



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA FABRY  
HASTALIĞI TARANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yakup ÖZGÜNGÖR

BURSA-2019



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OTOZOMAL DOMİNANT POLİKİSTİK BÖBREK HASTALARINDA FABRY  
HASTALIĞI TARANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yakup ÖZGÜNGÖR

Danışman: Doç. Dr. Abdülmecit YILDIZ

BURSA-2019

## İçindekiler

Özet .....	iii
İngilizce özet .....	iV
Giriş .....	1
Gereç ve Yöntemler.....	13
Bulgular.....	17
Tartışma ve Sonuç .....	20
Kaynaklar .....	25
Teşekkür.....	27
Özgeçmiş.....	28

## KISALTMALAR

ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenozin monofostat
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	Hipertansiyon
K	Potasyum
KBH	Kronik böbrek hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MR	Manyetik rezonans görüntüleme
MVP	Mitral kapak prolapsusu
Na	Sodyum
ODPBH	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı
P	Fosfor
PC1	Polisistin 1
PC2	Polisistin 2
PKD-1	Polikistik böbrek hastalığı - 1
PKD-2	Polikistik böbrek hastalığı - 2
RAAS	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RRT	Renal replasman tedavisi
SBDY	Son dönem böbrek yetmezliği
USG	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

## ÖZET

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı böbreğin en sık kalıtsal hastalığıdır. Hastalığın en önemli bulgusu bilateral çok sayıda renal parankimal hasara neden olan böbrek kistleridir.

Fabry hastalığı nötral glikosfingolipitlerin birçok organın endotelinde, damar endotelinde ve düz kas hücrelerinde birikmesine neden olan X geçişli genetik bir hastalıktır. Fabry Hastalığı'nda topluma göre (%3-10 yaşa bağlı) artmış böbrek kisti insidansı (%30–50) vardır.

Fabry Hastalığı'nda böbrek kistleri bilinen bir olgudur ancak Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ODPBH) tanısı alan hastalarda Fabry Hastalığı hiç çalışılmamıştır. Bu çalışmamızda ODPBH'de Fabry Hastalığı sıklığını araştırmayı planladık.

Bu tek merkezli prospektif çalışmada 40 ODPBH çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tümü aile anamnezi ve görüntüleme ile tanı almıştı. Rutin kontrolleri esnasında hastalardan 2 cc kan örneği alınmış ve İntergen Genetik Araştırma Merkezinde Fabry genetik mutasyonu çalışılmıştır.

Çalışılan 35 hastada Fabry mutasyonu saptanmaz iken bir hastada mutasyon saptanmıştır.

ODPBH'de polisistin 1 ve polisistin 2 genleri çalışılmaması ve hasta sayısının az olması çalışmanın en önemli sınırlayıcı özellikleriydi. ODPBH ve Fabry hastalığında böbrek kistleri ve sol ventrikül hipertrofisi belirgin olup nadiren de olsa tedavileri tamamen farklı olan bu hastalıklarda tanısız karışıklıklara neden olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Fabry, Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı, Böbrek Kistleri.

## **SUMMARY**

### **Researching Fabry disease in autosomal dominant polycystic kidney disease patients**

Autosomal polycystic kidney disease (APKD) is the most common hereditary disease of the kidney. Most important finding is bilateral numerous renal cysts that lead to parenchyma injury.

Fabry disease is X-linked lysosomal disorder that leads to excessive deposition of neutral glycosphingolipids in the vascular endothelium of several organs and in epithelial and smooth muscle cells. Fabry patients have an increased incidence of having renal cysts. While general population have 3-10 % (related to age) of renal cysts, 30-50 % of Fabry patients have renal cysts.

Fabry disease and renal cysts is a known phenomenon but it's never studied APKD patients if have Fabry Disease. In this study we want to investigate Fabry disease as a distinguish diagnose in APKD.

In this single-center, prospective study included 36 ADPKD patients. All patients diagnosed by family history and radiology techniques. In their usual follow-up we asked to take a 2 cc blood sample to investigate Fabry Disease. Research was made at Intergen Genetik Araştırma Merkezi.

While 35 studied patients had no mutations one patient has mutation for Fabry Disease.

Our study was restricted by not studying polycystin 1 and polycystin 2 genes and number of patients involved. Both ADPKD and Fabry have left ventricular hypertrophy and renal cysts which can cause diagnosing difficulties and as Fabry is a rare disease, its treatment approach is completely different from APKD.

**Keywords:** Fabry disease, autosomal dominant polycystic kidney disease,  
kidney cyst.



## GİRİŞ

### 1. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı

Böbreğin kistik hastalıkları, farklı etyoloji, patogenez ve klinik bulgulara sahip çok sayıdaki değişik hastalığı kapsar ve çok çeşitli biçimde sınıflandırma yapmak mümkündür. Klinik açıdan en faydalı sınıflamalardan birisi de kalıtsal ve kalıtsal olmayan şeklindedir. ODPBH dünyada en sık görülen genetik geçişli böbrek hastalığıdır (1/400–1/1000). ODPBH'dan 2 farklı genin mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. 16.kromozomun kısa kolunda bulunan PC-1 geninin mutasyonu hastalarda yaklaşık %85 oranında görülürken, geri kalan %15'lik hasta grubunda 4. kromozomun uzun kolunda bulunan PC-2 geninde mutasyon saptanmaktadır. Ayrıca monogenik kalıtılan hastalıklar grubunda da prevalansı en yüksek olanlardan biridir. Son Dönem Böbrek Yetmezliği nedenleri arasında dünyada ve ülkemizde 4. sırada yer almaktadır (1).

#### 1.1. Epidemiyoloji

ODPBH prevalansını hesaplamak iki sebepten zordur; birincisi hastaların çoğu asemptomatiktir, ikincisi ise ODPBH taramak yüksek maliyeti nedeniyle makul değildir. Prevalansı 1/400 ile 1/1000 arasında hesaplanmıştır. 80 yıllık yaşam süresinde ODPBH sahip olma riski 0,8/1000 olarak hesaplanmıştır. Hastalık tüm SDBY vakalarının yaklaşık %5'ini oluşturur ve SDBY yapan nedenler içinde dördüncü sırada yer alır (2).

#### 1.2. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Genetiği

Hastalık polisistin 1'i kodlayan PC-1 ve polisitin 2'yi kodlayan PC-2 adlı iki gen mutasyonunun sonucu olarak oluşmaktadır. PC-1 gen mutasyonu %85 oranında görülürken PC-2 gen mutasyonu %15 oranında görülmektedir. ODPBH'nin çok küçük bir yüzdesinin ne PC-1 ne de PC-2 gen mutasyonu ile ilişkisi olmayan bir formu görülüp henüz üçüncü bir polisistin gen mutasyonu izole edilememiştir.



### **1.3. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Kliniği**

ODPBH genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olduğu durumlarda ise semptomlar non-spesifiktir. Semptomlar arasında esansiyel hipertansiyon, sırt ya da yan ağrısı, baş ağrısı, karında dolgunluk hissi, artmış böbrek boyutlarına bağlı karnın büyümesi, hematüri, böbrek taşı, böbrek yetmezliği semptomları ve üriner sistem enfeksiyonları sayılabilir.

Hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığında sık karşılaşılan bir sorundur. Yüksek tansiyon, bazen hastalarda baş ağrısı ve çarpıntı gibi şikayetlere yol açabilirse de çoğu kez hiçbir belirti vermez. Yüksek tansiyon, böbrek yetersizliğinin ilerlemesini hızlandırıcı etki gösterdiği için, etkin biçimde tedavi edilmelidir (2).

Polikistik böbrek hastaları ağrıdan yakınabilirler. Kistlerin çok sayıda olması nedeniyle böbrek boyutları artmış olan hastalarda ağrı daha sıktır. Kistlerin büyüyerek çevre dokulara baskı yapması, ağrı nedeni olabilir. Ayrıca, kist içine kanama ve kist enfeksiyonları da ağrıya yol açabilir. Bunlara ek olarak, bu hastalıkta gelişebilecek bir taşla bağlı olarak da ağrı ortaya çıkabilir.

Polikistik böbrek hastalarında, zaman zaman hematüri şikâyeti ile karşılaşılabilir. Bazen, buna ağrı da eşlik edebilir. Hematüri nedeni, bir kistin duvarının çatlaması olabilir. Ayrıca, idrar yolu enfeksiyonuna ya da taşla bağlı olarak idrarda kan görülebilir.

Polikistik böbrek hastalığında, idrar yollarında taş oluşma riski artar. Bu taşlar bazen hiçbir soruna yol açmazken, bazen ağrıya, hematüriye ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Böbrek taşları, bazen idrar yollarında idrar akışına engel olarak acil tedavi gerektirebilir.

Polikistik böbrek hastalığında, idrar yolu enfeksiyonu riski artar. Bu enfeksiyonların çoğu, alt üriner sistem enfeksiyonu şeklindedir. Bununla birlikte piyelonefritle veya kistlerin enfeksiyonları ile de karşılaşılabilir.

Renal hücreli karsinom, ODPBH'nin nadir görülen bir komplikasyonudur. Genel popülasyona kıyasla artan sıklıkla görülse de çalışmalar çelişkilidir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında diğer birçok KBY hastalarının aksine eritropoetin sekresyonunda artış saptanır. Eritropoetin artışının, kist ile ilişkili hücrelerden salınma bağlı olduğu düşünülmektedir. Nitekim, kist sıvısında eritropoetin düzeyi yüksek tespit edilmiştir. Buna rağmen ODPBH'li hastalarda polisitemi nadiren gözlenir. Ancak ODPBH'ye bağlı SDBY olan hastalarda diğer hastalara göre daha az anemi gözlenmektedir (3).

Sol ventrikül hipertrofisi ODPBH'de önemli ve hastalığın erken dönem bulgularından birisidir. Bu durum aritmilere, kardiyak remodelinge, esansiyel hipertansiyona ve sonuç olarak konjestif kalp yetmezliğine sebep olmaktadır. Birçok araştırmada bu durum %20 ile %40 arasında rapor edilmiştir (4).

#### 1.4. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Prognozu ve Ayırıcı Tanısı

**Tablo-1:** Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Ayırıcı Tanısı

HASTALIK	GENETİK GEÇİŞ	AİLE HİKAYESİ	KLİNİK BULGULAR
Multipl benign basit kist	Edinsel	Yok	Genel popülasyonda nispeten yaygın, yaşla beraber kist büyüklüğü ve miktarı artış eğiliminde, <30 yaş nadiren multiple veya bilateral; 30-59 yaş arası nadiren her bir böbrekte en az 2 kist olma eğiliminde, 60 yaş üstü nadiren bilateral 4 kist görülebilir.
Kazanılmış böbrek kisti hastalığı	Edinsel	Yok	İlerlemiş kronik böbrek hastalığında özellikle renal replasman tedavisi alan hastalarda kistler küçük bilateral, multiple ( her bir böbrekte 4'ten fazla kist)
Lokalize kistik böbrek hastalığı	Edinsel	Yok	Nadirdir, iyi huylu, tek taraflı, ilerleyici değil
Otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı	Otozomal Resesif	Kardeşler arası %25 konkordans	büyümüş ekojenik böbrekler ve pulmoner hipoplazi görülür; çocuklarda portal hipertansiyon ve kolanjit ile sonuçlanan biliyer disgenezi görülür (konjenital hepatik fibroz, intra

			hepatik safra yolu dilatasyonu)
Tuberoskleroz kompleksi	Otozomal Dominant	Vakaların 2/3'ünde yok	cilt lezyonları (yüzde anjiyofibromlar, periungal fibrom, hipomelonotik maküller); >%90'ında serebral patolojiler (dev hücreli astrositom, kortikal tüber vb.); %90'ında böbrek bulguları (polikistik böbrekler, anjiyomyolipomlar), %50-70'inde retinal hamartomlar, %50'sinde pulmoner lenfanjiyoleiomyematozis
Von Hippel Lindau Sendromu	Otozomal Dominant	Yaklaşık %20 de novo	~36.000'nde 1 etkilenir, serebellar ve spinal hemanjiyoblastom, retinal anjiyom, seröz kistadenom ve pankreasın nöroendokrin tümörleri, feokromasitoma, renal hücreli karsinom
Medüller sünger böbrek	Net olmamakla birlikte bazı vakalarda otozomal dominant	Ailesel kümelenmeler rapor edilmiş	~5000'nde 1 etkilenir intravenöz pyelogramda fırça veya çizgisel şerit görünümü veren toplayıcı kanalların tübüler dilatasyonu, medüller nefrokalsinozis, böbrek taşları, MR veya BT'de görülen korunmuş böbrek korteksi
Medüller kistik böbrek	Otozomal Dominant	Nadir	Yavaş progrese böbrek hastalığı, medüller kistler, hiperürisemi ve gut, normalden küçük böbrekler
Renal kistler ve diyabet sendromu (RCAD/MODY5/HNF-1b)	Otozomal Dominant	%50'sinde spontan mutasyonlar (sıklıkla delesyonlar)	%90'nda böbrek kist ve malformasyonları, %45'inde diyabet mellitus, %40'nda hipomagnezemi, %20'sinde genital yolların anomalileri, %20'sinde hiperürisemi, %15'inde artmış karaciğer enzimleri
Bilateral parapelvik kistler	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Lenfatik (nonepitelyal) kistler, böbrek pelvis, infundubula ve kalikslerinde bozukluk

### **1.5. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı Tedavisi**

ODPBH'de son dönem böbrek yetersizliği gelişimi 40 yaşının altında nadiren görülür. Elli yaşına kadar hastaların yaklaşık %25'inde, 60 yaşına kadar ise %50'sinde son dönem böbrek yetersizliği tablosu görülür. SDBH'ne gidişi yavaşlatmak için konvansiyonel tedaviler uygulanmaktadır. ODPBH da diğer KRY'li hastalarını progrese eden durumlara karşı korunmalı veya tedavi edilmelidir.

Hipertansiyon, böbrek fonksiyonu kaybına paralel olarak ODPBH'de sık olarak görülür. Hipertansiyon bağımsız olarak böbreğin fonksiyon bozukluğuna sebep olur ve SDBH'ne progresyonda ciddi bir risk faktörüdür. Hipertansiyon olan hastalarda serum kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dl'yi aşması ortalama 47 yaşında görülürken, normotansif hastalarda bu yaş ortalama 66'dır. Bu nedenle, bu hastalarda kan basıncının düşürülmesine büyük önem verilmelidir. Erken dönemde başlanan etkili antihipertansif tedavi ile böbrek yetersizliği yavaşlatılabilmektedir. Hipertansiyonun etyolojisinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki aktivite artışının önemli rolü olduğundan, anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin kullanımı tercih edilmektedir. Bir hipoteze göre, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesinin artmış olması, kist gelişimini de olumsuz etkileyebilir. Bu sistemin uyarılması sonucu, büyüme hormonu özelliği gösteren anjiyotensin II, tubulus hücre proliferasyonunu artırarak, kistlerin oluşmasını ve gelişmesini hızlandırabilir (5).

Vazopresin V2 antagonisti olan Tolvaptan ODPBH tedavisinde şu anda en umut verici ajandır. Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO) çalışmasında üç yıllık izlem sonrasında böbrek kistleri gelişimini %50 SDBY' ye gidişi %33 azalttığı gösterilmiştir. Bu araştırma sonucuna göre Japonya, Kanada, Avrupa ve Australya gibi yerlerde Tolvaptan ODPBH tedavisinde endikasyon almıştır (6).

## 2. Fabry Hastalığı

Fabry Hastalığı (Anderson-Fabry hastalığı, Alpha-galactosidase A eksikliği, Angiokeratoma corporis diffusum, Ceramide trihexosidosis, Ruitter-Pompen-Wyers sendromu, Sweeley-Klionsky hastalığı) X'e bağlı resesif geçen, lizozomal alfa galaktozidaz A enzim aktivite eksikliği veya yokluğu nedeniyle oluşan Gaucher hastalığından sonra en sık rastlanan ilerleyici X-bağımlı lizozomal neutral glikosfingolipid metabolizması hastalığıdır. Genel popülasyondaki prevalansı 10000'de 0,02 ile 0,09 arasında bildirilmiştir. Nadir görülen bir hastalık olması sebebiyle hastaların bir kısmının tanı alamadığı, bu sebeple de insidansının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. SDBY nedeniyle hemodiyaliz uygulanan hastalarda Fabry hastalığı prevalansı %0,2 ile %1,2 arasında bildirilmiştir (7).

### 2.1. Epidemiyoloji

Fabry hastalığının erkeklerde 17.000 ile 117.000'de bir görüldüğü sanılmaktadır. Kadınlarda sıklığı net olarak bilinmemektedir. Atipik prezentasyonları ise erkeklerde 1/1000 ile 1/3000 arasında kadınlarda ise 1/6000 ile 1/40.000 arasındadır (7).

### 2.2 Genetik

1898 yılında tanımlanan Fabry-Anderson hastalığı  $\alpha$ -galaktosidaz A ( $\alpha$ -GLA) enziminin eksikliğine bağlı olarak tüm dokularda ve özellikle damar endotelinde biriken glikosfingolipidlerin (globotriozilseramid vb) ilerleyici hasarlanmaya yol açması ile karakterize lizozomal bir depo hastalığıdır. Alfa-galaktosidaz A geni X kromozomunun uzun kolunda Xq22.1 bölgesi ile kodlanmıştır ve bu gen 92 ile 291 baz çifti uzunluğunda 7 ekson içerir. Kodlama bölgesi 1290 baz çiftinden oluşur ve 429 amino asitlik bir polipeptidi kodlar (8).

Fabry hastalığı X'e bağlı olarak kalıtılır ve bu kalıtım biçimi, etkilenen ailelerde önemli klinik özelliklere yol açar. Erkek hastalar hemizigottur ve

genel olarak, erkekler kadınlara göre daha ciddi şekilde etkilenir. Erkek hastalar Fabry genetik varyantını tüm kızlarına heterozigot olarak aktarır; fakat oğullarının hiçbirine bu genetik varyantı aktaramazlar.

Fabry hastalığı olan kadınlar ise, Fabry gen mutasyonu için heterozigottur ve kadınlar kızları veya oğullarına genetik varyantlarını %50 ihtimal ile aktarırlar. Heterozigot kadın hastalar, asemptomatik hastalıktan klasik Fabry hastalığına kadar değişen fenotipik özelliklere sahip olan bir hastalık seyrine sahiptir. Bu fenotipik varyasyon büyük oranda, rastgele X kromozomu inaktivasyonu sonucunda olmaktadır. Yani, bazı hücreler defektif geni aktive olmuş X kromozomu taşıırken, bazı hücreler ise fonksiyonel geni aktive olmuş X kromozomu taşımaktadır.

### **2.3. Klinik**

Erkek hastalardaki şiddetli klasik fenotipten, bazı kadınlarda görülen asemptomatik hastalığa kadar Fabry hastalığı çeşitli klinik tablolarla görülmektedir. Fabry hastalığı temelde 3 klinik form ile karşımıza çıkmaktadır.

- 1- Klasik Fabry hastalığı
- 2- Heterozigot kadınlar
- 3- Geç başlangıçlı olarak da adlandırılan atipik varyantlar
  - Kardiyak varyant
  - Renal varyant

#### **2.3.1 Klasik Fabry Hastalığı**

Klasik Fabry hastalığı en ciddi klinik tablodur ve genellikle erkekler etkilenir. Klasik Fabry hastalığına sahip erkek bireylerde alfa-galaktozidaz enzim aktivitesi çok azdır ya da hiç yoktur (<%1). Klinik tablosu farklı olabilmek ile birlikte Klasik Fabry hastalığına sahip bireylerin semptomları aşağıda özetlenmiştir;

#### **Anjiyokeratom:**

Dermiste damar dilatasyonları ile birlikte vasküler endotelial hücrelerin kümülatif hasarına bağlı olarak gelişen yüzeysel anjiyomalara. Tek başına ya da grup olabilir.

#### **Cornea verticillata:**

En sık ve en erken göz bulgusudur. Görme sorununa yol açmaz. Korneada amiodoron ve klorokin kullanımına benzer görünüm olabilir.

### **Gastrointestinal Semptomlar:**

Hastaların %20-%70'inde bulantı-kusma, karın ağrısı, diare ya da konstipasyon gibi semptomları vardır (9).

### **Fabry hastalığında renal tutulum:**

Fabry hastalığı olan kişilerin %55'inde renal tutulum olur. Renal tutulum tipik olarak 30'lu yaşların ortalarında aşikar hale gelirse de çocukluk çağında da görülebilir. Renal fonksiyon genellikle zaman içinde progresif olarak azalır ve erkek hastaların hemen hepsinde ve bazı kadın hastalarda SDBY ile sonuçlanabilir. SDBY, kronik hemodiyaliz ve böbrek transplantasyonu yapılmadığı takdirde özellikle tedavi edilmemiş erkek hastalarda ölüme neden olur.

### **Serebrovasküler lezyonlar:**

Erken periferik nöropatik tutulum- otonomik disfonksiyon ve serebrovasküler komplikasyonlara ilerler. Multifokal küçük damar tutulumuna bağlı lezyonlar sonuçta geniş yelpazede belirti verir (baş ağrısı, vertigo, geçici iskemik atak, iskemik inme ve vasküler demans).

### **Klasik Fabry hastalığında diğer sistemler:**

Solunum sisteminde efor dispnesi, bronkoobstrüksiyona bağlı dispne; İskelet sisteminde osteoporoz ve spontan kırıklara neden olabilir. Fabry hastalığında yüz anomalileri (dismorfizmler), anemi, hipotiroidi, lenfödem, parapelvik böbrek kistleri, azospermi, priapizm de görülebilir.

**Tablo-2:** Fabry Hastalığı'nda etkilenen sistemler

Sinir Sistemi	-Akroparestezi -Sensörinöral işitme kaybı, tinnitus -Sıcak/ soğuk/ egzersiz intoleransı
Cilt	-Anjiokeratom -Hipohidrozu/ hiperhidrozu
Renal	-Mikroalbuminüri, proteinüri -Konsantrasyon yeteneğinin bozulması -Hiperfiltrasyon -İdrarla Gb3 atılımının artması -Kistler
Kardiyovasküler sistem	-Kalp hızı değişkenliğinin artması -Aritmiler -EKG bozuklukları (PR aralığının azalması) -Hafif kapak yetersizlikleri
Göz	-Korneal ve lentiküler opasiteler -Vaskülopati (retina, konjunktiva)
Gastrointestinal Sistem	-Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon -Postprandial şişkinlik ve ağrı -Erken doyma hissi -Kilo alamama

### 2.3.2. Heterozigot Kadınlar

Genel olarak GLA geninde mutasyonu olan kadın hastalar Fabry hastalığı semptomlarından etkilenmeyen asemptomatik taşıyıcılar olarak değerlendirilir. Ancak çalışmalar bu kadınların da asemptomatik hastalıktan Klasik Fabry hastalığı bulgularına kadar değişen spektrumda klinik tablo geliştirebileceğini göstermiştir. Bu durum X kromozomu mozaizmine bağlı olabilmektedir. Farklı organlarda mutant ya da normal X kromozomu aktifleşmesine bağlı olarak semptomlar ortaya çıkabilmektedir (10).

### 2.3.3. Atipik Varyantlar

Atipik varyantlar Fabry hastalığının klinik bulgularını yaşamın üçüncü veya yedinci dekadına kadar göstermeyebilirler. Bu hastalarda enzim aktivitesi kısmen (%2–30) korunmuştur. Teşhis genellikle açıklanamayan sol



ventrikül hipertrofisi kalp yetmezliği, aritmi, proteinüri, böbrek yetmezliği ve kriptojenik inme araştırılırken konulur.

### **2.3.3.1. Kardiyak Varyant**

Geç başlangıçlı Fabry hastalığının en sık alt tipidir. Azalmış alfa-galaktozidaz aktivitesine en duyarlı organ kalptir. Kardiyak varyant uzun süre asemptomatiktir ancak beşinci ve sekizinci dekat aralığında sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati, iletim defektleri ve aritmiler gibi belirti ve bulgular geliştirebilir. Az görüldüğü düşünülse de açıklanamayan hipertrofik kardiyomyopati olgularının %4'ünde Kardiyak Varyant Fabry hastalığı görüldüğü gösterilmiştir (11).

### **2.3.3.2. Renal Varyant**

Bazı hastalarda klinik bulgular sadece böbrekte lokalize olabilir. Diyaliz hastalarında %1,2'ye kadar azalmış alfa-galaktozidaz A aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar Renal varyant Fabry hastalığının olduğundan az teşhis edildiğini göstermektedir. Böbrek nakline gidecek hastalarda Fabry hastalığı taranması tartışmalıdır. Ancak böbrek yetmezliği sebebi açıklanamayan hastalarda; hem akrabadan canlı nakilde olası bir Fabry hastalığından etkilenmiş böbrek nakletmemek adına hem de ailedeki diğer bireyleri bulma adına tarama yapılması makul bir yaklaşımdır (12).

Proteinüri tubuler ya da glomerular olarak görülebilir. Ergenlik döneminde görölse de çoğunluğu geç ergenlik–yetişkinlik dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (13). Nefrotik düzeyde proteinüri nadiren görülür, ancak SDBY'ne giden hastaların %80 nefrotik düzeyde proteinüri göstermiştir.

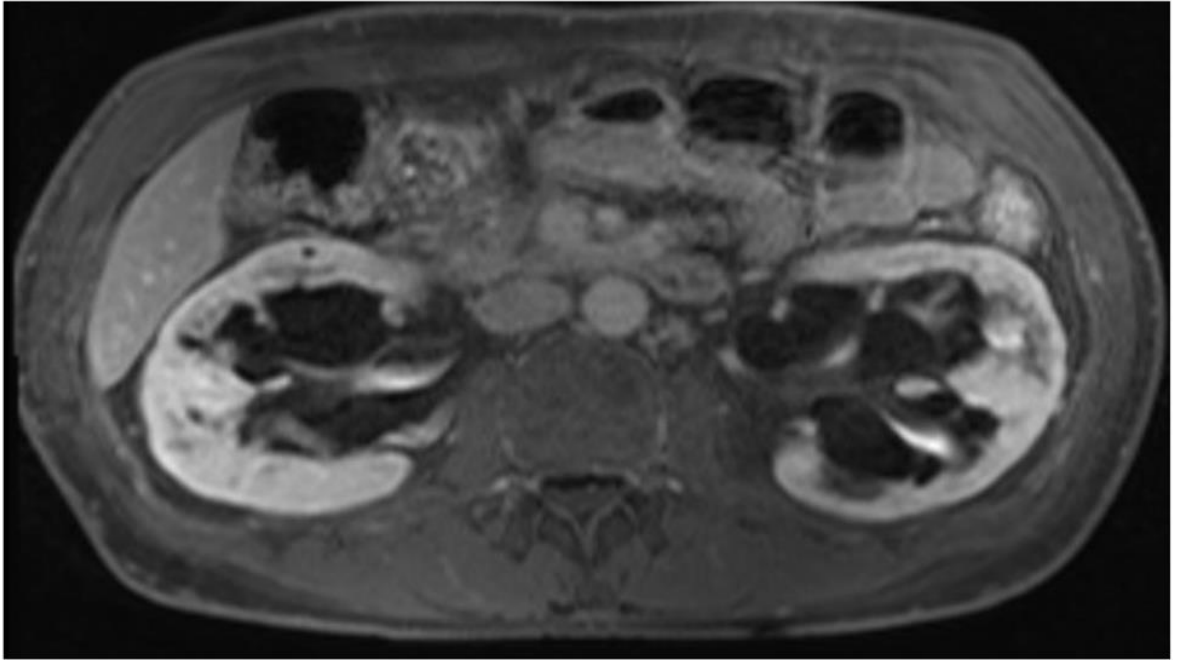
İzostenüri ve Fanconi sendromu, distal tübül etkilenmesi sonucunda idrarın konsantrasyon yeteneğinde kayıp ile oluşur. Poliüri ve polidipsi Renal Fabry hastalığının en erken bulgusu olabilir (14).

Renal sinüs kistleri ve parapelvik kistler Fabry hastalarında normal popülasyona göre artmıştır. Örneğin 24 hasta ve 19 sağlıklı bireyde yapılan çalışmada hasta bireylerde %50 kist tespit edilmiş iken sağlıklı kontrol grubunda bu %7'dir. Bu yüzden insidental olarak tespit edilmiş çoklu böbrek kistleri Fabry hastalığı açısından şüphe uyandırmalıdır (15).

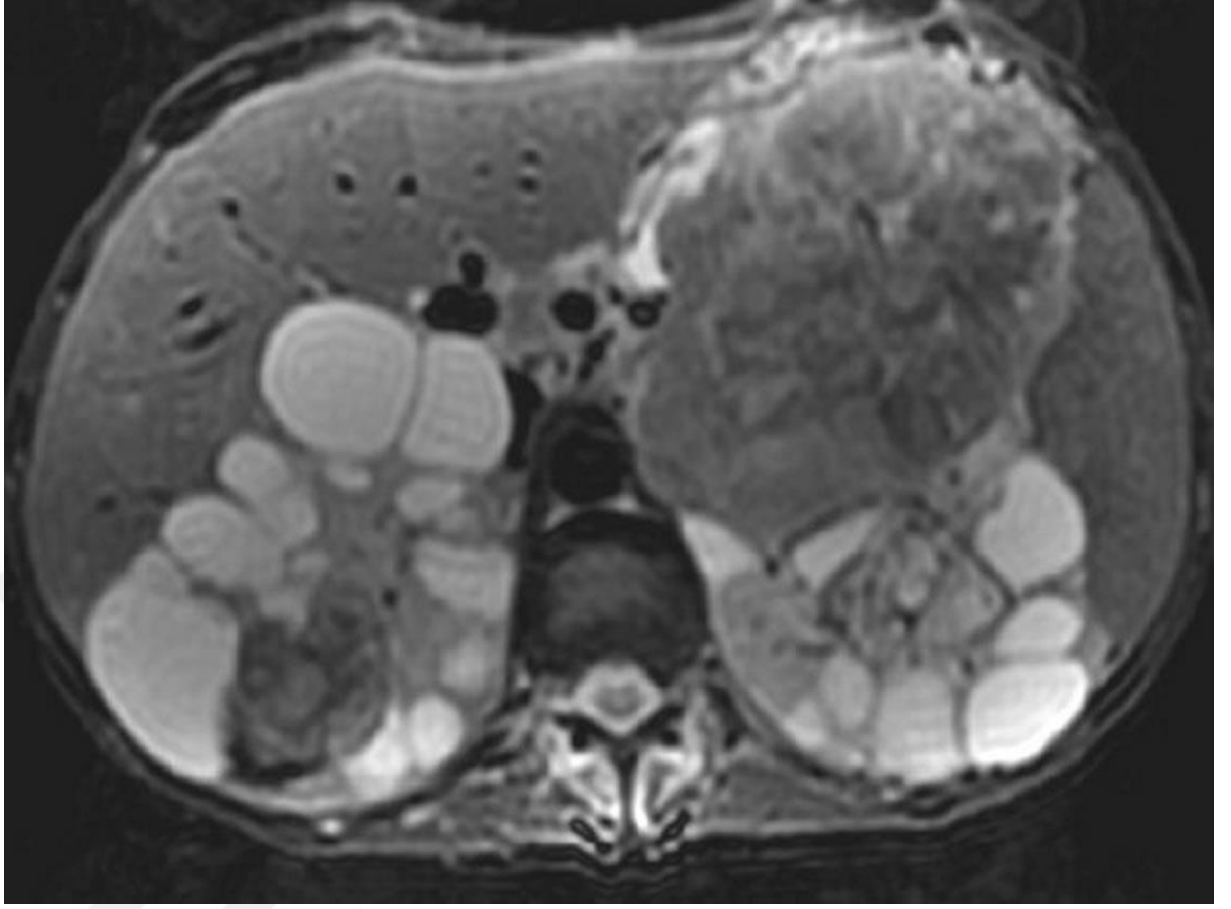
Tedavi edilmeyen hastalar zaman içinde KRY geliştirerek SDBY'ne ilerler ve diyaliz hastası olurlar.

### 3. ODPBH ve Fabry Hastalığı

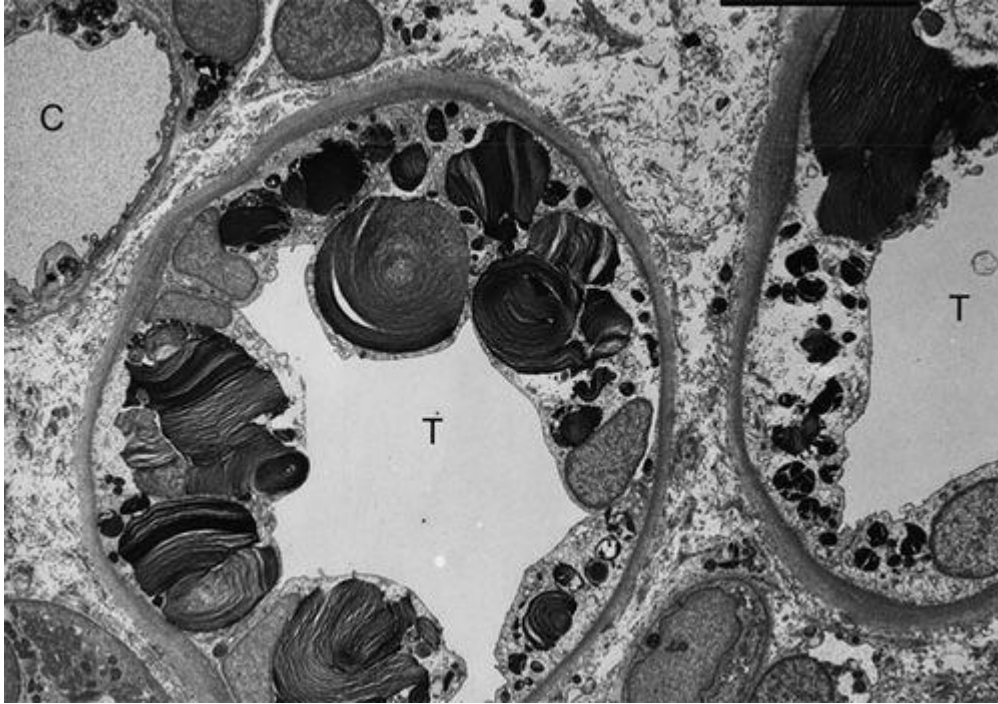
Fabry Hastalığı zor tanı konulan, nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. SDBY oldularında %0,2-1,2 civarında görülmektedir. Ülkemiz gibi akraba evliliğin sık olduğu ülkelerde her iki hastalığın da insidansı artmıştır (16). ODPBH gibi Fabry hastalığı da renal kistler ile prezente olabilmektedir (15). ODPBH'da Fabry hem ayırıcı tanıda hem de eşlik eden bir kalıtsal patoloji olarak değerli görünmektedir. Ayrıca sebebi bilinmeyen böbrek kistleri ile takipli hastalarda Fabry hastalığı ayırıcı tanıda yer almaktadır.



**Şekil-1:** Fabry hastasında parapelvik kistler, MR (Variable phenotypic presentations of renal involvement in Fabry disease: a case series Sarah McCloskey, Paul Brennan Mart 2018)



**Şekil-2:** ODPBH'da MR (Renal Pleomorphic Sarcoma in Polycystic Kidney Disease: Case Report, Najat Cherif Idrissi El Ganouni, 2012 )



**Şekil-3:** Fabry hastalığı, böbrek biyopsi (Dr. Jordan Weinstein -2013)

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Araştırmanın Türü

Tek merkezli, prospektif gözlemsel çalışmamız 2018–2019 yıllarında yapılmıştır. Araştırma amacı, yöntemi ve kısaca klinik bilginin olduğu onam formları – 15.01.2019 tarih ve 2019-1/19 no’lu Etik Kurul onayı alındıktan sonra – katılımcılara takdim edilmiş ve kendilerinin onamı alınarak çalışmaya dahil edilmişlerdir. Araştırmanın bütçesi İntergen Genetik Merkezi tarafından karşılanmış ve genetik analiz bu merkezde yapılmıştır.

### 2. Katılımcı Seçimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniği’nde görüntüleme yöntemi ve/veya aile anamnezi ile ODPBH tanısı konulan ve onamı alınan toplam 36 erişkin hasta çalışmamıza katıldı.

#### 2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

1. >18 yaş
2. ODPBH olan
3. Ailesinde Fabry hastalığı hikayesi olan
4. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış hastalar.

#### 2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. <18 yaş
2. Malignite tanısı olan hastalar
3. Çoklu böbrek kisti olmayan hastalar
4. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamayan hastalar.

### 3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Araştırmamız hastanemiz Nefroloji Polikliniği’nde takip edilen hastalar arasında yapıldı. Hastaların rutin kontrolleri esnasında yaş, cinsiyet, boy, kilo,

aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar sorgulandı. Geriye dönük olarak üre, kreatinin, elektrolit, hemogram, alanin transaminaz, aspartat aminotransferaz değerleri araştırıldı. Poliklinik kontrollerinde rutin vital takipleri alındı ve kayıt edildi.

### 3.1. GLA gen analizi

Araştırmaya katılmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastalardan EDTA'lı tüpe 2 cc kan alındı.

DNA izolasyonları, bireylerden alınan 200 µl periferik kan örneklerinden, QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.) kullanılarak yapılmış ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) aşamasına kadar -200 C saklanmıştır.

GLA geninin kodlayan 7 ekzonunu amplifiye etmek amacıyla 7 çift PCR primeri tasarlanmıştır.

**Tablo-3:** PCR örnek tablosu

İçerik	Reaksiyon başına miktar (µl)
dH <sub>2</sub> O	17,8
10x Tampon (Complete, Bioron Inc.)	2,5
dNTP karışımı, her biri 10mM	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
SuperHotTaq DNA Polimeraz (Bioron Inc.)	0,2
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam	25

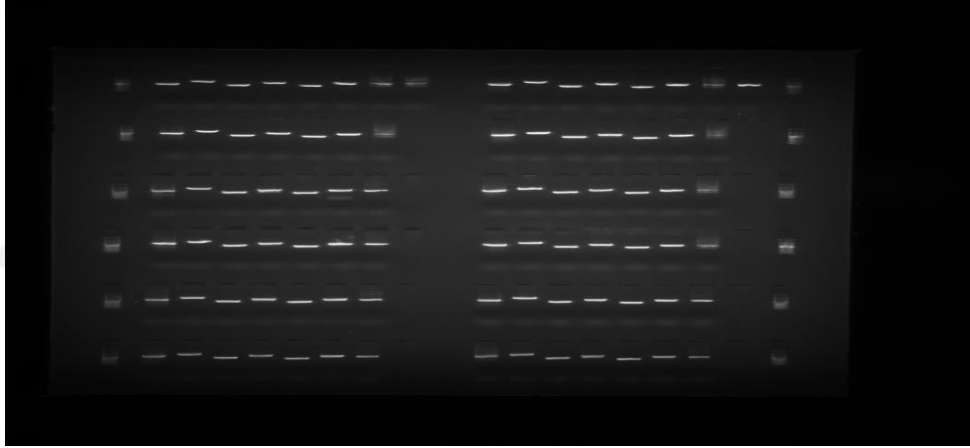
**Tablo-4:** Polimeraz zincir reaksiyonu için termal döngü protokolü

Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	10:00	1
95	00:45	35
60	00:45	
72	00:45	
72	10:00	1

4	$\infty$	1
---	----------	---

**Tablo-5:** Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin bant uzunlukları tabloda gösterilmektedir.

Ekzon	Bant uzunluğu (bp)
1	401
2	709
3	427
4	630
5	375
6	559
7	496



**Şekil-4:** Bir örneğe ait jel görüntüsü (1. kuyu: 100bp DNA ladder; 2-8. kuyular: sırasıyla 1-7. ekzonlar)

Sekanslama reaksiyonundan önce PCR ürünlerinin pürifikasyonu yapılmıştır. Bu aşamada NucleoFast® 96 PCR kiti (MACHEREY-NAGEL GmbH) kullanılmıştır.

#### **Sekanslama:**

Pürifikasyon aşamasından sonra PCR ürünlerinin sekanslaması, tabloda gösterilen protokole bağlı kalınarak gerçekleştirilmiştir.

**Tablo-6:** Sekanslama protokolü

Bileşen	Reaksiyon başına miktar (µl)
dH <sub>2</sub> O	10,8
5x Reaksiyon Tamponu (Applied Biosystems Inc.)	4
BigDye 3.1 Reaksiyon Karışımı (Applied Biosystems Inc.)	2
Primer (İleri veya Geri) (5 µM)	1,2
PCR ürünü (pürifiye edilmiş)	2
Toplam	20

Sekans reaksiyonları hem ileri hem de geri primerler ayrı ayrı kullanılarak, çift yönlü olarak hazırlanmıştır.

**Tablo-7:** PCR ürünleri için termal döngü protokolü

Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	00:20	50
50	00:25	
72	02:00	

Termal döngü aşaması tamamlandıktan sonra sekans reaksiyonları, ZR-96 DNA Sequencing Clean-up Kit (Zymo Research Corp.) kullanılarak ve üretici firmanın protokolüne uyularak pürifiye edilmiştir. Pürifiye sekans ürünlerinin kapiller elektroforez işlemi ise, ABI 3130 (Applied Biosystems Inc.) kapiller elektroforez cihazı kullanılarak ve aynı şekilde üretici firma protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. İki genin ekzonları ve ekzon-intron bağlantıları, elde edilen elektroforegramların SeqScape 2.5.0 (Applied Biosystems Inc.) yazılımı kullanılarak analizi ile incelenmiş ve sekans varyasyonları tespit edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 40 gönüllü dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan 20'si kadın 16'sı erkektir, ortalama yaş 42,25'tir. Hastaların eğitim durumuna baktığımızda; 1 okuryazar olmayan hasta varken, ilkokul mezunu hasta sayısı 10, lise mezunu hasta sayısı 10, üniversite mezunu hasta sayısı 15'tir. 22 hasta sigara kullanmıyorken 10 hasta sigara kullanıyor ve 4 hasta sigara kullanmış ve bırakmış durumda idi.

Sistolik kan basıncı 140 mm/Hg veya diastolik kan basıncı 90 mm/hg üstünde olan hasta sayısı 25'tir. Bu hastalardan 16'sının kan basıncı tedavi ile kontrol altına alınmışken 9'u bu dönemde kontrol altında değildir. 11 hastada ise bu kesitte tanı konmuş arteriyel hipertansiyon yoktur. Böbrek taşı olduğunu bildiren hasta sayısı 11'dir, bu hastalardan 4'ü taş nedeniyle opere edilmiş ya da non-invaziv girişim geçirmiştir. 25 hastada ise böbrek taşı hikayesi yoktur.

Hastaların eşlik eden Karaciğer kistine yönelik sorgulamasında 16 hastanın kc kisti durumu bilinmemektedir. 10 hasta usg ile taranmış ve karaciğer kisti tespit edilmemiştir, 10 hastada ise kc kisti tespit edilmiştir (Tablo 7).

Mitral valve prolapsusu sorgulamasında 29 hastaya bu yönde bir inceleme yapılmamıştır, 3 hastada ekokardiyografi ile tanı koyulmuş bir mitral valve prolapsusu mevcut iken 4 hastada böyle bir durum yoktur.

Hastaların hiçbirisi diyalize girmemiştir.

Retrospektif olarak bakılan laboratuvar değerlerinde ortalama ürik asit 4,97 ( $\pm 1,50$ ) mg/dl, ortalama kreatinin 0,73 ( $\pm 0,88$ ) mg/dl, ortalama albümin 4,29 ( $\pm 0,32$ ) g/dl, ortalama hemoglobin 12,73 ( $\pm 1,7$ ) g/dl, ortalama kolesterol 192 ( $\pm 40,73$ ) mg/dl, ortalama HDL 38,5 ( $\pm 7,8$ ) mg/dl, ortalama LDL 78,50 ( $\pm 110$ ) mg/dl, ortalama trigiliserit 161,6 ( $\pm 104,11$ ) mg/dl'dir (Tablo 8).

Çalışmanın tasarımı gereği hastalardan sadece Fabry Hastalığı mutasyonu çalışılmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülerden 35'i Fabry



açısından normal sonuç elde etmiş iken 1 hastamızda pozitiflik tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri:

**Tablo-7:** Çalışmaya katılan hastaların temel özellikleri

Cinsiyet	Erkek: 20
	Kadın: 16
Ortalama yaş	42,25
Eğitim durumu	Okuyazar değil:1
	İlkokul:10
	Lise: 10
	Üniversite:15
Sigara Kullanımı	Kullanmıyor: 22
	Bırakmış: 4
	Kullanıyor: 10
Hipertansiyon Varlığı	Yok: 11
	Var, kontrol altında: 16
	Var, kontrol altında değil: 9
Böbrek Taşı	Var: 11
	Yok: 25
Üriner Operasyon	Var: 4
	Yok: 32
Eşlik Eden Kc Kisti	Bilinmiyor: 16
	Yok: 10
	Var: 10
Mitral Valve Prolapsusu	Bilinmiyor: 29
	Var: 3
	Yok: 4
Diyaliz Öyküsü	Evet: 0
	Hayır: 36
Ailede ODPBH öyküsü	Var: 34
	Yok: 2
Fabry Hastalığı	Var:1
	Yok:35

**Tablo-8:** Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar sonuçları ( HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein )

Üre (mg/dL)	4.97 ± 1.5
Kreatinin(mg/dL)	0.73 ± 0.88
Albumin (g/dl)	4.29 ± 0.32
Hemoglobin(g/dl)	12,73 ± 1.7
Kolesterol(mg/dL)	192 ± 40.73
HDL(mg/dL)	38.5 ±7.8
LDL(mg/dL)	78.50 ± 110
Trigiliserid(mg/dL)	161.6 ± 104.11

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan 36 otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı tanılı hasta üzerinden yürütülmüştür. Hastalara rutin poliklinik kontrolleri sırasında çalışma hakkında bilgi verilmiş ve çalışma kriterlerini sağlayan ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan hastalardan örnek alınmıştır. Hastaların labaratuvar sonuçları retrospektif olarak kaydedilmiştir. Hastalar örnek alınmak üzere asla hastaneye çağrılmamış ve rutin kontrollerinde gerekli olan tetkikler dışında hiçbir labaratuvar testi çalışılmamıştır. Hastaların kanları biyolojik materyal transfer formuna uygun olarak ilgili merkeze çalışılmak üzere teslim edilmiştir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı toplumda en sık rastlanan genetik böbrek hastalığıdır. Prevelansı 1/400-1/1000 arasında değişmektedir ve son dönem böbrek yetmezliği sebeplerinin %8-10'unu oluşturur. Hastalık, ırksal farklılık göstermeyip her iki cinste de eşit oranlarda rastlanır.

ODBH şu an için spesifik bir tedavisi olmayan bir hastalıktır. Vazopresin V2 antagonisti olan Tolvaptan ODPBH tedavisinde şu anda en umut verici ajandır. Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes (TEMPO) çalışmasında üç yıllık izlem sonrasında böbrek kistleri gelişimini %50, son dönem böbrek yetmezliğine gidişi %33 azalttığı gösterilmiştir. Bu araştırma sonucuna göre Japonya, Kanada, Avrupa ve Australya gibi yerlerde Tolvaptan ODPBH tedavisinde endikasyon almıştır (6).

Fabry Hastalığı görece az görülen bir genetik hastalıktır. Bu sebeple klinik pratikte ayrıca tanılarda sıklıkla gözden kaçabilmektedir. Çok fazla sayıda sistemi etkilemesi, sinsi seyretmesi, farklı varyantları olması ve rutin

testler ile tanı koyulamaması nedeniyle zorlayıcı bir tanıdır (17). Ancak Fabry hastalığı tanı konduktan sonra enzim replasman tedavisi ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Bu sebeple toplum taraması erken teşhis ve tedavide önemli rol oynamaktadır fakat hem taramanın maliyetli oluşu hem de popülasyonun büyüklüğü nedeniyle hangi grupların taraması gerektiği ve hangi hastalarda şüphelenilmesi gerektiği önemli bir konudur.

Fabry hastalığına yönelik spesifik tedavi yöntemi enzim replasman tedavisidir. Enzim replasman tedavisi sonucunda glomerular filtrasyon hızının korunduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda hastalarda kardiyak endotel hasarında gerileme olduğu ve majör kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı bulunmuştur. 10 yıllık çalışma sonucunda en fazla faydayı görenlerin renal kapasitesi korunmuş ve erken yaşta tanı almış bireyler olduğu görülmüştür. Bu da tedaviye erken başlamanın önemini ortaya koymaktadır.

Fabry hastalığı ve ODPBH birkaç noktada birbirine benzemektedir. Öncelikle her iki hastalık grubu da aileseldir. Ancak tanı koyulmamış Fabry hastalığı taşıyan aileler renal kistler ile prezente olabilmekte ve bu durum ODPBH açısından yanlış tanılara sebep olabilmektedir. Yine her iki hastalıkta sol ventrikül hipertrofisi görülebilmektedir (11,18). Her iki hastalıkta da bu durum mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Hipertrofik kardiyomyopati popülasyonunda Fabry hastalığı riski artmış olarak bulunmuştur (11). Açıklanamayan sol ventrikül hipertrofi bireylerin metabolik sebepleri arasında Fabry hastalığı yer almaktadır (4). Ters olarak da ODBH bireylerinde %20-40'ında Fabry hastası erkeklerin yarısında ve Fabry hastası kadınların üçte birinde sol ventrikül hipertrofisi mevcuttur (19).

Fabry Hastalığı renal varyant üzerinde Japonya'da yapılan araştırmada SDBY hastaları arasında %1,2 oranında bulunmuştur (20). 2003-2008 yılları arasında yapılan tüm tarama çalışmaları analiz edildiğinde diyaliz hastalarında; prevelans erkeklerde 12 çalışmada toplam %0,33 (%0,20-0,47), kadınlarda 6 çalışmada toplam %0,10 (%0,0-0,19); renal transplantasyon hastalarında ise 2 çalışmada toplam %0,38 (%0,07-0,69) olarak bildirilmiştir. Aynı raporda diğer riskli gruplarda yapılan çalışmalar analiz edildiğinde ise prevelans, hipertrofik kardiyomyopati olan erkeklerde 3

çalışmada %0,9-3,4; stroke olan hastalarda ise 2 çalışmada %0,0-%4,9 olarak bildirilmiştir (21). ODPBH ve sol ventrikül hipertrofisi burada önem kazanmaktadır (11). 2009 yılından sonra yapılan çalışmalarda; prevelans %0,0-0,76 olarak belirlenmiştir. Günümüze kadar yapılan tüm tarama çalışmaları incelendiğinde toplam 17949 diyaliz hastasında toplam 53 hasta (42 erkek, 11 kadın) tespit edilmiş ve toplam prevelans %0,29 (0,0-0,96) olarak belirlenmiştir (22).

Türkiye özelinde yapılan çalışmalarda ise Ege Bölgesi'nde 808 hasta taranmış ve Fabry prevelansı %0,24 olarak bulunmuştur (23). Bursa ve çevresindeki 17 diyaliz merkezinde yapılan çalışmada ise hemodiyalize veya periton diyalizine giren 1527 hastada Fabry Hastalığı taranmış ve 130 hastada GLA enzim aktivitesi düşük bulunmuştur. Alfa GLA genotiplenmesiyle 5 erkek hastaya Fabry hastalığı tanısı konulmuştur. Fabry hastalığı prevelansı toplamda %0,3 ve erkeklerde ise %0,6 olarak saptanmıştır (24). Ankara ve Türkiye genelinde de çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara 2171' si erkek olmak üzere toplam 3985 hasta dahil edilmiştir. Toplam prevelans %0,1 olarak hesaplanmış iken çalışmaya dahil edilen 2171 erkek hastada prevelans %0,18 olarak bulunmuştur (25). Türkiye' de yapılan bir başka çalışma ise toplamda 10 farklı merkezde örgütlenmiştir, çalışmaya renal replasman tedavisi görmeyen kronik böbrek yetmezliği hastalığı dahil edilmiştir. Toplam 313 hastada çalışılmıştır ve prevelans %0,95 olarak tespit edilmiştir (26).

Fabry hastalığının saptanması için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır:

1. Plazma ve lökositlerde alfa GLA aktivitesinin ölçümü
2. Genetik test
3. Globotriasilseramid ve Globotriasilsfingozin seviyelerinin ölçümü
4. Doku biyopsisi

Biz bu testimizde altın standart olarak kabul edilen genetik testi kullandık. Birçok çalışmada öncelikle enzim aktivitesi çalışılmış ve devamında enzim aktivitesi düşük olan bireylerde genetik çalışma yapılmıştır. Ancak bizim çalışmamız genetik testi kullandığı için enzim aktivitesini etkilemediği düşünülen ancak patojen olup olmadığı net açıklanamayan

D313Y mutasyonu yakalanmıştır. Hastanın merkezimizde takibinin sürmesi ile patolojik süreç aydınlatılabilecektir (27).

Kısaca Fabry Hastalığı renal yetmezlik ile takip edilen hastalarda akılda olması gereken nadir bir hastalıktır. Merkezimizde yaptığımız taramada D313Y mutasyonuna sahip bir hasta bulunmuştur. D313Y mutasyonu 1993 yılından itibaren bilinmektedir (28). Ancak Niemann M, 2 hastasında Fabry semptomları tespit etse de bu mutasyon genellikle non-patojen bir varyant olarak kabul etmiştir (29). Benzer şekilde Oder D, yaptığı çalışma ile bu bulguları desteklemiştir. Bu çalışmaya göre mutasyon sonucunda normal enzim aktivitesinin %75'ine sahip bir protein üretilmektedir ve klinik bulgulara sebep olmamaktadır. Yine de PolyPhen-2 ve SIFT algoritmalarına göre sırasıyla muhtemelen zararlı ve zararlı olarak görülmüştür.

İlginç olarak D313Y mutasyonuna sahip bireylerin çoğunluğu nörolojik semptomlar ile takip edilmiştir. Literatürde MS tanısı ile takip edilen hastalar bildirilmiştir (30). Yine aynı çalışmada başka bir hasta FSGS olarak değerlendirilerek hastaya renal biyopsi yapılmıştır.

Bizim çalışmamız, literatür araştırmalarımıza göre, sadece böbrek kistleri ile takip edilen hastalarda yapılan ilk çalışmadır. ODPBH gibi Fabry hastalığının da genetik olması, böbrek kistleri ve sol ventrikül hipertrofisi ile seyredebilmesi nedeniyle çalışmamız değerlidir. ODPBH takiplerinde ani böbrek fonksiyon testleri bozulmalarında, kardiyak patolojilerde Fabry Hastalığı akla gelmelidir. Böbrek kistleri gibi görece erken bir dönemde hastalığa tanı koyulması hem enzim replasmanı ile yaşam kalitesini artıracak hem de D313Y gibi görece nadir ve non-patojen olduğu düşünülen varyantların belki de o kadar masum olmadığını gösterecektir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının az oluşu ve tek merkezli oluşudur. Hasta sayısının az olması nedeniyle prevalans konusunda net bir yorum yapmak mümkün değildir. Çalışmamızda çıkan %2,7 prevalans değeri tüm çalışmaların çok üstündedir. Çalışmanın daha fazla hasta ile devam edilmesi halinde daha doğru prevalans değerleri hesaplanabilecektir.

Tek merkezli oluşumuz nedeniyle hem ulaşılan hasta sayısı kısıtlı kalmış hem de ülkemizin farklı bölgelerinden hastayı çalışmaya dahil etme şansımız olmamıştır.

## SONUÇ

Fabry hastalığı sadece çocukluk döneminde değil hemen her yaşta tanı alabilmektedir.

Fabry hastalığının özellikle riskli popülasyonda taranması prevelansını artırmaktadır.

İzole böbrek yetmezliği, böbrek kistleri ile takip edilen ve aile öyküsü olan bireylerde Fabry hastalığı akla gelmelidir.

Bu alışma Türkiye’de ODPBH ile takip edilen hastalarda Fabry hastalığı taranan ilk çalışmadır.

Çalışma sonucunda bir adet mutant birey tespit edilmiştir, hastanın diğer organ tutulumları açısından takibi devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369:1287-01.
2. Arlen C, Konrad S, Oskoui-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(2):153-63.
3. Eckardt KU, Mölmann M, Neumann R, Brunkhorst R, Burger HU, Lonnemann G, et al. Erythropoietin in polycystic kidneys. *J Clin Invest*. 1989;84(4):1160–66.
4. Yousef Z, Perry M, Franco C, Brigitte E, Ales L, Lorenzo M, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J*. 2013; 34(11): 802–8.
5. Tazeen H, Christopher C, Perrone D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney International*, 2005;67(1):265-71.
6. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407-18.
7. Germain P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5:30,1750-72.
8. Chan B, Adam DN. A Review of Fabry Disease. *Skin Therapy Lett*. 2018;(2):4-6.
9. Claire Z, Amel K, Katherine Bustin S, Virginia C. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(4):626–34.
10. Machtelt G, Saskia M. Prevalence of symptoms in female Fabry disease patients: a case-control survey. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(5):891–8.
11. Ryan M. Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr*. 2011;22(1):38–44.
12. Joseph A, Sharda S, Jeffrey K. Renal Pathology in Fabry Disease. *JASN* June 2002;13(2):134-8.
13. Fervenza FC, Torra R, Lager DJ. Fabry disease: An underrecognized cause of proteinuria. *Kidney International*. 2008;73(10):1193–9.



14. Sessa A, Meroni M, Battini G, Maglio A, Brambilla PL, Bertella M, et al. Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24(2):66-70.
15. Markus R, Karen B, Peter C, Jeffrey K, Howard A, Roscoe B, et al. Parapelvic kidney cysts: A distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney International,* 2004;66(3):978–2.
16. Rahime B. “Akraba Evliliğinin Kültür Birikiminde Ve Toplum Hayatındaki Bazı Görünümleri: Dil, Din Ve Tıp”. *Aile ve Toplum* 2002;5(2):10-5.
17. Brady M, Montgomery E, Brennan P, Mohindra R, Sayer JA. Diagnosing Fabry disease—delays and difficulties within discordant siblings. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2015;108(7):585–90.
18. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(4):221-8.
19. Linthorst GE, Vedder AC, Bouma BJ, Dekker LRJ. Unexplained left ventricular hypertrophy: consider a diagnosis of Fabry's disease. *Neth Heart J.* 2006;14(3):100–5.
20. 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). *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(2):284-93.
21. Gabor L, Machtelt B, Frits W, Johannes A. Screening for Fabry disease in high-risk populations: A systematic review. *Journal of Medical Genetics* 2009;47(4):217-22.
22. Sebastián J, Norberto A, Fernando P. Prevalence of chronic kidney disease in fabry disease patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:41–43.
23. Kalkan U, Sozmen E, Duman S, Başçi A, Çoker M. Alpha-galactosidase A activity levels in Turkish male hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2012;16(6):560-5.
24. Sayilar E, Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. *Clin Nephrol.* 2016;85(3):165-72.
25. Kultigin T, Hasan E, Ebru B, Halil Zeki T, Mahmut Y, Alberto Ortiz. The Prevalence of Fabry Disease in Patients with Chronic Kidney Disease in Turkey: The TURKFAB Study. *Kidney Blood Press Res* 2016;41:1016-24
26. Yavuz Y, Hakan A, Belda D, Alper A. Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. *RENAL FAILURE,*2017;39(1):104–11
27. Jan L, Anne-Katrin G, Arseni M, Ulrike G, Hermann M, Karl JL, et al. Functional Characterisation of Alpha-Galactosidase A Mutations as a Basis for a New Classification System in Fabry Disease. *PLoS Genet.* 2013;9(8):e1003632.
28. Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 1993;53(6):1186-97.

29. Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, et al. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. JIMD Rep. 2013;7:99-102
30. Konstantinos K, Konstantinos S, Panagiotis P, Maria Z, Gedeon L, Eleni M, et al. Fabry disease due to D313Y and novel GLA mutations. BMJ Open 2017;7:e017098

## TEŞEKKÜR

Tezimin konusunun belirlenmesinde, hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecimin her aşamasında desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Abdulmecit Yıldız'a,

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz asistan hekim, hemşire ve sağlık personeli arkadaşlara,

İlköğretim yıllarımdan bu zamana kadar olan eğitim sürecimde üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime,

Varlığı ile bana güç veren sevgili Özlem Melis Korkmaz'a, her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Mustafa Uyanık'a ve sayın hocam Mevlüt Uyanık'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yakup Özgüngör

Bursa-2019

## ÖZGEÇMİŞ

17.01.1989'da Balıkesir'in Manyas ilçesinde doğdum. İlköğretimi Salur İlköğretim Okulu'nda, liseyi Savaştepe Anadolu Öğretmen Lisesi'nde bitirdim. 2007 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve aynı fakülteden 2013 yılında mezun oldum. Eylül 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında Balıkesir Manyas Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak mecburi hizmetimi yaptım. Haziran 2015'ten itibaren de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Araş. Gör. Dr. Yakup Özgüngör

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı