

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KBB ANABİLİM DALI**

**NIEMANN PICK TİP C HASTALARINDA  
YUTMA VE VESTİBÜLOKLEAR  
FONKSİYON DEĞERLENDİRMESİ**

**Dr. Rezarta TAGA SENİRLİ  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2014**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KBB ANABİLİM DALI**

**NIEMANN PİCK TİP C HASTALARINDA  
YUTMA VE VESTİBÜLOKOKLEAR  
FONKSİYON DEĞERLENDİRMESİ**

**Dr. Rezarta TAGA SENİRLİ  
UZMANLIK TEZİ**

**Danışman:  
Prof. Dr. Umut AKYOL**

**ANKARA  
2014**

## TEŞEKKÜR

Başta çalışmamın gerçekleşmesindeki desteği ve özverisi için değerli tez hocam Prof. Dr. Umut AKYOL'a, tezin yürütülmesindeki özverili çalışmalarından dolayı, Doç.Dr.Songül AKSOY ve Uzm.Ody. Öznur YİĞİT DURAN'a, tez çalışması sırasında verdikleri destekten dolayı başta HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Nöroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr.Meral TOPÇU olmak üzere, HÜTF Erişkin Nöroloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof.Dr.Bülent ELİBOL'a, GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan Prof.Dr.Kıvılcım GÜCÜYENER ve Prof. Dr. Fatih S. EZGÜ'ye, 19 Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan Doç.Dr. Gönül ÇALTEPE'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Öğrenim hayatımın burada geçen kısmında desteğini esirgemeyen tüm hocalarım ve uzmanlarıma, hayatıma renk katan araştırma görevlisi arkadaşlarıma içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, hayatım boyunca coğrafik mesafelere rağmen hep yanımda olan sevgili aileme, desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim M.Ziya SENİRLİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Taga Senirli R, Niemann Pick Tip C Hastalarında Yutma ve Vestibülokloklar Fonksiyon Değerlendirmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2014**

Niemann-Pick Hastalığı (NPH), genetik mutasyonlar sonucu meydana gelen ve metabolizmayı olumsuz yönde etkileyen lizozomal depo hastalıklarından birisidir.

Otozomal resesiv olarak kalıtılan bu hastalık, fenotip baz alınarak gruplara ayrılmıştır. Tip A, B ve C olmak üzere üç alt tipte sınıflandırılmaktadır.

Niemann-Pick Tip C metabolik temelde genetik olarak Niemann-Pick Tip A ve B' den farklıdır. Niemann-Pick tip C (NPC) progresiv ve sonucunda fatal seyreden nörodejeneratif, otozomal resesiv kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. 1/150 000- 120 000 arasında değişen bir prevalansa sahiptir. Tipik olarak bu hastalarda, nörolojik bozukluklar serebellar ataksi, disartri, disfaji ve progresif demans görülür. Kulak burun boğaz açısından önemli olan ve hastalık seyrinde görülen bulgular, disfaji ve işitme kaybıdır. Ayrıca hastalığın seyrinde belirgin denge problemleri yaşandığı da bilinmektedir.

Bu çalışma NPC hastalarının otorinolaringolojik bakış açısından özellikle işitme, denge ve yutma fonksiyonlarını ayrıntılı olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Prospektif tanımlayıcı gözlemsel çalışma olarak planlanan bu çalışmada, 16 Niemann Pick Tip C hastasının bulguları değerlendirilmiştir. Median yaş 8 olarak bulunmuştur. Hastaların 15'ine fiberoptik-endoskopik yutma değerlendirme çalışması yapılmıştır. Yutma fonksiyonları sonuçlarına bakıldığında, çalışmamıza katılan NP-C hastalarını %87.5'inde yutma refleksi gecikmesi, %37.5'inde sessiz aspirasyon, %43.8'inde ise objektif aspirasyon olduğu saptanmıştır. PEN-ASP skalası ve hastalık zamanı ilişkilendirmeye çalışıldığında istatistik olarak anlamlı fark olmadığı ( $p=0.5$ ) görülmüştür. NP-C'nin önemli bir bulgusu olan yutma disfonksiyonun düzenli aralıklarla değerlendirilmesi ayrıca önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda NP-C hastalarında yapılan odyolojik değerlendirmelerde %21.9 hastada anormal timpanometri bulgular tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların ABR sonuçlarına bakıldığında %73.3 kulakta I dalga , %53.3 kulakta III dalga elde

edilememiştir. Tüm bu sonuçlar ışığında NP-C hastalarında primer patoloji ile ilişkili olduğu düşünülen alt beyin sapı düzeyinde patolojiye işaret etmektedir.

Bu hastaların otorinolaringolojik sıkıntılarının bilinmesi, erken tanısı ve tedavisine, rehabilitasyonuna başlanması hastaların hayat kalitelerinin yükseltilmesi açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Niemann-Pick Tip C, disfaji, işitme fenotipi, bilgisayarlı dinamik posturografi

## ABSTRACT

**Taga Senirli R, Swallowing and Vestibulocochlear evaluation Of Patients With Niemann-Pick Disease Type C, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Thesis, Ankara 2014**

Niemann-Pick Disease (NPD) is an inherited metabolic disorder, part of lysosomal storage diseases spectrum. Since early 1980's the "Niemann-Pick Disease" group of disorders has been divided into two distinct entities: (1) acid sphingomyelinase deficiencies (type A and B) and (2) Niemann-Pick Disease type C (resulting from deficiency of either NPC1 or NPC2 transport proteins).

Niemann-Pick type C (NPC) disease is a fatal, autosomal recessive disorder that affects approximately 1 in 150 000 / 120 000 live births. In typical patients, the neurological disorder consists mainly of cerebellar ataxia, dysarthria, dysphagia and progressive dementia.

Sixteen patients were enrolled in this study. The median age was 8 years. All patients' otorhinolaryngologic examinations were conducted, upper airway endoscopies were done and neurological parameters were registered. Special attention was paid to the hearing and swallowing states of the patients. 87.5% of patients had delayed ingestion reflexis, 37.5% of the patients showed silent aspiration, 43.5% of the patients showed objective aspiration. Each patients' PEN-ASP scale and disease time was compared, it showed up to be ( $p < 0.05$ ) statistically non relevant. In the auditory test battery, 21.9% of the patients showed aberrant tympanometry results. The most common auditory brainstem response abnormalities observed were poor wave-form morphology, characterised by absent waves I and III. The combination of the data indicates these patients are at risk for a progressive decline in auditory function.

Despite the heterogeneity of the sample, results among patients were sufficiently consistent to implicate lower brain stem dysfunction in the majority of the patients.

Awareness and early diagnosis of otorhinolaryngologic manifestations of these patients is important, as early treatment and rehabilitation may prolong life time and increase the quality of life of these patients.

**Keywords:** Niemann-Pick Type C, dysphagia, auditory phenotype, computerized dynamic posturography

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Çalışmanın Kapsamı.....	1
1.2. Amaç.....	2
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Niemann- Pick Tip C Hastalığının Tanımı.....	4
2.2. Epidemiyoloji .....	5
2.3. Klinik Bulgular .....	5
2.4. Niemann-Pick Tip C Sınıflandırması .....	6
2.4.1. Perinatal prezentasyon .....	7
2.4.2. Erken infantil dönem (2ay-2yaş) .....	7
2.4.3. Geç infantil dönem (2-6 yaş) .....	7
2.4.4. Juvenil dönem (6-15 yaş) .....	8
2.4.5. Adölesan ve Erişkin Dönem (>15 yaş):.....	8
2.5. Tanı.....	10
2.5.1. Nörofizyolojik ve Nöroradyolojik İncelemeler .....	11
2.5.2. Histolojik İnceleme.....	11
2.5.3. Spesifik Olmayan Laboratuvar Testleri.....	12
2.5.4. Spesifik Laboratuvar Testleri .....	12
2.6. Tedavi .....	13
2.6.1. Semptomatik Tedavi.....	13
2.6.2. Spesifik Tedavi .....	13
2.7. Prognoz.....	14
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>16</b>
3.1. Bireyler .....	16
3.2 Bireylere Uygulanan Testler ve Yöntem .....	17
3.2.1. Yutma Değerlendirmesi; FEYÇ .....	17
3.2.2. Odyolojik Değerlendirme .....	18

3.2.3. Orta Kulak Fonksiyonların Değerlendirilmesi .....	19
3.2.4. Otoakustik Emisyon Değerlendirilmesi .....	19
<b>3.2.4.1. DPOAE Ölçümü</b> .....	19
3.2.5. ABR Değerlendirilmesi .....	20
3.2.6. Posturografi, Denge Organizasyon Testi (DOT) Değerlendirilmesi .....	21
3.2.7. İstatistiksel Metod .....	21
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>22</b>
4.1. Demografik özellikler ve doğum bilgileri .....	22
4.2. Kardeş ve/veya akrabalarda NP-C.....	23
4.3. Yutma Bulguları .....	23
4.4. Odyolojik Bulgular .....	29
4.4.1. Saf Ses Odyogram Bulguları .....	29
4.4.2. Timpanometri Bulguları .....	31
4.4.3. ABR Bulguları.....	32
4.5. Postürografi Değerlendirmesi.....	33
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>35</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>41</b>



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.4.1.</b> Sistemik ve nörolojik bulguların dönemlere göre sınıflandırılması .....	10
<b>Tablo 4.1.</b> Demografik bilgiler, yaş gruplarına göre hastaların dağılımı.....	22
<b>Tablo 4.2.</b> Tanı anındaki yaş dağılımları .....	23
<b>Tablo 4.3.</b> Yutma değerlendirmesi.....	24
<b>Tablo 4.4.</b> SAFE Faringeal Sıvı, disfaji- hastalık zamanı analizi.....	25
<b>Tablo 4.5.</b> SAFE Faringeal Kıvamlı, disfaji- hastalık zamanı analizi .....	26
<b>Tablo 4.6.</b> Saf ses odyogram bulguları .....	29
<b>Tablo 4.7.</b> Sağ- sol orta kulak basıncı bulguları analizi.....	32
<b>Tablo 4.8.</b> 15 hasta (30 kulak) için elde edilmiş ABR dataları.....	33

## RESİMLER DİZİNİ

Resim	Sayfa
<b>Resim 1.</b> Neuroviseral hastalık olarak NP-C, hastalık bulguların yaşa ve evreye göre dağılımı Vanier M.T ve ark, Niemann-Pick Disease type C, 2010 çalışmasına uyarlanarak hazırlanmıştır .....	6
<b>Resim 2.</b> Yüksek frekans işitme kaybı gösteren hastanın (2 nolu hasta) odyogram konfigürasyonu .....	30
<b>Resim 3.</b> Orta frekans işitme kaybı olan bir hastanın (11 nolu hasta) odyogram konfigürasyonu .....	31

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>NPH</b>	Niemann Pick Hastalığı
<b>NP-C</b>	Niemann Pick tip C
<b>SSS</b>	Santral Sinir Sistemi
<b>KBB</b>	Kulak Burun Boğaz
<b>VSBP</b>	Vertikal Supranükleer Bakış Parezisi
<b>KİT</b>	Kemik İliği Transplantasyonu
<b>ABR</b>	Auditory Brain Stem Response
<b>BDP</b>	Bilgisayarlı Dinamik Posturografi
<b>DOT</b>	Denge Organizasyon Testi
<b>FEYÇ</b>	Fiberoptik Yutma değerlendirmesi Çalışması
<b>VFYÇ</b>	Video Floroskopi Yutma Çalışması
<b>SAFE</b>	Swallowing Ability and Function Evaluation
<b>FOİS</b>	Functional Oral İntake Scale
<b>DOSS</b>	Dysphagia Outcome and Severity Scale
<b>OAE</b>	Otoakustik Emisyon
<b>DPOAE</b>	Distortion Product Otoacoustic Emission
<b>TEOAE</b>	Transient Evoked Otoakustic Emission
<b>SNİK</b>	Sensorinöral işitme kaybı
<b>EOM</b>	Efüzyonlu Otitis Media
<b>OKB</b>	Orta Kulak Basıncı

# 1. GİRİŞ

Niemann-Pick hastalığı gen mutasyonlarına bağlı, sfingomiyelinaz enzim eksikliğinin neden olduğu, otozomal resesif kalıtılan, lizozom/ geç endozom kompleksinde kolesterol ve lipid (sfingomiyelin, sfingozin, gangliosid) birikimi ile seyreden konjenital multisistemik bir hastalıktır.

## 1.1. Çalışmanın Kapsamı

Sistemik hastalıklar ve bunların yol açtığı nörolojik defisitler pediatrik populasyonda ciddi sistemik problemlere yol açmaktadır. Niemann-Pick tip C hastalarının birçoğunda, hastalığın belirli bir döneminde disfaji ve patolojik yutmaya bağlı aspirasyon pnömonisi sık görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, sıvı/ kıvamlı yiyeceklerin aspirasyonuna bağlı pnömoninin, Niemann-Pick tip C (NPC)'de önemli bir mortalite sebebi olduğunu göstermektedir (1). Bu hastaların rehabilitasyonunda, yutma probleminin ne düzeyde olduğunun doğru saptanması ve en uygun beslenme şeklinin sağlanması çok önemlidir.

Aspirasyon pnömonisi NPC hastalarında ciddi bir problem olmasına rağmen bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan kısıtlı sayıdaki araştırmalarda videofloroskopik yutma değerlendirme çalışmaları kullanılmış olup bu yöntemin yutmanın her fazı ile ilgili ayrıntılı bilgiler sağladığı belirtilmiştir (1,2). Bu çalışmada, yatak başı yapılabilmesi, düşük maliyetli olması, radyasyon maruziyetinin olmaması gibi avantajları göz önünde bulundurularak fiberoptik endoskopik yutma değerlendirme çalışması kullanılmıştır.

Niemann- Pick tip C nörolojik spektrumunda serebellar ataksi, disartri, disfaji, distoni/ hipotoni, epilepsi atakları gibi bulgular görülmektedir. NPC hastaları pediatrik yaşta olduklarından ve var olan ek problemleri nedeni ile güvenilir davranış (oyun) odyometrisini yapmaktaki zorluklar göz önünde bulundurulduğunda, işitme kaybına ve konfügurasyonuna ait objektif bilgilerin eksik olduğu ve gerçekte bu çocuklarda işitme kaybının bilinenden yaygın olduğu düşünülmektedir (3). Hastaların uyum güçlüğü nedeni ile değerlendirmede subjektif testlerden ziyade objektif testler önem taşımaktadır.

NPC'de varlığı bilinen, fakat patofizyolojisi hakkında az bilgi sahibi olunan bir diğer bulgu denge sistemi patolojisidir.

## **1.2. Amaç**

Bu çalışma prospektif gözlemsel olarak tasarlanmış ve NP-C hastalarında yutma değerlendirmesi, subjektif ve objektif yöntemler ile işitme değerlendirmesi, bilgisayarlı dinamik posturografi duyu organizasyon testi ile denge değerlendirmesi yapılarak bu fonksiyonlar ile patolojik proses arasında bir korelasyon kurulması hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Lizozomal lipid depo hastalıkları, lipidlerin hücre ve dokularda biriktiği kalıtsal metabolik hastalıklardır. Bu hastalıklar aynı genetik mirası paylaşan populasyonda, lipid metabolizmasına katılan enzimlerden sorumlu genlerin mutasyonu sonucunda meydana gelmektedir. Lizozomal asid hidrolaz, reseptör, aktive edici protein, membran proteini veya taşıyıcıdaki genetik defekt sonucunda meydana gelmiş yaklaşık 50 hastalıklı bir heterojen gruptan söz edilmektedir (4,5). Lipid depo hastalıkları genler aracılığı ile nesilden nesile taşınan, genelde juvenil başlangıçlı, progresif seyir gösteren ve çoğunlukla hastaların erişkin yaşa gelmeden ölümleri ile sonuçlanmaktadır.

Niemann-Pick hastalığı (NPH) bilinen yaklaşık 50 lizozomal depo hastalıklarından birini oluşturmaktadır. 1914 yılında Albert Niemann adında bir çocuk hekimi, büyümüş dalak ve karaciğeri, büyümüş lenf nodları, ödemli ve koyu renkli yüz cildine sahip küçük bir çocuğu tarif etmiştir. Sözü edilen hastanın sinir sistemi defisitleri mevcut olup, 6 ay sonra 2 yaşında exitus olmuştur. 1920 yıllarında, Luddwick Pick benzer hastaların ölümünden sonra dokularını incelemiş ve daha önce tarif edilen depo hastalıklarından farklı bir patolojiye işaret eden bulgular elde etmiştir.

1980 yılların başında NPH grubu iki farklı sınıfa ayrılmıştır;

(1) asid sfingomyelinaz eksiklikleri (Tip A ve B'yi ihtiva eder)

(2) Niemann-Pick tip C (tip C ve D), NPC1 veya NPC2 transport proteinlerinin eksikliği sonucu meydana gelmektedir (6).

Niemann-Pick Hastalığı (NPH) endositozla hücre içine alınmış olan kolesterolün hücre içi transportundaki bozukluğa bağlı olarak geç endozom ve lizozomlarda esterifiye olmamış kolesterol şeklinde birikmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Otozomal resesiv olarak kalıtılan bu hastalık gruplara ayrılmaktadır.

Niemann-Pick Tip A (NPA), özellikle Ashkenazi Yahudilerinde görülen, progresif psikomotor fonksiyon bozukluklar ile seyreden ağır nörodejeneratif hastalık tipidir. Yaşamın ilk 5-10 ayında normal olan nörolojik muayenesi olan hastaların ilerleyen dönemlerde hipotoni, motor becerilerin progresif kaybı, çevreye ilgi kaybı ve spontan

hareketlerde azalma gibi belirtiler görülmektedir. NPA hastaların yaşamları 3-4 yaş civarında ölümle sonuçlanmaktadır (6,7).

Niemann-Pick tip B (NPB) panetrik non-neuropatik NPD formudur. Tipik olarak geç çocukluk döneminde tanı almaktadır. Hastaların çoğu geç erişkin döneme kadar yaşayabilmektedir. Hepatosplenomegali, gecikmiş kemik yaşı ve gecikmiş puberte karakteristik bulgulardır. Nadir nörolojik bulgular gösteren bir patolojidir (6,7).

### **2.1. Niemann- Pick Tip C Hastalığın Tanımı**

Niemann-Pick tip C (NP-C) progresiv ve nihayetinde fatal seyreden nörodejeneratif, otozomal resesiv kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır (1,6,8,9,10). Niemann-Pick tip A ve B ile beraber Niemann-Pick lipidoz grubuna dahildir. Tip A ve B asid sfingomiyelinaz eksikliği ile seyrederek iken tip C kolesterol transport defekti olarak sınıflandırılmaktadır (8).

Hastalıkla ilişkili mutasyonların meydana geldiği genler NPC1 ve NPC2 genleridir. NPC1 geni 18q11-q12 kromozomunda haritalanmış, 25 ekzon kapsamaktadır (15). Genelde vücudun her hücresinde iki kopya şeklinde yer almaktadır. Bu gendeki alternasyon veya mutasyonlar NP-C hastalarının yaklaşık %95'ine yol açmakta. NPC2 geni 14q24.3 lokusunda haritalanmış, 5 ekzon içermektedir (16). Patolojinin %4 NPC<sub>2</sub> mutasyon sonucu meydana gelmektedir (17). NPC<sub>1</sub> ve NPC<sub>2</sub> proteinlerin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Mevcut bilgiler ışığında, bu proteinlerin koordine olarak çalıştığı ve hücre içi postlizozomal/ geç endozomal kompleksin kolesterol ve diğer molekül transportunda görev aldığı düşünülmektedir (16-18).

Daha önceleri Niemann-Pick Tip D olarak bilinen hastalığın günümüzde genetik olarak NP-C1 hastalığının varyantı (*NPC1* p.G992W mutasyonu) olduğu gösterilmiş, NP-C hastalığı terimi bu hastalığı da kapsar hale gelmiştir.1960-1970 yıllarında juvenil/erişkin distonik lipidosi, DAF (aşağı bakış parezisi, ataksi, köpük hücre) sendromu, supranükleer bakış parezisi ile birlikte nöroviseral depo hastalığı, Neville-Lake hastalığı, laktozilseramidosis, dev hücreli hepatit, Niemann-Pick hastalığı tip 2, Tip E ve Tip F olarak adlandırılan klinik tabloların da günümüzde aslında NP-C hastalığının çeşitli fenotipleri olduğu gösterilmiştir (13,17).

## 2.2. Epidemiyoloji

NP-C otozomal resesif kalıtım gösteren ve panetnik olduğu düşünölen bir hastalıktır. NP-C, tip A ve B ile karşılaştırıldığında, daha sık görölmektedir. Fransa, İngiltere ve Almanya için tahmini prevalans 1/150000- 1/120000 olduğu düşünölmektedir [6,8-14]. Fransa'da yapılan bir çalışmada, tıbbi terminasyon sonrası prenatal vakalar dahil edildiğinde tahmini prevalans oranı 0.96/ 100000 (yaklaşık 1/104000) kadar yükselmektedir [6].

## 2.3. Klinik Bulgular

NPC1 veya NPC2 genindeki mutasyonlar NP-C hastalığına yol açmaktadır. NPC2 geni kolesterole bağlanan ve transportunu sağlayan protein üretimi hakkında bilgi taşımakta, bu gendeki patoloji alışla gelmemiş hücre içi lipid ve kolesterol birikimine yol açmaktadır. Bu iki proteinin herhangi birindeki fonksiyon kaybı geç endozom/lizozom kompleksinde kolesterol ve diğer lipid (sfingomiyelin, sfingozin, gangliosid) birikimine yol açmaktadır [9,16,18].

Biyokimyasal olarak, NP-C esterleşmemiş kolesterol ve diğer lipidlerin periferik dokularda, özellikle de karaciğer ve dalakta (hepatosplenomegali), birikimiyle karakterizedir [9]. Bununla beraber, NPC1 veya NPC2 eksikliğinin en ciddi sonuçları santral sinir sisteminde (SSS) meydana gelir. Hastalığın en ağır klinik fenotipinde, özellikle talamus ve serebellum purkinje hücre tabakasını etkileyen progresiv nörodejenerasyon söz konusudur [8,10]. Nörodejeneratif hastalığın tipik bulguları en spesifik muayene bulgusu olan vertikal supranükleer bakış parezisi'ne (VSBP) eşlik eden serebellar ataksi, dizartri, disfaji ve ilerleyici demanstır. Diğer sık görölen bulgular katapleksi, distoni ve epileptik nöbetlerdir. Yapılan araştırmalarda en erken gliozis ventral posterior nukleusta (somatosensoriyal) görölmekte, daha sonraki dönemlerde lateral genikulat (görsel) nuc. ve medial genikulat (işitsel) en belirgin gliozisi göstermektedir [10]. NP-C hastalığı primer olarak motor fonksiyonlarda bozukluğa neden olan serebellar ve bazal ganglionlarda dejenerasyonla seyreden bir nöropatolojidir. Ayrıca, hastalığın geç dönemlerinde nöron kaybı talamus, korteks ve beyin sapının bazı nukleuslarında meydana gelmektedir [10].

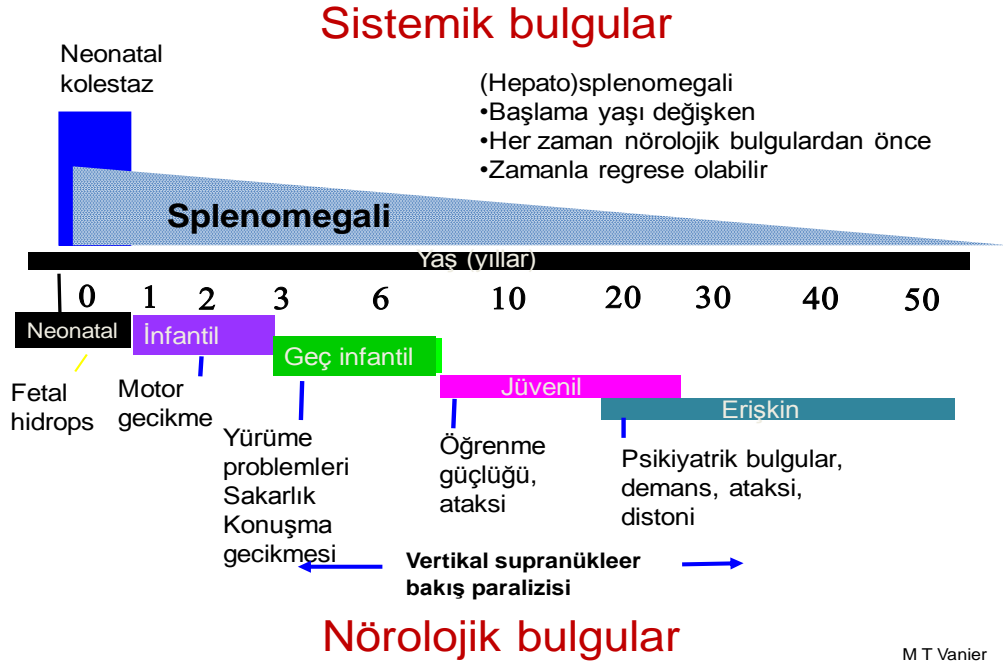


NP-C'nin klinik bulguları oldukça heterojendir. Bulguların ortaya çıkma yaşı, hastaların beklenen yaşam süresi perinatal dönemden 70'li yaşlara dek değişkenlik gösterebilmektedir. Fakat hastaların çoğu 10-25 yaş arasında kaybedilmektedir (17).

#### 2.4. Niemann-Pick Tip C Sınıflandırması

NP-C klasik olarak bir nöroviseral patolojidir. Hastalığın seyri sırasında, farklı dönemlerde viseral tutulum (karaciğer, dalak, bazen akciğer ), nörolojik tutulum ve psikiyatrik tutulum görülebilmektedir. Genellikle viseral ve psikiyatrik bulguların ortaya çıkış zamanının hastalık seyri üzerinde bir etkisi bulunmamasına rağmen, nörolojik bulguların ortaya çıkış yaşı ve hastalık seyri ile yaşam süresi arasında bir bağlantı bulunmaktadır [6,17].

Nörolojik bulguların ortaya çıkış yaşına göre hastaları sınıflandırma klinik takip ve genetik danışmanlık açısından oldukça faydalıdır.



**Resim 1:** Neuroviseral hastalık olarak NP-C, hastalık bulguların yaşa ve evreye göre dağılımı Vanier M.T ve ark, Niemann-Pick Disease type C, 2010 çalışmasına uyarlanarak hazırlanmıştır

### **2.4.1. Perinatal prezentasyon**

NP-C hastalığı hayatın erken dönemlerinde karaciğer hastalığının relatif olarak sık görülen bir sebebidir. Fetal hidrops/ asit görülebilmektedir. En önemlisi, hayatın ilk günlerinde veya haftalarında görülen, progresif hepatosplenomegali eşliğinde meydana gelen uzamış neonatal kolestatik sarılık hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Bu hastaların yaklaşık %10'unda, sarılık hızla kötüleşerek karaciğer yetmezliğine yol açmaktadır. Bu “akut” neonatal kolestatik fatal formu olan hastalar genellikle 6 ay'dan önce kaybedilir.

### **2.4.2. Erken infantil dönem (2ay-2yaş)**

#### **Sistemik evre**

Bu yaş grubunda yıllar boyunca gizli kalabilen hepatosplenomegali görülebilir.

#### **Ağır erken infantil nörolojik form**

Bu hastalarda hepatosplenomegali doğumdan beri veya yaşamın ilk ayından beri mevcuttur. Bu evrede ortaya çıkan ilk nörolojik bulgular 8-9 aylıktan itibaren farkedilen motor gelişim basamaklarında gecikme ve santral hipotonidir. Takiben kazanılmış motor becerilerin kaybı, mental regresyon ve 1-2 yaş arasında belirgin hale gelen piramidal sistem bulguları spastisite ile kendini göstermektedir. Bu hastaların çoğu yürümeyi öğrenememekte, yaşamları nadiren 5 yaşını geçmektedir.

### **2.4.3. Geç infantil dönem (2-6 yaş)**

#### **Sistemik evre**

Bu evredeki birçok hastanın başlangıç bulgusu bu dönemde farkedilen izole veya splenomegalinin eşlik ettiği hepatomegalidir.

#### **Geç infantil nörolojik form**

Bu formda konuşma ve yürüme bozuklukları sık görülmektedir. Hastalar 3-5 yaşlar arasında sık düşmeler, sakarlık, duruş ve yürüme problemleriyle hekime başvurabilmektedir. VSBP sıklıkla mevcuttur; ancak erken evrelerde olduğundan gözden kaçabilmektedir. Katapleksi ve işitme problemleri de bu dönemde başlayabilmektedir. Bazen katapleksi hastaların başvuru bulgusu olabilmektedir. Kognitif bozukluklar,

öğrenme güçlüğü ve motor fonksiyonlardaki gerileme belirgin hale gelmeye başlamaktadır. Parsiyel ve/veya jeneralize nöbetler görülmeye başlayabilir. Hastalarda tedaviye dirençli ve ağır epilepsi görülmesi kötü prognoz göstergesidir, yaşam süresini belirgin olarak kısalttığı gösterilmiştir. Ataksiyle aynı dönemde disfaji, dizartri ve demans gelişebilmektedir. Daha ilerleyen dönemlerde piramidal bulgular, spastisite ve yutma bozukluğunda belirginleşme gelişmektedir. Yutma sorunları gastrostomi aracılığıyla beslenmeyi gerektirebilmektedir. Bu hastaların çoğunlukla 8-12 yaşları arasında kaybedilmesi beklenmektedir.

#### **2.4.4. Juvenil dönem (6-15 yaş)**

##### **Sistemik evre**

İzole splenomegali (veya nadiren hepatosplenomegali) saptanması hastalığın başlangıç bulgusu olabilmektedir.

##### **Juvenil nörolojik form**

Ülkelerin çoğunda en sık görülen NP-C formunu oluşturmaktadır. Dikkat eksikliği ve yazı yazma ile ilgili problemler başlangıç bulgusu olabilmektedir. Hastaların neredeyse tamamında VSBP mevcuttur. Çoğunlukla hastalığın ilk bulgusu VSBP'dir. Öğrenme güçlüğü ve apraksi gittikçe artmakta, ataksi belirgin hale gelmeye başlamaktadır. Geç infantil dönemden itibaren başlayıp juvenil döneme kadar ağırlaşan serebellar becerilerdeki bu bozulmalar Purkinje hücrelerindeki ilerleyici yıkımı yansıtmaktadır.

Daha ileri dönemlerde hastalarda dizartri gelişmekte, çoğunlukla konuşamaz hale gelmektedirler. Spastisite ve gastrostomi gerektirecek düzeyde yutma sorunları görülmektedir.

Çoğunlukta gülme ile tetiklenen katapleksi ve hareketle tetiklenen distoni bu dönemde sık görülebilen bulgulardandır. Hastaların yarısında değişik şiddet ve karakterde nöbetler görülebilir. Yaşam süresi değişkendir.

#### **2.4.5. Adölesan ve Erişkin Dönem (>15 yaş):**

##### **Erişkin Sistemik Evre**

50 yaş üstü izole hepatosplenomegalisi olan ve biyokimyasal, moleküler olarak kanıtlanmış NP-C'si olan hastaların literature yansıması nadir, nöropatik olmayan bir hastalık formunun olduğunu akla getirmiştir [17,19].

### **Erişkin nörolojik form**

Bu dönemde hastaların belirgin bir kısmında klinik olarak splenomegali saptanamamaktadır. Bu hastalarda ultrasonografik olarak minimal splenomegali saptanabilmektedir. Motor ve kognitif bulguların başlamasından çok önce psikiyatrik bulgular görülebilmektedir. Paranoid düşünce bozukluğu ve işitsel ve/veya görsel halüsinasyonlar ile giden akut başlangıçlı ve progresif psikoz çoğunlukla görülen psikiyatrik bulgulardır. Bu evrede nörolojik muayene normal olabilir. Diğer psikiyatrik bulgular depresyon, sosyal izolasyon, aşırı agresiflik, davranış problemleri, transient görsel halüsinasyonlar, bipolar bozukluk ve obsesif-kompulsif bozukluktur(17,19). Nöropsikiyatrik bulguların başlama yaşı  $25\pm 9.7$  yaştır. Sırasıyla bu dönemde en sık görülen bulgular serebellar ataksi (%76), VSBP (%75), dizartri (%63), kognitif bozukluklar (%61), hareket bozuklukları (%58), splenomegali (%54), psikiyatrik bozukluklar (%45) ve disfaji (%37)'dir. Distoni, kore, Parkinsonizm gibi hareket bozuklukları juvenil forma göre daha sık görülmektedir. Epilepsi daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır (%15). Hastalık seyri juvenil forma benzemektedir.

**Tablo 2.4.1. Sistemik ve nörolojik bulguların dönemlere göre sınıflandırılması**

DÖNEM	SİSTEMİK BULGULAR	NÖROLOJİK BULGULAR
Pre/ perinatal dönem (<3 ay)	Fetal hidrops Hepatosplenomegali Fetal asit Uzamış kolestaz (sık) Hepatosplenomegali Solunum yetmezliği Karaciğer yetmezliği	Genelde tanınmamakta
Erken-infantil dönem (3ay < 2 Y)	İzole hepatosplenomegali / splenomegali	Gecikmiş gelişim basamakları Santral hipotoni <b>İşitme kaybı</b> VSBP (genelde tanınmamakta)
Geç- infantil dönem (2- <6 Y)	Organomegali (izole veya değil)	Sık düşmeler, sakarlık Progresiv ataksi, distoni, <b>disfaji</b> , disartri Santral hipotoni <b>İşitme azlığı</b> Epileptik ataklar (lokalize/ generalize) Katapleksi VSBP (genelde mevcut)
Juvenil (Klasik) dönem (6-15 Y)	Organomegali (izole veya değil, her zaman bulunmayabilir)	Okul başarısızlığı, öğrenme güçlüğü Davranış problemleri Sık düşmeler, sakarlık Miyoklonus Katapleksi Katapleksi VSBP (genelde mevcut)
Adolesan ve erişkin dönem (>15Y)	Organomegali (her zaman bulunmayabilir) İzole splenomegali (erişkinlerde son derece nadir)	Sakarlık Katapleksi Psikiyatrik bulgular Zihinsel gerilik, demans, öğrenme güçlüğü VSBP (her zaman mevcut) Yavaş ilerleyen mtor bulgular Miyoklonus Epileptik ataklar (lokalize/ generalize)

## 2.5. Tanı

NP-C bir nöroviseral patolojidir; olası bir NP-C tanısı düşündürülen klinik özellikler sistemik, nörolojik ve psikiyatrik semptomlardır.

### *Sistemik Semptomlar:*

NP-C , splenomegali eşliğinde veya değil, neonatal karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. Prenatal veya perinatal başlangıçlı NP-C fetal hidrops, asit, uzamış kolestaz

ve kolestatik hepatopati gibi bulguların sayesinde tanı almaktadır (12). Köpük hücreler ile akciğer infiltrasyonu çoğunlukla erken-başlangıçlı hastalar ile sınırlıdır.

#### *Oftalmolojik Anomaliler:*

Anormal sakkadik göz hareketleri, sıklıkla NP-C'de en erken görülen nörolojik bulgudur. Çoğu hastada bu vertikal yönde olarak hastaların aşağı bakışını etkilemektedir. Vertikal süpranükleer bakış parezisi (VSBP) NP-C'nin karakteristik bulgusu olarak bilinmektedir (12,17).

#### *Nöropsikiyatrik Bulgular:*

Nöropsikiyatrik bulgular genellikle geç-infantil döneminden sonra görülmektedir. Progresiv zihinsel gerileme değişmeyen bir bulgudur. Özel psikometrik testler ile tanı konulabilen ile apati ve mutizm ile sonuçlanan derin demans arasında değişiklik göstermektedir. Diğer alışılmış psikiyatrik semptomlar arasında ajitasyon, hiperaktivite, uyku bozuklukları, bipolar bozukluk veya depresyon görülmektedir.

### **2.5.1. Nörofizyolojik ve Nöroradyolojik İncelemeler**

İşitme değerlendirmeleri (odyogram ve/veya beyin sapı uyarılma potansiyelleri) çoğunlukla anormaldir. Manyetik rezonans(MR) görüntüleme ve bilgisayarlı tomografide çoğunlukla tanısal olmayan değişiklikler görülmektedir. Serebral ve serebellar atrofi, daha ağır nörolojik formlarda beyaz cevher lezyonları görülebileceği gibi tüm nöroradyolojik incelemeler normal de olabilmektedir. Nadiren periferik nöropati görülebilmektedir. Radyolojik görüntülemelerin tedavideki etkinliğin değerlendirilmesi amacıyla takipte kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (17, 20).

### **2.5.2. Histolojik İnceleme**

Sıklıkla kemik iliğinde köpük hücreleri ve deniz mavisi histiyositler saptanmaktadır. Köpük hücreleri filipin boyasıyla kuvvetli pozitif olarak boyanmaktadır. Cilt, konjonktiva ve karaciğer biyopsileri de tanısal olarak yardımcı olacak yapısal incelemelerin yapılması için faydalıdır. Ancak karaciğer biyopsisi sadece ışık mikroskopik olarak incelenirse yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

### 2.5.3. Spesifik Olmayan Laboratuvar Testleri

Kolestatik sarılık veya hipersplenizm olmayan hastalarda rutin laboratuvar testleri çoğunlukla normaldir. Lipit profilindeki bozukluklar çoğunlukla kolesterol transportundaki bozukluğun derecesiyle korelasyon göstermektedir. HDL düşüklüğü sık olarak görülmektedir. Plazma kitotirozidaz aktivitesi neonatal ve infantil başlangıçlı hastalarda, sistemik bulgularla korele olarak yüksek saptanabilmektedir. Geç başlangıçlı hastalarda hafifçe yüksektir; ancak normal de olabilmektedir. Asit sfingomiyelinaz aktivitesi ise NP-C'yi Niemann-Pick Tip B (NP-B) ve Tip A (NP-A)'dan ayırmakta yararlı bir enzim analizidir. NP-C'de asit sfingomiyelinaz lökositlerde normal veya hafifçe artmış, fibroblastalarda ise parsiyel olarak hafifçe azalmış olarak saptanırken; NP-B ve NP-A'da *sfingomyelin fosfodiesteraz-1 (SMPD1)* genindeki defete bağlı asid sfingomiyelinaz düzeyi ve aktivitesi belirgin azalmıştır veya yoktur.

### 2.5.4. Spesifik Laboratuvar Testleri

**“Filipin” testi:** NP-C için öncelikli tanısal inceleme hücre içindeki kolesterol taşınması ve homeostazındaki bozukluğun gösterilmesidir. Bulgular canlı hücrelerde gösterilmek istendiğinde cilt fibroblast kültürleri kullanılmaktadır. “Filipin” testi uygun ve tecrübeli merkezlerde değerlendirildiğinde en spesifik ve sensitif testtir. Fibroblastlar LDL'den zengin bir ortamda çoğaltılarak hücre içinde bazı spesifik kompleksler ve esterifiye olmamış kolesterol oluşumunu tetikleyen Filipin boyası ile fikse edilip boyanmaktadır. Daha sonra hücreler floresan mikroskopi ile incelendiğinde nükleus çevresinde, kolesterol ile dolu ve güçlü floresan veren veziküller görülmektedir. Bu “klasik” kolesterol depolanma paterni hastaların %80-85'inde saptanmaktadır. Hastaların bazılarında ise “varyant” biyokimyasal fenotip olarak adlandırılan daha zayıf ve değişken bir boyanma paternine rastlanmaktadır. Bu şekilde minör anomalilere rastlanan veya Filipin testi negatif olup öykü ve klinik değerlendirme sonucu kuvvetle NP-C'den şüphelenilen hastalarda kesin tanıya ulaşmak için mutasyon analizi yapılmalıdır.

**Genetik Testler:** Prenatal tanı açısından günümüzde en çok yol gösterici olan metod moleküler genetik inceleme olduğundan tüm tanı alan veya tanıdan kuvvetle şüphe edilen hastalara genetik testler yapılmalıdır. Ayrıca kan bağı olan akrabalar içindeki taşıyıcıları saptamakta da en güvenilir yöntem genetik testlerdir. Hastaların %95'inde etkilenen gen olan *NPC1* 25 ekzondan oluşur, genin tüm ekzonlarını sekanslama tercih

elden öncelikli genetik testtir. Bazen bazı hastalarda sadece genin bir alelinde mutasyon saptanmakta, ya da hiç mutasyon saptanamamaktadır. Böyle bir durumda ya genetik olarak ekzon sekanslama ile ortaya çıkarılamayan derin intronik mutasyonlar mevcuttur, ya da hastalık ortaya çıkartan üçüncü bir gen olma olasılığı söz konusudur. Ayrıca *NPCI* oldukça polimorfik yapıda bir gen olduğundan yeni missense mutasyonları ortaya çıkabileceği her zaman dikkate alınmalıdır. Derin intronik mutasyonları ve ekzonlardaki büyük delesyonları göstermede multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) yöntemi kullanılabilir.

## **2.6. Tedavi**

### **2.6.1. Semptomatik Tedavi**

Hastalara genellikle semptomatik tedavi verilir. Hastalığın ileri evrelerine gelene kadar nöbetler anti-epileptik tedaviyle kısmen veya tamamen kontrol altına alınabilmektedir. Katapleksiye kontrol altına almak için klomipramin, protriptilin veya modafinil kullanılabilir. Spastisitenin azaltılması ve eklem kontraktürlerinin gelişmesini önlemek açısından fizyoterapi oldukça yararlıdır. İnsomnia tedavisi için melatonin kullanılabilir. Hastalığın yavaş seyirli olduğu hastalar özel eğitimden fayda görebilmektedir. İleri evrede ise enfeksiyonların uygun tedavi edilmesi ve beslenme güçlüğünün düzeltilmesi gereklidir.

### **2.6.2. Spesifik Tedavi**

NP-C1'li fare modellerinde kemik iliği transplantasyonunun(KİT) nörolojik bulgular üzerine etkin olmadığı gösterilmiştir. Bir hastada KİT sonrası hepatosplenomegali ve akciğer tutulumu bulgularında gerileme olmasına rağmen nörolojik bulgularda belirgin kötüleşme izlenmiştir (21). Ayrıca siroz gelişen hastalara karaciğer transplantasyonu yapıldığında nörolojik bulgularda herhangi bir düzelmeye olmadığı görülmüştür. NP-C2 hastalarında ise KİT yapılmasının nörolojik bulgular üzerine daha etkin olduğu düşünülmektedir. Uzun dönem sonuçları henüz bilinmemekle beraber, son yıllarda 18 aylık iken KİT yapılan ve 3 yaşına dek takip edilen bir hastada teşvik edici sonuçlar elde edilmiştir (22).

1990'ların başında tedavi stratejileri fazla kolesterol yükünü azaltmak üzerine oluşturulmuştu. Bu nedenle antihiperlipidemik ilaçlar ve düşük kolesterolü diyetler



kullanılmıştır. Ancak 2 yıllık izlem sonucu bu tedavinin nörolojik bulgular üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Hastalığın nöropatolojik bulguların bir kısmından glikolipit depolanmasının sorumlu olduğu anlaşıldıktan sonra, 2001 yılında ilk kez NPC1 mutant fare ve kedilere iminoşeker yapısında bir glikozilseramid sentaz inhibitörü olan Miglustat (N-butyl-deoxynojirimycin, OGT 918) verilmiştir (23). Her iki türde de kolesterol birikiminde azalma, nörolojik bulguların ortaya çıkma süresinde gecikme ve farelerde yaşam süresinde %20-30 uzama saptanmıştır. Daha sonra nörolojik olarak semptomatik olan erişkin ve adölesan hastalarda, sonrasında da 4-12 yaş arası çocuklarda randomize kontrollü çalışmalar yapılmaya başlandı. İlk bildirilene göre 1 yıl ve üzerinde tedavi alan hastalar, hareket bozuklukları, yutma, sakkadik göz hareketleri ve kognitif testlerin sonuçlarıyla değerlendirildiğinde hastaların %72'sinde nörolojik bulgularda stabilizasyon saptandı. Geç infantil başlangıçlı ve nöbetlerin ön planda olduğu p.S940L homozigot NPC1 mutasyonu olan bir hastada nörolojik bulgular ve epileptik atak sıklığında stabilizasyon sağlandığı görülmüştür (24,25). Miglustat tedavisi Gaucher Hastalığı Tip 1 tedavisinde substrat azaltıcı olarak daha önce onaylanmışken Ocak 2009'da Avrupa Birliği tarafından kullanımı ilerleyici nörolojik bulguları olan erişkin ve çocuk NP-C hastalarını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Pek çok ülkede bu endikasyonla onaylı olarak kullanılan ilk ve tek spesifik tedavi haline gelmiştir.

## **2.7. Prognoz**

NP-C , birkaç vaka haricinde, erken ölüme yol açan ağır bir patolojidir (19). Ancak progresyon oranı ve yaşam süresi belirgin farklar göstermektedir. Sistemik hastalık erken infantil dönemde fatal olabilmektedir. Fetal hidropsu olan hastalar en fazla birkaç gün yaşayabilmektedir. Karaciğer yetmezliği %10 kadar hastada hızlı ölüme (3-6 ay) yol açmaktadır. Az sayıdaki hasta (çoğu ağır NPC2 mutasyonu gösteren) ciddi akciğer yetmezliğinden dolayı kaybedilmiştir. Bu durumlar haricinde yenidoğan kolestatik ikterusu 4 ay civarında spontan kaybolmaktadır. Sistemik hastalık bulguların ortaya çıkma yaşı genellikle nörolojik bulguların ortaya çıkma yaşından bağımsızdır, dolayısıyla yol gösterici olarak kullanılamamaktadır. Vakaların çoğunda yaşam süresi nörolojik bulguların ortaya çıkma yaşı ile yakından ilişkilidir. Ağır nörolojik erken infantil formu olan hastalar 3-5 yaş arası, geç infantil nörolojik formu olan hastalar ise genellikle 7-12 yaş arasında

kaybedilmektedir (12). Juvenil nörolojik başlangıcı olan hastalar, 30 yaşını gören az sayıdaki hastalar dışında, ergenlik yaşlarında kaybedilmektedir. Erişkin başlangıçlı 68 vakalık bir derlemede ortalama ölüm yaşı (20 hasta üzerinde)  $38 \pm 10.2$  yaş olarak saptandı, fakat 70 yaşına ulaşan hastalar da mevcuttur (19, 26). Sıklıkla motor bozukluk zihinsel geriliğe oranla daha erken ve daha hızlı progresyon göstermektedir. Progresiv ve ağır disfaji, gastrostomi gerektirecek düzeyde, ciddi ve dirençli epileptik nöbetler hastalığın ilerleyici dejenerasyon sürecini hızlandırmaktadır.

“Varyant” biyokimyasal fenotipin görüldüğü hastalar genellikle nörolojik bulguların geç juvenil veya adölesan/erişkin dönemde başladığı hastalardır. Bu hastalarda “klasik” fenotipe göre seyir daha yavaş ve daha hafiftir. Ayrıca p.I1061T mutasyonu saptanan hastalarda klinik olarak infantil formlardaki ağır ve hızlı ilerleyici seyir beklenmemektedir. Frameshift ve non-sense mutasyon genotipindeki hastalar ağır seyirlidir. Missense mutasyonlar ise sterol algılayıcı bölge üzerine etki gösterdiğinde bu genotipteki hastalar fenotipte yine hızlı ilerleyici ve ağır bir klinik seyir göstermektedir.

### 3. MATERYAL VE METOD

NP-C hastalarında, hastalık seyirinde hastalığa özgü olan veya olmayan nörolojik bulguların yanında kulakla ilgili semptomlar ve bulgular ortaya çıkar. Sensörinöral işitme kaybı (SNİK), özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde önemli bir defisit oluşturarak hastanın hayatını zorlaştıran bir semptom haline gelebilir. Bunun dışında disfaji, NP-C’de yaygın olarak bilinen, aspirasyon pnömonisine yol açarak hospitalizasyona sebep olan/sıklığını artıran, hastanın erken ölümüne kadar varan patolojik durumlara sebep olmaktadır. Bu çalışmada SNİK, ataksi, disfaji bulgularını ayrıntılı inceleyerek patolojinin sinir sisteminin hangi düzeyini etkileyerek bulgu verdiğini anlamak ve erken tanı koyarak hastanın yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır.

Çalışma Ekim 2013 – Haziran 2014 dönemi arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nöroloji Bilim Dalı’nda Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulun 16969557-23 sayılı izni ile yapılmıştır. Prospektif tanımlayıcı gözlemsel bir çalışmadır.

Çalışmaya Niemann-Pick tip C (NP-C) tanısıyla takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Toplam 16 hasta takip edilmiş, KBB muayene bulguları, odyolojik bulgular ve yutma değerlendirmesi bulguları araştırılmış ve kaydedilmiştir.

#### 3.1. Bireyler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Nöroloji Bilim Dalı’nda tanı alıp takip edilen 16 NPC hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların kliniği uyumlu olup tanılar daha önceki takiplerinde genetik testlerle konulmuştur.

Tüm hastalara rutin KBB muayenesi, sıvı ve kıvamlı olmak üzere farklı kıvamlarda yutma değerlendirmesi, akustik impedans, saf ses odyometrisi, akustik refleks varlığı, otoakustik Emisyon ve işitsel beyin sapı cevabı (ABR) yapılmıştır. Ayrıca genel durumu müsade eden hastalarda bilgisayarlı dinamik posturografi (BDP) yapıldı.

## **3.2 Bireylere Uygulanan Testler ve Yöntem**

### **3.2.1. Yutma Değerlendirmesi; FEYÇ**

Videoendoskopik yutma değerlendirme çalışmaları fiberoptik rinofaringoskoplara yardımıyla yapılmakta ve özellikle faringeal evrede fizyoloji fizyopatolojisi hakkında değerlendirme yapmamıza olanak sağlamaktadır (28,29). Ayrıca nazofaringolarinoskop'un ucunu supraglottisteki herhangi bir bölgeye dokundurarak laringeal sensitivite hakkında da yorum yapmaya olanak sağlamaktadır (28).

Çalışmada FEYÇ esnasında 3.2 mm fiberoptik nazofaringolarinoskop ve halojen ışık kaynağı kullanıldı (Karl Storz GmbH & Co, Tuttlingen, Germany). Yakalanan görüntü video monitor üzerinde değerlendirildi (Sony Corp. Tokyo, Japan). Değerlendirme iki KBB uzmanı ve yutma terapisti ile birlikte yapıldı.

Test öncesinde her hastanın kliniğimizde standart olarak uygulanan kulak-burun-boğaz muayenesi yapılmış, patolojik bulgular not edilmiştir. Test sırasında sıvı ve kıvamlı gıdalar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. FEYÇ sırasında gıdalara 1 ml gıda boyası eklenerek kontrast sağlanmış ve değerlendirme kolaylaştırılmıştır. Kıvamlı gıda olarak boyalı yoğurt kullanılmıştır. Sıvı testinde 3-5 ml test volümleri, kıvamlı testinde 3-5 ml test volümleri kullanılmıştır. Nazofaringolarinoskopi sırasında nazal bölgedeki ve nazofarinkteki olası patolojiler de değerlendirilmiştir. FEYÇ sırasında değerlendirilen parametreler aşağıda sıralanmıştır.

Yutmanın oral evresi ile ilgili sağlıklı yorum yapılamamaktadır

Yutmanın faringeal evresinde:

1-Yutma refleksi tetiklenme süresi

2-Dil kökünde kalıntı

3-Vallekular kalıntı

4-Piriform sinüslerde kalıntı

5-Farinkste kalıntı

6-Aspirasyon-Penetrasyon: Besinin havayoluna girmesi ancak vokal kord seviyesinden aşağı kaçmaması penetrasyon, vokal kord seviyesinden aşağı kaçması aspirasyon olarak kabul edilmiştir.

7-Sessiz aspirasyon

8-Nazal geri kaçış

9-SAFE (Swallowing Ability and Function Evaluation) 1-21 arası sayısal değerlendirme, oral ve faringeal skala; sıvı ve kıvamlı besinler için ayrı ayrı değerlendirilmiştir

10- FOİS (Functional Oral Intake Scale) 1-7 arası sayısal değerlendirme, DOSS (Dysphagia Outcome and Severity Scale) 1-7 arası sayısal değerlendirme

### **3.2.2. Odyolojik Değerlendirme**

Bütün bireylerin anamnez ve hasta takip formu bilgileri kaydedilmiştir. Bireylerin 125-6000 Hz arasındaki havayolu işitme eşikleri ve 250-4000 Hz kemik yolu eşikleri ölçülmüş değerlendirmelerde ISO-1964 standartları (27) esas alınmıştır.

Uygulanan odyometrik testler:

1-saf ses odyometrisi

2-Konuşmayı ayırd etme testi (SD-Speech Discrimination)

3-Tedirgin edici ses yüksekliği testi (UCL-Uncomfortable Loudness Level)

Hava ve kemik yolu işitme eşikleri ve konuşma testleri; Industrial Acoustic Company (IAC) Inc. standardındaki sessiz odalarda çift kanallı odyometreler (Interacoustic AC40,Grason Stadler GSI 60) kullanarak yapılmıştır. Hava yolu işitme eşikleri 125-6000 Hz arasında TDH-39P standart kulaklıklar kullanılarak, 250-4000 Hz arasındaki kemik yolu işitme eşikleri ise B71 kemik vibrator kullanılarak ölçülmüştür. Çalışmaya dahil edilen bireylerin, değerlendirilebilen hastalarda, konuşmayı ayırd etme testi en rahat ses seviyesinde, kliniğimizde hazırlanmış “tek heceli fonetik dengeli kelimeler” ile canlı ses kullanılarak yapılmış, doğru ifade edilen kelimelerin yüzdeleri alınarak belirlenmiştir. Tüm bireylerin tedirgin edici ses yüksekliği canlı ses kullanılarak saptanmıştır.

### 3.2.3. Orta Kulak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Elektroakustik impedans testleri Interacoustics AZ26 klinik impedansmetre ile yapılmıştır. 226 Hz probe tone ile çalışmaya dahil edilen bireylerin orta kulak basıncı ve statik komplians değerleri ölçülmüştür. 500-1000- 2000-4000 Hz arasında kontralateral refleks değerlendirilmiştir.

### 3.2.4. Otoakustik Emisyon Değerlendirilmesi

Bireylere otoakustik emisyon (OAE) değerlendirmesi yapılırken bilgisayar tabanlı Otodynamics (*EZ. Screen2 ILO V6 modüle*) versiyonu kullanılmıştır. Tüm OAE ölçümleri için probe'un kalibrasyonu 1cc'lik akustik kalibrasyon kavitesinde yapılmıştır.

#### 3.2.4.1. DPOAE Ölçümü

DPOAE ölçümü, Dp-gram yapılarak gerçekleştirilmiştir. DPOAE testinde tüm ölçümler *ILO 292 Echoport USB II ve ILO V6 Clinical OAE Software (Otodynamics, London, UK)* kullanılarak yapılmıştır.

DPOAE testi 1000-1500- 2000-3000-4000-6000-8000 Hz frekanslarında uygulanmıştır. Her frekans için Dp amplitüdüleri çalışma parametresi olarak kullanılmıştır.

Test parametreleri aşağıda gösterilmiştir:

Stimulus: F1=65 dB, F2= 55 dB, F2/1= 1.22

Test tipi : DP- Bilateral

Time out (NLo): 500 uyarın

Noise Rejection Level: 49.5

Point/ octave: 2

Test probu: Disposable UGD probe (for otodynamics USBII)

DPOAE testi yapılmadan önce stabilite oranı %80'in üzerinde bir değer sağlanınca teste başlanmıştır.

### 3.2.5. ABR Değerlendirilmesi

Diagnostik ABR yapılmadan önce rutin KBB muayenesi yapılmıştır. Ayrıca timpanometrik değerlendirme, serbest alanda davranışsal test yöntemleri uygulanmıştır. Bu basamakta ayrıntılı değerlendirme sonucunda işitme kaybı olan hastaların kesin tanısı konmuştur.

Hastaların işitme taraması TEOAE yöntemi ile Grason Stadler (GSI) Audioscreener + otoakustik emisyon ve otomatik ABR cihazı kullanılarak yapılmıştır.

GSI Audioscreener cihazı, ABR testinin uygulamasında aşağıdaki özelliklerde çalıştırılmıştır:

- a. Uyaran tipi: 100 µsn klik uyaran
- b. Uyaran polaritesi: “rarefaction”
- c. Uyaran hızı: 37.1/ saniye
- d. Uyaran şiddeti: 35 dB nHL
- e. Dalgaların latans gecikmesi süresi: ±0.2 msn
- f. Otomatik impedans testi
- g. Uyarım şekli: Gerçek kulak ABR uyarımı
- h. Dalgaların taranma sayısı: 3000 kez

GSI Audera diagnostik ABR testinin eşik taraması (threshold) uygulanmasında aşağıdaki özelliklerde çalıştırılmıştır:

- a. Uyaran tipi: 100 µsn klik uyaran
- b. Uyaran polaritesi: “rarefaction”
- c. Uyaran hızı: 33.1/saniye
- d. Uyaran şiddeti: 90 dB nHL'den başlanarak eşik seviyesine doğru 10 dB inen basamaklar ile şiddet değiştirilmiştir.
- e. Uyarım şekli: tip 50 insert earphone
- f. Filtreleme: 30 Hz-1500 Hz digital filtreleme
- g. Gürültü engelleme seviyesi: -92.4 dBV
- h. Dalgaların taranma sayısı: 2000 kez
- i. Kayıt ipsilateral özellikte alınmıştır

### 3.2.6. Posturografi, Denge Organizasyon Testi (DOT) Değerlendirilmesi

DOT değerlendirmesi, Neurocom Smart Balance Master Sistem (*Neurocom International, Inc. Clackmas, OR*) BDP cihazı ile yapılmıştır.

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

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

Her durum, her biri 20 saniye süren 3 aşamada tamamlanmıştır.

### 3.2.7. İstatistiksel Metod

Çalışmanın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerden niteliksel özellikler için (örn: öz ve soy geçmiş, işitsel bulgular) sayı ve yüzdeler kullanılmıştır. Sayısal olarak ölçülen özellikler için (örn: FOİS, DOSS skalaları) ise mean, median, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır. Hasta grubu içinde yapılan karşılaştırmalar Kruskal Wallis analizi ile incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM-SPSS versiyon 21.0 for Windows paket programı kullanılmıştır ve istatistiksel önemlilik için  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik özellikler ve doğum bilgileri

Bu çalışmaya toplam 16 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalarının tanısı genetik incelemeler ile doğrulanmıştır. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı yaşı, yaşadıkları bölge gibi demografik bilgiler tablo 4.1 ve 4.2’de verilmiştir. Tüm hastalara bakıldığında %68.75 (n=11) kadın iken yalnızca %31.25 (n=5) hastanın erkek cinsiyette olduğu görülmektedir. Hastaların sadece %6.5’i (n=1) yeni doğan dönemi ve erişkin döneminde tanı alır iken, %12.5 (n=2) erken infantil dönemde, %43.8’i (n=7) geç infantil dönemde, %31.3’ü (n=5) juvenile dönemde tanı almıştır. Literatürden farklı olarak, bizim çalışma grubumuzda geç infantil dönemde tanı alan hasta sayısı daha fazladır.

Hastaların yaşadıkları bölgelere bakıldığında %37.5 (n=6) doğu Akdeniz, %25 (n=4) Karadeniz, %12.5 (n=2) iç Anadolu, %12.5 (n=2) güneydoğu bölgesine ait olduğu görülmektedir.

**Tablo 4. 1.** Demografik bilgiler, yaş gruplarına göre hastaların dağılımı

HASTA NO	CİNSİYET	TANI YAŞI	YAŞ	ŞEHİR
Hasta 1	E	2-6 Y	Exitus	Hatay
Hasta 2	K	2-6 Y	8 Y	Kayseri
Hasta 3	K	2-6 Y	6 Y	Hatay
Hasta 4	K	6-15 Y	10 Y	Bursa
Hasta 5	K	2-6 Y	6 Y	Merzifon
Hasta 6	K	6-15 Y	10 Y	Hatay
Hasta 7	K	6-15 Y	8 Y	Gaziantep
Hasta 8	E	6-15 Y	11 Y	Samsun
Hasta 9	E	2-6 Y	6 Y	Samsun
Hasta 10	K	2-6 Y	7 Y	Hatay
Hasta 11	K	<2 Y	2 Y	Ordu
Hasta 12	E	6-15 Y	22 Y	Adana
Hasta 13	K	<2 Y	8 Y	Hatay
Hasta 14	K	>15 Y	43 Y	Afyon
Hasta 15	E	2-6 Y	8 Y	Diyarbakır
Hasta 16	K	<3 ay	5 Y	Konya

**Tablo 4.2.** Tanı anındaki yaş dağılımları

<b>Tanı Yaşı</b>				
	<b>Frekans</b>	<b>Yüzde</b>	<b>Geçerli Yüzde</b>	<b>Kümülatif Yüzde</b>
<b>0-3 ay</b>	1	6.3	6.3	6.3
<b>3-24 ay</b>	2	12.5	12.5	18.8
<b>25-72 ay</b>	7	43.8	43.8	62.5
<b>73-120 ay</b>	5	31.3	31.3	93.8
<b>121 ay ve üstü</b>	1	6.3	6.3	100.0
<b>Toplam</b>	16	100.0	100.0	

#### **4.2. Kardeş ve/veya akrabalarda NP-C**

Tüm hastalar içerisinde toplam 14 hastanın kardeşi vardı. Kardeşi olan hastaların dördünde NP-C kardeş öyküsü mevcuttu; iki hastanın NP-C kardeşi, bir hastanın NP-C tanısı ile exitus olan kardeşi, bir hastanın ise taşıyıcı kardeşi mevcuttu. Bir hastamızın ikinci derece akrabası (teyze kızı) NP-C tanısı ile takip edilmektedir. Toplam 5 hastamızda (%31.25) NP-C tanılı kardeş/akraba mevcuttur.

#### **4.3. Yutma Bulguları**

Hastaların yutma değerlendirmeleri tablo 4.2’de gösterilmiştir. Tabloda disfaji olup olmadığı, penetrasyon- aspirasyon düzeyleri, oral ve faringeal yutma durumu gibi parametreler ayrıntılı değerlendirmeleri ile sunulmuştur.

**Tablo 4.3. Yutma değerlendirmesi**

HASTA NO	YUTMA REFLEKSİNDE GECİKME	PENETRASYON-ASPIRASYON (1-8)		Sessiz aspirasyon	KALINTI				NAZAL GERİ KAÇIŞ	Safe oral faz sıvı	Safe oral faz kıvamlı	Safe farengeal faz sıvı	Safe farengeal faz kıvamlı	fois	doss
		SIVI	KIVAMLI		DİL KÖKÜ	VALLEKULA	PRIFORM SİNÜS	FARINKS							
1	2	8	8	1	2	2	3	3	1						
2	1	8	1	0	0	1	1	1	0	21	21	10	21	5	5
3	1	1	1	0	1	1	0	0	0	21	21	14	21	7	7
5	1	1	1	0	1	1	0	0	0	21	21	21	21	7	7
6.1	2	1	1	0	0	1	1	0	0	21	21	21	21	6	6
6.2	2	8	8	1	0	1	1	1	0	10	14	7	10	1	1
7	1	3	1	0	0	0	0	0	0	21	21	18	21	6	6
8	2	8	5	0	0	0	1	0	0	9	9	0	17	4	5
9	1	1	1	0	0	0	1	0	0	21	21	21	21	7	7
<b>10</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>5</b>
11	2	5	8	1	0	1	2	1	0	7	7	7	7	1	1
12	1	8	8	1	0	1	1	1	0	0	0	7	7	1	1
13	0	1	1	0	0	0	0	0	0	21	21	21	21	7	7
14	1	3	1	0	0	0	0	0	0	21	21	16	21	6	6
15	1	8	4	1	0	1	1	0	0	14	18	16	21	4	5
16	2	8	8	1	0	1	0	0	0	12	14	14	14	7	7

Yutma refleksinde gecikme:0 yok, 1 hafif, 2 orta, 3 şiddetli gecikme

Kalıntı: 0 yok, 1 hafif, 2 orta, 3 şiddetli kalıntı

Nazal geri kaçış: 0 yok, 1 var

Sessiz asp: 0 yok, 1 var

Hastalarımızın yutma değerlendirme çalışmaların istatistiklerine bakıldığında, 14 hastada (%87.5, geçerli yzde %93.3) yutma refleksi gecikmesi, 6 hastada (%37.5, geçerli yzde %40) sessiz aspirasyon, 8 hastada (%50, geçerli yzde %53.3) kalıntı mevcuttur. Penetrasyon-Aspirasyon (PEN-ASP) skalasına bakıldığında, sıvı besinlerde 5 hastada (%31.3, geçerli yzde %33.3) normal dzeyleerde yutma, 3 hastada (%18.8, geçerli yzde

%20) penetrasyon, 7 hastada (%43.8, geçerli yüzde %46.7) ise aspirasyon olduğu görülmüştür. PEN-ASP kıvamlı skalasına baktığımızda, 7 hastada (%43.8, geçerli yüzde %46.7) normal sınırlarda yutma, 3 hastada (%18.8, geçerli yüzde %20) penetrasyon, 5 hastada (%31.3, geçerli yüzde %33.3) ise aspirasyon olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.4.** SAFE Faringeal Sıvı, disfaji- hastalık zamanı analizi

SAFE Faringeal Sıvı	ilkbelirti yaşı	AktüelYas	Aktüel yaş_ay	Hastalık zamanı
normal	N	3	3	3
	Mean	7.33	6.67	80.00
	Std. Deviasyon	7.767	1.155	13.856
	Median	5.00	6.00	72.00
	Minimum	1	6	72
	Maximum	16	8	96
hafif bozukluk	N	6	6	6
	Mean	88.83	12.83	154.00
	Std. Deviasyon	141.454	14.825	177.894
	Median	43.50	7.50	90.00
	Minimum	1	5	60
	Maximum	372	43	516
orta bozukluk	N	5	5	5
	Mean	56.60	9.40	112.80
	Std. Deviasyon	63.787	7.668	92.017
	Median	24.00	8.00	96.00
	Minimum	1	2	24
	Maximum	156	22	264
şiddetli bozukluk	N	1	1	1
	Mean	1.00	11.00	132.00
	Std. Deviasyon	.	.	.
	Median	1.00	11.00	132.00
	Minimum	1	11	132
	Maximum	1	11	132
Toplam	N	15	15	15
	Mean	55.93	10.33	124.00
	Std. Deviasyon	97.484	10.069	120.826
	Median	18.00	8.00	96.00
	Minimum	1	2	24
	Maximum	372	43	516

**Tablo 4.5.** SAFE Faringeal Kıvamlı, disfaji- hastalık zamanı analizi

SAFE Faringeal Kıvamlı	ilkbelirtiya şı	Aktüel Yaş	Aktuelyas_ay	Hastalık zamanı	
normal	N	8	8	8	
	Mean	69.25	11.50	138.00	68.75
	Std. Deviation	124.964	12.762	153.139	40.679
	Median	27.50	7.50	90.00	63.50
	Minimum	1	6	72	24
	Maximum	372	43	516	144
hafif bozukluk	N	2	2	2	
	Mean	1.00	8.00	96.00	95.00
	Std. Deviation	.000	4.243	50.912	50.912
	Median	1.00	8.00	96.00	95.00
	Minimum	1	5	60	59
	Maximum	1	11	132	131
orta bozukluk	N	3	3	3	
	Mean	80.33	11.33	136.00	55.67
	Std. Deviation	77.565	10.066	120.797	45.786
	Median	84.00	10.00	120.00	36.00
	Minimum	1	2	24	23
	Maximum	156	22	264	108
şiddetli bozukluk	N	2	2	2	
	Mean	21.00	6.50	78.00	57.00
	Std. Deviation	4.243	2.121	25.456	21.213
	Median	21.00	6.50	78.00	57.00
	Minimum	18	5	60	42
	Maximum	24	8	96	72
Toplam	N	15	15	15	
	Mean	55.93	10.33	124.00	68.07
	Std. Deviation	97.484	10.069	120.826	38.710
	Median	18.00	8.00	96.00	59.00
	Minimum	1	2	24	23
	Maximum	372	43	516	144

SAFE faringeal fazda özellikle sıvı verilen grupta patolojik değerler saptanmıştır; SAFE faringeal faz sıvı 'da 11 (%68.75) hastada patolojik değerler saptanmış iken, SAFE faringeal faz kıvamlı 'da 5 (%31.25) hastada patolojik değerler elde edilmiştir. PEN-ASP sıvı ve

kıvamlı gruplarındaki değerlendirilmiş hastaların bulguları ile hastalık zamanları karşılaştırılmış (PEN-ASP<sub>sıvı</sub> p=0.491, PEN-ASP<sub>kıvamlı</sub> p=0.389) p>0.05, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular ışığında çalışmamızda incelenen NPC hastalarının disfaji bulguların olup olmaması veya bulguların ciddiyeti hastalık süresi ile ilişki göstermemektedir.

1 numaralı hasta kliniğimize başvurduğunda oral besleniyor, sık sık akciğer enfeksiyon öyküsü veriyordu. Fiberoptik-endoskopik yutma değerlendirme çalışması (FEYÇ) sırasında orta şiddette yutma refleksinde gecikme olduğu, şiddetli kalıntı bulguların yanında, hem sıvı hem kıvamlılarda belirgin aspirasyonu olduğu görüldü. Hastaya non-oral beslenme (gastrostomi) önerildi.

2 numaralı hasta kliniğimize başvurduğunda herhangi bir kısıtlama olmaksızın peroral (PO) yoldan besleniyordu. FEYÇ'da hafif derecede yutma refleksi gecikmesinin yanında hipofaringeal yapılarda hafif kalıntıları olduğu görüldü. SAFE skalasında sıvı ve kıvamlı yiyeceklerin orta-şiddetli düzeyde bozulma olması dikkat çekicidir. Kıvamlılarda normal yutması olan hastanın sıvılarda belirgin aspirasyonu olduğu görüldü. Hastaya kıvam artırıcı yardımcı besinler ve yutma fizyoterapisi kontrolü altında egzersizler önerildi.

3 numaralı hastamız bize başvurduğunda PO beslenmekte idi. FEYÇ yapıldığında yer yer besin kalıntıları olmakla beraber penetrasyon/ aspirasyona rastlanmadı. Bu hastamızda da SAFE skalasında sıvı yiyeceklerin faringeal fazında hafif düzeyde bozulma mevcuttu. Hastaya takip önerilerek beslenme rejiminde değişikliğe gidilmedi.

6 numaralı hastamız ilk başvurduğunda neredeyse tamamen normal FEYÇ bulguları ile karşılaşıırken, 3 ay sonraki kontrolünde yeni bir epileptik ataktan hemen sonra değerlendirildi. İkinci kontrolünde hastanın tüm parametrelerde bozulma olduğu ve sıvı ve kıvamlılarda belirgin aspirasyonu geliştiği görüldü. Hastanın epilepsisine yönelik gerekli medikal müdahaleler, disfajisine yönelik ise bazı besinlerin kısıtlamasına gidilerek takip programına alındı.

7 numaralı hastamız kliniğimize başvurduğunda herhangi bir sınırlama olmaksızın PO beslenme rejimi mevcuttu. Hastanın yutması değerlendirildiğinde sıvı yiyeceklerde penetrasyonu olduğu görüldü. Bunun yanında sıvı yiyeceklerde faringeal faz'da hafif

düzeyde bozukluk olduğu saptandı. Hastaya kıvam arttırıcı yardımcı besinler ve yutma egzersizleri önerildi.

8 numaralı hastamız bize başvurduğunda PO besleniyordu fakat ailesi tarafından yemek sırasında sık sık öksürük olduğundan bahsedildi. Hastayı değerlendirdiğimizde kıvamlı besinlerde penetrasyon, sıvı besinlerde ise belirgin aspirasyon olduğu görüldü. Bunun yanında SAFE skalasında sıvı besinlerde özellikle, faringeal faz başta olmak üzere şiddetli bozukluk olduğu görüldü. Hastaya sıvı kısıtlı diyet ve yutma egzersizleri önerildi.

9 nolu ve 13 nolu hastalarımızın FEYÇ tamamen normaldi. Bu hastalara yalnızca takip önerildi.

10 numaralı hastamız değerlendirdiğinde normal düzeyde sayılabilecek FEYÇ bulguları mevcuttu. Yalnızca sıvı besinlerde, faringeal fazda hafif düzeyde bozukluk mevcuttu. Hastaya bazı sıvı besinlere dikkat etmesi/ kullanmaması önerildi.

11 numaralı hastamızın yapılan FEYÇ sıvı ve kıvamlılarda belirgin aspirasyonu olduğu görüldü. Kliniğimize başvurduğunda PO beslenen hastaya non-oral beslenme (gastrostomi) önerildi.

12 numaralı hastamız kliniğimize başvurduğunda görünürde herhangi bir problem yaşamayan, PO beslenen 22 yaşında bir hasta idi. Ancak FEYÇ değerlendirildiğinde sıvı ve kıvamlı besinlerde belirgin aspirasyonu, SAFE skalasında da ciddi derecede bozukluğu olduğu görüldü. Hasta yutma egzersiz programına alındı.

14 numaralı hastamız erişkin dönemde tanı alan tek hastamız, kendisi PO beslenmektedir. FEYÇ yapıldığında sıvı besinlerde hafif düzeyde penetrasyonu ve aynı şekilde SAFE skalasında sıvı besin faringeal fazında hafif derecede bozukluk olduğu görüldü. Hasta takibe alındı.

15 numaralı hastamız FEYÇ yapıldığında sıvılarda belirgin aspirasyon var iken, kıvamlılarda penetrasyonu mevcut idi. Kliniğimize başvurduğunda kısıtlama olmaksızın PO beslenen hastaya kıvam arttırıcı yardımcı besinler önerilerek, yutma egzersiz programına alındı.

16 numaralı hastamızın FEYÇ’da sıvı ve kıvamlı besinlerde belirgin aspirasyon görüldü. Kliniğimize başvurduğunda PO beslenen fakat ara sıra öksüren, sık akciğer enfeksiyon öyküsü bulunan hastaya non-oral beslenme (gastrostomi) önerildi.

NP-C tanısı ile takip edilen, çalışmamıza dahil edilen, 4 nolu hastaya muayeneyi tolere edememesi nedeniyle FEYÇ yapılamadı.

#### 4.4. Odyolojik Bulgular

Çalışmamıza katılan hastalara saf ses işitme testi, orta kulak basıncı, akustik reflex, ABR ve OAE değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hastalarımıza odyolojik değerlendirme yapılmıştır. Onbeş hastaya ABR yapılmıştır.

##### 4.4.1. Saf Ses Odyogram Bulguları

Çalışmaya katılan 2 ile 43 yaş arası 16 hastanın saf ses işitme testi eşiklerine bakılmıştır. Tablo 4.3’te odyogram bulguları ayrıntıları ile analiz edilmiştir. Ağırlıklı olarak pediatrik hasta grubu (median yaş:8) olması sebebi ile 15 dB HL normal işitme düzeyi cut off değeri olarak kararlaştırılmıştır. Bir hastamızda (%6.3) saf ses odyogramında herhangi bir cevap alınamamıştır. Çoğu hastamızın pediatrik yaşta olduğu ve saf ses odyometrisinden anlamlı cevaplar aldığımız düşünülürse, 1 numaralı hastanın bu bulguları hastalığın ileri safhada olduğuna işaret etmektedir. Bu hastanın değerlendirmemizden birkaç ay sonra exitus olmuş olması bu varsayımı destekler niteliktedir. 3 numaralı hastamızda güvenilir eşik elde edilememiştir. Bu bulgu küçük yaşta ile ilgili olabileceği gibi hastalığın progresyonu ile de ilgili olabilmektedir.

**Tablo 4.6.** Saf ses odyogram bulguları

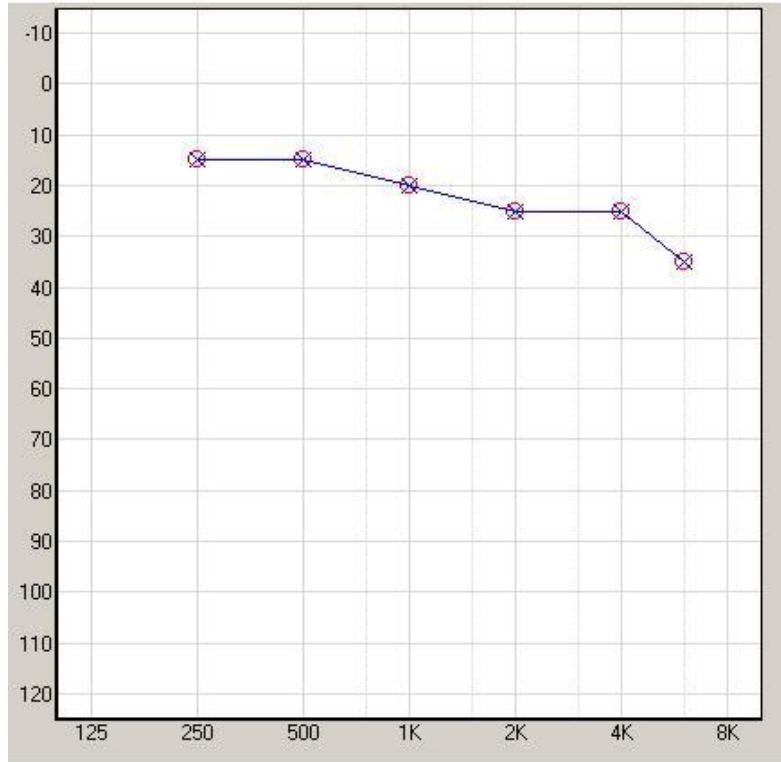
	Sıklık	Yüde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
eşik belirlenemedi	1	6.3	6.3	6.3
cevap yok	1	6.3	6.3	12.5
normal	9	56.3	56.3	68.8
yüksek frekans kaybı	1	6.3	6.3	75.0
orta miks tip kayıp	3	18.8	18.8	93.8
iletim tipi kaybı	1	6.3	6.3	100.0
Toplam	16	100.0	100.0	



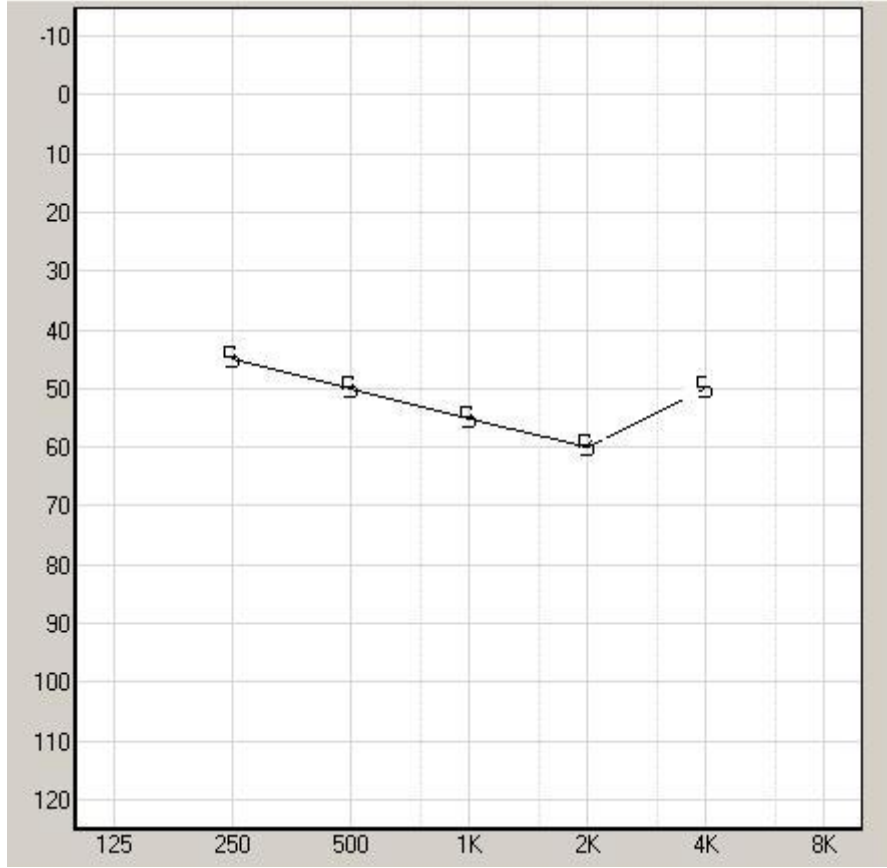
Bir hastamızın (%6.3) değerlendirmesinde belirgin iletim tipi işitme kaybı olduğu görüldü (sağ ve sol kemik eşikleri 0 dB, sağ kulak hava eşikleri 250 Hz-20dB, 500 Hz-25dB, 1000 Hz,2000 Hz, 4000Hz, 6000Hz-20 dB;

sol kulak hava eşikleri : 250 Hz, 500 Hz-55 dB, 1000Hz- 45dB, 2000Hz-35 dB, 4000Hz- 30dB, 6000Hz- 35 dB ).

Bir hastamızda(%6.3) , diğer hastalardan farklı olarak, yüksek frekans işitme kaybı (4000Hz-25dB, 6000Hz- 35dB) görüldü. 2 hastamızda (%12.50) orta derecede mikst tip işitme kaybı (konuşma muzu düzeyinde kayıplar) görüldü. 1 hastada (%6.3) ileri mixt tip (70-80 dB düzeyinde) işitme kaybı görüldü. 9 hastada (%56.3) normal düzeyde işitme seviyeleri mevcuttu.



**Resim 2.** Yüksek frekans işitme kaybı gösteren hastanın (2 nolu hasta) odyogram konfigürasyonu



**Resim 3.** Orta frekans işitme kaybı olan bir hastanın (11 nolu hasta) odyogram konfigürasyonu

#### 4.4.2. Timpanometri Bulguları

Çalışmaya dahil olan 16 hastanın hepsi bu taramaya dahil edilmiştir. Tablo 4.4 ve 4.5'te sağ ve sol kulakların ayrı ayrı bulgu analizleri verilmiştir. 31 kulakta timpanometri yapılabildi, bir kulak (%3.1) ventilasyon tüpü olması nedeni ile değerlendirme dışı bırakıldı. Tetkik edilen kulakların 24'ünde (%75) normal sınırlarda timpanometri elde edilmiştir. Değerlendirmeye tabi tutulan kulakların 7'si (%21.9 ) normal sınırlarda olmayan timpanometri bulgularına sahip olup efüzyonlu otitis media (EOM) ile uyumlu bulunmuştur. EOM bulguları gösteren kulakların ikisinde (Hasta no 13 elde edilecek bulguların doğruluğu hakkında emin olunamayacağı sebebi ile.) ABR testi yapılmamıştır. Anormal timpanometri bulguları gösteren kulakların biri (%3.1, 5 no'lu hasta) ABR testinde normal sınırlarda interpike latans göstermesine rağmen 1, 3 ve 5. dalgalar belirgin uzamış olarak izlenmiştir. Bu bulgu uzamış dalgaların primer patolojiden çok EOM'a sekonder meydana gelmiş olabileceğini düşündürmektedir.

**Tablo 4.7.** Sağ- sol orta kulak basıncı bulguları analizi

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
sağ	normal	11	68.8	68.8
	anormal	4	25.0	93.8
	tüp	1	6.3	100.0
	Total	16	100.0	100.0
sol	normal	12	75.0	75.0
	anormal	4	25.0	100.0
	Toplam	16	100.0	100.0

11 no ve 16 no'lu hastalara ait 4 kulak (%12.5) normal sınırlarda olmayan timpanometri bulguların yanında ABR dalga kaybı göstermiştir. Bu bulgular EOM'dan bağımsız olarak primer patolojiye ait bulgular olarak değerlendirilmiştir.

Hastalarımızın %56.25'inde (9 hasta) akustik refleks elde edilememiş veya güvenilir olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Bu hastaların yalnızca %44.4'ünde (9 hastanın 4ü) bu bulgular orta kulak patolojisi (EOM) ile açıklanabilmektedir.

#### **4.4.3. ABR Bulguları**

Çalışmaya dahil olan hastalarımızın 15'ine ABR yapılabildiği görülmüştür. Tablo 4.7, 15 hastadan (30 kulak) elde edilen verileri göstermektedir. Bu veriler ipsilateral kulak stimülasyonu sonucu elde edilmiştir. I. dalgaya baktığımızda, değerlendirilebilen kulaklar arasında sağda 10 kulak (%66.7) , solda ise 12 kulakta (%80) I dalga elde edilememiştir. Toplamda bakıldığında 22 kulakta (geçerli yüzde %73.3, total yüzde %68.75) I dalga elde edilememiştir. III dalgaya baktığımızda, değerlendirilebilen kulaklar arasında sağda 8 kulak (%53.3) , solda 8 kulakta (%53.3) III dalga elde edilememiştir. Toplamda bakıldığında 16 kulakta (geçerli yüzde %53.3, total yüzde %50) III dalga elde edilememiştir. Son olarak V. dalgaya bakıldığında, sağ ve solda birer kulakta (%6.3) dalga elde edilememiştir. Toplamda iki kulakta (geçerli yüzde %6.7, total yüzde %6.25) V. dalga gözlenmemiştir.

En sık görülen bulgu I ve III dalgaların yokluğudur. Değerlendirilebilen tüm kulaklar arasında %86.6'sında (26 kulak) en az bir dalgada morfoloji bozukluğu veya eksiklik mevcuttur. Bunların 14'ünde (geçerli yüzde %53.85) normal sınırlarda işitme testi

elde edilmiştir. 2 kulak (1 hastada, %7.69) yüksek frekans işitme kaybı, 6 kulak (3 hasta, geçerli yüzde %23.07) orta derecede mikst işitme kaybı, 2 kulakta (1 hasta, %7.69) güvenilir eşik belirlenememiş, 2 kulakta (1 hasta, %7.69) da hiç cevap alınamamıştır.

**Tablo 4.8.**15 hasta (30 kulak) için elde edilmiş ABR dataları

<b><u>Latanslar</u></b>			
	I	III	V
<b>Normal Latanslar</b>	% 16.6 (5)	%26.6 (8)	%36.6 (11)
<b>Uzamış Latanslar</b>	%3.3 (1)	%16.6 (5)	%50 (15)
<b>Dismorfik Dalgalar</b>	%6.6 (2)	%6.6 (2)	%6.6 (2)
<b>Eksik Dalgalar</b>	%73.3(22)	%50 (15)	%6.6 (2)

#### **4.5. Postürografi Değerlendirmesi**

NP-C tanısıyla takip edilen ve çalışmamıza dahil edilen hastalar farklı derecelerde denge problemleri göstermekteydi. Genel durumu müsaade eden 7 hastamıza vestibüler, görsel ve somatosensor sistemleri, bunların arasındaki koordinasyonu değerlendirmek üzere bilgisayarlı dinamik posturografi (BDP) yapılmıştır. Tüm hastalarımızın arasında 2 hastada (%12.5, geçerli yüzde %28.57) normal sınırlarda BDP skorları elde edilmiştir. 5 hastada (%31.25, geçerli yüzde %71.43) ise konum 1-2-3'te normal sınırlarda, konum 4-5-6'da normalin altında skorlar veya düşerek testin sürdürülemediği görülmüştür.

Dört numaralı hastamızın BDP'sine bakacak olursak; konum 1-2-3'te normalin altında değerler elde edilmiş, konum 4-5-6'da ise ayakta duramadığı, testi bitiremediği görülmüştür.

Altı no'lu hastamız konum 1-2-3'te normal, konum4-5'te normalin altında, konum 6'da ise testi sürdüremediği görülmüştür. Bu hastanın birleşik denge skoru (BD skoru) 42 olarak hesaplanmıştır.

Yedi no'lu hastamız konum 1-2-3 te normal düzeyde sonuçlar elde edildiği, konum 4-5-6'da ise duramadığı görülmüştür.

Dokuz no'lu ve ondört no'lu hastalarımızda tüm konumlarda normal BDP elde edilmiştir. 9 no hastanın BD skoru 57 iken, 14 no hastanın bileşik denge skoru 71 olarak hesaplanmıştır.

On no'lu hastamız konum 1-2-3'te normal düzeylerin altında performans sergiler iken, konum 4-5-6'da düşerek testi sürdüremediği görülmüştür. Bu hastada hesaplanan BD skoru non-spesifik idi.

Oniki no'lu hastamız konum 1-2-3'te normal sınırlarda denge skorları sergiler iken, konum 4-5-6'da düşerek testi sürdüremediği görülmüştür. Bu hastanın BD skoru 31 olarak hesaplanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

NP-C endositozla hücre içine alınmış olan kolesterolün hücre içi transportundaki bozukluğa bağlı olarak geç endozom ve lizozomlarda esterifiye olmamış kolesterol şeklinde birikmesi sonucu ortaya çıkan, ilerleyici nörodejeneratif bir patolojidir. NP-C hastalarında görülen bulguların başında nörokognitif gelişim bozuklukları, ataksi, dizartri, distoni, progresif demans ve KBB açısından önemli olan sensorinöral işitme kaybı, disfaji ve buna bağlı malnütrisyon ve aspirasyon pnömonisi gelmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda KBB ilgilendiren bulgular oluşmakta ve disfaji başta olmak üzere, belirgin morbiditeye ve mortaliteye sebep olabilmektedir (2). Bu açıdan KBB hekimlerinin NPC'li hastaya yaklaşımlarına yol gösterici az sayıda yayın bulunmaktadır.

Bu çalışmada, NPC tanısı doğrulanmış ve miglustat kullanan 16 hastanın yutma ve vestibülokoklear fonksiyonların değerlendirilmesi yapılmıştır. Son yıllarda belirgin yol katedilmiş olmakla beraber, NPC ile ilgili öğrenilmesi gereken çok şey mevcuttur.

NP-C hastalarında disfaji, hastalığın nörolojik progresiyonu sonucunda meydana gelir ve hastalığın progresyon markerlarından biri olarak düşünülebilir (2). İlerleyici yutma gerilemesi, aspirasyon ve malnütrisyon gibi etkileri ile beraber NP-C'de görülmesi beklenen tipik bir tablodur. Fecarotta S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2), yutma bozukluğu görülmüş hastaların tedavi sonrası düzelme gösterdiğini ve yutma bozukluğu görülmeyen hastalarda tedavi ile beraber stabil kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada yutma fonksiyonlarındaki düzelmenin nörolojik tablo ile paralel olarak düzeldiği saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza bakıldığında neredeyse tüm hastaların yutma refleksinde gecikmesi mevcut, hastalarımızın yarısında farinks veya hipofarinkste kalıntı ve yine önemli bir kısmında (%40) sessiz aspirasyon mevcuttur. Klinik olarak bulgu vermeyen ve normal yutmaya sahip olarak değerlendirilen bu hastaların beslenme şekli değiştirilmiştir. Yutma fonksiyonlarının hastalık seyri boyunca, periyodik olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Pineda ve arkadaşları PET-CT ile takip yaptıkları çalışmalarında hastaların miglustat öncesi zamanında giderek artan disfaji ve yutma gücüğü tarif ederken, yaklaşık 1.5 yıl tedavi sonrası yutma fonksiyonlarında stabilizasyon tarif etmişlerdir (30). Yine

benzer şekilde, Chien ve arkadaşları 4 yıl süre ile takip ettikleri hastalarının yutma bozukluğunun, patolojinin en belirgin nörolojik bulguları arasında olduğu ve genellikle hastaların tedavi başlangıcından ortalama 6 ay sonra düzelme göstererek stabilizasyon gösterdiklerini belirtmişlerdir (31). Fecarotta S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yutma faringeal fazında görülen fonksiyon bozulması oral faza göre daha geç görülmektedir. Aynı zamanda miglustat tedavisi sonrası görülen düzelmeler faringeal fazda daha erken görülmektedir (2).

Bu çalışmada FEYÇ olarak yaptığımız yutma değerlendirmelerinde, diğer bulguların yanında faringeal fazda, özellikle sıvı besinlerde, patolojik sonuçlar elde edildi. Bu bulgulara bakarak hastaların beyin sapı düzeyinde patoloji olduğu düşünülebilir. Miglustat kullanan bu hasta grubumuzun FEYÇ verilerine bakıldığında, yutma disfonksiyonu ve hastalık zamanı arasında bağlantı olmadığı görülmüştür. Pineda ve arkadaşlarının (30) belirttiği gibi hastalık progresyonu, ilk nörolojik bulguların baş gösterdiği dönem ile yakından ilişkili olabilmektedir.

Yutmanın diğer fazları olduğu gibi, faringeal fazı değerlendirmede VFYÇ standart tanısal prosedür olarak kabul edilmektedir (2,32,33). Ancak FEYÇ'nin VFYÇ ile karşılaştırıldığında göz ardı edilemeyecek avantajları mevcuttur; 1) radyasyon maruziyeti olmaması 2) ciddi bir fiziksel altyapı gerektirmemesi 3) hasta başında yapılabilir olması 4) koopere olamayan hastalar/ postür bozukluğu olan hastalarda yapılabilir olması 5) anatomik yapılarıdaki bozukluğu gösterebilmesi.

Sonuç olarak NPC hastalarında, hastalık boyunca periyodik olarak yutma fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapıp, gerekirse rehabilitasyon programına alınması gerektiği kanaatindeyiz.

King ve arkadaşlarının (3) 50 NPC hastası üzerinde yapılan odyolojik değerlendirme, bu patolojiye sahip hastalarda yapılan en geniş kapsamlı işitme fonksiyonu değerlendirme çalışmasını oluşturmaktadır. Bu çalışmada ve literatürde daha önce yayınlanmış az sayıdaki çalışmalarda (3,34) NP-C hastalarında yüksek frekans kaybı gösteren periferik işitme kaybı görülmüştür. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların saf ses odyogramında, bahsedilen çalışmalardan farklı olarak, 1 hastada (%6.3) yüksek frekans işitme kaybı, 3 hastada (%18.8) ise orta frekanslarda miks tip işitme kaybı elde edilmiştir. Ek olarak bir hastada hiçbir cevap alınamamıştır. Genelleme yapmak mümkün olmasa

dahi, saf ses odyogramında patolojik sonuçlar elde edilen hastaların primer patolojinin ileri bir safhada olduğu yönünde yorumda bulunmak mümkün. Çalışmamıza dahil edilen hastaların beşinde (%31.25) farklı derecelerde işitme kaybı mevcut idi ve bu hastaların işitme kayıplarına yeni tanı konulmuştur. Bu veri, bir kez daha NP-C hastalarında işitme kaybının gereğinden az önem gösterilmiş bir bulgu olduğunu göz önüne sermektedir. Gerçekten de hasta değerlendirmesinin oldukça zor olduğu bu hastalıkta işitme kaybının gözden kaçması olasıdır. Saf ses odyogramına ilaveten, bu hastalarda objektif testlerin yapılmasının daha doğru olacağı unutulmamalıdır. Bazen objektif testlerin tamamlanması için, özellikle küçük yaştaki hastalara, sedasyon verilmesi gerekebilmektedir. Çalışmamıza bakıldığında, 15 hastaya objektif testler yapılabilmektedir. Hastaların ABR sonuçlarına bakıldığında %73.3 kulakta I. dalga , %53.3 kulakta III. dalga elde edilememiştir. En az bir dalgada morfoloji bozukluğu/ eksikliği gösteren kulakların %53.85'inde normal sınırlarda saf ses odyogram bulguları elde edilmiştir. Bu anlamlı veriler ışığında alt beyin sapını patolojinin lokalizasyonu olarak göstermek mümkündür. King ve arkadaşları çalışmalarında(3), NPC1 eşliğindeki işitsel disfonksiyonun koklea veya işitme yolağın başka bir yerinde de olabileceğini belirtiyor. Bu bulgu NPC1'in işitme yolağında geniş ve kompleks bir role sahip olduğunu göstermektedir (3). Purcell ve arkadaşlarının da bahsettiği gibi, mekanizması henüz net anlaşılmamış olmakla beraber, dislipidemi ve işitme kaybının arasında bir bağlantı bulunmaktadır (35).

Akustik stapedral refleksin varlığı afferent işitsel sistem, işitsel beyin sapı fonksiyonu, stapes kasını innerve eden VII. kranial sinir olan fasial sinirin bütünlüğü ve orta kulağın fonksiyonel işlevi hakkında bilgi vermektedir. Çalışmamızda hastaların %56.25'inde akustik refleks elde edilememiş veya güvenilir sonuçlar elde edilememiştir. Bu sonuçların yalnızca %55.6'sı orta kulak patolojisi ile açıklanabilmektedir. Akustik refleksi olmayan hastaların %44.4'ü (4 hasta) normal orta kulak bulgularına rağmen patolojik refleks göstermiştir. Bu sonuçlar koklear etkilenme, işitsel nöropati spektrum bozukluğu, retrokoklear patoloji, santral işleme bozukluğu, fasial sinir etkilenmesi'nden herhangi birinin olabileceğini düşündürmektedir.

Normal kokleada bulunan frekansa spesifik dış tüy hücreleri, gelen ses uyarısını iletmek için titreşmektedir. Normal işitmeye sahip bir kulakta dış tüy hücrelerinin titreşimleri, sesli uyaran verildiğinde artmaktadır. Artan titreşim enerjisi kokleadan orta kulağa doğru taşmaktadır. Otoakustik emisyon (OAE) ile dış kulak yoluna yerleştirilen



duyarlı mikrofon aracılığı ile emisyon cevabı kaydedilmektedir. Çalışmamızda işitme taramalarında en çok kullanılan iki EOAE olan TEOAE ve DPOAE kullanılmıştır. Hastalarımızın %18.75'inde emisyon (TEOAE, DPOAE) elde edilememiştir. Bu hastalardan ikisinin saf ses odyometrisinde orta derecede miks tip kayıp olmasına rağmen, 1 hastamızda (%6.25) orta kulak basıncı ve saf ses odyometrisi normal sınırlarda elde edilmiştir. OAE'nun primer önemi, varlığının prenöral koklear reseptör mekanizmasının sese normal bir şekilde cevap verdiğini göstermesidir. OAE'nun elde edilmemesi koklear patolojiye ve dahası dış tüy hücrelerin etkilendiğine işaret etmektedir. Dış tüy hücrelerin innervasyonunu hatırlayacak olursak, miyelinini kaybeden afferent ve efferent sinir uçlarından innerve olmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, NPC hastalığında demiyelinize olamayacak bir lokalizasyonda patoloji mevcut. Bu sonuçlar bizi, NPC1/NPC2 transport proteinlerinin işitsel yollarında henüz bilmediğimiz bir fonksiyonun olduğunu düşünmeye sevk etmiştir. Purcell ve arkadaşlarının (35) çalışmalarında bahsettiği gibi bu durum dislipidemi ile ilgili bir tablo olabilir. Ancak patolojiyi açıklayacak etki mekanizması üzerinde çalışılması gerekmektedir.

Tüm bu bulgular ışığında, çalışmamıza dahil edilen NPC hastalarının VII kranial sinir, koklear düzey ve alt beyin sapı düzeyinde, kuvvetle muhtemel primer hastalık ile ilişkili patolojiler görülmektedir.

Orta kulak ölçümleri ve otoakustik emisyon ölçümleri periferik işitme kaybını açıklamakta yardımcı olabilmektedir. Ek olarak, ABR işitme yolağını değerlendirmek için oldukça önemli bir tetkik olup, özellikle davranışsal testlere katılamayan NPC hastaları için gündeme gelmesi gerektiği düşüncesindeyiz. NPC hastalarında işitme patolojileri progresiv olabilmektedir (3). Dolayısıyla NPC hastalarında, verilen işitme anamnezine bakılmaksızın, hastalık seyri boyunca düzenli aralıklarla işitmenin monitorize edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

NPC hastalığının vestibüler ve denge fonksiyonları üzerine olan etkisini daha iyi anlamak için hastalara BDP yapılmıştır. Ancak literatüre bakıldığında NPC ile ilgili BDP ile yapılan bir çalışmaya rastanmamıştır. Bu yüzden çalışmamızın bu konuda literatürde bir ilk olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, DOT testine ait sonuçlar değerlendirilmiştir. Testin, gözler açık ve gözler kapalı olarak statik dengeyi değerlendiren 1.,2. ve 3. bölümünde hastalarda

anormallik tespit edilmemiştir. Ayrıca, dinamik dengeyi inceleyen 4.,5. ve 6. test bölümlerinde hastalar ya düşük skor almışlar yada düşerek testi tamamlayamamışlardır. Bu da NPC hastalığının vestibüler ve denge fonksiyonları üzerine etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Normal popülasyonda vestibüler problemler ile karşılaşıldığında, serebrovasküler hastalıklar, Parkinson hastalığı, B12 vitamin eksikliği, demans, diyabetik nöropati, beyin omurilik tümörleri, kardiyovasküler bozukluklar gibi patolojiler akla gelmektedir. NPC gibi bir metabolik hastalıkta ise vestibüler sinir düzeyinde veya serebral düzeyde dejenerasyonu düşünmemiz gerektiği kanaatindeyiz. NPC hastalarında nörolojik tablo ilerledikçe sık düşmeler görülmektedir. Tekrarlayan düşme hikayesi bulunan ve çalışmamızda da inceleme fırsatımız olan hastaların sonuçlarına bakıldığında yalnızca konum 4-5-6 patolojisi değil, bunun yanında düşük bileşik denge skorları da elde edilmiştir. Bu sonuçlar düşme riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. Düşme sonucu halihazırda bozulmuş olan hastaların genel durumuna ek morbiditeler eklenmektedir. Dolayısıyla hastalarda düşme korkusu ve sonuçta fonksiyonel durumlarının olumsuz yönde etkilendiğini görmekteyiz. Dinamik postural kontroller sonucunda dengesizliğin erken dönemde saptanması, rehabilitasyon ve gerekirse çevre düzenleme önlemleri alınarak hayat kalitesinde artışlara neden olacağı düşüncesine varılmıştır.

Çalışmamızın NPC hastalığının vestibüler sisteme etkisi açısından literatürde ilk olması nedeni ile bu konuda yapılacak, hasta sayısının daha fazla olduğu prospektif randomize epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- NPC hastalarında disfaji belirgin morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Çalışmamızda %87.5 hastada yutma reflexi gecikmesi, %50 hastada farinks duvarları ve hipofarinkste kalıntı olduğu, %37.5 hastada sessiz aspirasyon olduğu saptanmıştır.
- Çalışmamızda ,PEN-ASP skalasında, sıvı besinlerde %43.8, kıvamlı besinlerde %31.3 hastada belirgin aspirasyon olduğu saptanmıştır.
- Çalışmamıza dahil edilen üç hastaya gastrostomi, beş hastaya sıvı kısıtlı diyet olmak üzere toplam sekiz ; %50 hastada beslenme değişikliğine gidilmiştir.
- FEYÇ ile değerlendirdiğimiz bu hasta grubunda, SAFE<sub>faringeal</sub> sıvı besinler için %75 hastada, kıvamlı besinler için %43.75 hastada patolojik değerler elde edilmiştir.
- Yutma fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda, disfajinin hastalık süresi ile paralel olarak değişmediği saptanmıştır (p<0.05)
- NPC hastalarında işitme kaybı gerektiğinden az önem gösterilen bir bulgudur. Çalışmamızda %31.5 hastaya yeni tanı işitme kaybı saptanmıştır.
- %56.25 hastada patolojik akustik refleks elde edilmiştir
- İşitme düzeyi ve orta kulak fonksiyonları normal olan bir hasta dahil olmak üzere, %18.75 hastada (3 hasta) otoakustik emisyon elde edilmemiştir.
- Objektif testler dahilinde yapılan ABR'de %73.3 hastada I dalga, %53.3 hastada III dalganın olmadığı saptanmıştır.
- Bilgisayarlı dinamik posturografi, denge organizasyon testi yapılabilen hastalarda vetsibuler sistem etkilenmesine işaret eden konum 4-5-6'nın yapılamaması ve düşük bileşik denge skoru elde edilmiştir.
- Bu çalışma NPC hastalarında yutma ve vestibulokoklear fonksiyonları değerlendirmiştir. Başta vestibuler fonksiyonlar olmak üzere bu alanda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Walterfang M et al, Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat, *Orphanet J of rare diseases*; 2012 (7): 76
2. Fecarotta S et al, The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat, *Am J Med Genet Part A* 2010, 155: 540-547
3. King et al, Auditory phenotype of Niemann-Pick disease, type C1, *Ear & Hearing*, 2013, vol 35 no 1: 110-117
4. Schulze H, Sandhoff K, *Lysosomal lipid storage diseases*, Cold Spring Harb Perspect Biol 2011; 3: a004804
5. Wang R.Y et al, *Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals*, *Genetics in Medicine*, 2011 vol13 no5: 457-484
6. Vanier M.T, *Niemann-Pick Diseases*, *Handbook of Clinical Neurology*, 2013; Vol.113 (3<sup>rd</sup> series): 1717-1721
7. McGovern M.M, Worgall T.P, Deckelbaum R.J, Simpson W, Mendelson D, Desnick R.J, Schuman E.H, Wasserstein M.P, *Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann-Pick disease*, *J Pediatr* 2004; 145:77-81
8. Vance J.E, Hayashi H, Karten B, *Cholesterol homeostasis in neurons and glial cells*, *Semin.in Cell&Dev.Biolog.* 2005; 16: 193-212
9. Peake K.B., Vance J.E, *Review: Defective kolesterol trafficking in Nieman-Pick C defficient cells*, *FEBS letters* 2010; 584: 2731-2739
10. Pressey S.N.R, Smith D.A, Wong A.M.S, Platt F.M, Cooper J.D, *Early glial activation, synaptik changes and axonal pathology in thalamocortical system of Niemann-Pick C1 mice*, *Neurob.of Disease* 2012; 45: 1086-1100
11. Xu Zh, Storch J, *Niemann-Pick C2 (NPC2) and intracelular kolesterol trafficking*, *Bioch.et Bioph.Acta* 2009; 1791: 671-678
12. Wraith J.E, Baumgartner M.R, Bembi B, Covanis A, Levade Th, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier M,T, Widner H, Wijburg F.A, Patterson M.C, *Recommendations on the diagnosis and management of Niemaa-Pick disease type C*, *Mol.Genet.&Metab.* 2009; 98 : 152- 165

13. Patterson MC , Hendriksz CJ , Walterfang M , Sedel F , Vanier MT. , Wijburg F , Recommendations for the Diagnosis and management of Niemann-Pick disease Type C: An update. doi:10.1016/j.mgme.2012.03.012
14. Wraith J.E, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Boreham H.C, Luzy C, Giorgino R, Patterson M.C, Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: Long term data from a clinical Trial, *Mol.Genet.&Metab* (2009)
15. Carstea E.D. et al, Niemann-Pick C1disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis, *Science* 1997; 277: 228-231
16. Naureckiene, S, et al., Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science*, 2000. **290**(5500): p. 2298-2301
17. Vanier, M.T, Review Niemann-Pick disease type C, *Orphanet J Rare Diseases* 2010; 5: 16
18. Ioannou, Y.A., Guilty until proven innocent: the case of NPC1 and cholesterol. *Trends in biochemical sciences*, 2005; **30**(9): 498-505.
19. Trendelenburg G et al Niemann-Pick type C disease in a 68-year-old patient, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 997-998
20. Galanaud D, Tourbah A, Lehericy S, Leveque N, Heron B ve ark., 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: Follow up using brain spectroscopy, *Mol Genet Metab.* 2009 Feb;96(2):55-8. doi: 10.1016/j.ymgme
21. Hsu YS, Hwu WL, Huang SF, Lu MY, Chen RL, Lin DT, Peng SS, Lin KH: Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:103-107
22. Boneyy DK, et al, Successful allogenic bone marrow transplant for Niemann-Pick disease type C2 is likely to be associated with a severe ‘graft versus substrate’ effect, *J inherit metab dis* 2010; 33: 171-173
23. Zervas M, Somers KL, Thrall MA, Walkley SU, Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C. *Curr Biol* 2001; 11:1283-1287
24. Skorpen et al, Use of miglustat in a child with late infantile-onset Niemann-Pick disease type C and frequent seizures: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2012; 6:383.
25. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B et al., Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:36

26. Sevin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, Sedel F, The adult form of Niemann-Pick disease type C, *Brain* 2007,130: 120-133
27. Katz J, *Handbook of Clinical Audiology*, Lipinkott Williams & Wilkins. 2002; (5<sup>th</sup> edition): 71-77
28. Nacci A, et al, Fİberoptic endoscopic evaluation of swallowing (FEES): proposal for informed consent. *Acta Otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della societa italiana di otorinolaryngologia e chirurgia cervico-facciale*, 2008-28 (4): 206-11
29. Aviv J.E, et al, Fİberoptic endoscopic evaluation of swallowing with sensory testing (FEESST) in healthy controls. *Dysphagia*, 1998; 13 (2): 87-92
30. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M et al, Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series, *Mol Genet Metab* 2010, 99: 358-366
31. Chien YH, Peng SF, Yang CC, Lee NC, Tsai LK, Huang AC, Su SC, Tseng CC, Hwu WL, Long term efficacy of miglustat in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C, *J Inherit Metab Dis* 2013, 36: 129-137
32. Darrow D.H. ve Harley C.M, Evaluation of swallowing disorders in children, *Otolaryngologic clinics of North America*, 1998, 31 (3): 405-418
33. Longemann J.A, *Manual fort he videofluorographic study of swallowing*, 1986 London: Taylor & Francis 71p.
34. Pikus A, Audiologic profile in Niemann-Pick C, *Ann NY Acad Sci*, 1991, 630: 313-314
35. Purcell E.K, Liu L, Thomas P.V, Duncan R.K, et al, Cholesterol influences voltage-gated calcium chanel and BK-type potassium channels in auditory hair cells, *PLoS ONE* 2011, 6 (10): e26289