



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DURSUN ODABAŞ TIP MERKEZİ

VAN BÖLGESİNDEKİ DİYALİZ HASTALARINDA FABRY HASTALIĞI
SIKLIĞININ TARANMASI

Dr. Mahir COŞKUN
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
(UZMANLIK TEZİ)

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yasemin USUL SOYORAL

VAN-2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cengiz Demir başta olmak üzere, Prof. Dr. Mehmet Aslan'a, Doç. Dr. Rıfki Üçler'e, Dr. Öğretim Üyesi Saliha Yıldız'a, Dr. Öğretim Üyesi Sinan Demircioğlu'na, Dr. Öğretim Üyesi Eray Atalay'a, Uzm. Dr. Başak Boynueğri'ye, Uzm. Dr. Ömer Ekinci'ye, Uzm. Dr. Murat Alay'a, Uzm Dr. Ali Doğan'a ve tez danışmanlığımı yapan değerli hocam Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman özveri ve desteklerini benden esirgemeyip her zaman yanımda olan annem ve babam; Nurhan Coşkun ve Serdar Coşkun'a, başarılarımızı ve başarısızlıklarımızı paylaştığımız kardeşim Volkan Coşkun'a, her zaman yanımda olan, iyi günde kötü günde hayatın tüm sıkıntılarını ve güzelliklerini beraber paylaştığımız eşim Uzm. Dr. Tuba Duygu Akdemir Coşkun'a ve güzel sesiyle beni gece boyunca ayakta tutup daha fazla çalışmama vesile olan güzel kızım Nursima Coşkun'a teşekkür ederim.

Asistanlığım ve tezim süresince tecrübelerinden ve önerilerinden yararlandığım değerli kardeşim Uzm. Dr. Mehmet Coşkun Aykaç'a, eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma, tüm dâhiliye hemşireleri ve sağlık personellerine teşekkür ederim.

Kendisini yalnızca çocukken tanışsamda İç Hastalıkları uzmanı olmamda büyük pay sahibi olup bana hekimliği sevdiren kendisinin fizik muayene, tanı ve tedavi öyküleriyle büyüdüğüm merhum Uzm. Dr. Hakkı Sayman'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
TABLolar DİZİNİ.....	İV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Patofizyoloji.....	3
2.3. Genetik.....	4
2.4. Klinik.....	5
2.4.1. Klasik Fabry Hastalığı.....	5
2.4.2. Kardiyak Varyant.....	7
2.4.3. Renal Varyant.....	7
2.4.3.1. Renal Patofizyoloji.....	7
2.4.3.2. Renal Patoloji.....	8
2.5. Tanı.....	10
2.5.1. Başlangıç Değerlendirmesi.....	10
2.5.2. Fabry Hastalığı Tanısında Kullanılan Testler.....	11
2.5.2.1. GLA aktivitesinin Ölçümü.....	11
2.5.2.2. Genetik Test.....	11
2.5.2.3. Globotriasileramid ve Globotriasilsfingozin Seviyelerinin Ölçümü.....	12
2.5.2.4. Doku Biyopsisi.....	12
2.5.3. Erkeklerde Tanıyı Doğrulamak.....	12
2.5.4. Kadınlarda Tanıyı Doğrulamak.....	13
2.6. Hastalığın izlemi.....	13
2.7. Tedavi.....	14
2.8. Tedavinin Sonlandırılması.....	15
2.9. Etkinlik Çalışmaları.....	16
2.9.1. NIH (Uluslararası Sağlık Enstitüsü) Çalışması.....	16
2.9.2. Uluslararası Fabry Hastalığı Çalışması.....	16
2.9.3. Fabry Hastalığı Klinik Deneme Çalışma Grubunun Çalışması.....	17
2.9.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Olanlarda Yapılan Çalışmalar.....	18
2.10. Enzim Replasman Tedavisine Alternatif Tedaviler.....	18
2.11. Transplantasyon.....	19
2.12. Prognoz.....	19

3. MATERYAL VE METOD	20
3.1. Çalışma Grupları	20
3.2. Klinik Bilgi ve Aile Özellikleri	20
3.3. Laboratuvar İncelemeleri: Kan Örneklerinin Toplanması ve Genetik İncelemenin Yapılması	20
3.4. PCR	20
3.5. Sekanslama	22
3.6. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR.....	29
7. KAYNAKÇA.....	30
8. ÖZET	39
9.ABSTRACT	40

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Fabry Hastalığının klinik bulguları.....	5
Tablo 2. PCR Protokolü.....	21
Tablo 3. Termal döngü protokolü	21
Tablo 4. PCR ürünlerinin bant uzunlukları.....	21
Tablo 5. Pürifikasyon aşamasından sonra PCR ürünlerinin sekanslaması	22
Tablo 6. Sekans reaksiyonlarından sonra termal döngü protokolü.....	23
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet açısından dağılımı	24
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaş aralıkları	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bir örneğe ait jel görüntüsü (1. kuyu: 100bp DNA ladder; 2-8. kuyular: sırasıyla 1-7. ekzonlar)..... 22



KISALTMALAR

GLA:	Alfa galaktozidaz A
Gb3:	Globotriaosylceramid
LysoGb3:	Globotriaosylsfingozin
NIH:	National Institutes of Health
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
SDBH:	Son dönem böbrek hastalığı
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
ERT:	Enzim replasman tedavisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genetik olarak geçen lizozomal depo hastalıkları sık görülmeyen ancak önemli sonuçları olan hastalıklar grubudur. Lizozomal depo hastalıklarından en sık görüleni Gaucher hastalığıdır. İkinci sırada ise Fabry hastalığı yer alır. Fabry hastalığı tıbbi literatürde Anderson-Fabry hastalığı olarak da geçer. Fabry hastalığı alfa galaktozidaz A (alfa GLA) enzim aktivitesindeki eksikliğine bağlı olarak gelişir. Bu enzim eksikliğinde globotriasilseramid birtakım dokularda birikerek hastalıkta görülen klinik gidişata sebep olur. Net olarak bilinmemekle birlikte hastalığın prevalansı yaklaşık 1:8454-1:117000 arasındadır.

Fabry hastalığındaki genetik mutasyon X kromozomundadır. Bu genetik geçiş özelliği hastalığın erkek hastalarda kadın hastalara göre daha ciddi sonuçları olmasına yol açmaktadır. Fabry hastalığında seyrende 2 alt tip görülür. Alfa GLA geninde hiç aktivite yok veya çok az aktivite var ise klasik Fabry fenotipi gelişirken bu gende rezidüel aktivite varlığında atipik veya geç başlangıçlı fenotip gelişir. Her iki tipte de kardiyak ve renal tutulum görülebilir.

Renal tutulum erkek hastaların %50'sinde ve kadın hastaların %20'sinde görülür. Renal tutulumun en sık görülme şekli proteinüri, renal yetersizlik ve hipertansiyondur. Tedavi edilmemiş hastalarda renal tutulum zaman içerisinde kronik böbrek hastalığına ve son olarak son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.

Fabry hastalığında tedavi eksik olan enzimin yerine koyulmasıyla yapılır. Klasik Fabry hastalığında klinik tutulumun yeri ve çeşidine bakılmaksızın tüm hastalara enzim replasman tedavisi başlanmalıdır. Kadın hastalarda ve atipik hastalığı olan erkek hastalarda ise klinik belirtilerin varlığında enzim replasman tedavisi başlanır. Renal tutulumu olan Fabry hastalarında proteinüri varlığından önce enzim replasman tedavisi başlanmasıyla son dönem böbrek yetmezliğine gidiş önlenir veya azaltılabilir. Enzim replasman tedavisiyle son dönem böbrek hastalığı geri döndürülmez ancak bu hastalarda da enzim replasman tedavisi önerilir çünkü bu hastalarda tedavi ile kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlar azaltılmış olur. Tüm bunlar gözönüne alındığında hastalığın erken teşhis ve tedavisinin önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Bu çalışmada Van bölgesindeki diyaliz hastalarında Fabry hastalığının taranması amaçlanmıştır. Türkiye'de Fabry hastalığıyla ilgili güncel ve büyük çalışmalar olsada

bölgesel anlamda çalışmamız diyaliz hastalarında Van bölgesini kapsayan ilk çalışmadır. Bu şekilde bölgesel farklılıkların ortaya konulabilmesi amaçlanmıştır. Bununla birlikte Fabry hastalığı diyaliz gerektirebilecek böbrek yetmezliğine sebep olduğu için bu hasta grubu taranarak daha önce tanı konulmamış hastalar saptanabilir. Her ne kadar Fabry hastalığının tedavisi ile diyalize bağımlı böbrek yetmezliğinin geri dönmesi mümkün olmasa da olası hastalar saptandığında hem hastalık saptanan hastanın kendisi nörolojik, kardiyovasküler ve Fabry hastalığıyla ilgili diğer klinik bulguların gelişmemesi veya gelişenlerin progresyonunun engellenmesi için zamanında tedavi altına alınacak hem de hastanın ailesi taranarak olası bir Fabry hastasının erken teşhisiyle erken dönemde enzim replasman tedavisi başlanarak hastalık erken dönemde kontrol altına alınacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Fabry hastalığı alfa GLA enzim aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak gelişen X-e bağlı lizozomal depo hastalığıdır. Bu enzim eksikliğinde glikolipitler, primer olarak globotriaosylceramid (Gb3), vasküler endotelde ve diğer dokularda sistemik olarak birikir (1). Globotriaosylsfinjozin (lysoGb3) molekülünün sitotoksik, proinflamatuvar ve profibrotik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (2).

2.1. Epidemiyoloji

Fabry hastalığının prevalansı erkeklerde 1:8454-1:117000 arasındadır ve hastalık tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülebilir (3). Ancak Fabry hastalığının prevalansının saptanan değerlerden daha sık olduğu düşünülmektedir. Hastalığın ortaya çıkma şekli ve bulguları spesifik olmadığından, nadir görülen bir hastalık olmasından ve klinisyenler tarafından ön tanıda düşünülmemesinden dolayı hastalığın prevalansının saptanandan daha sık olabileceği düşünülmektedir (4).

2.2. Patofizyoloji

Fabry hastalığındaki metabolik defektin nedeni lizozomal alfa GLA enzim eksikliğidir. Bu enzim Gb3'den terminal galaktozun hidrolitik olarak ayrılmasını katalize eder (5). Fabry hastalığının klasik formundaki erkek hastalar neredeyse her zaman saf mutantlardır. Bu hastalarda alfa GLA enzim aktivitesi %1'in altındadır. Kadınlarda atipik varyantlar daha fazla görülür ve yüksek GLA enzim aktivitesi daha sık saptanır. Alfa GLA enzim aktivitesi düzeyi ile hastalığın semptomları arasında ilişki mevcuttur. Alfa GLA enzim aktivitesi Fabry ilişkili komplikasyonların gelişmesini saptamada kullanılan primer bir prediktördür (6).

Globosit, kırmızı hücre membranlarında ve böbrekte bulunan major bir glikosfingolipittir. Bu glikosfingolipit (Globosit) seramitin üç şeker ve bir N-asetilgalaktozamin rezidüsüne bağlanmasıyla oluşur (seramit-Glc-Gal-Gal-GalNAc). Globosit lizozomlarda metabolize olur. Globosit metabolizması özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde gerçekleşir. Bu metabolizma sürecinde Gb3 oluşur. Alfa GLA enzim aktivitesi eksikliği veya yetersizliğinde Gb3 çeşitli hücre ve dokularda birikir. Alfa GLA enzim aktivitesi arttıkça dokularda ve hücrelerde Gb3 birikimi azalır.

Ters orantı mevcuttur. Hücre ve dokularda biriken Gb3'ün hidrofilitik derivelerinin (lysoGb3 ve analogları) sitotoksik, proinflamatuvar ve profibrotik etkilerinin olduğu düşünölmektedir. Gb3 ağırlıklı olarak vasköler endotelde (vasköler endotelde normalin 460 katı kadar yoğunlukta bulunabilir.), vasköler düz kas hücrelerinde ve perisitlerde birikir (7). Bu hücrelerde Gb3 birikimi düz kas hücrelerinin ölümlüne, vasköler oklüzyona, iskemiye ve infarkta neden olur. Otonomik gangliyonlarda, dorsal kök gangliyonlarında, renal glomeröllerde, tüböllerde ve intersitisyel hücrelerde, kalp kası hücrelerinde, kalpte iletim hücrelerinde, vasköler ve lenfatik endotelial hücrelerde, korneanın endotelial hücrelerinde, valvöler fibrositlerde Gb3 birikimi hastalığın çok sayıdaki manifestasyonundan sorumludur. Klinik manifestasyonların sıklığı ve çeşidi hangi organ ve dokunun tutulduğuyla yakından alakalıdır. Gb3 birikiminin yanında açıklanamamış bazı faktörlerinde hastalığın manifestasyonundan sorumlu olduğu düşünölmektedir. Ancak bu faktörler hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır (8).

2.3. Genetik

Fabry hastalığı alfa GLA genindeki patolojiden dolayı meydana gelir. X kromozomunun uzun kolundaki bir bölgede (Xq22.1 bölgesi) kodlandığı için X'e bağı geçen hastalıklar sınıfındadır. X'e bağı geçiş göstermesinin etkilenen ailelerde bazı sonuçları vardır. Fabry hastalığı olan erkekler hemizigottur ve Fabry hastalığının genetik varyantını tüm kızlarına heterozigot olacak şekilde aktarırlar fakat oğullarının hiç birine aktarmazlar. Genel olarak erkekler hasta olduklarında kadınlardan daha ciddi etkilenirler. Fabry hastalığı olan kadınlar Fabry geni açısından heterozigotturlar. Bu kadınlarında oğullarına ve kızlarına hastalığı geçirme olasılığı %50'dir. Kadınlar hasta olduklarında hastalığın seyri asemptomatik durumdan ciddi klinik sorunlara neden olan geniş bir yelpazede ortaya çıkar (9,10).

Alfa GLA geninde binden fazla mutasyon tanımlanmıştır. Hastalığın seyrinin ciddiyeti hastadaki mutasyona göre değışir. Genel olarak alfa GLA geninde hiç aktivite yok veya çok az aktivite var ise klasik Fabry fenotipi gelişir. Alfa GLA geninde reziduel aktivite varlığına yol açan bir mutasyon sonucunda ise atipik veya geç başlangıçlı fenotip gelişir. Alfa GLA geni aktivitesinin yanında diğer genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin hastalığın ciddiyetinin derecesini etkilediğı düşünölmektedir (11).

2.4. Klinik

Fabry hastalığı asemptomatik olabileceği gibi oldukça ciddi seyreden semptomları kapsayan geniş bir spektrumda da klinik belirtiler ile ortaya çıkabilir (12).

2.4.1. Klasik Fabry Hastalığı

Fabry hastalığının klasik formu en ciddi klinik fenotipin görüldüğü formdur. Genelde erkeklerde görülür fakat bazı heterozigot kadınlarda da ciddi seyreden hastalık görülebilir. Klasik Fabry fenotipi görülen erkek hastalarda alfa GLA geninde hiç aktivite yok veya çok az aktivite vardır. Her ne kadar değişkenlik gösterebilir etkilenen erkek hastalarda Fabry hastalığının semptomları tahmin edilebilir bir sırada gelişir (Tablo 1) (13,14).

Tablo 1. Fabry Hastalığının Klinik Bulguları

Çocukluk Çağı
Ağrı, el ve ayak parmaklarında his kaybı Kulaklarda ve konjunktivada telenjektaziler Mavi-siyah anjiyomatöz maküller ve papüller Üst göz kapağında şişme Raynaud fenomeni Oftalmolojik Anomaliler
Erken Yetişkinlik Çağı
Yaygın telenjektaziler, anjiyokeratomlar Albuminüri, hematüri, idrarda oval yağ hücreleri Ödem Ateş, anhidroz Lenfadenopati İzotermi
30-40 Yaşları Arası
Kardiyak hastalıklar: Koroner ileti bozuklukları, mitral yetersizlik Renal yetersizlik Serebrovasküler olaylar Multiple sklerozu düşündürülen nörolojik bulgular.

Fabry hastalığının bazı manifestasyonları çocukluk ve adölesan dönemde başlar: Ciddi nöropatik ağrı veya ekstremitelerde ağrısı (akroparestezi) görülebilir. Bu ağrı stres, aşırı sıcak-soğuk ve fiziksel yorgunluk ile presipite olur. Bu tip ağrılar ortalama 10 yaşlarında başlar ve hastaların %75'inde ortaya çıkar.

Telenjektazi ve anjiyokeratomalar görülür. Anjiyokeratomalar karakteristik olarak daha çok kasık, kalça ve periumblikal bölgede görülür. Dermatolojik bulgular ortalama 17 yaşlarında başlar ve hastaların %70'inden fazlasında ortaya çıkar.

Abdominal ağrı, rekürrent bulantı ve kusma, diyare, kabızlık gibi gastrointestinal semptomları hastaların %20-70'inde ortaya çıkar. Bu semptomların barsaklardaki ve mezenterik kan damarlarındaki otonomik gangliyonlarda Gb3 birikimi nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Bu birikim sonucunda intestinal dismotilite, otonomik fonksiyonlarda bozulma, vaskülopati, miyopati ve kanama meydana gelmektedir. Korneal opasiteler göreceli olarak erken ortaya çıkarlar. Neredeyse tüm hemizigot erkeklerde ve heterozigot kadınlarda görülürler. Bu opasitelerin ortaya çıkarılması için göz muayenesi gerekebilir. Bu opasitelerin dışında hasta erkeklerin %30'unda anterior ve posterior subkapsüler katarakt (Fabry kataraktı) görülür. Anevrizmal dilatasyonlar, konjonktival ve retinal damarların tortioze olması, subkonjonktival lenfanjiektazi gibi başka oküler manifestasyonlarda görülebilir. Subkonjonktival lenfanjiektaziye bağlı olarak kuru göz görülebilir.

Proteinüri, izostenüri, poliüri, polidipsi ve açıklanamayan renal yetmezlik gibi renal manifestasyonlar sık olarak görülür. Çocukluk ve adölesan dönemde tedavi almamış erkek hastaların %80'inde 35-40 yaşlarında renal hastalık, özellikle proteinüri, gelişir.

Erken çocukluk çağında görülebilen başka nonspesifik manifestasyonlar: Sıcak, soğuk ve egzersiz intoleransı, hipohidroz, hiperhidroz. İşitme kaybı da ciddi hastalığı olan erkeklerde daha sık görülür. İşitme kaybı aniden veya kademeli olarak artarak gelişebilir (14-18).

Yetişkinlerde ise progresif kardiyak ve serebrovasküler tutulum görülebilir. Bu iki tip tutulum Fabry hastalığı ile ilişkili ölümlerin çoğundan sorumludur (19).

Transient iskemik ataklar ve iskemik inmeler şeklinde serebrovasküler tutulum görülebilir. Transient iskemik ataklar ve inmeler ortalama 40 yaşında görülmeye başlar ve hastaların %25'inde görülür. Büyük kraniyal arterler genişleyebilir (dolikoektazi). Serebrovasküler tutulum oldukça geniş yelpazede nörolojik semptomlara neden olur. Körlük görülebilir (20,21).

Sol ventriküler hipertrofi, miyokardiyal fibrozis, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, iletim, aortik ve mitral kapak anormalileri şeklinde kardiyak tutulum görülebilir. Aritmiler de sık görülür ve potansiyel olarak fatal seyreder. Kardiyak tutulum ortalama 42 yaşlarında başlar ve klasik Fabry hastası erkeklerin %80'inden fazlasında görülür. Bazı hastalarda sadece sol ventrikül hipertrofisi saptanır. Genç kadın

Fabry hastalarında sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden önce miyokardiyal fibroz gelişebilir. Fabry hastalığı sol ventrikül hipertrofisi ve hipertrofik kardiyomyopatinin potansiyel bir nedenidir. Bu yüzden bu hastalara genetik tarama yapılırken Fabry hastalığı da taranmalıdır. Aritmiler de sık görülür ve potansiyel olarak fatal seyreder (22,23).

Yukarıda bahsedilen semptomlar dışında başka klinik manifestasyonlarda görülür: Pulmoner tutulum, lenfatik tutulum (subkonjonktival lenfanjiektazi, varikositler, hemoroidler veya priapizm), subklinik hipotiroidizm, azospermi, osteopeni, osteoporoz, aseptik osteonekroz ve psikolojik belirtiler (depresyon, anksiyete, kronik yorgunluk ve intihar vb) bunlardan bazılarıdır (24-27).

2.4.2. Kardiyak Varyant

Fabry hastalığının en sık görülen geç başlangıçlı varyantı kardiyak varyanttır. Kalp alfa GLA geni aktivitesine çok duyarlıdır. Bu hastalar yaşamlarının büyük bölümünde asemptomatiktirler. Yaşamlarının beş ve sekizinci dekatlarda ise kardiyak varyant hastalarında sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati, iletim anormalileri ve aritmiler gelişebilir (28-30). Eskiden kardiyak varyantın nadir görüldüğü düşünülüyordu. Yapılan çalışmalarda ise açıklanamayan hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalarda Fabry hastalığının kardiyak varyantının % 4 civarında görüldüğü ortaya konuldu (23,29,32,33). Örneğin Tayvanda Fabry hastalığının en sık görülen formu kardiyak varyanttır (31).

2.4.3. Renal Varyant

2.4.3.1. Renal Patofizyoloji

Böbrekte Gb3 birikimi lökositlerdeki alfa GLA geni aktivitesiyle ters orantılıdır (7). Bu birikim arttıkça böbrekteki patolojik değişiklikler artar ve böbrek fonksiyonları bozulur. Gb3 birikimi glomerüllerde (özellikle podositlerde görülmekle birlikte endotelde, mezenşiyal ve paryetal epitel hücrelerinde de olabilir), distal tübüler hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde olur. Fabry'de görülen proteinüri hastalığın podositleri tutma eğilimiyle açıklanabilir. Örneğin Fabry hastalığı olan çocuklarda podositlerde Gb3 birikimi yaşla birlikte artar ve bu birikim arttıkça proteinüride de artış

gözlenir (34). Buna ek olarak Fabry hastalarında idrarda podosit kaybı (podositüri) vardır. Hastalığın ciddiyeti podositüri ile korelasyon gösterir. Bu yüzden podosit kaybının Fabry nefropatisinin gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Fabry hastalarında renal sinus kisti de gelişebilir ancak bunun patofizyolojisi bilinmemektedir (35).

2.4.3.2. Renal Patoloji

Böbrek biyopsisi yapıldıktan sonra ışık mikroskopisi ve elektron mikroskopisinden elde edilen bulgular Fabry hastalığı için karakteristiktir. İmmunfloresan boyamanın ise tanıda yeri yoktur.

Işık mikroskopisinde viseral glomerüller epitelyal hücrelerde (podositlerde) ve distal tübüler epitelyal hücrelerde vakuolizasyon görülür (7). Bu bulgunun en fazla glikolipid akümülyasyonunun görüldüğü glomerüller epitelyal hücrelerde (podositlerde) ve distal tübüler epitelyal hücrelerde görülmesi bu hücrelerdeki akümülyasyon varlığı ile uyumludur. Daha küçük birikimlerin olduğu mezenseyum, glomerüller endotelyum, proksimal tübül ve peritübüler arter ve kapillerdeki değişiklikler ise genelde ışık mikroskopide görülmezler. Renal arter ve arteriollerin düz kas hücrelerinde Gb3 birikimine bağlı dejeneratif değişiklikler görülür. Bu dejeneratif değişikliklerin Fabry hastalığındaki renal tutulumun son evrelerinde karakteristik olarak görülen glomerüloskleroz ve intersitisyel fibrozisten sorumlu olduğu düşünülmektedir (36,37).

Elektron mikroskopisinde Gb3 birikimi primer olarak sekonder lizozomlarda görülür. Sekonder lizozomlarda biriken lameller osmofilik inklüzyonlara miyeloid veya zebra cisimcikleri denir. Nadir de olsa başka bölgelerde de görülebilir (38). Bu inklüzyon cisimcikleri glikolipid depo hastalıklarında da sıklıkla görülürler (39).

Böbrek biyopsisinden elde edilen yapısal bulgular karakteristiktir ve çoğunlukla tanı konulmasına yardımcı olur. Ancak biyopside saptanan lameller inklüzyonlar silikozis gibi hastalıklarda veya klorokin, hidrosiklorokin, klorfentermin, klorsiklizin, imipramin, klomipramin ve gentamisin gibi katyonik amfilik ilaçların kullanımıyla da görülür. Bu durumlarda genelde inklüzyonların bulunduğu bölgeler ayırıcı tanıda yardımcı olur. Örneğin gentamisin kullanımından sonra oluşan lameller inklüzyonlar proksimal tübüllerde görülürken, Fabry hastalığında genelde podositler ve distal tübüllerde birikim olur (40-43).

İlerlemiş hastalıkta fokal segmental ve global glomerüloskleroz, tübülointersitisyel fibrozis, inflamasyon, C3 ve immüoglobülin M içeren mezenşiyal birikimler gibi nonspesifik bulgular görülebilir (36). Tanısal olmamakla birlikte köpük hücreleri de Fabry hastalığında görülebilir. Köpük hücreleri lipid birikiminin podositlerde olduğu lizozomal depo hastalıklarında ve lipidin primer olarak makrofajlarda biriktiği proteinürik durumlarda da görülebilir (44).

Özet olarak alfa GLA geni aktivitesinin hiç saptanamadığı hastalarda renal Gb3 birikimini fazladır ve böbrekler alfa GLA geni aktivitesi saptananan hastalara göre böbrek fonksiyonları daha kötüdür.

Renal manifestasyonlar erkek hastaların %50'sinde ve kadın hastaların %20'sinde görülür. Renal tutulumun en sık görülme şekli proteinüri ve bunu izleyen renal yetersizlik ve sıklıkla hipertansiyondur. Sık olmamakla birlikte hastalarda poliüri, polidipsi olabilir. Bazı hastalarda görüntüleme sırasında renal sinüs kistleri saptanabilir (7).

Proteinüri tübüler veya glomerüler kaynaklı olabilir. NIH'in yaptığı uzun dönem bir çalışmada renal hastalığı olan 78 erkek hastanın 66'sında (%85) proteinüri saptanmıştır. Bu çalışmada proteinüri protein ekskresyonunun >200 mg/gün olması şeklinde tanımlanmıştır. Çalışmada proteinürinin başlangıç yaşı ortalama 34 bulunmuştur (14-55 yaş arası) (7). Nefrotik düzeyde proteinüri sık görülmez. Renal hastalığı olanların yaklaşık %18'inde görülür ve bunların ¼'ünde nefrotik sendrom gelişir. Ancak progresif böbrek yetmezliği olan hastaların % 80'inde nefrotik düzeyde proteinüri vardır. Erkek hastalarda proteinüri derecesi arttıkça böbrek fonksiyonlarında bozulma hızı da artar. Kadın hastalarda proteinürinin böbrek fonksiyonlarındaki bozulmaya olan etkisi çok daha azdır (45,46). Proteinürinin 24 saatte 1 gramı aştığı erkek hastalarda enzim replasman tedavisine rağmen glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azalmaya devam eder (47).

Tedavi edilmemiş Fabry hastalarında zamanla kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişir ve tipik olarak son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerler. NIH'in yaptığı bir çalışmada saptanan verilere göre hastaların %48'inde KBH gelişmiştir. (Bu çalışmada KBH serum kreatinin konsantrasyonunun ≥ 1.5 mg/dl olması şeklinde tanımlanmıştır.) Ortalama KBH gelişme yaşı 42'dir. Enzim aktivitesi düştükçe KBH gelişme yaşı da düşmektedir. Hastaların toplamda 24 tanesi ve 55 yaşına kadar yaşayan hastaların

hepsinde SDBH gelişmiştir. KBH saptandıktan sonra ortalama 4 yıl içinde SDBH (1-13 yıl arasında değişmektedir.) gelişmektedir. KBH bir kere geliştikten sonra SDBH gelişme hızı yaşa göre farklılık göstermemektedir. Kadınlarda kafa karıştırıcı gözlemler olmasına rağmen erkeklerde proteinüri varlığının SDBH progresyonu hızlandırdığı açıktır (7). Gözlemsel bir çalışmada renin anjiyotensin sisteminin bloke edilerek proteinürinin azaltılmasının GFH'yı stabilize edebileceği bulunmuştur. Ancak bu bulguyu doğrulamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (36).

Fabry hastalığının renal tutulumunda hastalarda poliüri ve polidipsi de görülebilir. Bu durum distal tübüllerin etkilenmesinden dolayı konsantrasyon kabiliyetinin azalmasına bağlıdır. Proksimal tübüllerde Gb3 birikimi nadir de olsa Fankoni sendromuna yol açarak proksimal renal tübüler asidoza neden olabilir (48-50).

Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında Fabry hastalarında renal sinus kistlerinin ve parapelvik kistlerin prevalansı artmıştır. Yapılan bir çalışmada 24 Fabry hastası ile 19 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış Fabry hastalarında renal sinus kisti %50 iken sağlıklı grupta %7 bulunmuştur. Buna dayanarak görüntüleme multiple renal sinus kisti saptanan hastalarda Fabry hastalığı olma olasılığı yükselir (51).

NIH'in yaptığı çalışmada 105 hastanın %30'unda hipertansiyon geliştiği saptanmıştır. Bu hastaların da yarısından fazlasında kan basıncı artışı KBH'nın başlamasından sonra oluşmuştur (7).

2.5. Tanı

2.5.1. Başlangıç Değerlendirmesi

Hastadan ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve sistem muayeneleri yapılmalıdır. Klinik semptomlar ve bulgular sorgulanmalıdır. Hastalarda nöropatik ağrı, sıcak intoleransı (egzersiz intoleransı veya yaz aylarında dışarı çıkma isteğinin azalması şeklinde görülebilir.), terlemenin, gözyaşının, tükürüğün azalması, diyare, abdominal ağrı, anjiyokeratomalar ve köpüklü idrar görülebilir. İskemik atak, iskemik strok ve miyokardiyal hastalık öyküleri sorulmalıdır. Akrabalarında açıklanamayan nörolojik hastalık, böbrek yetmezliği veya kalp yetmezliği olup olmadığı sorulmalıdır. NIH'in yaptığı çalışmada aile hikâyesiyle %46 hastada tanı konulabildiği gösterilmiştir. Dikkatli bir fizik muayene yaparak anjiokeratomalar, telenjektaziler, hipo veya anhidroz

olup olmaması, korneal opasiteler, ödem, lenfödem ve anormal kardiyak muayene bulguları olup olmadığı saptanmalıdır. Renal sediment incelenmeli renal fonksiyonlar ölçülmelidir. Proteinüri açısından değerlendirme yapılmalıdır. Sol ventrikül hipertrofisi ve iletim defektlerini saptamak için elektrokardiyogram yapılmalıdır. Kadınlarda sol ventrikül hipertrofisi olmayabilir ve Fabry hastalığına özgü fibrotik lezyonları saptamak için manyetik rezonans görüntüleme yapmak gerekebilir (14,22,49,52,53).

2.5.2. Fabry Hastalığı Tanısında Kullanılan Testler

Fabry hastalığının tanısı biyokimyasal, moleküler genetik testler, aile öyküsü ve kardiyak ve renal biyopsilerde Fabry hastalığına özgün bulguların bulunmasıyla konulur.

2.5.2.1 Alfa GLA aktivitesinin Ölçümü

Klinik değerlendirme yapıldıktan sonra alfa GLA aktivitesinin ölçümü erkek hastalarda tanı koymak için yapılacak ilk laboratuvar testtir. Alfa GLA aktivitesi lökositlerden, plazmadan, fibroblastlardan veya kuru kan örneklerinden ölçülebilir. Alfa GLA aktivitesinin ölçümünün spesivitesi ve sensivitesi erkeklerde %1002'lere yakındır kadın taşıyıcılarda ise bu oran <%50'dir. Alfa GLA aktivitesinin ölçümünün plazmadan yapılması lökositlerden yapılmasına kıyasla daha az sensitiftir (56). Şu anki bilgilerimize göre SDBH olması veya hastanın diyalize giriyor olması enzim ölçümlerini etkilememektedir. Enzim seviyesi test edilen populasyonun özelliklerine göre değişebilmektedir (7).

2.5.2.2. Genetik Test

Alfa GLA mutasyon analizi erkek ve kadınlarda Fabry hastalığının tanısını koymak için altın standarttır. Rutin gen analizi alfa GLA aktivitesi anormal olan erkek ve kadınlarda >%97 oranında genetik sorunu saptayabilmektedir. Mutasyonların az bir kısmı rutin analiz ile saptanamaz ve bunların saptanabilmesi için gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi gibi ek prosedürlere ihtiyaç duyulur. Fabry hastalığında etkilenen bireyin tüm ailesine genotipleme yapılması önerilir (57).

2.5.2.3. Globotriasileramid ve Globotriasilsfingozin Seviyelerinin Ölçümü

Globotriasileramid ve Globotriasilsfingozin seviyeleri Fabry hastalarının plazmalarında ve idrarlarında saptanabilir. Bu maddelerin seviyeleri hastalık tanısı koymada ve hastalık aktivitesini takip etmede potansiyel olarak yararları olabilir (57,58). Ancak halen hastalığın tanısının koyulması ve aktivitesinin izlenmesindeki rolleri kesin olmadığı için bu maddelerin rutin ölçümü yapılmamaktadır (59).

2.5.2.4. Doku Biyopsisi

Deri biyopsisi ya da çok nadir olarak doku fibroblast kültürü tanı koymada yardımcı olsa da biyopsi genellikle diğer tanısal yöntemlerle tanı konulamadığında yapılır. Deri biyopsisi göreceli olarak diğer biyopsi türlerine göre non invazivdir. Deri biyopsisinde karakteristik glikolipid birikimleri görülebilir fakat bu biyopsi türü diğer organ tutulumlarının tanısını koydurmaz (13). Böbrek biyopsisi de tanı koymaya yardımcı olur. Çoğu zaman proteinüri veya azalmış böbrek fonksiyonunun etiyojisi araştırılırken yapılan böbrek biyopsisi ile Fabry tanısı konulur (60). Endomiyokardiyal biyopsiler özellikle kardiyak varyantın sık görüldüğü bölgelerdeki merkezlerde rutin olarak yapılmaktadır (61). Özellikle önemi bilinmeyen ve yeni tanımlanmış alfa GLA varyantları saptandığında renal ve kardiyak biyopsi Fabry hastalığının tanısını koymak için yapılmalıdır (54,55).

2.5.3. Erkeklerde Tanıyı Doğrulamak

Fabry hastalığından şüphelenilen tüm erkeklerde başlangıç tanı testi olarak lökosit alfa GLA aktivitesi ölçülür (52). Hastalığın genetik varyantını saptamak için mutasyon analizi yapılmalıdır.

Alfa GLA aktivitesi <3 olan tüm erkeklerde klasik Fabry hastalığı tanısı konulur. Bundan sonra genetik test yapılmalıdır. Genetik test tanıyı güçlendirir, hastanın ailesine genetik danışmanlık verilebilir ve hastanın tedaviye uyumunu arttırabilir.

Alfa GLA aktivitesi %3-35 saptanan erkeklerde hemizigotluk ve atipik varyantlar olabilir. Bu durumda alfa GLA geninde hastalığa neden olabilecek genetik mutasyon testi yapılmalıdır. Genetik mutasyon saptanamasa bile Fabry hastalığı ekarte

edilemez. Bu tip bir hastada henüz önemi bilinmeyen bir varyant saptanmış olabilir. Bu yüzden bu hastalara böbrek gibi etkilenen organ veya dokudan biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi materyalinin spektroskopik incelenmesinde Gb3 birikimini gösterecek bulguların saptanması tanının koyulmasına yardımcı olur. Alfa GLA aktivitesi >%35 olan erkeklerde Fabry hastalığı tanısı dışlanır (54,55).

2.5.4. Kadınlarda Tanıyı Doğrulamak

Fabry hastalığından şüphelenilen tüm kadın hastalarda alfa GLA geninin genetik mutasyon analizi yapılmalıdır (52). Heterozigot kadın hastalarda alfa GLA aktivitesinin ölçümünü yapmak güvenilir değildir çünkü heterozigotlarda değişken ölçüde alfa GLA aktivitesi bulunabilir ve bu seviyeler sağlıklı insanlardaki seviyelere benzer çıkabilir. Bu durumda sağlıklı karar verilemez. Bu yüzden kadınlarda Fabry hastalığı tanısı koyabilmek için genetik test yapmak mutlaka gereklidir. Eğer hastalığa neden olabilecek mutasyon saptanamazsa Fabry hastalığı tanısı dışlanamaz. Bu tip bir hastada henüz önemi bilinmeyen bir varyant saptanmış olabilir. Bu yüzden bu hastalara etkilenen böbrek gibi organ veya dokudan biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi materyalinin spektroskopik incelenmesinde Gb3 birikimini gösterecek bulguların saptanması tanının koyulmasına yardımcı olur (54,55).

2.6. Hastalığın izlemi

Fabry hastalığı tanısı konulduktan sonra multidisipliner yaklaşımla hasta takip altında tutulmalıdır. Hasta düzenli olarak nefroloji, kardiyoloji ve nöroloji kontrolüne gitmelidir. Klinik olarak gereklilik halinde ise dermatoloji, oftalmoloji ve psikiyatri kontrolleri yapılmalıdır. Fabry hastalarına yıllık klinik semptom ve bulgu takibi yapılmalıdır. Yıllık takiplerinde ayrıca rutin hematoloji ve biyokimyasal parametrelerine bakılmalı, ürinanaliz yapılmalı, proteinüri değerlendirilmeli ve glomerüler filtrasyon hızı hesaplanmalıdır. En az 2 yılda bir kardiyak anomalileri değerlendirmek için ekokardiyografi ve elektrokardiyografi yapılmalıdır. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden miyokardiyal fibroz gelişebilecek kadın hastalarda kardiyak MRI çekilmelidir. Asemptomatik kadın taşıyıcıların bazal değerlendirilmeleri

olmalı ve her 3-5 yılda tekrar değerlendirilmelidirler. Değerlendirilme sıklığı yaşla birlikte artmalıdır (52,62).

2.7. Tedavi

Fabry hastalığının tedavisi öncelikle eksikliği olan enzimin (alfa GLA) yerine koyulmasıyla olur. Tüm klasik Fabry hastaları tanı koyulur koyulmaz hangi klinik manifestasyonun hakim olduğuna bakılmaksızın enzim replasman tedavisi almalıdır. Kadın taşıyıcılar ve atipik hastalığı olan erkekler ise klinik belirtiler (örn: renal, nörolojik, kardiyovasküler) varlığında enzim replasman tedavisi almalıdır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da enzim replasman tedavisi önerilir çünkü bu yaklaşımla Fabry hastalığının kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonları azaltılmış olur.

Enzim replasman tedavisinde iki çeşit GLA kullanılabilir. Bunlardan birincisi agalsidaz alfa (genetik mühendislikle insan hücresinden üretilir.) ikincisi ise agalsidaz betadır (Çin hamster over hücrelerinden üretilir). İki ajan her ne kadar direk olarak karşılaştırılmamış olsa da etkinlikleri benzer görülmektedir (63-65). Enzim replasman tedavisi ile klinik olayların ciddiyeti azaltılır (örn: renal yetmezlik, kardiyak olaylar, strok ve ölüm) (66,67).

Yapılan çalışmalarda agalsidaz alfanın 40 dakikada, agalsidaz betanın ise 2-2,5 saatte verilmesi uygun bulunmuştur. Bu hızlarda yapılan replasmanda infüzyon reaksiyonu gelişme hızı düşüktür. Yine de infüzyon reaksiyonu gelişebileceği için hastalara tedaviden 30 dk önce asetaminofen (650 mg) gibi bir antipiretik verilebilir (68,69).

Tedavinin başka bir etkisi olarak serokonversiyon gelişebilir. Yapılan çalışmalarda hastaların %64-88'inde agalsidaz alfa ve agalsidaz betaya karşı antikorlar geliştiği saptanmıştır. Ancak bu çalışmaların hiç birinde serokonversiyon gelişmesi tedavinin sürdürülebilirliğini ve klinik sonuçları etkilememiştir (66,70,71).

Tedavinin evde verilip verilemeyeceğiyle ilgili Hollanda'da yapılan bir çalışmada 30 Fabry hastasında evde yapılan infüzyonların güvenilirliği ve uygulanabilirliği araştırılmıştır. Hastalar agalsidaz alfa veya beta ile tedavi edilmiştir. Tedavi dozu 0,2 mg/kg'dır. Hastalar tedavilerini alırken medikal personel gözetimi yapılmamıştır. 1400'den fazla infüzyon incelendiğinde sadece 6 hastada yan etki

gelişmiştir. Gelişen yan etkiler ateş veya döküntü şeklinde gelişmiş olup hipotansiyon ve anafilaktoid reaksiyon rapor edilmemiştir. Yan etki gelişen hastalar tedavilerine deksametazone premedikasyonu ile devam edebilmiş ve başka yan etki gelişmemiştir. Ancak çalışmadaki yan etkilerin düşük olması kullanılan ilaç dozunun düşük olmasına bağlı olabilir. Eski çalışmalarda kullanılan doz 1mg/kg iken bu çalışmada 0,2 mg/kg dozunda ilaç uygulanmıştır. Evde verilen tedavi uygun bir çözüm gibi görünse de uygun hasta seçimi ve bu tedavinin ne kadar güvenli olduğuna dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (72).

Tedavi alan hastalarda düzenli takip yapılmalıdır. Takibin zamanlaması hastalığın manifestasyonları, ciddiyeti ve tedavinin yan etkileri göz önünde bulunarak yapılmalıdır. Profilaktik olarak tedavi başlanana hastalara her 6-12 ayda bir klinik muayene, rutin biyokimya ve tam kan sayımı tetkikleri yapılmalıdır. Renal hastalığı olan hastalarda her 3-6 ayda bir GFH hesaplanmalı ve idrarda protein oranına bakılmalıdır. Kardiyak hastalığı olan hastalar 6-12 ayda bir elektrokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Buna ek olarak yıllık ekokardiyografi ile değerlendirilmelidirler (62).

2.8. Tedavinin Sonlandırılması

Avrupa Fabry çalışma grubu tedavinin sonlandırılmasıyla ilgili şu önerilerde bulunmuştur:

1. Takiplere düzenli gelmemek
2. Profilaksiye yanıt vermeyen yaşamı tehdit edici veya ciddi infüzyon reaksiyonları (Örn: anafilaksi)
3. Son dönem Fabry hastalığı veya başka komorbiditelerin varlığı ile birlikte yaşam beklentisinin <1 yıl olması
4. Herhangi bir nedene bağlı olarak ciddi kognitif fonksiyon bozukluğu
5. Tedavinin >%50 den fazlasına uyum göstermemek.
6. Renal transplantasyon ihtimali bulunmayan son dönem böbrek yetmezliği ile birlikte evre 4 kalp yetmezliği birlikteliği
7. Enzim replasman tedavisi (ERT) başlanma nedeni nöropatik ağrı olup tüm destek tedavisine rağmen 1 yıl boyunca tedaviye yanıt almamak (73).

2.9. Etkinlik Çalışmaları

2.9.1. Uluslararası Sağlık Enstitüsü (NIH) Çalışması

NIH tarafından yapılan bir çalışmada 26 erkek hastaya alfa galaktozidaz tedavisi veya plasebo verilmiştir. Tedavi 24 hafta boyunca 2 haftada bir olacak şekilde toplam 12 dozda infüzyon yoluyla verilmiştir. Alfa galaktozidaz tedavisinin anlamlı şekilde nöropatik ağrıyı, plazma ve idrar Gb3 seviyelerini azalttığı saptanmıştır. Çalışmada bunun yanında inulin klirensi kullanılarak GFH ölçülmüş, proteinüri için 24 saatlik idrar toplanmış, tedavinin başlangıcı ve bitiminde böbrek biyopsisi alınmıştır. Alfa galaktozidazla ilgili şu etkiler bulunmuştur:

1. Mezenşiyal genişlemesi olan glomerül sayısı alfa galaktozidazla azalmış, plasebodaysa artış göstermiştir.
2. Segmental ve global sklerozu olan glomerül sayısındaki farklılıklar anlamlı değildir.
3. İnülin klirensindeki azalma alfa galaktozidazla daha azken plaseboda daha çoktur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.
4. Proteinüriye ERT' nin etkisi bulunamamıştır.

6 aylık müdahale döneminden sonra hastaların 25'ine 4 yıl boyunca alfa galaktozidaz tedavisi başlanmıştır. GFH'sı 60 ve üzeri olan hastalarda renal fonksiyonlar stabil olarak korunurken GFH'sı 60 ın altında olan hastalarda renal fonksiyonlarda azalma olmuştur. Renal fonksiyonlarda azalma olan hastalarda alfa galaktozidaz dozu arttırılmış ve 24 ay sonra tekrar değerlendirildiğinde GFH'daki azalma oranı 8 ml/dk/1,73 m² den 3,3 ml/dk/1,73 m² ye düşmüştür (66,74,75).

2.9.2. Uluslararası Fabry Hastalığı Çalışması

Uluslararası Fabry hastalığı çalışmasında 2'si kadın olmak üzere 58 hastaya 1mg/kg agalsidaz beta veya plasebo verilmiştir. Tedavi 20 hafta boyunca 2 haftada bir olacak şekilde verilmiştir. Agalsidaz beta tedavisi renal endotel hücrelerde Gb3 birikimini anlamlı oranda azaltmıştır. Buna ek olarak kalp ve cilt dokusundaki birikimin de azaldığı görülmüştür. Buna karşılık agalsidaz betanın renal fonksiyon ve ağrı üzerine etkisiz bulunmuştur.

20 hafta sonra tüm hastalara agalsidaz beta başlanmıştır ve 6 ay boyunca tedavi verilmiştir. 6 ayın sonunda böbrek biyopsileri tekrarlanmıştır. Bu biyopsiler sonucunda ERT ile endotelial hücreler, mezenşiyal hücreler ve intersitisyel hücrelerden Gb3 birikiminin temizlendiği görülmüştür. Podositler, distal tübüler epitelyal hücreler ve arteriyel düz kas hücrelerinde ise anlamlı bir etki saptanmamıştır.

Çalışmadaki hastalar 4 yıl daha izlenmiş hastalardan 6'sında renal hastalığın ilerlediği saptanmıştır. Renal fonksiyonları bozulan hastaların hepsinin 40 yaş üstü, çalışma başlangıcında 2gr'dan fazla proteinürileri ve %50'den fazla glomerüler sklerozu olan hastalar olduğu gözlenmiştir. Diğer 52 hastada renal fonksiyon stabil kalmıştır.

10 yıl sonra ise 58 hastanın 52'siyle ilgili data mevcuttur. Hastaların %94'ü hayatta kalmış ve %19'unda tedavi sürecinde ciddi bir klinik olay gelişmiştir. (Kronik diyaliz ihtiyacı, böbrek transplantı, miyokardiyal infarktüs, konjestif kalp yetmezliği, strok veya ölüm) Hastaların genel verilerine bakıldığında ise renal tutulumu az olan veya olmayan ve tedaviye genç yaşta başlayan hastaların tedaviden en çok fayda sağladığı görülmüştür (47,769,70,76,77).

2.9.3. Fabry Hastalığı Klinik Deneme Çalışma Grubunun Çalışması

Bu çalışmada hafif veya orta düzey böbrek hastalığı olan 82 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara agalsidaz beta veya plasebo verilmiştir. Tedavi 35 hafta boyunca 2 haftada bir olacak şekilde verilmiştir. Hastalarda birincil olarak renal, kardiyak, serebrovasküler olay veya ölüm insidansına bakılmıştır. Çalışmada şu sonuçlara varılmıştır:

1. Plasebo alan hastaların 31 tanesinin 13'ünde majör klinik olay gelişirken agalsidaz beta alan 51 hastanın 14 tanesinde majör klinik olay gelişmiştir.
2. Majör klinik olay gelişen hastaların büyük çoğunluğunda kreatinin konsantrasyonunda artış gözlenmiştir.
3. Agalsidaz beta tedavisi eGFH'sı 55 ve üzerinde olan hastalarda daha iyi sonuçlar vermiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (71).

2.9.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı Olanlarda Yapılan Çalışmalar

Bu konuda veriler kısıtlı olsa da eldeki verilere bakıldığında diyalize giren Fabry hastalarının tedaviden fayda görebileceği düşünülmektedir. Örneğin 9 diyaliz hastasını kapsayan bir çalışmada (6 hemodiyaliz ve 3 periton diyalizi) 2 yıl boyunca hastalara 2 haftada bir 1mg/kg dozda agalsidaz beta tedavisi verilmiştir. Çalışma sonucunda ise şu bulgulara ulaşılmıştır:

1. Sol ventrikül kitle indeksi artışı ERT alan hastalarda yarı yarıya azalmıştır.
2. Isı intoleransı, gastrointestinal semptomlar, karın ağrısı, ağrı kesici kullanım sıklığı hastaların çoğunda azalmıştır (78).

Yapılan başka bir çalışmada ise 3 tane böbrek transplant alıcısı hasta agalsidaz alfa ile 18 ay tedavi edilmiş ve hastaların üçünde ağrının azaldığı, ikisinde kardiyak morfolojik anormallikte düzelme olduğu ve hiç yan etki saptanmadığı rapor edilmiştir (79).

2.10. Enzim Replasman Tedavisine Alternatif Tedaviler

Migalastat hidroklorik asit alfa galaktozidazın mutant formlarına bağlanan oral yoldan alınan farmakolojik bir ajandır. Pre klinik çalışmalarda migalastatın alfa galaktozidaz aktivitesini artırdığı ve Gb3 birikimini azalttığı gösterilmiştir. Avrupada Fabry hastalığının birinci basamak tedavisinde uygun mutasyon varlığında onay almıştır (80).

Yapılan bir çalışmada ERT tedavisi altında olmayan 67 Fabry hastasına migalastat veya plasebo başlanmıştır. Hastalar 6 ay boyunca gün aşırı olarak tedavilerini almıştır. Bunun ardından tüm hastalara 18 ay boyunca migalastat verilmiştir. Migalastat başlanan hastaların hepsinde uygun mutasyon bulunmaktadır. Bu mutasyon uygunluğu çalışma başlangıcında saptanarak hastalar çalışmaya bu kriteri karşılıyorsa dâhil edilmiştir. Ancak daha katı bir tekrar testi yapıldığında 67 hastanın yalnızca 50'sinde uygun mutasyon olduğu saptanmıştır. Bu tekrar testi ancak çalışma başladıktan sonra kullanılabilir olduğundan çalışmada 67 hasta tedavi almıştır. 6 ayın sonunda primer araştırma noktası olan Gb3 inklüzyonlarının en az >%50 azalması her iki grupta da benzer bulunmuştur. Migalastat başlanması için uygun mutasyonu saptanan 50 hastada yapılan sekonder analizde ise daha umut verici sonuçlar elde edilmiştir:

1. 6 ayın sonunda bu hastalarda Gb3 düzeyi daha az saptanmıştır. Mutasyon uygun olmayanlarda ise değişiklik saptanmamıştır.
2. Her 2 grupta da GFH'da 6 ayın sonunda anlamlı değişiklik olmamıştır.
3. Migalastat alan hastalarda sol ventriküler kitle indeksinde bazal seviyeye göre anlamlı artış olmamıştır.

Migalastat tedavisi potansiyel olarak umut verici olsa da uzun süreli tedavi etkinliği açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (81).

2.11. Transplantasyon

Fabry hastalığından dolayı son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda transplantasyon önerilmiştir. Transplante böbreğin metabolik defekti çözebileceği öne sürülmüştür. Ancak böbrek transplantasyonunun herhangi bir klinik manifestasyonda düzelmeye neden olduğuyla ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (82).

2.12. Prognoz

Fabry hastalığında hastalar diyaliz tedavisinin uygulanmaya başlanmasından önce dördüncü dekata kadar yaşarken diyaliz tedavisiyle birlikte yaşam süresi beşinci dekata kadar yükselmiştir. Ortalama yaşam süresi 50 yıldır çok az hasta 60 yaşını geçebilir. Ölümünün çoğu kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklıdır. Bunun yanında renal yetmezlik, sepsis ve intihar kaynaklı ölümler de rapor edilmiştir (7,13).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışmaya 2017-2018 yılları arasında; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Özel Diyaliz Merkezi, Van Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Erciş, Muradiye, Bahçesaray, Gevaş, Başkale ve Çatak Devlet Hastanelerinin diyaliz merkezlerinde diyalize giren 18-86 yaş arası hastalar dâhil edilmiştir. Çalışma için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmayla ilgili hastalardan aydınlatılmış onam formları alınmıştır.

3.2. Klinik Bilgi ve Aile Özellikleri

Çalışmaya katılan hastaların hepsi rutin diyaliz hastalarıdır. Hastaların Fabry hastalığı ile ilişkili olabilecek semptomları ve ailede Fabry hastalığı olup olmadığı sorgulanmıştır.

3.3. Laboratuvar İncemeleri: Kan Örneklerinin Toplanması ve Genetik İncelemenin Yapılması

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 -20⁰C'de saklanmıştır.

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

3.4. PCR

Tabloda gösterilen protokole uygun olarak her bir örnek için 7 PCR hazırlanmıştır.

Tablo 2. PCR Protokolü

İçerik	Reaksiyon başına miktar (µl)
dH ₂ 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

Polimeraz zincir reaksiyonu için termal döngü protokolü tabloda gösterilmektedir.

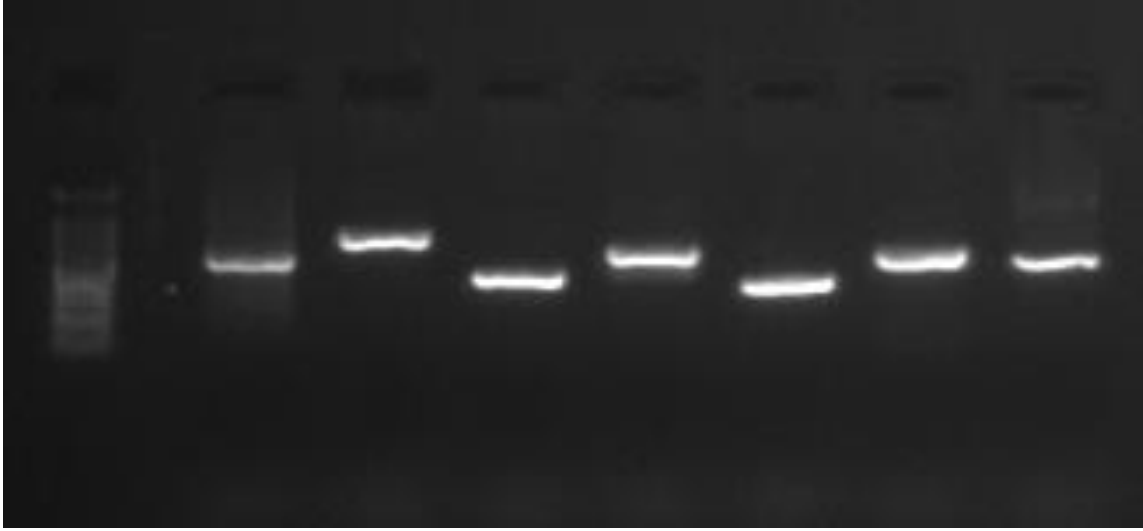
Tablo 3. Termal döngü protokolü

Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	10:00	1
95	00:45	
60	00:45	35
72	00:45	
72	10:00	1
4	∞	1

Polimeraz zincir reaksiyonu sonucunda ürün elde edilip edilemediği %2'lik agaroz jel elektroforezi kullanılarak kontrol edilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin bant uzunlukları tabloda gösterilmektedir:

Tablo 4. PCR ürünlerinin bant uzunlukları

Ekzon	1	2	3	4	5	6
Bant Uzunluğu	401	709	427	630	375	559



Şekil 1. 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.

3.5. Sekanslama

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

Tablo 5. Pürifikasyon aşamasından sonra PCR ürünlerinin sekanslaması

Bileşen	Reaksiyon başına miktar (µl)
dH ₂ 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.

PCR ürünleri için termal döngü protokolü tabloda gösterildiği gibidir:

Tablo 6. Sekans reaksiyonlarından sonra termal döngü protokolü

Sıcaklık (⁰ 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.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda Fabry hastalığı açısından pozitif vaka olmadığından dolayı istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 301 diyaliz hastası Fabry hastalığı açısından taranmıştır. Hastaların yaş ortalaması 52.71 ± 15.51 (min-maks, 18-86 yaş) olarak saptandı. Bu hastaların 156'sı (%51.8) erkek, 145'i (%48.2) kadın hastaydı. Hastaların demografik özellikleri tablo 7 ve tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet açısından dağılımı

	n	%
Erkek	156	51.8
Kadın	145	48.2
Toplam	301	100

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaş aralıkları

n	Ortalama\pm ss	Medyan	Min-Maks
301	52.71 ± 15.51	54	18-86

5. TARTIŞMA

Fabry hastalığında hem klasik hem de atipik varyantlarında kronik böbrek hastalığı en belirgin bulgulardan birisidir. Fabry hastalığından kaynaklı ölümlerde de böbrek hastalığının oldukça önemli bir yeri vardır. Enzim replasman tedavisinin zamanında başlanmasıyla birçok klinik manifestasyonda olduğu gibi böbrek hastalığının da gelişmesi birçok vakada önlenebilmektedir. Bu durumun önlenebilir olması Fabry hastalığının taranmasını daha da önemli kılmaktadır. Fabry hastalığının prevalansı görece düşüktür (83).

Dünyada ve Türkiye’de Fabry hastalığının prevalansı ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Fabry hastalığının renal varyantı ilk defa Nakao ve arkadaşları tarafından Japonya’daki Kyushu adasında diyalize giren hastalarda yapılan bir taramada tanımlanmıştır. Bu çalışmada erkeklerde renal varyantın prevalansı %1.2 olarak bulunmuştur (83). Linhorst ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir derlemede toplamda 20 çalışma incelenmiştir. İncelenen çalışmalarda yüksek riskli popülasyonlarda Fabry hastalığının taraması yapılmıştır. Tüm çalışmalarda tarama yöntemi olarak alfa galaktosidaz A aktivitesinin ölçümü kullanılmıştır. Sonrasında genetik test ile doğrulama yapılmıştır. Toplamda diyalize giren hastaları kapsayan 10 çalışmadaki sonuçlara göre diyalize giren erkeklerde Fabry hastalığının prevalansı %0.33 (%0.20-0.47) bulunmuştur. Diyalize giren kadınlarda ise (toplam 6 çalışma) Fabry hastalığının prevalansı %0.10 (%0-%0.19) olarak saptanmıştır (84). Gaspar ve arkadaşlarının İspanya’da yaptığı bir çalışmada hemodiyalize giren 911 hasta hem alfa GLA aktivitesinin ölçümü hem de genetik test yapılarak taranmıştır. 543 erkek hastanın 30 tanesinde alfa GLA aktivitesi azaldığı bulunmuştur. 368 kadının ise 125 tanesinde enzimatik aktivitenin yetersiz olduğu saptanmıştır. Bu 155 hastanın ise 48 tanesinde Fabry hastalığıyla ilişkili DNA bozuklukları saptandı. Mutasyonların dağılımı ise İspanya için bölgesel farklılık göstermiyordu. Toplam prevalans erkeklerde %0.55 ve kadınlarda %0.54 olarak bulunmuştur (85). Litvanya’da 2005 yılında Maslauskiene ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 42 hemodiyaliz merkezinde 536 erkek hasta alfa GLA düzeyi ölçülerek taranmış ve hiçbir hasta saptanmamıştır (86). Avusturyada Kotanko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada alfa GLA düzeyi ölçülerek toplamda 55 hemodiyaliz merkezinde 2480 hastada tarama yapılmıştır. Bu çalışmada serum alfa

GLA düzeyi düşük çıkan hastalar genetik test ile doğrulanmıştır. Tüm çalışma popülasyonunda prevalans %0.161 olarak saptanmıştır (87). Fabry hastalığında aile taramasının önemiyle ilgili bir çalışma Brezilyada Silva ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 2583 erkek hemodiyaliz hastası Fabry hastalığı açısından taranmıştır. 72 erkekte düşük enzim aktivitesi tespit edilmiştir. Yapılan genetik analizde alfa GLA mutasyonu olan 3 hasta saptanmıştır. Hastalığın prevalansı %0.12 olarak saptanmıştır. Hastalara yapılan aile taramasında 23 aile üyesinde aynı mutasyon saptanmıştır. Bu çalışma indeks vakalarda aile taramasının önemini göstermektedir (88). Japonyada Saito ve arkadaşlarının diyaliz hastalarında yaptığı J-FAST çalışmasında 8547 hasta (5408 erkek ve 3139 kadın) taranmıştır. Taramada alfa GLA seviyesi ve aktivitesi kullanılmıştır. 26 hastada test pozitif çıkmıştır. 6 hasta öldüğü için bu hastalara genetik test yapılmamıştır. Geri kalan 20 hastanın 2 tanesinde alfa GLA gen mutasyonu saptanmıştır. Kadınlarda mutasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada prevalans erkeklerde % 0.04 (2/5408) ve kadınlarda % 0 (0/3139) olarak ve tüm hastalarda % 0.02 (2/8547) olarak saptanmıştır (89).

Türkiye geneline baktığımız zaman yapılan ilk prevalans çalışması Kalkan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Kalkan ve arkadaşları Türkiye’de Ege bölgesindeki hemodiyaliz hastalarında Fabry hastalığını taramışlardır. Toplamda 808 hasta taranmıştır. Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 60.61 ± 14.90 ’dır. Tarama yöntemi olarak plazma alfa GLA aktivitesi ölçümü kullanılmıştır. Enzim aktivitesi düşük olan hastalar genetik analiz ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada Fabry hastalığının prevalansı %0.24 olarak bulunmuştur (90). Ankara ve Türkiye genelinde gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada ise toplamda 3985 hasta taranmıştır. Bu çalışmalarda toplam prevalans %0.1 ve 2171 erkek hastada prevalans %0.18 olarak saptanmıştır (91). Okur ve arkadaşlarının Ankarada yaptığı bir çalışmada toplamda 16 diyaliz merkezinde 1136 hasta taranmıştır. Bu çalışmada hastaların 615 (%54.1)’i erkek ve 521 (%45.9) tanesi kadındı. Hastaların ortalama yaşı 56 ± 15.85 yıldır. Bu çalışmada da tarama yöntemi olarak plazma alfa GLA aktivitesi ölçümü kullanılmıştır. Enzim aktivitesi düşük olan hastalar genetik analiz ile doğrulanmıştır. Çalışmanın sonucunda Fabry hastalığının prevalansı tüm diyaliz hastalarında %0.17, erkek diyaliz hastalarında ise %0.32 olarak bulunmuştur (92). Türkiye de yapılan başka bir çalışmada (Türkfab çalışması) Türkmen ve arkadaşları 2014-2016 yılları arasında 6 değişik bölgeden toplamda 10 merkezli bir çalışma

yapmıştır. Çalışmada 313 kronik böbrek hastasında kuru kan örneklerinde alfa GLA aktivitesi ölçülerek tarama yapılmıştır. Bu hastaların hiç biri renal replasman tedavisi almamaktadır. Bu çalışmada ise hastalığın prevalansı %0.95 olarak bulunmuştur (93). Sayılar ve arkadaşlarının Bursa çevresinde yaptığı bir çalışmada 17 diyaliz merkezinde hemodiyalize veya periton diyalizine giren 1527 hastada alfa GLA ölçümü ve genetik test kombine edilerek Fabry hastalığı taranmıştır. 130 hastada alfa GLA seviyesi düşük saptanmış. Alfa GLA genotiplemesiyle 5 erkek hastaya Fabry hastalığı tanısı konulmuştur. Fabry hastalığı prevalansı toplamda %0.3 ve erkeklerde ise %0.6 olarak saptanmıştır (94). Yeniçerioglu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyalize girmeyen fakat 2012 KDIGO kılavuzuna göre KBH hastası olan 1453 hastada tarama yapılmıştır. Hastalara kuru kan örneklerinde alfa GLA aktivitesi ölçümü kullanılmıştır. Enzim aktivitesi düşük olan hastalar genetik analiz ile doğrulanmıştır. Hastaların %77'sinde kreatinin klirensi 60'ın altındaydı. 152 hastada ise enzim aktivitesi düşük saptandı. Bu hastalara yapılan genetik analizde 3 hastada Fabry hastalığı saptandı. Hastalığın prevalansı %0.2 olarak (Erkeklerde %0.4) saptandı (95). Yılmaz ve arkadaşlarının böbrek transplantasyonu olmuş hastalarda yaptığı bir tarama çalışmasında toplamda 1095 hasta çalışmaya alınmış enzim aktivitesi düşük saptanan genetik analizde toplam 5 erkek hasta ve 3 kadın hastada genetik test ile Fabry hastalığı saptanmıştır. Bu çalışmada böbrek transplantasyonu hastalarında Fabry hastalığının göz önünde bulundurulması gerektiği saptanmıştır (96). Lin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tayvan'da KBH hastalarında yapılan bir çalışmada 1012 erkek hastada Fabry hastalığı alfa GLA enzim aktivitesi ölçülerek taranmış ve enzim aktivitesi düşük çıkanlarda genetik test ile doğrulama yapılmıştır. Toplamda 6 hasta saptanmış ve prevalans %0.59 bulunmuştur (97).

Fabry hastalığının saptanması için çeşitli yöntemler kullanılabilir:

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

Bu ölçüm yöntemlerinin içinde en güvenilir sonucu veren ve altın standart olan genetik testir. Alfa GLA mutasyon analizi erkek ve kadınlarda Fabry hastalığının

tanısını koymak için altın standarttır. Rutin gen analizi alfa GLA aktivitesi anormal olan erkek ve kadınlarda >%97 oranında genetik sorunu saptayabilmektedir. Mutasyonların az bir kısmı rutin analiz ile saptanamaz ve bunların saptanabilmesi için gen hedefli delesyon/duplikasyon analizi gibi ek prosedürlere ihtiyaç duyulur (57). Bizim çalışmamızda da hem kadın hem de erkeklerde genetik test kullanılmıştır.

Fabry hastalığı prevalansı daha önceki çalışma örneklerinde de verildiği gibi düşük bir hastalıktır. Bu prevalans düşüklüğü sebebiyle birçok ülke Fabry hastalığını tarama programlarına dâhil etmemektedir. Bizim çalışmamızda 301 diyaliz hastasında tarama yapılmış ancak Fabry hastalığına rastlanmamıştır. Hasta saptanmaması yukarıda bahsedilen çalışmalarla prevalans açısından uyumludur (86). Türkiye genelindeki çalışmalarla karşılaştırdığımızda ise saptanan hasta olmadığı için diğer çalışmalara göre prevalans düşüktür. Çalışmamızda yalnızca Van ili ve çevresindeki ilçelerde toplam 9 diyaliz merkezi çalışmaya dâhil edildiği için hasta sayısı göreceli olarak düşük olabilir. Bu nedenle çalışmamızdaki hasta sayısının artırılarak çalışılan bölgenin genişletilmesi önemli olabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Fabry hastalığının erken teşhis edilmesi önemlidir. Enzim replasman tedavisinin erken başlanması hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır.
- 2- Hastalık genetik geçiş gösterdiğinden dolayı risk altındaki bireylerin taranması ve hasta bireylerde aile taramaları ile hasta akrabaların saptanması önemlidir.
- 3- Hastalığın önemli klinik sonuçlarından birinin KBH ve SDBH olması sebebiyle bu gruptaki hastaların taranması olası Fabry hastalarında enzim replasman tedavisinin başlanması ile yaşam kalitesini yükseltebilir, mortalite ve morbiditeyi azaltabilir.
- 4- Gen analizi ile tarama yapılarak kadın hastalarda da hastalık yüksek doğrulukla saptanabilir.
- 5- Bu tarama çalışmasında Van ili ve ilçelerindeki diyaliz hastalarında Fabry hastalığı tespit edilememiştir. Çalışmanın kısıtlı bir bölgede yapılmış olması bu durumun sebebi olabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5-30.
2. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1797-802.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249-54.
4. Houge G, Skarbøvik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125:1004-6.
5. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276:1163-7.
6. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: A multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:1631-41.
7. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:122-38.
8. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:134-8.
9. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89:44-55.
10. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:3903-7.
11. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:87-92.
12. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry outcome survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:236-42.

13. 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; 38:750-60.
14. Cho ME, Kopp JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:583-93.
15. Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M, et al. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38:351-8.
16. Möhrenschrager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:189-6.
17. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1447-53.
18. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:210-4.
19. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11:790-6.
20. Manara R, Carlier RY, Righetto S, et al. Basilar artery changes in Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38:531-6.
21. Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:261-8.
22. Niemann M, Herrmann S, Hu K, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:592-601.
23. Maron MS, Xin W, Sims KB, et al. Identification of Fabry disease in a tertiary referral cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med* 2018; 131:200.e1-200.e8.
24. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, et al. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:943-51.

25. Wattanasirichaigoon D, Svasti J, Cairns JR, et al. Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:1528-35.
26. Papaxanthos-Roche A, Deminière C, Bauduer F, et al. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertil Steril* 2007; 88:212.e15-8.
27. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:790-9.
28. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:288-93.
29. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324:395-9.
30. Elleder M, Bradová V, Smíd F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417:449-55.
31. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:450-6.
32. Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2399-403.
33. Hagège AA, Caudron E, Damy T, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2011; 97:131-136.
34. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2011; 79:663-70.
35. Fall B, Scott CR, Mauer M, et al. Urinary podocyte loss is increased in patients with Fabry disease and correlates with clinical severity of Fabry nephropathy. *PLoS One* 2016; 11:e0168346-10.

36. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2168-5.
37. Wijburg FA, Bénichou B, Bichet DG, et al. Characterization of early disease status in treatment-naive male paediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS One* 2015; 10:e0124987-10.
38. Askari H, Kaneski CR, Semino-Mora C, et al. Cellular and tissue localization of globotriaosylceramide in Fabry disease. *Virchows Arch* 2007; 451:823-34.
39. Okuda S. Renal involvement in Fabry's disease. *Intern Med* 2000; 39:601-2.
40. Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5:567-83.
41. Houghton DC, Campbell-Boswell MV, Bennett WM, et al. Myeloid bodies in the renal tubules of humans: relationship to gentamicin therapy. *Clin Nephrol* 1978; 10:140-5.
42. Banks DE, Milutinovic J, Desnick RJ, et al. Silicon nephropathy mimicking Fabry's disease. *Am J Nephrol* 1983; 3:279-84.
43. Jao W, Manaligod JR, Gerardo LT, Castillo MM. Myeloid bodies in drug-induced acute tubular necrosis. *J Pathol* 1983; 139:33-40.
44. Farge D, Nadler S, Wolfe LS, et al. Diagnostic value of kidney biopsy in heterozygous Fabry's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:85-8.
45. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, 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; 5:2220-8.
46. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1042-9.
47. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52:353-8.
48. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet* 2015; 52:860-6.

49. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:139-43.
50. Meroni M, Sessa A, Battini G, et al. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol* 1997; 122:178-84.
51. Ries M, Bettis KE, Choyke P, et al. Parapelvic kidney cysts: a distinguishing feature with high prevalence in Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66:978-82.
52. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138:338-46.
53. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, et al. Fabry disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2002; 11:121-46.
54. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52:262-8.
55. Van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab* 2015; 114:242-7.
56. Andrade J, Waters PJ, Singh RS, et al. Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma alpha-galactosidase assay as a screening test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:139-45.
57. Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J* 2005; 19:12-7.
58. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci SA* 2008; 105:2812-7.
59. Young E, Mills K, Morris P, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:51-4.
60. Warnock DG. Fabry disease: diagnosis and management, with emphasis on the renal manifestations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:87-95.
61. Hsu TR, Chang FP, Chu TH, et al. Correlations between endomyocardial biopsies and cardiac manifestations in Taiwanese patients with the Chinese Hotspot IVS4+919G>A Mutation: Data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Mol Sci* 2017 Jan 9;18(1). pii: E119. doi: 10.3390/ijms18010119.

62. Weidemann F, Sommer C, Duning T, et al. Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge. *Am J Med* 2010; 123:658-658.e1-658.e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.022.
63. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:365-70.
64. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001; 68:711-22.
65. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006663-10.
66. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2743-9.
67. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β : data from the Fabry Registry. *J Med Genet* 2016; 53:495-502.
68. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:838-44.
69. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75:65-74.
70. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:9-16.
71. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:77-86.
72. Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, et al. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:355-60.
73. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:36-45.

74. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:345-54.
75. Schiffmann R, Askari H, Timmons M, et al. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1576-83.
76. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62:1933-46.
77. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1547-57.
78. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:120-7.
79. Mignani R, Panichi V, Giudicissi A, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in kidney transplant patients with Fabry disease: a pilot study. *Kidney Int* 2004; 65:1381-5.
80. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:111-7.
81. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375:545-55.
82. Wanner C, Breunig F. Fabry nephropathy and the case for adjunctive renal therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2426-8.
83. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int* 2003;64:801-7.
84. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010;47:217-22.

85. Gaspar P, Herrera J, Rodrigues D. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. *BMC Medical Genetics* 2010;2350:11-9.
86. Maslauskienė R, Bumblytė IA, Sileikiene E. The prevalence of Fabry's disease among male patients on hemodialysis in Lithuania (a screening study). *Medicina (Kaunas)* 2007;43:77-80.
87. Kotanko P, Kramar R, Devrjna D. Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1323-9.
88. Silva CA, Barreto FC, Dos Reis MA. Targeted screening of Fabry disease in male hemodialysis patients in Brazil highlights importance of family screening. *Nephron* 2016;134:221-30.
89. Saito O, Kusano E, Akimoto T. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Japan Fabry disease screening study (J-FAST). *Clin Exp Nephrol* 2016;20:284-93.
90. Kalkan Uçar S, Sozmen E, Duman S, Başçı A, Çoker M. Alpha Galactosidase A activity levels in Turkish male hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2012;16:560-5.
91. Okur I, Biberöglü G, Ezgu F, Tümer L, Hasanoğlu A, Bicik Z, et al. Prevalence of Fabry Disease among hemodialysis patients in Turkey. *Nephrol Dialy Transp* 2013;26:657-62.
92. Okur I, Ezgu F, Biberöglü G, Tümer L, Erten Y, Isitman M, 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;527:42-7.
93. Turkmen K, Güçlü A, Sahin G, Koçyiğit I, 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.
94. Sayilar El, Ayar Y, Yavuz M. Prevalence of Fabry disease among Turkish dialysis patients: Data from hemodialysis centers in Bursa province. *Clin Nephrol* 2016;85:165-72.
95. Yeniçeriöglü Y, Akdam H, Dursun B. Screening Fabry's disease in chronic kidney disease patients not on dialysis: a multicenter study. *Ren Fail* 2017;39:104-11.
96. Yılmaz M, Uçar SK, Aşçı G. Preliminary screening results of Fabry disease in kidney transplantation patients: A single-center study. *Transplant Proc* 2017;49:420-4.

97. Lin CJ, Chien YH, Lai TS, Shih HM. Results of Fabry disease screening in pre-end stage renal disease patients with unknown etiology found through the platform of a chronic kidney disease education program in a Northern Taiwan Medical Center. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:1636-45.



8. ÖZET

VAN BÖLGESİNDEKİ DİYALİZ HASTALARINDA FABRY HASTALIĞI SIKLIĞININ TARANMASI

Amaç: Fabry hastalığı alfa galaktozidaz A (alfa GLA) enzim aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak gelişen X-e bağlı lizozomal depo hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı Van ili ve ilçelerindeki diyaliz hastalarında Fabry hastalığı sıklığını saptamaktır.

Materyal ve metod: Van ili ve ilçelerinde diyaliz tedavisi alan, yaşları 18-86 arasında değişen, toplam 301 kadın ve erkek hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve bu hastalarda genetik test kullanılarak Fabry hastalığı taranmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında diyaliz tedavisi alan toplam 301 hastanın yaş ortalaması 52.71 ± 15.51 (18-86 yaş) olarak saptandı. Bu hastaların 156'sı (%51.8) erkek, 145'i (%48.2) kadın hastaydı. Taranan hastaların hiçbirinde Fabry hastalığı saptanmadı.

Sonuçlar: Literatürde yapılan çalışmalarda Fabry hastalığının prevalansı düşük olarak saptanmaktadır. Bu tarama çalışmasında Van ili ve ilçelerindeki diyaliz hastalarında Fabry hastalığı tespit edilememiştir. Çalışmanın kısıtlı bir bölgede yapılmış olması bu durumun sebebi olabilir.

Anahtar kelimeler: Fabry hastalığı, diyaliz, yetişkin, Van ili, son dönem böbrek hastalığı

9.ABSTRACT

SCREENING THE FREQUENCY OF FABRY DISEASES AMONG DIALYSIS PATIENTS IN VAN PROVINCE

Objective: Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disease due to deficiency in alpha galactosidase A (alfa GLA) enzyme activity. The aim of this study was to determine the prevalence of Fabry disease among dialysis patients in Van province and its districts.

Materials and Methods: A total of 301 female and male patients that are on dialysis treatment in Van province and district, aged 18-86 years, were included in the study and Fabry disease was screened using genetic testing in these patients.

Results: The mean age of the 301 patients who received dialysis treatment was 52.71 ± 15.51 years (range, 18-86 years). Of these, 156 (51.8%) were male and 145 (48.2%) were female. None of the patients were diagnosed with Fabry disease.

Conclusions: Through review of literature, the prevalence of Fabry disease is found to be low. In this screening study, Fabry disease could not be detected in dialysis patients in Van province. This may be due to the fact that the study was conducted in a restricted area.

Key Words: Fabry disease, dialysis, adult, Van province, end-stage renal disease