medial superior görsel alan, posterior internal kapsül ve serebral pedinkül posterior kısmı üzerinden dorsolateral pontin nükleuslara doğru projeksiyonlar gönderir (31). Medial vestibüler nükleus ve buna komşu olan nükleus prepositus hypoglossi daha sonra oküler motonöronlara iletilecek olan smooth pursuit sinyalinin entegrasyonundan sorumludur (32).

### **2.3.6 Verjans**

Verjans göz hareketleri, sadece insanlar gibi gözleri frontal bölgede yerleşmiş olan hayvanlarda görülür ve bakıştaki değişiklikler sonucu oluşan nonkonjüğe cevaplardır.

Örneğin, bakılan hedef bakana yaklaştıkça gözlerin görüntüyü her iki retinaya düşürmeye devam ettirebilmesi gözlerin konverjansı ile olur. Verjans istemli veya refleks olarak oluşturulabilir ve lens akomodasyonu ve pupil konstriksiyonuyla beraber yakındaki bir cismi

görmek için gerekli olan "yakın triadının" bir parçasıdır. Verjansta rol oynayan göz hareketleri okülomotor nükleuslar civarındaki bir grup nöronun kontrolü altındadır (33).

### 2.3.7 Göz- Baş Hareketleri

Göz ve baş hareketlerinin kombinasyonu, ilgi alanındaki bir hedefi algılayıp takip etmek ve vücutta meydana gelebilecek rahatsızlıklara cevap olarak bakışı stabilize etmek amacı ile kullanılır . İstemli göz-baş hareketleri yapısal olarak sakkadik veya pursuit olarak düşünülebilir. Küçük göz-baş sakkadları ( <30 derece) sırasında bakıştaki kayma internal sakkadik komut ve VOR'un süperpozisyonu ile sağlanabilir (34). Daha büyük göz-baş

sakkadları için (yaklaşık olarak 40 dereceden büyük), VOR'un devreye girmediği düşünülmektedir. Fakat baş hareketi ile ortaya çıkan vestibüler sinyal, sakkadik burst nöronlarına yinede iletilmektedir ve bunun sonucunda doğru bir bakış değişikliği elde edilebilir (35). Smooth göz-baş takibi sırasında VOR'u bastırabilmek ve sonucunda hedefi akıcı bir şekilde takip edebilmek için birden fazla mekanizma devreye girebilir. Kanıtlar,

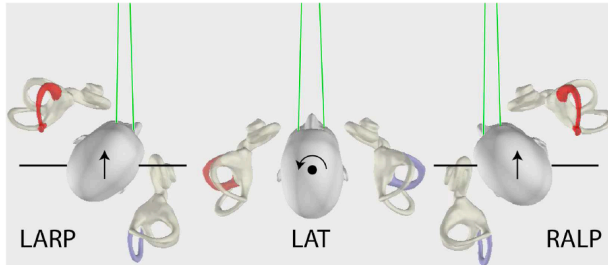
VOR'u iptal edebilmek için kısmen internal smooth pursuit sinyali kullanıldığını göstermektedir: böyle bir göz baş hareketi sırasında VOR'da parsiyel supresyon veya VOR aktivitesinde azalma da yardımcı bir mekanizma olabilir (36-38). Genel olarak, smooth göz-baş takibinin dinamik özellikleri smooth pursuit göz hareketlerinininkine

benzerdir; eğer benzer değilse VOR'te bir defekt olabilir (36). Başı stabilize etmede iki refleks önemli rol oynar. Vestibülokolik refleks (VCR) vestibüler inputa cevap olarak boyun kaslarının aktivasyonunu ayarlarken, (39) servikokolik refleks (CCR) boyun kaslarının aktivasyonunu gerilim reseptörlerinden gelen inputa göre ayarlar (40). Hareket sırasındaki baş stabilitesinin incelendiği çalışmalarda bu rotasyonel baş hareketlerinin tepe hızının genellikle 150 derece/sn.'yi geçmediği fakat frekansın 5 Hz'e kadar çıkabildiği gösterilmiştir (41, 42). Vestibüler kayıplı hastaların baş hareketlerinin incelenmesinde baş stabilitesinin nöral refleks faktörlerinden çok baş boyun kaslarının mekanik etkileri ile sağlandığı gösterilmiştir (34, 43). Bu nedenle, vestibülokollik refleksin doğal (yüksek frekanslı) baş hareketlerinde baş stabilitesine büyük ihtimalle çok az miktarda katkı sağlamaktadır. Ayrıca, CCR (baş rotasyonu sırasında boyun proprioepsiyonunun yol açtığı kompensatuar göz hareketleri) labirentin fonksiyon kaybında daha önemli hale gelse de sağlıklı insanlarda bakış stabilizasyonuna kısıtlı miktarda katkı sağlar (44, 45).

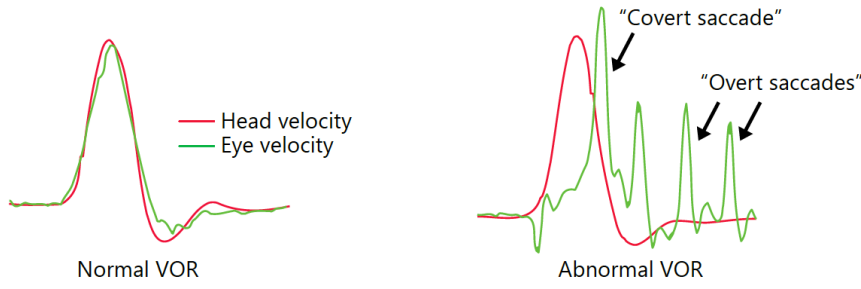
### 2.3.8 VHIT

Eğitimli bir klinisyenin yaklaşık 5 dakika içinde altı kanalın her birinden VOR'u ölçebileceği video tabanlı bir test sistemidir. vHIT testi için, testi yapan kişi hasta sabit bir hedefe bakarken hastanın arkasında durur ve test edilen SCC çiftinin düzleminde impulslar iletir. VOR kazancı(gain), yavaş faz kompanse edici göz hızının baş savurma hızına oranı olarak tanımlanır.

Vhit'de klinisyen, hastanın başını aniden ve tahmin edilemeyecek şekilde bir SSK çifti düzleminde ortalama 100 ms'de yaklaşık 15° çevirir ve anlık kompensatuar göz hareketini gözlemler (**Şekil 5**). Her baş savurma sırasında, sağlıklı bir kişinin göz hareketi tepkisi, başın dönmesini telafi edecek ve bakış, hedefte sabit kalacaktır; bununla birlikte, vestibüler kaybı olan bir hastanın gözleri, başıyla birlikte hareket edecektir, böylece hasta, bakışını hedefe geri döndürmek için her bir baş itişin sonunda düzeltici bir sakkad yapmak zorunda kalacaktır (**Şekil 6**). Klinisyen tarafından gözlemlenen bu “overt” düzeltici veya “catch-up” sakkad, kanal parezisinin klinik belirtisidir (46). Bunun tersi, normal SSK işlevine sahip kişilerin baş döndürme sırasında düzgün kompensatuar göz hareketleri yapmasıdır, bu da bakışları hedefe sabitler ve catch-up sakkad yapmaya gerek yoktur. Overt sakkadlar ise yatak başı hastalarda bile gözlemlenebilirler (47).



**Şekil 5** Baş hareketleri ve SSK stimülasyonu. Yukarıdan bakışta, LARP (sol anterior-sağ posterior), RALP (sağ anterior-sol posterior) ve semisirküler kanal stimülasyonu(oklar) için baş hareketleri. Vertikal kanalları test etmek için, kişinin başı gösterildiği gibi döndürülür ve başın hareketi, oklarla gösterildiği gibi, kanalların düzleminde bir derece rotasyondur. Özellikle vertikal kanalları test etmek için bakış pozisyonunun önemli olduğuna, yeşil çizgilerle gösterildiği gibi uyarılmış kanal çiftinin düzlemindeki bir çizgi boyunca olması gerektiğine dikkat edilmelidir (48).



**Şekil 6:** Normal bir sağa doğru HIT ve anormal bir sola doğru HIT'in baş ve göz hızı profilleri. Baş hareketi sırasında meydana gelen catch-up sakkadlar ("covert sakkadlar") çıplak gözle saptanamazken, baş hareketinden sonra meydana gelenler ("overt sakkadlar") muayene eden kişi tarafından görülebilir (49).

Vestibülo-oküler yanıtın (VOR) yeterliliğinin ölçütü "gain"dir. VOR kazancını ölçmek için, göz hızı eğrisinin altındaki alanın baş hızı eğrisinin altındaki alana oranı hesaplanır. Baş itme sırasında Normal VOR kazancı 1.0'a yakındır. Tek taraflı vestibüler kaybı olan hastalar, baş etkilenen kulak tarafına dönerken VOR kazanımı azalır (genellikle 0.7'den az) ve bu nedenle yavaş fazları, baş dönmesini telafi etmez, sonuçta gözleri başla birlikte hareket eder ve etkilenen kulağa doğru uygulanan impulslarda düzeltici sakkadlar yapmaları gerekir. Bazı hastalar baş savurma sırasında catch-up sakkadlar yaparlar ve bunlar klinisyen tarafından saptanamaz. Bunlar "covert" sakkadlardır (50). Bu durum, baş savurma sırasında göz hareketinin ve baş hareketinin objektif bir kaydına ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir. Her bir kanalın işlevi, vHIT ile ayrı ayrı ölçülebilir ve vestibüler fonksiyon kaybını ortaya çıkarabilir.

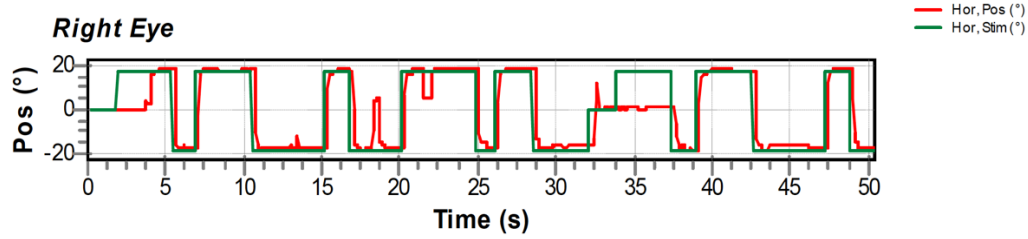
### 2.3.9 Videonistagmografi

Vestibülo-oküler refleksin değerlendirildiği, görsel spontan vestibüler uyaranlar sonrasında ortaya çıkan göz hareketlerinin kayıt edilip değerlendirilmesini sağlayan, vestibüler uç organların, merkezi vestibülo-oküler yolların ve okülomotor süreçlerin işlevini değerlendirmek için tasarlanmış bir dizi test bataryasıdır.

VNG, son yıllarda gelişmiştir. Bundan önce, aynı işlevleri değerlendirmek için rutin olarak kullanılan ENG(Elektronistagmografi) idi. ENG kesinlikle daha yavaş, zaman alıcıydı ve VNG'den daha yüksek hata olasılığına sahipti.

### VNG testinde kullanılan bataryalar:

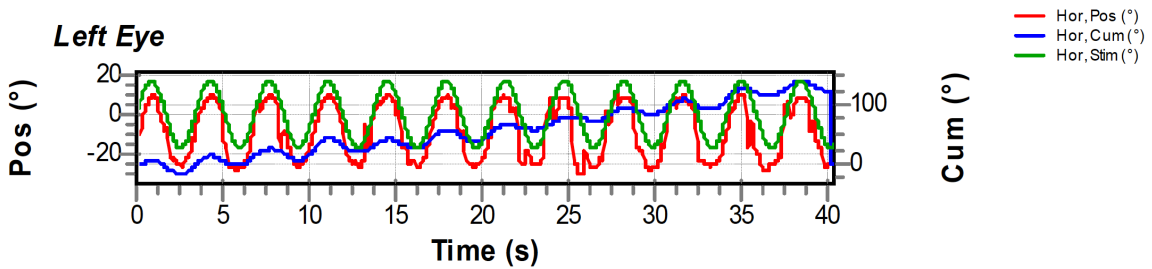
Sakkad testi: Hasta, rastgele 5-30 derecelik açı ve 3-4 sn'lik aralıklarla ekranda beliren noktalara başını sabit tutarak bakar. Sakkadlar normalde hedef noktanın belirmesinden yaklaşık 180-200ms'lik latenstan sonra başlar (Şekil 7).



Şekil 7 Kontrol grubundan bir gönüllünün sakkad testine ait örnek grafik

Gaze testi: Hastanın belirli bir yöne bakması istendiğinde ortaya çıkan nistagmus, bakışla uyarılmış nistagmus(gaze-evoked) olarak adlandırılır. Hastaya 15° açılarla karşıya, sola, sağa, yukarı ve aşağı baktırılır ve nistagmus kaydedilir.

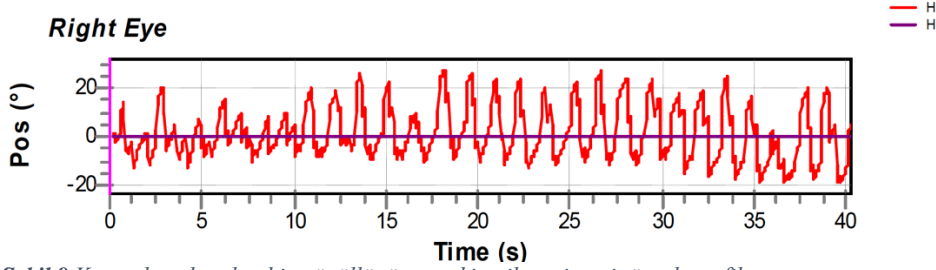
Smooth pursuit testi: Hastadan, her yönde 20 derecelik bir açı boyunca düşük bir frekansta (0,2 ila 0,7 Hz) sinüzoidal bir şekilde yatay olarak hareket eden bir hedefi takip etmesi istenir. "Catch-up sakkad" tipik olarak takip yanıtları azaldığında görülür. "Sakkadik takip", bu sakkadların bir merdiven basamağı düzeninde meydana gelmesi ile karakterizedir. Bu tür paternler serebellar hastalıkta görülür ve yaşlanma ile ortaya çıkan takip kazancındaki(gain) azalmalarla da ortaya çıkabilir (Şekil 8).



Şekil 8 Kontrol grubundan bir gönüllünün Smooth Pursuit testine ait örnek grafik

Optokinetik test: Kişi, 30 ila 60 derece/ s hızlarda yana doğru hareket eden görsel bir sahne ile çevrelenmiş haldeyken gerçekleştirilir. Optokinetik izlem tepkisi, görsel sahnenin hareket düzlemindeki nistagmustur. Genel olarak, optokinetik testlerdeki yavaş faz anormallikleri,

smooth pursuit testi ile tespit edilenlerle paralel iken, hızlı faz anormallikleri, sakkad testinde tespit edilenlerle ilişkilidir (Şekil 9).



Şekil 9 Kontrol grubundan bir gönüllünün optokinetik testine ait örnek grafik

Kalorik test: Kalorik test, bir labirentin diğerinden bağımsız olarak uyarılmasına izin verir. Dış kulak kanalının sıcaklığını su veya hava ile değiştirerek vestibüler sistemi uyarmaya (sıcak) veya inhibe etmeye (soğuk) dayanır. Lateral kanal, bu tür sıcaklık değişikliklerinden etkilenir, çünkü dış kulak kanalına en yakın konumdadır ve temporal kemikte su ile irrigasyon sonucu oluşan sıcaklık gradyanının düzlemindedir. Kalorik testte iki ana sonuç gözlenir: kalorik zayıflık ve yön üstünlüğü. Kalorik zayıflık, sağ ve sol irrigasyonun (soğuk ve sıcak) bir karşılaştırmasıdır. Bu karşılaştırmaların her biri için, her bir irrigasyonun maksimum yavaş faz hızı, Jongkees formülüne eklenir. Çoğu laboratuvar, kalorik zayıflık ve yön üstünlüğü için %15 ila %30 arasında bir sınır değeri kullanır. Sonuçlar Jongkees formülü kullanılarak değerlendirilir (51).

Rotasyonel sandalye testi: Kalorik testlerin aksine, rotasyonel sandalye testi, her iki semisirküler kanalın yanıtlarını birlikte analiz eder. Bu, her bir labirenti tek başına değerlendirebilen baş savurma testine kıyasla potansiyel bir dezavantajdır. Bununla birlikte, rotasyonel sandalye testi, vestibüler işlevi savurma testine göre daha düşük frekanslarda test eder ve belirgin şekilde farklı bilgiler sağlar (52). SHA (Sinüzoidal Harmonik Akselerasyon) testi ile, koltuk 0,01 ila 0,64 Hz frekanslarda, tipik olarak 50 ila 60 derece/saniye ayarlanmış bir hızda ileri geri salınır. Test sonucunda değerlendirilen üç sonuç vardır: kazanç (gain), faz ve simetri. Kazanç, sandalye hızının göz hızına oranıdır. Faz (veya zaman sabiti), göz ve sandalye hareketi arasındaki zamanlamadaki ilişkidir. Üçüncüsü, simetri, sağ ve sol vuruş nistagmusunun büyüklüğü arasındaki karşılaştırmadır (51).

### 2.3.10 Postürografi

Postüral değerlendirme, statik ve dinamik koşullar altında dik duruşun sürdürülmesine dahil olan vestibüler, görsel ve proprioseptif girdilerin katkısını ölçer. Klinik postüral

değerlendirme için en yaygın kullanılan sistem, bilgisayarlı dinamik Postürografidir(CDP). Kişi, bağımsız olarak veya postüral salınımla eşzamanlı olarak sabitlenebilen veya hareket ettirilebilen hareketli bir görsel çevreye sahip bilgisayar kontrollü hareketli bir platform üzerinde durur. Ağırlık merkezinin konumu, platformda bulunan basınca duyarlı göstergelerle kaydedilir. Standart CDP test bataryası, görsel ve somatosensöriyel bilgilerin manipülasyonlarının ayakta denge üzerindeki etkisini (duyusal organizasyon testi veya SOT) ve platform hareketlerine refleksif postüral yanıtları(motor kontrol testi veya MCT) ölçer (52).

Postürografi, tek taraflı veya iki taraflı vestibüler hipofonksiyon, beyin sapı infarktı, serebellar ataksi, ekstrapiramidal bozukluklar, vestibüler schwannomlar ve serebellopontin açılı neoplazmalarını içeren klinik durumlarda faydalı olabilir. Bu tip durumlarda, postürografi, etkinliği hastaya özel olarak uyarlanan vestibüler rehabilitasyon programları yoluyla yardımcı olabilir (53).

### **3.FABRY HASTALIĞI**

Fabry hastalığı (FH) kalıtsal X'e bağlı geçişli metabolik bir hastalıktır ve insidansı 1/40,000 ile 1/117,000 arasındadır (1). Eksik veya var olmayan alfa-galaktosidaz A (AGAL) aktivitesi, glikosfingolipidlerin (esas olarak globotriaosilseramid) birikimine yol açarak çoklu sistem bozukluklarına neden olur.

A-galaktosidaz A aktivitesi olmayan hemizigot erkeklerde tüm karakteristik belirtiler; nörolojik (ağrı), kutanöz (anjyokeratom), renal (proteinüri, böbrek yetmezliği), kardiyovasküler (kardiyomiyopati, aritmi), kokleo-vestibüler ve serebrovasküler ( geçici iskemik ataklar, inmeler), heterozigot kadınlarda ise çok hafif ile şiddetli arasında değişen semptomlar vardır (54).

Lizozomal a-galaktosidaz A'nın yetersiz aktivitesi, bir dizi hücrel olayları tetiklediğine inanılan, lizozomlar içinde ilerleyen globotriaosilseramid birikimine neden olur.

A-galaktosidaz eksikliğinin gösterilmesi hemizigot erkeklerin teşhisi için kesin yöntemdir. Enzim analizi bazen heterozigotları tespit etmeye yardımcı olabilir, ancak rastgele X-kromozomal inaktivasyonu nedeniyle genellikle faydasızdır, bu nedenle moleküler test (genotipleme) kadınlarda zorunludur. Çocuklukta romatoid artrit ve "büyüme ağrıları" gibi diğer olası ağrı nedenleri dışlanmalıdır. Erişkinlerde bazen multipl skleroz ile karıştırılır.

Sensörinöral işitme kaybı ve tinnitus, Fabry hastalarında en sık görülen komplikasyonlardandır ve bu konuda pek çok bilimsel yayın mevcuttur.

Koryonik villuslarda veya amniyotik hücrelerde enzim aktivitesinin belirlenmesi ya da DNA testi ile elde edilebilen doğum öncesi tanı, etik nedenlerden dolayı sadece erkek fetüslerde dikkate alınır.

Atipik varyantların ve spesifik tedavilerin varlığı, genetik danışmanlığı karmaşık hale getirir. Hastalığa özgü bir terapötik seçenek (rekombinant insan  $\alpha$ -galaktosidaz A kullanılarak enzim replasman tedavisi) yakın zamanda tanıtıldı ve uzun vadeli sonuçları halen araştırılmaktadır. Geleneksel tedavi, analjezik ilaçlar, böbrek koruyucu tedavi (anjyotensin enzim inhibitörleri ve anjyotensin reseptör blokerleri) ve antiaritmik ajanlarla ağrının giderilmesini içerirken, son dönem böbrek yetmezliği yaşayan hastalar için diyaliz veya böbrek transplantasyonu gibi seçenekler mevcuttur. Yaşla birlikte, hayati organ sistemlerinde progresif hasar gelişir ve bir noktada organlar çalışamaz hale gelebilir. Tedavi edilmeyen kişilerde son dönem böbrek hastalığı, yaşamı tehdit eden kardiyovasküler veya serebrovasküler komplikasyonlar, genel popülasyona kıyasla yaşam beklentisini erkeklerde 20 kadınlarda 10 yıl sınırlamaktadır (54).

Klinik belirtiler, çocukluk veya adölesan döneminde ortaya çıkabilir ve akroparestezi, anjyokeratom, mikroalbüminüri ve proteinüri ile belirti verebilir. Yetişkin hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, disritmiler, kardiyak ileti bozuklukları, böbrek yetmezliği, serebrovasküler olaylar ve otojik belirtiler gelişebilir (55). Tinnitus, yetişkin hastaların yaklaşık % 27-38'ini etkiler ve ilk işitsel semptom olabilir. Hemizigot erkeklerde ve heterozigot kadınlarda yüksek otojik semptom insidansı ve işitme kaybı bildirilmiştir (4, 7, 56-58). Çoğu hastada, yetişkinlik döneminde, özellikle yüksek frekanslarda ilerleyici ve progresif sensörinöral işitme kaybı gelişir. Bununla birlikte, ani işitme kaybı da bildirilmiştir (56, 57). Germain ve ark. klasik FH'lı 22 hemizigot erkekte koklear fonksiyonu araştırmış ve %54,5 oranında anormal işitme ve yüksek oranda ani işitme kaybı bildirmiştir. İlginç bir şekilde, asemptomatik hastaların % 33'ü aynı zamanda saf ton odyometrisinde yüksek frekanslı işitme kaybı gösterdi (57). FH'da vertigo, baş dönmesi ve kronik instabilite gibi vestibüler bozukluklar da bildirilmiştir (56).

<b>Organ/Sistem</b>	<b>Semptom/Bulgu</b>
Sinir sistemi	Akroparestezi, Isı intoleransı İşitme kaybı, tinnitus
Gastrointestinal sistem	Mide bulantısı, kusma, ishal Yemek sonrası şişkinlik ve ağrı, erken tokluk, Kilo alma zorluğu
Deri	Anjiokeratoma Hipohidrozis
Göz	Kornea ve lentiküler opasiteler Vaskülopati (retina, konjunktiva)
Böbrek	Mikroalbüminüri, proteinüri Bozulmuş konsantrasyon yeteneği Hiperfiltrasyon İdrarda artmış Gb3
Kalp	Aritmiler EKG anormallikleri (kısalmış PR aralığı) Hafif kapak yetmezliği

*Tablo 1 Fabry Hastalığının bulguları*

## **4.GEREÇ ve YÖNTEM**

### **Çalışmanın Yeri ve Tarihi**

Bu çalışma N.E.Ü Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2019/1788 sayılı onayı alındıktan sonra yürütülmeye başlandı. Çalışma, Temmuz 2019 ve Şubat 2021 tarihleri arasında N.E.Ü Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde gerçekleştirildi.

### **Olgu Seçimi**

Konya ilinde ikamet eden hastanede takipli iki ailenin fertleri olan toplam 13 Fabry hastası ve 14 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Çalışmada, Fabry hastalığı tanısı konulan hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı, tam bir kulak burun boğaz muayenesi ve otomikroskopi ile otolojik muayeneleri yapıldı. Postürografi, VNG ve v-HIT ile vestibüler sistem değerlendirmesi yapıldı.

## Vestibüler sistemin değerlendirilmesi

### VNG testi

VNG testi Synapsys VNG Ulmer cihazı ile yapıldı. Test yapılacak kişilerden 48 saat öncesine kadar sedatif herhangi bir ilaç ve alkol kullanmamaları istendi. Test öncesi göz etrafında makyaj mevcutsa temizlendi. Test karanlık bir ortamda gerçekleştirildi. Test sırasında hastaya gözlerini açık tutması ve mecbur kalmadıkça gözlerini kırpmaması gerektiği anlatıldı. Katılımcılar sandalyeye oturtulduktan sonra kamera sistemi kafaya uygun şekilde takıldı ve ekrandan kontrol edilerek netlik ve hiza ayarlamaları yapıldı. Işıklı panodaki hedefi takip etmeleri istendi. Pano hasta dik oturduğunda göz hizasında olacak şekilde ayarlandı. Göz ile pano arasındaki mesafe 1 metre olarak belirlendi. Kalibrasyon işlemi gerçekleştirildi. Kalibrasyondan sonra sakkad testine geçildi. Kişilerden ışıklı hedefleri yatay ve dikey düzlemde başlarını oynatmadan gözleri ile takip etmeleri istendi. Ardından smooth pursuit testine geçildi. Pursuit testinde hastalardan sağa-sola doğru yatay düzlemde 0.30Hz, 0.45Hz ve 0.60Hz hızlarda kayan hedefi başlarını hareket ettirmeden gözleri ile takip etmeleri istendi. Sonrasında gaze testine geçildi. Bu testte hasta orta hattan 20 derece sağa ve sola, 15



Şekil 10 Synapsys VNG Ulmer sistemi (synapsys.fr)

derece yukarı ve aşağı baktırılarak göz kayıtları alındı. Ardından optokinetik teste geçildi. Optokinetik testte tüm hastalardan önce sağdan, sonra soldan 20derece/sn ve 40 derece/sn hızlarla gelen ışıkları başlarını oynatmadan gözleri ile takip etmeleri istendi. Rotasyonel Sandalye testine geçildi. Rotasyonel sandalye testinde 0.01Hz-0.64Hz arası tüm frekanslarda sinüzoidal harmonik akselerasyon uygulandı. Sonrasında Dix-Hallpike Testi yapıldı. Hastalar muayene masasında başları 45 derece sola dönük otururken hızlıca yatırılarak baş masadan aşağı sarkık pozisyona getirildi. Bu pozisyonda sabit bir hedefe bakması istendi. 30 saniye kayıt alındıktan sonra hızlıca olgular baş primer pozisyonda oturma pozisyonuna getirildi. Bu pozisyonda sabit hedefe bakmaları istendi ve 30 saniyelik kayıt alındı. Aynı işlem başın sağa döndürülmesi şeklinde tekrarlandı. Son olarak olgulara bitermal kalorik test yapıldı. Olgular baş 30 derece fleksiyonda olacak şekilde muayene masasına sırtüstü pozisyonda yatırıldı. Tüm kişilerde test sırası şöyle takip edildi: 1-Sol kulak 30 °C, 2- Sol kulak 44 °C, 3- Sağ kulak 44 °C, 4- Sağ kulak 30 °C olarak belirlendi. Bütün stimuluslar arasında 5 dakikalık ara verildi ve nistagmusun tamamen kaybolduğu teyit edildi. Kişilerden gözlerini kapamaları ve “gözlerinizi açın” komutu verildiğinde açıp mümkün olduğunca kırpamaya çalışmaları istendi. Dış kulak yoluna 30 saniye boyunca su verildi ve 180 saniye de herhangi bir uyarı verilmeden göz kaydı alındı. Toplam 30 saniye su verildi ve 210 saniye göz kaydı alındı.

#### **v-HIT TESTİ**

Video baş savurma testi, Synapsys VHIT Ulmer cihazı kullanılarak yapıldı (**Şekil 11**). Hasta karşısındaki hedef noktasına 90 cm mesafede sandalyede oturtuldu. Hastadan karşısındaki hedef noktaya bakması istendi ve bu sırada pupiller ekranın merkezinde kalacak şekilde ayarlandı. Teste başlamadan önce katılımcıya başını ve boynunu serbest bırakması, gözlerini açık tutması ve söylenen hedefe gözünü sabitlemesi gerektiği anlatıldı. Sonrasında lateral kanallar için teste başlandı. Kişinin arkasında duruldu, başı iki elle tutuldu. Daha sonra hastanın başı 30 derece aşağıya fleksiyona gelecek şekilde eğildi. Baş beklenmedik bir şekilde küçük amplitüd ve yüksek hızla sağa veya sola itildi. LARP/RALP (sol anterior sağ posterior/sağ anterior sol posterior) testte hastadan düz bir şekilde karşıya bakması istendi. Daha sonra baş sağa (LARP için) veya sola (RALP için) yaklaşık 30-45° döndürüldü. LARP/RALP için vertikal impuls test edilen kanal düzleminde verildi. Her kanal için doğru uygulanan 5'er impuls değerlendirmeye alındı. v-HIT testinde ortalama VOR

kazancı(gain) değerlendirildi. VOR kazancı (gain) normal aralıkları lateral kanal için 0.8-1.2, LARP/RALP için ise 0.7-1.2 olarak kabul edildi.



Şekil 11 Synapsys v-HIT Ulmer sistemi (synapsys.fr)

## Postürografi

Postürografi, “Synapsys Posturography System” cihazı kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 12). “Sensory Organization Test” modülü uygulandı. SPS platform ile hastaların postüral salınımları ve denge kontrolleri 6 duyuşsal durum altında anteroposterior (AP) ve mediolateral (ML) düzlemlerde kayıt edildi;

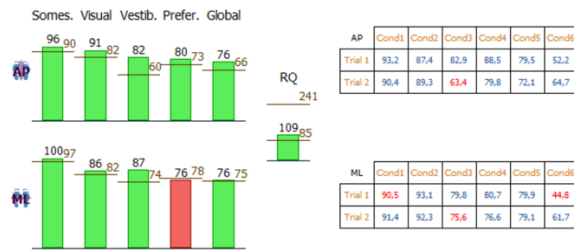
1. Gözler açık, platform sabit, çevre sabit
2. Gözler kapalı, platform sabit, çevre sabit
3. Gözler açık, platform sabit, çevre hareketli
4. Gözler açık, platform hareketli, çevre sabit,
5. Gözler kapalı, platform hareketli, çevre sabit
6. Gözler açık, platform hareketli, çevre hareketli.

Testler boyunca kişilerin hareketleri kaydedildi. Analizler sistem tarafından yapıldı ve sayısal verilere dönüştürüldü. Her bir sistemin duyuşsal skorları kaydedildi. Her durum için 100 üzerinden değerdendirilen denge puanı elde edildi.

Tüm testlerde kişiden istenen ortak şey; ayakların sabit tutulması, oynatılmaması gerekliliği idi. İlk basamakta, kişi duvara projeksiyon ile yansıtılan hareketsiz sabit sembole baktı. İkinci basamakta, kişi gözlerini kapatarak dengede durmaya çalıştı. Üçüncü basamakta ise duvara yansıtılan görüntü hastanın salınımı ile senkron olarak hareketliydi ve kişi bu hareketli görüntüye bakarak dengede durmaya çalıştı. Mekanoreseptif duyuyu devre dışı bırakmak için ise; bu basamaklar kişinin ayaklarının altına sünger bir platform konularak tekrarlandı. Her bir basamak 20 sn'lik periyotlarla iki kez tekrarlandı.



Şekil 12 Synapsys Dinamik Postürografi Sistemi (synapsys.fr)



Şekil 13 Sensöryel Organizasyon Test(SOT) skorları

## 5.BULGULAR

### 5.1 Postürografi Bulguları

Somatosensory(SOM), katılımcının postüral stabiliteyi sürdürmek için somatosensoryel sisteme güvenme yeteneği olarak tanımlanır (durum 2 / durum 1).

Visual(VIS), katılımcının postüral stabiliteyi sürdürmek için görsel sisteme güvenme yeteneği olarak tanımlanır (durum 4 / durum 1).

Vestibular(VEST), katılımcının postüral stabiliteyi sürdürmek için vestibüler sisteme güvenme yeteneği olarak tanımlanır (durum 5 / durum 1).

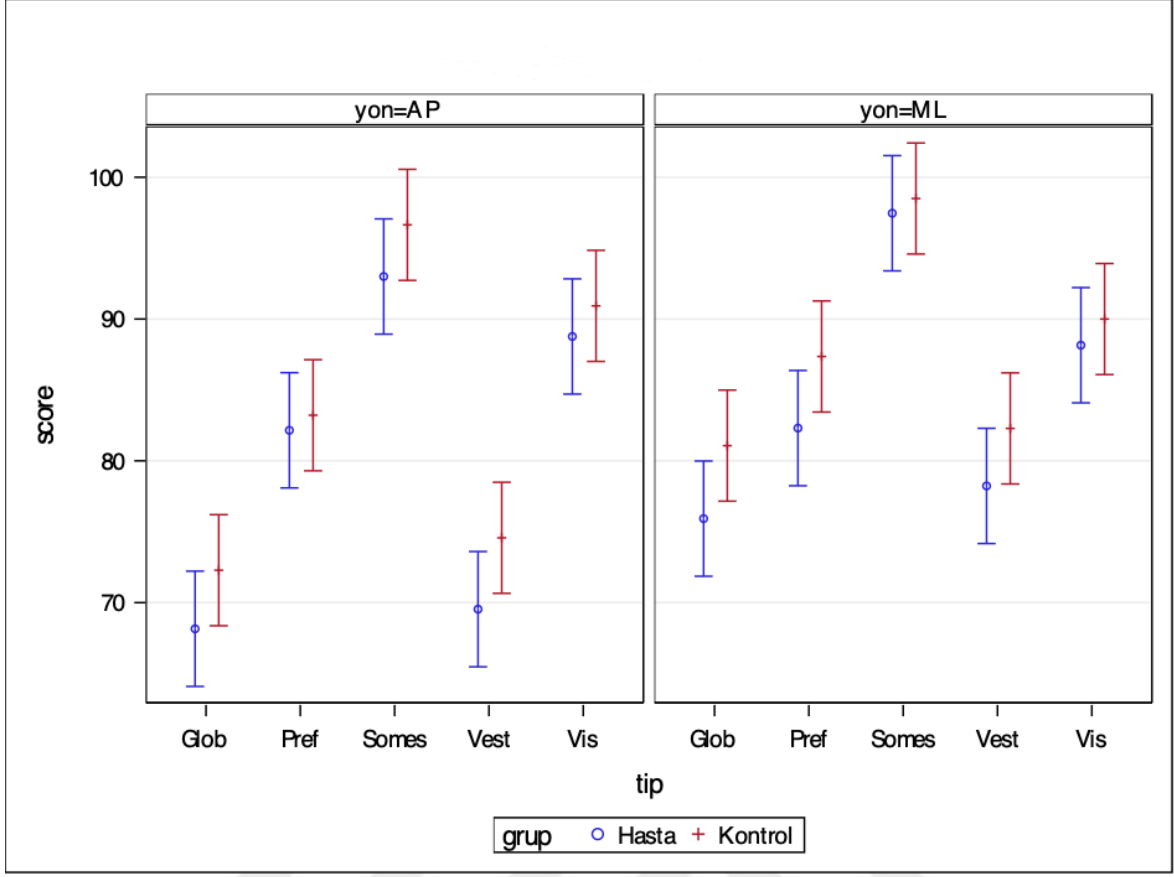
Preferential(PREF), katılımcının dengeyi kontrol etmede yanlış vizüel veriyi reddedebilme yeteneğini, adaptasyonu gösterir (durum 3 + durum 6) / (durum 2 + durum 5).

Global(GLOB) skor, tüm altı duyuşal durum altındaki skorların ortalamasını gösterir.

AP=Antero-posterior doğrultuyu gösterirken ML=Medio-lateral doğrultuyu göstermektedir.

Sensory Organization Test(SOT)	Kontrol(n=14)	Hasta(n=13)	P değeri
AP SOM	96,64	93	0.0546
ML SOM	98,5	97,46	0.5705
AP VIS	90,92	88,77	0.3531
ML VIS	90	88,15	0.4261
AP VEST	74,57	69,54	0.1874
ML VEST	82,28	78,23	0.2853
AP PREF	83,21	82,15	0.7453
ML PREF	87,35	82,31	0.1304
AP GLOB	72,28	68,15	0.1755
ML GLOB	81,07	75,92	0.0947

*Tablo 2 SOT testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı*



Şekil 14 SOT testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

**Glob** skorlarında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.1014$ ).

**Somatosensöryel (Somes)** skorlarında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.2053$ ).

**Preferential (Pref)** skorlarında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.2453$ ).

**Vestibular (Vest)** skorlarında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.1880$ ).

**Visual (Vis)** skorlarında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.3495$ ).

Her iki grupta da kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunda 2 kişinin skorları normal değerlerin altında idi.

Bütün skorlarda hem AP hem de ML değerlerinde kontrol grubunun skorları hastaların skorlarından daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## 5.2 VNG Bulguları

### Sakkad test

	Kontrol(n=14)	Hasta(n=13)	P değeri
latans	247,08	322,17	0.0010
hız	399,46	336,42	0.0007
doğruluk	91	89,78	0.5098

*Tablo 3 Sakkad testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı*

Sakkad latansı hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.0010$ ).

Sakkad hızı hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu. ( $p=0.0007$ )

Sakkad doğruluk değerlerinde hasta ve kontrol grupları arası anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.5098$ ).

Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede kadınların latans süreleri erkeklere göre anlamlı düzeyde yüksek çıkarken ( $p=0.0038$ ), kontrol grubunda kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.7705$ ).

Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede kontrol ve hasta grubunun hız skorlarında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ )

Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede hasta grubunda doğruluk değerlerinde kadınların skorları erkeklere göre anlamlı düzeyde düşük çıkarken ( $p=0.0344$ ), kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.7619$ ).

## Smooth pursuit test

	Kontrol(n=14)	Hasta(n=13)	P değeri
Kazanç 30°/sn	0,90	0,74	0.0004
Kazanç 45°/sn	0,85	0,66	0.0001
Kazanç 60°/sn	0,76	0,50	0.0001

Tablo 4 Smooth pursuit testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

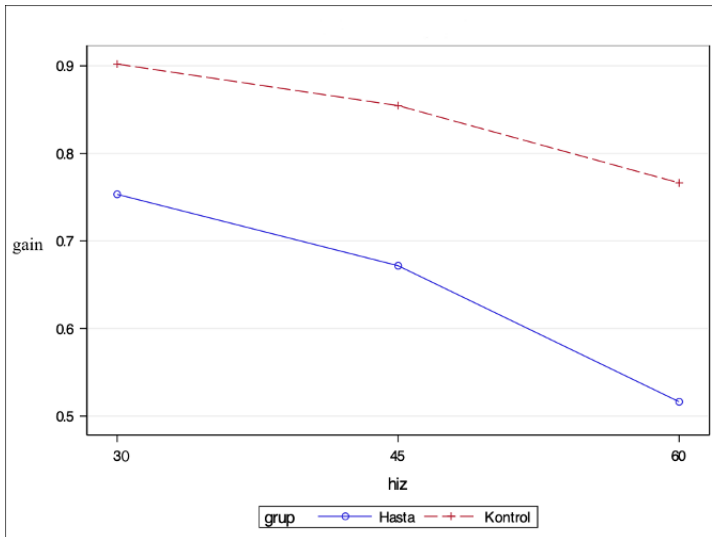
Smooth pursuit testi skorlarında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<.0001$ ).

Smooth pursuit testi 30°/sn skorlarında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0.0004$ ).

Smooth pursuit testi 45°/sn skorlarında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<.0001$ ).

Smooth pursuit testi 60°/sn skorlarında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<.0001$ ).

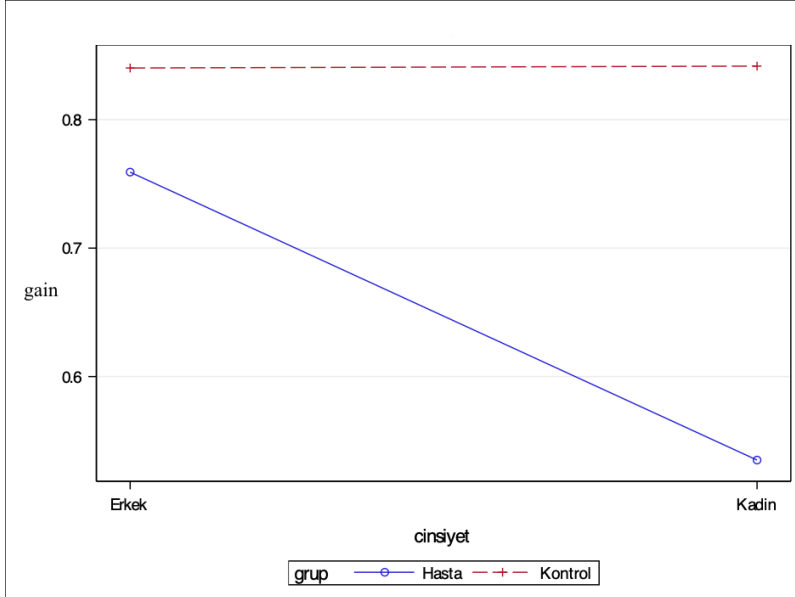
Bütün hızlarda kontrol grubunun skorları hasta grubuna göre daha yüksek bulundu.



Şekil 15 Smooth pursuit sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Hastaların smooth pursuit skorlarında sağ taraf sol tarafa göre skorları daha yüksek ve anlamlı farklılık bulunurken ( $p<.0001$ ) kontrol grubunda anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,4943$ ).

Cinsiyete göre yapılan değerlendirmede smooth pursuit kazanç değerleri hasta grubunda kadınlarda erkeklere göre anlamlı düzeyde düşük çıkarken ( $p < .0001$ ) kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p = 0.9711$ ).



Şekil 16 Smooth pursuit sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

### Optokinetik test

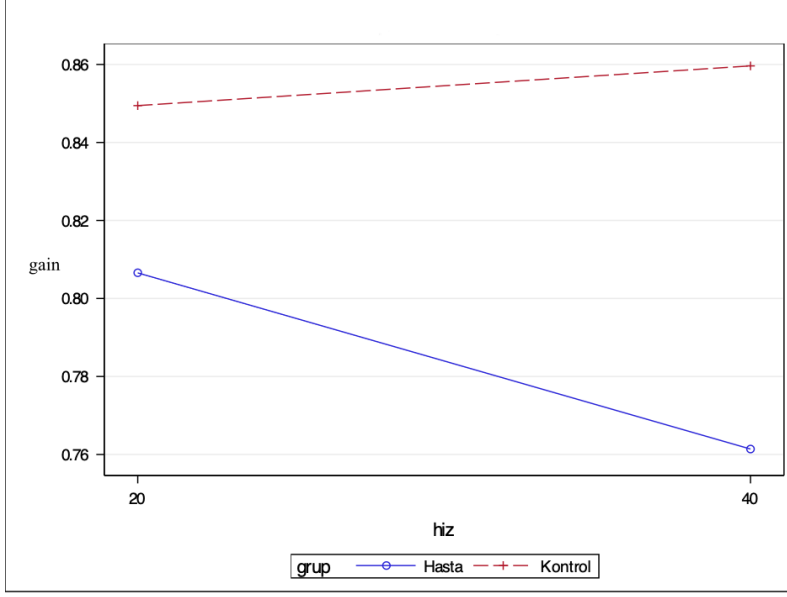
	Kontrol(n=14)	Hasta(n=13)	P değeri
Kazanç 20°/sn	0,84	0,80	0.1524
Kazanç 40°/sn	0,85	0,75	0.0012

Tablo 5 Optokinetik testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Optokinetik test 20°/sn'de Hasta kontrol grubu arası anlamlı farklılık bulunmadı ( $p = 0.1524$ ).

Optokinetik test 40°/sn'de Hasta kontrol grubu arası anlamlı farklılık bulundu ( $p = 0.0012$ ).

Her iki hızda her iki grupta kadın ve erkek arası skorlarda anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.9618$ ).



Şekil 17 Optokinetik test sonuçlarının gruplara göre dağılımı

### Rotasyonel Sandalye Testi

	Kontrol(n=14)	Hasta(n=13)	P değeri
0.01Hz kazanç	0,30	0,35	0.3693
0.01Hz faz	-5,14	-1,76	0.7233
0.01Hz yönel üst.	1,39	1,91	0.9869
0.04Hz kazanç	0,26	0,29	0.5575
0.04Hz faz	10,71	7,69	0.7511
0.04Hz yönel üst.	2,09	1,41	0.9841
0.08Hz kazanç	0,34	0,30	0.4475
0.08Hz faz	2,5	0,15	0.8055
0.08Hz yönel üst.	4,31	2,27	0.0520
0.16Hz kazanç	0,30	0,33	0.6613
0.16Hz faz	-7,64	-4,46	0.7384
0.16Hz yönel üst.	1,37	2,05	0.1292
0.32Hz kazanç	0,31	0,38	0.2195
0.32Hz faz	-11,7	-23,23	0.2280
0.32Hz yönel üst.	1,15	1,83	0.1226
0.64Hz kazanç	0,40	0,45	0.3501
0.64Hz faz	-12,00	-28,92	0.0775
0.64Hz yönel üst.	0,96	0,98	0.8533

Tablo 6 Rotasyonel sandalye testi sonuçlarının gruplara göre dağılımı

SHA Rotasyonel sandalye testinde 0.01Hz, 0.04Hz, 0.08Hz, 0.16Hz, 0.32Hz, 0.64Hz'de kazanç ve faz skorları açısından hasta ve kontrol grupları arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

SHA Rotasyonel sandalye testinde kazanç skorlarında kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.0679$ )

SHA Rotasyonel sandalye testinde faz skorlarında kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.1206$ )

SHA Rotasyonel sandalye testinde yönel üstünlük skorlarında kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.1424$ )

### **Kalorik test**

Kalorik testte vestibüler hipofonksiyon ölçütü olarak Jongkees' formülü kullanıldı ve kanal parezi oranı olarak %15 değeri kullanıldı (Synapsys VNG Ulmer). 13 kişilik hasta grubundan 7 kişide (%53) vestibüler hipofonksiyon tespit edilirken, kontrol grubunda kanal parezi oranı %15 üzerinde olan katılımcı olmadı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Kanal parezisi tespit edilen hastalardan 4'ü kadın 3'ü erkek hasta idi.

### **Gaze testi**

Gaze testi hasta ve kontrol grubunda normal sınırlarda idi.

### **Dix-Hallpike**

Dix-Hallpike testinde manevra esnasında hasta ve kontrol grubunda pozisyonel nistagmus saptanmadı.

### **Spontan nistagmus**

Her iki grupta da spontan nistagmus izlenmedi.

### 5.3 v-HIT Bulguları

KANAL	Kontrol(n=14)	Hasta(n=13)	P değeri
Kazanç LA	1,04	1,02	0.6543
Kazanç RA	1,03	1,04	0.5243
Kazanç LP	0,96	0,92	0.7340
Kazanç RP	0,94	0,93	0.7073
Kazanç LL	1,01	1,01	0.6994
Kazanç RL	1,00	0,98	0.5666

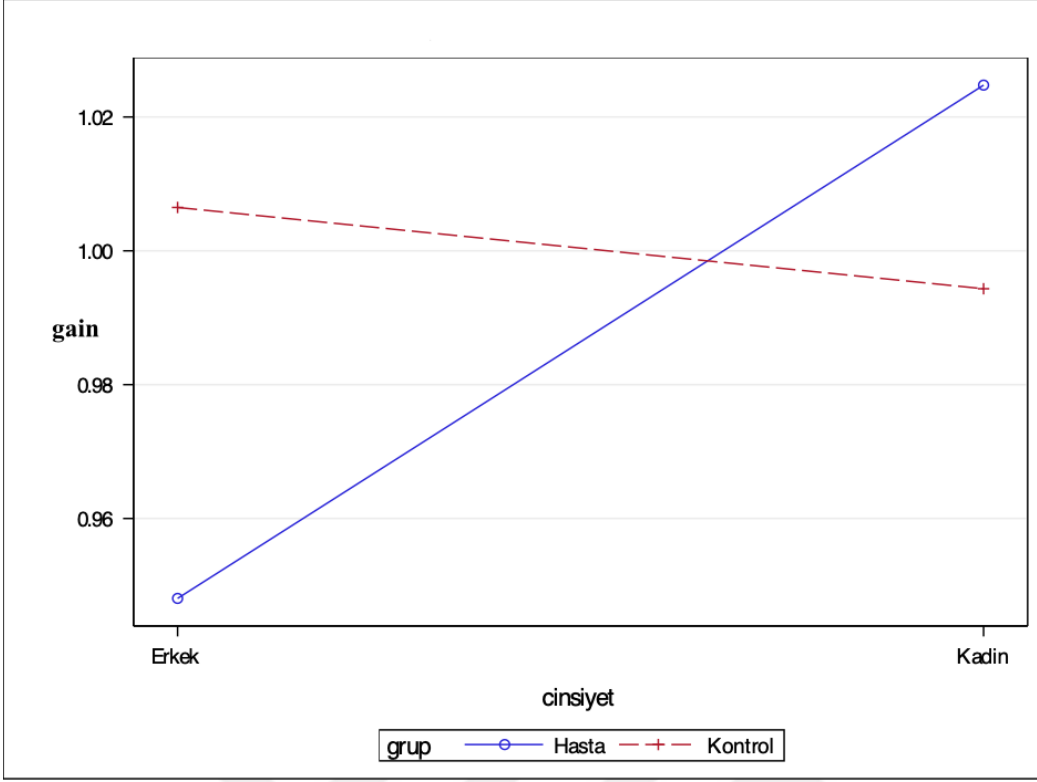
Tablo 7 v-HIT sonuçlarının gruplara göre dağılımı

Hasta ve kontrol grupları arasında anterior, lateral ve posterior kanallar kazanç oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.5666$ ).

Her iki grupta da kadın ve erkek arası kazanç oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.1227$ ).

KANAL	Hasta		Kontrol	
	ERKEK	KADIN	ERKEK	KADIN
Kazanç LA	0.94	1.10	1.05	1.03
Kazanç RA	0.98	1.10	1.04	1.04
Kazanç LP	0.88	0.97	1.03	0.99
Kazanç LL	1.02	1.01	1.03	0.99
Kazanç RL	0.99	0.99	1.01	1.00
Kazanç RP	0.89	0.97	0.96	0.93

Tablo 8 v-HIT sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı



Şekil 18 v-HIT sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

Hasta ve kontrol grupları arasında kazanç oranlarında cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.1227$ ).

Kontrol grubunda kadın ve erkek arası kazanç oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0.6803$ ).

Hasta grubunda kadınların kazanç oranının erkeklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $p=0.0100$ ).

Sadece 1 hastanın sağ anterior (RA) ve sağ posterior (RP) semisirküler kanal kazanç oranı normalden düşük olarak bulundu.

## 6.TARTIŞMA

Fabry hastalığı (FH) kalıtsal X'e bağılı geçişli metabolik bir hastalıktır ve insidansı 1 / 40,000 ile 1 / 117,000 arasındadır (1). Eksik veya var olmayan alfa-galaktosidaz A (AGAL) aktivitesi, glikosfingolipidlerin (esas olarak globotriaosilseramid) birikimine yol açarak çoklu sistem bozukluklarına neden olur. Literatürde bu hastalıkla ilgili işitme fonksiyonlarının değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen denge fonksiyonları ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu çalışmada; Fabry hastaları ile kontrol grubunun vestibüler fonksiyonlarını VNG, v-HIT, postürografi eşliğinde değerlendirmek amaçlanmıştır.

Fabry hastalığı olan hastalarda ana nörolojik belirtiler serebrovasküler anormallikler (iskemik veya hemorajik lezyonlar), epizodik ağrılı krizler (genellikle hastalığın klinik başlangıcını vurgular), sürekli akroparesteziler ve otonom sinir sistemi tarafından innerve edilen yapıların tutulmasından kaynaklanan semptomlardan oluşur.

Bazı hastalar vertigodan da yakınırılar. Fabry hastalığında baş dönmesinin gerçekte ne ölçüde vestibüler kaynaklı olduğu açık değildir; yani, varsayılan vestibüler disfonksiyonların periferik veya santral vestibüler yollar boyunca lokalize olup olmadığı henüz kanıtlanmamıştır.

Fabry hastalarında vestibüler sistem fonksiyonu şimdiye kadar pek az sayıda çalışmada yer almıştır.

Bizim çalışmamızda tüm semisirküler kanalları video yardımıyla kayıt ve tetkik etmeye yarayan video-Head Impulse Test(v-HIT), Okülometrik testler, rotasyonel sandalye, kalorik gibi bataryalardan oluşan ve ENG'ye nazaran pek çok avantajı olan ve daha yeni videonistagmografi (VNG) ve bilgisayarlı dinamik postürografi cihazları ile hasta ve kontrol grubunun vestibüler sistemleri ayrıntılı bir şekilde analiz edildi.

Çalışmamızın güçlü yönleri ve kısıtlılıkları mevcuttur. Fabry hastalarındaki denge bozukluğu diğer çalışmalarda olmadığı kadar fazla test metoduyla, daha kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Ancak hasta sayısının az olması ve tüm hastaların iki ailenin fertlerinden oluşması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde Fabry hastalarının vestibüler fonksiyonlarını inceleyen şuna kadar yapılmış 9 çalışma bulunmaktadır.

2019 yılında yayımlanan Eyer mann ve ark. yaptıkları çalışmada rotasyonel sandalye ve kalorik irrigasyon testleri kullanılarak 24 Fabry hastasında denge fonksiyonları ölçüldü. Vestibüler tutulum olup olmadığını lateral kanal fonksiyonuna göre belirlediler. Rotasyonel sandalye testinde yönel üstünlük olması ya da kalorik testte hipofonksiyon görülmesi (Jongkees formülünde kulaklar arası ölçüm farkının >%15 olması) vestibüler tutulum lehine yorumlandı. 24 Fabry hastasının 14 tanesinde lateral kanal tutulumu saptandı. Erkeklerin %60'ı kadınların %58'i vestibüler tutulum gösterdi (2).

Yukardaki çalışmada rotasyonel sandalye testinin hangi frekans salınımlarında yapıldığı belirtilmedi. Bizim çalışmamızda 0,01Hz'den 0,064Hz salınım frekanslarına kadar uygulanan rotasyon testlerine göre kazanç, faz ve yönel üstünlük skorları açısından anlamlı fark bulunamadı.

Çalışmamızda kalorik testte kontrol grubunda lateral kanal tutulumu tespit edilmezken hastaların %53'ünde lateral kanal tutulumu tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (kanal parezi oranı >%15,  $p < 0.05$ ). Erkeklerin %50'si kadınların %66'sında vestibüler tutulum saptandı.

Fabry hastalığı hemizigot erkeklerde heterozigot kadınlara göre daha ağır seyretmektedir. Yine vestibüler tutulumun erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (59). Fakat bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde kadınlarda en az erkekler kadar vestibüler tutulum izlendi. Bu da vestibüler tutulumun cinsiyet ve hastalığın seyirinden bağımsız bir şekilde geliştiğini gösterebilir.

2007 yılında yayımlanan Palla ve ark. yaptıkları çalışmada "Search-coil Head-Impulse Test" ve kalorik test kullanarak Fabry hastalarının denge fonksiyonları ölçüldü. 47 hastaya HIT testi yapılırken, hastaların 24'üne kalorik test yapıldı. Kalorik testte kanal parezisi v-HIT testinde semisirküler kanalların VOR kazançları ile vestibüler fonksiyonlar değerlendirildi. Kalorik tette iki kulak arasındaki farkın %25 veya daha fazla olması kanal parezisi lehine

değerlendirildi. Vestibüler fonksiyonların erkeklerde kadınlara göre daha kötü olduğunu gösterdiler. HIT testine göre erkeklerin %80'i kadınların %77'sinde en az bir lateral semisirküler kanal sonucu anormal geldi. Kalorik testte ise kanal parezisi erkek hastaların %21'inde bulunurken kadın hastaların hiçbirinde bulunmadı. Bu sonuçlara göre HIT testinin kalorik teste nazaran daha çok vestibüler kayıplı hasta bulduğunu raporladılar. Bunun sebebi olarak Fabry hastalığının vestibülooküler refleksi yüksek frekanslarda etkilemiş olabileceği sonucuna vardılar. HIT testi sonuçlarına göre kadınların kazançlarının erkeklere göre daha yüksek olduğu bulundu (Erkek ortalaması  $0.59 \pm 0.09$  kadın ortalaması  $0.61 \pm 0.08$ ) (59).

Çalışmamızda eski bir test olan ve search-coil head impulse testten üstün ve yeni bir sistem olan video tabanlı v-HIT kullanıldı. V-HIT testine göre hasta-kontrol grubu arasında semisirküler kanallar arası anlamlı kazanç farkı izlenmedi. Hasta grubunda ise bu çalışmaya paralel olarak erkek hastaların kazanç skorları kadın hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.0100$ ) (Erkek ortalaması  $0.95 \pm 0.08$  kadın ortalaması  $1.00 \pm 0.07$ ). Erkeklerin %50'sinde kadınların %66'sında vestibüler tutulum saptandı. Bu çalışmaya zıt olarak ise bizim çalışmamızda kalorik test ile v-HIT testinden daha çok vestibüler kayıplı hasta bulundu. Bu da bizim çalışmamıza göre Fabry hastalarında daha çok düşük frekanslı VOR tutulumu olduğunu düşündürdü.

Fabry hastalarının temporal kemiklerinin histopatolojik bir çalışmasında, Schachern ve ark. vasküler endotelyal hücrelerde ve birkaç gangliyon hücresinde (timpanik gangliyonlar, Scarpa gangliyonları, Gasser gangliyonları) glikosfingolipid birikimine dair kanıtlar, stria vaskularis ve spiral ligaman atrofisi, süperior semisirküler kanalda yeni kemik oluşumu olduğunu gösterdiler. Bu histopatolojik bulgular hastalarımızın bulgularını açıklayabilir (60). Dokularda glikosfingolipid birikimi ile giden Fabry hastalığında çalışmamızda daha öncelikli olarak düşük ve orta frekans VOR tutulumu olabileceğini düşündüren bulgular bulduk. Bunun sebebi, Fabry hastalarında düşük ve orta frekans VOR'dan sorumlu spesifik dokularda glikosfingolipid birikimi ya da Schachern ve ark. çalışmasında gösterdikleri gibi patolojik doku değişikliklerine bağlı olabilir.

2003 yılında yayımlanan Palla ve ark. yaptıkları çalışmada Fabry hastalarının vestibüler fonksiyonları lateral semisirküler kanalları değerlendiren HIT testi ile ölçüldü. 21 hastanın yer aldığı çalışmada 15 hastada (%71) HIT testi ile ölçülen vestibülooküler refleks

kazancının normal değerlerden düşük olduğu tespit edildi. 6 erkek hasta ve 3 kadın hastada unilateral vestibüler kayıp görülürken, 6 kadın hastada bilateral vestibüler kayıp görüldü. Erkeklerde vestibüler kayıp olan taraf ortalama lateral kanal kazanç:0.59 iken sağlıklı taraf ortalama kazançları:0.79 idi. Aralarında anlamlı farklılık mevcuttu( $p<0.0001$ ). Kadınlarda vestibüler kayıp olan taraf ortalama lateral kanal kazanç:0.68 iken sağlıklı taraf ortalama kazanç:0.84 idi. Aralarında anlamlı farklılık mevcuttu( $p<0.01$ ). Sağlıklı ve etkilenmiş taraflar beraber karşılaştırıldığında erkekler ile kadınlar arasında anlamlı farklılık yoktu( $p>0.05$ ). HIT testi ile değerlendirilen VOR yüksek frekanslı olduğu için Fabry hastalarında yüksek frekanslı VOR kaybı olduğu düşünüldü (61).

Bizim çalışmamızda 4 kadın 3 erkek olmak üzere toplam 7 hastada (%53) tek taraflı vestibüler hipofonksiyon tespit edildi. Erkeklerde vestibüler kayıp olan taraf ortalama lateral kanal kazanç:0,94 iken sağlıklı taraf ortalama kazançları:1,00 idi. Aralarında anlamlı farklılık bulunmadı( $p>0.05$ ). Kadınlarda vestibüler kayıp olan taraf ortalama lateral kanal kazanç:0.94 iken sağlıklı taraf ortalama kazanç:0.95 idi. Aralarında anlamlı farklılık bulunmadı( $p>0.05$ ). Sağlıklı ve etkilenmiş taraflar beraber karşılaştırıldığında erkekler ile kadınlar arasında anlamlı farklılık yoktu( $p=0.1227$ ). Bizim çalışmamızda hasta grubunda v-HIT sonuçlarının normale yakın çıkması kalorik testinde ise yüksek oranda vestibüler tutulum saptanması yine yukarıda belirtildiği şekilde bir mekanizma ile açıklanabilir. Fabry hastalığında öncelikli VOR tutulumu yüksek değil düşük ve orta frekanslarda gerçekleşmektedir.

Fabry hastalığındaki işitme kaybı patogenezinde tüy hücresi seviyesinde hasarlanma olduğu gösterilmiştir (62). Benzer bir patogeneze mekanizması ile vestibüler sistemde semisirküler kanal ampullalarındaki tüy hücreleri hasarı rol oynuyor olabilir (61).

Maire ve ark. yaptıkları çalışmada Meniere hastalarında atak ve ataklar arası dönemde kalorik cevapta azalma görülürken VOR kazançları normal-yüksek bulundu (63). Park ve ark Meniere hastalığında VHIT ve kalorik test arasında bu şekilde bir uyumsuzluk görülmesinin sebebi olarak Meniere hastalığında daha çok tip 2 tüy hücresinin azaldığı ve tip 2 tüy hücresinin düşük frekans uyarısına bağlı oluşan VOR'a katkı verdiği söylendi (64). Bizim bulgularımıza göre de Fabry hastalarında benzer mekanizma ile tip 2 tüy hücresi kaybına bağlı düşük orta frekans VOR kaybı ayrıca rol oynuyor olabilir.

2006 yılında yayımlanan Vibert ve ark. yaptıkları çalışmada Fabry hastalığı olan bir ailenin 12 üyesi incelendi. Elektronistagmografi testi bataryaları içinden spontan nistagmus, optokinetik nistagmus, smooth pursuit ve rotasyonel sandalye testinde 0.05Hz frekansında salınım ile sinüzoidal harmonik akselerasyon testi ve son olarak bitermal kalorik test yapıldı. Her iki gözün korneoretinal potansiyelleri (KRP) ölçüldü. Kalorik testte %40'lık taraf asimetrisi ve soğuk suya karşı nistagmus gelişmemesi sırasıyla lateral semisirküler kanal hiporefleksi ve arefleksi olarak değerlendirildi. 3 hastada tek taraflı vestibüler hiporefleksi gözlenirken 1 hastada tek taraflı hiporefleksi diğer tarafta arefleksi gözlendi. 1 hastada da tek taraflı arefleksi mevcuttu. Hastalardan birinin serebral MR görüntülemesinde sağ SSK'da incelme gözlendi. Bu bulgunun glikosfingolipid birikimini ya da süperior SSK'da yeni kemik oluşumunu gösteriyor olabileceği vurgulandı. Buna istinaden, Fabry hastalarındaki vertigo patogenezinde SSK obstrüksiyonuna bağlı endolenfatik hidrops yatabileceğini belirttiler (6).

Biz de çalışmamızda videonistagmografi testini spontan nistagmus, optokinetik test ve smooth pursue ek olarak sakkad test, bitermal kalorik test ve rotasyonel sandalye testinde ise 0.01Hz'den 0.64Hz'e kadar tüm frekanslarına ek olarak pozisyonel nistagmus ile inceledik. Kalorik testte patoloji kriterini Jongkees' formülünü kullanarak %15 olarak kabul ettik. Kalorik testte yüzde olarak daha fazla patoloji bulmamızın sebebi bu olabilir. Hastalara ek görüntüleme yöntemiyle inceleme yapmadığımız için Fabry hastalarındaki etiyolojiye yönelik çıkarım yapamadık.

Ancak Vibert ve ark. çalışmalarında vurguladığı gibi Meniere hastalığının patofizyolojisi Fabry hastalığının patofizyolojisi ile benzer olabilir. Çalışmamızda Meniere hastalığına benzer şekilde kalorik testlerde anormal yanıtlar bulunurken, v-HIT VOR yanıtları normal aralıklarda idi. Bu bulgular düşük-orta frekans VOR tutulumu olan Meniere hastalığı ile Fabry hastalarındaki VOR tutulumunun benzer olduğunu gösterebilir.

2003 yılında yayımlanan Conti ve ark. yaptıkları çalışmada 18 Fabry hastasının vestibüler fonksiyonlarını ölçmek için Elektronistagmografi (ENG) testinin bataryalarından olan sakkad test, smooth pursuit test, rotasyonel sandalye testi ve dinamik postürografi testlerini

kullandılar. Vestibüler muayenede kalorik test 4 hastada anormal bulundu. 1 hastada bilateral yanıt alınmadı, 2 hastada bilateral zayıflık bulunurken 1 hastada unilateral hipofonksiyon bulundu. ENG 2 hastada bilateral zayıflığı doğruladı fakat diğer hastaların ENG sonuçları normal sınırlardaydı. Hastalardan 1 tanesinin(%5) postürografi skorları normal sınırların dışında bulundu (7).

Çalışmamızda 13 hastanın 7'sinde(%53) kalorik testte kanal parezisi saptandı. V-HIT testinde Hasta ve kontrol grupları arasında anterior, lateral ve posterior kanal kazançları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen( $p=0.5666$ ) hasta grubunun ortalama kazançları kontrol grubuna göre düşük bulundu. Bütün postürografi skorlarında kontrol grubunun skorları hastaların skorlarından daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Hastalardan 2 tanesinin (%15) postürografi skorları normal sınırların dışında bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ve hastalarda şikayet oluşturacak boyutta olmasa da hastaların denge fonksiyonlarında sağlıklı kontrol grubuna göre bir etkilenme söz konusu olabilir.

2018 yılında yayımlanan Köping ve ark. yaptıkları çalışmada 57 Fabry hastasına vestibüler fonksiyonun değerlendirilmesi amacı ile Videonistagmografi testlerinden spontan nistagmus ve kalorik test ayrıca cVEMP uyguladılar. Kanal parezi faktörü'nün %25'den büyük olması anormal kabul edildi. 57 hastanın 16'sında(%28) VNG testleri normal sınırlardaydı. 10 hastada (%17,5) spontan nistagmus, 41 hastada (%71,9) kalorik stimülasyon sonrası patolojik nistagmus görüldü. 23 hastada (%40,4) vestibüler hipofonksiyon (17 hastada unilateral 6 hastada bilateral) izlendi. Hastaların %29,8'inde kalorik testte kanal parezisi bulundu (65).

Çalışmamızda hasta ya da kontrol grubunda spontan nistagmus tespit edilmedi. Kalorik test sonrası yukardaki çalışmadan daha düşük oranda (%53) vestibüler hipofonksiyon bulunan hasta tespit ettik.

Kalorik testte patoloji kriterini Jongkees' formülünü kullanarak %15 olarak kabul ettik. Buna rağmen çalışmamızdaki vestibüler hipofonksiyon bulunan hasta oranını daha düşük bulduk. Bu çalışmada ayrıca yine yukarıda bahsedilen kanal parezi oranının >%40 kabul edildiği Vibert ve ark. yaptığı çalışmadan da (%41) daha yüksek oranda vestibüler hipofonksiyon bulundu. Bu verilere göre yukarıdaki çalışma Fabry hastalarında en yüksek oranda vestibüler tutulumun görüldüğü çalışma olarak göze çarpmaktadır.

2017 yılında yayımlanan Carmona ve ark. yaptıkları çalışmada Fabry hastalarında VNG ve VEMP testleri yapıldı. VNG testlerinden sakkad, smooth pursuit, optokinetik, kalorik test yapıldı. Kalorik test yavaş faz hız asimetrisi >%25 olması anormal kabul edildi. Çalışmada yer alan 36 hastanın %51'inde kalorik test anormal olarak bulunurken %45 hastada VEMP testi anormal bulundu (66).

1990 yılında yayımlanan Morgan ve ark. yaptıkları çalışmada Fabry hastalarını Elektronistagmografi testinin okulometrik testleri (sakkad, smooth pursuit, optokinetik test), 0.1Hz-0.3Hz arası sinüzoidal harmonik akselasyon (rotasyonel sandalye) ve kalorik test ile değerlendirdiler. Toplam 11 hastanın vestibüler değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmada; 1 hastada rotasyonel sandalye testinde anormal skorlar, 4 hastada kalorik test anormalliği izlendi. Daha önce inme geçirme öyküsü bulunan bir hasta hariç tüm hastalarda sakkad, smooth pursuit ve optokinetik test gibi okulometrik testler normaldi (62).

2010 yılında yayımlanan Sergi ve ark. yaptıkları çalışmada kalorik test kullanarak Fabry hastalarının vestibüler fonksiyonlarını değerlendirdiler. Toplam 20 hastanın içinde 4 hastanın (%5) kalorik test sonucu anormal geldi. 2 hastada bilateral vestibüler kayıp, 1 hastada unilateral hipofonksiyon görüldü. 1'i kadın 1'i erkek toplam 2 hastada BPPV saptandı ve Semont manevrası ile tedavi edildi (67).

Bizim çalışmamızda da kalorik test sonucu anormal gelen hastaların oranı benzer idi (%53). Bu çalışmadan farklı olarak VEMP testini kullanmadık fakat biz postürografi ve VNG testinde okulometrik testlere ek olarak rotasyonel sandalye testini kullandık.

Son çalışmada kalorik test anormallik lut belirtilmedi. Bu çalışmada bizim çalışmamız da dahil olmak üzere yukarda bahsedilen tüm çalışmalardan daha düşük oranda (%5) vestibüler hipofonksiyon tespit edildi.

Literatürdeki 9 çalışmadan hastaların vestibüler sistemler ile ilgili şikayetlerinin olup olmadığı ile ilgili veriyi değerlendiren sadece 3 çalışma mevcuttu. Bu alışmalardan; Köping ve ark. 57 hastanın 31'inde (%54.4), Sergi ve ark. 20 hastanın içinden 6 hastada(%30), Eyermann ve ark. 25 hastanın 15'inde(%60) vertigo semptomu olduğunu raporlamışlardır.

Bizim alışmamızdaki hasta grubunda genel olarak hiçbir vestibüler şikayet bulunmadığını gözlemledik. Bu sonuç örneklem byklğindeki kısıtlılıktan ve tüm hastaların iki ailenin fertlerinden oluşmasından dolayı olabilir. Ancak uyguladığımız testlerde Fabry hastalarında etkilenme olduğunu doğrulayacak sonuçlara ulaştık.

## 7.SONUÇLAR

1. Fabry hastalarında düşük-orta frekans VOR kaybı olabilir.
2. Fabry hastalığında tip 2 tüy hücresi etkilenmesine bağı vestibüler tutulum olabilir.
- 3.Fabry hastalığı olan heterozigot kadınlarda da en az homozigot erkekler kadar vestibüler sistem tutulumu olabilir
4. Fabry hastalarında hem kalorik testte hem de sakkad ve smooth pursuit gibi okulomotor testlerde fonksiyon bozukluğu bulunmuştur. Dolayısıyla, bu hastalarda hem periferik hem santral vestibüler tutulum olabilir.
- 5.Fabry hastalarında hiçbir ilgili şikayet olmasa dahi, vestibüler sistemlerinde sağlıklı insanlara göre negatif yönde bir etkilenme olduğu görülmüştür.
6. Fabry hastalarında vestibüler tutulum olabileceğı, bu nedenle hastaların tedavi ve izlem sürecinde denge sistemlerinin de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünuyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*. 2008;372(9647):1427-35.
2. Eyermann C, Raguin T, Rohmer D, Noel E, Charpiot A. Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019;136(4):273-9.
3. Germain DP AP, Chassaing A, Bonfils P. 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 Medical Genetics*. 2002;3(10).
4. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(9):654-62.
5. Palla A HS, Widmer U, Straumann D. . Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol*. 2007.
6. Vibert D, Blaser B, Ozdoba C, Hausler R. Fabry's disease: otoneurologic findings in twelve members of one family. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(6):412-8.
7. Conti G, Sergi B. 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.
8. Jell RM, Ireland DJ, Lafortune S. Human optokinetic afternystagmus. Effects of repeated stimulation. *Acta Otolaryngol*. 1985;99(1-2):95-101.
9. Jongkees LB, Maas JP, Philipszoon AJ. Clinical nystagmography. A detailed study of electro-nystagmography in 341 patients with vertigo. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)*. 1962;24:65-93.
10. Hudspeth AJ, Logothetis NK. Sensory systems. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(5):631-41.
11. H. S. Cochlear and vestibular gross and histologic anatomy (as seen from postauricular approach). . *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1984.
12. GF. D. The shape and function of the cupula. *J Laryngol Otol* 1969.
13. HH. L. Anatomy of the otolith organs. *Adv Otorhinolaryngol*. 1973.
14. Hans Engström JW. Structure and Innervation of the Inner Ear Sensory Epithelia. *International Review of Cytology*. 1958;7:535-85.
15. J. W. Morphology of the vestibular receptors in mammals. *Prog Brain Res*. 1972.
16. A. M. The vascular anatomy of the vestibular labyrinth in man. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1990.
17. RR G. Neuroanatomical pathways of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1968.
18. Highstein SM, Holstein GR. The anatomy of the vestibular nuclei. *Prog Brain Res*. 2006;151:157-203.
19. JM G. Afferent diversity and the organization of central vestibular pathways. *Exp Brain Res*. 2000.
20. Newlands SD, Perachio AA. Central projections of the vestibular nerve: a review and single fiber study in the Mongolian gerbil. *Brain Res Bull*. 2003;60(5-6):475-95.
21. Barnes GR. Vestibular control of oculomotor and postural mechanisms. *Clinical Physics and Physiological Measurement*. 1980.
22. Mathews MA, Camp AJ, Murray AJ. Reviewing the Role of the Efferent Vestibular System in Motor and Vestibular Circuits. *Front Physiol*. 2017;8:552.

23. Jones SM, Jones TA, Mills KN, Gaines GC. Anatomical and Physiological Considerations in Vestibular Dysfunction and Compensation. *Semin Hear.* 2009;30(4):231-41.
24. Brandt T, Dichgans J, Koenig E. Differential effects of central versus peripheral vision on egocentric and exocentric motion perception. *Exp Brain Res.* 1973;16(5):476-91.
25. Leigh R, & Zee, D. . *The Neurology of Eye Movements.* Edition 3. New York: Oxford University Press.; 1999.
26. Tijssen MA SC, Hain TC, Zee DS. Optokinetic afternystagmus in humans: normal values of amplitude, time constant, and asymmetry. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989.
27. Fukushima K, Kaneko CR. Vestibular integrators in the oculomotor system. *Neurosci Res.* 1995;22(3):249-58.
28. Maunsell JH, Van Essen DC. Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *J Neurophysiol.* 1983;49(5):1127-47.
29. Thurston SE, Leigh RJ, Crawford T, Thompson A, Kennard C. Two distinct deficits of visual tracking caused by unilateral lesions of cerebral cortex in humans. *Ann Neurol.* 1988;23(3):266-73.
30. Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. *J Neurophysiol.* 1988;60(2):604-20.
31. Tusa RJ, Ungerleider LG. Fiber pathways of cortical areas mediating smooth pursuit eye movements in monkeys. *Ann Neurol.* 1988;23(2):174-83.
32. Cannon SC, Robinson DA. Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J Neurophysiol.* 1987;57(5):1383-409.
33. Judge SJ, Cumming BG. Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation. *J Neurophysiol.* 1986;55(5):915-30.
34. Guitton D, Volle M. Gaze control in humans: eye-head coordination during orienting movements to targets within and beyond the oculomotor range. *J Neurophysiol.* 1987;58(3):427-59.
35. Laurutis VP, Robinson DA. The vestibulo-ocular reflex during human saccadic eye movements. *J Physiol.* 1986;373:209-33.
36. Leigh RJ, Sharpe JA, Ranalli PJ, Thurston SE, Hamid MA. Comparison of smooth pursuit and combined eye-head tracking in human subjects with deficient labyrinthine function. *Exp Brain Res.* 1987;66(3):458-64.
37. Leigh RJ ME, Grossman GE, Robinson DA. . Visual cancellation of the torsional vestibulo-ocular reflex in humans. *Exp Brain Res.* 1989.
38. Lisberger SG. Visual tracking in monkeys: evidence for short-latency suppression of the vestibuloocular reflex. *J Neurophysiol.* 1990;63(4):676-88.
39. Bronstein AM. Evidence for a vestibular input contributing to dynamic head stabilization in man. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(1-2):1-6.
40. Peng GC, Hain TC, Peterson BW. A dynamical model for reflex activated head movements in the horizontal plane. *Biol Cybern.* 1996;75(4):309-19.
41. Grossman GE, Leigh RJ, Abel LA, Lanska DJ, Thurston SE. Frequency and velocity of rotational head perturbations during locomotion. *Exp Brain Res.* 1988;70(3):470-6.
42. Grossman GE LR, Bruce EN, Huebner WP, Lanska DJ. Jul;62(1):264-72. doi: . PMID: 2754477. Performance of the human vestibuloocular reflex during locomotion. *J Neurophysiol* 1989.
43. M. G. Stability of the head: studies in normal subjects and in patients with labyrinthine disease, head tremor, and dystonia. *Mov Disord* 1987.

44. Bronstein AM, Hood JD. The cervico-ocular reflex in normal subjects and patients with absent vestibular function. *Brain Res.* 1986;373(1-2):399-408.
45. Maurer C MT, Becker W, Jürgens R. . Eye-head coordination in labyrinthine-defective humans. *Exp Brain Res.* 1998.
46. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol.* 1988;45(7):737-9.
47. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Frontiers in Neurology.* 2017;8(258).
48. McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Burgess AM, Weber KP, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function - Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects. *Front Neurol.* 2015;6:154.
49. Welgampola MS, Taylor RL, Halmagyi GM. Video Head Impulse Testing. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;82:56-66.
50. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology.* 2008;70(6):454-63.
51. Janky KL, Rodriguez AI. Quantitative Vestibular Function Testing in the Pediatric Population. *Semin Hear.* 2018;39(3):257-74.
52. Timothy E. Hullar DSZ, Lloyd B. Minor. Evaluation of the Patient With Dizziness. In: Francis PFBHVLKRJRTMLHW, editor. *Cummings Otolaryngology* 7th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2021.
53. Shepard NT, Telian SA. Programmatic vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(1):173-82.
54. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
55. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):5974-96.
56. Barras FM, Maire R. Progressive hearing loss in Fabry's disease: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(7):688-91.
57. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Mol Med.* 2002;8(6):306-12.
58. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38(11):750-60.
59. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol.* 2007;254(10):1433-42.
60. Schachern PA, Shea DA, Paparella MM, Yoon TH. Otologic histopathology of Fabry's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98(5 Pt 1):359-63.
61. Palla A, Widmer U, Straumann D. Head-impulse testing in Fabry disease--vestibular function in male and female patients. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;92(443):38-42; discussion 27.
62. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E, et al. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency)--investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med.* 1990;75(277):491-507.
63. Maire R, van Melle G. Vestibulo-ocular reflex characteristics in patients with unilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol.* 2008;29(5):693-8.

64. Park P, Park JH, Kim JS, Koo JW. Role of video-head impulse test in lateralization of vestibulopathy: Comparative study with caloric test. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(6):648-54.
65. Koping M, Shehata-Dieler W, Schneider D, Cebulla M, Oder D, Muntze J, et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):137.
66. Carmona S, Weinschelbaum R, Pardal A, Marchesoni C, Zuberbuhler P, Acosta P, et al. Neuro-Otological and Peripheral Nerve Involvement in Fabry Disease. *Audiol Res*. 2017;7(2):176.
67. Sergi B, Conti G, Paludetti G, Interdisciplinary Study Group On Fabry D. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30(2):87-93.

