



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HEMODİYALİZ PROGRAMINDAKİ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA FABRY HASTALIĞI PREVELANSININ SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif Nazlı SERİN ATAŞ

Antalya, 2017



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMODİYALİZ PROGRAMINDAKİ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA FABRY HASTALIĞI PREVELANSININ SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif Nazlı SERİN ATAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan ÇETİNKAYA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki açıdan yolumu aydınlatan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ender Terzioğlu ve diğer öğretim üyelerine, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocam Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ramazan Çetinkaya'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışması verilerimin toplanmasına olan yardımlarından ötürü çalışmaya katılan tüm diyaliz merkezleri hekimleri ve personellerine, istatistiksel analizde emeği olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Damla Sebhan Bozbay'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, hayattaki en büyük destekçilerim annem Güler Serin ve babam Mustafa Hilmi Serin'e, manevi desteğini ve fikirlerini her an benimle paylaşan kardeşim M. Yiğitalp Serin'e sonsuz teşekkür ederim.

Mesleki bilgi ve becerisi, hayat enerjisi ve sevgi dolu kalbiyle her daim benimle olan, desteğini benden hiç esirgemeyen hayat arkadaşım ve meslektaşım Sayın Dr. Ünal Ataş'a şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Böbrek	4
2.1.1. Böbrek anatomisi	4
2.1.2. Böbrek fizyolojisi ve histolojisi	5
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı	7
2.2.1. Tanımı	7
2.2.2. Evreleri	7
2.2.3. İnsidans ve prevelansı	8
2.2.4. Etyoloji	9
2.2.5. Klinik bulgular	10
2.2.6. Tedavisi	14
2.3. Fabry Hastalığı	14
2.3.1. Tarihçesi	14
2.3.2. Tanımı-Genel bilgiler – Patofizyoloji–Varyantları	16
2.3.3. Epidemiyolojisi	23
2.3.4. Klinik bulgular	24
2.3.5. Tanı yöntemleri	31
2.3.6. Tedavi	33
2.3.6.1. Destek tedavisi	33
2.3.6.2. Enzim replasman tedavisi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	37

5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR	52
10. EKLER	68
Ek 1. Etik Kurul Onayı	68



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADH	Antidiüretik Hormon
AEH	Albumin Ekskresyon Hızı
Art.	Arteria
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorn-bent Assay
EMG	Elektronöronomyografi
ERT	Enzim Replasman Tedavisi
FOS	Fabry Outcome Survey
GB3	Globotriaçilseramid
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLA	Lizozomal alfa galaktozidaz-A
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
ICD	Implantasyon of Kardiyoverter Defibrilatör
Ig	Immunglobulin
J-FAST	Japan Fabry Disease Screening Study
JG	Jukstaglomerüler
JNC	Joint National Commite
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
Lizo-Gb3	Deasetiletriasfingolizin

Max	Maksimum
MIBG	I ¹²³ -Metaiodobenzylguanidine
Min	Minimum
MR	Manyetik Rezonans
NSAİİ	Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç
PTH	Parathormon
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SVO	Serebrovasküler Olay
TİN	Tübülointerstisyel Nefrit
V.	Vena

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Normal bir lizozom içinde alfa galaktozidaz A enziminin glikosfingolipidleri hidrolize etmesi	18
2.2.	GLA mutasyonu sonucu hücresel hasar ve ölüme neden olması	18
2.3.	Defektif gen taşıyan anne ve babadan doğacak kız ve erkek çocuklarına defektif genin geçiş ihtimali	20



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri	7
2.2. KBH evreleri	8
2.3. KBH bulgu ve semptomları	12
2.4. Fabry hastalığında dönemlere göre semptom ve bulgular	24
2.5. Fabry hastalığında bulgular ve ortaya çıkış şekilleri	25
4.1. Çalışmaya katılanların cinsiyet analizi	37
4.2. Çalışmaya katılanların yaş analizi	37
4.3. Çalışmaya katılan hastaların hemodiyalize girme süreleri	37
4.4. Çalışmaya katılan hastaların alfa-galaktozidaz A enzim düzeyi sonuçları (erkek bireyler)	38
4.5. Çalışmaya katılan hastaların GLA gen analizi sonuçları (enzim düzeyi <3.3nmol/ml olan erkek bireyler ve tüm kadınlar)	38
4.6. Çalışmaya katılan hastaların KBH etyolojisinde saptanan hastalıklar	39
4.7. Çalışma devam ederken exitus olanlar	39
4.8. Çalışmada GLA gen analizi pozitif saptanan hastaların mutasyon çeşitleri ve cinsiyetleri	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) farkındalığı düşük bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada çeşitli yerlerde yapılan çalışmalarda farkındalığın %10'dan az olduğu saptanmıştır (1).

Ülkemizde farkındalık daha da düşüktür. 2010 yılında yayınlanan Türk Nefroloji Derneği'nin 23 ilde 10.748 erişkin katılımıyla gerçekleştirdiği Kronik Böbrek Hastalığı Prevelans Çalışmasına (CREDIT) göre ülkemizde KBH farkındalığı %2'den daha azdır ve yine bu çalışmaya göre Türkiye'de erişkinlerin %15,7'sinde KBH saptanmıştır (2).

Türk Nefroloji Derneği 2015 kayıtlarına göre, 60 merkezden veriler toplanarak 2015 yılı içinde hemodiyalize başlayan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı %41 diyabetes mellitus, %25 hipertansiyon, %5.5 glomerülonefrit, %3.8 polikistik böbrek hastalıkları, %2.4 tübülointerstisyel nefritler, %1.9 amiloidoz, %1.2 renovasküler hastalık, %1 obstrüktif nefropati, %6.8 diğer nadir nedenler ve %11 etyolojisi saptanamayan olarak raporlanmıştır (3).

Fabry hastalığı nadir görülen KBH nedenlerinden biridir (4).

Fabry hastalığı prevalansı dünyada 117.000 canlı doğumda bir, erkeklerde 40.000'de bir olarak tahmin edilmektedir (5).

Tarama programlarının artmasıyla klinik semptomları gelişmese bile fabry hastalığından şüphelenerek tanı koymak kolaylaşmıştır. Mutasyonu olan ve klasik bulgularla semptom veren fabry sıklığı erkeklerde 1:22,000 ile 1:40,000, atipik prezentasyonu olan fabry sıklığı erkeklerde 1:1000 ile 1:3000, kadınlarda 1:6000 ile 1:40,000 aralığında bildirilmiştir (6,7).

Fabry hastalığı X'e bağlı resesif geçen glikosfingolipid yıkım bozukluğu ve lizozomal birikim hastalığıdır. Alfa galaktozidaz A enziminin yokluğu ya da aktivitesindeki eksiklik hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı lipid katabolizmasında yetersizlik, terminal alfa galaktozil rezidülerinin lizozomlarda progresif globotriaçilseramid (Gb3) olarak birikimi olur (8,9,10).

Birikime bağlı selüler disfonksiyon ve mikrovasküler patoloji indüklenir (11).

Birikim kardiyak (kardiyomyosit ve fibroblastlar), kapiller endotelial, renal (podositler, tübüler hücreler, glomerüler endotelial, mesengial ve intestinal hücreler), dorsal kök ganglionu nöron hücrelerindeki lizozomlarda gerçekleşir (12).

Fabry hastalarının %80'inde böbreklerde Gb3 birikimi ve yapısal değişiklikler, interstisyel fibrozis ve glomerüloskleroz izlenmektedir. Bu değişiklikler glomerül, tübulo interstisyel alan ve küçük renal damarlarda izlenir. Peritübüller kapillerlerdeki birikim nefropati şiddetini yansıtır (13).

Globotriaçilseramid renal damarların endotelial hücrelerinde, podositlerde depolanır, mezengiumda incelmeye oluşur. Vasküler endoteldeki damar tıkanması glomerüloskleroz ve böbrek yetmezliğine neden olur (14,15).

Hastalık gelişimi infantlarda ve fetal dönemde başlamasına rağmen fabry hastalığı birçok lizozomal birikim hastalığının aksine yaşamın başlangıcında asemptomatiktir. 10 yaş civarında bulgu vermeye başlar (16).

Erkekler kızlardan daha erken semptom verir. Yaş ilerledikçe her iki cinsde de hayati organlarda progresif hasar meydana gelir, organ yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı (SDBH), hayatı tehdit eden ve yaşam süresini kısaltan serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylara neden olur (17,18).

Japonya'da hemodiyalize giren KBH hastalarında yapılan bir çalışmada %1.2 hastanın kronik glomerulonefrit tanısı alarak hemodiyalize başladıkları, sonrasında fabry renal varyantı olarak tanı aldıkları yayınlanmıştır. Bu çalışma herhangi bir nedenle hemodiyalize giren ya da transplant yapılan tanı almamış fabry hastalarının tanılarının gözden kaçabileceğini göstermesi, diyaliz hastalarının etyolojisinde fabry olabileceğine dikkat çekmesi, ayrıca renal varyantlı fabry hastalarında anjiokeratoma gibi diagnostik fabry bulgularının bulunmayabileceğinin farkında olunması açısından önemlidir (19).

Hastaların erken ve doğru tanı alması vasküler yatakta, renal, kardiyak fibrozis ve organ hasarı gelişmeden tedaviye başlanması açısından önem taşır.

2010 yılında Türkiye'de yayınlanan bir çalışmada Ege bölgesinde hemodiyalize giren erkek hastalarda fabry prevalansı %0.24 saptanmıştır (20).

2015 yılında Japonya'da yayınlanan benzer bir çalışmada 8547 diyaliz hastası taranmış ve tüm hastalarda %0.02 fabry prevalansı saptanmıştır (21).

Bizim çalışmamızın amacı daha önce yapılan benzer çalışmalar örnek alınarak; hemodiyalize giren kronik böbrek hastalarının taranarak fabry hastalığı prevalansının saptanmasıdır. 11 farklı hemodiyaliz merkezinden hemodiyalize giren, 18 yaş üstü erişkinlerin taranması planlanmıştır. Hastaların etyolojisinde fabry hastalığı gibi nadir görülen bir depo birikim hastalığının olabileceğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek

2.1.1. Böbrek anatomisi

Böbrekler columna vertebralisin iki yanında retroperitonda yer almaktadır. 12. torakal ve 3. lumbal vertebra hizasındadırlar. Sol böbreğe göre sağ böbrek, karaciğer komşu olması sebebiyle daha aşağıdadır (22).

Böbrekler ortalama olarak erişkin erkeklerde 150 gr., kadınlarda 135 gr. ağırlığında ve 10-12 cm. vertikal uzunlukta, 5-7 cm. transvers en ve 3 cm. anteroposterior kalınlıktadır (23).

İki ana kısımdan oluşan böbreklerin dış kısmına korteks renalis, iç kısmına medulla renalis denir. Korteks renaliste idrarı süzen yapılar, medulla renaliste toplayıcı kanallar ve üreter tomurcuğu bulunur. İkisinin ortasındaki boşluğa ise sinus renalis denir (24).

Böbreğin beslenmesi arteria renalis ile sağlanır. Arteria (a.) renalis L1-L2'de diskus intervertebralis hizasında aortadan ayrılır. Böbreklerin pozisyonundan dolayı sol renal arter sağ renal arterden daha yukardadır. Böbreklerin perfüzyonu a. renalisten ayrılan dallar tarafından sağlanır. A. Renalis a. interlobarise, a. interlobaris a. arcuata'ya, a. arcuata a. interlobularise ve a. interlobularis a. glomerularis afferense açılır. Bunlar bowman kapsülünün içine girerek rete kapillare glomerulareyi oluşturur. Bu kılcal damarlar birleşerek arteriola glomerularis efferensi oluşturur. Arterin girdiği kutuptan çıkarak vena (v.) interlobularise dökülür. V.interlobularis sırasıyla v. arcuata, v. interlobaris, v. segmentalis ve v. renalis olarak v. cava inferiora açılır (24).

Böbreklerden çıkan lenf damarları v. renalisi takip eder ve aortanın yanındaki nodi lymphatici lumbalese dökülürler (24).

Böbreğin kan akımı normalde kalp debisinin %21'i veya dakikada yaklaşık 1200 ml'dir (25). Debinin 1/5'ini alması sebebiyle iskemiye çok duyarlıdır.

2.1.2. Böbrek fizyolojisi ve histolojisi

Böbrekler;

- Vücudun metabolik aktivitesiyle oluşan atıkların, ilaçların ve fazla suyun vücut dışına atılmasında,
- Su ve elektrolit balansının düzenlenmesinde,
- Asit-baz sekresyonunun kontrolünde,
- Kan basıncı düzenlenmesinde (su ve sodyum atılımı ile uzun dönem arter kan basıncını düzenlerken, anjiotensin II-renin gibi vazodilatör maddelerin yapımı ile kısa süreli arter kan basıncını düzenler),
- Hormon salgısı, metabolize edilmesi ve atılımında (renin, prostoglandinler, kininler, eritropoetin ve vitamin D'in aktif formu üretiminde),
- Glukoneogenez (uzun dönem açlıklarda aminoasit, laktat, pirüvat, gliserol ve α -ketoasitler gibi öncü maddelerden glukoz sentezinde),
- Eritrosit yapımının uyarılmasında (eritropoetin salgısıyla) görev alırlar.

Bu işlevleri yerine getiren böbreğin en küçük fonksiyonel birimi nefrondur (22,26).

Nefron böbrek parankiminin fizyolojik, histolojik ve işlevsel ünitesidir. Her böbrekte yaklaşık bir milyon kadar nefron bulunur. Proksimalden distale doğru böbrek cisimciği (bowman kapsülü ve glomerül), proksimal kıvrımlı tübül, henle kulpu inen ve çıkan kolu, distal tübül ve toplayıcı tübül ve kanallardan oluşmaktadır (27,28).

Renal cisimcikler kapiller bir yumak olan glomerül ve bunu saran iki tabakalı epitelyal kapsül olan bowman kapsülünden oluşmaktadır. Kapsülün iç tabakası glomerül kapillerlerini içine alan visseral tabaka, dış tabaka ise bowman kapsülünün pariyetal tabakasıdır. Bu iki tabaka arasında kapiller duvar ve visseral tabakadan süzülen idrar boşluğu bulunur. Böbrek cisimciğinde getirici afferent arteriollerin girdiği ve götürücü efferent arteriollerin çıktığı damar kutbu ve proksimal tübüllerin başladığı idrar kutbu bulunur. Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince retiküler lif ve bazal lamina destekli tek katlı epitelden oluşur. Visseral tabakadaki hücrelerin bir kısmı embriyolojik dönemde değişime

uğrayarak podosit adı verilen ayaklı hücrelere dönüşür. Podositlerin sitoplazmasında aktin mikroflamanlar bulunur ve kasılmalarını sağlarlar. Podositler aralarında 25 nm aralık olacak şekilde yerleşirler. Bu aralıklara filtrasyon yarıkları denir ve süzülme işlemini oluştururlar. Ayrıca glomerül kapiller endotelileri ile podositler arasında kalın bir bazal membran bulunur. Bu tabaka negatif yüklü proteoglikan olan ve katyonik molekül geçişini engelleyen heparan sülfat, tip 4 kollajen ve laminin içeren ağ şeklinde bir yapıdır (27).

Böbrek cisimciğinde glomerüler ultrafiltrat meydana gelip emilimin başladığı yer olan proksimal tübüle ilerler. Proksimal tübül ultrafiltrattaki glukoz ve aminoasitlerin tamamını, su ve sodyum klorürün %85'ini ve ayrıca fosfat ile kalsiyumu geri emer. Ayrıca kreatinin, paraaminohippurik asit ve penisilin gibi vücutta yabancı olan maddeleri idrara geçirirler. Bu işleme tübüler salgılama denilir (27).

Henle kulbu süzülen suyun ortalama %15'ini ve sodyum-klor, potasyum, kalsiyum ve bikarbonatın %25'ini geri emer. Çıkan henle kulbu suya geçirgen olmadığından süzülen suyun geri emilimi, inen kolda, tübüler ve interstisyel sıvı arasındaki osmotik farkla gerçekleştirilir. Distal tübül ve toplayıcı kanal, süzülen sodyum ve klorun ortalama %7'sini geri emer. Distal tübülün distal kısmı ve toplayıcı kanallar, antidiüretik hormon (ADH, Vazopressin) varlığında suya geçirgen hale gelir (29).

Distal tübül kortekste ait olduğu nefronun glomerülünün damar kutbuyla birleşerek jukstaglomerüler bölge adını alan yapıyı oluşturur. Distal tübül hücreleri jukstaglomerüler alanda makula densa olarak isimlendirilen distal tübül segmentini meydana getirir. Bu hücreler, afferent arteriyolün jukstaglomerüler (JG) hücreleri ve ekstraglomerüler mezengiyumun hücrelerinin birleşimiyle JG hücre kompleksini oluşturur. JG hücreler sekretuar granüller içerip, renin hormonunu dolaşıma salgırlar (27,30).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığı

2.2.1. Tanımı

Kronik böbrek hastalığı glomerüler filtrasyon hızı (GFH) dikkate alınmadan, en az 3 aydır olan ya da olduğu farz edilen böbrek hasarının, patolojik, biyokimyasal veya radyolojik olarak gösterilmesi ya da böbrek hasarı olup olmaması dikkate alınmadan, GFH'nın 3 aydan daha fazla 60 mL/dk/1.73 m²'den düşük olmasıdır. 2012 yılında yayınlanan Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) rehberine göre KBH; klinik bulguları, ilerleme hızı ve şiddeti nedenlerine göre değişen, böbreğin yapısını ya da fonksiyonunu etkileyen heterojen bozukluklardır. Hastalığın derecesi GFH ve albuminüri ile doğru orantılıdır. Hastalığın ilerlemesiyle hastada SDBH gelişir (31,32).

Tablo 2.1'de KBH tanı kriterleri verilmiştir.

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri (31).

Aşağıdaki 2 kriterden biri ya da her ikisinin 3 aydan daha uzun süre devam etmesi	
1- Böbrek hasarı bulguları (bir veya daha fazla)	• Albüminüri (AEH: albümin ekskresyon hızı ≥ 30 mg/gün) • İdrar sediment anormallikleri • Elektrolit ve diğer tübüler bozukluklara bağlı anormallikler • Histopatolojik olarak saptanan anormallikler • Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler • Böbrek transplantasyon hikayesi
2- Azalmış GFH	• GFH < 60 mL/dk/1.73 m²

AEH: Albumin ekskresyon hızı, GFH: Glomerular filtrasyon hızı

2.2.2. Evreleri

KBH evrelemesi altta yatan nedene, GFH ve albuminüri derecesine göre derecelendirilir (31).

KBH evrelemesi için 2002 yılında Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) çalışma grubu tarafından evreleme sistemi düzenlenmiş, 2012 yılında aynı ekip tarafınca güncellenmiştir. Sınır değerler; GFH'nın

gruplanmasıyla belirlenerek hastalar GFH'na göre 5 evreye bölünmüştür. Aşağıdaki Tablo 2.2'de evreler belirtilmektedir.

Tablo 2.2. KBH evreleri (33).

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90
2	Hafif azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3a	Hafif-orta azalmış GFH	45-59
3b	Orta-ciddi azalmış GFH	30-44
4	Ciddi azalmış GFH	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

2.2.3. İnsidans ve prevalansı

KBH dünyada ve ülkemizde önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Erken saptanması halinde önlenabilir ya da ilerlemesi durdurulabilir. Ancak farkındalığın düşük olması bu ihtimali azaltmaktadır.

Dünyada çeşitli yerlerde yapılan çalışmalarda farkındalığın %10'dan az olduğu saptanmıştır (1).

Ülkemizin KBH farkındalığı dünyaya göre daha azdır. 2010 yılında Türk Nefroloji Derneği'nin yayınladığı 23 ilde 10.748 erişkin katılımıyla gerçekleşen Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans Çalışması'na (CREDIT) göre ülkemizde KBH farkındalığı %2'den daha azdır ve yine bu çalışmaya göre Türkiye'de erişkinlerin yüzde 15,7'sinde KBH saptanmıştır (2).

2010 yılında 21 şehirde Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan Böbrek Sağlığı Otobüsü Projesinde KBH farkındalığı %5.7 saptanmıştır (34).

ABD'de yapılan çalışmalarda KBH evre 1-4 prevalansının 1988'den 1994'e %10 arttığı, 1999'dan 2004'e %13.1 arttığı gösterilmiştir. Tahminen nüfusun %13.1'inde evre 1 ve evre 4 arasında KBH olduğu raporlanmıştır (35,36).

Türk Nefroloji Derneği'nin 2015 verilerine göre; 2015 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem KBH nokta prevalansı milyon

nüfus başına 935.4 tespit edilmiştir. Renal replasman tedavisi insidansı ise milyon nüfus başına 147.3 olarak belirtilmiştir (3).

2.2.4. Etyoloji (4,36,37),

Primer glomerüler hastalıklar

- *Fokal ve segmental glomeruloskleroz
- *Membranoproliferatif glomerulonefritler
- *Ig A nefropatisi
- *Membranöz nefropati
- *Minimal değişiklik hastalığı
- *Alport sendromu (herediter nefrit)

Sekonder glomerüler hastalıklar

- *Diyabetik glomeruloskleroz
- *Amiloidozis
- *Post-infektif glomerulonefrit
- *HIV'e bağlı nefropati
- *Kollajen-vasküler hastalıklar
- *Orak hücreli anemi ilişkili membranoproliferatif glomerulonefrit

Tübülointerstisyel nefritler

- *İlaç hipersensitivitesi
- *Ağır metaller
- *Analjezik nefropatisi
- *Reflü ve/veya kronik pyelonefrit
- *İdiopatik
- *Orak hücre nefropatisi

Herediter hastalıklar

- *Polikistik böbrek hastalığı
- *Medüller kistik hastalık
- *Alport sendromu

Obstrüktif nefropatiler

- *Prostatik hastalık
- *Nefrolithiazis

- *Retroperitoneal fibrozis / tümör
- *Konjenital bozukluklar

Vasküler hastalıklar

- *Hipertansif nefroskleroz
- *Renal arter stenozu
- *Skleroderma
- *Vaskülitler
- *Renovasküler renal yetmezlik (iskemik nefropati)
- *Ateroembolik böbrek hastalığı

Kistik hastalıklar

- *Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
- *Medüller kistik böbrek hastalığı

Diğer nadir nedenler

- *Fabry hastalığı
- *Fibriler-immunotaktoid hastalık
- *Tırnak-patella sendromu
- *Lepra
- *Malarya
- *Şiştozomiyazis
- *Sifiliz
- *Hepatit B ve C

ABD’de SDBH hastalarının %45’inde diyabetes mellitusa %27.1’inde hipertansiyona sekonder böbrek hasarı gelişmiştir (36).

2.2.5. Klinik bulguları

Kronik böbrek hastalarında üre, kreatinin ve toksik maddelerin kanda birikmesi ile üremik sendrom ortaya çıkar. Üremik sendromla ilişkili olarak kanda birikenler suda eriyebilen, hidrofobik, proteine bağlı, elektrik yüklü ya da yüksüz bileşiklerdir. Diğer biriken nitrojen ürünleri ise guanido bileşikleri, urat ve hippürat, nükleik asit metabolizma ürünleri, poliaminler, myoinozitol, fenoller,

benzoatlar ve indollerdir. Serum üre ve kreatinin ölçümü kanda biriken bileşiklerin birikim düzeyi hakkında pratik bilgi veren göstergelerdir (4).

Üremik sendrom ve renal atılım kapasitesinin azalmasına ilaveten böbrekler tarafından yerine getirilen metabolik ve hormonal fonksiyonlar da bozulur. Buna sekonder anemi, malnütrisyon, karbonhidrat-protein-yağ metabolizmasında anormallikler gelişir. Parathormon (PTH), insülin, glukagon, prolaktin ve cinsiyet hormonlarının plazma düzeyleri üriner retansiyon, azalmış yıkım ve anormal regülasyon nedeniyle değişir. Renal fonksiyon bozukluğunun ilerlemesiyle C-reaktif protein ve diğer akut faz reaktanları artarken, negatif akut faz reaktanları azalır. Renal fonksiyon bozukluğu ile malnütrisyon-inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisi ileri renal hastalıktaki artmış komorbidite ve hızlanmış vasküler hastalığa katkı sağlar (4).

Renal kayıp erken evrelerde bariz klinik belirti ve bulguya yol açmadığından teşhis gecikebilir. Semptomlar GFH'da azalmayla birlikte yavaş gelişir. KBH'tan şüphelendirecek bulgular çoğunlukla hematüri, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, hipertansiyon veya ödemdir. Bazı durumlarda iştahsızlık, halsizlik-yorgunluk, egzersiz intoleransı, ağızda metalik tat hissi, kusma, irritabilite, kas seyirmeleri, konsantrasyonda zorluk, insomnia, hafıza defektleri, seğirmeler, huzursuz bacak, paresteziler gibi nonspesifik bulgular olabilir. Döküntü olmadan kaşıntı, libido kaybı ya da menstrüel düzensizlikler gelişebilir. Nadir bir komplikasyon olan perikardite bağlı göğüs ağrısı oluşabilir. Renal klirens bozulduğu için böbrekten elimine edilen ilaçlara bağlı toksisite görülebilir. Sıklıkla insülin tedavisi alan diyabetik hastalarda insülin renal klirensi azalır ve buna bağlı hipoglisemi sıklığı artar (36,37).

KBH evresi ilerledikçe anemi, metabolik asidoz, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hipoalbuminemi görülebilir (36).

Ayrıca renal yetmezlik proteinüri ve KBH ile ilişkili olarak spesifik sendromlara yol açabilir. Örneğin; nefrotik sendromda vitamin D bağlayan protein ve ona bağlı 25-hidroksivitamin D kaybı olabilir. Aynı şekilde pıhtılaşma faktör kayıpları pıhtılaşma bozukluğuna, antitrombin III kaybı ise tromboza neden olabilir (36).

KBH hastalarında renal kemik hastalığı ve buna sekonder ağrı olabilir. Renal kemik hastalığı ile ilgili diğer bir sendrom olan vasküler kalsifikasyonda sistolik kan basıncında artış ve sol ventikül hipertrofisi gelişimi olur. Oluşan kalsifikasyonlar akciğer, deri ve myokard dahil birçok organda işlev bozukluğuna neden olur (36).

Tablo 2.3’de KBH hastalarının sistemlere göre klinik bulguları verilmiştir.

Tablo 2.3. KBH bulgu ve semptomları (38).

Sistem	Bulgu ve Semptomlar
Sıvı ve elektrolit bozuklukları	Hipo-hipervolemi, hipo-hipernatremi, hipo-hiperpotasemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hipermagnezemi, metabolik asidoz
Cilt	Ciltte solukluk ve ülserasyon, tırnaklarda atrofi, kaşıntı, yara iyileşmesinde gecikme, deride pigment artışı, üremiye sekonder döküntü, nekroz
Metabolik ve endokrin sistem	Lipid ve ürik asit artışı, glukoz intoleransı, hiperparatiroidi, hipogonadizm, libido azalması ve impotans, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kemik	Hiperparatiroidi, amiloidoz (Beta2 mikroglobulin artışına bağlı), D vitamini eksikliği, artrit, üremik kemik hastalığı
Pulmoner sistem	Plevral sıvı ve pulmoner ödem, üremik akciğer
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, ödem, kapak hastalığı, perikardit, kardiyomyopati, aterosklerozda artış, aritmi
Gastrointestinal sistem	Bulantı-kusma, iştah azalması, hıçkırık, stomatit, pankreatit, mide ve duodenumda ülser, kronik hepatit, gastrointestinal kanama, özefajit (herpes ve kandidaya bağlı), motilite bozukluğu, perforasyon, intestinal obstrüksiyon, asit
Sinir sistemi	Baş ağrısı, stupor, uyku ve konuşma bozukluğu, demans, konvulsiyon, polinöropati, irritabilite, kramp, konsatrasyon güçlüğü, huzursuz bacak, tremor, myoklonus, anhidrozis (terleme yokluğu), duyu durum bozuklukları
Hematoloji-immunoloji	Normokrom normositer anemi, alüminyuma sekonder mikrositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, kanamaya ve enfeksiyona yatkınlık, lenfosit düşüklüğü, immun sistemde ve aşı cevabında baskılanma, kanser riskinde artış, tüberkülin deri testi gibi testlerde bozulma
Diğer	Susuzluk hissi, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, akkiz renal kistik hastalık, amiloidoza bağlı karpal tünel sendromu, myopati, yumuşak doku kalsifikasyonu (kalsiflaksi), noktüri

Tablo 2.3'e ek olarak üremi semptom ve bulgularını tanımda hekime yardımcı olması açısından aşağıdaki belirtileri olan hastalara KBH ön tanısı ile şüpheli yaklaşılmalıdır:

- Soluk görünüşlü-düşkün hastalar; aşırı yorgunluk-güçsüzlük yönünden,
- Solukluk, ekimoz, ödem, ekskoriasyon bulguları olan hastalar kaşıntı ve kolay zedelenme yönünden,
- Nefeste idrar kokusu olan hastalar ağızda metalik tat ve epistaksis yönünden,
- Muayenede hipertansiyon, kardiyomegali, perikardit saptanan hastalar egzersiz dispnesi, inspirasyonda retrosternal ağrı bulguları yönünden,
- İdrar tetkikinde izostenüri saptanan hastalar noktüri ve impotans açısından,
- Stupor, asteriks, myoklonus ve periferik nöropati bulguları olan hastalar genelleştirilme, konsantrasyon güçlüğü ve libido azalması açısından sorgulanmalıdır (37).

KBH hastalarının etnik kökeni ve cinsiyetine göre, sigara içme durumuna göre, non-steroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) kullanım durumuna ve proteinüri miktarına göre SDBH'na ilerleme riski değişir. ABD'de yapılan çalışmalarda diyabetik Afrika kökenli Amerikalı hastaların, beyaz Amerikalılara göre SDBH geliştirme riski daha fazla bulunmuştur. Aynı şekilde HIV-ilişkili nefropati de beyaz ırktaki hastalara göre Afrika kökenli Amerikalılarda daha fazla sıklıkta saptanır. Tüm toplum değerlendirildiğinde SDBH erkeklerde kadınlara göre daha sık bulunmaktadır. Sigara içmek tip 1 ve tip 2 diyabette böbrek hastalığının ve proteinürinin ilerlemesini artırır, ayrıca immunglobulin (Ig)A nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı ve lupus nefriti zemininde de rol aldığı düşünülmektedir. Böbrek fonksiyon testleri bozuk olan hastaların NSAİİ (özellikle fenasetin) fazla kullanımı KBH ve SDBH'na ilerleme ihtimalini artırmaktadır. KBH hastalarının takibinde proteinüri düzeyi ve antihipertansif tedaviye yanıtına bakılır. Proteinüri miktarında artış, böbrek hastalığının KBH ve SDBH'a ilerlemesi için daha fazla risk oluşturur (35).

2.2.6. Tedavi

KBH tedavisi 2012 KDIGO KBH kılavuzunda da belirtildiği şekilde diyetisyen, psikolojik danışman, son dönem böbrek hastalığı komplikasyonlarının yönetimi, renal replasman tedavisine hazırlık, sosyal hizmetlerin desteği ve kalp damar cerrahisinin ekip şeklinde çalışması ile yapılır (33,39)

KBH tedavisinde öncelikli amaç; etyolojiye göre böbrek hastalığının önlenmesi, geriye döndürülebilen durumların tedavisi ve böbrek fonksiyonlarında ilerlemenin yavaşlatılması olmalıdır. İkinci adım olarak; gelişen komplikasyonların tedavisi, nefrotoksik ajandan uzak durulmasının sağlanması ve takiplerinde renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı gelişen hastalara RRT hazırlığı yapılması organize edilmelidir.

KBH hastalarının SDBH'na ilerlemesinin yavaşlatılmasında antihipertansif tedavi önemli rol alır. 2014 yılında yayınlanan JNC-8 (Joint National Commitee/Birleşik Komite)'e göre >18 yaş KBH hastalarında tedaviye başlama sınırı tansiyon >140/90 mmHg ve hedef <140/90 mmHg olarak belirlenmiştir (40).

Koruyucu tedaviye rağmen SDBH gelişen hastalarda böbreğin normal böbrek fonksiyonunu yerine getirmesi için hemodiyaliz, periton diyalizi ya da böbrek nakline ihtiyaç duyulmaktadır (41).

2.3. Fabry Hastalığı

2.3.1. Tarihçesi

Fabry hastalığının tanımlanması genel cerrah William Anderson ve dermatolog Johannes Fabry tarafından 1898 tarihinde birbirlerinden bağımsız olarak “anjiokeratoma corporis diffuzium” (kırmızı-pembe renkli makülopapüler cilt lezyonu) adıyla gerçekleşmiştir (42).

Steiner 1909'da fabry hastalığının nörolojik semptomlarını, Weicksel 1925'te hastalığın göz bulgularını tariflemiştir. Ruiter ve arkadaşları 1947'de otopside incelenen bir vakada peptid benzeri bir maddenin tüm damarları etkilediğini göstermiş, 1951'de patolojist Scriba başka bir incelemede lipid birikimi olarak bu patolojiyi tekrar teyit etmiştir (43).

1951'de Hornbostel 17 fabry hastasının bulgularını hastalığın semptom ve bulgu sıklığına göre tariflemiş ve hastaların tamamında cilt bulguları, %71'inde idrar bulguları, %47'sinde ağrı - kramp şikayetleri, %41'inde kardiyak patolojiler, %35'inde hipertansiyon ve damarsal patolojiler, %29'unda göz bulguları saptamıştır (44).

1959'da Karr dünyadaki 30 etkilenen erkek üzerinde çalışma yaparak hastalığın herediter geçişli sfingomyelin birikimi olabileceğini tespit etmiştir.

1963'te Sweeley ve Klionsky fabry hastalığında globotriaçilseramid birikimini tariflemiştir (11).

1964'te Groot 45 hastanın toplamda 4 aileye dahil olduğunu saptayarak hastalığın genetik geçişli bir lipid metabolizma bozukluğu olduğunu tanımlamıştır (45).

1965'te Dempsey ve arkadaşları 4 jenerasyon olan bir ailede etkilenen bireyleri inceleyerek; heterozigot kadınlarda hastalığın random X inaktivasyonuna sekonder kadın hastaları da homozigot erkekler kadar ciddi etkileyebileceğini saptamışlardır (44).

1965'te Opitz genetik defektin X kromozomu uzun kolunda olduğunu ve çoğunlukla erkekleri etkilediğini bildiren bir makale yayınlamıştır (46).

1967'de Brady hastalığın etyolojisinin seramidtriheksosidaz enzim eksikliği olduğunu ve buna sekonder birikim olabileceğini belirtmiştir. Bu bilgiye dayanarak 1972-73 yıllarında enzim replasman tedavisi gündeme gelmiştir (43,47).

1971'de Brady ve Desnik fabry hastalığında intrauterin tanı imkanı olabileceğini açıklamışlardır (48).

1973'te Johnson ve Brandy insan plasentasından enzim elde etmiş, enzim replasmanı ile hastada globotriaçilseramid seviyesinde azalma saptanmış ancak birkaç gün içinde plazma Gb3 düzeyi tekrar eski seviyesine artmıştır (49,50).

Mayes ve arkadaşları 1981'de hastalığın tanısında plazma ve lökositlerde alfa-galaktozidaz A enzim ölçümü kullanılabileceğini bildirmiştir (51).

Yapılan çalışmalarla kadınlarda enzim ölçümünün random X inaktivasyonuna bağlı yanlış pozitif olabileceği için asıl tanı yönteminin moleküler genetik analiz olması gerektiği bildirilmiştir (52).

Calhoun ve arkadaşları tarafından 1985'te alfa-galaktozidaz A enzimini kodlayan DNA (deoksiribonükleik asit) klonu saptanmıştır (53)

Kornreich ve arkadaşları 1989'da alfa galaktozidaz-A gen analizini yapmıştır (54).

Schiffmann ve arkadaşları 2000'de enzim replasman tedavisinin (ERT) fabry hastalığında substrat birikimini azalttığını göstermiştir (55).

2.3.2. Tanımı-Genel bilgiler-Patofizyoloji-Varyantları

Fabry hastalığı;

- Anderson-Fabry hastalığı,
- Alfa galaktozidaz A eksikliği,
- Anjiyokeratoma corporis diffuzum,
- Seramid triheksosidozis,
- Rüter-Pompen-Wyers sendromu
- Morbus Fabry
- Sweeler-Klionsky hastalığı olarak farklı isimlerle de adlandırılmaktadır (8,10).

Fabry hastalığı alfa galaktozidaz-A (alfa -D-galaktohidrolaz ve seramid triheksosidaz olarak da adlandırılır) enziminin yokluğu ya da aktivitesindeki eksikliğe sekonder glikosfingolipid yıkım bozukluğu ve lizozomal birikim hastalığıdır. X'e bağlı resesif geçer. Enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı lipid katabolizmasında yetersizlik, terminal alfa galaktozil rezidülerinin lizozomlarda progresif Gb3 (seramidtriheksosid olarak da bilinir) olarak birikimi olur (8,9).

Birikime bağlı hücre içi fonksiyon bozukluğu ve mikrovasküler patoloji indüklenir (11).

Kardiyak (kardiyomyosit ve fibroblastlar), kapiller endotelial, renal (podositler, tübüler hücreler, glomerüler endotelial, mesengial ve intestisyel hücreler), dorsal kök ganglionu nöron hücrelerindeki lizozomlarda birikim gerçekleşir (12).

Kalp tutulumu Gb3'ün kardiyomyositler, iletim sistem hücreleri, kapakçık fibroblastları, endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinde birikmesi ile

ve biriken Gb3 dışında hipertrofi, apoptozis, nekroz, fibrozis oluşturan sinyal yolları aktivasyonu ile gerçekleşir (56).

Fabry hastalarının nörolojik muayenesinde, klinik semptomlarında ve manyetik rezonans (MR) ile görüntülemesinde %72'sinde sinir sisteminde tutulum saptanmıştır (57).

Fabry hastalarının yaklaşık %80'inde böbreklerde Gb3 birikimi ve birikime bağlı yapısal değişiklikler, interstisyel fibrozis ve glomeruloskleroz izlenmektedir. Bu değişiklikler glomerul, tübulo interstisyel alan ve küçük renal damarlarda izlenir. Peritübüller kapillerlerdeki birikim nefropati şiddeti ile koreledir (13).

Globotriaçilseramid renal damarların endotelial hücrelerinde, podositlerde depolanır, mezengiumda incelmeye olur. Vasküler endoteldeki damar tıkanması glomeruloskleroz ve böbrek yetmezliğine neden olur (14,15).

Fabry hastalığında alfa galaktozidaz-A eksikliğine sekonder glikosfingolipidler, globotriaçilseramid ve galaktozilseramid lizozomlarda birikir, lizozomal hasar oksidatif strese artışa, otofagozom matürasyonunda bozulmaya, dokuda iskemiye, selüler disfonksiyon, inflamasyon kardiyak ve renal dokularda fibrozise neden olur (58,59,60,61,62).

Çeşitli araştırmalarda alfa galaktozidaz-A eksikliğinde otoimmünolojik reaksiyonların görüldüğü ve Gb3 depolanmasının oksidatif stresi ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu tetiklediği raporlanmıştır (59).

Lizozomal alfa galaktozidaz-A (GLA) geni Xq22.1 kromozomu bandında ortalama 12 kilobazlık genomik bölgede yer alır. GLA geninin yedi ekzonunun DNA dizisinden son ürün galaktozidaz -A enzimi sentezlenir. Fabry hastalığı GLA geninin delesyonu, insersiyonu, splicing mutasyonu ve nokta mutasyonları ile meydana gelir. Aktif enzim olmaması veya enzimin rezidüel aktivite göstermesi halinde glikosfingolipid, globotriaçilseramid ve deasetile globotriasfingolizin (lyso-Gb3) birikimi olur. Lizozomal depo hastalığı olması sebebiyle fabry hastalığının tanısı ve takibinde kullanılan biyobelirteçler enzim sistemindeki eksiklik ve bozukluklar nedeniyle oluşan substrat ve depo molekülleri saptamaya yöneliktir (63,64).

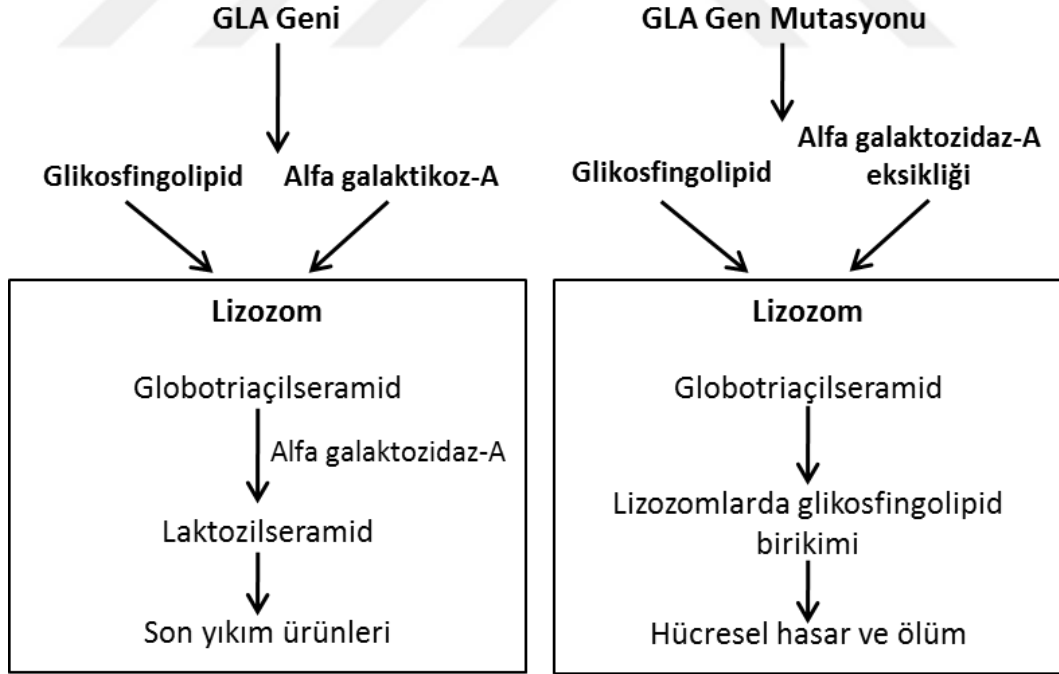
Enzimin total yokluğu fabry hastalığının klasik varyantını oluşturur. Hastalığın ağırlığı rezidüel alfa galaktozidaz-A seviyesi ile ilişkilidir. Enzim

seviyesi Gb3 birikimini belirler. Tedavi edilmemiş hastalarda organ yetmezliği kaçınılmaz sondur (65).

Dobyns ve arkadaşları X'e bağlı geçiş gösteren hastalıkları erkek ve kadınlarda düşük-orta-yüksek penetrasyon bakımından ve şiddet indeksi açısından sınıflandırmış ve fabry hastalığının erkeklerde %100 penetrans ve %84 şiddet indeksi ile kadınlarda ise %70 penetrans ve %4 şiddet indeksi ile gözlemlendiğini yayınlamıştır. X inaktivasyonu, gen ürünü heterojenitesi ve gen ürününün hücreye erken evrede yaptığı toksik etkiler hastalığı kliniğe yansıtır (66).

Aşağıda verilen Şekil 2.1'de; normal bir lizozom içinde alfa galaktozidaz A enziminin glikosfingolipidleri hidrolize etmesi şematize edilmiştir.

Şekil 2.2'de; GLA mutasyonu sonucu olarak glikosfingolipidlerin lizozomlarda birikimi ve bunun sonucu olarak enerji metabolizmasında bozukluk, küçük damar hasarı, oksidatif stres, inflamasyon, otofagozom maturasyonunda bozukluk ve kardiyak ve renal dokularda geri dönüşümsüz fibroze, hücrel hasar ve ölüme neden olduğu şematize edilmiştir (9).



Şekil 2.1. Normal bir lizozom içinde alfa galaktozidaz A enziminin glikosfingolipidleri hidrolize etmesi.

Şekil 2.2. GLA mutasyonu sonucu hücrel hasar ve ölüme neden olması.

Fabry hastalığı multisistemiktir. Akroparestezi, anhidrozis, anjiokeratomlar, cornea verticillata, gastrointestinal semptomlar, albuminüri, ileri dönemde de renal yetmezlik, hipertrofik kardiyomyopati ve serebrovasküler hastalıklar olarak kliniğe yansır (9).

Hastalık gelişimi infantlarda ve fetal dönemde başlamasına rağmen fabry hastalığı birçok lizozomal birikim hastalığının aksine yaşamın başlangıcında asemptomatiktir. 10 yaş civarında bulgu vermeye başlar (16).

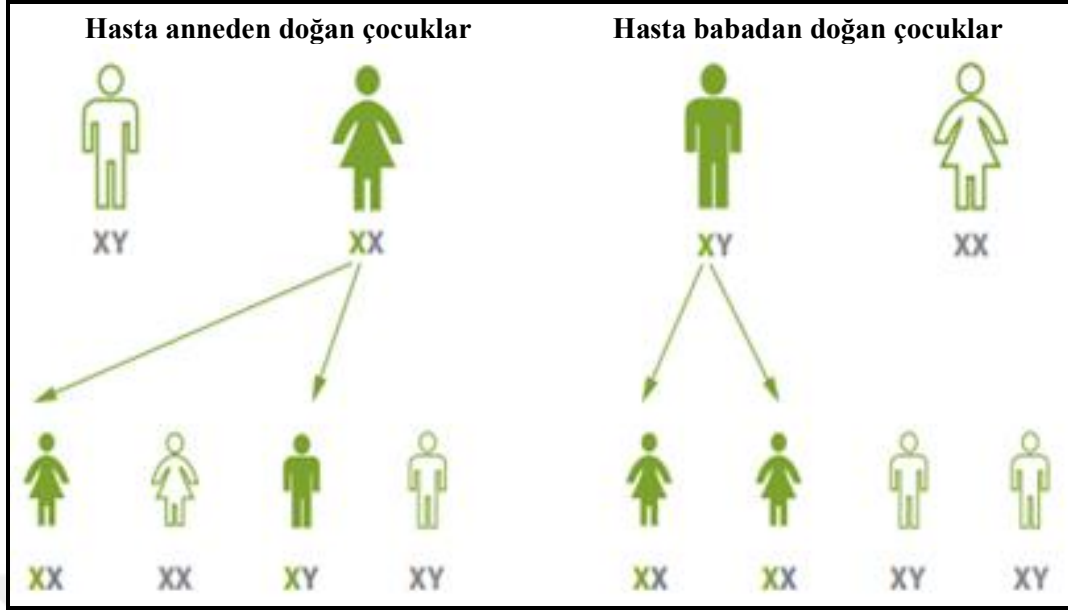
Erkekler kızlardan daha erken semptom verir. Yaş ilerledikçe her iki cinsten de hayati organlarda progresif hasara, organ yetmezliğine, SDBH'na, serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylara neden olur (17,18).

Fabry hastalığı X'e bağlı geçtiği için geni taşıyan tüm erkekler etkilenir. Kadınlarda X kromozomu iki adet olması ve random olarak X kromozomlarından birinin inaktive olmasıyla (iyonizasyon) kadınların hastalıktan etkilenmesi farklılık gösterir. Ebeveynlerden alınan X kromozomunun inaktivasyonu intrauterin ve fetal dönemde tamamen rastgele belirlenir. İnaktivasyon belirlendikten sonra geri dönüşümsüzdür. Erkeklerde tek X, kadınlarda 2 tane X kromozomu olması sebebiyle inaktivasyon mekanizması dozaj kompensasyonu olarak isimlendirilmektedir. Kadınlar inaktivasyon yönünden mozaizm gösterirler (67).

Mozaizme ve random X inaktivasyonuna sekonder fabry hastalığında heterozigot kadınların %60-70'i semptomatiktir (68).

Şekil 2.3'de defektif geni taşıyan anneden doğacak kız ve erkek çocuklarına defektif genin geçiş ihtimali %50'dir. Defektif alleli alan tüm erkek çocukları hasta, tüm kız çocukları anneleri gibi taşıyıcı olur.

Defektif geni taşıyan babanın tüm kız çocukları X kromozomu ile geni taşırlar. Kız çocuklarında random X inaktivasyonuna göre kliniğin ağırlığı değişmektedir. Defektif geni taşıyan babanın erkek çocukları hastalıktan etkilenmez.



Şekil 2.3. Defektif gen taşıyan anne ve babadan doğacak kız ve erkek çocuklarına defektif genin geçiş ihtimali.

Fabry varyantları

Fabry hastalığı; hastalığın klasik/ağır formu, kardiyak bulguların ön planda olduğu kardiyak varyant, renal bulguların ön planda olduğu renal varyant, ara formlar ve atipik formlar olarak klasifiye edilir.

***Klasik/ Ağır form**

Fabry hastalığı X'e bağlı geçtiği için erkeklerde tek X kromozomu olması dolayısıyla hastalığın ağır formu görülür. Heterozigot olarak geni X kromozomunda taşıyan kadınlarda ise sağlam X kromozomu random inaktive olursa, baskın olan defektif geni taşıyan X olacağı için hastalık ağır geçirilir.

Klasik form hastalığa özgü semptom ve bulguları çoğunlukla taşıyan hasta grubudur(69).

***Kardiyak varyant**

En sık rastlanan alt grup olan kardiyak varyantta diğer sistemik belirtiler genellikle görülmez. Kardiyak tutulumu bağlı elektrokardiyogram(EKG) değişiklikleri, hipertrofi ve kardiyomegali görülebilir (70).

Japonya’da yayınlanan bir çalışmada 1603 rutin ekokardiyografi(EKO) hastası taranarak; 230 hastada sol ventrikül hipertrofisi olan hasta saptanmış, 230 hastanın 7 (%3)’sine fabry tanısı konulmuştur (71).

İngiltere’de yayınlanan bir çalışmada kardiyak hipertrofisi olan 153 erkeğin 6 (%4)’sında fabry hastalığı saptanmıştır (72).

İspanya’da 2007’de yayınlanmış bir çalışmada ise hipertrofik kardiyomyopati erkeklerin %0.9’unda, kadınların %1.1’inde fabry hastalığı saptanmıştır (73).

Yukarıda örnekleri verilen araştırmaların da gösterdiği üzere; özellikle açıklanamayan kardiyak hipertrofi durumlarında fabry hastalığının ayırıcı tanıda akla getirilmesi önem taşır.

***Renal varyant**

Renal varyant çoğunlukla SDBH döneminde tanı alır.

Japonya’da hemodiyalize giren KBH hastalarında yapılan bir çalışmada %1.2 hastanın kronik glomerulonefrit tanısı alarak hemodiyalize başladıkları, sonrasında fabry renal varyantı olarak tanı aldıkları yayınlanmıştır. Bu çalışma herhangi bir nedenle hemodiyalize giren ya da transplant yapılan tanı almamış fabry hastalarının tanılarının gözden kaçabileceğini göstermesi, diyaliz hastalarının etyolojisinde fabry olabileceğine dikkat çekmesi, ayrıca renal varyantlı fabry hastalarında anjiokeratoma gibi diagnostik fabry bulgularının bulunmayabileceğinin farkında olunması açısından önemlidir (19).

Almanya’da 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada hemodiyalize giren erkek hastalarda fabry prevalansı %0.20 saptanmıştır (74).

Bu hastaların erken tanı alması vasküler ve kardiyak hasar gelişmeden tedavi görmeye başlaması açısından önemlidir.

***Ara varyant**

Fabry ara varyantı olan hastalarda 40 yaşları civarında kardiyak semptomlar ve buna eşlik eden böbrek tutulumu ortaya çıkmaya başlar. SDBH gelişebilir (75).

***Atipik varyant**

Atipik varyantın en önemli özelliği rezidüel alfa galaktozidaz-A enzim aktivitesinin %2-20 arasında olması ve enzim aktivitesi sıfır olmadığı için klasik varyantta görülen semptomların olmaması ya da bir kısmının olmasıdır. Klasik varyanta göre daha geç ortaya çıkar (76).

***Heterozigot kadınlar**

Genellikle X'e bağlı geçen hastalıkların kadınlarda klinik vermediği ve kadınların sadece defektif genler için taşıyıcı olduğu düşünülmesine rağmen, bu hastalıkların kadınlarda da klinik bulgu vermesiyle X'e bağlı resesif geçen genetik hastalıklar altındaki mekanizma detaylı araştırılmıştır.

Heterozigot kadınlarda fenotipik bulgular oldukça farklılık gösterir. Bu klinik heterojenite "X inaktivasyon" mekanizmasına bağlanmaktadır. X kromozom kopyalarından birinin fetal dönemde kadının embriyosunda random olarak inaktive olması ve kliniğe inaktive olan ve inaktive olmayan X kromozomlarının oranının yansımaları demektir (77).

Bu sebeple X'e bağlı geçen hastalıklarda klinik bulgular araştırılırken X inaktivasyonu /mozaizmi göz önünde bulundurulmalıdır.

2008 yılında yayınlanan bir çalışmada fabry hastası 1077 kadın üzerinde yapılan araştırmada %69.4'ünün semptomunun olduğu, ortalama semptom başlama yaşının 13 olduğu, yaklaşık %20'sinin ortalama 46 yaşında majör kardiyak-serebrovasküler olay veya renal hastalık geçirdiği bildirilmiştir (78).

Başka bir retrospektif çalışmada fabry tanısı olan 279 erkek ve 168 kadın değerlendirilerek yıllık ortalama GFH düşüş hızları hesaplanmıştır. Kadınlarda düşüş $-1.02 \text{ ml/dk/1.73 m}^2/\text{yıl}$, erkeklerde $-2.93 \text{ ml/dk/1.73 m}^2/\text{yıl}$ olarak raporlanmış ve erkeklerde nefropati gelişiminin kadınlara göre erken ve kalıcı olduğu saptanmıştır (18).

2.3.3. Epidemiyoloji

Fabry hastalığı prevalansı dünyada 117.000 canlı doğumda bir, erkeklerde 40.000'de bir olarak tahmin edilmektedir (5).

Tarama programlarının artmasıyla klinik semptomları gelişmese bile fabry hastalığından şüphelenerek tanı koymak kolaylaşmıştır. Mutasyonu olan ve klasik bulgularla semptom veren fabry sıklığı erkeklerde 1:22,000 ile 1:40,000, atipik prezentasyonu olan fabry sıklığı erkeklerde 1:1000 ile 1:3000, kadınlarda 1:6000 ile 1:40,000 aralığında bildirilmiştir (6,7).

İngiltere'de 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada kadınlarda fabry taşıyıcılığı prevalansı 1:339.000 olarak raporlanmıştır (78).

2014 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre Chicago Illinois Üniversitesi Yenidoğan Tarama Programında 219.973 yenidoğan, 15 aylık bir sürede lizozomal depo hastalıkları yönünden taranmış; fabry hastalığı 1:8454 sıklıkta saptanmıştır. Bu çalışma eski yayınlanan literatürlere göre fabry sıklığının daha fazla olduğuna dikkat çekmektedir (79).

Çin'de 2009'da yapılan bir yenidoğan taramasında erkek yenidoğanlarda mutasyon 1368 doğumda 1 sıklıkta saptanmıştır (80).

Japonya'da 2012'de yayınlanan bir çalışmada fabry prevalansının erkeklerde kadınlara göre 1.78 kat fazla olduğu, erkeklerin tanı alma yaşının 20-40 yaş arasında, kadınların ise erkeklerden daha geç yaşta ortalama 50 yaş sonrasında olduğu bildirilmiştir (81).

2010 yılında Türkiye'de yayınlanan bir çalışmada Ege bölgesinde hemodiyalize giren erkek hastalarda fabry prevalansı %0.24 saptanmıştır (20).

İspanya'da 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada fabry hastalığı olan erkeklerin semptom başlangıç yaşı 6, kadınların 8 olarak belirlenmiştir. Shah ve arkadaşları fabry hastalarının %67.5'inde 22-45 yaş arasında renal transplantasyon gerektiğini bildirmişlerdir (82).

2.3.4. Klinik bulgular

Fabry hastalığının çeşitli ve non-spesifik klinik bulguları olması sebebiyle tanısı zor ve geç olmaktadır. Semptomlarının ortalama bulgu verme yaşı 10 civarındır (78).

Fabry hastalığında erken çocukluktan erişkin çağa kadar bulguların ortaya çıkış sırası çoğunlukla benzerdir. Tablo 2.4’de dönemlere göre ortaya çıkan semptom ve bulgular sıralanmıştır.

Tablo 2.4. Fabry hastalığında dönemlere göre semptom ve bulgular (83).

Çocukluk çağı
El-ayak parmaklarında ağrı ve uyuşma şikayetleri (akroparestezi)
Kulak ve konjunktivada telenjektaziler oluşması
Ciltte anjiomatöz makül ve papül oluşması
Göz kapaklarında ödem olması
Raynoud fenomeni gelişmesi
Oftalmolojik anormallikler saptanması
Erken erişkin dönem
Ciltte geniş telenjektaziler ve anjiokeratomalar
İdrar testinde albuminüri, hematüri ve oval yağ cisimcikleri
Ateş, sıcak intoleransı ve terleme azlığı (hipohidrozis)
Lenfadenopati
30-40 yaş dönemi
Kardiyak Patoloji (koroner beslenme bozuklukları ve mitral kapak patolojileri)
Renal Yetmezlik
Serebrovasküler Ataklar
Nörolojik Bulgular (Multiple skleroz gibi)

Semptomlar çocukluk çağında bulgu vermesine rağmen, nadir görülen bir hastalık olması ve birçok semptom hastalığa spesifik olmaması nedeniyle geç tanı konulabilir. Bulgular genellikle yaşla ve hastalığın ağırlığı ile birlikte artar.

Bulgular ve ait oldukları sistemle ilgili ortaya çıkış şekilleri alttaki Tablo 2.5’de verilmiştir.

Tablo 2.5. Fabry hastalığında bulgular ve ortaya çıkış şekilleri (10).

Pediyatrik yaşta	Fabry ağrı krizleri, akroparestezi, egzersiz intoleransı, telenjektaziler, anjiokeratomlar, ateş, hipohidrozis/anhidrozis, sıcak ve soğuk intoleransı
Genetik bulgu	Fabry semptomları ve bulgularının aile üyelerinde olması (özellikle renal problemi olan erkek akrabalar)
Nefroloji	Proteinüri, tübüler disfonksiyon semptomları (poliüri, polidipsi), fankoni sendromu, yüksek serum kreatinin, progresif bilinmeyen renal yetmezlik
Kardiyoloji	Sol ventrikül hipertrofisi, mitral kapak disfonksiyonu/yetersizliği, prematür koroner arter hastalığı, anjina, myokard infarktüsü, aritmi
Gastroenteroloji	Epizodik diyare, post-prandiyal ağrı, bulantı-kusma, kabızlık
Göz	Katarakt, korneal ve lentiküler opasite ve anormallikler
Dermatoloji	Anjiokeratoma (verrüköz mavi-siyah 0.5-5 cm genişliğinde papül) variköz venler, staza sekonder ödem, lenfödem, gözkapaklarında ödem
Romatoloji	Eklem ağrısı, ateş, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, osteopeni ve osteoporoz, bilateral femur başı ve distal tibia nekrozları
Üroloji	Hematüri, proteinüri ve lipidüri
Nöroloji	Akroparestezi, geçici iskemik atak, erken yaşta inme, kas zayıflığı, hemiparestezi, vertigo, tinnitus, işitme kaybı, nistagmus, baş ağrısı, ataksi, kişilik değişiklikleri
Oral Bulgular	Simetrik, pinpoint, maküler, mor ağız içi anjiokeratomlar (genellikle bukkal mukozada olur. Nadiren gingiva, yumuşak damak ve uvula etkilenir. Dil etkilenmez) İşitme kaybı ve nazal mukoza tutulumu sonucu epistaksis olabilir.
Psikososyal	Hayat kalitesinde, okul başarısında azalma

Nörolojik sistem üzerine etkisi

***Periferik Nöropati ve Nöropatik Ağrı:** Fabry hastalığında periferik küçük sinir lifleri ve otonom sinir liflerindeki nöronal hücrelerde progresif lizozomal lipid akümüasyonu ile sinir lifleri hasara uğrar. Genç hastalarda periferik nöropatik ağrılar kronik, yanıcı ve oldukça şiddetli olabilir. Disestezi, sıcaklık hissi defisiti ve paresteziler olarak da bulgu verebilir (84).

Otonom sinir sistemi etkilenmesinin klinik yansıması hipohidrozis, yetersiz pupil kontraksiyonu, tükürük ve gözyaşı salgısı yapımında eksiklik, gastrik dismotilite, abdominal kramp-ağrı, diyare, bulantı ve his kaybıdır (85).

Çoğunlukla hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkan nöropatik ağrı çocukluk döneminde semptom verir ve her iki cinsi de etkiler. Avuç içi ve ayak

tabanında şiddetli yanma ve karıncalanma şeklinde olup, sıklıkla kol ve bacaklara yayılan ağrılar akroparestezi olarak da adlandırılır. Ağrı krizlerinin tetiklenmesinde ateş, stres, ısı değişiklikleri, egzersiz ve alkol rol oynayabilir (86).

***İnme**

Fabry hastalığının nörolojik semptomları göz önünde bulundurulduğunda klinisyenler SVO (serebrovasküler olay) etyolojisinde fabry olasılığı açısından uyanık olmalılardır. Trans-iskemik atak ve iskemik inme fabry hastalığında en sık gözlenen nörolojik semptomlardandır. Sıklıkları %25 oranındadır (87).

Fabry hastalığı hakkında 2446 kişide yapılan büyük bir kohort çalışmasında inme sıklığı erkeklerde %6.9, kadınlarda %4.3 sıklıkta bildirilmiştir. Ek olarak fabry tanılı hastalarda inme görülme yaşının normal popülasyona göre daha genç yaşta olduğu, ortalama ilk inme yaşının erkeklerde 39, kadınlarda 45.7 olduğu raporlanmıştır (88).

Fabry hastalarında tekrarlayan inme atakları sıklığı da artmıştır. 51 vakadan oluşan bir çalışmada fabry tanılı olan ve daha önce inme geçiren erkeklerin tekrarlayan inme geçirme oranı %76 saptanmıştır. İlk inmeden sonra tekrarlayan inme arası zaman 6.4 yıl saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada inmeden dolayı ölüm oranları erkeklerde %34.5, kadınlarda %30 olarak bildirilmiştir (89).

2013 Ekim-2016 Eylül tarihleri arasında Sakarya'da üçüncü basamak sağlık kuruluşuna akut iskemik SVO vakası ile başvuran 18-55 yaş arası 54 hastadan alfa-galaktozidaz-A aktivitesi ve GLA gen mutasyonu gönderilerek nadir bir SVO nedeni olan fabry hastalığı taranmıştır. Üç hastada alfa-galaktozidaz-A eksikliği, 2 erkek hastada ise mutasyon saptanmıştır. Çalışmada saptanan fabry sıklığı %3.7 olup, nadir görülen SVO nedenlerinden fabrynin Türkiye'de de özellikle genç hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır (90).

Hastalarda serebrovasküler bulgu olması fabry prognozunu kötü etkiler.

Serebrovasküler bulgular çoğunlukla kan damarlarının tutulumu sonucu baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, geçici iskemik atak, iskemik inme, psikiyatrik davranış bozuklukları ve vasküler demans olarak bulgu verebilir. Kıvrımlı, genişlemiş ve uzamış vertebral ve baziller arterler (dolikoektazi) en yaygın anjiyografik ve patolojik özelliklerden olup, MR görüntülemeye görüntülenebilir.

Beyaz cevher lezyonlar, posterior talamik bölgede simetrik yüksek sinyal değişiklikleri olarak gözlenebilir (89).

Kardiyak tutulum

Fabry hastalığında ana ölüm nedenlerinden biri olan kalp tutulumu her iki cinste de sık görülür (91).

Patofizyolojide kardiomyositlerde, iletim sistemi hücrelerinde, kalp kapakçıklarındaki fibroblastlarda, damarların endotel ve düz kas hücrelerinde Gb3 depolanır (92).

Kardiyak tutulumu olan fabry hastalarında sol ventrikül hipertrofisi, sol atriumda büyüme, mitral yetmezlik sık olmak üzere valvuler hastalıklar, koroner arter hastalığı, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve myokard enfarktüsü görülebilir (93).

Kardiyak tutulum en sık progresif konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olarak bulgu verir. Hastalığın ağırlığı ile hipertrofi derecesi ilişkilidir. Sonuçta miyokardiyal fibrozise ve son dönemde sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişimine yol açar (94).

PQ aralığında kısalma veya uzama, atrioventriküler blok, sol ventrikül hipertrofi bulguları, STve T dalga değişiklikleri, repolarizasyon anormallikleri fabry de görülen EKG bulgularıdır (95).

Fabry hastalarında kardiyak etkilenim açısından taramada EKG bulguları, EKO bulguları ve kardiyak MR görüntülemesi kullanılır.

Görüntüleme erken dönemde bulgu vermez, sadece kardiyak açıdan etkilenmiş hastaları saptamada yarar sağlar (91).

2017 yılında Almanya’da yapılan bir çalışmada kardiyak MR görüntülemesinde henüz patoloji saptanmayan fabry hastalarının I^{123} -metaiodobenzylguanidine (MIBG) görüntülemesinde miyokardiyal fibrozis bulgularına rastlanabileceği gösterilmiştir (96).

Lizozomal Gb3 birikimi olup, EKG ve EKO ile incelenerek henüz sol ventrikül hipertrofisi gelişmediği tespit edilen fabry hastalarına erken enzim replasman tedavisi verilmesinin sol ventrikül kitlesinde (Mass) azalma ve sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Fabry tanısı

uzun zamandır olan ve Gb3 birikimi gelişmiş hastalarda da enzim replasman tedavisinin birikimi temizlediği gösterilmiştir (97,98).

Cilt bulgusu

Fabry hastalığından şüphelenmede klinisyen için cilt bulguları önemlidir. Fabry hastalığında sıklıkla gözlenen cilt bulgu ve semptomları anjiokeratomlar, telenjektaziler, hipohidrozis ve lenfödemdir (99).

Her iki cinste de en erken görülebilen bulgulardan olmasına karşın hastalığa spesifik olmayan anjiokeratomlar; dermis ve epidermiste damar duvarındaki zayıflık ve vasküler genişlemeye sekonder oluşan kırmızı-siyah arasındaki çeşitli renklerdeki, basmakla solmayan makülopapüler lezyonlara denir. Genellikle kalça, alt abdomen, genital bölge ve kasıklarda bulunur (100).

Bazı hastalarda görülen lenfödem bulgusu genellikle göz kapakları ve ekstremitelerde oluşur (101).

Tanıda şüphede kalınan hastalar anjiokeratom, telenjektazi, lenfödem açısından muayene edilip; anhidrozis ve hipohidrozis sorgulanmalıdır.

Böbrek tutulumu

Hastalığın böbrek tutulumu dahil tüm tutulumlarının ağırlığı yaşla birlikte ilerler.

Fabry hastalarında Gb3 birikimi glomerüler endotelde, mezengiumda, interstisyel hücrelerde ve podositlerde hücrelerin lizozomlarında olur. Podositlerde ayak yapıları silinir. Glikosfingolipid birikimi henle kolu epitelinde ve renal arteriyol düz kas hücrelerinde de gelişir (102,103).

Renal biyopsi hücreleri ışık mikroskop altında incelendiğinde glomerülde lipid birikimi görülür (104).

Fabry hastalığı olan bireylerde proteinüri miktarı renal hastalık progresyonu ile güçlü ilişkili bulunmuştur (105).

Başlangıçta glomerüler kompensasyon (hiperfiltrasyon) mekanizması böbrek yetmezliğini maskeleyebilir. Kritik eşik değer nefron kaybedildiğinde progresif böbrek yetmezliğine gider (106).

İlerleyen yaşlarda renal azotemi gelişir ve renal replasman tedavisi gerekliliği oluşur (17).

Böbrek fonksiyonları takip edilirken serum kreatinin, spot veya 24 saatlik idrar protein/kreatinin, albuminüri değerlerine bakılabilir (107).

Tedaviye rağmen kötüleşme olursa ya da hastanın prezentasyonu tipik değilse böbrek biyopsisi yararlı olabilir (103).

Gastrointestinal sistem üzerine etkisi

Fabry hastalarının yarısında gastrointestinal şikayetler intestinal damarlar ve barsak otonomik ganglionlarında glikosfingolipid birikimi sonucu epizodik diyare, postprandiyal orta-alt kadranda ağrı, bulantı-kusma, kabızlık, akalazya olarak görülebilir. Kadınlar daha sık etkilenir.

Az yağlı diyet, az ve sık yemek ve motilite ajanları önerilir (108,109).

İşitme

2002 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre fabry hastalığında işitsel ve vestibüler patolojiler; işitme kaybı ve tinnitus sıklığı fazladır. Klasik fabry hastalığı olan erkeklerde progresif işitme kaybı ve ani sağırılık riski daha çoktur (110).

Ayrıca fabry hastalarında vertigo sıklığı da normal popülasyona göre fazladır (111).

Rezidüel alfa galaktozidaz-A aktivitesi olan erkek hastalarda rezidüel aktivite nöropatik ve vasküler hasara bağlı işitme kaybına karşı koruyucudur (112).

Fabry tanısı alan ya da ailesinde fabry hastalığı olan hastaların detaylı odyolojik muayeneden geçirilmesi önerilmelidir.

Göz bulgusu

Göz bulguları fabry hastalığında çoğunlukla tanısız ve yaygındır.

Korneanın inferiorunda soluk-krem renkli, yuvarlak subepitalyale kapsül birikintileri olan kornea verticillata'lar en sık görülen, en tipik, patognomonik bulgudur (113,114).

Kornea verticillata görmeyi etkilemez. Fabry hastalığındaki en sık göz bulgusu olması nedeniyle çeşitli alt gruplarda sıklığı hemizigotlarda %94, heterozigotlarda %71 olarak raporlanmıştır. Biyomikroskopla yarıık lamba kullanılarak kornea verticillata muayenesi yapılır (115).

Retinal ve konjuktival damar anomalileri ve lens opasiteleri fabry hastalığının kornea verticillata dışındaki diğer göz patolojilerindendir. Fabry hastalığındaki lens opasiteleri iki çeşittir. İlki fabry kataraktı olarak isimlendirilen fabrye spesifik radial posterior subkapsüler katarakt, diğeri anterior katarakt (subkapsüler katarakt)'tır. Fabry göz tutulumu olan hastaların göz damar duvarında incelme ve incelmeye sekonder mikroanevrizma oluşumu ile retina damar kıvrımlarında artış görülebilir (69).

83 ayrı merkezden 1203 fabry hastasının incelendiğı bir çalışmada hastaların GLA gen mutasyonu ile fabry göz semptom ve muayene bulguları arasındaki ilişki karşılaştırılmış. Fabry Outcome Survey (FOS) verileri kullanılmış, hastalara oftalmolojik muayene yapılmıştır. Genel olarak oftalmolojik muayenede üç bulgu saptanmıştır. Bunlar; cornea verticillata, katarakt ve tortuöz konjuktival ya da retinal damarlardır. Fabry hastalığı klinik ağırlığı FOS Mainz Severity Skore Index'e göre değerlendirilmiş. Hastaların %55.1'inde fabrye özgü göz bulguları saptanmış. Cornea verticillata kadın fabry hastalarında %51.1, erkek fabry hastalarında %50.8 ile hemen hemen benzer oranda saptanmış. Damarlardaki tortuozite ve fabry kataraktı erkeklerde kadınlara göre daha sıklıkla görüldüğü bildirilmiş. Yapılan bu araştırmada göz muayene bulguları ile fabry hastalığının klinik ağırlığı arasında korelasyon saptanmıştır (116).

Solunum sistemi üzerine etkisi

Fabry hastalarında Gb3 infiltrasyonu alveol-kapiller bariyerinde ve interstisyumda olur. Bu nedenle sekonder akciğer genişleme kapasitesi azalarak vital kapasite ile diğer spirometrik parametrelerde düşüş görülür. Solunum yetersizliğine bağlı dispne, halsizlik, erken yorulma, kronik öksürük görülebilir. Hastanın yaşına ve sigara içme durumuna göre akciğerde tutulum artar (117).

Diğer bulgular

Yapılan çeşitli araştırmalarda fabry hastalarında hasta olmayanlara göre hayat kalitesinde düşme, %46 sıklıkta depresyon ve %28 oranında şiddetli depresyon saptanmıştır. Hastaların çoğunda yaşam kalitesi düşüklüğü sorunu ve depresyon tanısı gözden kaçırılmaktadır (118).

Fabry hastalarında osteoporoz-osteopeni sıklığı normal popülasyona göre artmıştır, erken dönemde gelişip daha ağır klinik verebilir (119).

FOS verilerine göre fabry hastalarında anemi görülme sıklığı yüksektir (120).

Bazı fabry hastalarında etyolojisi bilinmeyen lenfödem (101), parapelvik kist (121), priapizm görülebilir (122).

2.3.5. Tanı yöntemleri

Biyobelirteçler hücrelerin normal-patolojik durumlarını ayırt etmekte kullanılan, vücut sıvılarında, doku ve organlarda ölçülebilen miktarda olan, tedaviyle miktarında değişiklik oluşan, hastalığın şiddetini ve ilerlemesini gösterebilen biyolojik moleküllere denir.

Biyobelirteçler biyopsi alınması gereken girişimsel işlemlerin azaltılmasında, tedavi takibinde rol oynar. Fabry hastalığı birçok organ ve dokuyu etkileyen multisistemik bir hastalık olduğu için fabry hastalığı için ideal biyobelirteç hastalığın şiddetini her dokuda saptayabilecek özellikte ve fabrye özgül olmalıdır. Tedavi alanlarda biyobelirteç düzeyi tedavi yanıtına göre değişmelidir (64).

Fabry hastalığında dokuda biriken metabolit Gb3 düzeyi; kromatografik ve elektroforetik ayırma yöntemleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi, ardışık kütle spektrometresi(tandem mass spektrometri), ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemleriyle tanımlanır ve analiz edilirler (123).

Fabry hastalığında 650'yi aşkın mutasyon tespit edilmiştir (124).

Fazla miktarda mutasyon sebebiyle kliniğe heterojen yansıyan bir hastalık olması, klinik bulguların hastalığa özgül olmaması, renal ve kardiyak fonksiyon bozukluklarının çocukluk çağında az bulgu vermesi sonucu fabry hastalığı geç tanı almaktadır.

Yapılan alışmalar göstermektedir ki; her iki cinste de tanıda ortalama 15 yıllık bir gecikme saptanır (17).

Fabry hastalığı tespitinde enzim aktivitesi, gen analiz değerlendirilmesi ve biriken metabolitlerin kanda ya da dokularda ölçümü kullanılır. Ayrıca tanıda idrar sedimentine bakılması, proteinüri ölçülmesi ve böbrek fonksiyon testleri de yönlendiricidir (125).

Tanıda plazma, lökositler, filtre kağıdına alınmış kuru kan örnekleri, fibroblast kültüründe alfa galaktozidaz-A enzim aktivitesi ölçümü spektrofotometrik yöntemle hesaplanır (126).

Hastalarda enzim aktivitesindeki değişkenlik fabry hastalığının çeşitli klinik varyantlarına sebep olur.

Klasik fabry hastalığı olan erkeklerin enzim düzeyi %1'den düşüktür, diğer varyantlarda daha fazla olabileceği belirtilmiştir (51).

Lökosit lmlerinin plazma ölçümlerine göre daha güvenilir olma nedeni; plazma ölçümlerinin sıcaklık, asit-baz durumu, antikoagülan kullanımı, hemolizli ve lipemik örneklerde değerlendirme yapılmasıdır (127).

Kadın cinsiyetteki fabry hastalarının X kromozomları üzerinde alfa-galaktozidaz A kodlayan genlerdeki inaktivasyonun rastgele olması sebebiyle, heterozigot etkilenen kadınlarda ölçülen enzim düzeyi normal sınırlarda olabilir. Bu nedenle tanıda kadınlardan GLA gen mutasyonu gönderilir (74).

Alfa-galaktozidaz A enziminin aktivitesinde nmol/saat/mg protein birimi kullanılır. Enzim aktivitesi normalin %20 altında hastalık, normalin %35'inin altında hastalık açısından şüpheli kabul edilir (125).

Anne karnında koryonik villus ya da amniyon sıvılarında ftusun alfa-galaktozidaz A düzeyi ölçülerek veya mutasyon analizine bakılarak tarama yapılır (128).

Fabry hastalığında dokularda Gb3 akümülasyonu olur (8).

Glibotriailsfingozin ya da lizozomal Gb3 (lyzo-Gb3) ykseklіęi fabry hastalarında hastalığın son döneminde tanıda veya hastalığın tedaviye yanıtının izleminde kullanılır (129).

Dokuda biriken Gb3 değeri kadınlarda erkeklere göre daha düşük saptanmaktadır (106).

Bu nedenle üriner Gb-3 değeri her iki cinste de güvenilirliği daha fazla bir markerdir (130).

Erkeklerde lizo-Gb3 birikimi serebrovasküler patoloji gelişimi için bağımsız risk faktörü, kadınlarda ise sol ventikül hipertrofisi gelişimi ile koreledir. Lizo-Gb3 seviyesi arttıkça hastalığın ağırlığı artar (131).

X kromozomundaki GLA geninin genetik mutasyonlarının saptanmasında dot-blot, reverse dot-blot gap polimeraz zincir reaksiyonu, restriksiyon enzimleriyle mutasyon saptanması, denatüre yüksek performans sıvı kromatografisi ile sekans analizi, denature gradient jel elektroforezi, mikroarray analizi ve DNA dizi analizi yöntemleri ile gen analizi yapılır (132).

2.3.6. Tedavi

Fabry hastalığı birçok sistemi etkileyerek çoklu organ tutulumu ile klinik veren enzim eksikliğine sekonder bir hastalıktır. Tedavide multisistemik yaklaşım, destek ve enzim replasman tedavisi uygulanır.

2.3.6.1. Destek tedavisi

Hastalarda ilk semptomlardan olan nöropatik ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda atakları tetikleyecek ısı değişimlerinden, fiziksel egzersizden kaçınılması önerilir. Ağrı ataklarında NSAİİ kullanılmasına karşın böbrek fonksiyonlarını kötü etkilemesi nedeniyle önerilmez (133).

Ağrı atakları olan hastalarda narkotik ilaç kullanımının yan etkileri nedeniyle klinisyenler arasında fikir ayrılıkları vardır (134).

Ağrı durumlarında karbamazepin, gabapentin, fenitoin (135) amitriptilin kullanılmaktadır (136).

Gecikmiş mide boşalması ve yavaşlamış bağırsak hareketleri şikayetlerinde motilite artırıcı ajanlardan metoklopramid kullanılabilir (137).

Sık sık ve az miktarda öğünlerin ve Histamin-2 resertör blokörlerinin şikayetlerin azalmasına katkı sağladığı görülmüştür (138).

Hastalığa bağlı işitme kaybı gelişenlere kohlear implant önerilebilir (110). Vertigoya bağlı bulantı gelişenlere trimetobenzamid veya proklorperazine verilebilir (138).

Fabry hastalığı vasküler yatakta hasar yapması ve inme riskini artırması sebebiyle hastalar risk altındadır. Aspirin profilaksisinin inme riskini azalttığı saptanmıştır. Aspirininin tolere edilemediği durumlarda klopidoğrel kullanılabilir (139).

Vitamin B12, B9 ve B6 hiperhomosisteinemisi olan fabry hastalarına verilebilir (138).

Statinlerin de SVO riskini fabry hastalarında azalttığı belirtilmiştir (140).

Kardiyak tutulumu olan fabry hastalarında egzersiz esnasında göğüs ağrısı olabilir. Bu durumda kalsiyum kanal blokörleri önerilebilir. Aspirin sol atriyal genişlemesi olanlarda, coumadin atriyal fibrilasyonu olanlarda önerilir. İmplantasyon kardiyoverter defibrilatör (ICD) veya kalbe pace takılması hastalarda malign aritmi veya devamlı ventriküler taşikardi, atriyoventriküler blok gelişimini önlemek için yapılabilir (8).

Solunum sistemi etkilenebileceğinden ek hasar gelişmesini önlemek açısından hastalar sigarayı bırakmaları konusunda uyarılmalıdır.

Hastalarda depresyon ve anksiyete fazla görüldüğü için tedavi amacıyla psikiyatriye yönlendirilmelidir (141).

2.3.6.2. Enzim replasman tedavisi

Enzim replasman tedavisi 2001 yılından itibaren dünyada kullanımda olan tedavi şeklidir.

Enzim replasman tedavisinde kullanılan alfa-galaktozidaz A'nın agalsidaz alfa ve agalsidaz beta olarak iki çeşidi vardır (142).

Her ikisi de iki haftada bir uygulanır. İki enzim arasında yapılan çalışmalarda yararlılık ve etkinlik açısından anlamlı fark yoktur (143).

Schiffmann ve arkadaşları tarafından 26 hemizigot erkek dahil edilerek yapılan bir çalışmada 14 erkeğe agalsidaz-alfa, 12 erkeğe plasebo verilmiştir. Enzim tedavisi verilen grubun 24 hafta sonraki glomerüler histolojisinde düzelme, kreatininde eskiye göre düşme saptanmıştır. Ancak iki grup arasında inülin klerensi açısından fark bulunamamıştır (144).

Eng ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 27 erkek ve 2 kadın hastaya beta-agalsidaz verilmiş, 29 erkeğe ise plasebo verilmiştir. İnülin

klerensi değişmemiştir ancak tedavi sonrası böbrek, kalp ve ciltte biriken mikrovasküler endotelyal depositlerde temizlenme grlmştir (98).

Agalsidaz alfa ve beta verilerek yapılan çalışmalarda kardiyak mass'da azalma, ağrı krizlerinin sıklığında azalma, cilt ve böbrek mikrovasküler birikimlerinde azalma saptanmıştır.

ERT'nin en büyük yararı yapılan çalışmalara göre hastalığın başlangıcında, fibrozis ya da başka geri dönüşümsüz doku hasarı gelişmeden verildiğinde saptanmıştır (142).

ERT'nin dezavantajları pahalı olması, iki haftada bir infüzyon ile verilmesi ve hastalığın ilerlediği hastalarda beklenen yararı gösterememesidir.

Hastalığa ek tedavi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak halen hastalığın semptomları için destek tedavisi ve ERT dışında ek seçenek yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi kararlarına ve etik kurallara uygun olarak planlandı. 13.07.2016 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (Ek 1).

Çalışmamızda 11 ayrı hemodiyaliz merkezinden, 18 yaşını doldurmuş, hemodiyalize giren 664 hasta fabry hastalığı açısından tarandı. Tüm kadın hastalardan ‘Sanger yöntemi’ ile GLA gen dizi analizi yapıldı. Erkek hastalardan öncelikli olarak ELISA yöntemi ile alfa galaktozidaz enzim düzeyi bakıldı. Alfa galaktozidaz A < 3,3 nmol/mLh olan erkek hastalardan ‘Sanger yöntemi’ ile GLA gen dizi analizi gönderilerek konfirmasyon yapıldı.

Fabry hastalığı tanısı konulan hastalara nefrolojik muayene, göz muayenesi, dermatolojik muayene, EKG, EKO taraması ve kardiyolojik muayene yapıldı. Fabry tanısı konulan hastaların birinci derece yakınları da taramaya dahil edildi.

Taramaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık ve diyalize giriş süreleri bilgileri hastalardan, diyaliz merkezi hekimlerinden, diyaliz merkezleri veri tabanlarından ve Medulla Doktor sistemi veri tabanından elde edildi. Ölen hastaların ölüm bilgilerine Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi’nden ulaşıldı.

Veriler toplandıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı’ndan yardım alınarak analiz edildi. Elde edilen verilerden SPSS 18.0 paket programı ile tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmada analiz edilen 664 hastanın temel demografik özellikleri;

Tablo 4.1. Çalışmaya katılanların cinsiyet analizi.

	Kişi sayısı (n)	Yüzde (%)
Kadın	351	52.9
Erkek	313	47.1
	664	%100

Tablo 4.1’de gösterildiği üzere; çalışmada taranan 664 hastanın 313’ü (%47.1) erkek, 351’i (%52.9) kadındır.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılanların yaş analizi.

	Verilerine ulaşılan hasta sayısı	Minimum (Min.)	Maksimum (Max.)	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	643	20	96	59.29	15.291

Tablo 4.2’de gösterildiği üzere; taranan 664 hastadan 643 hastanın yaş bilgisine ulaşılabilmektedir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 59.2 ± 15.2 ’dir (Min: 20, max: 96).

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan hastaların hemodiyalize girme süreleri.

	Verilerine ulaşılan hasta sayısı	Min. hemodiyaliz süresi	Max. hemodiyaliz süresi	Ortalama	Standart Sapma
Diyalize girme süreleri (Ay)	579	2	324	64.08	8.537

Tablo 4.3’de belirtildiği üzere; çalışmaya katılan 664 hastadan 579 kişinin hemodiyalize girme süreleri öğrenilebilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama hemodiyalize girme süresi 64 ± 8.5 ay’dır (Min: 2 ay, max: 324 ay).

Tablo 4.4. Çalışmaya katılan hastaların alfa-galaktozidaz A enzim düzeyi sonuçları (erkek bireyler).

	Enzim düzeyi normal olan kişi sayısı (n)	Enzim düzeyi normal olan kişi %	Enzim düzeyi eksik olan kişi sayısı (n)	Enzim düzeyi eksik olan kişi %
Alfa-galaktozidaz-A Düzeyi nmol/ml	256	%81.8	57	%18.2

Tablo 4.4’de de belirtildiği üzere erkek bireylerin tamamından alfa-galaktozidaz A enzim düzeyi gönderilmiş ve 256 (%81.8) kişide enzim düzeyi normal, 57 (%18.2) kişide enzim düzeyi eksik gelmiş ve enzim düzeyi eksik gelen kişilerden konfirmasyon amacıyla GLA gen dizi analizi gönderilmiştir. 57 kişiden sadece bir kişide GLA gen analizi pozitif gelmiş ve 1 erkek fabry tanısı almıştır.

Tablo 4.5. Çalışmaya katılan hastaların GLA gen analizi sonuçları (enzim düzeyi <3.3 nmol/ml olan erkek bireyler ve tüm kadınlar).

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
GLA gen analizi normal	458	69
GLA mutasyonu pozitif	9 (8 kadın, 1 erkek)	1.4
Alfa-galaktozidaz A düzeyi normal - gen analizi gönderilmeyenler	190	28.6
Alfa-galaktozidaz A düzeyi düşük, hastaya ulaşılamadığı için kontrol gen analizi gönderilemeyenler (missing veri)	7	1.1
Toplam	664	%100

Tablo 4.5’de belirtildiği üzere 664 hastanın 458 (%69)’inden GLA gen analizi gönderilip normal saptanmıştır. Hastaların 9 tanesinde (%1.4) GLA gen mutasyonu pozitif (8 kadın hasta ve 1 erkek hasta) saptanmıştır. 190 (%28.6) hastadan enzim düzeyi (alfa-galaktozidaz A) gönderilerek normal saptandığı için ileri aşama testi gen analizi gönderilmemiştir. 7 (%1.1) hastadan alfa-galaktozidaz A düzeyi gönderilerek düşük saptanmış, ancak sonrasında hastalara kontrol gen analizi gönderilmesi için ulaşılamamıştır.

Tablo 4.6. Çalışmaya katılan hastaların KBH etyolojisinde saptanan hastalıklar.

	Pozitif olan hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Diyabetes Mellitus	157	23.6
Hipertansiyon	298	44.9
Glomerulonefrit	80	12
Polikistik Böbrek Hastalığı	17	2.6
Tübülointerstisyel Nefrit (TİN) ve Obstruktif Nefropatiler	81	12.2
Amiloidoz	12	1.8
Bağ Doku Hastalığı-Vaskülit	15	2.3
Nefrolitiazis	14	2.1
Etyoloji Bilinmeyen	122	18.4
Diğer	32	4.8

Tablo 4.6’da 664 hastanın KBH etyolojisi incelenmiş olup, 157 (%23.6) hastada diyabetes mellitus, 298 (%44.9) hastada hipertansiyon, 80 (%12) hastada glomerulonefrit, 17 (%2.6) hastada polikistik böbrek hastalığı, 81 (%12.2) hastada TİN ve obstruktif nefropatiler, 12 (%1.8) hastada amiloidoz, 15 (%2.3) hastada bağ doku hastalığı ve/ya vaskülit, 14 (%2.1) hastada ise nefrolitiazis saptanmıştır. Hastaların 122 (%18.4)’sinde KBH etyolojisi saptanamamıştır. 32 (%4.8) hasta ise nadir görülen sebepler saptandığından diğer alt grubuna dahil edilmiştir. Diğer alt grubunda ise tanılardan gut, hepatit B ve hepatit C, orak hücreli anemi, renal hücreli kanser, HIV, atipik hemolitik üremik sendrom, malignite mevcuttur.

Tablo 4.7. Çalışma devam ederken exitus olanlar.

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Ex olan hasta	45	6.8

Tablo 4.7’de belirtildiği üzere; 664 hastanın 45 (%6.8)’i çalışmamız devam ederken exitus olmuştur.

Tablo 4.8. Çalışmada GLA gen analizi pozitif saptanan hastaların mutasyon çeşitleri ve cinsiyetleri.

Hasta ismi	Cinsiyet	Mutasyon cinsi
M.D.	Kadın	D313Y
M.Y.	Kadın	R363C
K.U	Kadın	D313Y
S.A.	Kadın	D313Y
K.Ş.	Kadın	D313Y
H.Ö.	Kadın	S126G
S.Ç.	Kadın	D313Y
Z.T.	Kadın	D313Y
İ.D.	Erkek	D313Y

Tablo 4.8’de GLA gen mutasyonu pozitif gelen 9 hastanın 1’i erkek, 8’i kadındır.

Erkek hastanın mutasyonu D313Y olup, kadın hastalardan 6 hastanın D313Y, 1 kadının S126G ve 1 kadının R363C’dir.

Hastalardan erkek olan İ.D. ve kadınlardan S.A., Z.T., H.Ö. ve K.Ş’e genetik test sonrası aile taraması ve tedavi önerilmiş ancak hastalar ve yakınları kabul etmediği için ek inceleme yapılamamış ve hastalara tedavi verilememiştir. K.U. isimli hastanın tarama sonuçları beklenirken exitus olduğu öğrenilmiş, yakınlarına ulaşılmış ancak yakınları genetik taramaya katılmayı kabul etmemişlerdir. Gen mutasyonu pozitif gelen hastalardan 3 hastanın (M.D., M.Y.,S.Ç.) yakınları aile taramasını kabul etmiş ve genetik taramaya tabi tutulmuşlardır.

Gen analizi pozitif olan bu 3 hastadan M.D.’nin öyküsünde diyabetes mellitus, hipertansiyon ve myokard enfarktüsü tanısı olduğu, görme kaybı öyküsü olduğu ve vena cava inferior trombozu geçirdiği öğrenilmiştir. Hastanın EKG’sinde T dalga negatifliği ve minimal ST depresyonu, EKO’da sol ventrikülde konsatrik hipertrofi bulguları saptanmış, mass indeksi normal aralıkta bulunmuştur. EMG’de sensorimotor mikst tip polinöropati saptanmıştır. Göz muayenesinde kornea verticillata izlenmemiş, katarakt saptanmıştır.

Dermatolojik muayenede anjiokeratom saptanmamıştır. Laboratuvar incelemesinde sekonder hiperparatiroidi saptanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Konseyinde görüşülerek hastanın tedavisi düzenlenmiştir. Hastanın birinci derece yakınlarından 3 kişide genetik analiz yapılmış ancak fabry tanısı saptanmamıştır.

Diğer bir fabry vakamız M.Y.'nin öyküsünde diyabetes mellitus, hipertansiyon tanısı olduğu, myokard enfaktüsü ve bypass operasyonu geçirdiği öğrenilmiştir. Hastanın dermatolojik muayenesinde anjiokeratom ya da fabry hastalığına ait cilt bulgusuna rastlanmamıştır. EKG'de T dalga negatifliği, ST depresyonu ve QRS dalga genişlemesi, EKO'da sol ventrikül hipertrofisi, inferior duvarda hipokinezi saptanmıştır. EKO'da mass indeksi normal aralıkta saptanmıştır. Göz muayenesinde kornea verticillata izlenmemiş olup bilateral optik atrofi ve sağ gözde makulada nokta hemoraji izlenmiştir. Laboratuvar değerlendirilmesinde kronik hastalık anemisi saptanmıştır. EMG'de sensorimotor mikst tip polinöropati saptanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Konseyinde görüşülerek hastanın tedavisi düzenlenmiştir. Hastanın birinci derece yakınlarından 4 kişi taranmış ve 1 oğlunda (E.Y) enzim aktivitesi normalin altında, lyzo-gb3=10.9 (0-3.5 ng/ml) yüksek saptanmıştır. E.Y.'nin GLA gen mutasyonu annesi ile aynı mutasyon R363C pozitif saptanmıştır. Öyküsünde hipertansiyon ve astım tanısı olduğu öğrenilmiştir. Laboratuvar değerlerinde kreatinin ve spot idrar protein/kreatinin değerleri normal aralıkta gelmiştir. Dermatolojik muayenesinde anjiokeratom ve fabry hastalığına ait cilt bulgusuna rastlanmamıştır, göz muayenesinde kornea verticillata saptanmamış, fovea inferotemporalde ve süperior periferde lipid birikimi saptanmıştır. EMG'sinde karpal tünel sendromu saptanmıştır. EKG'de hipertrofi bulguları dışında patoloji saptanmamıştır. EKO'da sol ventrikül hipertrofisi saptanmış, mass indeksi normal aralıkta bulunmuştur. Hastada henüz klinik fabry bulguları gelişmeden Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Konseyinde görüşülerek ERT başlanmıştır.

Diğer fabry vakamız S.Ç.'nin öyküsünde hipertansiyon tanısı olduğu öğrenilmiştir. EKG bulgularında hipertrofi bulguları dışında patoloji saptanmamış, EKO'da sol ventrikül septal hipertrofisi ve relaksasyon kusuru

gör÷lmüş, göz muayenesinde kornea verticillata ve dermatolojik muayenesinde anjiokeratom ve fabrye özgü diğer cilt muayene bulgularına rastlanmamıştır. Hastanın EMG raporuna ulaşılammış olup, nörolojik sorgulamasında ağrı ve parestezi şikayetleri vardır. Hastanın birinci dereceden 7 yakını daha genetik analiz edilmiş ve 1 oğlu, 4 kızında mutasyon saptanmıştır. Hastanın mutasyon saptanan akrabaları ileri incelemeyi kabul etmemişlerdir. Hastanın tedavisi bulunduğu diyaliz merkezi tarafınca düzenlenmiştir.



5. TARTIŞMA

KBH farkındalığı az olan bir halk sağlığı sorunu olduğundan etyolojisi, tarama programı ve tedavisi konusunda birçok araştırma yapılmaktadır.

KBH etyolojisi oldukça geniştir. 2015 yılı Türk Nefroloji Derneği verilerine göre, 60 merkezden bilgiler toplanmış ve 2015 yılı içinde hemodiyalize başlayan hastaların etyolojik nedenlere göre dağılımı birinci sıklıkta %41 ile diyabetes mellitus, ikinci sıklıkta %25 ile hipertansiyon, %5.5 glomerulonefrit, %3.8 polikistik böbrek hastalıkları, %2.4 tübülointerstisyel nefritler, %1.9 amiloidoz, %1.2 renovasküler hastalık, %1 obstrüktif nefropati, %6.8 diğer nadir nedenler ve %11 etyolojisi saptanamayan grup olarak raporlanmıştır (3).

Bizim çalışmamızda diyalize giren hastaların etyolojisi; birinci sıklıkla %44.9 ile hipertansiyon, ikinci sıklıkla %23.6 ile diyabetes mellitus, %12 glomerulonefrit, %2.6 polikistik böbrek hastalığı, %12.2 tübülointerstisyel nefrit ve obstrüktif nefropatiler, %1.8 amiloidoz, %2.3 bağ doku hastalığı ve vaskülit, %2.1 nefrolitiazis, %18.4 etyolojisi bilinmeyen ve %4.8 diğer nadir nedenler olarak saptanmıştır.

Çalışma sonuçlarımız 2015 Türk Nefroloji Derneği verileri ile kıyaslandığında; Türk Nefroloji Derneği sonuçlarının 2015 senesi içinde hemodiyalize yeni başlayan hastalarda olmasına karşılık bizim çalışmamızın uzun zamandır (64 ± 8.5 ay) hemodiyalize giren hastalarda olması, bu sebeple KBH'a sekonder hipertansiyon (sodyum retansiyonu, renin anjiotensin ve sempatik sistem aktivasyonu) gelişebileceği için bizim çalışmamızın hipertansiyon sıklığı daha fazla saptanmış olabilir.

Yine Türk Nefroloji Derneği 2015 verileri ile kıyasladığımızda etyolojide diyabet sıklığının bizim çalışmamızda daha düşük olduğu, glomerulonefrit sıklığının bizim çalışmamızda daha yüksek olduğu, polikistik böbrek hastalığı sıklığı ve amiloidoz sıklığının her iki çalışmada benzer sıklıkta bulunduğu, tübülointerstisyel nefrit ve obstrüktif nefropati grubu ve etyolojisi bilinmeyen nedenlerin bizim çalışmamızda oldukça fazla bulunduğu görülmektedir. Bu farklılıkların nedeni hemodiyaliz başlangıcında etyolojiye yönelik konulan tanılara ek olarak uzun zaman diyalize giren hastalarda zamanla başka ek tanılar

eklenebileceği veya tanıda değişikliğe gidilebileceği olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda nedeni bilinmeyen etyoloji grubunun sıklığının yüksek çıkma nedeni bazı hastaların sosyo-kültürel eksikliklerinden dolayı geçmişteki tanılarına tam hakim olamamaları ve araştırmacıyı etyoloji bilinmeyen grubuna yönlendirmeleri olabilir.

Fabry hastalığı farkındalığı oldukça azdır. Sıklıkla klinikte gözden kaçırılır.

2012 yılında Kırıkkale'de ‘‘Çalışan Hekimlerin Fabry Hastalığı ve Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları Konusunda Farkındalık Durumu’’ araştırılmış ve beklenen düzeyde farkındalığın olmadığı rapor edilmiştir (145).

Daha önce de detaylı bahsedildiği üzere fabry hastalığının çeşitli ve non-spesifik klinik bulguları ve varyantları vardır. Bu nedenle tanısı zor konudur ve tanıda gecikme yaşanır.

2003 yılında Japonya’da yayınlanan bir çalışmada hemodiyalize giren KBH hastaları değerlendirilmiş ve %1.2 hastanın kronik glomerulonefrit tanısı olarak hemodiyalize başladıkları, daha sonra fabry renal varyantı olarak tanı aldıkları yayınlanmıştır. Bu çalışma henüz tanı almamış ve başka bir tanıyla hemodiyalize giren ya da renal transplant yapılan fabry hastalarının tanılarının ilk aşamada gözden kaçabileceğini göstermesi, diyaliz hastalarının etyolojisinde nadir görülen nedenlerden fabry hastalığı da olabileceğine dikkat çekmesi açısından değerlidir (19).

Biz çalışmamızda hemodiyalize giren KBH hastalarının etyolojisinde nadir görülen bir birikim hastalığı olan fabry hastalığının da görülebileceğini kanıtlamak için 11 ayrı hemodiyaliz merkezinden 664 hasta taradık. Kadın hastaların tümünden ‘Sanger yöntemi’ ile GLA gen dizi analizi yaptık. Erkek hastalardan öncelikli olarak ELISA yöntemi ile alfa galaktozidaz enzim düzeyi baktık. Alfa galaktozidaz $A < 3,3$ nmol/ml olan erkek hastalardan da konfirmasyon amacıyla GLA gen analizi gönderdik.

Çalışmamıza katılanların %52.9’u kadın, %47.1’i erkek hemodiyaliz hastasıydı. Erkek ve kadın cinsiyette taranan hastalar yaklaşık olarak benzer sayıda ve yüzdede idi. Çalışmamızda her iki cinsin de ortalama benzer sayıda olması fabry sıklığının cinsiyetler arası farklılık gösterip göstermediğini belirtmesi açısından önem arz eder.

Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması 59.2 ± 15.2 olarak saptandı. Çalışmamıza katılan 664 kişiden 8 kadın 1 erkek toplam 9 kişide fabry mutasyonu pozitif ve fabry sıklığı %1.4 olarak bulundu.

2013 yılında Türkiye’de yayınlanan bir çalışmada Ankara ve çevresindeki 16 ayrı hemodiyaliz merkezinden toplam 1136 hemodiyalize giren kronik renal yetmezliği olan hastalar üzerinde fabry taraması olarak yapılan çalışmada %44.5 kadın ve %52.5 erkek taranmış, hastaların yaş ortalaması 56.46 ± 15.85 saptanmıştır. Çalışmaya göre fabry prevalansı %0.17 saptanmıştır (146).

2015 yılında Japonya’da 104 hastanenin hemodiyaliz merkezinden 8547 hastanın katıldığı hemodiyaliz hastalarında fabry sıklığının araştırıldığı J-FAST (Japan Fabry disease screening study) çalışmasında tüm hastalarda %0.02 fabry prevalansı saptanmıştır. Çalışmaya katılanların %63’ü erkek, %37’si kadındır. Katılanların yaş ortalaması 62.9 ± 13.0 saptanmıştır (147).

Bizim çalışmamızda fabry sıklığı %1.4 olup, bu iki çalışmayla kıyasladığımızda fabry sıklığı bizim çalışmamızda oldukça fazla saptanmıştır. Bunun nedeni çalışmamızda taradığımız hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması olabilir. Ayrıca bizim çalışmamız Antalya ve çevre illerde yapılması nedeniyle coğrafik olarak hastalık sıklığında artış veya akraba evliliğinin coğrafik olarak fazla olması sonucu etkilemiş olabilir.

Japonya’da yapılan J-FAST çalışmasında her iki cinsten öncelikli olarak enzim düzeyi gönderilmiş ve 3 aşamalı algoritma sonrasında genetik analiz gönderilmiştir; bu nedenle J-FAST çalışmasında enzim düzeyi normale yakın ancak genetik mutasyonu pozitif olan hastalar tanıda gözden kaçırılmış olabilir. Ayrıca J-FAST çalışmasında 3 aşamalı tanı konulma şeması oluşturulmuş ve 26 enzim düzeyi eksik hastanın 6 tanesi genetik analiz yapılamadan exitus olmuştur. Bu nedenle prevalans sıklığı daha düşük saptanmış olabilir.

J-FAST çalışmasında fabry tanısı alan iki erkek hastadan birinde öncesinde kronik glomerulonefrit değerinde nefroskleroz tanısı mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise fabry tanısı pozitif gelen hastalardan iki kişide diyabetes mellitus ve hipertansiyon, birinde nefrolitiazis ve hipertansiyon, bir

hastada diğer nadir nedenler ve dört hasta etyolojisi bilinmeyen olarak öncesinde tanı konulmuştur.

2016 yılında Türkiye’de yayınlanan 10 ayrı merkez ve 313 etyolojisi bilinmeyen hemodiyaliz hastasında yapılan TÜRK FAB çalışmasında fabry prevalansı %0.95 olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalara göre fabry sıklığı daha fazla olan TÜRK FAB çalışma sonuçları bizim sonuçlarımıza daha yakındır (148).

TÜRK FAB çalışmasında hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması ve taramada bizim araştırmamıza benzer şekilde öncesinde alfa-galaktozidaz A enzim düzeyi, düzeyi düşük saptananlarda GLA gen mutasyonu gönderilmesi sonucun bizim araştırmamıza daha benzer çıkmasında rol oynamış olabilir.

Benzer bir çalışma 2009 yılında Güney Brezilya’da yapılmış ve 558 diyalize giren erkek hastada fabry hastalığı taranmış ve prevalans %0.36 olarak bizim çalışmamıza göre oldukça düşük oranda bulunmuştur (149).

Çalışmamızda 8 kadın 1 erkek hastada fabry mutasyonu saptanmış olup, muayene ve ileri inceleme yapılan 3 hastadan ikisinin anamnezinde (M.D. ve M.Y.) hipertansiyon ve diyabetes mellitus tanısı ve öncesinde myokard enfarktüsü geçirdikleri, bir hastada ciddi görme kaybı öyküsü ve geçmişinde vena cava inferior trombozu öyküsü olduğu, diğer hastada (S.Ç.) nefrolitiazis ve hipertansiyon tanısı olduğu bilinmektedir.

Muayenelerinde 3 hastanın hiçbirinde kornea verticillata ve anjiokeratom ve fabrye ait cilt bulgusu saptanmamıştır. Ciddi görme kaybı olan hastada (M.D.) makula dejenerasyonu ve katarakt, diğer hastada (M.D.) makula dejenerasyonu saptanmış, son hastada (S.Ç.) patolojik bulgu saptanmamıştır. Ciddi görme kaybı olan hastanın görme kaybı diyabet ve hipertansiyon tanılarına bağlı makula dejenerasyonu ve kanamaya sekonder olabilir. Yine makula dejenerasyonu, kanama ve katarakt fabry hastalığına sekonder de gelişmiş olabilir.

Fabry mutasyonu saptanan hastalarımızın hiçbirinde kornea verticillata bulunmaması bazı kaynaklarda fabry hastalarında sıklıkla kornea verticillatanın görüldüğünün bildirilmesiyle uyusmamaktadır (8).

Ancak 2003 yılında Fransa’da yayınlanan ve 32 hemizigot erkek fabry hastasında göz bulgularının araştırıldığı bir çalışmaya göre kornea verticillata sıklığı erkek hemizigotlarda %43.7 saptanmış, erkeklerde ve heterozigot kadınlarda literatürde belirtildiği kadar sık görülmeyebileceği belirtilmiştir (150).

Ayrıca vena cava inferior trombozu geçiren hastanın (M.D.) tromboz etyolojisi lizozomal birikim hastalığı olan fabry hastalığının endotelial birikimine ve endotel hasarına sekonder gelişmiş olabilir. EKG’de minimal ST depresyonu, QRS dalga genişlemesi ve T dalga negatifliği olan hastaların (M.D. ve M.Y.) EKG bulguları geçirilmiş myokard enfarktüsüne bağlanmıştır. EKO’da sol ventrikül hipertrofisi fabry hastalarında en sık rastlanan EKO bulgusu olup muayene edilen 3 hastamızda da (M.D., M.Y. ve S.Ç.) mevcuttur. EMG’de polinöropati saptanan hastaların nöropatisi diyabetes mellitusa veya fabry hastalığına sekonder olabilir.

Bizim hastalarımızın daha önce tanı almama sebepleri; şikayet ve semptomlarının hekim tarafınca bir bütün olarak değerlendirilmemiş olması, tanıların hekim tarafınca akla gelmemiş olması ve fabry farkındalığının az olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca hastalarımız M.D. 59 yaşında, M.Y. 57 yaşında ve S.Ç. 61 yaşında diyalize girmeye başlamışlardır. Kadın hasta olmaları sebebiyle random X inaktivasyonu gelişmiş ve hastalık kliniğe geç yansımış olabilir.

Robert Dobrovolny ve arkadaşlarının 2005 yılında Çek ve Slovak popülasyonunda heterozigot kadınlarda X inaktivasyonunun klinik yansımaları göstermek üzere yaptıkları bir araştırmaya göre X inaktivasyonu hastalığın kliniğe ve fenotipe geç yansımada önemli bir faktör olarak rol oynar (151).

Anjiokeratomalar fabry hastalarında erkeklerde %66 sıklıkta, kadınlarda %36 sıklıkta görülür. Hastalığın klinik ağırlığı ile koreledir (100,152)

Bizim çalışmamızda genetik tanısı konularak muayene edilen 3 kadın (M.D, M.Y, S.Ç) 1 erkek (E.Y) hastanın hiçbirinde anjiokeratom saptanmadı. Globoaçilseramidin ciltte birikimi ile gelişen anjiokeratomanın bizim hastalarımızda bulunmama nedeni; kadın hastalarda random X inaktivasyonuna bağlı hastalığın kliniğe fazla yansımaması olabilir.

Hastalarımızdan 7'sinde (6 kadın, 1 erkek) D313Y mutasyonu saptanmıştır. D313Y mutasyonu daha önce asemptomatik bireylerde de bulunduğu için klinik yansıması açısından şüphe yaratmıştır. Sonrasında yapılan araştırmalara göre D313Y mutasyonunun organ bulgularına ve lyzo-Gb3 biyomarkerında yükselmeye yol açtığı, ağrı ve SVO tarzı nörolojik semptom ve bulgulara ve göz bulgularında rol oynadığı belirtilmiştir. D313Y mutasyonunu taşıyan semptomu olan hastalarda ERT verilmesi gerekliliği belirtilmiştir (153).

Ancak bazı yayınlarda D313Y mutasyonunun psödo-alfa galaktozidaz A aktivite eksikliği yaptığına dair yorumlar ve bulgular mevcuttur. Ancak bu konuda henüz net bir kanıya varılmamıştır (154).

Muayene olmayı kabul eden hastalarımızdan D313Y mutasyonu taşıyan M.D ve S.Ç'de öyküde ağrı-parestezi şikayetleri mevcut olup, her ikisinin de göz muayenesinde kornea verticillata saptanmamıştır. M.D'nin göz muayenesinde katarakt saptanmış, S.Ç'de fabrye ait patolojik bulgu saptanmamıştır.

Hastalarımızdan M.Y.'de ve oğlu E.Y.'de R363C mutasyonu pozitif saptanmıştır. Literatürde R363C mutasyonunun klasik fabry fenotipine neden olduğu belirtilmektedir (155).

H.Ö. isimli hastamızda S126G mutasyonu saptanmış olup, literatürde fabry ile ilişkisi konusunda kesin olmayan birliktelik saptanmıştır (154).

Bizim çalışmamızda saptadığımız fabry prevalansının diğer çalışmalara göre daha yüksek çıkmasının nedeni D313Y mutasyonunu pozitif mutasyon olarak kabul etmemizden kaynaklanabilir. Eğer D313Y mutasyonunu psödoallel olarak kabul edersek fabry sıklığımız %0.3 saptanacaktı.

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmaları örnek alarak 664 kişilik hemodiyaliz hastaları popülasyonunda fabry hastalığı sıklığını taradık. Taramada fabry tanısı koyduğumuz hastalardan ulaşabildiklerimize ve taramayı kabul edenlere aile taraması yaptık, tedavilerini başladık, koruyucu sağlık hizmeti ve genetik danışmanlık verdik.

6. SONUÇLAR

- 1) Hemodiyalize giren KBH hastalarının etyolojilerine bakıldığında fabry hastalığının hastada bulunan diğer tanılar (diyabet, hipertansiyon.. gibi) nedeniyle maskelenebileceği ve ayırıcı tanıda akla gelmeyebileceği gözlemlendi.
- 2) Fabry hastalığının nadir rastlanan, farkındalığı düşük ve non-spesifik semptomları olan bir hastalık olduğu görüldü. Multisistemik etkilenim nedeniyle hastalığın klinikte kolaylıkla gözden kaçabileceği bu nedenle akroparestezisi, hipohidrozisi, anjiokeratomları, nöropatisi, erken yaşta koroner arter hastalığı, SVO ve KBH öyküsü, ailede KBH öyküsü olan hastaların fabry açısından değerlendirilmesi gerektiği saptandı.
- 3) Çalışmamızda hemodiyalize giren hastalarda fabry sıklığı %1.4 olarak literatürdeki diğer çalışmalara göre yüksek oranda saptandı. Bunun nedeni hasta sayımızın diğer çalışmalara göre az olması, çalışmanın Antalya ve çevre illerde yapılması nedeniyle coğrafik ya da akraba evliliğine sekonder etkilenim veya çalışmamızda sık rastladığımız D313Y mutasyonunun literatürde psödoallel olup olmadığına dair şüpheli sonuçların olması ve bizim çalışmamızda D313Y mutasyonunu pozitif kabul etmemiz olabileceği düşünüldü.
- 4) Hastalığın sıklığı, erken tanısı ve tedavisi açısından güncel tıbbın ilerlemesiyle yeni mutasyon allellerinin ortaya çıktığı ve klinik etkilenim konusunda şüphede kalınan D313Y mutasyonu gibi mutasyonlar konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu gözlemlendi.
- 5) Ailesinde veya kendisinde fabry hastalığı saptanan kişilere genetik danışmanlık ve koruyucu sağlık hizmeti verilmesi gerektiği saptandı.

7. ÖZET

Hemodiyaliz Programındaki Kronik Böbrek Hastalarında Fabry Hastalığı Prevalansının Saptanması

Fabry hastalığı nadir görülen bir kronik böbrek hastalığı nedenidir. Multisistemik etkilenimli olması ve non-spesifik semptomları olması nedeniyle klinikte öncelikle akla gelmemekte ve kolayca gözden kaçabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı daha önce yapılan benzer çalışmalar örnek alınarak; hemodiyalize giren KBH hastalarında fabry hastalığının prevalansını araştırmak, mutasyonu pozitif saptanan hastaların aile taramalarını gerçekleştirmek, koruyucu hekimlik ve genetik danışmanlık hizmeti vermektir.

11 ayrı hemodiyaliz merkezinden toplamda 664 hasta taranmış ve tüm kadınlardan ‘Sanger yöntemi’ ile GLA gen dizi analizi, erkek hastalardan öncelikli olarak ELISA yöntemi ile alfa-galaktozidaz A enzim düzeyi bakılmıştır. Alfa-galaktozidaz A < 3,3 nmol/ml olan erkek hastalardan ‘Sanger yöntemi’ ile GLA gen dizi analizi gönderilerek konfirmasyon yapılmış ve 9 hastaya fabry tanısı konulmuştur.

Fabry tanısı konulan hastalardan ve aile bireylerinden yazılı onam alınarak aile bireylerinin fabry açısından genetik taraması, hastaların ve mutasyon saptanan aile bireyinin EKG, EKO taramaları, nörolojik, dermatolojik, kardiyolojik, nefrolojik ve oftalmik muayeneleri yapılmıştır. Tedavileri düzenlenmiştir. Genetik danışmanlık hizmeti sağlanmıştır.

Çalışma sonucumuza göre fabry prevalansı hemodiyalize giren hastalarda %1.4 saptanmıştır.

Fabry hastalığı etyolojisinde rol oynayan mutasyonların psödoallel olup olmadığı konusundaki çelişkilerinin giderilmesi için gelecekte yeni araştırmalar yapılmasına ve daha geniş hasta popülasyonunda prospektif tarama programlarına, genetik danışmanlık ve koruyucu sağlık hizmetlerinin artırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Hemodiyaliz Etiyolojisi, Fabry Hastalığı, Alfa-Galaktozidaz A, GLA Gen Mutasyonu

8. ABSTRACT

Determining the Prevalence of Fabry Disease Among Chronic Kidney Patients in Hemodialyses Programs

Fabry disease is a rare cause of chronic kidney disease. It affects multisystems and has non-specific symptoms. Hence, it is not suspected primarily and it is very easy to fail to detect it at clinics.

By following the previous similar studies, this study's aims are that investigating the prevalence of Fabry disease among Chronic Kidney disease patients who receive hemodialysis treatment, screening the family members of the patients whose mutation values are positive and providing genetic consultancy and preventive medicine services to the patients.

In total 664 patients have been scanned in 11 different hemodialysis. All female patients GLA gene series analysis by 'Sanger' Method observed. All male patients alpha-galactosidase A enzyme level observed primarily using ELISA Method. The male patients whose alpha-galactosidase A < 3,3 nmol/ml, GLA gene series analysis observed by Sanger Method and confirmed that 9 patients were diagnosed with Fabry disease.

The family members of the patients diagnosed with Fabry disease, with a written approval, are genetically scanned to determine whether they have Fabry disease or not. The patients and the family members who have mutation have went through EKG, echocardiography scanning and neurologic, dermatologic, cardiologic, nephrologic and ophthalmic examinations. Their treatments have been organized. Genetic consultancy services have been provided.

According to the output of the research, the prevalence of Fabry disease among the patients who receive hemodialysis treatment determined 1.4%. In order to eliminate the conflicts upon whether the mutations which is effective on the etiology of Fabry disease are pseudo alleles it is required that new researches should be done, prospective scanning programs in a wider patient population and genetic consultancy and preventive medicine services should become more prevalent.

Key Words: Chronic Kidney Disease, The Etiology of Hemodialysis, Fabry Disease, Alpha-Galactosidase A, GLA Gene Mutation

9. KAYNAKLAR

1. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER 3rd, Saran R, et al. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors, *Arch Intern Med* 2008; 168(20): 2268–75. doi: 10.1001/archinte.168.20.2268
2. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecdar T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study, *Nephrol Dial Transplant* 2010; 26: 1862–71. doi: 10.1093/ndt/gfq656
3. Süleymanlar G, Ataş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz Ve Transplantasyon - 2015, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, Ekim 2016.
4. Fauci A, Kasper D, Longo D. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. Biberoglu K (ed.), *Glomerüler Hastalıklar*. 17. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2013; 1761-70, 1782-7, 1792-4.
5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders, *JAMA* 1999; 281(3): 249-54. PMID: 9918480
6. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 31-40. doi: 10.1086/504601
7. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al, Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012; 379(9813): 335-41. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61266-X
8. Germain D. Fabry Disease. *Orphanet J Rare Disease* 2010; 5: 30, 1-49. doi: 10.1186/1750-1172-5-30
9. El-Abbasi R, Singhal D, England JD. Fabry’s Disease. *J Neurol Sci* 2014; 344: 5-19. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.029
10. Sudarshan R, Vijayabala GS. Fabry Disease. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. Archives Medical Review Journal* 2013; 22(1): 142-52.

11. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *Journal of Biochemical Chemistry* 1963, 238: 3148-50. PMID:14081947
12. Laney D, Bennett R, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2013; 22(5): 555–64. doi: 10.1007/s10897-013-9613-3
13. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(5): 767-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.032
14. Oliveira JP. Staging of Fabry disease using renal biopsies. *Clin Ther* 2007; 29 (Suppl A): 15-6. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(07\)80121-4](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(07)80121-4)
15. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 2): 134-8.
16. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 257-80. DOI:10.1146/annurev.bi.60.070191.001353
17. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112-28. DOI:10.1016/j.ymgme.2007.09.013
18. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(7): 2102-11. doi: 10.1093/ndt/gfp031
19. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a “renal variant” phenotype. *Kidney Int* 2003, 64: 801-7 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00160.x
20. Uçar SK. Fabry hastalığı (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi tarama sonuçları). *J LSD* 2010; 2: 35.

21. Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clinical and Experimental Nephrology* 2016; 20(2): 284–93. doi: 10.1007/s10157-015-1146-7
22. Sancak B, Cumhuri M. Fonksiyonel Anatomi. 3 baskı. Ankara, ODTÜ Yayınları 2004; 261-4.
23. Kabalin JN. Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys and ureters. In Campbell's Urology, 7th ed. (Eds PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein). Philadelphia, Saunder, 1998; 49-88
24. Arıncı K, Elhan A. Anatomi Cilt 1. 4. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi 2006; 311-6.
25. Hall JE. Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology, 12th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011.
26. Marsh DJ. Renal Physiology, Chapter 21 IIA: 289-292, New York 1983.
27. Junqueira LC. Carneiro J. Çev. Ed: Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. 10. Baskı. Ankara, Nobel Tıp Yayınevleri 2006; 383-400
28. Erdoğan D, Hatiboğlu T, Görgün M, Ilgaz C. 'Özel Histoloji' Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sbad Yayınları, Ankara 1996.
29. Kierszenbaum AL. Çev. Ed: Demir R. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş, Palme Yayınları 2006; 365-390.
30. Ovalle KW, Nariney C, Çev. Ed.: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. 'Netter Temel Histoloji'. Güneş Tıp Kitabevleri 2009
31. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease (CKD). *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5): 713-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
32. Titiz İM (ed). Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. 3. Baskı. İstanbul: 2010.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; Suppl 3; 1-150.

34. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2014-2017), Ankara, 2014. Erişim Adresi: http://www.tsn.org.tr/pdf/Turkiye_Bobrek_Hastalıkları_Onleme_ve_Kontrol_Programi.pdf Erişim Tarihi:7.5.2017
35. Schrier RW. Nefroloji El Kitabı. Süleymanlar G, Koçak H. 7.baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri 2013; 185-204.
36. Goldman L, Schafer A. I. Cecil Medicine. Ünal S (ed.), 24. baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2015; 810-26.
37. Mcphee S, Papadakis A. Current Medical Diagnosis and Treatment 2016. Müftüoğlu E (ed). 54. baskı. Ankara, Akademisyen Kitabevi 2016; 890-929.
38. Tanrıverdi MH, Karadağ A, Hatipoğlu ES. Chronic kidney disease. Konuralp Tıp Dergisi 2010; 2: 27-32.
39. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, Wagner EH. Improving the quality of health care for chronic conditions. Quality and Safety in Health Care. 2004; 13(4): 299-305. doi: 10.1136/qshc.2004.010744
40. James PA, Oapril S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8), JAMA 2014; 311(5): 507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427
41. United States Renal Data System. USRDS 2002. Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Treatment Modalities. Bethesda, MD, 2002.
42. Schiller PI, Itin PH. Angiokeratomas: an update. Dermatology 1996; 193(4): 275–82. PMID: 8993949
43. Gaggl M, El-Hadi S, Aigner C. The Renal History of Fabry Disease. G Ital Nefrol 2016; 33: 66.
44. Kılıç M. Fabry Hastalığının Tarihçesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2012; 21(Suppl): 1-6.
45. De Groot WP. Angiokeratoma corporis diffusum Fabry. Amsterdam Dermatologica 1968; 136(5): 432-3. PMID: 5662291

46. Opitz JM, Stiles FC, Wise D, Race RR, Sanger R, Von Gemmingen GR, et al. The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage relations with the Xg locus. *Am J Hum Genet* 1965; 17(4): 325-42. PMID: 17948499
47. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276(21): 1163-7. DOI: 10.1056/NEJM196705252762101
48. Brady RO, Uhlendorf BW, Jacobson CB. Fabry's disease antenatal detection. *Science* 1971; 172 (979): 174-5.
49. Kusiak JW, Quirk JM, Brady RO. purification and properties of the two major isozymes of a galactosidase from human placenta, *J Biol Chem* 1973; 253(1): 184-90. PMID: 201618
50. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM, Dekaban AS, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N Engl J Med* 1973; 289(1): 9-14. DOI: 10.1056/NEJM197307052890103
51. Mayes JS, Scheerer JB, Sifers RN, Donaldson ML. Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease. *Clin Chim Acta* 1981; 112(2): 247-51. PMID: 6263521
52. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta* 2005; 353(1-2): 201-3. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.10.019
53. Calhoun DH, Bishop DF, Bernstein HS, Quinn M, Hantzopoulos P, Desnick RJ. Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82(21): 7364-8. PMID: 2997789
54. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res* 1989; 17(8): 3301-2. PMID: 2542896
55. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide

- storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(1): 365-70. PMID: 10618424
56. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93(4): 528-35. DOI: 10.1136/hrt.2005.063818
 57. Özgül RK. Fabry hastalığının genetik ve moleküler fizyopatolojisi (Derleme). *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2012; 21: 10-17.
 58. Park JL, Shu L, Shayman JA. Differential involvement of COX1 and COX2 in the vasculopathy associated with the α -galactosidase A-knockout mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: 1133-40. doi: 10.1152/ajpheart.00929.2008
 59. Shen JS, Meng XL, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, Kanetski CR. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and upregulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 163-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.06.016
 60. Chevrier M, Brakch N, Lesueur C, Genty D, Ramdani Y, Moll S, et al. Autophagosome maturation is impaired in Fabry disease. *Journal Autophagy* 2010; 6(5): 589-99. doi: 10.4161/auto.6.5.11943
 61. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1221-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi143>.
 62. Valbuena C, Carvalho E, Bustorff M, Ganhão M, Relvas S, Nogueira R, et al. Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Arch* 2008; 453(4): 329-38. doi: 10.1007/s00428-008-0653-2
 63. Nagueh SF. Anderson-Fabry Disease and Other Lysosomal Storage Disorders. 2014; 130(13): 1081-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009789
 64. Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: a review. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94(447): 39-42. discussion 37-8. PMID: 15895710
 65. Fukutomi M, Tanaka N, Uchinoumi H, Kanemoto M, Nakao F, Yamada J, et al. Japanese patients with Fabry disease predominantly showing cardiac

- and neurological manifestation with novel missense mutation: R220P. *J Cardiol* 2013; 62(1): 63-9. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.02.012>
66. Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IV. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 14. doi: 10.1186/1750-1172-5-14.
 67. Migeon BR. Females are Mosaics. X Inactivation and Sex Differences in Disease, 1st edition, New York: Oxford University Press 2007; 259.
 68. Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M, et al. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95(451): 30-8. DOI: 10.1080/08035320600618809
 69. Okur İ. Fabry Hastalığında Klinik Bulgular ve Doğal Seyir (Derleme). *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2012; 21(Suppl): 18-23.
 70. Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease, *Virchows Arch Pathol Anat Histopathol* 1990; 417(5): 449-55. PMID: 2173254
 71. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy, *N Engl J Med* 1995; 333(5): 288-93. DOI: 10.1056/NEJM199508033330504
 72. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105(12): 1407-11. PMID: 11914245
 73. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, Hermida-Prieto M, Garcia-Honrubia A, Perez I, et al. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(25): 2399-403. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.062
 74. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW. Alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on

- dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(8): 1581-4. PMID: 12897098
75. Germain DP. A new phenotype of Fabry disease with intermediate severity between the classical form and the cardiac variant. *Contrib Nephrol* 2001; 136: 234-40. PMID: 11688386
 76. Ishii S, Kase R, Sakuraba H, Suzuki Y. Characterization of a mutant alphasgalactosidase gene product for the late-onset cardiac form of Fabry disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197(3): 1585-9. DOI: 10.1006/bbrc.1993.2659
 77. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genetics* 2016; 89(1): 44-54. DOI: 10.1111/cge.12613
 78. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38(11): 769-75. PMID:11732485
 79. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Waggoner D, Tinkle B, Braddock SR, et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr* 2017; pii: S0022-3476(17)30898-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.048
 80. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al. High incidence of the cardiacvariant of Fabry disease revealed by newbornscreening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2(5): 450-6. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.862920
 81. Tsuboi K, Suzuki S, Nagai M. Descriptive epidemiology of Fabry disease among beneficiaries of the Specified Disease Treatment Research Program in Japan. *J Epidemiol* 2012; 22(4): 370-4. PMID: 22790789
 82. Barba-Romero MÁ, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G,. Spanish FOS-Study Group. Fabry disease in Spain: description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry Outcome Survey (FOS). *Int J Clin Pract* 2011; 65(8): 903-10. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02695.x

83. Mauer M, Kopp J. Clinical features and diagnosis of Fabry disease. UpToDate. Massachusetts: Wolters Kluwer Health 2013.
84. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease, *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91(439): 48-52. PMID: 12572843
85. Burlina A, Sims K, Politei J, Bennet G, Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurology* 2011; 11: 61. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-61>
86. 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. PMID: 11694547
87. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(11): 1249–54. doi: 10.1136/jnnp.2008.143693
88. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events. Natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40(3): 788–94. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526293
89. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40(1): 8–17. DOI: 10.1002/ana.410400105
90. Gündoğdu A, Kotan D, Alemdar M. The Frequency of Fabry Disease among Young Cryptogenic Stroke Patients in the City of Sakarya. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2017; 26(6): 1334–40. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.004
91. Kayıkçıoğlu M, Şimşek E, Uçar SK, Bayraktaroğlu S, Onay H, Sözmen E, et al Fabry disease: An overlooked diagnosis in adult cardiac patients. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2017; 45(6): 549-55. doi: 10.5543/tkda.2017.68709
92. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20(1): 8-14. doi: 10.1016/j.carpath.2009.10.003

93. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003; 107(15): 1978-84. DOI:10.1161/01.CIR.0000061952.27445.A0
94. Rozenfeld P, Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Molecular Genetics and Metabolism*, Elsevier 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.004>
95. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease *Front Cardiovasc Med* 2016; 3: 7. doi: 10.3389/fcvm.2016.00007
96. Imbriaco M, Pellegrino T, Piscopo V, Petretta M, Ponsiglione A, Nappi C. Cardiac sympathetic neuronal damage precedes myocardial fibrosis in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3778-1>
97. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119(4): 524–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794529
98. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A: replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345(1): 9-16. DOI: 10.1056/NEJM200107053450102
99. Guinovart RM, Bielsa I, Pintos-Morell G, Ferrandiz C. Enfermedad de Fabry: espectro clínico de los angioqueratomas. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(3): 261-3. DOI: 10.1016/j.adengl.2013.02.002
100. Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarr M, et al. Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol* 2012; 166(4): 712–20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10742.x
101. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, Bosshard NU, Steinmann B, Koppensteiner R. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003; 1(3): 185-9. DOI: 10.1089/153968503768330229

102. Gubler MC, Lenoir G, Grunfeld JP, Ulmann A, Droz D, Habib R, et al. Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *Kidney Int* 1978; 13: 223-5.
103. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the international study group of fabry nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(7): 2168-77. doi: 10.1093/ndt/gfp528
104. Onishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 1974; 31(2): 120-7. PMID: 4135101
105. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2220-8. doi: 10.2215/CJN.04340510
106. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, Groener JEM, Bemelman FJ, Strijland A, et al. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb₃ levels. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(1): 68-78. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0484-8>
107. Nowak A, Koch G, Huynh-Do U, Siegenthaler M, Marti HP, Pfister M. Disease Progression Modeling to Evaluate the Effects of Enzyme Replacement Therapy on Kidney Function in Adult Patients with the Classic Phenotype of Fabry Disease. *Kidney Blood Press Res* 2017; 42(1): 1-15. doi: 10.1159/000464312
108. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B, et al. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology* 1982; 82(5 Pt 1): 957-62. PMID: 6800874
109. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy.

- Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(12): 1447-53. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.08.012
110. Germain DP, Avan P, 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 Med Genet 2002; 3: 10. doi: 10.1186/1471-2350-3-10
 111. 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. doi: 10.1016/j.jcma.2013.11.006
 112. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, Mastroianni MA, Moore DF, Brady RO, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. Brain 2007; 130(1): 143-50. DOI: 10.1093/brain/awl310
 113. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. Arch Ophthalmol 1979; 97(4): 671-6. PMID: 106811
 114. Spaeth GL, Frost P. Fabry's disease. Its ocular manifestations. Arch Ophthalmol 1965; 74: 760-9. PMID: 5846554
 115. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. Clin Experiment Ophthalmol 2005; 33: 164-8. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2005.00990.x
 116. Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, et al. Ocular Signs Correlate Well with Disease Severity and Genotype in Fabry Disease. PLOS ONE March 17, 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0120814
 117. Rosenberg DM, Ferrans VJ, Fulmer JD, LineBR, Barranger JA, Brady RO, et al. Chronic airflow obstruction in Fabry's disease. Am J Med 1980; 68(6): 898-905. PMID: 6247911
 118. Cola AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and underdiagnosed problem. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 943-95.
 119. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, Meyssonier V, Sene T, Godot S, ziza JM. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. Joint Bone Spine 2016; 83(4): 421-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.11.001

120. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, et al. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int* 2005; 67(5): 1955-60. DOI:0.1111/j.1523-1755.2005.00294.x
121. Ries M, Bettis KE, Choyke P, Kopp JB, Austin HA, Brady RO, Schiffmann R. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66(3): 978-82. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00846.x
122. Foda MM, Mahmood K, Rasuli P, Dunlap H, Kiruluta G, Schillinger JF: High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology* 1996; 48(6): 949-52. PMID: 8973687
123. Boscaro F, Pieraccini G, la Marca G, Bartolucci G, Luceri C, Luceri F, Moneti G. Rapid quantitation of globotriaosylceramide in human plasma and urine: a potential application for monitoring enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry disease. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002; 16(16): 1507-14. DOI:10.1002/rcm.728
124. Kim JH, Kim GH, Park HS, Choi JA, Bae JM, Cho U. Identification of a Novel GLA Mutation (L206 P) in a Patient with Fabry Disease. *Korean Circ J* 2017; 47(2): 278-1. doi: 10.4070/kcj.2016.0321
125. Biberoğlu G. Fabry Hastalığında Laboratuvar Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2012; 21(Suppl): 24-7.
126. Winchester B, Young E. Biochemical and genetic diagnosis of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. 1st ed. Chap. 18. Oxford: Oxford Pharma Genesis 2006.
127. Hoffmann B, Georg Koch H, Schweitzer-Krantz S, Wendel U, Mayatepek E. Deficient alpha-galactosidase A activity in plasma but no Fabry disease- A pitfall in diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(11): 1276-7. DOI: 10.1515/CCLM.2005.219
128. Kleijer WJ, Hussaarts-Odijk LM, Sachs ES, Jahoda MG, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of Fabry's disease by direct analysis of chorionic villi. *Prenat Diagn* 1987; 7(4): 283-7. PMID: 3035532

129. Boutin M, Gagnon R, Lavoie P, Auray-Blais C. LC-MS/MS analysis of plasmalyso-Gb(3) in Fabry disease. *Clin Chim Acta* 2012; 414: 273-80. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.026
130. Roy S, Gaudin K, Germain DP, Baillet A, Prognon P, Chaminade P. Optimisation of the separation of four major neutral glycosphingolipids: application to a rapid and simple detection of urinary globotriaosylceramide in Fabry disease. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 805(2): 331-7. DOI: 10.1016/j.jchromb.2004.03.037
131. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802(9): 741-8. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.05.003
132. Ezgü F. Lizozomal depo hastalıklarının tanı, izlem ve tedavilerinin düzenlenmesinde moleküler analizlerin önemi. *J LSD* 2010; 2(1); 40-43.
133. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138(4): 338-46. PMID: 12585833
134. Gordon KE, Ludman MD, Finley GA. Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low dose morphine. *Pediatr Neurol* 1995; 12(3): 250-1 PMID: 7619194
135. Schiffmann R. Neurologic manifestations of Fabry disease. UpToDate Aug 2017
136. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2
137. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nucl Med Commun* 1998; 19(9): 887-91. PMID: 10581595
138. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of

- multiorgan system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539-48. DOI: 10.1097/01.GIM.0000237866.70357.C6
139. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. (Eds. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, et al) *GeneReviews*® [Internet]. August 2002. Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>. Erişim Tarihi: 01.01.17. PMID: 20301469
140. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease? *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(4): 481-7. doi: 10.1007/s10545-009-1156-2
141. Crosbie TW, Packman W, Packman S. Psychological aspects of patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(6): 745-53. doi: 10.1007/s10545-009-1254-1
142. Lidove O, Joly D, Barbey F, Bekri S, Alexandra JF, Peigne V, et al. Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract* 2007; 61(2): 293-302. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01237.x
143. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3): 319-25. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.03.003
144. Schiffman R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285(21): 2743-49. PMID: 11386930
145. Blbl SF, Dursun O, Dursun ZE. Kırıkkale’de alışan Hekimlerin Fabry Hastalığı ve Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları Konusunda Farkındalık Durumu. *J LSD* 2012; 4(1): 1-8.
146. Okur İ, Ezgu F, Biberoglu G, Tumer L, Erten Y, Isitman M, Eminoglu FT, et al. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: Identification of new case with novel mutation. *Gene* 2013; 527(1): 42-4. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.050
147. Saito O, Kusano E, Akimoto T, Asano Y, Kitagawa T, Suzuki K, et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease

- screening study (J-FAST). *Clinical and Experimental Nephrology* 2016; 20(2): 284–93. doi: 10.1007/s10157-015-1146-7
148. Turkmen K, Guçlu A, Sahin G, Koçyigit İ, Demirtas L, Erdur FM, et al. The Prevalence of Fabry Disease in Patients with Chronic Kidney Disease in Turkey: The TURKFAB Study. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41: 1016-24. <https://doi.org/10.1159/000452605>
 149. Porsch D, Nunes AC, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M, et al. Fabry disease in hemodialysis patients in southern Brazil: prevalence study and clinical report. *Ren Fail* 2008; 30(9): 825-30. doi: 10.1080/08860220802353777
 150. Orssaud C, Dufier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genetics* 2003; 24(3): 129–39. PMID: 12868031
 151. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, Magage S, Bultas J, Lubanda JC, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the α -galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med* 2005; 83: 647–54. DOI: 10.1007/s00109-005-0656-2
 152. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol* 2007; 157(2): 331–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08002.x
 153. du Moulin M, Koehn AF, Golsari A, Dulz S, Atiskova Y, Patten M, Munch J, et al. The mutation p.D313Y is associated with organ manifestation in Fabry disease. *Clin Genet* 2017. doi: 10.1111/cge.13007
 154. Colon C, Ortolano S, Alvarez JV, Lopez-Suarez OE, Couce ML, Fernandez-Lorenzo JR. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur J Pediatr* 2017; 176(8): 1075–81. doi: 10.1007/s00431-017-2950-8
 155. Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ. Fabry disease: 45 novel mutations in the α -galactosidase A gene causing the classical phenotype. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002; 76(1): 23–30. PMID: 12175777

10. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı.

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Ramazan ÇETİNKAYA
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Hemodiyaliz Programındaki Kronik Böbrek Hastalarında Fabry Hastalığı Prevelansının Saptanması
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 397	Tarih: 29.06.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Başkan

Prof.Dr.Murat CANPOLAT
Üye

Doç.Dr.Özgür ÖZGÜBAYRAZ
Üye

Doç.Dr.Özgür DURSUN
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Öğr.Gör.Dr.M. Levant ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Dilara İNAN
Üye (İznil)

Doç.Dr.Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY
Üye

Av.Mustafa AÇIKEL
Üye

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Gülay ÖZBİLİM
Üye

Prof.Dr.Necmiye HADİMIOĞLU
Üye (İznil)

Doç.Dr.Ali Berkant AVCI
Üye

Dr.Ünal HÜLÜR
Üye