



T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ NEFROLOJİ BİLİM DALI TARAFINDAN TAKİP EDİLEN FABRY
HASTALARININ DEMOGRAFİK VERİLERİNİN VE ENZİM REPLASMAN
TEDAVİSİNE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülnur KAYA

KONYA-2018



T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ NEFROLOJİ BİLİM DALI TARAFINDAN TAKİP EDİLEN FABRY
HASTALARININ DEMOGRAFİK VERİLERİNİN VE ENZİM REPLASMAN
TEDAVİSİNE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülnur KAYA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zeki TONBUL

KONYA-2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, hekimliğinden çok şey öğrendiğim aynı zamanda tez danışmanlığımı yapan Prof. Dr. Zeki Tonbul'a,

Asistanlarına bir abi samimiyeti ile yaklaşan ve bana tezimin her aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Kültigin Türkmen'e,

Tez çalışmamın istatistikleri konusunda yardımcı olan Mehmet Sinan İyisoy'a,

Hayatım boyunca hep desteklerini hissettiğim, çocukları için fedakarlık yapmaktan asla kaçınmayan sevgili annem ve babam ile kardeşlerime,

Sevgisiyle hep yanımda olan eşime ve canım kızıma teşekkür ederim...

ÖZET

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ NEFROLOJİ BİLİM DALI TARAFINDAN TAKİP EDİLEN FABRY HASTALARININ DEMOGRAFİK VERİLERİNİN VE ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİNE YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. GÜLNUR KAYA

UZMANLIK TEZİ

Amaç: Fabry hastalığı tanısı almış hastaların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi, erkek ve kadın hastaların bulgularının kıyaslanması ve enzim replasman tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya NEÜ Meram Tıp Hastanesi Nefroloji Bilimdalı tarafınca takip edilen 20 Fabry hastası dahil edilmiştir. Hastaların tanı koyulmasından sonraki 1 yıllık takipleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Hastaların %55 'i (n:11) erkek, %45 'i (n:9) kadındı. Ortalama tanı yaşı erkeklerde 29,64 yıl, kadınlarda 35 yıl, semptomların ortalama başlama yaşı, erkeklerde 23,3 yıl, kadınlarda 26,5 yıl idi. Tanı koyulmasında ortalama olarak 6,75 yıllık bir gecikme olduğu görülmüştür. Hastalarda en sık görülen bulgu ve semptomlar yorgunluk (%85), akroparestezi (%80), gastrointestinal sistem yakınmaları (%80), kornea vertisillata(%65), anjiokeratom (%60) ve egzersiz intoleransı (%60) olmuştur. Birinci yılda bakılan kreatinin değeri tanı sırasında bakılan değere göre minimal artmıştı (p=0.005). Tedavi alan hastalarda 6. ayda bakılan kontrol proteinüri değerinde azalma olurken 1. yıl değerinde başlangıca göre artış olduğu saptandı. Fakat bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.14). Hastaların tanı anında Mainz şiddeti skor indeks ortalaması 21,85 (±13,2) iken, birinci yıl kontrollerinde hesaplanan skor ortalamaları 20 (±12,1) bulunmuştur. Tedavi alan hastalarda Mainz şiddeti skor indeksinin azaldığı görülürken (p=0.0006), tedavi almayan hastalarda sabit kaldığı görülmüştür (p=0.77).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda Fabry hastalarında yorgunluk, akroparestezi ve gastrointestinal sistem yakınmalarının en sık semptom ve bulgular olduğu, tanı koyulmasında gecikmeler yaşandığı, enzim replasman tedavisi ile eGFR, kreatinin ve proteinüri değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür. Bunun yanında enzim replasman tedavisi alan hastalarda Mainz şiddet skor indeksinin azaldığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fabry hastalığı, nefroloji, Mainz şiddet skor indeksi

ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE DEMOGRAPHIC FEATURES AND ENZYME REPLACEMENT THERAPY RESPONSE OF THE FABRY PATIENTS FOLLOWED UP BY NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY MERAM SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF NEPHROLOGY

DR. GÜLNUR KAYA

MASTER'S THESIS

Purpose: To evaluate demographic features of patients with Fabry disease, compare the symptoms in male and female patients, and assess treatment response in patients treated with enzyme replacement therapy.

Materials and Methods: Twenty patients who were followed up by Meram School of Medicine Department of Nephrology were included in the study. Their medical records of 1-year follow up after the diagnosis were retrospectively reviewed.

Results: Fifty-five percent (n: 11) of the patients were male, and 45% (n: 9) were female. Mean age at diagnosis was 29,6 in males and 35 in females. Mean age at symptom onset was 23,3 in males and 26,5 in females. Diagnosis was delayed by 6,7 years in average. The most common symptoms and findings were fatigue (85%), acroparesthesia (80%), gastrointestinal complaints (80%), cornea verticillata (65%), angiokeratoma (60%), and exercise intolerance (60%). Creatinine levels obtained at 1 year were found to be increased when compared with baseline levels measured at diagnosis ($p=0,005$). In patients who received treatment, proteinuria levels decreased at six-month follow up but there was an increase at 1 year. However, these changes were not statistically significant ($p=0,14$). Mean Mainz severity score index was 21,8 ($\pm 13,2$) at diagnosis and 20 ($\pm 12,1$) at 1 year follow up. In patients who received treatment, Mainz severity score index improved ($p=0,0006$) whereas it remained stable in untreated patients ($p=0,77$).

Conclusion: The most common symptoms and findings in Fabry patients were fatigue, acroparesthesia, and gastrointestinal complaints. There were considerable diagnostic delays. No significant changes were observed in eGFR, creatinine, and proteinuria levels with enzyme replacement therapy. However, Mainz severity score index improved in treated patients.

Key words: Fabry disease, nephrology, The Mainz Severity Score Index

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
Abstract.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 Tanım.....	1
2.2 Epidemiyoloji.....	2
2.3 Genetik.....	2
2.4 Klinik Tanımlama.....	3
2.4.1 Klasik Fabry Hastalığı.....	3
2.4.2 Heterozigot Kadın Hastalar.....	8
2.4.3 Atipik (Geç Başlangıçlı) Fabry Hastalığı.....	8
2.4.3.1 Kardiyak varyant.....	9
2.4.3.2 Renal varyant.....	10
2.5 Böbrek hastalığı patofizyolojisi.....	11
2.6 Tanı.....	12
2.7 Tedavi.....	13
2.7.1 Semptomatik tedavi.....	13
2.7.2 Enzim Replasman Tedavisi.....	15
2.8 Hasta Takibi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	22
4.1 Hastalarda görülen semptomlar ve oranları.....	25
4.2 Uygulanan tedaviler ve tedavi sonuçları.....	27
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR.....	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Fabry hastalığının erken semptom ve bulguları

Tablo 2: Mainz şiddet skor indeksi

Tablo 3: NYHA Sınıflaması: New York Kalp Cemiyeti'nin konjestif kalp yetersizliği sınıflaması

Tablo 4: Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması

Tablo 5: Tanı yaşı

Tablo 6: Semptomların başlama yaşı

Tablo 7: Hasta verileri

Tablo 8: Fabry hastalarında görülen semptom ve bulguların oranı

Tablo 9: Erkek ve kadın hastaların tanı, 6. ay ve 1. yıl üre-kreatinin-eGFR-proteinüri ortalama değerleri

Tablo 10 : Enzim replasman tedavisi alan ve almayan hastaların tanı, 6. ay ve 1. yıl üre-kreatinin-eGFR-proteinüri ortalama değerleri

Tablo 11: Mainz Şiddeti Skor İndeksi Ortalamaları

Tablo 12: Genetik Dağılım

ŞEKİLLER DİZİNİ

Resim 1: Kornea vertisillata

Resim 2: Vasküler tortüozite

Resim 3: Glomerüllerde pembe vakuoller: Glomerüler endotel, mezangiyal, interstisyel hücrelerde ve podositlerde glikosfingolipid depolanması (Böbrek biyopsisinde hemotoksilen eosin ile boyama)

Resim 4: Glomerüllerde berrak sitoplazmalı köpüksü histiositler (Böbrek biyopsisinde hemotoksilen eosin ile boyama)

Resim 5: İnterstisyel alanda berrak sitoplazmalı köpüksü histiositlerde PAS boyası ile ekspresyon yok yani biriken madde glikojen değil (Böbrek biyopsisi PAS boyası).

Resim 6: Frozen kesitlerde lipid pozitif boyası ile kırmızı sitoplazmaları bulunan histiyositler (Böbrek biyopsisi Oil-Red 10 boyası)

Resim 7: Böbrek biyopsisi elektron mikroskopik incelemede lipid birikimleri

Resim 8: Böbrek biyopsisi elektron mikroskopik incelemede miyelin figürler (Podositlerin lizozomlarında yoğun glikosfingolipid birikimi)

Resim 9: Böbrek biyopsisi elektron mikroskopik incelemede zebra cisimleri (İnterstisyel alanda çekilmeler)

Resim 10: T inversiyonu içeren elektrokardiyografi

Grafik 1: Mainz şiddeti skor indeksinin tanı ve 1. yıl arasında değişimi

Grafik 2: Bir yıllık takip sonucu hastaların eGFR değişimleri

Grafik 3: Bir yıllık takip sonucu hastaların kreatinin değişimleri

Grafik 4: Bir yıllık takip sonucu hastaların üre değişimleri

Grafik 5: Bir yıllık takip sonucu hastaların proteinürideki değişimleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fabry Hastalığı X'e bağılı kalıtılan alfa galaktosidaz A enzim eksikliği ile seyreden, lizozomlar içerisinde globotriaosilseramid birikimi sonucu ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden, ilerleyici bir glikosfingolipid metabolizma hastalığıdır. Gaucher hastalığından sonra en sık görülen ikinci lizozomal depo hastalığıdır. Hastalık prevalansı 1: 17.000 ila 1: 117.000 arasında değişmektedir. Fabry hastalığının erken belirtileri arasında akroparestezi, anjiyokeratomlar, kornea verticillata, hipohidrozis ve proteinüri sayılabilir. Takip eden yıllarda, hastalar son dönem böbrek yetmezliği, sol ventrikül hipertrofisi ve serebrovasküler olaylarla karşımıza çıkabilmektedir. Erkekler kadınlara göre hastalıktan daha şiddetli etkilenmektedir. Hastalara 2001 yılından beri rekombinant alfa-galaktosidaz A enzimi ile enzim replasman tedavisi verilebilmektedir.

Çalışmamızın amacı, Fabry hastalığı tanısı almış hastaların demografik özelliklerini içeren değerlendirmelerinin retrospektif olarak yapılması, erkek ve kadın hastaların bulgularının kıyaslanması ve enzim replasman tedavisi alan hastaların tedaviye yanıt değerlendirmesinin yapılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım:

Anderson-Fabry Hastalığı olarak da bilinen Fabry Hastalığı ilk kez William Anderson tarafından 1898'de anjiyokeratomlar ile tanımlanmıştır. Başlangıçta anjiyokeratomlar ve nöropatik ağrılarla seyrederken zamanla sol ventriküler hipertrofi, proteinüri, böbrek yetmezliği ve inme görülebilen, ölümcül olabilen ilerleyici bir hastalıktır.

Fabry hastalığındaki metabolik defekt, globotriaosilseramidin terminal galaktozunun hidrolitik olarak koparılmasını sağlayan ve lizozomal bir hidrolaz olan alfa-galaktozidaz A enziminin eksikliğidir. Alfa-Galaktozidaz A proteini, X kromozomunun uzun koluna (Xq22.1 bölgesi) eşlenen 12-kb bir gen tarafından kodlanır.

Globotriaosilseramid, globosidin degradatif yolağındaki bir ara maddedir. Globosid, eritrosit membranı ve böbrekteki major glikosfingolipidlerdendir. Globosid lizozomlarda, özellikle dalak, karaciğer ve kemik iliğinde metabolize olur. Alfa-Galaktozidaz A enziminin aktivite eksikliğinde globotriaosilseramidin çeşitli hücre ve dokularda birikimi görülür. Fakat birikim perisitlerde, vasküler düz kas hücreleri ve

vasküler endotelde belirgindir. Bu hücrelerde glikosfingolipid birikimi vasküler oklüzyon, iskemi ve enfarktüse yol açabilir.

Otonom gangliyonlar, dorsal kök gangliyonları, renal glomerül, tübüler ve interstisyel hücreler, kalp kası hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, kapak fibrositleri ve kardiyak iletim sisteminde globotriaosilseramid birikimi, hastalığın başka birçok bulgusuna yol açar.

2.2 Epidemiyoloji:

Fabry hastalığının prevalansı, 1: 17.000 ila 1: 117.000 arasında değişmektedir. Hastalık tüm etnik gruplarda ve ırklarda görülebilir (Meikle ve ark, 1999). Yenidoğan taramalarında, beklenmedik bir şekilde hastalık prevalansı daha yüksek bulmuştur. İtalya'da yenidoğanlarda hastalık prevalansı 1: 3100 iken, Tayvan'da yenidoğan erkeklerde 1: 1500 olarak bildirilmiştir (Spada ve ark, 2006; Hwu ve ark, 2009).

2.3 Genetik:

Alfa-galaktosidaz A geni X kromozomunun uzun kolunda Xq22.1 bölgesi ile kodlanmıştır ve bu gen 92 ila 291 baz çifti uzunluğunda 7 ekson içerir. Kodlama bölgesi 1290 baz çiftinden oluşur ve 429 amino asitlik bir polipeptidi kodlar.

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 (Echevarria ve ark, 2016).

Alfa-galaktosidaz A geninde yüzlerce mutasyon tespit edilmiştir. Hastalığın görüldüğü çoğu akrabada, alfa-galaktosidaz A geninde spesifik veya özel mutasyonlar vardır, de novo mutasyonlar nadir olarak görülür. Semptomların şiddeti, spesifik alfa-

galaktosidaz A geni mutasyonuna bağlı olarak ailedeki bireyler arasında değişebilir. Genotip-fenotip korelasyonundan bahsetmek zordur. Çünkü, çoğu aile özel bir mutasyona sahiptir ve aynı mutasyona sahip hastalar arasında bile fenotipik varyasyon görülmektedir. Ayrıca, alfa-galaktosidaz A eksikliği ve diğer genetik, epigenetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin, bir bireyin Fabry hastalığı komplikasyonları yönünden riskini de etkileyebileceği düşünölmüştür. Genel olarak, alfa-galaktosidaz A aktivitesinin az veya hiç olmamasıyla sonuçlanan mutasyonlar klasik Fabry hastalığı fenotipine neden olurken; azalmış alfa-galaktosidaz A aktivitesi ile sonuçlanan mutasyonlar, atipik yani geç başlangıçlı fenotipe neden olurlar. (Desnick ve ark, 2003; Schaefer ve ark, 2005)

2.4 Klinik Tanımlama

Erkek hastalardaki şiddetli klasik fenotipten, bazı kadınlarda görölen asemptomatik hastalığa kadar Fabry hastalığı çeşitli klinik tablolarla görölmektedir. 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

2.4.1 Klasik Fabry Hastalığı:

Fabry hastalığının klasik formu en şiddetli klinik fenotiptir ve erkeklerde baskın olarak görölr. Ancak bazı heterozigot kadınlarda da, klasik Fabry hastalığına benzeyen şiddetli fenotipe görölebilir. Klasik Fabry hastalığı olan erkeklerde, alfa-galaktosidaz A enzim aktivitesi çok azdır veya hiç yoktur (normal ortalamanın < %1'i). Değişkenlik olmasına rağmen, Fabry hastalığının semptomları klasik olarak etkilenen erkeklerde tahmin edilebilir bir düzende görölme eğilimindedir. Akroparestezi, anjiokeratomlar, ısıya karşı hassasiyet, gastrointestinal sisteme ait semptomlar, yorgunluk, egzersiz intoleransı genellikle hastalığın ilk görölen belirtileridir. Hastalığın erken görölen bulgu ve semptomları tablo 1'de özetlenmiştir. Sol ventriköler hipertrofi, kronik böbrek hastalığı ve inme hastalığın daha geç bulgularıdır.

Tablo 1: Fabry Hastalığının erken semptom ve bulguları

Sinir Sistemi	<ul style="list-style-type: none">-Akroparestezi-Sensörinöral işitme kaybı, tinnitus-Sıcak/ soğuk/ egzersiz intoleransı
Cilt	<ul style="list-style-type: none">-Anjiokeratom-Hipohidroz/ hiperhidrozdur
Renal	<ul style="list-style-type: none">-Mikroalbüminüri, proteinüri-Konsantrasyon yeteneğinin bozulması-Hiperfiltrasyon-İdrarla Gb3 atılımının artması
Kardiyovasküler sistem	<ul style="list-style-type: none">-Kalp hızı değişkenliğinin artması-Aritmiler-EKG bozuklukları (PR aralığının azalması)-Hafif kapak yetersizlikleri
Göz	<ul style="list-style-type: none">-Korneal ve lentiküler opasiteler-Vaskülopati (retina, konjunktiva)
Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none">-Bulantı, kusma, diyare, konstipasyon-Postprandial şişkinlik ve ağrı-Erken doyma hissi-Kilo alamama

Anjiokeratomlar genellikle Fabry hastalığının en erken belirtilerinden biridir. Cildin yüzeysel katmanlarında pembemsi, koyu kırmızı ila mavi-siyah anjiyektazi kümeleri olarak görünürler. Lezyonlar düz veya hafif yükselmiş şekilde olabilir ve basınçla solmazlar. Daha büyük lezyonlarda hafif hiperkeratoz görülebilir. En sık periumbilikal bölge, kalça, sırt, uyluk, kalça, penis ve skrotumda görülürler. Lezyonlar buralarda simetrik olma eğilimindedir. Bunun dışında oral mukoza, konjonktiva ve diğer mukozal alanlarda da lezyonlar ortaya çıkabilir. Cildin, özellikle de skrotum ve periumbilikal bölgenin incelenmesi izole lezyonların varlığını ortaya çıkarabilmektedir. Bu kutanöz vasküler lezyonların sayısı ve büyüklüğü yaş ile birlikte giderek artmaktadır. Anjiyokeratom varlığı, sistemik hastalık bulgularının şiddeti ile koreledir (Zampetti ve ark, 2012). Dermatolojik bulgular hastaların % 70'inden fazlasında görülür ve semptomların başlangıcı ortalama 17 yaştır (Orteu ve ark, 2007).

Akroparestezi, çoğu zaman çocukluk veya erken ergenlik döneminde başlayan ve hastalığın klinik başlangıcını işaret eden nöropatik ağrılardır. Kronik ve epizodik olmak üzere iki şekilde tarif edilmiştir. Distal ekstremitelerde ağrı, yanma ile karakterize olan ve Fabry krizleri olarak adlandırılan epizodik krizler ile ortaya çıkabildiği gibi yanma ve karıncalanma hissi ile karakterize olan kronik ağrı şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Bu krizler birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilir. Genellikle egzersiz, yorgunluk, duygusal stres veya sıcaklık ve nemdeki hızlı değişiklikler ile tetiklenir. Genellikle ağrı, proksimal ekstremiteler ve vücudun diğer kısımlarına yayılır. Artan yaş ile birlikte krizlerin sıklığı genellikle azalmaktadır. Fakat, bazı hastalarda, sıklık ve ağrı giderek artar. Ağrı hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu nörolojik semptomların başlangıcı hastaların %75'inde ortalama 10 yaşta (Mehta ve ark, 2011) ve akroparestezi Fabry hastası erkek ve kadınların % 60-80'inde görülmektedir (Hopkin ve ark, 2008 - Hoffmann ve ark, 2007)

Tekrarlayan karın ağrısı, mide bulantısı, kusma, diyare ve kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar hastaların yaklaşık %20-70'inde görülür. Bu semptomların, bağırsak ve mezenterik damarların otonom gangliyonlarında globotriyosilseramid birikiminin neden olduğu bağırsak dismotilitesi, otonomik disfonksiyon, vaskülopati ve miyopati sonucu görüldüğü düşünülmektedir (Eng ve ark, 2006).

Kornea verticillata, neredeyse tüm hemizigot erkeklerde ve çoğu heterozigot kadında erken dönemde görülen, Fabry hastalığı için karakteristik bir özelliktir. Kornea opasitelerini değerlendirmek için genellikle biyomikroskoplar (slit-lamp) ile yapılan oftalmolojik muayene gereklidir. İlk görülen kornea lezyonu, subepitelyal tabakada yaygın bir bulanıklıktır. Zamanla opasiteler merkezi bir girdaptan korneanın çevresine uzanan

kırılmış çizgiler olarak görünürler. Bunun yanında hastalarda Fabry kataraktı olarak adlandırılan anterior ve posterior subkapsüler katarakt görülebilir. Diğer oküler bulgular; anevrizmal dilatasyon, konjonktival ve retinal damarların tortuositesini içerir. Genel olarak, Fabry hastalığının oküler belirtileri görme bozukluğuna neden olmaz ve klinik olarak sessiz seyrederek.

Sıcak, soğuk ve egzersiz intoleransı ile hipohidrozis genellikle dördüncü dekatta ve hastaların yüzde 50 ila 70'inde görülür (Lidove ve ark, 2006).

Başlangıçta kademeli veya ani olabilen işitme kaybı da yaygın olarak görülür ve erkeklerde tipik olarak kadınlarda olduğundan daha sık ve şiddetlidir.

Renal bulgular, erkeklerde daha yaygın olarak görülür. Proteinüri (>300 mg / gün) ilk böbrek bulgularından biridir ve erkeklerde proteinüri prevalansı yaşla birlikte artar. Klasik Fabry hastalığı olan, tedavi edilmeyen erkek hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde 35 yaşına kadar proteinüri ortaya çıkmaktadır, bu oran 50 yaşına kadar yaklaşık yüzde 90'a ulaşır. Fabry hastalığı olan kadınlarda proteinüri tipik olarak erkek hastalardan daha geç başlangıçlıdır ve kadınların yaklaşık %30-35'inde görülür (Ortiz ve ark, 2008).

Hastaların önemli bir kısmında kronik böbrek hastalığı ve sonunda da son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Branton ve arkadaşlarının 2002'de yaptıkları klasik Fabry hastalığı olan 105 erkeği içeren çalışmalarında, 55 yaşına kadar tüm hastalarda son dönem böbrek yetmezliği geliştiği görülmüştür. Bununla birlikte, geç başlangıçlı varyantları da kapsayan daha büyük çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği prevalansı (erkek hastalarda %14 ve kadın hastalarda %2) daha düşük olarak bildirilmiştir. (Wilcox ve ark, 2008)

Kardiyak tutulum; konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal fibrozis, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aort ve mitral kapak yetmezliği ve iletim bozukluklarını içerir. Mitral yetersizlik çocukluk veya ergenlik döneminde mevcut olabilir. Sol ventrikül genişlemesi ve iletim bozuklukları kardiyak tutulumun erken bulgularıdır. Sol ventrikül hipertrofisi, sıklıkla interventriküler septumun hipertrofisi ile ilişkilidir ve hipertrofik kardiyomyopatiye benzerdir. Sol ventriküler hipertrofi ilerleyicidir ve erkeklerde kadınlara göre daha erken ortaya çıkmaktadır (Kampmann ve ark, 2005). Kardiyak belirtiler, klasik Fabry hastalığı olan erkek hastaların %80'inden fazlasında görülür ve ortalama görülme yaşı 42'dir. Bazı hastalarda bu bulgular, özellikle sol ventrikül hipertrofisi, hastalığın tek bulgusu olabilir. Fabry hastalığı, açıklanamayan sol ventrikül

hipertrofisi ve hipertrofik kardiyomyopatinin potansiyel bir sebebidir (Frustaci ve ark, 2015).

ST segment değişiklikleri, T dalgası inversiyonu, kısa PR intervali ve aralıklı supraventriküler taşikardi gibi disritmileri içeren EKG değişiklikleri, iletim sisteminin infiltrasyonunu gösterebilmektedir. Ekokardiyografide interventriküler septum ve sol ventrikülün posterior duvarında kalınlık artışı görülebilmektedir (Pieroni M ve ark, 2006). Manyetik rezonans çalışmaları da miyokardiyal fibrozisi değerlendirmek için yararlıdır. T1 ağırlıklı görüntülerde intramural yağ birikimi ve posterior duvar fibrozisi gösterilebilir (Sado ve ark, 2013).

Hipertansiyon, angina pektoris, miyokardiyal iskemi ve enfarktüs, konjestif kalp yetmezliği ve ciddi mitral yetersizlik geç kardiyak belirtilerdir. Anjina, çarpıntı/aritmi, efor dispnesi erkek hastaların %23-27'sinde ve kadınların %22-25'inde görülmektedir (Linhart ve ark, 2007). Erkek hastaların %50'sinden fazlasında ve kadın hastaların %40'ından fazlasında hipertansiyon görülmektedir (Kleinert ve ark, 2006).

Serebrovasküler tutulum geçici iskemik ataklara yol açabilir ve körlük de dahil olmak üzere çok çeşitli nörolojik semptomlara, büyük kranial arterlerde genişlemeye neden olabilir. Geçici iskemik atak ve inme, hastaların yaklaşık olarak yüzde 25'inde görülür ve ortalama başlangıç yaşı 40'tır (Sims ve ark, 2009).

Löhle ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada, Fabry hastalığı olan erişkinlerin kontrol grubu ile mukayese edildiğinde yürüme hızının daha yavaş, ince el becerilerinin daha kötü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, etkilenen bireylerde depresyon, ağrı, gündüz uyuklama insidansı artmıştır. Buna rağmen, ekstrapiramidal motor özellikler veya anlamlı bilişsel bozulma belirtileri görülmemiştir.

Klasik Fabry hastaları, bu majör semptom ve bulgulara ek olarak, kronik bronşit, hışıltılı solunum, dispne, lenfödem, hemoroid, priapizm, subklinik hipotiroidizm, azospermi, osteopeni, osteoporoz gibi başka klinik da bulgulara sahip olabilirler. Ayrıca periorbital dolgunluk, kulak memesinde belirginleşme, dudakların kalınlaşması ve bülböz burun dahil olmak üzere dismorfik yüz özellikleri tanımlansa da bu yüz özellikleri, reziduel alfa-Galaktosidaz A aktivitesi olan kadınlarda veya erkeklerde bulunmamaktadır.

2.4.2 Heterozigot Kadın Hastalar:

Tarihsel olarak, kadınlar defektif alfa-Galaktosidaz A geninin asemptomatik taşıyıcıları olarak düşünülmüştür. Fakat takipler, heterozigot kadınlarda klinik bulguların klasik hastalık semptomlarından asemptomatiğe kadar geniş ölçüde değişebildiğini göstermiştir. Deegan ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları çalışmada heterozigot kadın hastalarda görülen fenotipik varyasyon, rastgele X-kromozom inaktivasyonuna bağlanmaktadır. Kadınlarda klinik belirtilerin başlangıcı, erkeklerdekine kabaca benzerlik göstermektedir. Ancak herhangi bir yaşta görülen belirti ve semptom prevalansı kadınlarda daha düşüktür (Wilcox ve ark, 2008).

Klasik Fabry hastalığına sahip erkeklerin ailelerinden gelen heterozigot kadınların çoğu etkilenen erkeklere göre daha hafif klinik seyre ve daha iyi prognoza sahiptir.

Heterozigot hastalarda sıklıkla kornea vertisillata, görmeyi etkilemeyen lentiküler opasiteler, tek bölgede ve seyrek olarak ortaya çıkan anjiokeratomlar, akroparestezi, hipohidrozis gibi daha hafif bulgular ve bunun yanında kronik karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar görülür (Gupta ve ark, 2005).

Artan yaşla birlikte heterozigot hastalarda hafif ve orta şiddette kalp kapak hastalıkları, sol kalpte genişleme görülebilmektedir. Heterozigot hastalarda görülen daha şiddetli bulgular arasında belirgin sol ventrikül hipertrofisi, kardiyomegali, miyokardiyal enfarktüs ve aritmiler yer almaktadır. Geçici iskemik ataklar ve serebrovasküler olayların ortaya çıkması, hastalığın mikrovasküler tutulum yaptığını desteklemektedir.

Heterozigot hastalarda görülen renal bulgular; izostenüri, hematüri, lökositüri, proteinüri, idrar sedimentinde granüler ve hiyalin kalıntıların görülmesidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa diyaliz ve transplantasyon kayıtlarına göre, daha hafif seyirli olmasına rağmen heterozigot hastaların yaklaşık %10'unda, diyaliz veya transplantasyon gerektiren böbrek yetmezliği gelişir.

Sadek ve arkadaşlarının 2004'te yaptıkları çalışmada heterozigot hastalarda depresyon, aşırı suçluluk, yorgunluk ve intihar düşünceleri olduğu bildirilmiştir.

2.4.3 Atipik (Geç Başlangıçlı) Fabry Hastalığı:

Atipik varyantlı hastalar klasik Fabry hastalarına göre daha geç bulgu verirler. Bu hastalarda azalmış alfa-Galaktosidaz A aktivitesi mevcuttur. Genellikle küçük damarlarda globotriyosilseramid birikimi olmaz ve çoğu hastada Fabry hastalığının klasik özellikleri görülmez. Atipik varyanta sahip Fabry hastalarının patolojisinde genellikle tek bir organ veya sistemin hakim olduğu görülmektedir. En sık kardiyak sistem etkilenmektedir.

Bununla birlikte renal ve merkezi sinir sistemi patolojileri ile seyreden varyantlar da mevcuttur. Geç başlangıçlı Fabry hastalığı tanısı, genellikle açıklanamayan sol ventriküler hipertrofi, kalp yetmezliği, aritmi, proteinüri, böbrek yetmezliği veya kriptojenik inmenin değerlendirilmesi sırasında rastlantısal olarak koyulur.

2.4.3.1 Kardiyak varyant :

Kardiyak varyant, Fabry hastalığının en sık görülen geç başlangıçlı varyantıdır. Kalp, düşük alfa-galaktosidaz A aktivitesine en duyarlı olan organdır. Fabry hastalığının kardiyovasküler bulguları arasında sol ventrikül hipertrofisi, aort ve mitral kapak yetersizliği, iletim defektleri, koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve aort kökü dilatasyonu yer alır. Sağ ventrikül sıklıkla hipertrofikdir. Kardiyak varyantı olan hastalar genellikle yaşamlarının büyük bir kısmında asemptomatiktir ve semptomatik hastalarda anjina, dispne, çarpıntı veya senkop en yaygın görülen semptomlardır. Az sayıda hastada korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği kliniği görülmektedir. Kardiyak varyantın nadir olduğu düşünülse de, son zamanlarda yapılan çalışmalar açıklanamayan hipertrofik kardiyomyopati vakalarının %4'e kadarında bu tanının sorumlu olabileceğini göstermiştir (Hagège ve ark, 2011; Nakao ve ark, 1995).

Bazı çocuklarda sol ventriküler hipertrofi saptanmasına rağmen, kardiyovasküler belirti ve semptomlar daha geç başlangıçlıdır. Bu belirtiler erkeklerde genellikle üçüncü veya dördüncü dekatta ortaya çıkarken, kadınlarda erkeklere göre ortalama bir dekat sonra ortaya çıktığı görülmüştür. Genel popülasyona göre yaşam süresi tedavi edilmeyen erkek hastalarda yaklaşık 20 yıl azalırken, kadın hastalarda yaklaşık 15 yıl azalmaktadır (MacDermot ve ark, 2001)

Kardiyak bulgular genellikle Fabry hastalığının diğer bulgularına eşlik etse de, bazen kardiyak varyanta sahip olan hastalarda hastalığın tek belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Wu ve arkadaşlarının 2010'da yaptıkları 139 Fabry hastasının dahil olduğu çalışmada, hastaların %60' ında kardiyovasküler sisteme ait semptom ve belirtiler görülürken 2 hastada Fabry hastalığına ait hiçbir belirti yokken kardiyovasküler bulguların olduğu bildirilmiştir.

Sol ventriküler hipertrofi, erkek hastalarda daha sık ve daha şiddetli olarak görülür. Sol ventriküler hipertrofisinin muhtemel patofizyolojisinde glikolipid birikimi ve miyosit hipertrofisi rol alır. Alfa-galaktosidaz A aktivitesi hipertrofinin derecesi ile ters orantılıdır. İlerleyen yaşla birlikte hipertrofi derecesinin artması beklenir. Fabry hastalığında patognomonik ekokardiyografik bulgu olmamasına rağmen, ekokardiyografi kalp

morfolojisi, kapak fonksiyonu ve aort çap artışının gösterilmesinde en sık kullanılan testtir. Sol ventrikül hipertrofi tanısı ekokardiyografi ile konulur ve elektrokardiyografide sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi tanısını destekleyecek bulgular mevcuttur. Ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisinin gösterildiği çoğu hastada elektrokardiyografide QRS'in uzadığı görülmüştür. Ayrıca Fabry hastalarında miyokard enfarktüsü olmadan elektrokardiyografide ST segmentinde ve Q dalgasında değişikliklerin saptandığı çalışmalar bildirilmiştir (Becker ve ark, 1975).

Ekokardiyografi ile hipertrofiye eşlik eden sistolik ve diyastolik miyokardiyal fonksiyon bozuklukları saptanabilir. Ekokardiyografik görüntülerin suboptimal veya nondiagnostik olduğu durumlarda, sol ventriküler hipertrofinin tanımlanması ve asendan aort genişliğinin ölçülmesi gibi kardiyak bulguların gösterilmesinde kardiyak MR görüntülemesi kullanılabilir. Miyokardiyal fibrozis, kardiyak MR görüntülemelerinde geç fazda gadolinyum tutulumu ile tanımlanabilir. Fabry hastalığının tanısında endomiyokardiyal biyopsi genellikle gerekli değildir. Fakat eğer tanı kesin değilse, sol ventriküler hipertrofinin globotriaosilseramid birikimi ile ilişkili olduğunu göstermek amacı ile yapılabilir.

Fabry hastalarında ayrıca sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma da görülebilmektedir.

Atriyal fibrilasyon dahil olmak üzere atriyal aritmiler Fabry hastalarında sık olarak görülmektedir. Sol ventrikül duvar kalınlığına bağlı olarak süreksiz (non-sustained) ventriküler taşikardi görülebilir. İletim anormalliklerinin, atriyoventriküler düğüm ve purkinje liflerinde olan globotriaosilseramid birikimi sonucu olduğu düşünülmektedir. Özellikle genç Fabry hastalarında, hızlanmış atriyoventriküler ileti nedeniyle PR intervali kısalmıştır. Daha yaşlı hastalarda PR uzaması yani birinci derece AV blok nadir de olsa üçüncü derece AV bloğa ilerleyebilir.

Kadın ve erkek hastalarda anjina sık olarak görülmektedir ve anjinaya tipik olarak koroner küçük damar hastalığı neden olmaktadır.

Kardiyak varyanta sahip hastalarda hafif ila orta derecede proteinüri görülebilir. Renal patoloji, podositlerdeki glikosifingolipid birikimi sonucu oluşan proteinüri ile sınırlıdır ve genellikle böbrek yetmezliği gelişmez.

2.4.3.2 Renal varyant:

Renal varyant, ilk kez 2003 yılında Nakao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tanımlanmıştır. Bu çalışmaya son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle kronik

hemodiyalize giren 514 Japon hasta dahil edilmiştir. Hastaların tümü daha önce kronik glomerülo nefrit olarak yanlış tanı almışlardır. Altı hastanın beşinde anjiyokeratom, akroparestezi, hipohidrozis veya korneal opasite bulunmazken, orta ila şiddetli derecede sol ventrikül hipertrofisi olduğu görülmüştür. Bu gözlemler, renal varyantı olan bireylerde klasik Fabry hastalığının erken belirtilerinin ortaya çıkmayabileceğini ve renal varyantlı hastaların yanlış tanı alabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, böbrek hastalığı etyolojisi doğrulanmamış kronik hemodiyaliz hastaları ile böbrek transplantasyonu yapılan hastaların Fabry hastalığı açısından değerlendirilmesi uygun görülmüştür.

Fabry hastalığının renal varyantına sahip bazı hastalarda daha sonraki dönemlerde Fabry hastalığının kardiyak tutulum gibi diğer bazı komplikasyonlarının geliştiği görülmüştür. Bu nedenle, renal varyantlı hastalarda renal tutulumun hastanın hayatı boyunca izole kalacağı düşünülmemelidir.

2.5 Böbrek hastalığı patofizyolojisi :

Renal tutulum Fabry hastalığının kardinal özelliklerindedir. Renal hücrelerde globotriaosilseramid birikimi yaşamın erken dönemlerinde başlar ve ilerleyicidir. Bu birikimlerin yanı sıra, hastalığın erken dönemlerinde bile ortaya çıkan glomerüloskleroz ve tübüler atrofi ile birlikte görülen glomerüller iskemi patojenik mekanizmalar arasındadır.

Renal globotriaosilseramid birikimi, lökositlerdeki alfa-Galaktosidaz A aktivitesi ile ters orantılıdır. Bununla beraber; renal globotriaosilseramid içeriğinin miktarı renal patolojik değişikliklerin ciddiyeti ile doğru, renal fonksiyon ile ters orantılıdır. Bu nedenle; renal globotriaosilseramid birikiminin Fabry Hastalığında böbrek patofizyolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Branthon ve ark, 2002).

Globotriaosilseramid birikimi öncelikle glomerüllerde (özellikle podositler, endotel ve mezengiyal hücrelerde) ve distal tübülde olur. Öncelikle bu iki bölgenin tutulumu erken dönemde gelişen poliüri ve proteinüriyi açıklayabilir.

Fabry hastalarında görülen diğer bir bulgu da renal sinüs kistleridir ve oluşum patofizyolojileri bilinmemektedir. Sinüs kistlerinin oluşumu alfa-Galaktosidaz A aktivitesi, renal fonksiyon ya da proteinürinin şiddeti ile ilişkili değildir.

Fabry hastalığında ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile tespit edilen böbrek biyopsisi bulguları karakteristiktir. Elektron mikroskobu ile zebra paterni oluşturan lipid inklüzyonları ve podositlerin lizozomlarında yoğun glikosfingolipid birikimi sonucu oluşan miyelin figürler görülürken, ışık mikroskobu ile sitoplazmik vakuolizasyon, mezengial alanda genişleme, renal mikrovasküleritede iskemik değişiklik, interstisyel fibrozis ve

tübüler atrofi görülebilir. İmmünofloresan boyamanın Fabry hastalığı tanısında katkısı olmamaktadır.

2.6 Tanı:

Fabry hastalığının bahsedilen klinik belirtileri veya laboratuvar bulguları ile aile öyküsü olan bireylerde Fabry hastalığından şüphe edilmelidir. Tanı biyokimyasal, moleküler genetik testlerle doğrulanmalıdır.

Fabry hastalığı düşünülerek tarama yapılması önerilen durumlar:

- Ekstremitelerde ağrılı yanma atakları (akroparestezi) olan bireyler
- Kutanöz vasküler lezyonlara (anjyokeratomlar) sahip bireyler
- Hipohidrozis/ anhidrozis ile başvuran hastalar
- Kornea opasitesi tespit edilmiş bireyler
- Etyolojinin tespit edilemediği karın ağrısı, mide bulantısı, diyare şikayetleri olan genç erişkinler
- Etyolojinin tespit edilemediği sol ventrikül hipertrofisi veya hipertrofik kardiyomyopatinin olduğu hastalar
- Etyolojinin tespit edilemediği aritmileri olan özellikle genç erişkinler
- Herhangi bir yaşta inme öyküsü olup etyolojinin tespit edilemediği hastalar
- Kronik böbrek hastalığı, etiyolojisi bilinmeyen proteinürisi olan hastalar
- Tesadüfen saptanan multiple renal sinüs kisti olan hastalar
- Yeni tanı koyulan hastaların bazı aile üyeleri

Hastaların ilk değerlendirilmesinde hastalık semptomlarını da içeren detaylı sistemik sorgulama yapılmalıdır. Hastanın tıbbi özgeçmişi sorgulanarak kaydedilmelidir. Aile öyküsünde; etyolojinin tespit edilemediği nörolojik hastalık, kronik böbrek hastalığı ve kardiyak patolojilere sahip aile bireylerinin varlığı sorgulanmalıdır. Sonrasında detaylı fizik muayene ve arkasından tetkik planı yapılmalıdır.

Fabry hastalığından şüphelenilen tüm erkek hastalarda, ilk tanı testi olarak alfa-galaktosidaz A aktivitesi ölçülür (Laney ve ark, 2013). Alfa-galaktosidaz A aktivitesi lökositler, plazma, fibroblastlar veya kuru kan damlasında ölçülebilir. Andrade ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada, plazma alfa-galaktosidaz A aktivitesi ölçümünün, lökosit enzim aktivitesi analizine göre daha az duyarlı olabileceği bildirilmiştir.

Alfa- galaktosidaz A aktivitesi < %3 ise klasik Fabry hastalığı tanısı koyulur. Tanı için gerekli olmasa da, bu hastalarda genetik testlerin yapılması; hastanın şaperon tedavisine uygunluğunun değerlendirilmesini sağlar ve aileye genetik danışmanlık yapılmasını kolaylaştırır (Yam ve ark, 2005).

Alfa- galaktosidaz A aktivitesi %3 - 35 arasında olan erkeklerde genetik testler yapılmalıdır. Alfa-galaktosidaz A geninde Fabry hastalığına neden olacak bir mutasyon saptanmazsa hastalık ekarte edilebilir. Hasta, önemi bilinmeyen bir genetik varyanta sahipse ve enzim aktivitesi %30'un üzerindeyse biyopsi yapılmalıdır. Etkilenmiş organ ya da dokudan yapılan biyopside globotriaosilseramid birikiminin görülmesi tanıyı doğrulamaktadır.

Alfa- galaktosidaz A aktivitesi > %35 olan erkeklerde Fabry hastalığı ekarte edilir.

Fabry hastalığından şüphelenilen tüm kadın hastalarda, başlangıç tanı testi olarak genetik mutasyon analizi yapılır (Laney ve ark, 2013). Heterozigot kadın hastalarda, alfa-galaktosidaz A aktivitesinin ölçülmesi güvenilir değildir. Çünkü bu hastalarda normal düzeylerde enzim aktivitesi görülebilir. Yani, kadınlarda Fabry hastalığının teşhisini yapmak için genetik test gereklidir. Hasta, önemi bilinmeyen bir genetik varyanta sahipse biyopsi ile etkilenmiş doku ya da organlarda globotriaosilseramid birikiminin gösterilmesi tanıyı doğrulamaktadır.

Tanı için gerekli olmamasına rağmen, Fabry ailelerinde genotiplendirme yapılmalıdır. Çünkü, genotiplendirme şaperon tedavisinin kullanılmasında ve etkilenmiş diğer aile bireylerinin saptanmasında yararlı olmaktadır (Yam ve ark, 2005).

Fabry hastalarının plazma ve idrarında globotriaosilseramid ve globotriaosilsfingosin tespit edilebilmektedir. Bu biyomarkerlar tanıyı doğrulamada ve enzim replasman tedavisinin etkinliğini izlemede yardımcı olabilirler (Auray-blais ve ark, 2010; Togawa ve ark,2010).

2.7 Tedavi:

Fabry hastalarının takibi ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Semptom ve bulguların yönetimi, yaşam tarzı değişiklikleri, semptomatik tedavi ve enzim replasman tedavisi ile sağlanmaktadır.

2.7.1 Semptomatik tedavi:

Nöropatik ağrısı olan hastalarda ağrı ataklarını tetikleyen durumlardan (ağır fiziksel egzersiz ve ani sıcaklık değişimleri gibi) kaçınılması önerilmelidir. Nöropatik ağrıların

tedavisinde analjezikler kullanılmaktadır. Fakat nonsteroid antiinflatuar ilaçlar genellikle etkisizdir. Karbamazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin nöropatik ağrıyı kontrol etmek için verilmektedir. Bunun yanında, narkotik analjeziklerin kullanılması önerilmemektedir (Eng ve ark, 2006).

Mide boşalmasında gecikmeye ve bağırsak hareketlerindeki yavaşlamaya bağlı semptomların tedavisinde metoklopramid kullanılabilir. Dispepsi yakınması olan hastalarda H2 reseptör blokerleri kullanılabilir.

Lazer tedavileri Fabry hastalarında görülen anjiokeratomların tedavisinde başarılı sonuçlar vermemiştir ve yeni lezyon oluşumunu engellememiştir (Mohrenschlager ve ark, 2003).

İşitme kaybı derecesine göre hastalarda işitme cihazları ya da koklear implant kullanılabilir. Vertigo ile ilişkili bulantı şikayeti olan hastalarda, trimetobenzamid veya proklorperazin önerilebilmektedir (Eng ve ark, 2006).

Fabry hastalığı genellikle proteinüri ile seyreden kronik böbrek hastalığı ile ilişkilidir. Diabetes mellitus gibi proteinürik böbrek hastalığı formlarında etkili olduğu kanıtlanmış anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörlerinin Fabry hastalarında da faydaları görülmektedir. Hatta enzim replasman tedavisinin tek başına proteinüriyi kontrol altına almakta yeterli olmayacağını gösteren çalışmalar bildirilmiştir (Germain ve ark, 2007).

İnme riskini en aza indirmek için profilaktik aspirin kullanımı önerilmekte ve aspirin kullanımını tolere edemeyen hastalarda klopidogrel geçilmektedir. Geçici iskemik atak, inme öyküsü olan hastalarda klopidogrel ve aspirin kombinasyonu kullanılmaktadır ve bu kombinasyon kullanımı altında inme geçiren hastalarda varfarin kullanımı önerilmektedir (Eng ve ark, 2006).

Göğüs ağrısı şikayeti olan hastalarda geleneksel antianjinal tedaviler kullanılmaktadır. Bradikardi ve AV bloğu tetikleyebileceğinden beta blokör kullanımından kaçınılmakta ve yerine kalsiyum kanal blokörlerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Malign aritmi, AV blok olan hastalarda ani kardiyak ölümleri engellemek amacıyla kardiyak pacemaker implantasyonu yapılabilmektedir. Amiodaron lizozomal metabolizmayı etkilediği için enzim replasman tedavisi sırasında kullanımı önerilmez. Kalp yetmezliği olan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri, diüretikler kullanılabilir. Fabry hastalarında lipid profili kontrol edilerek gerekirse diyet ve statin kullanımı yönünde önerilerde bulunulmalıdır. İleri konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kalp transplantasyonu bir seçenektir

2.7.2 Enzim Replasman Tedavisi:

Enzim replasman tedavisinden önce Fabry hastalığı için tedavi nonspesifik, destekleyici tedaviydi. İlk olarak 2001 yılında rekombinant alfa-galaktosidaz A enzimi piyasaya sürülerek enzim replasman tedavisine başlanmıştır. Rekombinant alfa-Galaktosidaz A enziminin iki formu geliştirilmiştir. Bunlar; kültürlenmiş insan derisi fibroblastları kullanılarak üretilen agalsidaz alfa ve bir Çin hamsterının over hücrelerinde üretilen agalsidaz betadır. Her iki protein ile ilgili yapılan çalışmalar; biyokimyasal, yapısal ve fonksiyonel olarak eşdeğer olduklarını düşündürmektedir (El Dib ve ark, 2016).

Fabry hastalarında enzim replasman tedavisinin renal patolojide ve kardiyak fonksiyonda iyileşme, nöropatik ağrının şiddetinde azalma ve ağrı ile ilişkili yaşam kalitesinde artma gibi çeşitli klinik yararları bildirilmiştir.

Enzim replasman tedavisinin başlanması için öneriler farklılık göstermektedir. Fakat, genel öneri şu hastalarda enzim replasman tedavisine başlanması yönündedir:

1-Semptomları olsun ya da olmasın Fabry hastalığı tanısı alan tüm hemizigot erkekler

2- Fabry hastalığının klinik bulguları olan kadın taşıyıcılar

3-Atipik varyanta sahip erkekler

Ayrıca, kadın hastalarda böbrek biyopsisinde önemli globotriaosilseramid birikimi gözlenirse, hasta asemptomatik olsa bile enzim replasman tedavisi verilmesi önerilir.

Tüm Fabry hastalarında tedavi verilmemesinin birkaç nedeni vardır. Alfa-galaktosidaz A aktivite eksikliği olan tüm bireylerde hastalık belirtileri görülmez ve ampirik olarak tedaviye başlamanın yararını kesin olarak gösteren çalışmalar yoktur. Enzim replasman tedavisi hasta için bir yük oluşturur ve ciddi maliyet gerektiren bir tedavidir.

Çocukluk çağından itibaren podositlerde globotriaosilseramid birikimi görülmektedir ve bu birikim yaşla birlikte ilerlemektedir. Globotriaosilseramid birikimi ilk olarak patoloji preparatlarında podosit ayaklarında genişleme ile tespit edilirken, daha sonra hastalarda proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile kendini gösterir. Renal fonksiyonları korunmuş hastalarda enzim replasman tedavisi başlanmasının klinik yararları olmaktadır. Fakat tedavi başlandığında zaten böbrek yetmezliği gelişmiş olan hastalarda enzim replasman tedavisinin renal fonksiyonlar açısından yararları oldukça sınırlı olmaktadır. Bu tedavi ile renal fonksiyonlardaki azalma çoğu zaman durdurulamaz. Bu da, enzim replasman tedavisinin podositlerdeki globotriaosilseramid birikintilerini

tamamen temizlemediğini desteklemektedir. Ancak enzim replasman tedavisi, kardiyak hastalıklar, inme, ölüm gibi ciddi klinik olayların insidansını azaltabilir.

Bazı hastalar enzim replasman tedavisinin başlanmasından önce hatta Fabry hastalığı tanısı koyulmadan, diyaliz ve böbrek transplantasyon ihtiyacının geliştiği son dönem böbrek hastalığı ile gelebilirler. Bu hastalar, kardiyak ve serebrovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından yüksek risk altındadırlar. Veriler sınırlı olsa da enzim replasman tedavisinin bu komplikasyonların gelişmesini engellemede fayda sağladığı düşünülerek diyalize giren Fabry hastalarında enzim replasman tedavisi verilmesi önerilebilmektedir.

Renal transplantasyon sonrası greftte Fabry hastalığının nüks etmesi beklenmese de, birkaç yıl sonra renal greft endotel hücrelerinde globotriaosilseramid birikimi görülebilmektedir. Bu hücreler muhtemelen alıcı kökenlidir ve bu birikimler enzim replasman tedavisi ile temizlenmelidir. Diyaliz hastalarında olduğu gibi, enzim replasman tedavisinin renal transplantasyonlu hastalarda kardiyovasküler ve nörolojik faydaları olabileceği düşünülmektedir.

Agalsidaze alfa 0,2 mg/kg dozla, agalsidaz beta 1 mg/kg dozla 2 haftada bir intravenöz olarak uygulanır. Mümkünse doz azaltımı yapılmaz. Çünkü, Lubanda ve arkadaşlarının 2009 yılında 21 hasta ile yaptıkları çalışmada doz azaltımı yapılan hastalarda globotriaosilseramid klirensinin korunmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle, düşük dozun tüm hastalarda yeterli olmayacağı düşünülmüştür.

Enzim replasman tedavisinin en sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonları ve agalsidaz alfa veya agalsidaz beta'ya karşı antikor gelişmesidir. Sistemik alerjik reaksiyonlar nadir olarak görülür.

İlk yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında infüzyon reaksiyonu bildirilmiştir. Fakat yavaş infüzyon ve premedikasyon ile bu oran %20'ye kadar gerilemiştir ve bu yöntem ile infüzyon reaksiyonu çoğu hastada tedavinin devamına engel olmamıştır.

İnfüzyon reaksiyonu genellikle ateş, taşikardi, hipertansiyon / hipotansiyon, dispne ile kendini gösterir. Bu semptomlar görüldüğünde; infüzyon durdurulmalı, 0,5-1 mg / kg (max. 50 mg) dozda difenhidramin intravenöz olarak yapılmalıdır. Eğer reaksiyon çok şiddetli ise eş zamanlı, 1-2 mg / kg (max 100 mg) dozda hidrokortizon intravenöz olarak uygulanır. İhtiyaç duyulursa 2. doz hidrokortizon yapılabilir. Reaksiyon bulguları ortadan kalkar ve hastanın genel durumu iyi olursa, infüzyona tekrar başlanabilir. Fakat bu sefer başlangıçta planlanan infüzyon süresi 1,5 ila 2 katına kadar uzatılmalıdır.

Hafif infüzyon reaksiyonu görülen hastalarda, daha sonra yapılacak dozlardan önce hem asetaminofen hem de difenhidramin ile premedikasyon yapılmalıdır. Orta ve şiddetli infüzyon reaksiyonları olan hastalarda, premedikasyonda ek olarak hidrokortizon verilmelidir. Bunların yanında, infüzyon reaksiyonu öyküsü olan tüm hastalarda, infüzyon süresi uzatılmalıdır. Eğer devam eden infüzyonlar iyi tolere edilirse, 6 ay boyunca premedikasyona devam edilmesi, bu süreçte infüzyon reaksiyonu gelişmezse difenhidramin ile hidrokortizon dozlarında aylık %25 azaltma yapılması önerilir. Herhangi bir komplikasyonun gelişmemesi durumunda infüzyon süresinin de kademeli olarak kısaltılması planlanabilmektedir.

Hastaların % 55-80'inde enzim replasman tedavisi sonrası antikor gelişimi görülmektedir. Bu çoğunlukta IgG antikorlarıdır. IgE antikor gelişimi sadece agalsidaz beta sonrası bildirilmiştir. Serokonversiyonun bazı hastalarda enzim replasman tedavisinin etkinliğinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

Enzim replasman tedavisini kesme kriterleri:

- Tedaviye uyumsuzluk,
- Rutin kontrollere düzenli gelmeme,
- Premedikasyona yanıt vermeyen şiddetli infüzyon reaksiyonun olması,
- İleri kalp yetmezliği ile birlikte renal transplantasyon şansı olmayan son dönem böbrek yetmezliğinin olması,
- Bir yıldan daha az sağkalım beklentisinin olması,
- Nöropatik ağrı nedeniyle enzim replasman tedavisine başlanan hastalarda bir yıl boyunca verilen maksimum destekleyici tedaviye rağmen yanıtın olmamasıdır.

Yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre, enzim replasman tedavisinin Fabry hastalığı ile ilişkili nöropatik ağrıyı azalttığı söylenebilmektedir (El Dib ve ark, 2016). Fakat tedavinin diğer hastalık semptomlarının şiddetinde azalma sağlama veya ilerlemesini durdurma konusunda farklılıklar gösterir. Enzim replasman tedavisi, kalp, cilt ve renal hücrelerde globotriaosilseramid birikimini azaltırken vasküler düz kas hücrelerinden globotriaosilseramid temizlenmesinde daha az yararlıdır. Yeni geliştirilen elektron mikroskopik yöntemler, enzim replasman tedavisinin podosit globotriaosilseramid klirensinde daha önce tanımlanmış olandan daha etkili olabileceğini ortaya koymuştur (Najafian ve ark, 2016).

Tedaviden önce glomerüler filtrasyon hızında hafif azalma olan hastalarda enzim replasman tedavisi ile renal fonksiyonlardaki gerileme yavaşlamaktadır. Fakat renal

fonksiyonlardaki bozulmanın ileri seviyede olduğu hastalarda enzim replasman tedavisi daha az yararlı gibi görünmektedir.

2.8 Hasta Takibi:

Fabry hastalarının takibi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. Tanı konulduktan sonra, Fabry hastalığı veya asemptomatik heterozigot dişi olan hastalar, gerektiğinde dermatoloji, oftalmoloji ve psikiyatri girişleri ile birlikte nefroloji, kardiyooloji ve nöroloji tarafından rutin bakım gerektiren disiplinler arası bir yaklaşımla yakından takip edilmelidir

Tanı koyulduktan sonra yıllık takip önerilmektedir. Kontrol sırasında hemogram, rutin biyokimyasal tetkikler, tam idrar tetkiki, idrar protein-kreatinin oranı ve tahmini eGfr ölçümlerini içeren renal fonksiyon değerlendirilmelerinin yapılması önerilmektedir.

En az iki yılda bir kardiyak anormallikleri tespit etmek veya izlemek için ekokardiyografi ve elektrokardiyografi yapılmalıdır. Sol ventriküler hipertrofisi saptanan hastalarda fibrotik lezyonları değerlendirmek amacıyla kardiyak MR görüntülemeleri yapılabilir.

Tedavi alan hastalarda belirli bir takip önerisi yoktur. Fakat enzim replasman tedavisi alan hastaların sürekli izlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Bu hastaların her 6 ila 12 ayda bir kontrollerinin yapılması gerektiği, sonraki değerlendirmelerin kapsamı ve zamanlamasının, hastanın semptomlarına, hastalığın şiddetine ve tedavinin yan etkilerine göre planlanması gerektiği bildirilmiştir (Desnick ve ark, 2003- Weidemann ve ark, 2010).

Mainz şiddet skor indeksi'nin özellikle Klasik Fabry hastalarında bilgilendirici olduğu ve enzim replasman tedavisi alan hastaların takibinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Mainz şiddet skor indeksi; Fabry hastalığının genel, nörolojik, kardiyovasküler ve renal bulgularını ve semptomlarını kapsayan dört bölümden oluşmaktadır. Belirti ve semptomlar, hastalığın morbiditesine katkısına göre puanlandırılmıştır (tablo 2). Örneğin, kornea verticillata, teşhis için önemli olsa da, görme bozukluğu ile ilişkili olmadığından düşük bir puan almıştır. Bunun yanında, morbidite ile güçlü bir şekilde ilişkili olan böbrek yetmezliği yüksek puan almıştır. Genel ve renal bileşenlerin maksimum skoru 18, nörolojik ve kardiyovasküler bileşenler maksimum 20 puana sahiptir. Toplam skoru 20'nin altında olan hastalar hafif derecede etkilenmiş, 20 ila 40 arası orta derecede etkilenmiş ve 40'ın üzerinde skora sahip hastalar şiddetli olarak etkilenmiş olarak tanımlanmıştır (Beck, 2006).

Tablo 2: Mainz şiddet skor indeksi

GENEL SKOR			NÖROLOJİK SKOR		
BULGU/SEMPTOM	SINIFLANDIRMA	SKOR	BULGU/SEMPTOM	SINIFLANDIRMA	SKOR
Karakteristik yüz	Yok	0	Kulak çınlaması	Yok	0
	Var	1		Hafif	1
Anjiyokeratom	Hiç	0	Vertigo	Şiddetli	2
	Birkaç	1		Yok	0
	Yaygın	2		Hafif	1
Ödem	Yok	0	Akroparestezi	Şiddetli	2
	Var	1		Yok	0
Kas -iskelet	Yok	0	Nadir		3
	Var	1		Kronik	6
Kornea vertisillata	Yok	0	Ağrı krizleri	Yok	0
	Var	1		Var	2
Terleme	Normal	0	Serebrovasküler olay	Yok	0
	Hipo./hiper.	1		İskemik lezyon	1
	Anhidrozis	2		Geçici iskemik atak	3
Karın ağrısı	Yok	0	Depresyon	İnme	5
	Var	1		Yok	0
Diyare/konstipasyon	Yok	0	Yorgunluk	Var	1
	Var	1		Yok	0
Hemoroid	Yok	0	Azalmış aktivite	Var	1
	Var	1		Yok	0
Pulmoner semptom	Yok	0	Var		1
	Var	1			
NYHA-KY sınıflaması	Yok	0			
	Sınıf 1	1			
	Sınıf 2	2			
	Sınıf 3	3			
	Sınıf 4	4			
Maksimum skor		18	Maksimum skor		20
KARDİYOVASKÜLER SKOR			RENAL SKOR		
BULGU/SEMPTOM	SINIFLANDIRMA	SKOR	BULGU/SEMPTOM	SINIFLANDIRMA	SKOR
Kardiyak duvar kalınlaşması	Hayır	0	Renal disfonksiyon	Yok	0
	Duvar yada septum kalınlaşması	1		Proteinüri	4
	Ekg de sol ventriküler hipertrofi	6		Tubuler disfonksiyon /azalmış GFR	8
	KMP(<15 mm)	8		SDBY(Kreat >3,5 mg/dl)	12
	Şiddetli KMP(>15mm)	12		Diyaliz	18
Kapak yetmezliği	Hayır	0			
	Evet	1			
Ekg de anormallik	Hayır	0			
	Evet	2			
Pace maker	Hayır	0			
	Evet	4			
Hipertansiyon	Hayır	0			
	Evet	1			
Maksimum skor		20	Maksimum skor		18

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, Ekg: Elektrokardiyografi, KMP: Kardiyomiyopati

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, NYHA-KY: New York Kalp Cemiyeti-Kalp Yetersizliği

Tablo 3: NYHA Sınıflaması : New York Kalp Cemiyeti'nin konjestif kalp yetersizliği sınıflaması

Sınıf I	Günlük olağan fiziksel aktivitelerinde kısıtlanma olmayan kalp hastaları
Sınıf II	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma olan kalp hastaları (örn. yol yürümekle nefes darlığı olması)
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olması, ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması
Sınıf IV	İstirahatte bile nefes darlığı olması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 17.11.2017 tarihli ve 2017/1083 sayılı kararı sonrası başlanmıştır. Çalışmaya NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji kliniği tarafınca takip edilen 20 Fabry hastası dahil edilmiş ve incelemeleri retrospektif olarak yapılmıştır. Üç indeks hastanın aile taramaları yapılarak, üç farklı aileden toplamda 20 hasta sayısına ulaşıldığı görülmüştür. Hastaların tanı anında sistemik sorgulamaları yapılmış, semptomların başlama yaşı kaydedilmiş, bu yaş hastalık başlangıcı olarak kabul edilmiş ve buna göre tanı gecikme süresi hesaplanmıştır. Fabry hastalığı için tarama, kurutulmuş kan damlasında alfa galaktosidaz-A enzim aktivitesinin değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Lanset ile parmak ucundan kan alınarak doğrudan filtre kağıdına tespit edilmiş ve kan lekeleri oda sıcaklığında en az 4 saat süreyle kurutulmuştur. Sonrasında filtre kağıtları, bir haftaya kadar saklanacak olanlar 4°C sıcaklıkta, daha uzun süre saklanması gerekenler -20°C sıcaklıkta, nem kontrolü de yapılarak plastik çantalarda saklanmıştır (Chamoles NA ve ark, 2001).

Aile taraması sırasında alfa galaktozidaz A enzim aktivitesi 1.2 mikromol/L/s'nin altında olan hastalarda tanıyı doğrulamak için alfa-galaktozidaz A gen mutasyonu analizi yapılmıştır. Bu eşik değeri Archimed Yaşam Bilimleri laboratuvarlarındaki çalışmalarda elde edilen ROC eğrisi analizleri ile belirlenmiştir. Hem erkek hastalarda hem de kadın hastalarda aynı eşik değeri kullanılmıştır. Aile üyeleri değerlendirilirken, hastalığın görülme sıklığının aile içinde yüksek olması ve kadın hastalarda enzim aktivitesinin normal olabilmesi sebebiyle, hem enzimatik hem de genetik analiz yapılmıştır. Alfa-galaktozidaz A geni, Dünya Sağlık Örgütü (FDA) tarafından onaylı bir tanı sistemi olan MiSeq yeni nesil dizileme platformu kullanılarak tayin edilmiştir (Illumina, San Diego, CA, ABD). Genomik DNA, QIAamp DNA Kan Midi Kiti (Qiagen, Hilden, Almanya)

kullanılarak standart prosedüre göre ortaya koyulmuştur. Ekzonlar ve bağlantı noktaları PRIMER © -Primer Designer v.2.0 (Scientific & Educational Software Program) yazılımı ile hazırlanan PCR primerleri kullanılarak amplifiye edilmiştir. PCR'lar agaroz jel elektroforezi ile doğrulanmış ve PCR amplifikasyonu sonrasında NexteraXT kiti (Illumina Inc.) kullanılmıştır. Diziler MiSeq Reporter yazılımı (Illumina Inc.) ile hg19 genomuna hizalanmıştır.

Tüm hastaların göz polikliniğinde biyomikroskoplar (slit-lamp) ile oftalmolojik muayenelerinin ve kornea vertisillata, vasküler tortüyoze, korneal opasite açısından değerlendirmelerinin yapıldığı görülmüştür. Tanı sırasında sekiz hastaya böbrek biyopsisi yapılmıştır. Biyopsiler patoloji laboratuvarında hematoksilen eozin, oil-red 10 boya ile boyanarak ışık ve elektron mikroskopunda değerlendirilmiştir. Elektron mikroskopik değerlendirmelerin hizmet alımı ile Mersin Üniversitesi Hastanesi Patoloji laboratuvarı tarafından yapıldığı görülmüştür. Bu patoloji sonuçlarına ve bazı biyopsi materyallerinin mikroskopik görüntülerine çalışmada yer verilmiştir.

Cinsiyet, renal biyopsi, Mainz şiddet skor indeksi, proteinüri miktarı dikkate alınarak enzim replasman tedavisi başlama kararı verilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren hastalara, Fabry hastalığına ait semptom ve bulgusu olmayan, Mainz şiddet skor indeksine göre hastalıktan hafif etkilenmiş olan kadın hastalara enzim replasman tedavisi verilmemiştir.

Enzim replasman tedavisi alan hastalar 6 aylık periyotlarla takip edilmiş olup, tedavi almayan hastaların kontrolleri yıllık olarak yapılmıştır. Hastaların tanı ve rutin poliklinik kontrolleri sırasında venöz kan örneklerinden tam kan sayımları yapılmış, üre, kreatinin, glukoz, albumin, 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ve/veya spot idrarda protein/kreatinin oranı çalışılmıştır. Hastaların eGFR değerleri Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışma grubunun formülü ile hesaplanmıştır [GFR (mL/dk/1.73m²) = 186 x Serum Kreatinin^{-1.154} x Yaş^{-0.203} x (0.742 eğer kadınsa) x(1.212 eğer siyah ırktan ise)]. Hastaların kronik böbrek hastalıkları KDIGO Klinik Uygulama Kılavuzuna göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre evre 1, eGFR ≥ 90; evre 2, ≥60 ile <90; evre 3, ≥30 ile <60; evre 4, ≥15 ile <30 ve evre 5, <15 ml/min/1.73 m² olarak tanımlanmıştır (tablo 4).

Tablo 4: Kronik Böbrek Hastalığı Sınıflaması

Evre	GFR (ml/dk/1,73 m²)	Tanım
Evre 1	≥90	Böbrek hasarı (Normal veya artmış GFR ile birlikte)
Evre 2	60-89	Hafif GFR azalması
Evre 3a	45-59	Hafif-orta dereceli GFR azalması
Evre 3b	30-44	Orta dereceli GFR azalması
Evre 4	15-29	Ciddi GFR azalması
Evre 5	<15	Böbrek Yetmezliği

Beck'in 2006'da yayınlanan çalışmasına göre hastaların Mainz şiddet skor indeksleri tanı anında ve birinci yılda hesaplanmıştır. Kardiyovasküler tutulum açısından, hastaların elektrokardiyografileri değerlendirilmiş ve kardiyoloji konsültasyonları ile yapılan ekokardiyografileri çalışmaya dahil edilmiştir.

Erkek hastalardan birinin takip sırasında başka bir ile yerleşmesi nedeniyle takip ve tedavisini başka bir merkezde devam ettirdiği öğrenilmiştir. Bu yüzden hastanın sadece tanı anındaki bazal değerlendirmesine ulaşılmıştır (hasta 13). Tedavi alan kadın hastalardan birinin ise bir süre sonra kendi isteği ile tedavisini sonlandırdığı ve takipten çıktığı görülmüştür (hasta 12).

Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma ya da ortanca (Q1-Q3) verilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında karma etki modelleri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SAS University Edition 9.4 programı kullanılarak yapılmış ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza NEÜ Meram Tıp Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı tarafınca takip edilen 20 Fabry hastası dahil edildi. Fabry hastalığı tanısı alan üç indeks hasta sonrası yapılan aile taramaları ile üç farklı aileden toplam 20 hastaya tanı koyulmuş olduğu görüldü (hasta verilerine tablo 7'de yer verilmiştir). İndeks vakalardan olan hasta 1 proteinüri etyolojisi araştırılırken tanı almıştır. İndeks vakaların ikincisi (hasta 9) renal transplantasyon öyküsü olan ve antikoagülan tedavi alırken serebrovasküler olay geçirmesi üzerine Fabry hastalığı

düşünülen bir hastadır. Üçüncü indeks vaka ise son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren ve bu yüzden Fabry hastalığı araştırılan bir hastadır.

Hastaların %55'i (n:11) erkek, %45'i (n:9) kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 32,05 (\pm 13,4) iken, erkeklerde ortalama 29,64 (\pm 10,2) ve kadınlarda 35 (\pm 16,6) idi (tablo 5). Hastaların Fabry semptomlarının başlama yaşı ortalama 24,8 (\pm 12,87), erkeklerde 23,3(\pm 9,1) ve kadınlarda 26,5 (\pm 16,79) idi (tablo 6). Tanı koyulmasında ortalama olarak 6,75 (\pm 4,39) yıllık bir gecikme olduğu görüldü. Bu süre erkeklerde 6,27 (\pm 2,97) yıl, kadınlarda 7,33 (\pm 5,85) yıl idi.

Tablo 5: Tanı yaşı

	Erkek N:11 (%55)	Kadın N:9 (%45)	Toplam N:20 (%100)
Ortalama yaş (SD) yıl	29,6 (10,2)	35 (16,6)	32,05 (13,4)
Ortanca yaş (aralık) (yıl)	28 (13-48)	30 (12-59)	29,50 (12-59)

Tablo 6: Semptomların başlama yaşı

	Erkek N:11 (%55)	Kadın N:9 (%45)	Toplam N:20 (%100)
Ortalama yaş (SD) yıl	23,3 (9,1)	26,56 (16,79)	24,80 (12,87)
Ortanca yaş (aralık) (yıl)	21 (10-38)	20 (9-50)	20,50 (9-50)

Tablo 7: Hasta verileri

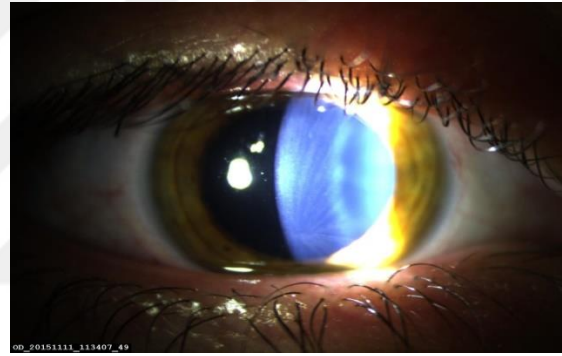
	Cinsi yet	Tanı yaşı	Sempto mların başlangı ç yaşı	Tanı gecikme süresi (yıl)	Enzim aktivitesi (mikro mol/L/s)	Genetik	Main z indeks skoru	Tedavi durumu
Hasta1	erkek	28	23	5	0,9	p.N34H(c.100A>C)	28	Agalsidaz alfa
Hasta2	erkek	25	19	6	1,4	p.N34H(c.100A>C)	21	Agalsidaz alfa
Hasta3	erkek	27	15	12	1,2	p.N34H(c.100A>C)	35	Agalsidaz alfa
Hasta4	erkek	30	21	9	1,4	p.N34H(c.100A>C)	36	Agalsidaz alfa
Hasta5	erkek	34	30	4	1,1	p.N34H(c.100A>C)	37	Agalsidaz alfa
Hasta6	kadın	54	45	9	2,5	p.N34H(c.100A>C)	18	Tedavi almıyor
Hasta7	kadın	52	49	3	2,2	p.N34H(c.100A>C)	13	Tedavi almıyor
Hasta8	kadın	29	25	4	2,4	p.N34H(c.100A>C)	11	Tedavi almıyor
Hasta9	erkek	48	38	10	1,1	p.358delE (c.1072_1074delGAG)	60	Agalsidaz alfa
Hasta10	erkek	41	35	6	0,2	c.(160C>T(p.(Leu54 Phe))	36	Tedavi almıyor
Hasta11	erkek	39	32	7	0,2	c.(160C>T(p.(Leu54 Phe))	21	Agalsidaz beta
Hasta12	kadın	17	15	2	0,8	c.(160C>T(p.(Leu54 Phe))	19	Agalsidaz beta
Hasta13	erkek	23	20	3	0,2	c.(160C>T(p.(Leu54 Phe))	11	Agalsidaz beta
Hasta14	kadın	12	9	3	0,3	c.(160C>T(p.(Leu54 Phe))	11	Tedavi almıyor
Hasta15	kadın	59	50	9	2,4	p.N34H(c.100A>C)	20	Agalsidaz alfa
Hasta16	kadın	36	15	21	2,3	p.N34H(c.100A>C)	11	Tedavi almıyor
Hasta17	kadın	26	20	6	2,1	p.N34H(c.100A>C)	6	Tedavi almıyor
Hasta18	erkek	13	10	3	1,8	p.N34H(c.100A>C)	13	Agalsidaz alfa
Hasta19	kadın	30	11	9	2,0	p.N34H(c.100A>C)	12	Tedavi almıyor
Hasta20	erkek	18	14	4	1,2	p.N34H(c.100A>C)	18	Agalsidaz alfa

4.1 Hastalarda görülen semptomlar ve oranları:

Tüm Fabry hastaları ele alındığında yorgunluk, halsizlik %85 (n:17) oranı ile en sık görülen semptom olarak karşımıza çıktı ve erkek hastaların %81'i (n:9) ve kadın hastaların %89'unda (n:8) görüldü. Hastaların %80'inde (n:16) (erkeklerde %91, kadınlarda %66) karın ağrısı, diyare, konstipasyon ve hemoroidi içeren gastrointestinal yakınmalardan en az birisi mevcuttu. Nöropatik ağrı hastaların sık görülen şikayetleri arasındaydı ve hastaların %80'inde (erkeklerde %91, kadınlarda %66) akroparestezi görülürken, bu hastaların %50'si bu şikayetlerinin ara ara ortaya çıktığını, %50'si ise şikayetlerinin kronik ve şiddetli olduğundan bahsediyordu. Kornea vertisillata erkek hastaların %72'si ve kadın hastaların %55'inde tespit edildi. Toplamda hastaların %65'inde kornea vertisillata mevcuttu. Hastalara ait kornea vertisillata ve vasküler tortüyoze görüntülerine resim 1 ve resim 2'de yer verilmiştir.



Resim 1: Kornea vertisillata



Resim 2: Vasküler tortüyoze

Anjiokeratom hastaların %60'ında (n:12) mevcuttu ve bu hastaların %58 'inde (n:7) birkaç adet lezyon şeklindeyken, hastaların %42'sinde (n:5) yaygın olarak görülüyordu. Anjiokeratomlar erkek hastaların %81'inde (n:9) görülürken, kadın hastaların %33'ünde (n:3) görülmekteydi. Lezyonlar genellikle sırt ve bel bölgesinde tespit edildi.

Hastaların %65'inde (n:13) hipohidrozis mevcuttu ve erkeklerin tümünde bu şikayet mevcutken, kadınların %22'sinde (n:2) görüldü. Altı hastada anhidrozis olduğu saptanırken bu hastalardan bir tanesinin kadın ve 5 tanesinin erkek hasta olduğu görüldü.

Bütün hastaların %70'inde (n:14), erkek hastaların %72'si (n:8) ve kadın hastaların %67'sinde (n:6) vertigo mevcuttu. Yine hastaların %70'inde (n:14) çınlama, uğultu gibi şikayetler vardı. Bu oran erkek hastalarda %64 (n:7), kadın hastalarda %78 (n:7) idi.

Hastaların %60'ı (n:12) azalmış aktivite, egzersiz intoleransı gibi şikayetlere sahipti ve bu hastaların %42'si (n:5) kadın, %58'si (n:7) erkekti.

Hastaların %30'unda (n:6) kronik bronşit, hışıltılı solunum, dispne gibi pulmoner semptomlar mevcuttu ve bu semptomlara sahip hastaların tümü erkekti.

Erkek hastaların %54'ünde özgeçmiş sorgulamalarında etyolojisi açıklanamayan ateş öyküsü olduğu belirlendi. Kadınlarda ise bu bulguya rastlanılmadı.

Tablo 8'de hastalara ait semptom ve bulgular özetlendi.

Tablo 8: Fabry hastalarında görülen semptom ve bulguların oranı

	ERKEK (n:11)	KADIN (n:9)	TÜM HASTALAR (n:20)
AKROPARESTEZİ	%90 (n:10)	%67 (n:6)	%80 (n:16)
ANJİOKERATOM	%81 (n:9)	%34 (n:3)	%60 (n:12)
YORGUNLUK/ HALSİZLİK	%81 (n:9)	%89 (n:8)	%85 (n:17)
GIS SEMPTOMLARI	%90 (n:10)	%67 (n:6)	%80 (n:16)
KORNEA VERTİSİLLATA	%72 (n:8)	%55 (n:5)	%65 (n:13)
VERTİGO	%72 (n:8)	%67 (n:6)	%70 (n:14)
UĞULTU,ÇINLAMA	%64 (n:7)	%78 (n:7)	%70 (n:14)
EGZERSİZ İNTOLERANSI	%64 (n:7)	%55 (n:5)	%60 (n:12)
PULMONER SEMPTOMLAR	%54 (n:6)	%0(n:0)	%30 (n:6)
RENAL BULGULAR	%72 (n:8)	%33 (n:3)	%55 (n:11)
HİPERTANSİYON	%27 (n:3)	%11 (n:1)	%20 (n:4)
KARDİYAK BULGULAR	%64 (n:7)	%44 (n:2)	%45 (n:9)

Bir erkek hastanın tanı koyulmasından 4 yıl öncesinde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle rutin hemodiyaliz programına alınmış olduğu ve başka bir erkek hastanın tanı koyulmasından 9 yıl öncesinde yine son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle renal transplantasyon öyküsünün olduğu görüldü.

4.2 Uygulanan tedaviler ve tedavi sonuçları:

Hastaların %60'ı (n:12, 10 erkek hasta ve 2 kadın hasta) enzim replasman tedavisi alıyordu. Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi alan bir hasta dışında tüm erkek hastalara tedavi başlanmıştı. Bunun yanında; Mainz şiddet skor indeksine göre hastalıktan orta derecede etkilenmiş, proteinürisi olan bir kadın hasta ile renal biyopsi ile globotriaosilseramid birikimi görülen bir kadın hastaya tedavi başlanmıştı. Bu hastaların 9'una (8 erkek ve 1 kadın) agalsidaz alfa, 3'üne de (2 erkek ve 1 kadın) agalsidaz beta verilmişti. Tedavide agalsidaz alfa ve beta seçimi hekim tercihinine göre yapılmıştı. Diğer hastalarda herhangi bir klinik şikayet ve biyokimyasal patolojik bulgu olmaması nedeniyle enzim replasman tedavisi başlanmamıştı. Takip sırasında 5 erkek hastada semptomların azalmaması, Mainz şiddet skor indekslerinin yüksek olması nedeniyle tedavi değişimi yapıldığı görüldü ve dört hastada agalsidaz alfa ile agalsidaz beta ve bir hastada agalsidaz beta ile agalsidaz alfa değişimi yapıldı. Bu değişimler takibin 1. yılından sonra yapıldığı için tedaviye yanıt değerlendirilmesinde yer almamaktadır.

Enzim replasman tedavisinin ilk dozlarında hastalara premedikasyon verilmiş olup herhangi bir reaksiyon gözlenmemesi üzerine sonraki dozlarda premedikasyona devam edilmemişti. Tedavi alan hastalarda enzim replasman tedavisine ait yan etki gözlenmemiştir.

Hastaların tanı anında ve takiplerinin 1. yılında kontrolleri yapılırken, enzim replasman tedavisi alan Fabry hastalarında ayrıca 6. ay kontrolü yapıldı. Bu kontrol sırasında elde edilen üre, kreatinin, eGFR, proteinüri değerlerinin ortalamalarına tablo 9 ve tablo 10'da yer verilmiştir.

Tablo 9: Erkek ve kadın hastaların tanı, 6. ay ve 1. yıl üre-kreatinin-eGFR-proteinüri ortalama değerleri

	Cinsiyet	N	Değişken	N	Ortalama	Standart deviasyon	Ortanca
Tani	Erkek	10	Kreatinin(mg/dl)	10	0.85	0.21	0.88
			eGFR	10	126.73	51.59	110.50
			Proteinüri(g/gün)	10	0.78	0.98	0.23
			Üre (mg/dl)	10	25.94	6.95	25.15
	Kadin	9	Kreatinin(mg/dl)	9	0.66	0.09	0.66
			eGFR	9	118.03	27.33	113.20
			Proteinüri(g/gün)	9	0.16	0.07	0.12
			Üre (mg/dl)	9	20.89	6.58	21.50
6.Ay	Erkek	10	Kreatinin(mg/dl)	9	0.82	0.17	0.85
			eGFR	9	128.06	46.83	109.00
			Proteinüri(g/gün)	9	0.70	0.99	0.17
			Üre (mg/dl)	9	26.39	10.28	25.50
	Kadin	8	Kreatinin(mg/dl)	1	0.80	.	0.80
			eGFR	1	104.80	.	104.80
			Proteinüri(g/gün)	1	0.23	.	0.23
			Üre (mg/dl)	1	33.00	.	33.00
1.Yıl	Erkek	10	Kreatinin(mg/dl)	9	0.94	0.27	0.93
			eGFR	9	112.99	46.93	102.10
			Proteinüri(g/gün)	9	0.89	1.17	0.30
			Üre (mg/dl)	9	30.22	14.52	23.60
	Kadin	9	Kreatinin(mg/dl)	9	0.70	0.11	0.66
			eGFR	9	108.33	30.32	107.10
			Proteinüri(g/gün)	9	0.17	0.09	0.13
			Üre (mg/dl)	9	25.59	12.32	19.70

Tablo 10 : Enzim replasman tedavisi alan ve almayan hastaların tanı, 6. ay ve 1. yıl üre-kreatinin-eGFR-proteinüri ortalama değerleri

		N	Değişken	N	Ortalama	Standart deviasyon	Ortanca
Tanı	Tedavi Alan	12	Kreatinin(mg/dl)	12	0.82	0.21	0.82
			eGFR	12	128.22	47.76	113.05
			Proteinüri(g/gün)	12	0.69	0.92	0.23
			Üre (mg/dl)	12	25.50	7.57	25.15
	Tedavi Almayan	7	Kreatinin(mg/dl)	7	0.67	0.09	0.66
			eGFR	7	113.00	26.36	107.70
			Proteinüri(g/gün)	7	0.14	0.04	0.12
			Üre (mg/dl)	7	20.20	4.94	21.50
6.Ay	Tedavi Alan	11	Kreatinin(mg/dl)	10	0.82	0.16	0.85
			eGFR	10	125.74	44.76	106.90
			Proteinüri(g/gün)	10	0.65	0.95	0.17
			Üre (mg/dl)	10	27.05	9.92	26.75
	Tedavi Almayan	7	Kreatinin(mg/dl)	0	.	.	.
			eGFR	0	.	.	.
			Proteinüri(g/gün)	0	.	.	.
			Üre (mg/dl)	0	.	.	.
1.Yıl	Tedavi Alan	12	Kreatinin(mg/dl)	11	0.90	0.26	0.83
			eGFR	11	111.72	44.34	102.10
			Proteinüri(g/gün)	11	0.77	1.08	0.30
			Üre (mg/dl)	11	30.33	13.59	23.60
	Tedavi Almayan	7	Kreatinin(mg/dl)	7	0.69	0.11	0.66
			eGFR	7	109.00	29.95	107.10
			Proteinüri(g/gün)	7	0.16	0.08	0.13
			Üre (mg/dl)	7	24.10	12.80	19.40

Tüm hastaların %20'sinde (n:4), erkeklerin %27 ve kadınların %11'inde hipertansiyon tespit edildi. Bu 4 hastanın yanı sıra, 3 hastada proteinüri nedeniyle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya angiotensin II reseptör blokerleri kullanılmaktaydı.

Hastaların %20'inde (n:4) Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı mevcuttu.

Hastaların hepsinin alfa-galaktosidaz A enzim aktivitesi ölçümü mevcut olup 10 hastada 1.2 mikromol/L/s ve altında aktiviteye sahipti. Hastaların ortalama alfa galaktosidaz enzim aktivitesi 1,38 mikromol/L/s (\pm 0,79) olarak hesaplandı.

Hastaların tümünde genetik analiz yapıldı ve 3 farklı mutasyon saptandı (tablo 12). 14 hastada (7 kadın ve 7 erkekte) p.N34H(c.100A>C), 5 hastada (3 erkek ve 2 kadında) c.(160C>T(p.(Leu54 Phe)) ve 1 erkek hastada p.358delE (c.1072_1074delGAG) tespit edildi.

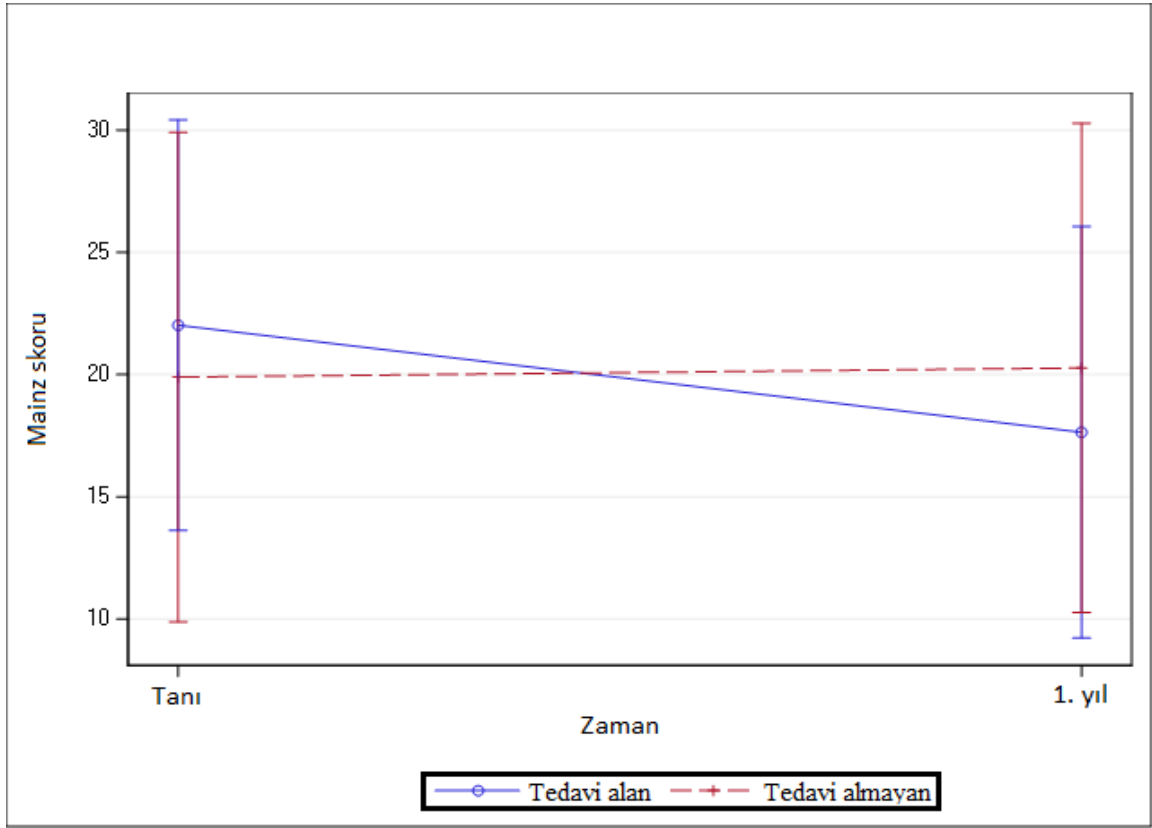
Tüm hastaların tanı anında ve takiplerinin 1. yılında Mainz şiddet skor indeks hesaplamaları yapıldı. Toplam skoru 20'nin altında olan hastalar hafif derecede (grup 1) etkilenmiş, 20 ila 40 arası orta derecede etkilenmiş (grup 2) ve 40'ın üzerinde skora sahip hastalar şiddetli olarak etkilenmiş (grup 3) olarak tanımlandı. Bu verilere göre hastaların %55'i (n:11) grup 1'de, %40'ı (n:8) grup 2'de ve %5'i (n:1) grup 3'te yer aldı. Grup 1 yani hastalıktan hafif derecede etkilenmiş olan hastaların %72 oranla kadın ağırlıkta olduğu, grup 2 yani hastalıktan orta derecede etkilenen hastaların %87,5'inin erkek ve grup 3 yani hastalıktan şiddetli derecede etkilenen hastaların %100'ünün erkek olduğu görüldü. Hastaların tanı anında hesaplanan Mainz şiddet skor indeks ortalaması 21,85 ($\pm 13,2$) iken, birinci yıl kontrollerinde hesaplanan skor ortalamaları 20 ($\pm 12,1$) bulunmuştur. Tedavi alan hastalarda ise tanı anındaki skor ortalaması 26,5 ($\pm 13,65$), tedavinin birinci yılındaki skor ortalaması 23,5 ($\pm 13,28$) olarak hesaplanmıştır (grafik 1). Yani, tedavi alanlarda Mainz şiddet skor indeksinin azaldığı görülürken ($p=0.0006$), tedavi almayan hastalarda sabit kaldığı görülmüştür ($p=0.77$). Tedavi ve zaman etkileşimi anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$). Tanı anında Mainz şiddet skor indeks ortalaması erkek hastalarda 28.7 (± 14.10), kadın hastalarda 13.4 (± 4.61) olarak hesaplanmış ve bu değerler 1. yılda erkek hastalarda 26.4 (± 13.77) olurken kadın hastalarda 12.8 (± 3.66) olmuştur (tablo 11). Bu değişimde istatistiksel olarak cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.006$).

p.358delE (c.1072_1074delGAG) mutasyonuna sahip olan hastanın Mainz şiddet skor indeksinin 60 olduğu yani hastalıktan şiddetli olarak etkilendiği tespit edildi. Diğer mutasyon analizlerine sahip hastaların Mainz şiddet skor indeks ortalamalarına bakıldığında birbirine çok yakın değerler olduğu görüldü. p.N34H(c.100A>C) mutasyonuna sahip hastalarda Mainz şiddet skor indeks ortalaması 19,9 iken, c.(160C>T(p.(Leu54 Phe)) mutasyonuna sahip hastalarda ortalama 19,6 olarak hesaplandı.

Tablo 11 : Mainz Şiddeti Skor İndeksi Ortalamaları

HASTA GRUPLARI	MAINZ ŞİDDETİ SKOR İNDEKSİ	
	TANI ANINDA	1.YILDA
ERKEK	28.7 (14.10)	26.4 (13.77)
KADIN	13.4 (4.61)	12.8 (3.66)
TEDAVİ ALAN	26.5 (13.65)	23.5 (13.28)
TEDAVİ ALMAYAN	14.75 (9.19)	15.1 (9.16)

Grafik 1: Mainz şiddeti skor indeksinin tanı ve 1. yıl arasında değişimi

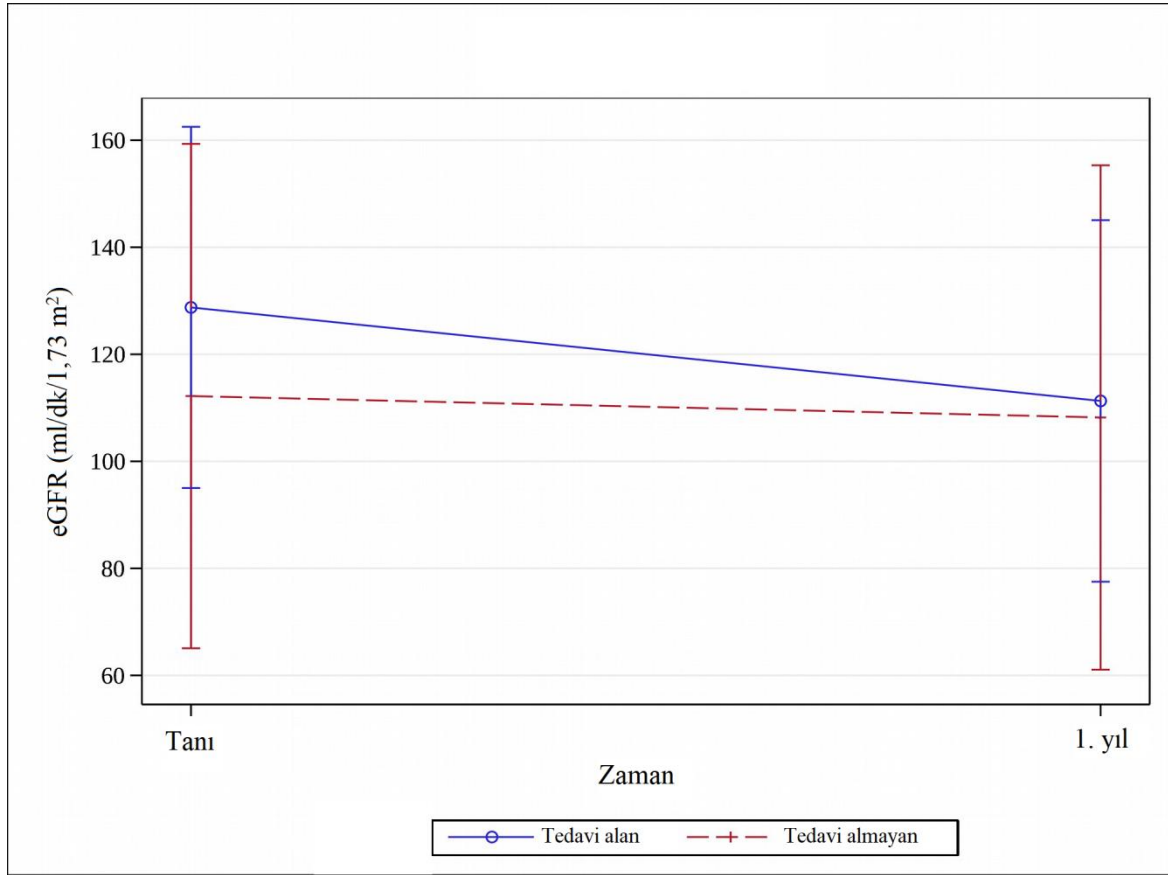


Tablo 12: Genetik Dağılım

Genetik	Erkek	Kadın N:9 (%45)	Toplam N:20 (%100)
p.N34H(c.100A>C)	7	7	14
c.(160C>T(p.(Leu54 Phe))	3	2	5
p.358delE (c.1072_1074delGAG)	1	0	1
Toplam	11	9	20

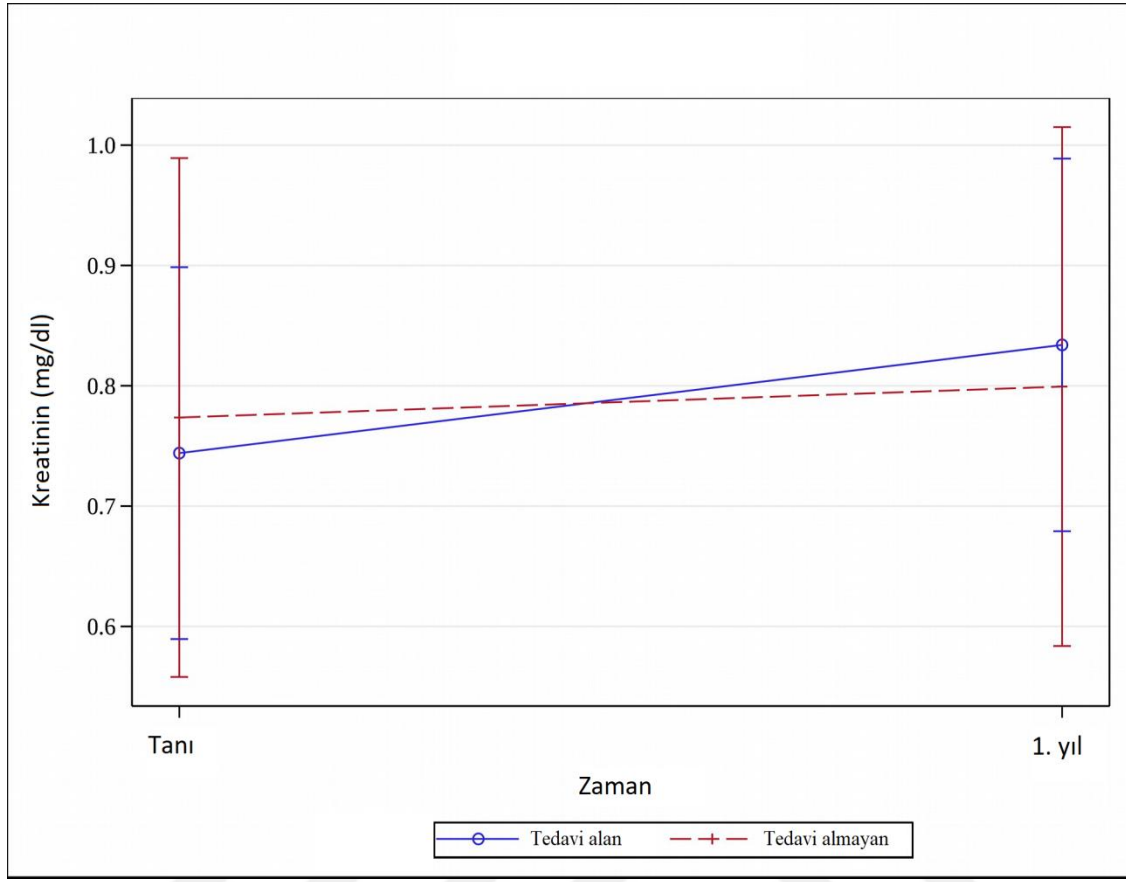
Yirmi hastanın 7'sinde evre 1, 3 hastada evre 2 ve 1 hastada evre 5 kronik böbrek hastalığı vardı. Takibin birinci yılında 4 hastada evre 1, 6 hastada evre 2 ve 1 hastada evre 5 kronik böbrek hastalığı tespit edildi. Tanı sırasında erkek hastaların ortalama eGFR değeri 126.73 ($\pm 51,59$) ml/dk/1,73 m², kadın hastaların 118.03 ($\pm 27,33$) ml/dk/1,73 m² idi ve hastalarda 1 yıllık takip sırasında eGFR'de azalma görüldü (grafik 2). Bu azalma tedavi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.0001$), tedavi almayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0.35$). Ayrıca bu değişimlerde istatistiksel olarak cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.96$).

Grafik 2: Bir yıllık takip sonucu hastaların eGFR değişimleri



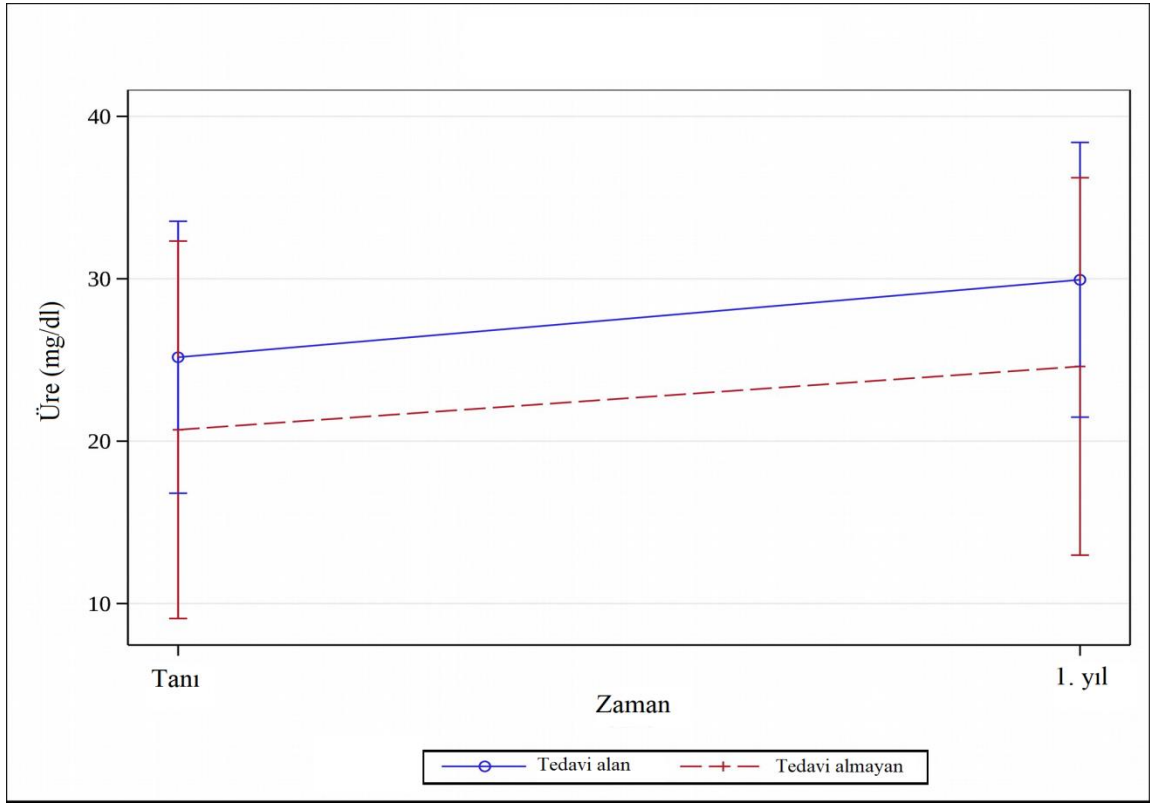
Tanı anında erkek hastaların ortalama kreatinin değeri 0,85 ($\pm 0,21$) mg/dl, kadın hastaların 0,66 ($\pm 0,09$) mg/dl idi. Birinci yılda bakılan kreatinin değeri tanı sırasında bakılan değere göre minimal artmıştı ($p=0,005$) (grafik 3). Bu artış tedavi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0,0009$), tedavi almayan hastalarda anlamlı bulunmadı ($p=0,37$). Tedavi alan ve tedavi almayan hastalar karşılaştırıldığında kreatinin değerindeki bu değişimin tedaviden bağımsız olduğu görüldü ($p=0,99$). Tedavi alan hastalarda tanı sırasında, 6. ayda ve 1. yılda bakılan kreatinin değerleri mukayese edilmiştir. Tanı sırasındaki ve 6. ay değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür ($p=0,6$). Fakat tanı sırasındaki kreatinin değeri ile 1. yıl kreatinin değeri karşılaştırıldığında ortalamanın 0,82 ($\pm 0,17$) mg/dl'den 0,94 ($\pm 0,27$) mg/dl'ye yükseldiği tespit edilmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$).

Grafik 3: Bir yıllık takip sonucu hastaların kreatinin değişimleri



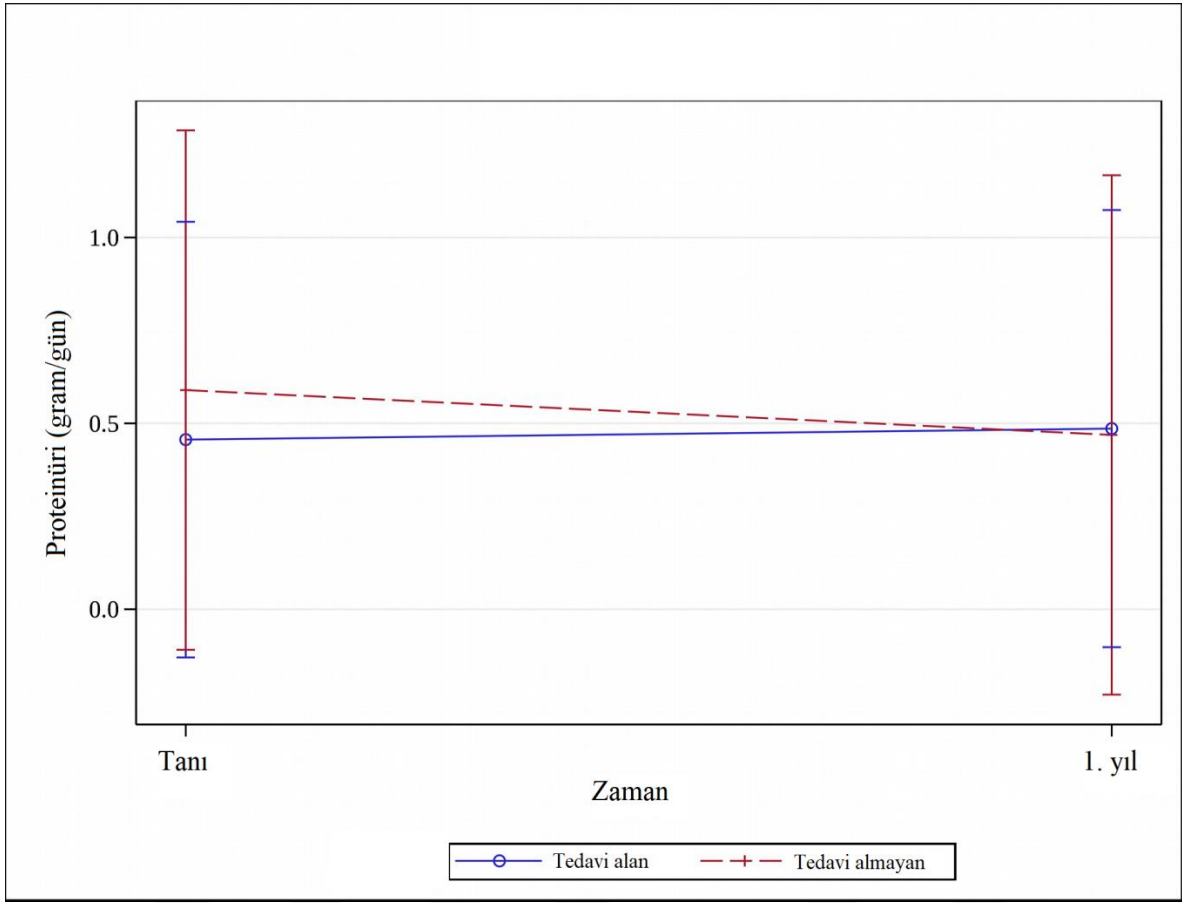
Erkek hastalarda tanı anında ortalama üre değeri 25,94 (\pm 6,95) mg/dl iken, kadın hastalarda ortalama 20,89 (\pm 6,58) olarak saptandı. Zamanla üre değerinde hafif bir artış olduğu görölse de (grafik 4) bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.07$). Aynı zamanda tedavi alan ve almayan hastalardaki zamanla olan üre değerindeki değişimin tedaviden bağımsız olduğu görüldü ($p=0,85$).

Grafik 4: Bir yıllık takip sonucu hastaların üre değişimleri



Hastaların %80'inde (n:16) hafif proteinüri (<500 mg/gün) mevcutken, hastaların %20'sinde (n:4) ciddi proteinüri (>1000 mg/gün) bulunuyordu. Erkek hastaların tanı sırasında ortalama proteinüri miktarı 0,23 (0,16-1,63) g/gün iken, kadın hastaların 0,12 (0,12-0,19) g/gün idi. Tedavi alan hastalarda 6. ayda bakılan kontrol proteinüri değerinde azalma olurken 1. yıl değerinde başlangıca göre artış olduğu saptandı (Grafik 5). Fakat bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,76$ ve $p=0,29$). Tedavi alan ve almayan hastalardaki zamanla olan proteinürideki değişimin tedaviden bağımsız olduğu görüldü ($p=0,9$).

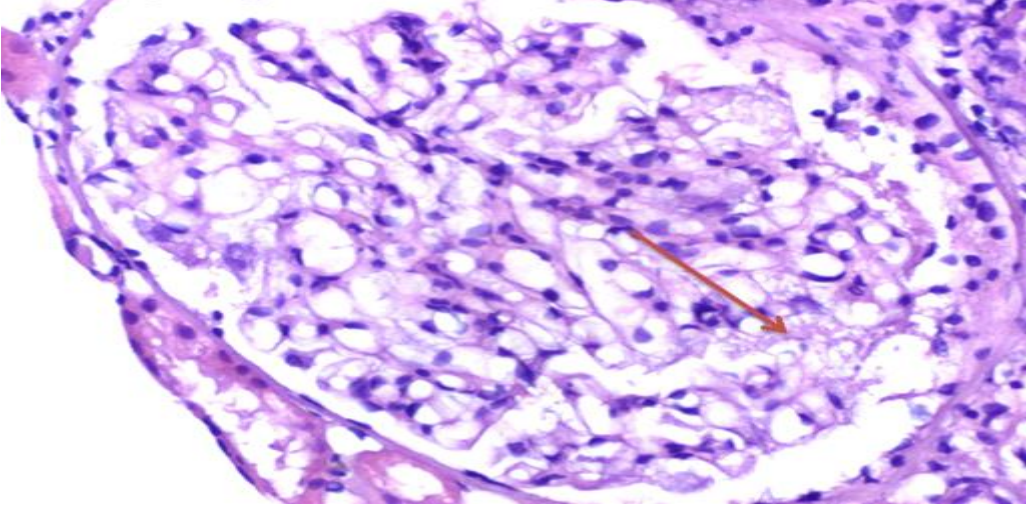
Grafik 5: Bir yıllık takip sonucu hastaların proteinürideki değişimleri



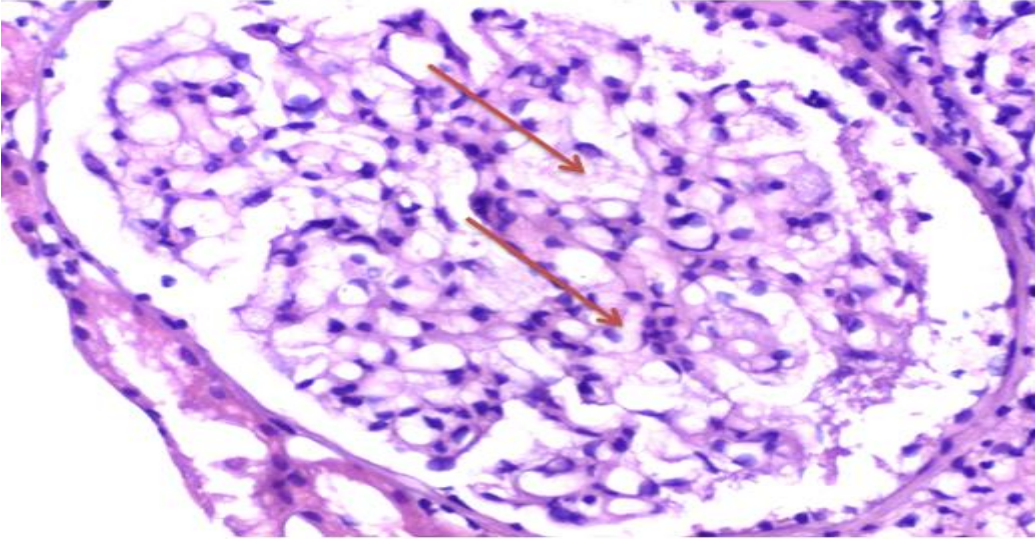
Hastaların tanı ve 1. yıldaki kan albümin değerleri karşılaştırıldığında, albümin değerinde azalma hem tedavi alan hem de almayan grupta olurken, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,14$ ve $p=0,3$).

Bunların dışında tedavi alan ve almayan grupta aspartat aminotransferaz (AST – SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT – SGPT) tanı ve 1. yıldaki değerleri karşılaştırılmıştır. Her ikisinde de anlamlı istatistiksel ve klinik değişime rastlanmamıştır.

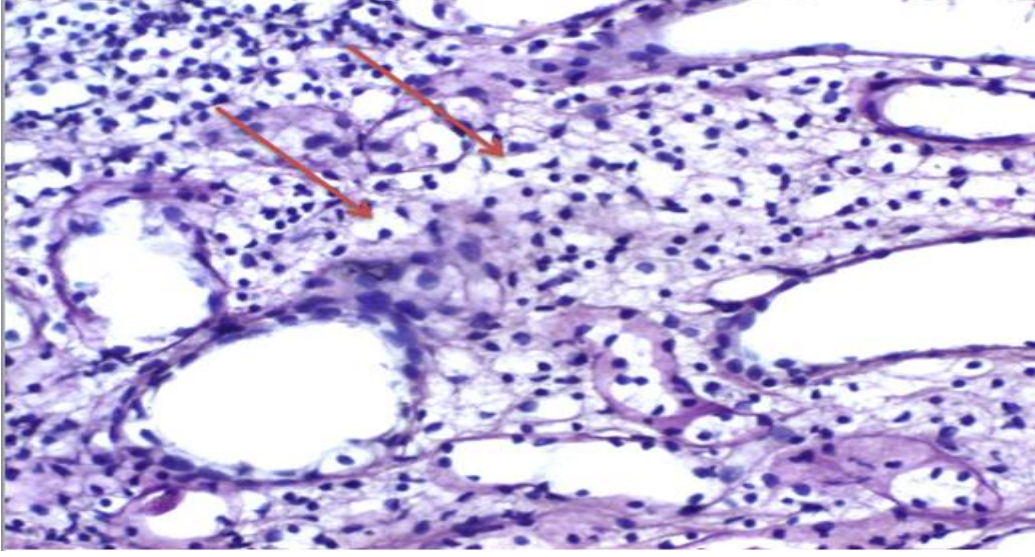
Yedi hastanın (hasta 1, 2, 4, 11, 12, 13 ve 20) böbrek biyopsisi patoloji sonuçları incelenmiştir ve Fabry hastalığını destekleyen bulgular elde edilmiştir (Resim 3-9). Tüm hastalarda ışık mikroskopisinde oil-red boyası ile glomerüllerde köpüksü sitoplazmalı hücre infiltrasyonu olduğu (Resim 4) ve elektron mikroskopisinde tipik Zebra cisimleri (Resim 9) ve miyelin figürler (Resim 8) saptanmıştır. Bir hastada (hasta 1) global skleroz ve fibroselüler kresent oluşumu rapor edilmiştir.



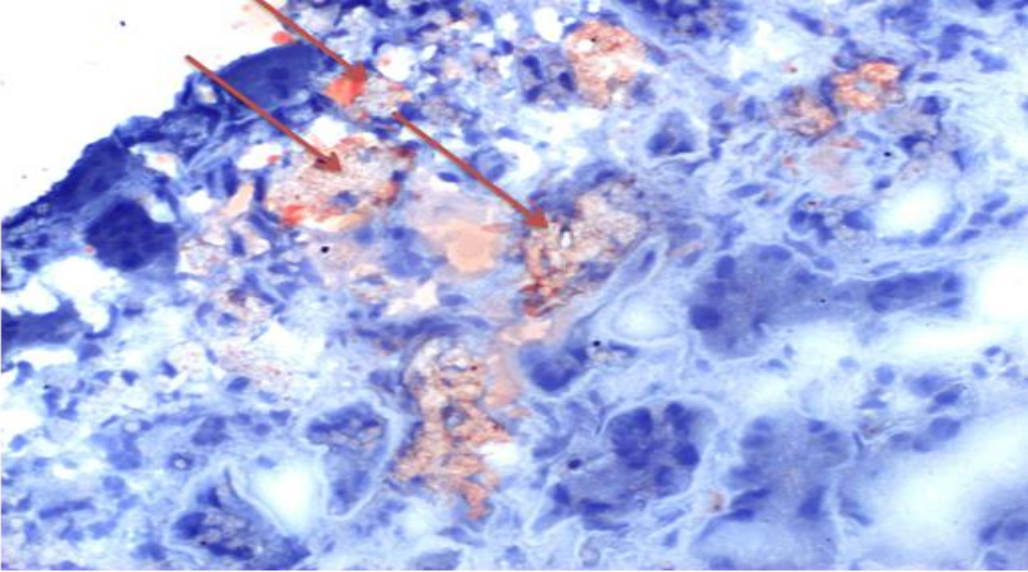
Resim 3: Glomerüllerde pembe vakuoller: Glomerüler endotel, mezangiyal, interstisyel hücrelerde ve podositlerde glikosfingolipid depolanması (Böbrek biyopsisinde hemotoksilen eosin ile boyama)



Resim 4: Glomerüllerde berrak sitoplazmalı köpüksü histiositler (Böbrek biyopsisinde hemotoksilen eosin ile boyama)



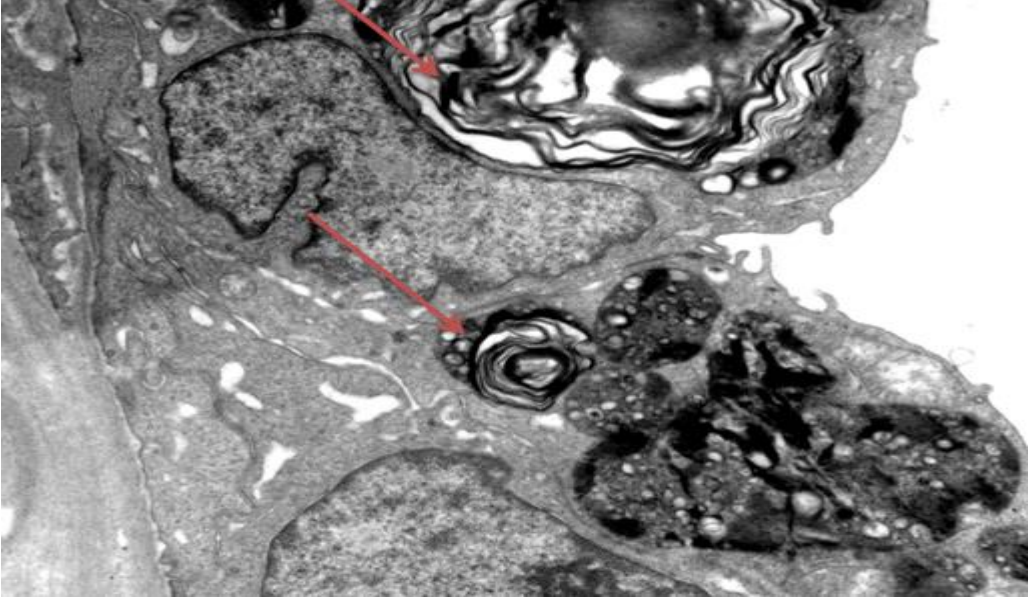
Resim 5: İnterstisyel alanda berrak sitoplazmalı köpüksü histiositlerde PAS boyası ile ekspresyon yok yani biriken madde glikojen değil (Böbrek biyopsisi PAS boyası).



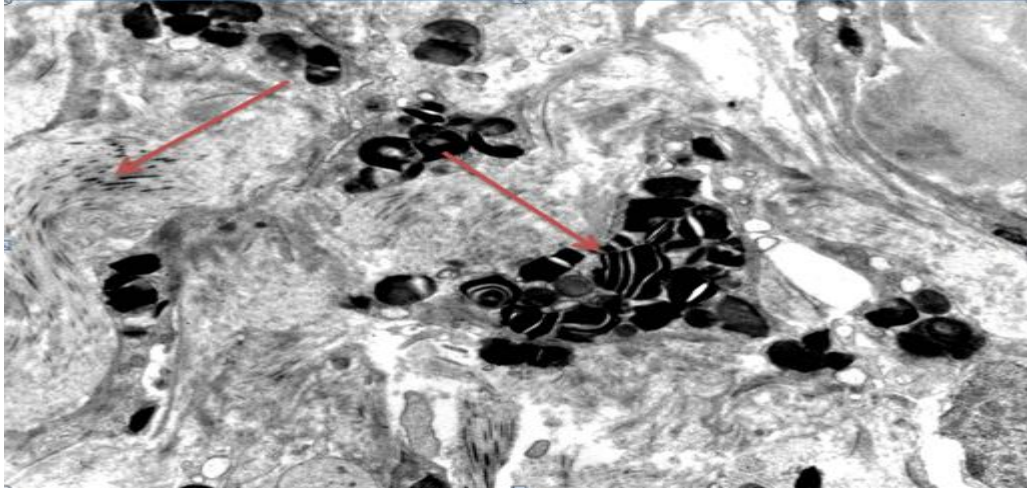
Resim 6: Frozen kesitlerde lipid pozitif boyası ile kırmızı sitoplazmaları bulunan histiyositler (Böbrek biyopsisi Oil-Red 10 boyası)



Resim 7: Böbrek biyopsisi elektron mikroskopik incelemede lipid birikimleri

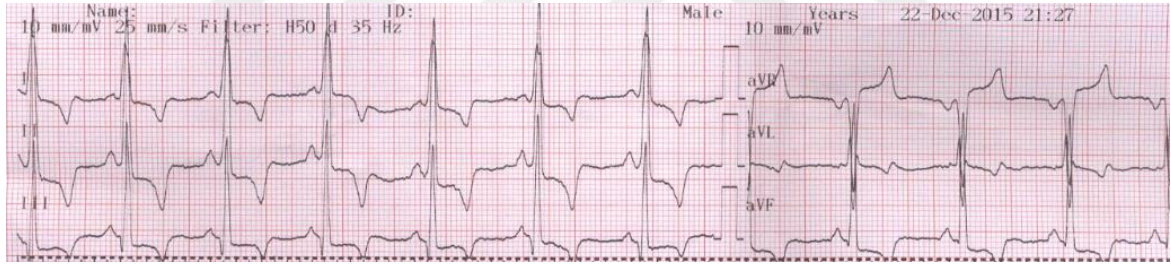


Resim 8: Böbrek biyopsisi elektron mikroskopik incelemede miyelin figürler
(Podositlerin lizozomlarında yoğun glikosfingolipid birikimi)



Resim 9: Böbrek biyopsisi elektron mikroskopik incelemede zebra cisimleri (İnterstisyel alanda çekilmeler)

Dört hastada T inversiyonu (Resim 10), QRS genişlemesi, erken atriyal atımların görüldüğü elektrokardiografik değişimler mevcuttu.



Resim 10 : T inversiyonu içeren elektrokardiografi

Hastaların ekokardiyografi ile değerlendirilmeleri sonucunda 2 kadın ve 8 erkek hastada minimal/1. derece kapak yetmezliği tespit edildiği görüldü. Hasta 5, 9 ve 12'de sol ventriküler duvarda hareket bozukluğu vardı. Hasta 7'nin ekokardiyografi değerlendirmesinde posterior perikard ekojenitesinin artmış olduğu görüldü ve hasta 8'de mitral kapakta hafif fibrozis mevcuttu. Hasta 9'da hipertrofik kardiyomiyopati tespit edildi. Bir hastanın (hasta 5) takip sırasında malign aritmi nedeniyle hayatını kaybettiği görüldü.

5. TARTIŞMA

İlk klinik tanımın yapıldığı 1898 yılından günümüze kadar Fabry hastalığının progresif, multisistemik doğası ve kadın hastalarda da sık görülen manifestasyonları hakkında birçok şey öğrenilmiştir. Hastalık prevalansı, 1: 17.000 ila 1: 117.000 arasında değişmektedir. Ancak, hastalığa ait gerçek insidans ve prevelans bilinmemektedir. Bu durumun nedenleri arasında; hastalık belirtilerinin nonspesifik olması, klinisyenler tarafından Fabry hastalığının ön tanı olarak pek düşünülmemesi, semptomların başlangıcında hastaların yanlış teşhis alması, atipik ve oligosemptomatik hastalık formlarının varlığı sayılabilir (Houge ve ark.; 2005).

Fabry hastalığının erken bulgularının görülmeye başlandığı yaş ile tanı konulduğundaki yaş arasındaki süre dikkati çekmektedir. Hastaların Fabry semptomlarının başlama yaşı ortalama 24,8 (erkeklerde 23,3, kadınlarda 26,5) iken, tanı koyulma yaşı ortalama 32 (erkeklerde 29,6; kadınlarda 35) bulunmuştur. Yani; semptom başlangıç yaşı ile tanı koyulması arasında geçen süre erkeklerde 6,27 yıl, kadınlarda 7,33 yıl bulunmuştur. 3112 hastanın dahil edildiği Fabry Outcome Survey 2016 faaliyet raporuna göre semptomlar kadınlarda 19 yaşında başlarken, erkeklerde 11 yaşında başlamıştır. Tanı koyulma yaşı erkeklerde ortalama olarak 29, kadınlarda 36 olarak bulunmuştur. Semptom başlangıcı ile tanı koyulması arasında geçen süre erkek ve kadın hastalarda 6 yıl olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi kadınlarda erkeklere göre hastalık semptomları daha geç başlangıçlı olmuş ve kadınlar daha geç yaşlarda tanı almışlardır. Fakat bizim çalışmamızda semptomların başlangıcı ile tanı koyulma arasındaki geçen süre kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 1 yıl daha fazladır. Eng ve arkadaşlarının 2007'de yaptıkları başka bir çalışmada; erkek ve kız çocuklarında semptomların başlama zamanı arasında 4 yıllık bir fark olduğu görülmüştür. Semptomların başlangıç zamanı ortalaması erkek çocuklarında 9 yaş, kız çocuklarında 13 yaş olarak tespit edilmiştir. Semptomların başlangıcı ve tanı koyulması arasında geçen sürenin erkeklerde 14 yıl, kadınlarda ise 19 yıl olduğu görülmüştür. Bu durum Fabry hastalığının erken semptomlarının non-spesifik doğasını ve genel tıp camiasında bu semptomlar bütününe çok iyi bilinmediğini göstermektedir. Başka çalışmalarda da hastalığın tanısında gecikmeler olduğu veya doğru tanı koyulamadığı gösterilmiştir (Mehta ve ark, 2004).

Yorgunluk ve halsizlik kadınlarda en sık semptom olarak karşımıza çıkarken, erkeklerde akroparestezi en sık görülen semptom olmuştur. Eng ve arkadaşlarının 1765 Fabry hastası ile yaptıkları çalışmada akroparestezi, kadın ve erkeklerde görülen en sık

semptom olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre akroparestezi erkeklerde %62 ve kadınlarda %41 oranında görülmüştür.

Orteu ve arkadaşlarının 2007'de yayınlamış oldukları çalışmada 345'i erkek ve 369'u kadın olan 714 hastadan elde edilen veriler erkeklerin %66'sında, kadınların %36'sında anjiokeratomların bulunduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda anjiokeratom, erkek hastaların %81 ve kadın hastaların %33'ünde görülüyordu. Çalışmamızda anjiokeratomların yaygın olarak görüldüğü tüm hastaların erkek olması dikkat çekmektedir. Zampetti ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada anjiokeratom varlığının, sistemik hastalık bulgularının şiddeti ile korele olduğu bildirilmiştir.

Kornea vertisillata hastalarımızda sık görülen bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır. Fabry hastalarının oküler bulgularına dair yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan Sodi ve arkadaşlarının 2007'de yaptıkları çalışmada 688 Fabry hastasından 173 tanesinde ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılmış, kadın hastaların % 77'sinde ve erkek hastaların %73'ünde kornea vertisillata tespit edilmiştir. Kornea vertisillatanın Fabry hastalığında sık görülmesi ve erken bulgulardan biri olması nedeniyle varlığının tanı koymada yardımcı olduğu söylenebilmektedir.

Dört hastada Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı mevcuttu. Türkmen ve arkadaşlarının 2016'da yayınladıkları çalışmada belirttikleri gibi, Fabry hastalığının tanısını geciktiren en sık yanlış tanı olarak Ailevi Akdeniz Ateşi karşımıza çıkmaktadır. Bunun nedeninin, epizodik karın ağrısı ataklarının ve proteinürinin her iki hastalıkta da görülmesi olduğu düşünülmüştür.

Genel olarak, yetişkin Fabry hastalarındaki klinik çalışmalar, enzim replasman tedavisinin erken başlanmasının semptomları hafifletebildiğini ve hastalık ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermektedir (Mehta ve ark, 2010, Banikazemi ve ark, 2007). Parini ve arkadaşlarının 2008 yılında enzim replasman tedavisi alan 30 hastayı dahil ettikleri çalışmada Mainz şiddet skor indeksi hastalık şiddetini ölçmede kullanılmış, tedavinin birinci yılında yapılan ölçümde hastalarda hastalık şiddetinde azalma olduğu görülmüş ve sonuç olarak enzim replasman tedavisi ile hastalarda klinik iyileşme olduğu yorumu yapılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da tedavi alan hasta grubunda Mainz şiddet skor indeksinde azalma gözlenirken, tedavi almayan hasta grubunda skorun sabit kaldığı söylenebilmektedir. Yine, hastalar Mainz şiddet skor indeksine göre değerlendirildiklerinde erkek hastalarda beklendiği gibi skorun daha yüksek olduğu

görülmüştür. Bu verilere göre erkek hastaların kadın hastalara göre hastalıktan daha şiddetli etkilendiği söylenebilmektedir.

Warnock ve arkadaşlarının 2012 yılında iki yıl enzim replasman tedavisi almış olan 151 erkek ve 62 kadın hasta ile yaptıkları çalışmada enzim replasman tedavisine rağmen hastalarda eGFR değerlerinde düşüş görülmüştür. Bu düşüş proteinürinin 1gr/gün ve üzerinde olduğu hastalarda daha hızlı olmuştur. Proteinürinin daha az olduğu ve semptomların başlangıcında enzim replasman tedavisi almaya başlayan hastalarda stabil böbrek fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bu da renal fonksiyonlar açısından erken tedavinin önemini göstermiştir. Ayrıca Wanner ve arkadaşları 2010 yılında enzim replasman tedavisi almayan 121 erkek ve 341 kadın hastanın bulgularını içeren bir çalışma yayınlamıştır ve bu çalışmada eGFR değerinin kadın hastalarda erkeklere göre daha yavaş düştüğü görülmüştür. Bizim çalışmamızda da 1 yıllık takip sırasında hastalarda eGFR'de azalma tespit edilmiştir. Bu azalma tedavi alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.0001$), tedavi almayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.35$). Bunun nedeni de; çalışmamızda tedavi alan hastaların çoğunluğunun daha komplike olmuş, Mainz şiddet skor indeksi yüksek, proteinüri miktarı fazla olan erkek hastalardan oluşması, tedavi almayan hastaların ise çoğunlukla kadın olmasıdır. Bu bulgular da Warnock ve Wanner'in yaptıkları çalışmalarla uyumludur.

Toplam 1262 Fabry hastasının (677 kadın, 585 erkek) verilerini içeren bir çalışmada erkeklerin %28, kadınların %13'ünde evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı tespit edilmiştir. Evre 1 kronik böbrek hastalığı saptanan erkek hastaların %43'ünde ve kadın hastaların %26'sında aşikar proteinüri mevcut iken, evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı olan erkek hastaların %11 ve kadın hastaların %28'sinde < 300 mg/gün proteinüri saptanmıştır (Ortiz ve ark, 2008). Bizim çalışmamızda hastaların %80'inde 300 mg/gün ve altında proteinüri mevcutken, hastaların %20'sinde aşikar proteinüri bulunuyordu. Erkek hastaların tanı sırasında ortalama proteinüri miktarı $0,78$ g/gün iken, kadın hastaların $0,16$ g/gün idi. Hastaların %35'inde evre 1, %15'inde evre 2 ve %5'inde evre 5 kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Evre 1 kronik böbrek yetmezliği olan erkek hastaların %33'ünde aşikar proteinüri mevcuttu. Kadın hastaların tamamında proteinüri 300 mg/gün ve altında bulunmuştu. Evre 2 kronik böbrek yetmezliği olan erkek hastaların %50'sinde aşikar proteinüri mevcuttu.

Tøndel ve arkadaşları 2013 yılında 12 Fabry hastasının dahil olduğu bir çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada yer alan 12 hastaya en az 5 yıl enzim replasman tedavisi verildikten sonra hastalar renal fonksiyonlar açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın

sonucunda, hastaların hepsinde mikroalbüminürinin düzeldiği ve proteinürisi olan hastaların stabil seyrettiği, böbrek biyopsilerinde glomerular endotelial ve mezangial hücre inklüzyonlarının kaybolduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda tedavi alan hastalarda proteinüri miktarında artış saptanmasına rağmen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda bu çalışmaya göre eksik olarak kontrol böbrek biyopsisine yer verilmemiştir. Tøndel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza göre, hastalara çok daha uzun süre tedavi verilerek izlemleri yapılmış ve tedaviye erken dönemlerde başlanmıştır.

Fabry hastalığında gastrointestinal semptomlar ilk olarak birbirinden bağımsız olarak William Anderson ve Johannes Fabry tarafından tanımlanmıştır. Olgu sunumları ve olgu serileri, Fabry hastalığı olan hastalarda tüm gastrointestinal sistemin etkilenebileceğini düşündürmektedir ve Fabry Outcome Survey (FOS) veritabanı bu düşüncüyü desteklemektedir. Gastrointestinal tutulumun genel prevalansı, Hoffmann ve arkadaşlarının 2007'de yaptıkları FOS'a kayıtlı 342 hasta (271 yetişkin; 71 çocuk) üzerinde yapılan bir çalışmada %52 (yetişkinlerde %49.8, çocuklarda %60.8) olarak bulunmuştur ve karın ağrısı en sık görülen semptom olmuştur. Gastrointestinal semptomların başlangıcında ortanca yaş, akroparestezi başlangıç yaşına benzer olarak 14 olarak bulunmuş ve 12-24 ay boyunca agalsidaz alfa ile enzim replasman tedavisi alan hastalarda gastrointestinal semptomların prevalansında azalma görülmüştür. Bizim çalışmamızda da, enzim replasman tedavisi alan hastaların %41'inde (n:5) karın ağrısı şikayeti mevcuttu ve tedavinin 1. yılında bu hastaların %80'inde (n:4) şikayetlerin gerilediği, hastaların %20'sinde (n:1) karın ağrısının devam ettiği görüldü. Yani çalışmamız Hoffman ve arkadaşlarının ulaştığı sonucu destekledi.

Hoffmann ve arkadaşlarının 2007'de yayınladıkları, enzim replasman tedavisi alan Fabry hastaları ile yaptıkları çalışmada tedavinin birinci yılında akroparestezinin hastalarda belirgin şekilde azaldığı ve bu etkinin iki yıl boyunca sürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca National Institutes of Health tarafından yürütülen, 26 erkek Fabry hastasının dahil edildiği çalışmada, agalsidaz alfa tedavisi ile plasebo karşılaştırılmıştır ve agalsidaz alfa tedavisi ile nöropatik ağrının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda enzim replasman tedavisi alan 12 hastanın 11'inde (%91) akroparestezi mevcuttu ve iki hasta dışında diğer hastalarda semptomların kaybolduğu veya azaldığı gözlemlendi. Tanı sırasında akroparestezi olmayan bir hastada daha sonra akroparestezinin ortaya çıktığı görüldü. Bu durumun hastaya akroparestezinin ortalama görülme yaşı olan 14 yaştan daha erken bir dönemde (13 yaş) tanı konmuş olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Kleinert ve arkadaşlarının 2006'da yaptıkları çalışmada erkek Fabry hastalarının %50'den fazlasında ve kadın Fabry hastalarının %40'dan fazlasında hipertansiyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, erkeklerin %27'si ve kadınların %11'inde hipertansiyon tespit edildi. Hipertansiyonun geç kardiyak belirti olması nedeniyle bizim çalışmamızda oranlar göreceli olarak daha düşük bulunmuş olabilir.

Serebrovasküler olaylar Fabry hastalığının yaygın ve ciddi bir klinik belirtisidir. Yaş ve cinsiyete bakılmaksızın Fabry hastalığı olan tüm hastalar, olası diğer serebrovasküler komplikasyonlar açısından izlenmelidir. Çünkü inme, hastalığın diğer önemli belirtilerinin yokluğunda ortaya çıkabilmektedir. Sims ve arkadaşlarının 2009'da yaptıkları çalışmada Fabry Kayıt Defteri'ndeki (Fabry Registry) 2446 hasta enzim replasman tedavisi almadan önceki verileri incelenmiştir. Erkek hastaların %6,9 ve kadın hastaların %4,3'ünde serebrovasküler olay geçirdiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda, bütün hastaların %5'inde ve erkek hastaların %9'unda (n:1) serebrovasküler olay yaşandığı görülmüştür. Çalışmamızda kadın hastalarda bu bulguya rastlanmamıştır. Bunun hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Frustaci ve arkadaşlarının belirtmiş oldukları gibi aritmi Fabry hastalığında sık görülen ve ölümcül olabilen bir bulgudur. Bizim çalışmamızda da hastaların takibi sırasında malign aritmi nedeniyle bir hastanın kaybedildiği saptanmıştır.

Türkmen ve arkadaşlarının 2016'da yaptıkları çalışmada olduğu gibi hastaların bir kısmının aile taramaları sonucunda tanı aldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da üç indeks vakanın aile taraması sonucunda toplamda yirmi hastaya Fabry hastalığı tanısı koyulmuştur. Bu yüzden aile taramasının önemli olduğu düşünülmüştür.

Vedder ve arkadaşlarının 2007 yılında 34 Fabry hastası ile yaptıkları çalışmada agalsidaz alfa ve beta etkinliği karşılaştırılmış ve sonuç olarak akroparestezi, eGFR'de değişim, plazma ve idrarda globotriaosilseramid düzeyleri, sol ventrikül kitle indeksinde azalma gibi parametrelerin hiçbirinde iki tedavi arasında fark saptanmamıştır. Bunun yanı sıra Tsuboi ve Yamamoto tarafından yapılan ve 2014'te yayınlanan çalışmada agalsidaz beta tedavisi alan 11 Fabry hastasında tedavi agalsidaz alfa ile değiştirilmiş ve hastalarda yaşam kalitesi, ağrı, renal fonksiyonlarda değişim değerlendirilmiştir. Enzim replasman tedavisindeki bu değişim 2009 yılından itibaren agalsidaz beta temininin zor olması nedeniyle yapılmıştır. Hastaların agalsidaz alfayı iyi tolere ettiği gözlenmiş, enzim replasman tedavisinin değiştirilmesinden önce ve sonra ağrı ciddiyetinde ve yaşam kalitesi parametrelerinde hiçbir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda 9 hastaya agalsidaz alfa ve 3 hastaya agalsidaz beta tedavisi başlanmıştır. Takip sırasında 5 hastada Mainz şiddet

skor indeksinin yüksek seyretmesi, semptomlarda azalma olmaması nedeniyle tedaviye direnç olduğu düşünölmüştür. Bu nedenle 4 hastada agalsidaz alfa ile agalsidaz beta ve 1 hastada agalsidaz beta ile agalsidaz alfa değişimi yapılmıştır. Bu değişimler takibin 1. yılından sonra yapıldığı için tedavi değişimi sonrası oluşan farklılıklar çalışmaya dahil edilememiştir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda üç indeks vakasının aile taramaları sonucunda Fabry hastalığı tanısı alan toplam 20 hastanın demografik verileri ile enzim replasman tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesine yer verilmiştir. Yorgunluk, halsizlik (%85), karın ağrısı, diyare, konstipasyon gibi gastrointestinal yakınmalar (%80), anjiokeratom (%60), akroparestezi (%80), terlemede azalma (%65), kornea vertisillata (%65), vertigo(%70) Fabry hastalığının en sık görülen semptom ve bulguları olduğu görülmüştür. Semptomların başlangıcı ile hastalık tanısı koyulması arasında geçen süre ortalama 6,75 ($\pm 4,39$) yıl olarak bulunmuş ve tanı koyulmasında gecikmeler olduğu görülmüştür. Fabry hastalarının özgeçmişinde etyolojisi açıklanamayan ateş, sol ventrikül hipertrofisi, inme, proteinüri, kronik böbrek hastalığı ve tanısı netleştirilemeyen Ailevi Akdeniz Ateşi öyküsüne sık olarak rastlanılmıştır.

Tanı anında Mainz şiddet skor indeks ortalaması erkeklerde 28,7 (14,10) ve kadınlarda 13,4 (4,61) olarak bulunmuştur. Buna göre erkek hastalar kadın hastalara göre hastalıktan daha şiddetli etkilenmektedir. Enzim replasman tedavisi alan hastalarda Mainz şiddet skor indeks ortalaması tanı anında 26,5 (13,65) ve 1. yılda 23,5 (13,28) iken, tedavi almayan hastalarda tanı anında 14,75 (9,19) ve 1. yılda 15,1 (9,16) olarak bulunmuştur. Yani enzim replasman tedavisi alan grupta hastalık şiddetinde azalma olurken, tedavi almayan grupta hastalık şiddeti stabil seyretmiştir. Tedavi alan hasta grubunda tanı anındaki ve takibin 1. yılındaki değerler karşılaştırıldığında eGFR'de azalma, kreatininde artma mevcutken, proteinüride istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Kreatinin ve eGFR'deki değişimlerin tedaviden bağımsız olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın sonucunda özgeçmişinde etyolojisi açıklanamayan ateş, sol ventrikül hipertrofisi, inme, proteinüri, kronik böbrek hastalığı ve tanısı netleştirilemeyen Ailevi Akdeniz Ateşi öyküsü olan hastalarda ayırıcı tanı olarak Fabry hastalığının düşünülmesi, tanı koyulan hastalarda aile sorgulaması ve taramasının yapılması önerilebilir. Bunun yanında Mainz şiddet skor indeksinin hastalık şiddetini belirlemek, tedaviye yanıtı ve hastalığın progresyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılabileceği söylenebilir. Erken tanının hastalık seyrinde önemli olduğu ve erken başlanan enzim replasman tedavisinin semptom ve bulgularda iyileşme ya da stabilizasyon sağlarken, gelişecek renal, kardiyak ve serebrovasküler olayların insidansında da azalma sağladığı düşünülmektedir. Fakat bunu desteklemek için daha fazla hastanın dahil edildiği ve uzun süre takiplerinin yapıldığı prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Makale:

- Anderson W. A case of "Angeio-Keratoma.". *British Journal of Dermatology* 1898;10:113–7.
- 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.
- Atul Mehta, MA, MD, FRCP, FRCPath and Derralynn A Hughes, MA, DPhil, FRCP, FRCP ath. Fabry Disease Synonyms: Alpha-Galactosidase A Deficiency, Anderson-Fabry Disease Initial Posting: August 5, 2002; Last Update: January 5, 2017.
- Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease *Clin Chim Acta* 2010; 411:1906.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):77–86.
- Beck M The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* (2006)
- Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:838.
- Becker AE, Schoorl R, Balk AG, van der Heide RM. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1975; 36:829.
- 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.
- Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al . Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Kopp JB Medicine (Baltimore)*2002;81(2):122.
- Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D: Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper.*Clin Chim Acta* 2001;308:195-196.

- Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43:347–52.
- 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.
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89:44.
- El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006663.
- El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7:CD006663.
- Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al: Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007
- Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al: Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multiorgan system involvement. *Genet Med* 2006, 8:539-548.
- Frustaci A, Morgante E, Russo MA, et al. Pathology and function of conduction tissue in Fabry disease cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:799.
- Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N: Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18:1547-1557.
- 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.
- 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. 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.

- Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 2007;23:535–542
- Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1447–1453
- Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008;64:550–555
- Houge G, Skarbøvik AJ. Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125:1004.
- Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolny R, Huang AC, et al: Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G > A (IVS4+919G > A). *Hum Mutat* 2009, 30:1397-1405.
- Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system *Br Heart J* 1992; 68:323.
- J.C. Wu, CY. Ho, H. Skali, R. Abichandani, W.R. Wilcox, M. Banikazemi, et al. Solomon Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity *Eur. Heart J.*, 31 (2010), pp. 1088-1097
- Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2005.
- Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al: Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008, 130: 367-373. 10.1016/j.ijcard.2008.03.007.
- Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013; 22:555.
- Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1053.

- Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28:1228–35.
- Löhle M, Hughes D, Milligan A, Richfield L, Reichmann H, Mehta A, Schapira AH. Clinical prodromes of neurodegeneration in Anderson-Fabry disease. *Neurology*. 2015;84:1454–64.
- Lubanda JC, Anijalg E, Bzdúch V, et al. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med* 2009; 11:256.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38:769.
- Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: A review of current management strategies. *QJM*. 2010;103(9):641–659.
- Mehta A, Hughes DA: Fabry disease. *GeneReviews*. Edited by: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP. 2011, Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al (2004) Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*
- Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J* 1977; 93:699.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carrey WF: Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999, 281:249-254.
- Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D: Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4:189-196.
- Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, et al. One Year of Enzyme Replacement Therapy Reduces Globotriaosylceramide Inclusions in Podocytes in Male Adult Patients with Fabry Disease. *PLoS One* 2016; 11:e0152812.
- Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, et al. One Year of Enzyme Replacement Therapy Reduces Globotriaosylceramide Inclusions in Podocytes in Male Adult Patients with Fabry Disease. *PLoS One* 2016; 11:e0152812.
- Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney Int*. 2003;64:801–7.

- Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy *Engl J Med.* 1995;333(5):288.
- Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol.* 2007;157:331–7.
- Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:769.
- Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C: Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008, 23: 1600-1607.
- Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1600–1607.
- Parini R, Rigoldi M, Santus F, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: Testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clin Genet.* 2008;74(3):260–266
- Pastores GM, Boyd E, Crandall K, et al. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1920.
- Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, Morgante E, Del Maschio A, Gaudio C, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1663–71.
- 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.
- Ramaswami, U. Update on role of agalsidase alfa in management of Fabry disease. *Drug Des. Devel. Ther.* 5, 155–173 (2011).
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al: Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. 2002;105(12):1407.

- Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banypersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 May 1;6(3):392–8.
- Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:87.
- Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40:788.
- Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:210–4.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al: High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006, 79:31-40.
- Togawa T, Kodama T, Suzuki T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010; 100:257.
- Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):137–48.
- Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-beta to agalsidase-alpha. *Genet Med*. 2014; 16:766–772
- Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE*. 2007;2:e598.
- Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al: Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2220-2228.
- Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al: Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1042-1049.
- 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.e1.

- 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.
- Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93:112.
- 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.
- Yousef Z, Elliott PM, Cecchi F, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J* 2013; 34:802.
- Zampetti A, Orteu CH, Antuzzi D, Bongiorno MR, Manco S, Gnarra M, et al. Interdisciplinary Study Group on Fabry Disease (ISGF). Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *Br J Dermatol.* 2012;166:712–20.

Kılavuz:

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney Int Suppl*, 2013, vol. 3 pg. 1-150

