

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALFA GALAKTOSİDAZ A EKSİKLİĞİNDE GENOTİP
FENOTİP İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SERHAT KOCA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. FATİH EZGÜ**

**ANKARA
EKİM 2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ALFA GALAKTOSİDAZ A EKSİKLİĞİNDE GENOTİP
FENOTİP İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SERHAT KOCA**

**Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
01/2010-97 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. FATİH EZGÜ**

**ANKARA
EKİM 2010**

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Simgeler ve Kısaltmalar	iii
Şekiller Listesi	vi
Tablolar Listesi	ix
Resimler Listesi	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lizozomal Depo Hastalıkları	3
2.2. Fabry Hastalığı	5
2.2.1. Epidemiyoloji	6
2.2.2. Patogenez.....	7
2.2.3. Klinik bulgular	10
2.2.3.1 Klasik Fabry Hastalığı	12
2.2.3.2 Atipik varyantlar.....	25
2.2.4. Tanı	27
2.2.5. Tedavi.....	28
2.2.6.Moleküler genetik	31
2.2.7.Genotip fenotip ilişkisi	37
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
3.1. Çalışma grubu.....	39

3.2. Klinik bilgi.....	39
3.3. Lökosit içi lizozomal Alfa galaktosidaz A enzim aktivitesinin analizi	49
3.4. Alfa galaktosidaz A gen mutasyonlarının tespiti.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	81
6. SONUÇ.....	92
7. KAYNAKLAR.....	94
8. ÖZET.....	116
9. SUMMARY.....	118
10. EKLER	
EK-1.....	120
EK-2.....	122
EK-3.....	123
11. ÖZGEÇMİŞ.....	125

SİMGELER VE KISALTMALAR

α-Gal A	Alfa galaktosidaz A enzimi
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz
Bk	Beyaz küre
BUN	Kan üre nitrojeni
cDNA	Komplementer DNA
Cl	Klor
Cre	Kreatinin
DEXA	Dual enerji X-ray absorpsiyometri
dHPLC	Denatüre edici yüksek performanslı sıvı kromatografi
DNA	Deoksiribonükleik asit
E. C. 3.2.1.22	Enzim bilimsel adlandırma Alfa galaktosidaz A
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
EKO	Ekokardiyografi
ERT	Enzim replasman tedavisi
GGT	Gamaglutamiltranspeptidaz
GİS	Gastrointestinal sistem
GİA	Geçici iskemik atak
GLA	Alfa galaktosidaz A geni
GL-3	Globotriosilseramid
Hb	Hemoglobin

HDL	Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
HGMD	İnsan gen mutasyon veritabanı
İMK	İntima media kalınlığı
K	Potasyum
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
Kol	Kolesterol
LDL	Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	Elçi RNA
Na	Sodyum
mg/m²/sa	Miligram metrekare saat
nmol	Nanomol
nmol/saat /mg protein	Nanomol saat miligram protein
OMIM	İnsan Mendelyan kalıtım veritabanı
OR	Otozomal resesif
Plt	Platelet
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RES	Retiküloendotelyal sistem
RFLP	Restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi
SDBY	Son dönem böbrek yetmezliği
SRT	Substrat azaltma tedavisi
SSS	Santral sinir sistemi

TG	Trigliserit
q	Kromozom uzun kol
USG	Ultrasonografi
XIST	X inaktif özel transkript

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Seçilmiş glikosfingolipidlerin lizozomal katabolizması

Şekil 2: Fabry hastalığı ile organ tutulumları arasındaki zamansal ilişki

Şekil 3: Liyonzasyon Hipotezi

Şekil 4: İnsan X kromozomu üstünde Xq22.1 bandında yerleşen GLA geninin yerleşimi ve bazı göstergeler

Şekil 5: Yedi eksondan oluşan GLA geni üzerinde bugüne kadar saptanmış olan bazı mutasyonların şematik olarak gösterilmesi

Şekil 6: A Ailesi aile ağacı

Şekil 7: B Ailesi aile ağacı

Şekil 8: D Ailesi aile ağacı

Şekil 9: F Ailesi aile ağacı

Şekil 10: G Ailesi aile ağacı

Şekil 11: H Ailesi aile ağacı

Şekil 12: Olguların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 13: Saptanan mutasyonların mutasyon tipine göre dağılımı

Şekil 14: A ailesinde A1 ve A2 olgularında saptanan *c. 107 T>G (p.L36W)* mutasyonu

Şekil 15: B ailesinde B1, B2, B3, B4, B5 olgularında saptanan *c.772 G>A (p.G258R)* mutasyonu

Şekil 16: D ailesinde D4, D5, D6, D7 olgularında saptanan *c.796 G>A (p.D266N)* mutasyonu

Şekil 17: E ailesinde E1, E2 olgularında saptanan *c.1072-1074delGAG* (*p.delE358*) mutasyonu

Şekil 18: F ailesinde F1, F2, F3 olgularında saptanan *c. 679C>T* (*p.R227X*) mutasyonu

Şekil 19: G ailesinde G1,G2,G4 olgularında saptanan *c.658 C>T* (*p.R220X*) mutasyonu

Şekil 20: H ailesinde H4 olgusunda saptanan *c. 679C>T* (*p.R227X*) mutasyonu

Şekil 21: I ailesinde I1, I2, I3, I4 olgularında saptanan *c.763 delG* (*p.D255MfsX14*) mutasyonu

Şekil 22: J ailesinde J1, J2 ve J3 olgularında saptanan *c.718_719 delAA* (*p.K240EfsX9*) mutasyonu

Şekil 23: GLA mutasyonu saptanan olguların α -Gal A enzim sonuçlarının dağılımı

Şekil 24: GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet, mutasyon türü ve enzim düzeylerine göre dağılımı.

Şekil 25: Olguların Protrombin 20210 A mutasyonlarının dağılımı

Şekil 26: Olguların Lipoprotein A düzeylerinin dağılımı

Şekil 27: Olguların Faktör 5 Leiden mutasyonlarının dağılımı

Şekil 28: Olguların Homosistein düzeylerinin dağılımı

Şekil 29: Olguların EKO bulgularının dağılımı

Şekil 30: Patolojik EKO bulgularının dağılımı

Şekil 31: Olguların kranial MRG bulgularının dağılımı

Şekil 32: Olguların sistem tutulumlarının dağılımı

Şekil 33: A2 hastasında ait saptanan ve yeni tanımlanan L36W mutasyonunun meydana geldiği lösin aminoasidinin türler arasında korunmuş bölgede olduğunu gösteren şekil

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Klasik ve Atipik Fabry hastalığındaki tutulumlar

Tablo 2: Çalışmaya alınan tüm olguların yaşı, cinsiyeti, geldiği yer, tanı yaşı, enzim düzeyi, mutasyon sonucu ve mutasyon tipi

Tablo 3: GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet ve mutasyon türüne göre enzim düzeyleri

Tablo 4: Hastaların başvuru yakınmaları, fizik inceleme bulguları ve kullandığı ilaçlar

Tablo 5: Olguların tam kan sayım ve biyokimyasal analiz sonuçları

Tablo 6a: Olgularda Lipoprotein A, Homosistein, Protrombin 20210 A ve Faktör 5 Leiden mutasyon sonuçları

Tablo 6b: Olguların Protein C, Protein S, Antitrombin 3, Antikardiyolipin antikorlar ve Lupus antikoagülanı sonuçları

Tablo 7: Hastaların göz incelemeleri, işitme testleri ve KMY değerleri

Tablo 8: Olguların mutasyon türü ve cinsiyete göre KMY sonuçları

Tablo 9: Hastaların EKO bulguları, solunum fonksiyon testleri, 24 saatlik idrarda protein atılımları

Tablo 10: GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet ve mutasyon türüne göre EKO bulguları

Tablo 11: Olguların kranial MR görüntülemeleri ve doppler ile değerlendirilen karotis intima media kalınlıkları

Tablo 12: GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet ve mutasyon türüne göre kranial MRG bulguları

Tablo 13: Olguların yapılan fizik inceleme, laboratuvar tetkikleri ve uygulanan görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre saptanan sistem tutulumları

Tablo 14: Olguların fizik inceleme, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre saptanan sistem tutulumları

Tablo 15: Ailelerin organ tutulum verileri

Tablo 16: Mutasyon sınıfına göre Fabry hastalığı sistem tutulumları

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Bir Fabry hastasında GL-3 birikimine bağlı tıkanmış koroner arterin ışık mikroskopik görüntüsü

Resim 2: Fabry hastalığında görülen renal patolojiler

Resim 3: Bir Fabry hastasının gluteal bölgesinde yaygın anjiyokeratom

Resim 4: Bir Fabry hastasında hastalığa bağlı koneal tutulum. Hafif (a) ve ağır (b) düzeyde kornea vertisilata

Resim 5: Bir Fabry hastasının sol gözünde anterior kapsüler katarakt

Resim 6: Bir Fabry hastasında retinal tutulum. Retinal arter ve venlerde genellikle arka kutupta görülen hafif (a) ve orta (b) derecede kıvrımlanma

Resim 7: Bir Fabry hastasında abdominal MRG koronal kesitte görülen kalp kası hipertrofisi

Resim 8: Bir Fabry hastasında çoklu infarkt alanlarının ve orta serebral arter kanlanma alanında bir kistik lezyonun görüldüğü T1 ağırlıklı kranial manyetik rezonans görüntüleri

Resim 9: Bir Fabry hastasında renal biyopside glomerül hücrelerindeki GL-3 birikimi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lizozomal depo hastalıkları ortak bir patogenezi paylaşan hastalıklar topluluğudur. Tek tek ele alındıklarında nadir gözlemlenirler de, birlikte önemli bir kalıtsal metabolik hastalık grubunu oluştururlar. Anderson-Fabry hastalığı olarak da bilinen Fabry hastalığı [OMIM (İnsan Mendelyan kalıtım veritabanı) 301500] lizozomal depo hastalıkları içinde Gaucher hastalığından sonra en sık olarak gözlenen lizozomal depo hastalığıdır. Hastalığın sıklığının beyaz ırkta 1/40.000 ile 1/117.000 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1,2). İtalya’ da yapılan bir yenidoğan tarama çalışmasında hastalığın insidansının 1/3.100 olduğu ve geç başlangıçlı ile klasik Fabry hastalığı oranının 11/1 olduğu gösterilmiştir (3). Hastalığın tüm ırklarda ve etnik popülasyonlarda bulunmasına karşın, olduğundan daha az saptandığı düşünülmektedir. Bunun nedenleri; hastalığın bulgularının başlangıçta özgün olmaması, nadir görülmesi nedeniyle tanının akla gelmemesi ve hastalara başka tanımlar konulması olarak sayılabilir. Fabry hastalığı bulunan 366 olgunun incelendiği bir çalışmada hastalığın ilk semptomunun ortaya çıkışından tanının konulmasına kadar geçen süre; erkeklerde ortalama 13,7 yıl, kadınlarda 16,3 yıl olarak gösterilmiştir (4). Türkiye’de hastalığın sıklığı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Fabry hastalığında; α -galaktosidaz A (α -Gal A) enzim eksikliği nedeniyle globotriosilseramid (GL-3) vücutta hücreler, doku ve organlarda ilerleyici şekilde depolanarak organ disfonksiyonuna yol açmaktadır (5). Lizozomal α -Gal A, α -galaktosidaz A geni (GLA) (EC 3.2.1.22) tarafından kodlanır. GLA geni Xq22 gen lokusunda bulunur ve 7 ekson içerir. GLA geni

1290 bazdan oluşur ve 429 aminoasit kodlar. Fabry hastalığında GLA geninde 400 den fazla mutasyon saptanmıştır (6). Sık tekrarlayan mutasyonlar oldukça az gözlenir. Klasik Fabry fenotipi olan erkek hastalar çok çeşitli GLA mutasyonlarına sahiptir. Bu mutasyonlar gen yeniden yapılanımları, insersiyon ve yanlış anlamlı-anlamsız mutasyonlardır (7,8). Geç başlangıçlı atipik Fabry varyant hastalarda (renal, kardiyak ve serebrovasküler hastalık) reziduel α -Gal A enzim aktivitesi sağlayan anlamsız ve insersiyon mutasyonları mevcuttur (9). Olgulardan N215S mutasyonu taşıyanların daha hafif klinik bulgular gösterdiği gözlenmiştir (10). Macaristan’ da 15 Fabry hastalığı bulunan aileden 71 olguda 8 yeni mutasyon tanımlanmış ve c.644A > G mutasyonun kardiyak varyant Fabry hastalarında sık görüldüğü saptanmıştır (11).

Fabry hastalığı X’e bağlı kalıtılır. Heterozigot dişilerde yaşam boyu herhangi bir bulgu gözlenmeyebileceği gibi erkek hastalardaki gibi tam klinik tablo da gözlenebilir. Bu klinik varyasyon rastgele X inaktivasyonu ile açıklanır (12, 13).

Türkiye’deki en büyük hasta grubu G.Ü.T.F. Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından takip edilmektedir. Türkiye’de Fabry Hastalığı ile ilgili pediatrik hastalarda yapılmış bir çalışma bugüne kadar mevcut olmayıp literatürde sadece bir olgu sunumu bulunmaktadır (14).

Bu çalışmada; Türkiye’de ilk kez, bireylerinin birinde daha önce Fabry Hastalığı saptanan 10 ailede, GLA geni dizi analizi yapılarak hastalığa yol açan mutasyonlar incelenmiştir. Ayrıca mutasyon saptanan olguların klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiştir.

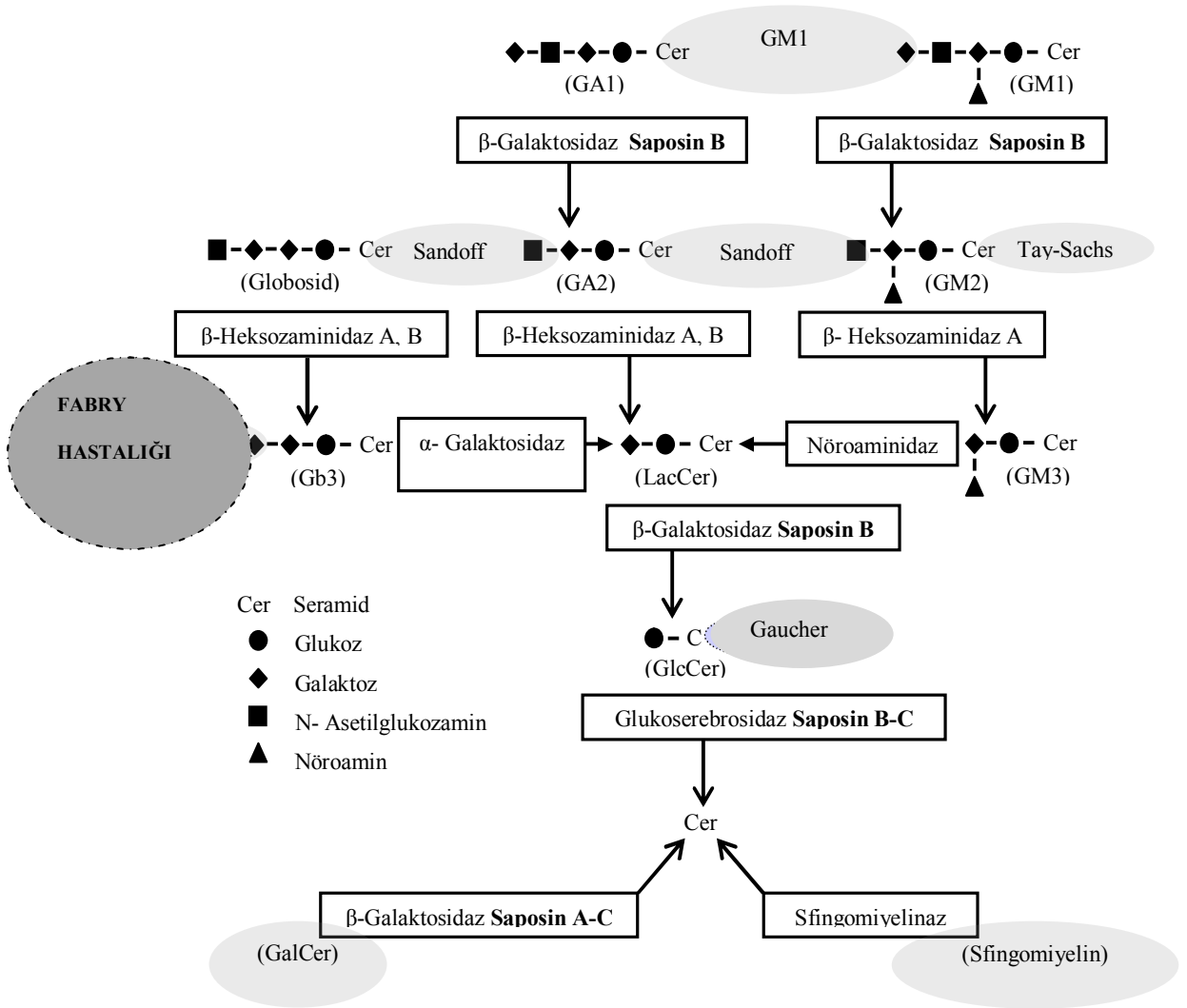
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Lizozomal Depo Hastalıkları

Organizmadaki homeostazın devamı için, hücre döngüsünün sağlanması ve çeşitli hücresel komponentlerin metabolize edilerek parçalanması şarttır. Bu döngünün büyük kısmı retiküloendotelyal sistem (RES) lizozomlarında gerçekleşmektedir. Lizozomlar, makromoleküllerin hücre içinde kontrollü bir şekilde parçalanmasında rol alan, birçok hidrolitik enzimi içeren membranla çevrili organellerdir. Sayıları 50'nin üzerinde olan ve genel olarak ortak bir patogenezi paylaşan lizozomal depo hastalıkları; özgün bir lizozomal enzimde, enzimin reseptöründe, aktivatör proteininde ya da taşıyıcı proteininde oluşan genetik bir hasara bağlı olarak substratın lizozomda birikmesiyle sonuçlanan önemli bir metabolik hastalık grubudur (15,16).

Lizozomal depo hastalıkları, biriken substratın türüne göre mukopolisakkaridozlar, oligosakkaridozlar, sfingolipidozlar, mukolipidozlar ve lipid depo hastalıkları olarak alt gruplara ayrılabilir. Sfingolipidozlar en sık görülen lizozomal depo hastalığı alt grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalık grubunda biriken glikosfingolipidler, ökaryotik hücre membranının önemli bir yapı taşıdır. Bu amfifilik moleküller, hidrofilik oligosakkarit zincirin, hidrofobik bir lipid olan seramid ile glikozilasyonu sonucu oluşur (17,18). Glikosfingolipidler, lizozomal hidrolazlar ve kofaktörü olarak görev yapan saposinler ya da diğer adıyla sfingolipid aktivatör proteinler tarafından katabolize edilirler. Sfingolipidozlarda, lizozomal enzim ya da saposin kodlayan genlerdeki

mutasyonlar, katabolik yolakta metabolik bir duraksamaya neden olarak substratın lizozomda birikmesine neden olur (Şekil 1) (19,20).



Şekil 1. Glikosfingolipidlerin lizozomal katabolizması; enzimler ve aktivatör proteinleri kutu içinde, hastalıklar yuvarlak içinde, biriken substratlar parantez içinde belirtilmiştir (19).

Tüm sfingolipidozlar başlangıç yaşı, ilerleyişi ve ağırlığı ile heterojen bir kliniğe sahiptir. Kliniği belirleyen enzim ya da saposin kodlayan genlerdeki mutasyonun türü ile diğer genetik ve çevresel faktörlerdir. Sfingolipidozların, X bağımlı geçiş gösteren Fabry hastalığı ve Mukopolisakkaridoz Tip 2 dışında tümü otozomal resesif (OR) geçişlidir (19,21). Yılda yaklaşık olarak 9000 yeni vakanın ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (19). Türkiye’de yapılan bir çalışmada sfingolipidoz görülme insidansı 100.000 canlı doğumda 4,615 olarak bildirilmiştir (22). Sfingolipidozların nadir görüldükleri ve yalnızca yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde semptom verdiklerinin düşünülmesi tanı koymada zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır. Bu hastalık grubunun metabolik yolaktaki bozukluğun derecesine göre daha ileri yaşlarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır.

2.2. Fabry Hastalığı

Fabry hastalığı; ilk olarak 1898 yılında, Almanya’ da Fabry ve Londra’ da Anderson tarafından birbirlerinden bağımsız olarak tanımlanmıştır (23). Fabry hastalığı α -Gal A enzim eksikliğinden kaynaklanan, GL-3’ ün vücutta hücrelerin içinde ilerleyici olarak depolanmasıyla karakterize ve X’e bağlı kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. Klasik hastalık α -Gal A enzim aktivitesinin % 1 den az olduğu erkek hastalarda görülür. Rastgele X inaktivasyonuna bağlı olarak heterozigot dişilerde de değişik derecelerde hastalık bulguları gözlenebilir. Fabry hastalığı glikosfingolipidlerin vasküler endotelial hücrelerde ve renal hücrelerde

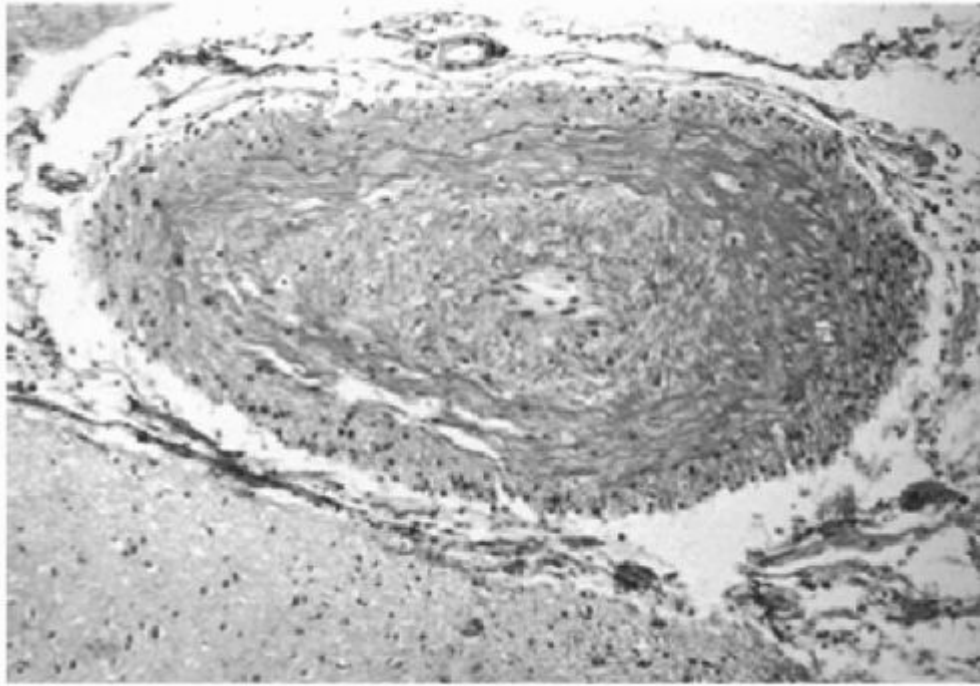
birikmesi ile ilişkilidir. Başlangıçta hücrelerin temel işlevleri bozulur ve ilerleyen dönemde hücre ölümü ve inflamasyona ikincil yaşamsal organların fonksiyon bozukluğu gelişir. Genellikle çocukluk ve adölesan çağda ekstremitelerin peryodik ciddi ağrılı krizleri (akroparestezi), vasküler deri lezyonları (anjyokeratomlar), hipohidrozis, karakteristik korneal opasiteler ve proteinüri ile başlar. Tedavi edilmeyen olgularda 3. ila 5. dekatlarda renal fonksiyonların ilerleyici olarak bozulması ve SDBY (son dönem böbrek yetmezliği) meydana gelir. Son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin esas nedenidir (24).

2.2.1. Epidemiyoloji

Hastalığın sıklığının beyaz ırkta 1/40.000 ile 1/117.000 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1,2). İtalya’da 37.100 erkek yenidoğanda yapılan bir taramada ise 11 geç başlangıçlı, bir klasik tip toplam 12 Fabry hastası saptanmıştır (1/3.100) (3). Hollanda’ da yapılmış bir çalışmada 238.000 erkek doğumda 1 Fabry hastası olduğu saptanmıştır (4). Fabry hastalığı, SDBY olup renal replasman tedavisi alan hastalarda % 0.2 - %1.2 oranında görülmektedir. Nedeni bilinmeyen inme ya da açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi bulunan erkek hastalarda % 3-4 oranında Fabry hastalığı saptanmaktadır (25).

2.2.2. Patogenez

Fabry hastalığının temelinde, α -Gal A enzim eksikliğine bağlı olarak GL-3 ve galaktosilseramid başta olmak üzere nötral glikosfingolipidlerin; öncelikle lizozomlarda ve zamanla hücre ve dokularda patolojik düzeyde, ilerleyici depolanması yatmaktadır. Bu depolanma vasküler endotel, vasküler düz kas hücreleri ve perisitlerde belirgindir (Resim1).



Resim 1: Bir Fabry hastasında GL-3 birikimine bağlı tıkanmış koroner arterin ışık mikroskopik görüntüsü (26).

Endotelde birikim olması nedeniyle dokularda iskemi ve infarkt meydana gelir (1,7,27). Aynı zamanda hücre ve dokularda patolojik glikosfingolipid depolanması inflamasyon ve fibrozise yol açar. GL-3 birikimi, otonomik ganglionlarda, renal glomerüler ve tubuler hücrelerde, kalp kası hücrelerinde ve kardiyak ileti sisteminde de meydana gelir.

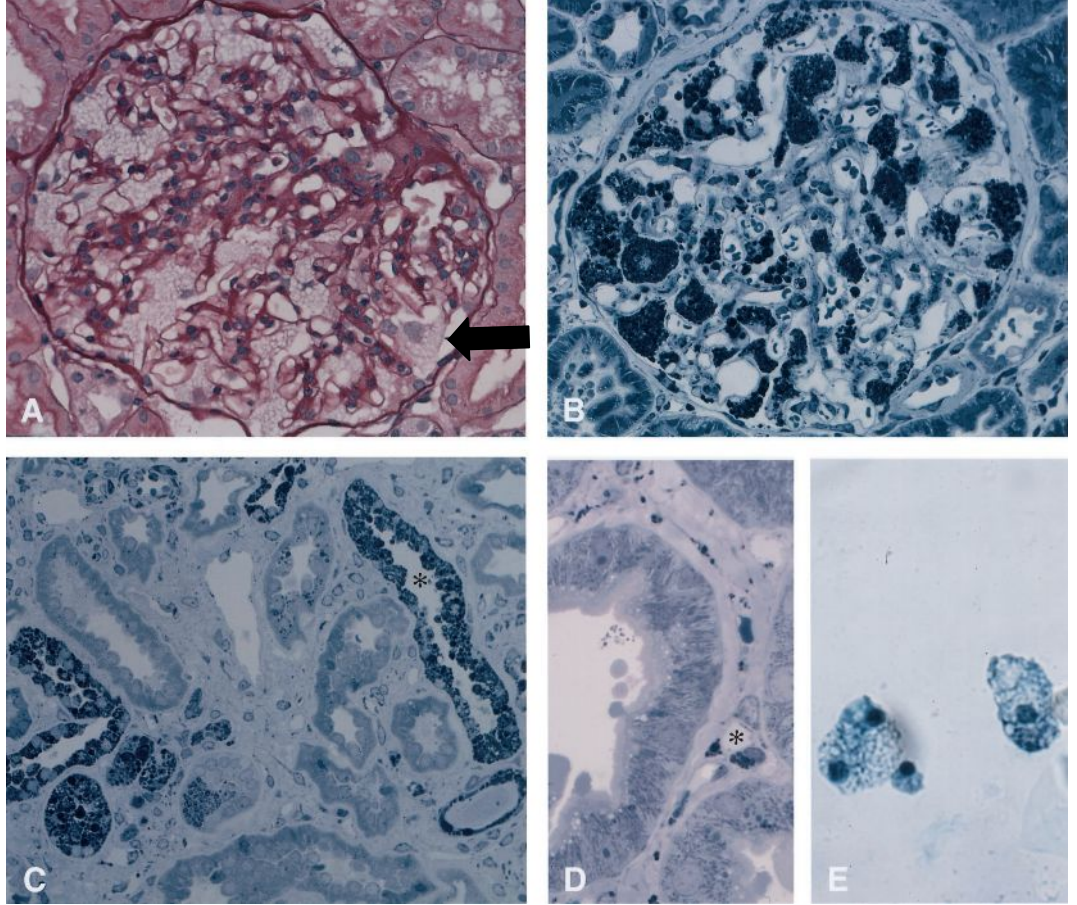
Korneada birikim olsa da klinik olarak genellikle sessizdir.

Kalp tutulumu GL-3' ün kalbin tüm hücresel yapılarında birikimi şeklinde olur (miyositler, ileti sistemi hücreleri, valvular fibroblastlar, endotel hücreleri ve damarsal düz kas hücreleri). Ancak bu kronik birikimin toplam kalp kitlesinin sadece %1-2'si kadar olduğu halde bulgu vermesi apoptozis, nekrozis, fibrozis ve hipertrofi ile sonuçlanan diğer yolakların aktive olduğunu düşündürür (28).

Serebrovasküler olay kalp kaynaklı embolizm yanında, damar duvarında glikolipid depolanmasına bağlı olarak koagulasyon yolağının aktive olması nedeniyle de olabilir (29). Fabry hastalığına bağlı bu durum diğer tromboz risk faktörlerini taşıyan kişilerde daha ağır klinik tabloya yol açabilir (30). Tüm bunlara ek olarak Fabry hastalarında arteria carotis communisin intimasında kalınlaşma, serebrovasküler otoregulasyonda anormallikler ve posterior serebral dolaşımdaki serebral hiperperfüzyona bağlı serebral dolaşımdaki bozulma nörovasküler tutulum patogenezinde önemli rol oynamaktadır (31,32).

Fabry hastalarında GL-3' ün renal endotelde, podositlerde ve mesangial hücrelerde depolanması daha önce gösterilmiştir. Ancak bu kanıtlanmış olan

patolojilerin renal hastalığın patogenezinin nasıl katkıda bulunduğunu henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Vasküler endotelde depolanma damar tıkanıklığına yol açarak renal yetmezliğe giden glomeruloskleroza başlatır (Resim 2) (33,34).



Resim 2: Fabry hastalığında görülen renal patolojiler. A. Podositlerde glikolipid birikimi (ok) ve orta derecede mezengiyal depolanma (PAS boyası, x 80 büyütme). B. Glomeruler podositlerde glikolipid birikimi (Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). C. Distal tubullerdeki glikolipid inklüzyon cisimleri (yıldız) ve interstisiyel fibrozis (Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). D. Peritübuler endotelial kapiller hücrelerde glikolipid depolanması (yıldız; Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). E. Bir Fabry hastasındaki vakuollü üreter sistem epitel hücreleri (Papanicolaou boyası x 160 büyütme) (34)

Podositlerde depolanma iyi gösterilmiş olmasına karşın bu patoloji proteinüri ile tam olarak ilişkili değildir. Yine benzer şekilde mezengial depolanma gösterilse de böbrek yetmezliğine nasıl katkısı olduğu tam olarak belli değildir (35).

2.2.3. Klinik Bulgular

Fabry hastalığı ağır klasik fenotipi ile karşımıza çıkabildiği gibi akroparestezi ve karakteristik cilt lezyonlarının olmadığı fakat SDBY, kardiyak tutulum ve geçici iskemik atakların (GİA) gözlemlendiği varyant form şeklinde de karşımıza çıkabilir (36-38) (Tablo 1).

Tablo 1: Klasik ve Atipik Fabry hastalığındaki tutulumlar (39).

Tutulum	Klasik	Renal Varyant	Kardiyak Varyant
Başlangıç yaşı	4-8 y	>25 y	>40 y
Ortalama yaşam süresi	41 y	>60 y	>60 y
Anjiyokeratom	++	–	–
Akroparestezi	++	–/+	–
Hipohidrozis/anhidrozis	++	–/+	–
Korneal/lentiküler opasite	+	–	–
Kalp	SVH/İskemi ¹	SVH	SVH/miyopati
Beyin	GİA ² /inme	–	–
Böbrek	SDBY	SDBY	Proteinuri
α -Gal A ⁴ enzim aktivitesi	<1%	>1%	>1%

1.SVH = sol ventrikül hipertrofisi

+ = var

2.GİA = geçici iskemik atak

– = yok

3. SDBY= son dönem böbrek yetmezliği

4. α -Gal A= α -Galaktosidaz A

2.2.3.1 Klasik Fabry Hastalığı

Erkek Olgular

Erkek klasik Fabry hastalarında klinik bulgulardan GL-3' ün vasküler endotelde depolanması sorumludur (7).

Semptomların başlangıcı çocukluk ve adölesan dönemde ekstremitelerin ciddi ağrılı krizleriyle giden akroparestezi, vasküler kütanöz lezyonlar (anjyokeratomlar), hipohidrozis ve karakteristik korneal, lentiküler opasiteler ile olur. Proteinürinin erken başlamasına karşın renal yetmezlik hayatın 3.-5. dekatları arasında gözlenir. Ölüm çoğunlukla renal hastalığın komplikasyonlarından, kardiyak tutulumdan ve/veya serebrovasküler hastalıktan meydana gelir.

Anjiyokeratom: Anjiyokeratomlar ayrı ayrı noktasal beneklenmeler tarzında cildin yüzeysel tabakalarında görülen koyu kırmızı ve mavi-siyah damarsal genişlemelerdir. Bu damarsal lezyonlar cilt ile aynı seviyede ya da biraz ciltten kabarık olabilir. Basmakla solmazlar. Geniş lezyonlarda hiperkeratoz olabilir. Lezyonlar genellikle küme halinde umblikus ve dizler arasında, kalçalarda, anüsde, sırtta, peniste, skrotumda bilateral simetrik olur. Bununla birlikte ağız mukozası, konjunktiva ve diğer mukozaların da tutulumu görülebilir (Resim 3).

Anjiyokeratomlar Fabry hastalığının erken bulgularındandır.

Bu lezyonların genişlik ve sayıları yaş ile artar. Hastalıktan etkilenmiş 714 bireyden (345 erkek, 369 kadın) sağlanan bilgiler eşliğinde bu lezyonların erkeklerin %66' sında kadınların % 36' sında görüldüğü söylenebilir (40,41). Klasik Fabry hastası olarak sadece cilt lezyonları olan hastalar rapor edilmiştir. Bu açıdan özellikle umblikus, skrotum muayenesi önemlidir.



Resim 3: Bir Fabry hastasının gluteal bölgesinde yaygın anjiyokeratom (25).

Ağrı (akroparesteziler): Çocukluk ve erken adölesan dönemlerinde ekstremit distallerinde krizler şeklinde ağrı atakları gözlenebilir. Klinik olarak hastalığın başladığının habercisidir. Bu ağrılı krizler dakikalar ile günler arasında

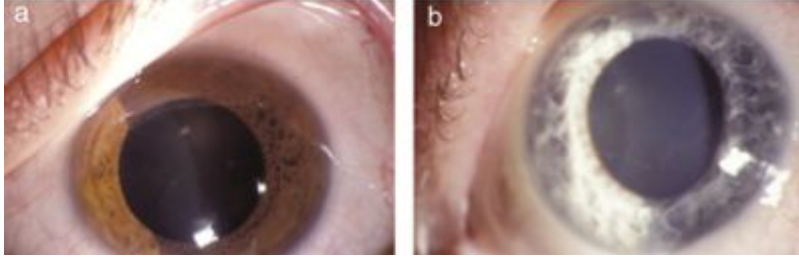
değişen sürelerde olmakla birlikte egzersiz, yorgunluk, duygusal stres ve ısı değişiklikleri ile tetiklenebilir. Genellikle ağrı ekstremitelerin proksimal kısımlarına ve vücudun diğer kısımlarına yayılır. Abdominal ve yan ağrısı renal kolik veya apandisit taklit edebilir.

Ağrılı krizlerin sıklık ve ciddiyeti yaş ile artar ve bazı hastalarda intihar etme düşüncesi oluşabilir.

Akroparesteziler periferik sinirlerin beslenmesini sağlayan damarlarda glikosfingolipid depolanmasından kaynaklanır.

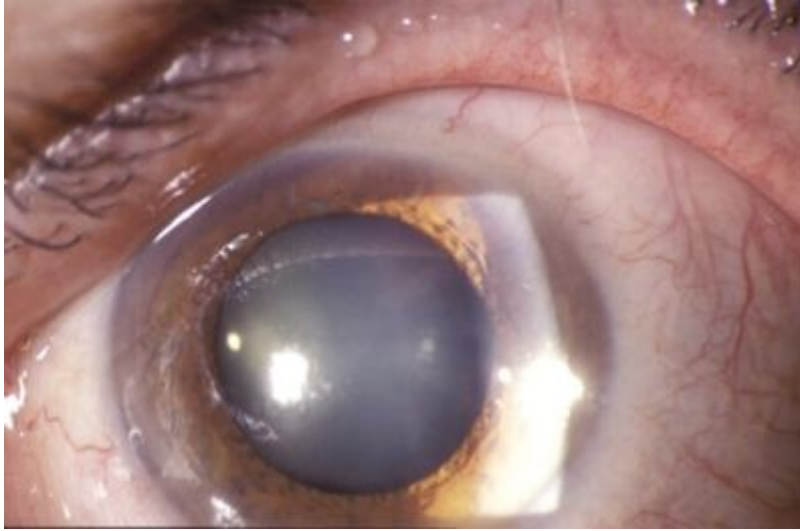
Anhidrozis: Anhidrozis veya daha sıklıkla hipohidrozis erken ve sabit bir bulgudur. Hipohidrozis Fabry hastalarından kadınların % 12' sinde, erkeklerin % 6.4' ünde görülür (42).

Göz tutulumu: Göz tutulumu kornea, lens, retina ve konjuktivayı içerir. Etkilenmiş erkek hastalarda ve heterozigot kadınlarda "kornea vertisilata" olarak isimlendirilen korneal opasite bulunur (Resim 4). En erken korneal lezyon subepitelyal tabakada diffüz bulanıklıktır. Opasiteler korneanın merkezinden periferine doğru sarmal şerit şeklinde uzanırlar. Bu helezon benzeri opasiteler tipik olarak beyaz ile kahverengi arasındaki bir renkte donuk olarak görülürler (43). Kornea vertisilata oftalmolojik inceleme yapılmış Fabry hastalarından; kadınlarda % 77, erkeklerde % 73 oranında görülür (44).



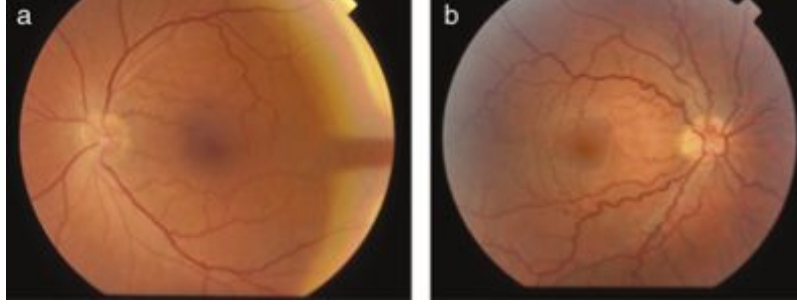
Resim 4: Bir Fabry hastasında hastalığa bağlı korneal tutulum. Hafif (a) ve ağır (b) düzeyde kornea vertisilata (korneanın merkezinden korneanın dışına doğru ışınal tarzda uzanım gösteren çizgisel opasiteler) (43)

Lentiküler değişiklikler etkilenmiş erkeklerin % 30'unda anterior kapsüler (Resim 5) veya supkapsüler depozit olarak karşımıza çıkar. Bu patognomonik bulgu “Fabry Kataraktı” olarak adlandırılır.



Resim 5: Bir Fabry hastasının sol gözünde anterior kapsüler katarakt (43)

Konjunktival ve retinal damarlarda anevrizmal dilatasyon ve aşırı kıvrılmalar gözlenebilir (Resim 6) (43,44).



Resim 6: Bir Fabry hastasında retinal tutulum. Retinal arter ve venlerde genellikle arka kutupta görülen hafif (a) ve orta (b) derecede kıvrımlanma (43).

Kardiyovasküler ve veya serebrovasküler hastalık: Daha çok orta yaşlı klasik fenotipe sahip erkek hastalarda ortaya çıkar. İlerleyici kardiyovasküler tutulum; özellikle renal yetmezliğin transplant ya da diyaliz ile tedavi edilmesiyle, mortalite ve morbiditenin esas nedenini oluşturur.

Mitral yetmezlik çocukluk ya da adölesan dönemde olabilir. Sol ventriküler dilatasyon ve kapak tutulumları erken bulgular olarak karşımıza çıkarlar.

ST segment değişiklikleri, T dalga inversiyonu, intermitan supraventriküler taşikardi, kısa PR intervali gibi disritmiler ileti sisteminin infiltrasyonu nedeniyle oluşabilirler.

Miyokardiyal depolanma sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Ekokardiyografi (EKO) interventriküler ve sol ventriküler kalınlaşmayı gösterir. (45) Sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofisi ilerleyicidir ve hipertrofik

kardiyomiyopatiyi andırır (Resim 7). Ayrıca erkeklerde kadınlardan daha erken yaşlarda görülür (46).

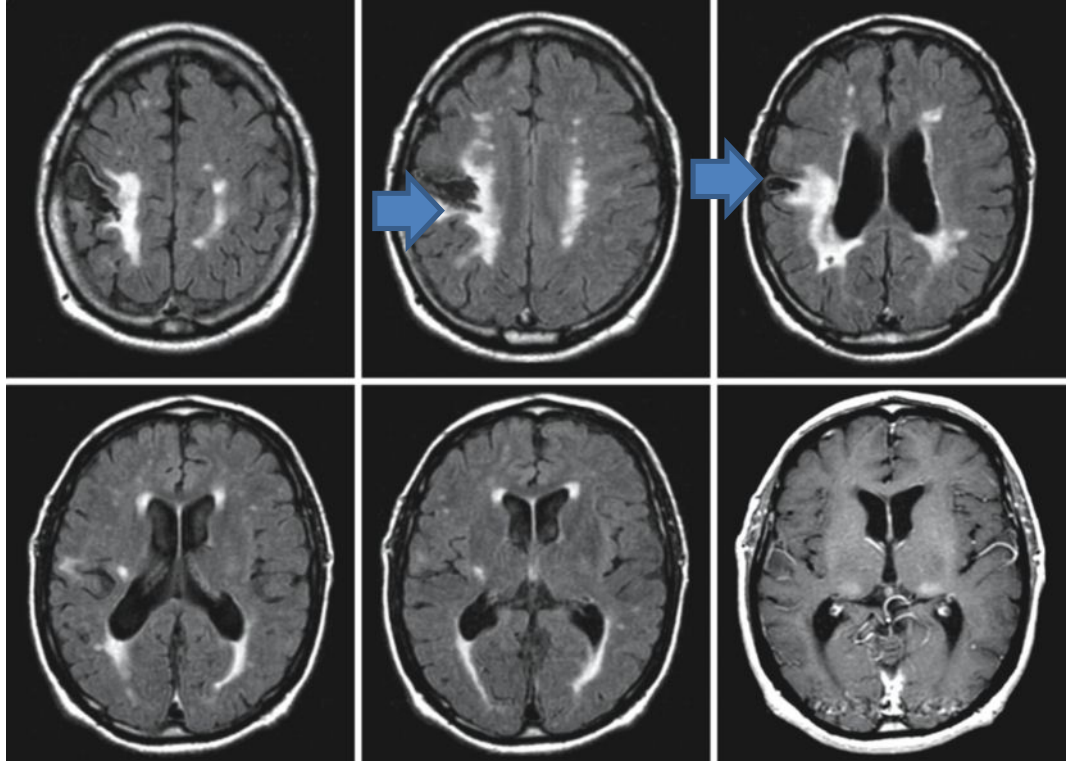


Resim 7: Bir Fabry hastasında abdominal MRG koronal kesitte görülen kalp kası hipertrofisi (47).

Gadolinyumlu manyetik rezonans görüntülemeye miyokardiyal fibrozis gelişen alanlar görüntülenebilir (48,49).

Çoğunluğu yetişkin olan 714 Fabry hastasında anjina, çarpıntı, disritmi ve dispne; erkeklerde %23-27, kadınlarda %22-25 oranında görülmüştür (50). Hipertansiyon, anjina pektoris, miyokardiyal iskemi ve infarkt, konjestif kalp yetmezliği ve ciddi mitral yetmezlik geç kardiyak bulgular olarak karşımıza çıkarlar. Hipertansiyon Fabry hastası erkeklerde % 50, kadınlarda % 40'dan fazla oranlarda saptanır (51).

Serebrovasküler tutulum: Fabry hastalarında multifokal küçük damar tutulumuna bağlı olarak, tromboz, GİA, baziller arter anevrizması, konvulziyonlar, hemipleji, hemianestezi, afazi ve serebral kanama meydana gelebilir (Resim 8) (52). Hastaların % 13'ünde GİA meydana gelir (erkeklerde % 15, kadınlarda % 13) (53). Almanya'dan bir çalışmada kriptojenik inme olan 432 erkek bireyin 21'inde ve 289 kadın bireyin 7'inde GLA mutasyonu saptanmıştır (9).

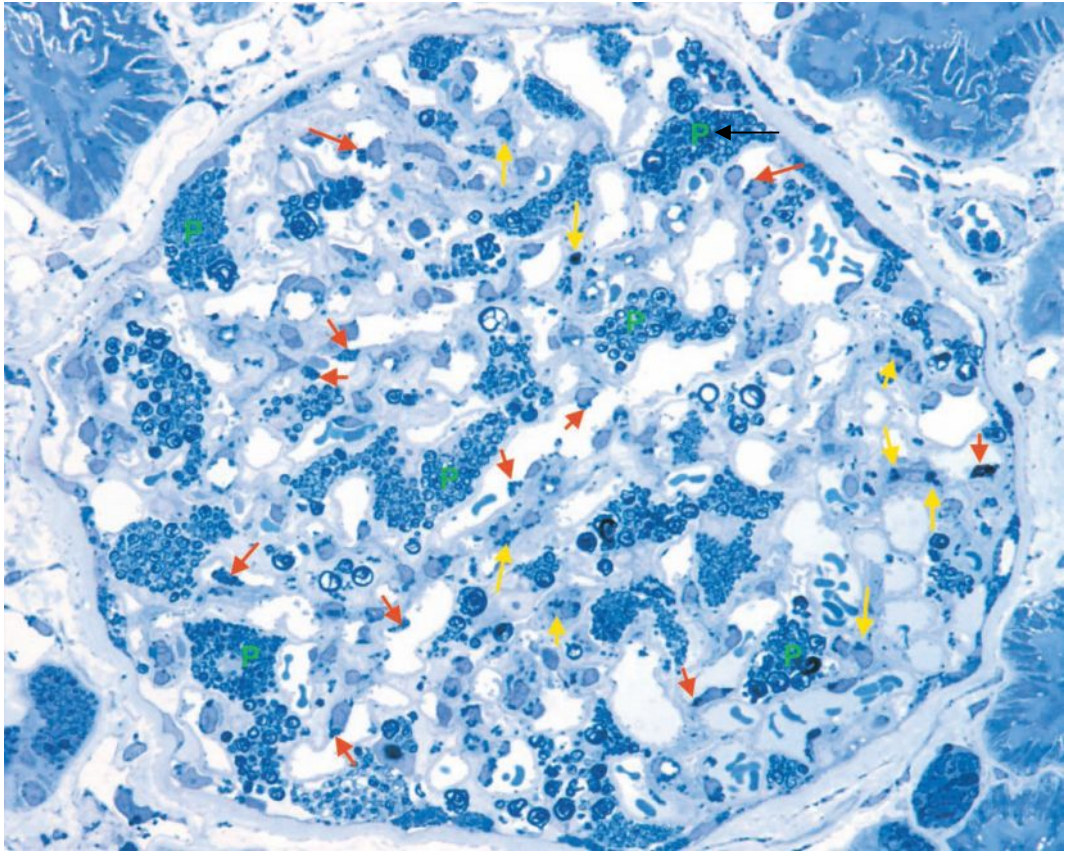


Resim 8: Bir Fabry hastasında çoklu infarkt alanlarının ve orta serebral arter kanlanma alanında bir kistik lezyonun (mavi ok) görüldüğü T1 ağırlıklı kranyal manyetik rezonans görüntüleri (54)

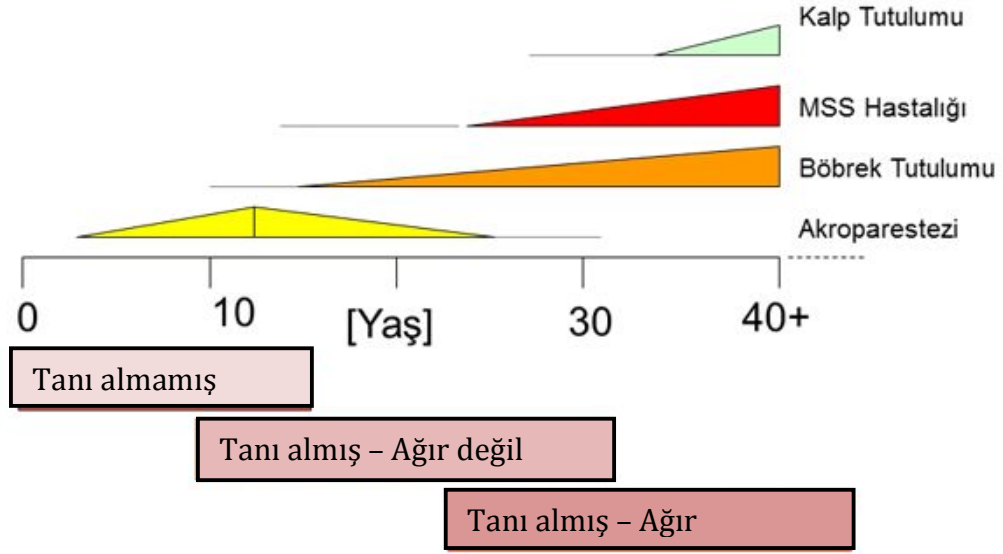
Renal tutulum: Fabry hastalığı, böbreklerde ilerleyici glikosfingolipid birikimi, azotemi ve renal yetmezliğe yol açar (Resim 9).

Fabry hastalığında çocukluk ve adölesan dönem boyunca idrar sedimentinde protein, eritrosit, yağ damlacıkları ve karakteristik “Malta Haçı” görünümleri olur. Proteinüri ve tubuler reabsorbsiyon, sekresyon ve ekskresyondaki bozulma zamanla ilerler. Poliüri ve nadiren de olsa diyabet insipit benzeri durum gelişebilir. Son dönem böbrek yetmezliği 2. dekatta da bildirilmiş olmasına rağmen renal fonksiyonlardaki bozulma ve azotemi genellikle hayatın 3 ile 5. dekatlarında meydana gelir (Şekil 2). Renal replasman tedavisi almayan

hastalarda ölüm genellikle böbrek yetmezliğinden meydana gelir. Son dönem böbrek yetmezliği tedavi edilmediği takdirde ölüm ortalama 41 yaşta meydana gelirken, hemodiyaliz tedavisi ile klasik tip Fabry hastalarında genellikle 7.dekkatta meydana gelir.



Resim 9: Bir Fabry hastasında renal biyopside glomerül hücrelerindeki GL-3 birikimi; kırmızı oklar endotelial birikimi, sarı oklar mezengial birikimi, siyah ok podositlerdeki birikimi göstermektedir. (x 40 büyütme) (55).



Şekil 2: Fabry hastalığı ile organ tutulumları arasındaki zamansal ilişki (25).

Gastrointestinal Sistem: Fabry hastalığı, barsakta kılcal damarlarda ve otonomik ganglionlarda olan glikosifiongolipid birikimi nedeniyle episodik diyare, bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve/veya intestinal malabsorpsiyona yol açar (56). Radyografik değerlendirmeler ile ödematöz kalınlaşmış kolonik katlantılar, ince barsakta dilatasyon, ve kolonda haustrasyon kaybı gösterilebilir (39).

Solunum Sistemi: Olgularda kronik bronşit, hışıltı ve dispne şeklinde pulmoner tutulum gözlenebilir. Kardiyak ve renal tutulum olmadan primer pulmoner tutulum tanımlanmıştır. Bu hastalarda solunum fonksiyon testleri çoğunlukla obstrüktif tiptedir. Ancak erkek hastalarda restriktif ve obstrüktif tipte solunum fonksiyon testi bulguları olabilir (57).

Vasküler: Adölesan dönemde hipoproteinemi olmaksızın alt ekstremitelerde gode bırakan ödem ve varisler vasküler tutulumun diğer klinik bulgularıdır. Başlangıçta gode bırakan ödem geri dönüşümlü olsa da lenf damarları ve lenf nodlarında progresif glikosifingolipid birikimi zamanla tedavisi güç lenfödem oluşmasına neden olur. Ayrıca varikozel, hemoroid ve priapizm de bildirilmiştir (39).

VIII. Kranial sinir tutulumu: Yüksek frekanslı işitme kaybı, tinnitus ve baş dönmesi raporlanmıştır (58).

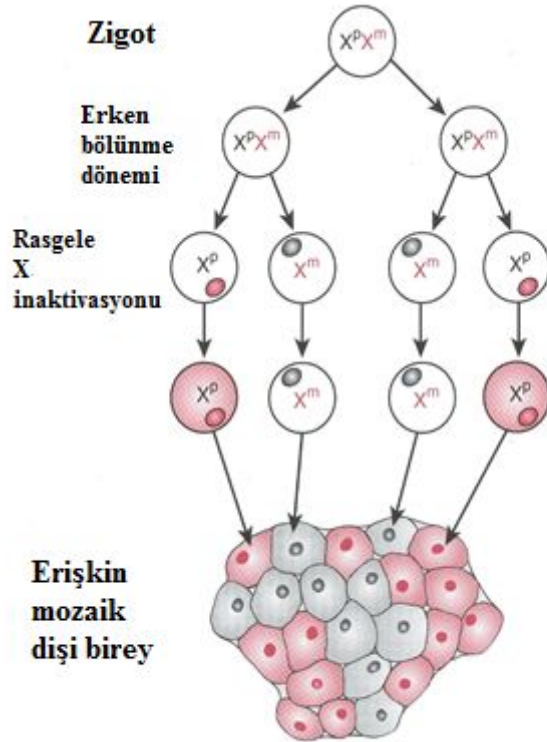
Psikolojik Tutulum: Depresyon, anksiyete, ciddi yoksunluk ve hayat kalitesini etkileyecek psikolojik sıkıntılar hastalıktan etkilenmiş bireylerde bildirilmiştir.

Heterozigot (Taşıyıcı) Kadınlar

Heterozigot dişilerde hastalığın klinik spektrumu asemptomatik normal yaşam süren bireyler ile yaygın olarak sistem tutulumu gözlenen erkek bireylerin kliniği arasında değişkenlik gösterir. Heterozigot dişilerdeki klinik varyasyon

rastgele X kromozom inaktivasyonu (Liyonizasyon Hipotezi) ile açıklanır (39) (Şekil 2).

X kromozom inaktivasyonu dişilerde her hücredeki X kromozomundan bir tanesinin rastgele inaktive edilmesidir. X inaktivasyonunun mekanizması, DNA metilasyonudur ve X inaktivasyon merkezinden denetlenir (59). Bu bölgede inaktivasyondan sorumlu olan XIST (X inaktif özel transkript) geni, Xq13 bölgesinde bulunmaktadır. Mutasyon içermeyen GLA gen kopyasını taşıyan ve inaktive edilen X kromozomunun miktarına göre organın hastalık tutulumu belirlenir.



Şekil 3: Liyonzasyon Hipotezi' ne göre bir dişi bireyin erken embriyonik dönemde anne ya da babasından gelen herhangi bir X kromozomu inaktive edilir. Erken embriyonik dönemde olan bu inaktivasyon rastgele olarak meydana gelir. X kromozomu inaktive olan hücrelerin çoğalmasıyla meydana gelen doku ve organlarda hep aynı X kromozomu inaktive olmuştur. Böylelikle erişkin dişi bireyde farklı X kromozomlarının inaktive olduğu mozaik yapı söz konusudur. (x^p : babadan gelen x kromozomu, x^m : anneden gelen x kromozomu) (59)

Bir ailede bulunan heterozigot taşıyıcı kadınlar; genellikle, aynı ailedeki etkilenmiş erkek hastalardan daha iyi klinik gösterirler.

Karakteristik olarak hafif klinik tutulumda izole olarak görülen kornea vertisilata (% 70- 90), görmeyi etkilemeyen lentiküler opasiteler, ağrılı

ekstremiteler (akroparestezi) (% 50-90), anjiyokeratomlar (%10-50) ve hipohidrozis görülür. Ek olarak taşıyıcılarda kronik karın ağrısı ve diyare görülebilir (60).

İlerleyen yaşlarda taşıyıcılarda sol kalp hipertrofisi ve kalp kapak hastalıkları görülebilir. Daha ağır klinik tutulumda ise ileri derecede sol kalp hipertrofisi, kardiyomegali, miyokardiyal iskemi ve infarkt, kardiyak aritmiler, iskemik ataklar, inme ve SDBY görülür (61-63).

İnme ve iskemik atak şeklinde görülen serebrovasküler hastalık, hastalığın mikrovasküler patolojisi ile uyumludur (64-66).

Heterozigot hastalardaki renal bulgular ise izostenüri, proteinüri ve eritrosit, lökosit, granüler-hyalin kristallerin olduğu idrar sedimenti şeklindedir. Amerika ve Avrupa diyaliz ve transplantasyon arşivlerine göre taşıyıcıların % 10' unda diyaliz ya da transplantasyon gerektirecek renal yetmezlik gelişir.

Yoksunluk, konsantrasyon bozukluğu, intihara eğilim ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar da heterozigotlarda bildirilmiştir (67).

2.2.3.2 Fabry Hastalığının atipik varyantları

Rastlantısal olarak; klasik Fabry hastalarının hastalıktan ciddi olarak etkilendikleri yaşlarda oldukları halde, halen bulgu vermeyen Fabry olguları saptanmıştır. Bu hastalarda klasik Fabry hastalarının aksine saptanabilir rezidüel α -Gal A enzim aktivitesi mevcuttur. Kalp, böbrek ya da her iki organın birden

etkilendiği, daha geç bulgu veren veya rastlantısal olarak saptanan bu Fabry hastalığı tipine “Varyant Fabry Hastalığı” denmektedir (68-71).

Kardiyak varyant 6 ile 8. dekata kadar bulgu vermemekle birlikte bu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, mitral yetmezlik ve/veya kardiyomiyopati saptanır. Çoğu hasta hipertrofik kardiyomiyopati etyolojisi araştırıldığında saptanır. Kardiyak varyant Fabry hastalarında eşlik eden böbrek tutulumu olabilir. Kalp MRG’ de arka duvarda artmış gadolinium tutulumu ile genişleme saptanabilir. Post mortem çalışmalarda kalbin arka duvarında fibrozis dikkati çeker (48,72).

Geç başlangıçlı hipertrofik kardiyomiyopatisi olan erkek hastalar incelendiğinde hastaların % 6.3’ ünün 40 ya da daha küçük yaşlarda olduğu saptanmış ayrıca bu hastaların % 1.4’ ünde düşük α -Gal A enzim aktivitesi ve GLA gen mutasyonu saptanmıştır (38). Fabry hastalığında kardiyak varyant erkek bireylerin yanı sıra kadınlarda da gözlenir (47, 73).

Renal varyant hastalar, genellikle kronik glomerulonefrit olarak yanlış tanı almış ve kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan SDBY’ deki hastalardır. Hemodiyaliz hastaları ile yapılmış bir çalışmada saptanan altı Fabry hastasının beşinde; anjiyokeratom, akroparestezi, hipohidrozis veya korneal opasite saptanmamıştır (37). Renal varyant hastalarda klasik Fabry hastalığının erken semptomları genellikle görülmez ve renal varyant hastalar tanı almayabilirler.

Bunun için böbrek yetmezliği etyolojisi bilinmeyen ve aydınlatılamamış hemodiyaliz ya da renal transplant hastalarında Fabry hastalığı araştırılmalıdır.

2.2.4. Tanı

Fabry hastalığının tanısı için en güvenilir tanı metodu erkek hastalarda plazmada, lökositlerde ya da fibroblast kültüründe α -Gal A enzim aktivitesinin düşüklüğünü göstermektir. Kadınlarda ise enzim aktivitesinin düşüklüğü taşıyıcılık için tanısız olsa da tutulum yaygınlığı ve hastalık prognozu hakkında bilgi vermez. Ayrıca taşıyıcı kadınlarda enzim aktivitesi normal olarak saptanabilir. Bu yüzden kadınlarda en güvenilir yöntem GLA geninde moleküler analiz uygulanmasıdır (25).

GLA geni Fabry hastalığıyla ilişkili olduğu bilinen tek gendir. Etkilenen erkek ve kadın bireylerin % 100' e yakında tesbit edilebilir GLA gen mutasyonu vardır. Moleküler genetik testler taşıyıcı kadınların saptanması için en güvenilir methodur.

Globotriosilseramid düzeylerinin takibi tedavinin etkinliğinin belirlenmesi açısından yararlı olabilir (74).

Genetik analiz tanının kesin olarak konulmasını sağlar. Mutasyon tarama ve dizi analizi ile GLA genindeki mutasyonların hemen tümü saptanabilmektedir

(75). Delesyon testleri ise özellikle heterozigot bayanlardaki eksonik ve tüm gen delesyonlarının saptanması için kullanılmaktadır.

Fabry hastalığında tanı yakınma ve bulguların özgün olmamasından olmasından dolayı uzun yıllar gecikebilir (62-73,76-79).

2.2.5. Tedavi

Hastalığın şimdiye kadar bulunmuş en etkin tedavisi enzim replasman tedavisidir (ERT). Enzim replasman tedavisi Avrupa’ da 2001 yılında, Amerika Birleşik Devletleri’ nde ise 2003 yılında onay almıştır (25). Avrupa’da iki enzim preparatı mevcuttur. Agalsidaz alfa (Replagal®) insan hücrelerinden, agalsidaz beta (Fabrazyme®) ise hamster over hücrelerinden üretilmiştir. Ancak iki enzim preperatı arasında fonksiyonel açıdan anlamlı fark gösterilememiştir (80). Tek merkezli, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışmasında, ağrısı olan 26 hastanın her birine her iki haftada bir 0.2 mg/kg agalsidaz alfa ve plasebo 12 doz olarak verilmiş ve enzim verilenlerde ağrıda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Ayrıca enzim ile tedavi edilen olgularda plasma GL-3 konsantrasyonunda % 50 oranında azalma, kardiyak fonksiyonda ve renal fonksiyon testlerinde önemli oranda düzelme saptanmıştır (81). Avrupa’ dan yapılan bir çalışmada 15 etkilenmiş kadın hastada 55 haftaya kadar ERT uygulamasının güvenli ve tolere edilebilir olduğu saptanmıştır (82). Agalsidaz beta ile ilgili olarak faz 3, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada

enzim verilen hastalarda (2 haftada bir 1mg/kg 11 doz) plasebodan farklı olarak böbrek, kalp ve cilt endotelyal hücrelerinden GL-3' ün temizlendiği görülmüştür (83,84). Orta-ağır böbrek yetmezliği olan 76 Fabry hastasının alındığı çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada agalsidaz betanın renal yetmezlikte klinik yararı gösterilmiştir (85). ERT ile kardiyak fonksiyonlarda da düzelme gösterilmiştir (86). ERT ile Fabry hastalığına bağlı nöropatide düzelme olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (87,88). ERT'nin işitme kaybı ve ısı disregulasyonunda da iyileşme sağladığı (89,90) ve hayat kalitesini iyileştirdiği bildirilmiştir (91). Enzim replasman tedavisi çocuk hastalarda da güvenli bulunmuştur (74). Yapılan bir çalışmada ise; sol ventrikül kitlesinde azalma, glomerüler filtrasyon hızı ve proteinüride düzelme açısından agalsidaz alfa ve agalsidaz beta arasında anlamlı fark bulunamamıştır (80). Bunlara karşın günümüze kadar Fabry hastalığında; anjiyokeratom, lenfödem, demans ve disritminin ERT'den yarar gördüğünü gösteren çalışma bulunmamaktadır (92).

Erkek Fabry hastalarında tanı konduğu andan itibaren ERT' nin başlanması önerilmektedir. Ayrıca hayati organ tutulumu olan kadın taşıyıcılarda da ERT' nin verilmesi önerilmektedir (24,77).

Böbrek transplantasyonu olmuş olan hastalar da nakil sonrası hastalığın özellikle beyin ve kalp üzerindeki etkileri nedeniyle enzim tedavisi almalıdırlar (92).

Fabry hastalarında ERT yanında hastalığa bağlı komplikasyonların tedavisi ve profilaksisi yapılmalıdır. Renovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık profilaksisi normal popülasyondan farklı değildir. Proteinüri, ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokerleri ile gerektiği zaman tedavi edilmelidir (93). Kan basıncı ve lipid düzeyleri düzenlenmelidir. Asetilsalisilik asit ve klopidoğrel gibi diğer anti-platelet ajanlar inme profilaksisinde kullanılmalıdır (24).

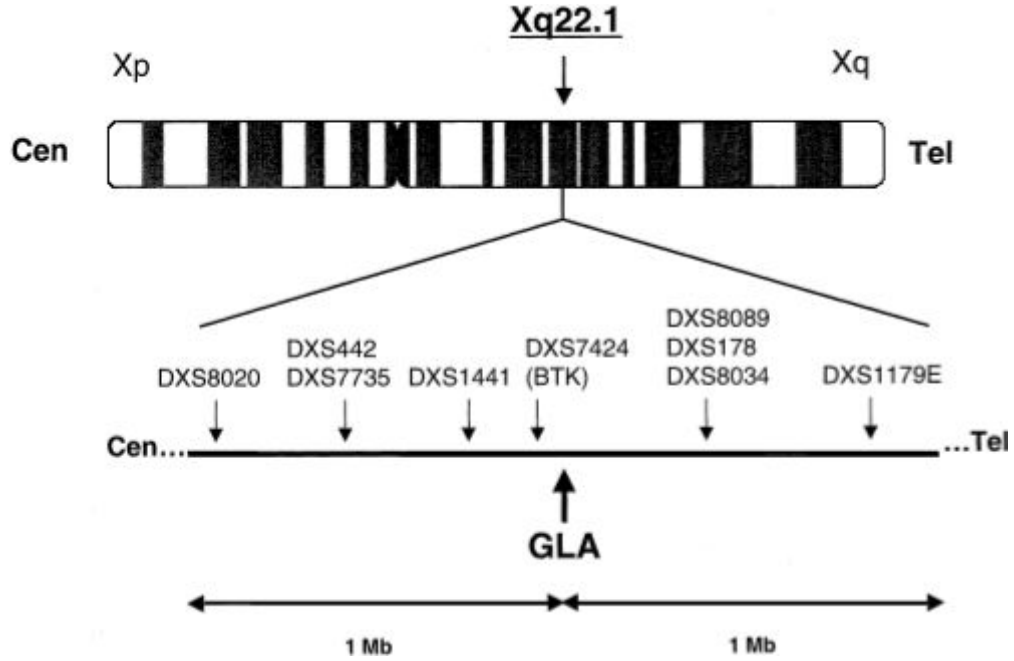
Fabry hastalığına bağlı akroparesteziler hastaların yaşam kalitelerini önemli oranda etkilemektedir. Etkilenmiş erkek hastalarda ve taşıyıcılarda düşük doz difenilhidantoin ağırlı krizlerin sıklık ve şiddetini azaltır. Karbamazepinin de benzer etkileri vardır. Bu iki ilacın kombinasyonu ağırlı krizlerin sıklık ve şiddetini önemli oranda azaltır. Difenilhidantoinin potansiyel yan etkisi gingiva hipertrofisi olarak karşımıza çıkarken karbamazepinde doz bağımlı otonomik yan etkiler (üriner retansiyon, kusma, bulantı) ortaya çıkar. Gabapentinin de ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (94).

Şaperonlar, proteinlerin katlanarak üç boyutlu hale gelmesinde rol oynayan yardımcı proteinlerdir. Farmakolojik şaperonlar oral olarak kullanılabilen, tüm hücrelere özellikle beyin dokusuna iyi yayılım gösteren düşük moleküler ağırlıklı molekülüdür. Lizozom içinde enzim aktivitesini düzenleyerek birikmiş substratın temizlenmesini sağlarlar (95).

AT1001 adlı şaperon ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda; bu molekülün; özellikle enzimde katlanma bozukluğuna yol açan mutasyon bulunan hastalarda, enzim aktivitesini artırdığı ve enzim replasman tedavisi ile birlikte kullanıldığında enzimi stabilize ettiği gösterilmiştir. AT1001 ile ilgili olarak güvenilirlik ve etkinlik çalışmaları devam etmektedir (95).

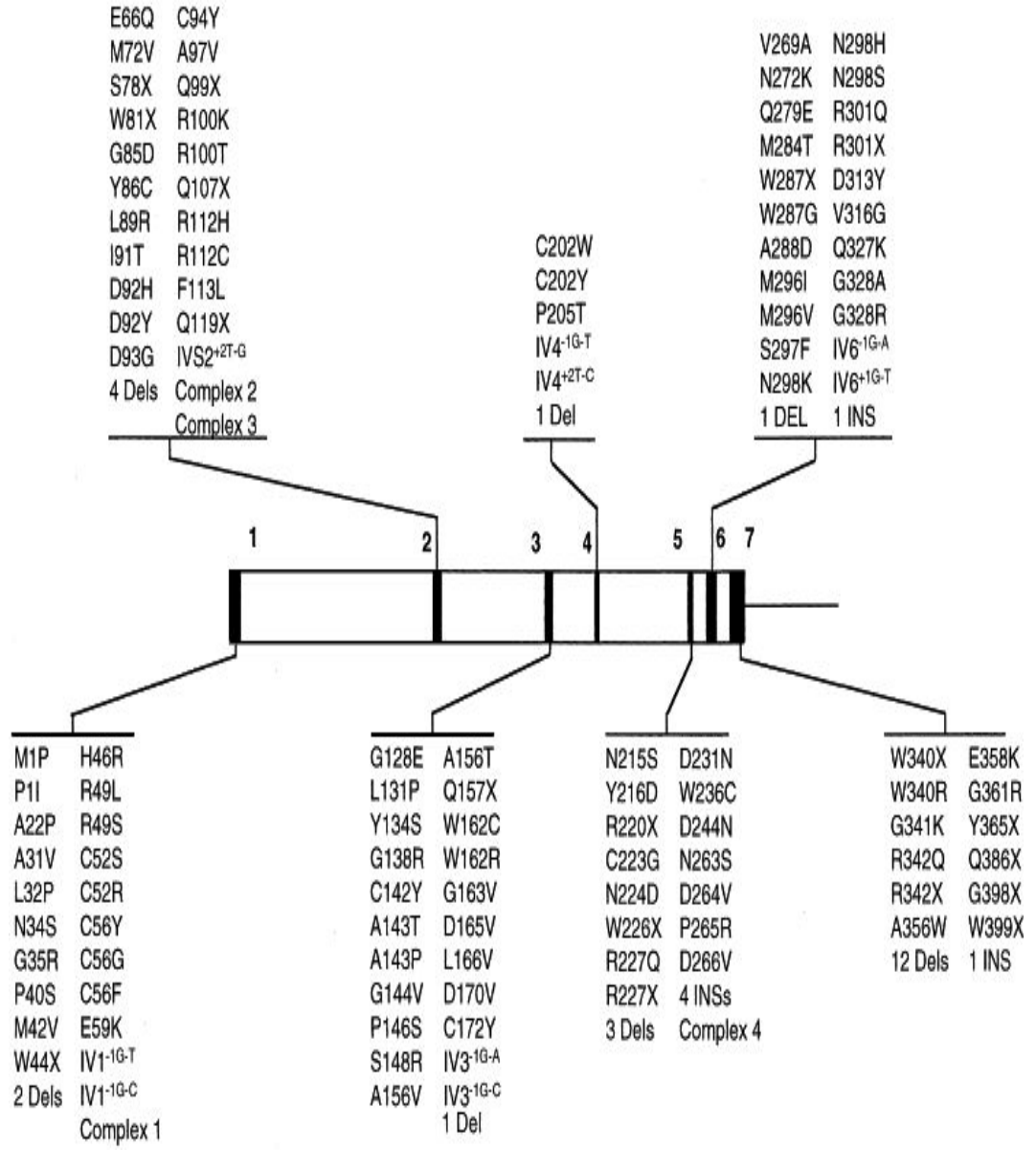
2.2.6 Fabry Hastalığında Moleküler Genetik

Fabry hastalığı X'e bağlı kalıtım göstermektedir. Eksikliği Fabry hastalığı (OMIM 301500) ile sonuçlanan α -Gal A enzimi, GLA geni (EC 3.2.1.22) tarafından kodlanır. İnsan α -Gal A enzimini kodlayan genin bulunması ve parça parça izolasyonu ile Fabry hastalığı daha anlaşılır hale gelmiştir. Komplementer DNA' nın (cDNA) bütünü sinyal peptitle birlikte enzimin öncülünün primer yapısını da kodlar (96,97). İnsitu hibridizasyon ve restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) çalışmaları, GLA geninin X kromozomunun Xq22.1 bölgesine haritalanmasını sağlamıştır (98,99). GLA geni Xq22 gen lokusunda bulunur ve 7 ekson içerir. GLA geni 1290 bazdan oluşur ve 429 amino asit kodlar (Şekil 4).



Şekil 4 : İnsan X kromozomu üstünde Xq22.1 bandında yerleşen GLA geninin yerleşimi ve bazı göstergeler (100). Tel: Telomer, Cen: Sentromer

İnsan Gen Mutasyon Veritabanı'nda (HGMD) şu ana kadar 400 den fazla mutasyon tanımlandığı görülmektedir (Şekil 5). Mutasyonların pek çoğunun ailelere özel olduğu saptanmıştır. Fabry hastalığı bulunan bir ailedeki mutasyonun tanımlanması, mutasyon bulunan diğer aile bireylerinin erken saptanmasına olanak sağlamaktadır. Fabry hastalığı için genotipe özgü tedavi seçeneklerinin uygulanmasında, hastanın mutasyonunun bilinmesi önemli olabilir (12,100).



Sekil 5: Yedi eksondan oluşan GLA geni üzerinde bugüne kadar saptanmış olan bazı mutasyonların şematik olarak gösterilmesi. İns: insersiyon; a: delesyon IVS: intronik değişiklik

GLA geninde sık tekrarlayan mutasyonlar oldukça az gözlenir. Klasik Fabry fenotipi olan erkek hastalar çok çeşitli GLA mutasyonlarına sahiptir. Bu mutasyonlar küçük gen yeniden yapılanmaları, insersiyon ve yanlış anlamlı-anlamsız mutasyonlardır (7,8,101-104).

HGMD de kayıtlı 400 den fazla mutasyonun %71.6'sı yanlış anlamlı veya anlamsız mutasyon, % 6.5'i RNA işleme defekti ve % 21.9' u büyük ya da küçük gen yeniden yapılanmalarıdır. Ayrıca 4 kompleks mutasyon tanımlanmıştır.

Litertürde bildirilen mutasyonların yerleri, α -Gal A enziminin yapı - fonksiyon ilişkisinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Başlangıç kodonu ve kodon 31 arasında (endoplasmik retikuluma hedeflemeyi kontrol eden sinyal peptidi kodlayan geni içeren kısım) sadece bir mutasyon tanımlanmıştır. Ekson 3 ve 4 ün 3' ucunda ve ekson 4 ve 5 in 5' ucunda mutasyon raporlanmamıştır. İlginç olarak anlamsız mutasyonların %23' ü ve küçük insersiyon ve delesyonların %29' u ekson 7 de saptanmış olup, bu da karboksi ucu rezidülerinin enzimin fonksiyonu için kritik olduğunu göstermiştir.

Kodlanan bölge mutasyonları

Fabry hastalığına neden olan mutasyonların yaklaşık %70' i yanlış anlamlı veya anlamsız mutasyonlardır. HGMD' de listelenen tek baz değişimlerinin %84' ü yanlış anlamlı, %16' sı anlamsız mutasyonlardır (106-115). Nokta mutasyonlar tüm eksonlarda tanımlanmıştır. Tüm diğer eksonlarda oluşan mutasyonlar eşit dağılmışken ekson 4 ve 7 de sırasıyla 3 ve 12 mutasyon saptanmıştır. Anlamsız ve yanlış anlamlı mutasyonların çoğu klasik olarak etkilenmiş hemizigotlarda

saptanmasına rağmen, birçok yanlış anlamlı mutasyon (Örneğin I91T, R112H, F113L, P146S, N215S, M296V, Q279E ve R301Q) asemptomatik olgular ya da kardiyak varyant Fabry hastalarında tanımlanmıştır (105).

Ribonükleik asit işleme defektleri

Klasik etkilenmiş hemizigotlarda 10 adet α Gal A transkript işlemlerini ilgilendiren mutasyon tanımlanmıştır (107,113,115–121). Örneğin ekson 6 delesyonu, α Gal A pre mRNA'nın anormal kesilmesine neden olmaktadır (108).

Gen yeniden yapılanmaları

GLA gen yeniden yapılanmaları incelendiğinde bir kısmı gen duplikasyonu ve beş kısmı gen delesyonu tanımlanmıştır (108,123). Şu ana kadar tüm gen delesyonları tanımlanmamakla birlikte ilginç olarak, bir hastada, Xp21 ve Xq22 delesyonları gösterilerek hem Fabry hastalığı hem Duchenne Musküler Distrofi tanımlanmıştır.

Alfa galaktosidaz A küçük insersiyon ve delesyonları

Büyük delesyon ve duplikasyonların seyrek olmasına rağmen akraba olmayan Fabry hastalarında küçük insersiyon ve delesyonlar tanımlanmıştır. Bu gen düzenlemeleriyle erken zincir sonlanmasına yol açan çerçeve kayması mutasyonlar ya da p.257del18 gibi bir veya daha fazla aminoasidin delesyonuna neden olan mutasyonlar meydana gelir. Günümüze kadar 30 küçük gen delesyonu bildirilmiş olmakla birlikte bunların % 43' ü ekson 7 de tanımlanmıştır. Bu

bölgede fazla miktarda küçük gen düzenlemelerinin meydana gelmiş olması 353 ile 365. kodonların mutasyonel aktif bölge (sıcak nokta) olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde ekson 2 deki 111. ile 122. kodonlar da delesyonlar için aktif bölgedir.

Kompleks mutasyonlar

GLA geni ekson 1,2 ve 5 de 4 kompleks mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlara kompleks mutasyon denmesinin nedeni olağan mutasyon mekanizmalarıyla açıklanamamalarıdır (105).

Sık görülen mutasyonlar

Alfa galaktosidaz a enzimini kodlayan sekansta, 8 kodonda (49, 112, 142/143, 220, 227, 301, 342 ve 356) sık gözlenen nokta mutasyon saptanmıştır. Ayrıca bu kodonların bazılarında (49, 112, 227, 301 ve 342) her iki nükleotidde ayrı ayrı mutasyon olmaktadır. Bu mutasyonlar R49L, R49S, R112C, R112H, R227Q, R227X, R301Q, R301X, R342Q, ve R342X şeklindedir. R227Q ve R227X mutasyonları klasik Fabry fenotipini oluşturan en sık görülen mutasyonlardır (107).

N215S mutasyonu asemptomatik ya da varyant Fabry hastalarında sık olarak görülmektedir (124).

2.2.7 Fabry Hastalığında Genotip Fenotip İlişkisi

Alfa galaktosidaz a aktivitesi saptanamayacak kadar düşük olan klasik Fabry hastalarında genetik bozukluk olarak büyük-küçük gen yeniden yapılanmaları, insersiyon, yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlar görülür. Bunun aksine asemptomatik ya da çok etkilenmemiş bireylerde rezidüel enzim aktivitesini sağlayan yanlış anlamlı mutasyonlar görülür. Bununla birlikte çoğu Fabry hastasında özel mutasyon görülmesi, ayrıca aynı genotipe sahip akraba olmayan Fabry hastaları ile ilgili bilgi yetersizliğinden dolayı genotip fenotip ilişkisi kurmak için gösterilen çabalar yetersiz kalmıştır.

Buna ek olarak moleküler lezyona göre klinik fenotipin tahmin edilmesi için henüz çok erken olduğu düşünülmektedir. Örneğin N215S, Q279E, M296V, ve R301Q gibi hafif mutasyonlar ekson 5 ve ekson 6 da yer almaktadır. Ancak bunlarda M296V mutasyonuna yakın olan S297F mutasyonu ise ciddi hastalık tablosu oluşturmaktadır. Aminoasit değişiminin türü de hafif ya da ağır klinik tabloyu tahmin etmede yetersizdir. Bununla birlikte gelecekte kristalografik çalışmalar sayesinde daha kullanılabilir genotip-fenotip korrelasyonları ortaya konulabilecektir.

Modifiye edici genler ya da diğer genetik faktörlerin etkisiyle aynı mutasyona sahip aynı ya da farklı ailelerden olan bireylerin farklı fenotipik özellikler göstermesi de olasıdır. Zira R112H, R301Q, ve G328R mutasyonlarını taşıyan farklı ailelerden olan Fabry hastaları bir ailede klasik fenotipi gösterirken diğer ailede daha hafif klinik özellikleri göstermektedir (12,125).

Otuzbeş yeni GLA mutasyonunun incelendiği bir çalışmada ekson 2 deki aktif kısmın kodlandığı yüksek oranda korunmuş bölgede 7 yanlış anlamlı mutasyon (Y86C, L89P, I91T, D92Y, C94Y, R100T, ve F113L) saptanmıştır (113).

Enzim aktivite ve stabilitesi için önemli olan korunmuş bölgelerde (> % 75) saptanan diğer mutasyonlar; Y134S, S148R, D170V, N263S, ve W287C'dir.

Daha az önemli bölgelerde meydana gelen mutasyonlar klinik olarak daha hafif olup rezidüel enzim aktivitesi sağlanabilmektedir. Zira kardiyak varyant Fabry hastalığında tüm bireylerde rezidü a-Gal A aktivitesi sağlayan; I91T, A112H, P113, N215S, M296I, A301G, ve G328A mutasyonları saptanmıştır. Tüm renal varyantlar yanlış anlamlı mutasyonlarla ilişkili bulunmuştur (37).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

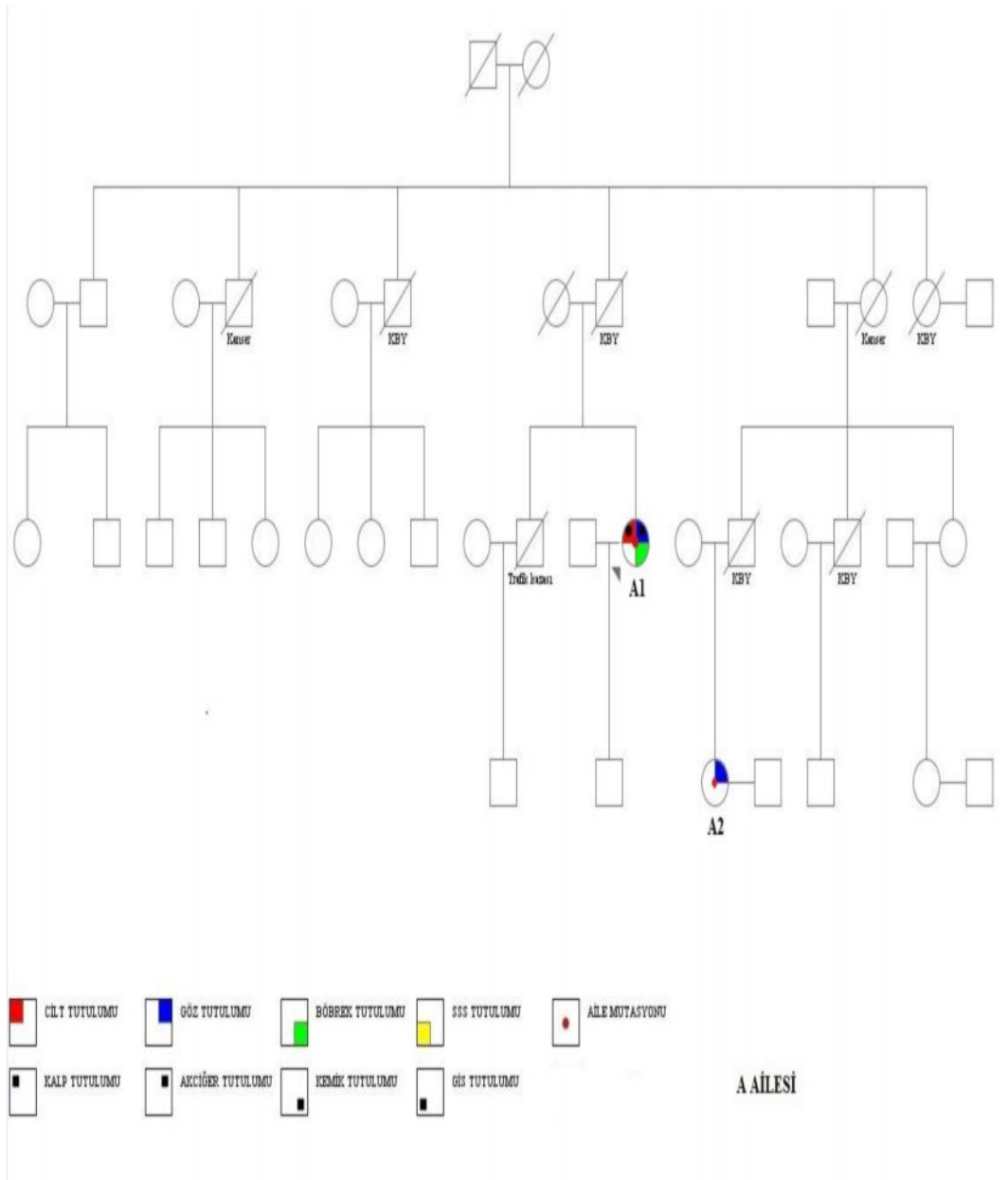
Çalışmaya, bireylerinden biri Fabry Hastalığı tanısıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Metabolizma Bölümü 'nde takip edilmekte olan 10 aileden, 24 erkek ve 37 kadın olmak üzere; toplam 61 olgu dahil edildi. Bunlardan 24 olgu GLA geni dizi analizine ek olarak klinik ve laboratuvar olarak da incelendi. Veriler ortalama $\pm$ SD olarak verildi.

3.2. Klinik Bilgi

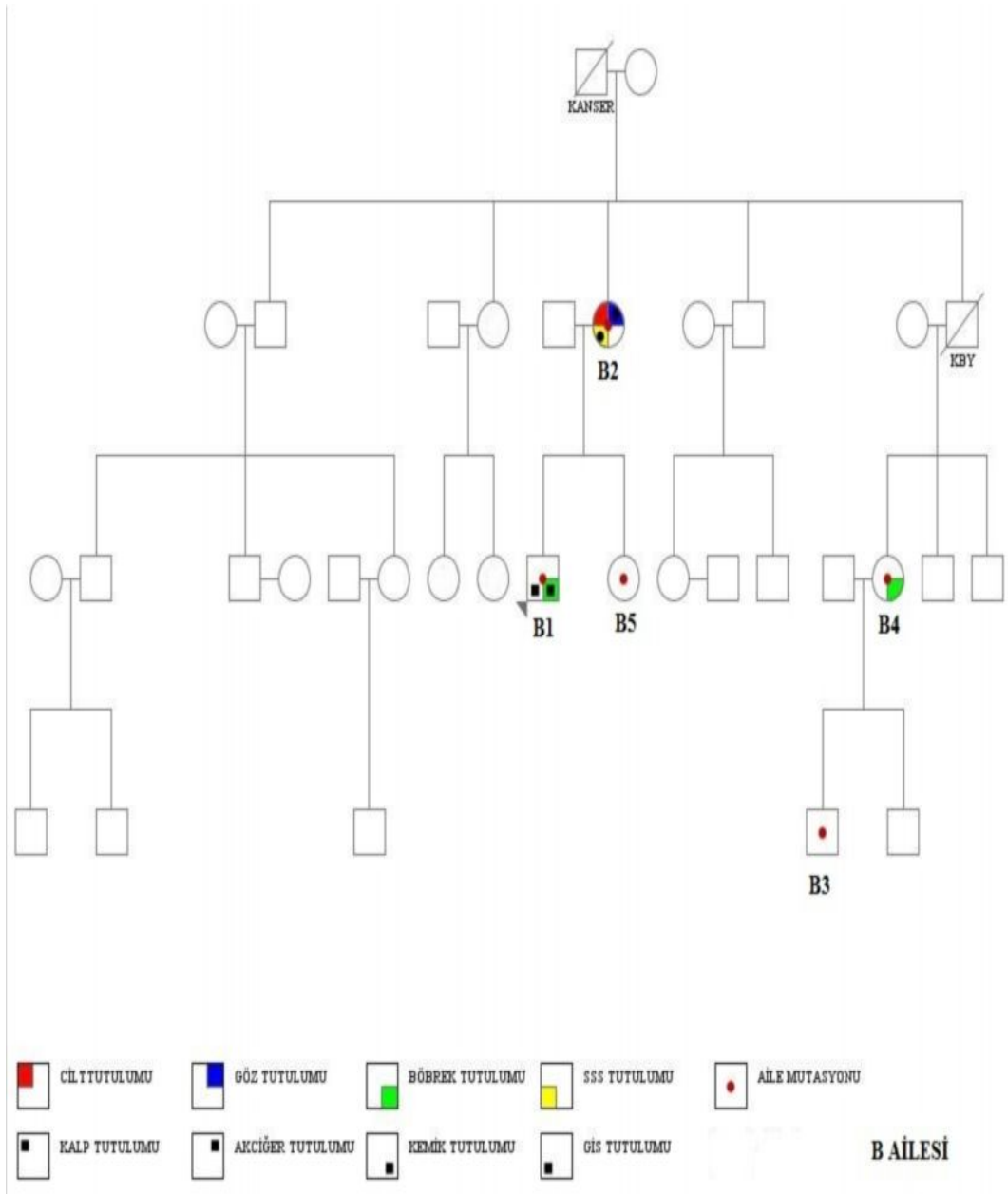
Olguların aynı doktor tarafından öyküleri alınıp fizik incelemeleri yapıldıktan sonra aile ağaçları çizilerek mutasyon taşıma olasılığı bulunan olgular saptandı (Şekil 6-11). Olguların öykü, fizik inceleme, laboratuvar, radyolojik ve klinik özellikleri incelenerek Ek-1'de yer alan klinik bilgi formuna kaydedildi.

Demografik veriler: Cinsiyet, yaş, doğum tarihi, tanı yaşı, ailede akrabalık, ailede benzer hastalık varlığı incelendi.

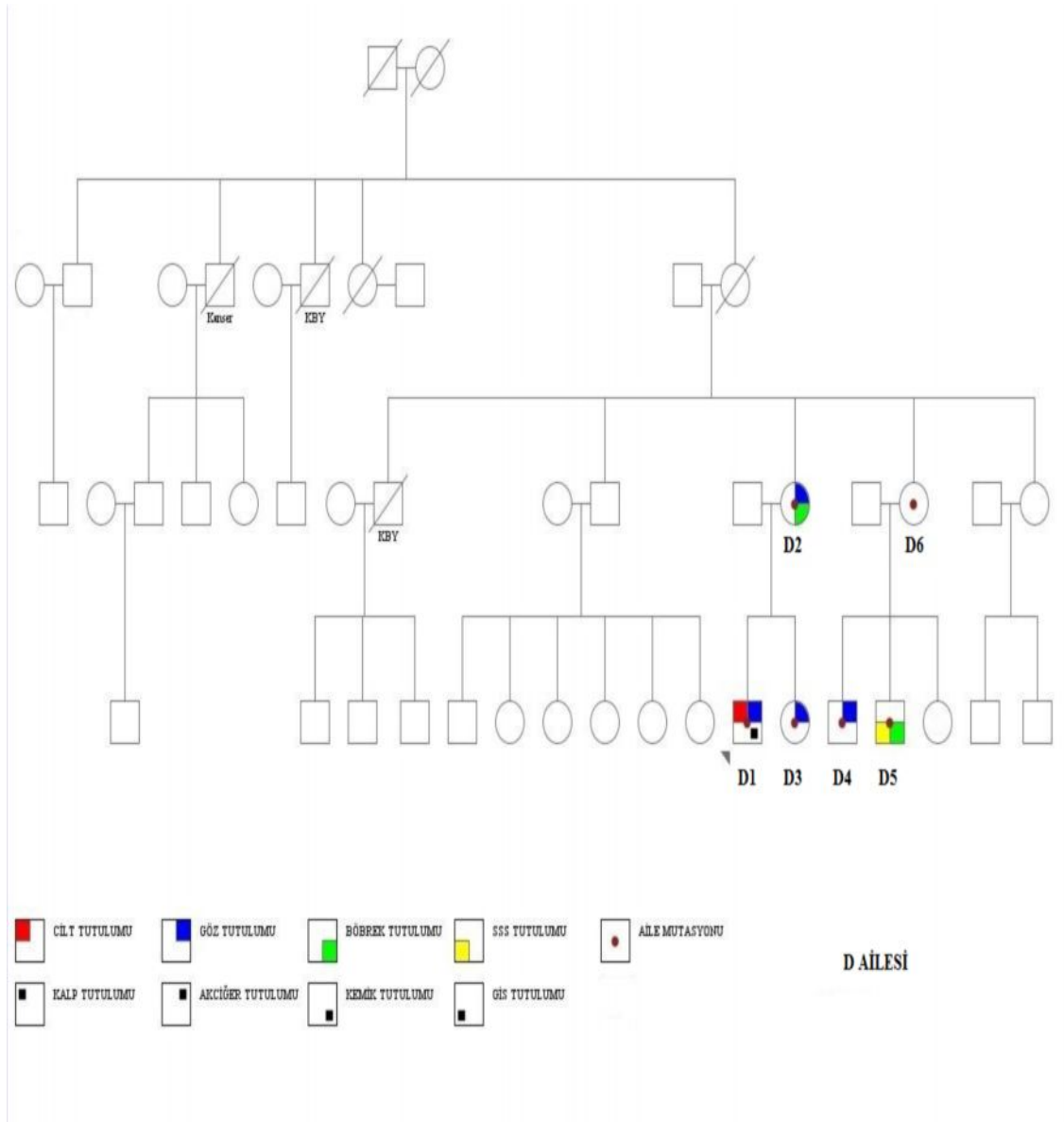
Öykü ve fizik inceleme: Olguların tanı anındaki ilk yakınmaları ve öyküleri incelendi. Fizik incelemeleri yapıldı. Çocukluk yaş grubundaki olguların boy ve vücut ağırlığı değerlendirmesinde Neyzi ve ark.'nın Türk çocuklar için oluşturulmuş standartları kullanıldı (126,127). Boy ve/veya vücut ağırlığı yaş ve cins için 3 persentilin altında olması büyüme geriliği olarak değerlendirildi.



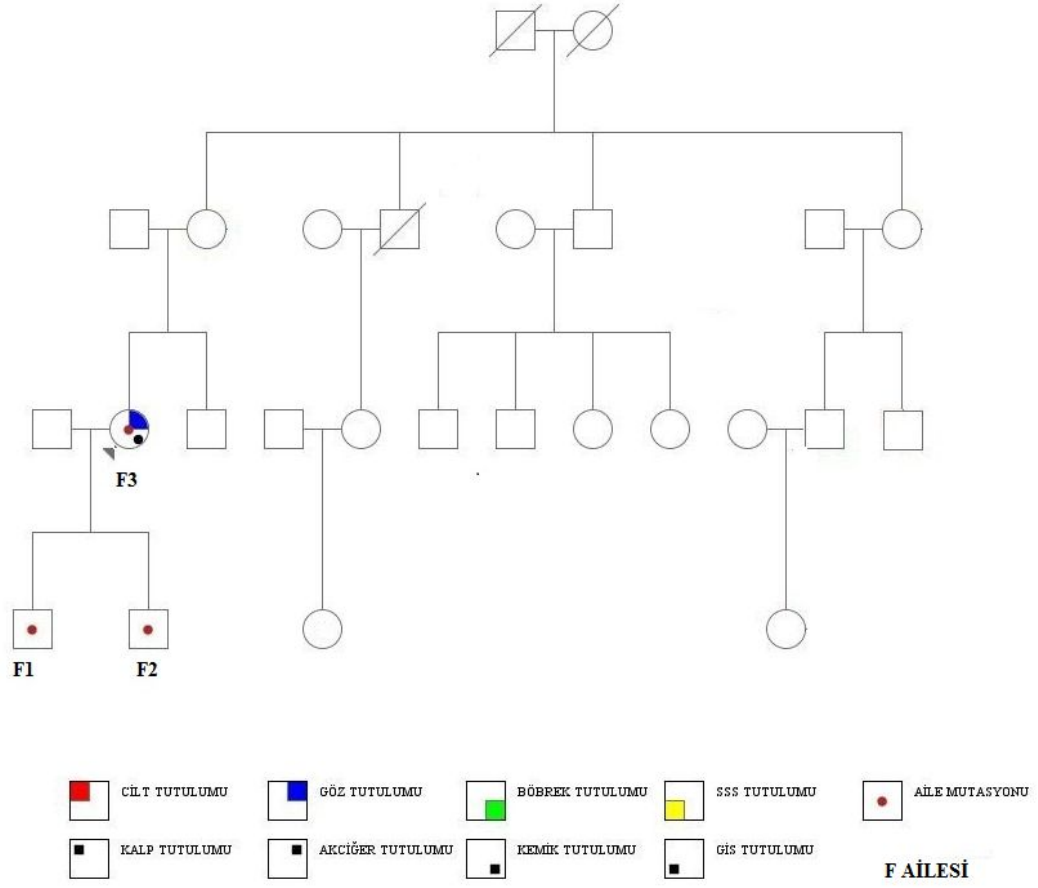
Şekil 6: A Ailesi aile ağacı. Fabry hastalığına bağlı sistem tutulumları şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.



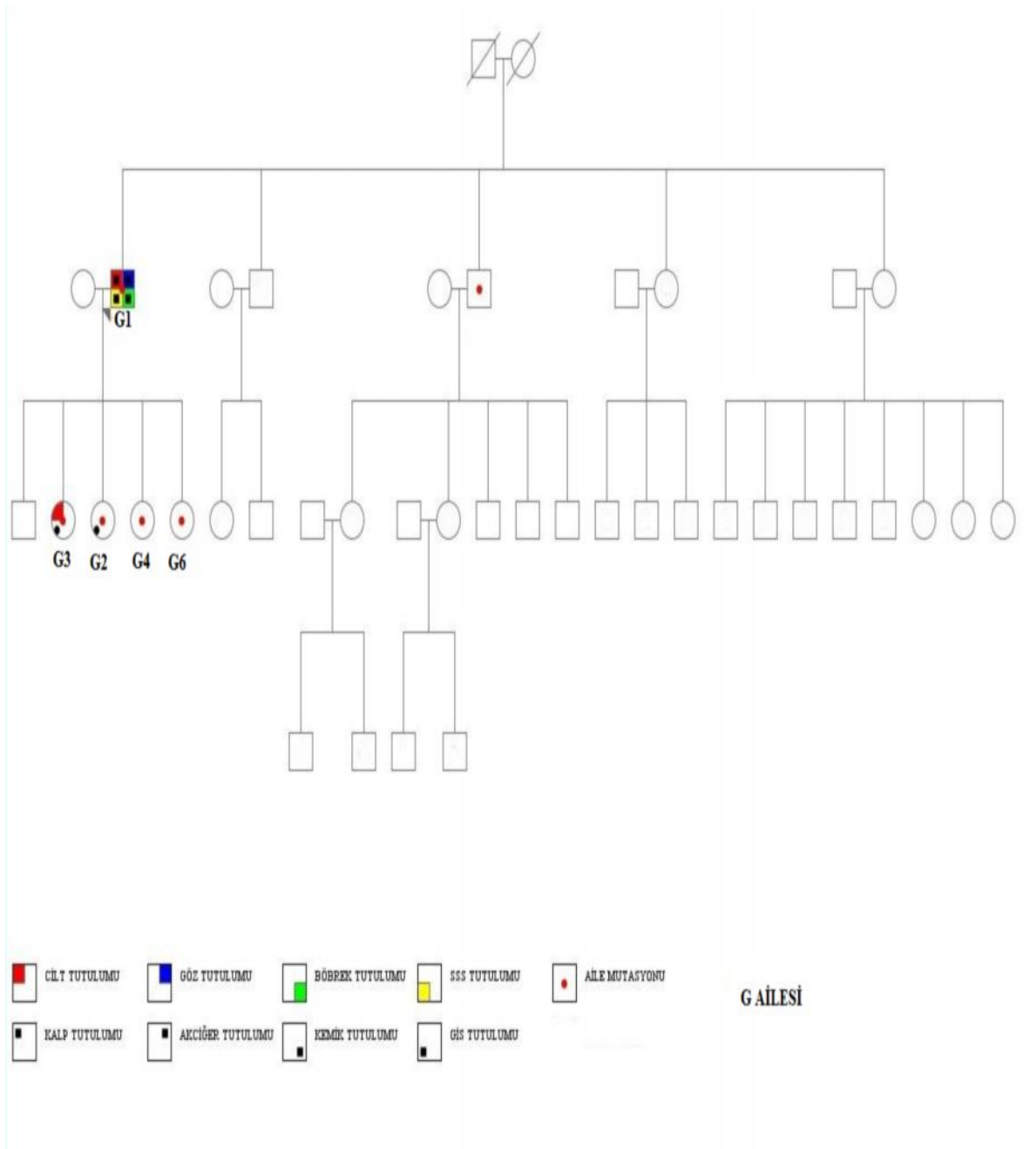
Şekil 7: B Ailesi aile ağacı. Fabry hastalığına bağlı sistem tutulumları şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.



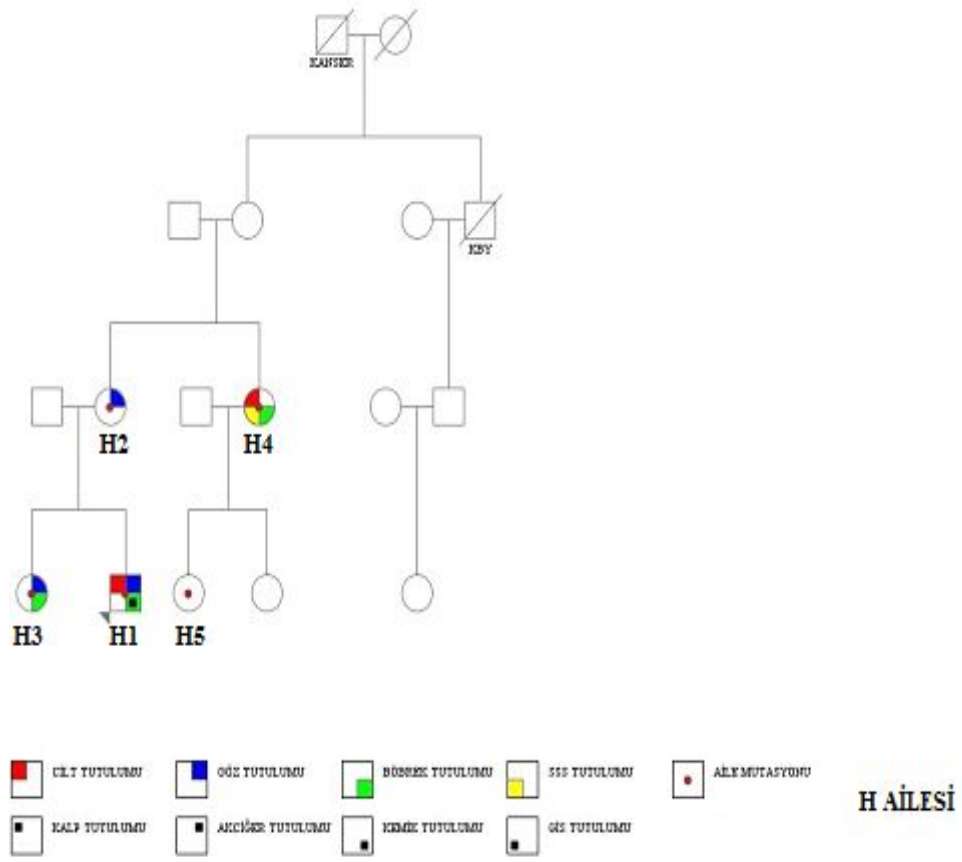
Şekil 8: D Ailesi aile ağacı. Fabry hastalığına bağlı sistem tutulumları şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.



Şekil 9: F Ailesi aile ağacı. Fabry hastalığına bağlı sistem tutulumları şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.



Şekil 10: G Ailesi aile ağacı. Fabry hastalığına bağlı sistem tutulumları şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.



Şekil 11: H Ailesi aile ağacı. Fabry hastalığına bağlı sistem tutulumları şekillerle, bireylerin ölüm nedenleri yazı ile belirtilmiştir. Mutasyon saptanan olgulara verilen kodlar bireylerin altında belirtilmiştir.

Laboratuvar İncelemeleri: Hastaların izlem protokolünde bulunan; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri [kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (Cre), aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), gamaglutamiltransferaz (GGT), bilirubin, albumin, sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl), fosfor], lipid paneli [trigliserit (TG), total kolesteol (Kol), yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein (HDL), düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL), çok düşük molekül ağırlıklı lipoprotein(VLDL)], 24 saatlik idrarda kreatinin, protein, mikroalbumin (24 saatlik idrar toplayamayan olgularda spot idrar protein/kreatinin oranı), lipoprotein A, total plazma homosistein, faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu, protein C, protein S, protrombin G20210 A mutasyonu, antitrombin III, antikardiyolipin antikor, lupus antikoagulanı, lökosit enzim aktivitesi sonuçları değerlendirildi. Bu değerler yaş ve cinsiyete göre normal değerler ile karşılaştırıldı (128, 129, Ek-1).

Olguların tam kan sayımları “Volüm Conductivity Scatter” yöntemiyle Coulter LH 780 Analyzer (Beckman Coulter, USA) cihazıyla ölçüldü. Böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve 24 saatlik idrarda kreatinin, protein ve mikroalbumin değerleri, Architect C 1600 (Cisco Systems, Inc. USA) cihazı ile iyon selektif elektrot (Na, K, Cl) ve spektrofotometrik yöntem ile (Na, K, Cl dışındakiler), lipoprotein a nefelometrik yöntem ile BN Prospec (Siemens, Almanya) cihazı kullanılarak, total plazma homosistein düzeyi Agilent 1200 (Agilent Technologies, Inc. USA) cihazı ile yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemiyle ölçüldü. Faktör V Leiden (G1691A) mutasyonu ve

Protrombin G20210 A mutasyonu, real time PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemiyle LightCycler 2 (Roche Diagnostics Corporation, USA) cihazı kullanılarak değerlendirildi. Protein C, protein S; BCS (Siemens, Almanya) cihazı ile clotting yöntemiyle, antitrombin III ise yine aynı cihazda kromojenik yöntem ile ölçüldü. Antikardiyolipin antikor elisa yöntemiyle manuel olarak çalışıldı. Lupus antikoagulanı clotting yöntemiyle CA- 7000 (Siemens, Almanya) cihazı ile ölçüldü.

Olguların kardiyak fonksiyonları elektrokardiyografi (EKG), EKO ile değerlendirildi. Fabry hastalığına bağlı endotel, akciğer, kemik, santral sinir sistemi, kulak ve göz tutulumlarının değerlendirilmesi için hastalara karotis doppler incelemesi, solunum fonksiyon testi, kemik mineral yoğunluğu (KMY), kranial manyetik rezonans görüntüleme, işitme testi, göz incelemesi yapıldı.

Elektrokardiyogramlar V4R-Cardioline Digital (SpA medical devices, Italya) marka elektrokardiyografi cihazı ile standart 12 derivasyon olarak çekildi. Ekokardiyografi, Vivid 3 Expert ve Vivid 7 Pro EKO cihazları (General Electric Medical Systems, USA) ile 3, 5, 7 MHz'lik probalar kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde subkostal, parasternal uzun eksen, kısa eksen, apikal dört boşluk, beş boşluk ve suprasternal pozisyonlarda görüntüler alınarak M-mod, 2-boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeler ile hemodinamik fonksiyonlar değerlendirildi.

Olguların karotis doppler ultrasonları yüksek çözünürlüklü ultrason tekniği kullanan Logiq 9 (GE Medical Systems, USA) sistemi ve 7.5 MHz lineer yerleşimli transdüser ile incelendi. İntima media kalınlığı (İMK), karotis arterin media-adventisya arayüzü ile lümen-intima arayüzünün ön kenarı arasındaki mesafe olarak tanımlanmıştır. Sağ ve sol ana karotis arterlerin İMK'leri, karotis soğancığının dilatasyon bölgesinin proksimaldeki 1 cm'lik bölümünde ve sagittal düzlemde ölçüldü. Tüm ölçümler sonografik görüntüleme sırasında elde edilen durdurulmuş görüntülerde gerçekleştirildi.

Olguların solunum fonksiyon testleri ZAN 100 (nSpire Health, Inc. USA) cihazı ile spirometrik olarak yapıldı. Olguların kemik mineral dansiteleri QDR 4500 (Hologic, Inc. USA) kemik yoğunluk ölçümü cihazı ile DEXA yöntemi ile ölçüldü. Hastaların işitme testleri GSI 33 timpanometri, AC 40 ve AD 229 (Gordon N. Stowe Inc. USA) cihazları kullanılarak klinik emisyon yöntemi ile yapıldı.

Olguların göz incelemeleri göz doktoru tarafından biyomikroskop yardımıyla yapıldı.

Olguların kranial manyetik rezonans incelemelerinde GE Healthcare 1,5 Tesla manyetik rezonans görüntüleme cihazı (GE Medical Systems, USA) kullanıldı.

3.3. Lökosit içi Lizozomal Alfa galaktosidaz A Enzim Aktivitesinin Analizi

Alfa galaktosidaz A enzim analizi 4 metilumbeliferril türevi substrat kullanılarak fluorometrik olarak Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Çocuk Metabolizma Laboratuvarı'nda ölçüldü. Sonuçlar nmol/sa/mg protein olarak değerlendirildi.

3.4. Alfa galaktosidaz A gen mutasyonlarının tesbiti

Her hastadan genomik DNA elde etmek üzere 5 cc EDTA'lı tüpe kan alındı. Kan örneklerinden genomik DNA robotik yöntem ile izole edildi. GLA geninin 7 eksonu ve ekson-intron komşulukları genomik DNA örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ile oligonükleotid primerler kullanılarak çoğaltıldı. PCR için toplam 50 µl olacak şekilde, 200 ng DNA, her primerden 0.4 mM, 0,75 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTP ve 1.5 U *Taq* polymerase ile 1x PCR buffer kullanıldı. PCR ayarları her ekson için, 95°C'de 3 dakika, 30 siklus boyunca 95°C'de 30 sn, 62°C'de 45 sn, 72°C'de 45 sn, ardından da 72°C'de 3 dakika şeklinde ayarlandı. PCR ürünleri ardından Big Dye Terminator kit (Applied Biosystems, Foster City, CA) kullanılarak dizi analizine tabi tutuldu. Analizlerde Geneamp® PCR cihazı ile 3131 genetik analizörü (Applied Biosystems, Foster City, CA) kullanıldı. Analizlerde NG-007119.1 referans dizi olarak kullanıldı.

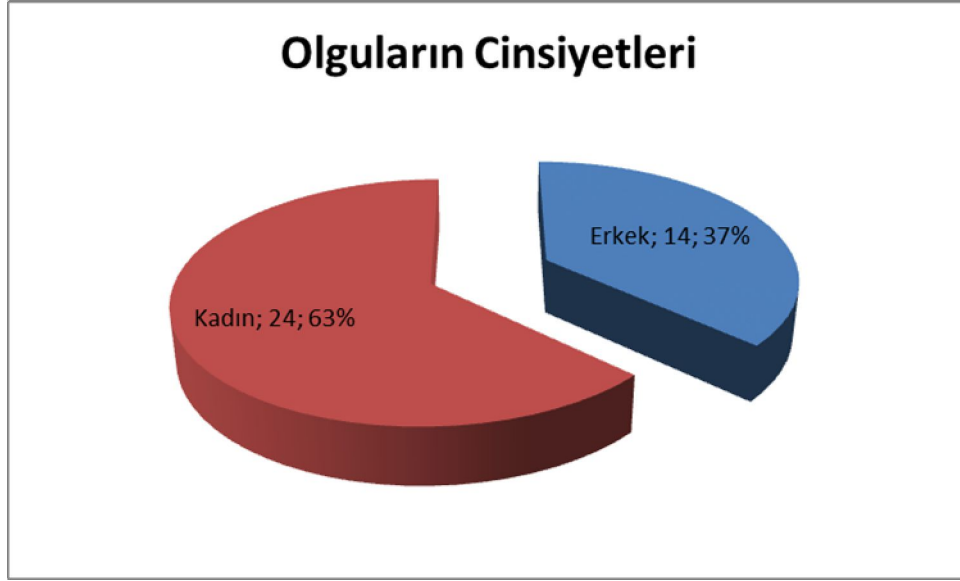
4. BULGULAR

Çalışma kapsamında, yaş ortalaması $25,12 \pm 14,26$ (8 – 65 yaş) olan 37 kadın ve yaş ortalaması $20,18 \pm 12,83$ (2-48 yaş) olan 24 erkek olmak üzere, toplam 61 olguda; moleküler ve enzimatik analiz gerçekleştirildi. GLA geninde mutasyon saptanan yaş ortalaması $25,16 \pm 12,5$ (8-46 yaş) olan 24 kadın ve yaş ortalaması $22,25 \pm 14,5$ (2-48 yaş) olan 14 erkek olmak üzere, toplam 38 olgu çalışmaya dahil edildi. GLA gen mutasyonu taşıyan 24 olguda ileri klinik ve laboratuvar araştırmalar gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen olguların özellikleri Tablo 2’ de verilmiştir.

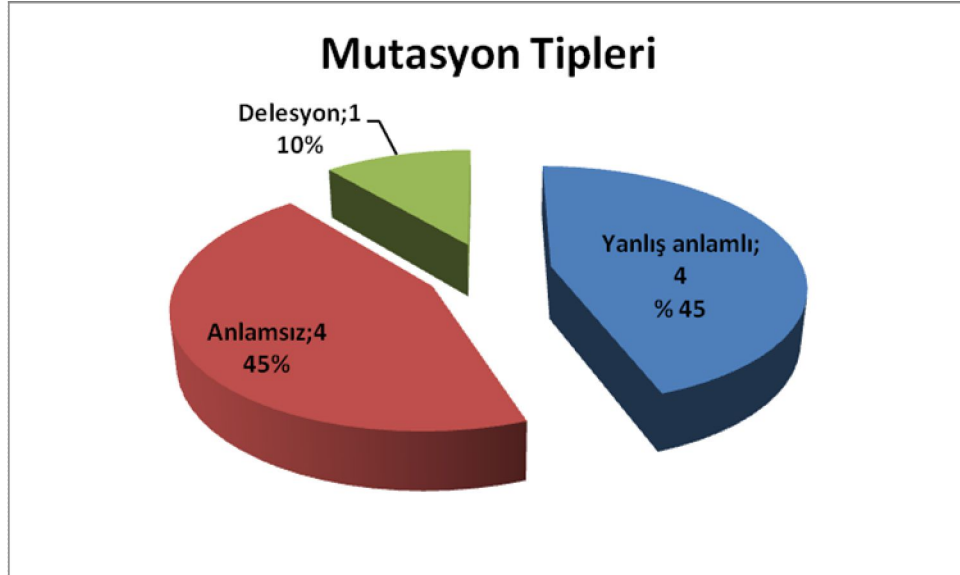
Çalışmaya alınan olguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 12’ de, saptanan mutasyonların tipine göre dağılımı Şekil 13’ de görülmektedir. Saptanan mutasyonlar Şekil 14-22’ de görülmektedir.

AİLE	HASTA	YAŞ	CİNSİYET	GELDİĞİ YER	TANI YAŞI	ENZİM DÜZEYİ (Normal: 21,8 ±10,29 nmol/sa/mgprotein)	MUTASYON		EKSON	MUTASYON TİPİ
							BAZ DEĞİŞİKLİĞİ	AMİNOASİT DEĞİŞİKLİĞİ		
A	A1	46	Kadın	Eskişehir	45	2.03	c. 107 T>G	p.L36W	1	YANLIŞ ANLAMLI
	A2	30	Kadın	İstanbul	30	8.15				
B	B1	19	Erkek	Ankara	14	0.85	c. 772 G>A	p.G258R	5	
	B2	45	Kadın	Ankara	45	8.75				
	B3	2	Erkek	Çorum	2	1.04				
	B4	26	Kadın	Çorum	26	11.94				
	B5	14	Kadın	Ankara	14	21.54				
C	C1	31	Kadın	Ankara	30	3.27	c. 124A>G	p.M42V	1	
D	D1	16	Erkek	İstanbul	14	1.63	c. 796 G>A	p.D266N	5	
	D2	33	Kadın	İstanbul	32	Bakılamadı				
	D3	11	Kadın	İstanbul	10	10.4				
	D4	22	Erkek	İstanbul	20	0.5				
	D5	23	Erkek	İstanbul	20	2				
	D6	39	Kadın	İstanbul	37	Bakılamadı				
	D7	19	Kadın	İstanbul	19	15				
E	E1	26	Kadın	Ankara	14	5.2	c.1072-1074delGAG	p.delE358	7	DELESYON
	E2	18	Kadın	Ankara	15	9.66				
F	F1	10	Erkek	Ankara	9	0.4	c. 679C>T	p.R227X	5	ANLAMSIZ
	F2	5	Erkek	Ankara	4	0.23				
	F3	35	Kadın	Ankara	34	7.74				
G	G1	44	Erkek	Batman	44	0.46	c.658 C>T	p.R220X	5	
	G2	8	Kadın	Batman	8	12.5				
	G3	12	Kadın	Batman	12	9.2				
	G4	14	Kadın	Batman	14	18.68				
	G5	48	Erkek	Batman	48	0				
	G6	18	Kadın	Batman	18	12.4				
H	H1	17	Erkek	Çanakkale	11	1,7	c. 679C>T	p.R227X	5	
	H2	39	Kadın	Çanakkale	34	17				
	H3	10	Kadın	Çanakkale	3.5	6.37				
	H4	42	Kadın	Ankara	42	5.5				
	H5	17	Kadın	Ankara	17	17.6				
I	I1	23	Erkek	Eskişehir	20	0.97	c. 763 delG	p.D255M fsX14	5	
	I2	45	Kadın	İstanbul	45	13.56				
	I3	15	Kadın	İstanbul	15	Bakılamadı				
	I4	26	Kadın	İstanbul	26	8.58				
J	J1	38	Erkek	İstanbul	38	0.15	c. 718-719 delAA	p.K240EfsX9	5	
	J2	32	Erkek	Mersin	32	Bakılamadı				
	J3	44	Erkek	İstanbul	44	Bakılamadı				

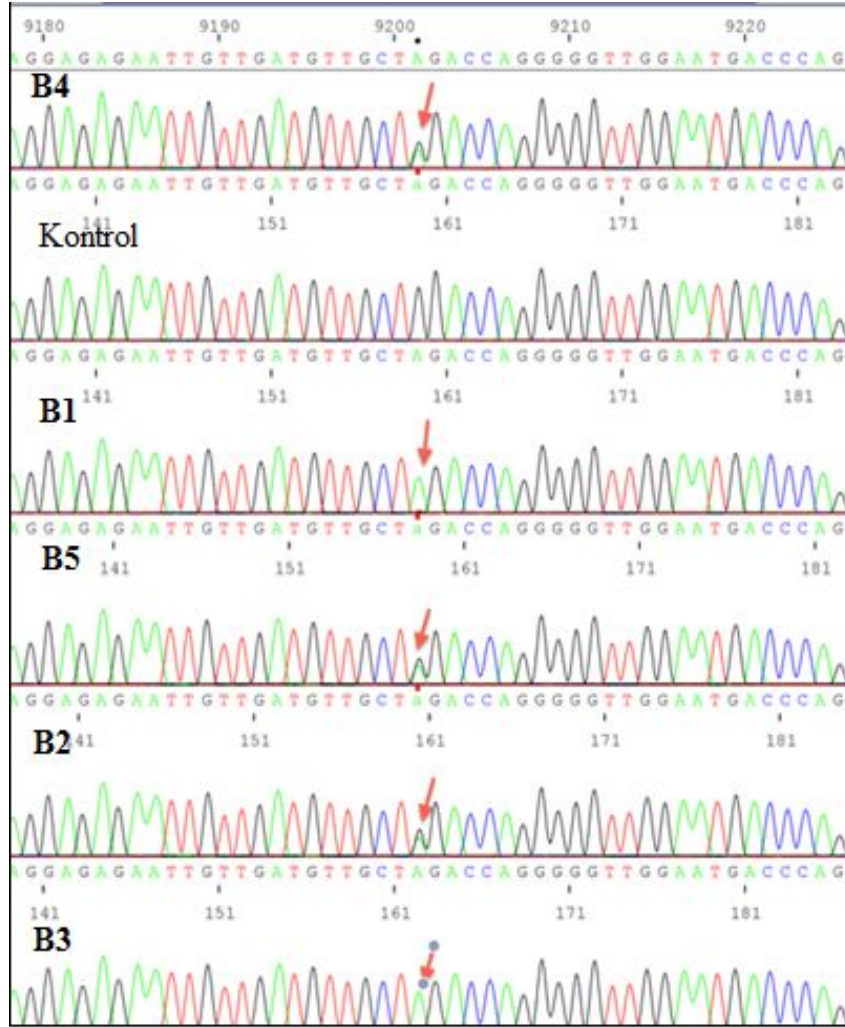
Tablo 2: Çalışmaya alınan tüm olguların yaşı, cinsiyeti, geldiği yer, tanı yaşı, enzim düzeyi, mutasyon sonucu ve mutasyon tipi



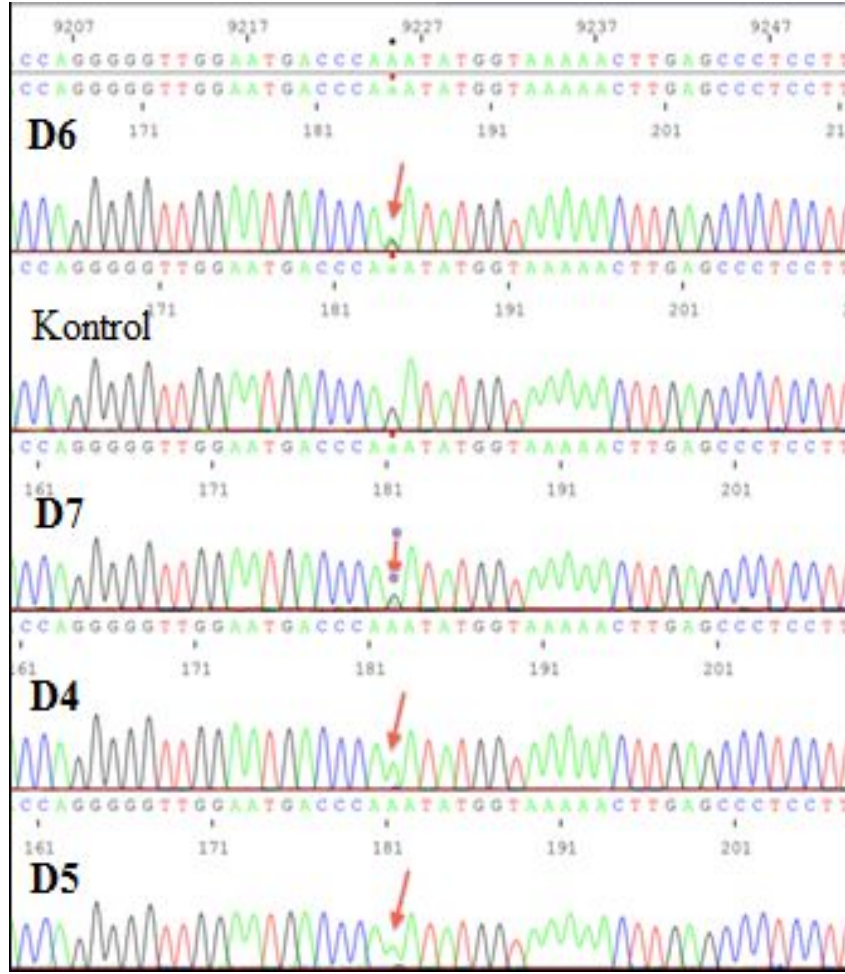
Şekil 12: Olguların cinsiyete göre dağılımı (cinsiyet, sayı ve yüzde)



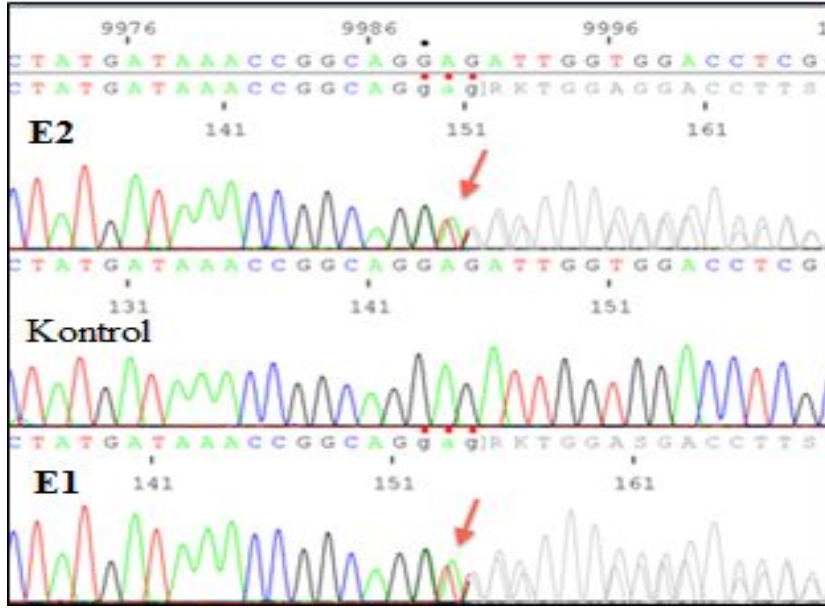
Şekil 13: Saptanan mutasyonların mutasyon tipine göre dağılımı (mutasyon tipi, sayı, yüzde)



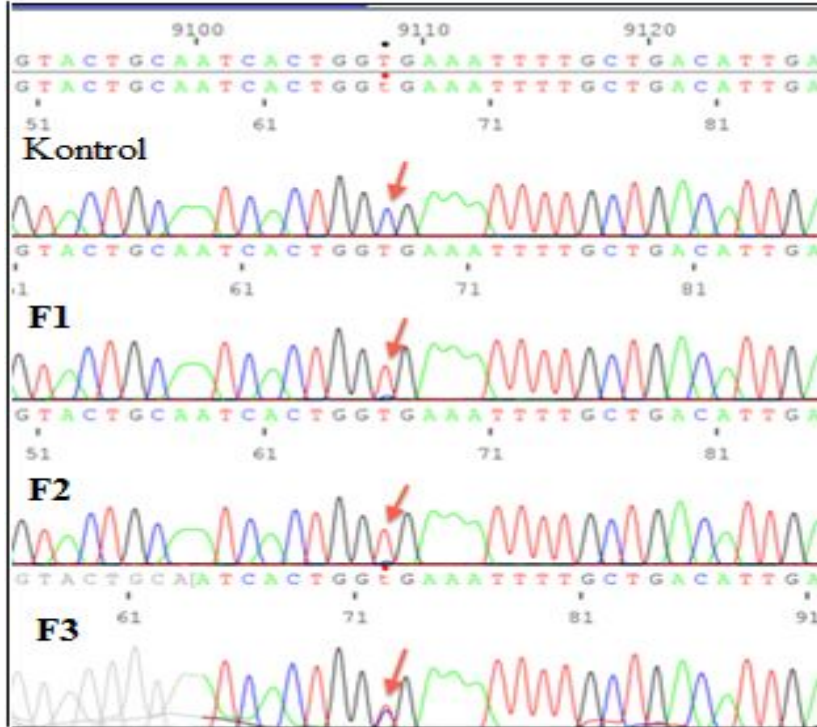
Şekil 15: B ailesinde B1, B2, B3, B4, B5 olgularında saptanan *c.772 G>A (p.G258R)* mutasyonu



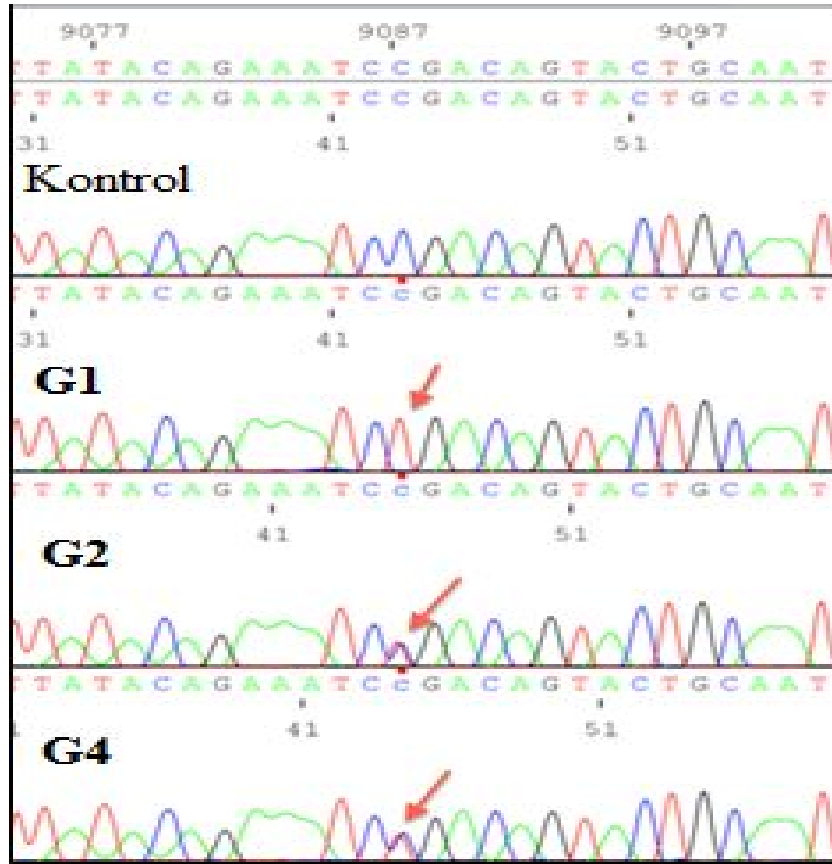
Şekil 16: D ailesinde D4, D5, D6, D7 olgularında saptanan *c.796 G>A* (*p. D266N*) mutasyonu



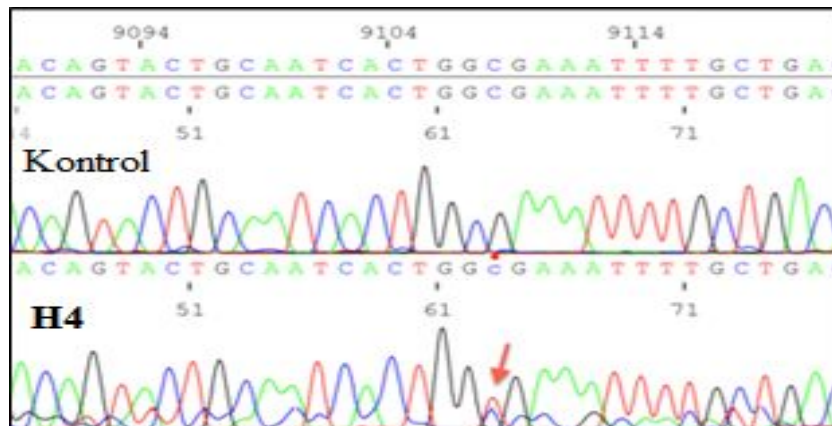
Şekil 17: E ailesinde E1, E2 olgularında saptanan *c.1072-1074delGAG (p.delE358)* mutasyonu



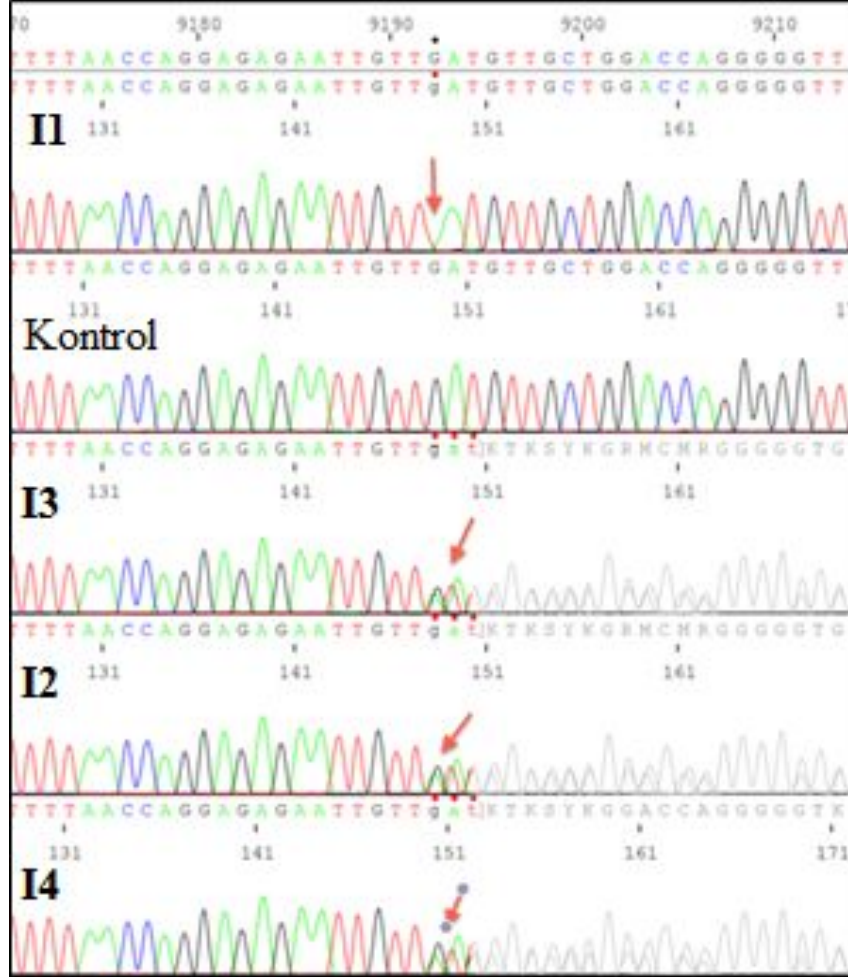
Şekil 18: F ailesinde F1, F2, F3 olgularında saptanan *c. 679C>T (p.R227X)* mutasyonu



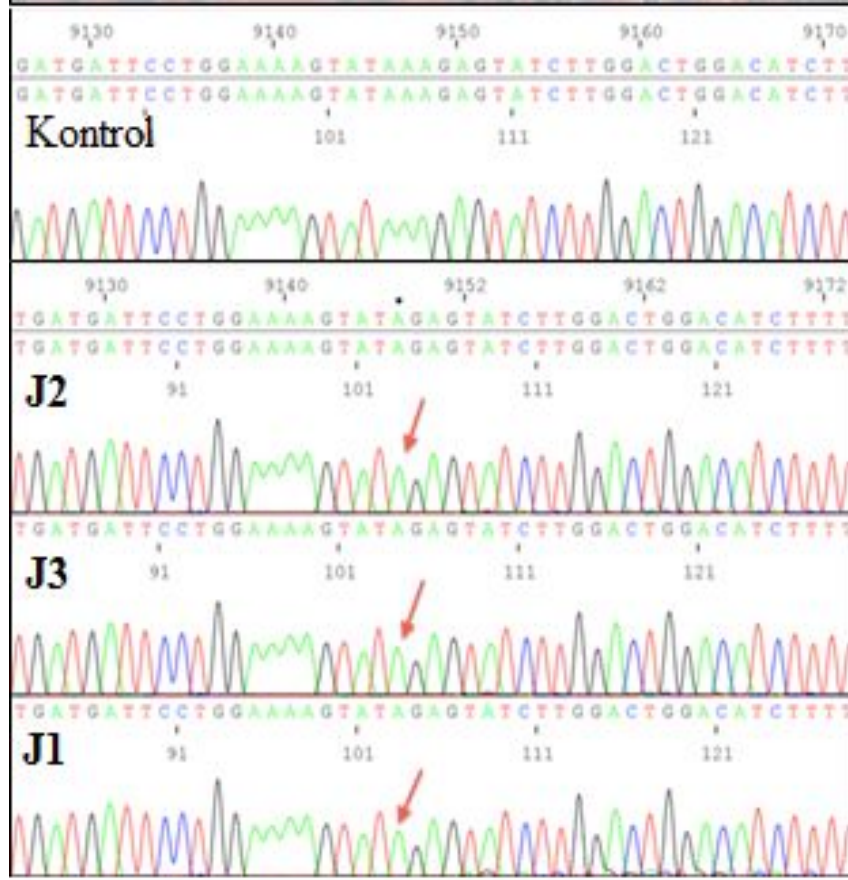
Şekil 19: G ailesinde G1,G2,G4 olgularında saptanan *c.658 C>T (p.R220X)* mutasyonu



Şekil 20 : H ailesinde H4 olgusunda saptanan *c. 679C>T (p.R227X)* mutasyonu



Şekil 21: I ailesinde I1, I2, I3, I4 olgularında saptanan *c.763 delG (p.D255MfsX14)* mutasyonu



Şekil 22: J ailesinde J1, J2 ve J3 olgularında saptanan *c.718_719 delAA (p.K240EfsX9)* mutasyonu

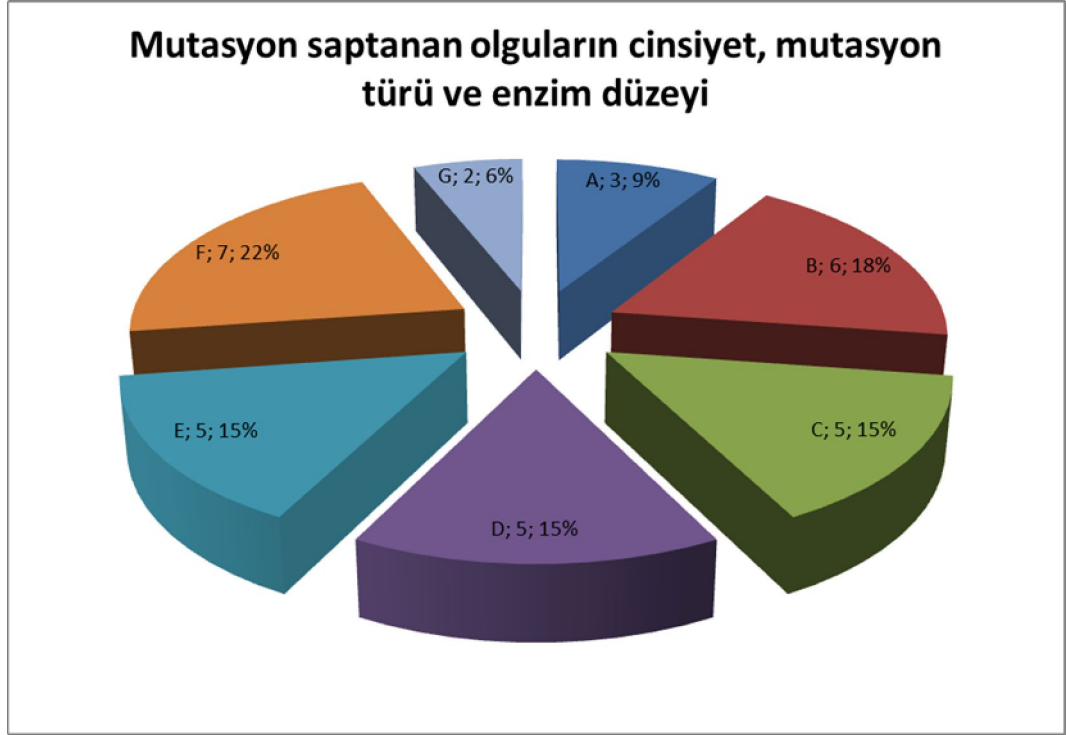
Avrupa' nın en büyük Fabry hasta gruplarından birine ulaşılan bu çalışmada 21 kadın hastanın dokuzunda mutasyon olmasına rağmen enzim aktivitesinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır. Enzim sonucu normal olan erkek olgu bulunmamaktadır (Tablo 3, Şekil 23, 24).

Tablo 3: GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet ve mutasyon türüne göre enzim düzeyleri

ENZİM SEVİYESİ	CİNSİYET	YANLIŞ ANLAMLI MUTASYON		ANLAMSIZ MUTASYON		DELESYON		TOPLAM	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
DÜŞÜK	Erkek	5	15,1	7	21,2	0	0	12	36,4
	Kadın	5	15,1	5	15,1	2	6,1	12	36,4
NORMAL	Erkek	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kadın	3	9	6	18	0	0	9	27,2



Şekil 23: GLA mutasyonu saptanan olguların α -Gal A enzim sonuçlarına göre dağılımı (sonuç, sayı, yüzde)



Şekil 24: GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet, mutasyon türü ve enzim düzeylerine göre dağılımı. (A:Enzim düzeyi normal, yanlış anlamlı mutasyon taşıyan kadın hastalar. B: Enzim düzeyi normal, anlamsız mutasyon taşıyan kadın hastalar. C: Enzim düzeyi düşük, yanlış anlamlı mutasyon taşıyan kadın hastalar. D: Enzim düzeyi düşük, yanlış anlamlı mutasyon taşıyan erkek hastalar. E: Enzim düzeyi düşük, anlamsız mutasyon taşıyan kadın hastalar. F: Enzim düzeyi düşük, anlamsız mutasyon taşıyan erkek hastalar. G: Enzim düzeyi düşük, delesyon taşıyan kadın hastalar. Enzim düzeyi normal olan veya delesyon taşıyan erkek olgu ile enzim düzeyi normal, delesyon taşıyan kadın olgu bulunmamaktadır.)

Hastaların başvuru yakınmaları ve saptanan fizik inceleme bulguları Tablo 4’ de verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların başvuru yakınmaları, fizik inceleme bulguları ve kullandığı ilaçlar

HASTA	BAŞVURU YAKINMASI	FİZİK İNCELEME BULGULARI	KULLANDIĞI İLAÇLAR
A1	Soğuk/sıcak intoleransı	Anjiyokeratom (karın ve belde)	Asetilsalisilik asit, Enalapril
A2	Baş ağrısı, göğüs ağrısı	Normal	Yok
B1	Abdominal kramplar, çabuk yorulma, akroparestezi, hipohidrozis, sıcak/soğuk intoleransı, eklem ağrısı	Normal	ERT, Kasiyum, D vitamini
B2	Görme bozukluğu, göğüs ağrısı, çarpıntı, ağza acı su gelmesi, gaz, yorgunluk, baş dönmesi, akroparestezi, hipohidrozis	Anjiyokeratom (karın ve belde)	Yok
B3	Yok (Aile taraması)	Normal	Yok
B4	Yok (Aile taraması)	Normal	Yok
C1	Baş ağrısı, akroparestezi	Anjiyokeratom	Prednizolon, Azotiyoprin, Asetilsalisilik asit
D1	Akroparestezi	Anjiyokeratom (skrotum, uyluk, sırtta)	ERT
D3	Yorgunluk	Normal	Yok
D4	Görme bozukluğu, yorgunluk, akroparestezi, baş ağrısı	Normal	ERT
D5	Baş ağrısı, göğüs ağrısı, GİA, baş ağrısı	Normal	ERT
E1	Ağza acı su gelme, kusma, kilo alım azlığı, akroparestezi, hipohidrozis	Normal	Losartan, Demir, ERT
E2	Yok (Aile taraması)	Normal	Yok
F1	Yok (Aile taraması)	Normal	ERT
F2	Yok (Aile taraması)	Normal	Yok
F3	Yok (Aile taraması)	Normal	Yok
G1	Göğüs ağrısı, ağza acı su gelme, kusma, gaz, yorgunluk, depresyon, GİA, inme, akroparestezi, hipohidrozis, sıcak/soğuk intoleransı	Anjiyokeratom, diyaliz katateri, akciğer sesleri derinden geliyor, mezokardiyak odakta 1/6 sitolik üfürüm	Antifosfat, Aktif D vitamini, Essitalopram, ERT
G2	Abdominal kramp, baş ağrısı	Normal	Yok
G3	Abdominal kramp, yorgunluk, baş ağrısı, akroparestezi, hipohidrozis	Anjiyokeratom	Yok
H1	Akroparestezi, hipohidrozis	Anjiyokeratom (gövdede yaygın)	ERT, D vitamini
H2	Yok (Aile taraması)	Normal	Yok
H3	Yok (Aile taraması)	Normal	Yok
H4	Göğüs ağrısı, akroparestezi, hipohidrozis, sıcak/soğuk intoleransı	Anjiyokeratom	Enalapril

Olguların tam kan sayımları, karaciğer böbrek fonksiyon testleri, kan lipidleri değerleri Tablo 5’ de verilmiştir.

Tablo 5: Olguların tam kan sayım ve biyokimyasal analiz sonuçları (Normal değerler parantez içinde, normalden farklı değerler koyu olarak gösterilmiştir)

HASTA	TAM KAN SAYIMI			KARACİĞER- BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ					KAN LİPİDLERİ			
	Hb (13-17 g/dl)	Bk (4500- 11000 /uL)	Plt (130000- 400000 /uL)	AST (0-40 U/L)	ALT (0-40 U/L)	GGT (0-50 U/L)	BUN (5-25 mg/dl)	Cre (0,5-1,4 mg/dl)	TG (50- 200 mg/dl)	Kol (110- 200 mg/dl)	HDL (30- 80 mg/dl)	LDL (60- 130 mg/dl)
A1	14,6	7000	273000	21	18	30	14	0,73	109	200	58	120
A2	12,9	9400	252000	19	13	11	10	0,72	46	143	69	64
B1	13,3	6300	266000	19	13	9	12	0,70	77	168	65	88
B2	12,7	7400	295000	22	18	21	10	0,69	118	193	62	107
B3	11,5	5800	332000	44	14	9	18	0,40	88	139	42	79
B4	12,5	6100	273000	27	18	24	10	0,65	98	189	47	122
C1	14,2	7390	257000	17	8	14	10	0,88	106	180	56	119
D1	12,6	7700	279000	16	12	10	9	0,52	94	120	46	58
D5	13,8	7740	345000	18	15	17	9	0,7	59	124	48	64
E1	12,5	6300	234000	18	18	31	8	0,7	44	129	49	71
E2	11,9	6200	308000	17	14	9	8	0,73	43	121	44	68
F1	12,4	9600	247000	23	15	10	10	0,48	55	124	47	66
F2	10,6	5800	351000	29	13	23	13	0,5	33	103	43	52
F3	12,9	6000	197000	23	24	129	5,8	0,46	56	147	41	94
G1	14,9	8200	259000	3	15	18	56	10,7	64	140	52	75
G2	13	7700	248000	19	13	14	10	0,57	79	123	54	53
G3	13,5	8800	301000	13	9	14	14	0,58	73	147	43	89
H1	10,7	5100	289000	16	17	10	7	0,65	44	115	47	59
H2	12,6	6100	231000	13	18	13	14	0,74	73	218	71	132
H3	12,8	7000	312000	26	14	9	8	0,64	82	152	44	91
H4	14,1	5450	251000	11	8	12	5	0,85	79	254	57	185

13 olguda anemi, 1 hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk (kronik böbrek yetmezliği), 2 hastada total kolesterol ve LDL yüksekliği saptandı.

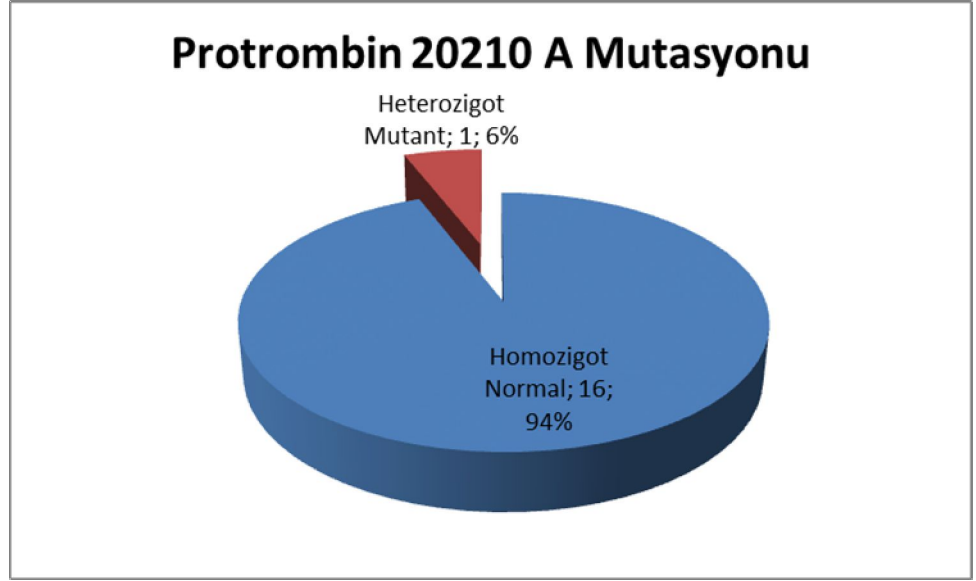
Olguların pıhtılaşmaya eğilim oluşturabilecek nedenler açısından yapılan tetkikleri Tablo 6a ve 6b’ de verilmiştir. Olguların lipoprotein a, homosistein, protrombin 20210 A ve faktör 5 Leiden mutasyonu sonuçlarına göre dağılımları Şekil 25-28’ de verilmiştir.

Tablo 6a: Olgularda tromboza zemin hazırlayan faktörlerin değerlendirilmesi (Lipoprotein A, Homosistein, Protrombin 20210 A mutasyonu ve Faktör 5 Leiden mutasyonu sonuçları) (Normal değerler parantez içinde, normalden farklı değerler koyu olarak gösterilmiştir)

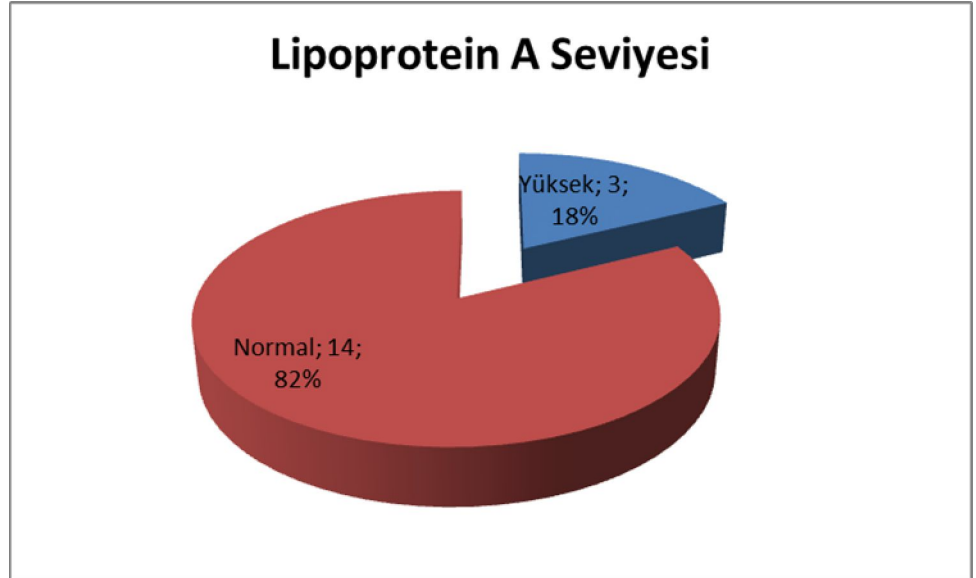
OLGU	Lipoprotein A (4-30 mg/dl)	Homosistein (5- 14 umol/L)	Protrombin 20210 A mutasyonu	Faktör 5 Leiden mutasyonu
A1	9	7,5	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
A4	9	12,1	HOMOZİGOT NORMAL	HETEROZİGOT MUTANT
B1	9	43,1	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
B2	9	14,1	HOMOZİGOT NORMAL	HETEROZİGOT MUTANT
B3	Bakılamadı	9,4	HETEROZİGOT MUTANT	HOMOZİGOT NORMAL
B4	9	11,5	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
C1	75	15	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
E1	9	12,2	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
E2	9	12,6	Bakılamadı	Bakılamadı
F1	11	7,9	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
F2	12	9,3	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
F3	10	6,8	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
G1	36	31	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
G2	9	7,2	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
G3	14	10,3	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
H1	9	7,9	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
H2	9	6,6	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL
H3	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı
H4	36	8,1	HOMOZİGOT NORMAL	HOMOZİGOT NORMAL

Tablo 6b: Olgularda tromboza zemin hazırlayan faktörlerin değerlendirilmesi (Protein C, Protein S, Antitrombin 3, Antikardiyolipin antikorları ve Lupus antikoagulanı sonuçları) (Normal değerler parantez içinde, normalden farklı değerler koyu olarak gösterilmiştir)

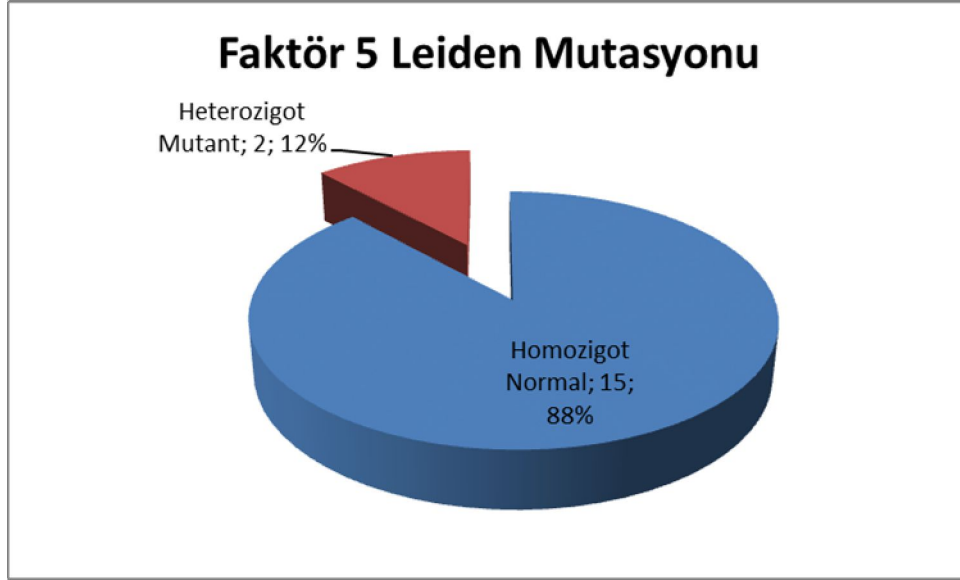
OLGU	Protein C (% 70-130)	Protein S (% 65-140)	Antitrombin 3 (%80 – 120)	Antikardiyolipin IgM/Ig G	Lupus antikoagulanı
A1	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı	+/-	-
A4	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı	+/-	-
B1	104	70	112	-/-	-
B2	112	80	109	-/-	-
B3	75	80	102	-/-	-
B4	90	80	118	-/-	-
G1	80	86	120	-/-	-
E1	88	68	116	-/-	-
E2	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı
F1	80	94	109	-/-	-
F2	60	92	101	-/-	-
F3	90	107	88	-/-	-
G1	72	93	89	-/-	-
G2	67	76	115	-/-	-
G3	60	77	137	-/-	-
H1	77	80	85	-/-	-
H2	130	103	119	-/-	-
H3	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı	Bakılamadı
H4	118	92	126	-/-	-



Şekil 25: Olguların Protrombin 20210 A mutasyon sonuçlarının dağılımı (sonuç, sayı, yüzde)



Şekil 26: Olguların Lipoprotein A seviyesi sonuçlarının dağılımı (sonuç, sayı, yüzde)



Şekil 27: Olguların Faktör 5 Leiden mutasyon sonuçlarının dağılımı (sonuç, sayı, yüzde)



Şekil 28: Olguların Homosistein seviyesi sonuçlarının dağılımı (sonuç, sayı, yüzde)

Olguların hastalığın yaygınlığı açısından yapılan göz incelemeleri, kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri ve işitme testleri Tablo 7’ de verilmiştir.

Tablo 7: Hastaların göz incelemeleri, işitme testleri ve KMY değerleri (Normal değerler parantez içinde, normalden farklı değerler koyu olarak gösterilmiştir)

OLGU	GÖZ İNCELEMESİ	İŞİTME TESTİ	KMY Z SKORU (0,-1.5)
A1	Bilateral kornea vertisilata	Normal	-1,34
A2	Bilateral kornea vertisilata	Normal	0,3
B1	Normal	Normal	-5,16
B2	Bilateral kornea vertisilata	Normal	-0,72
B3	Normal	Normal	0,44
B4	Normal	Normal	0,34
C1	Kornea vertisilata	Normal	-1,21
D1	Bilateral kornea vertisilata	Normal	-3,48
D3	Kornea vertisilata	Normal	-0,22
D4	Kornea vertisilata	Normal	Yapılamadı
D5	Kornea vertisilata	Normal	-2,7
E1	Bilateral kornea vertisilata	Normal	-1,42
E2	Kornea vertisilata	Normal	
F1	Normal	Normal	-1,44
F2	Normal	Normal	0,12
F3	Korneal bulanıklık	Normal	-2,11
G1	Bilateral kornea vertisilata, arka kapsülde opasite	Normal	-3,34
G2	Bilateral kornea vertisilata	Normal	-0,65
G3	Bilateral kornea vertisilata	Normal	-0,49
H1	Kornea vertisilata	Normal	-2,54
H2	Normal	Normal	0,44
H3	Venlerde kıvrımlanma, kornea vertisilata	Normal	Yapılamadı
H4	Normal	Normal	-0,12

Hiçbir olguda işitme testinde patoloji saptanmadı. Bir olguda osteopeni, 5 olguda osteoporoz saptandı. Olguların mutasyon türü ve cinsiyete göre KMY sonuçları Tablo 8’ de verilmiştir.

Tablo 8: Olguların mutasyon türü ve cinsiyete göre KMY sonuçları

KMY SONUCU	CİNSİYET	YANLIŞ ANLAMLI MUTASYON		ANLAMSIZ MUTASYON		DELESYON		TOPLAM	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
OSTEOPENİ	Erkek	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kadın	0	0	1	5	0	0	1	5
OSTEOPOROZ	Erkek	3	15	2	10	0	0	5	25
	Kadın	0	0	0	0	0	0	0	0

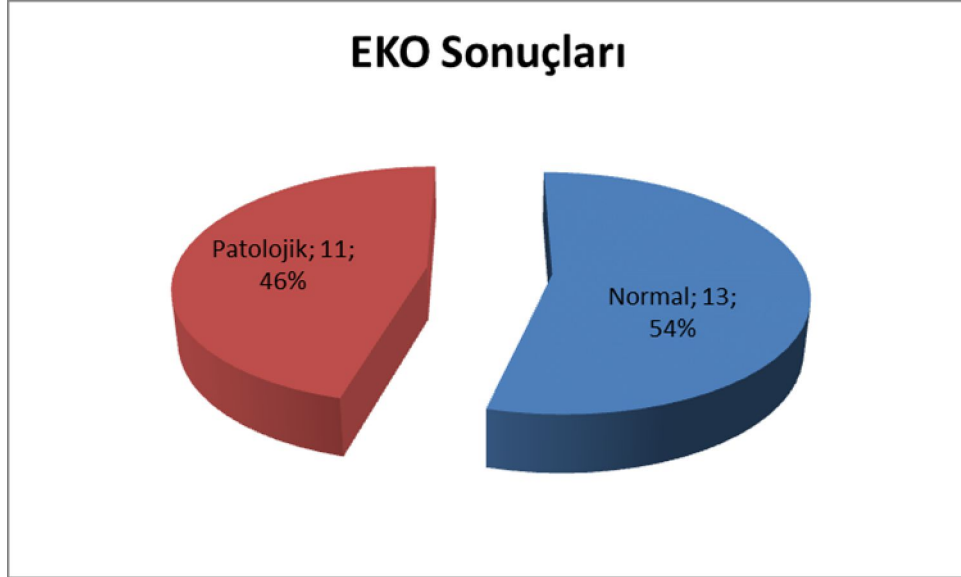
Olguların EKO bulguları, solunum fonksiyon testleri, 24 saatlik idrar değerlendirmeleri Tablo 9’ da verilmiştir.

Tablo 9: Olguların EKO bulguları, solunum fonksiyon testleri ve 24 saatlik idrarda protein atılımları

HASTA	EKO BULGULARI	SOLUNUM FONKSİYON TESTİ	24 sa İDRAR PROTEİNÜRİ (< 4 mg/m ² /sa)
A1	Sol ventrikülde hipertrofi	Küçük hava yolu obst.	8 mg/m ² /sa
A2	Normal	Normal	1,8 mg/m ² /sa
B1	MVP (hafif) TY, MY (hafif)	Normal	9,75 mg/m ² /sa
B2	Normal	Küçük hava yolu obst.	3,2 mg/m ² /sa
B3	Normal	Yapamadı	Toplanamadı
B4	Normal	Normal	23,8 mg/m ² /sa
C1	Normal	Yapılamadı	5,2 mg/m ² /sa
D1	MY (hafif)	Yapılamadı	2,2 mg/m ² /sa
D2	Normal	Yapılamadı	35 mg/m ² /sa
D3	Normal	Yapılamadı	Bakılamadı
D4	MY, TY (hafif)	Yapılamadı	Bakılamadı
D5	MY, TY (hafif)	Yapılamadı	16 mg/m ² /sa
E1	MY, TY (hafif)	Normal	20 mg/m ² /sa
E2	Normal	Normal	Bakılamadı
F1	Normal	Normal	3,6 mg/m ² /sa
F2	MVP	Yapamadı	3,46 mg/m ² /sa
F3	Normal	Normal	2,11 mg/m ² /sa
G1	Sol ventrikülde konsantrik hipertrofi, pulmoner arter çapında genişleme	Restriktif ve obstrüktif bulgular	İdrar yok (KBY)
G2	TY (hafif)	Normal	3,1 mg/m ² /sa
G3	MY, TY (hafif)	Normal	0,9 mg/m ² /sa
H1	MY, TY (hafif)	Normal	4,9 mg/m ² /sa
H2	Normal	Normal	1,87 mg/m ² /sa
H3	Normal	Yapılamadı	4,56 mg/m ² /sa
H4	Normal	Normal	5,1 mg/m ² /sa
I1	Yapılamadı	Yapılamadı	+ + + proteinüri*

*: dış merkezde yapılmış tetkik sonucu

Üç olguda solunum fonksiyon testlerinde patoloji saptanırken, 11 olguda proteinüri saptanmıştır. Dokuz olgunun EKO incelemesinde kapak yetmezlikleri ve iki hastada kardiyak hipertrofi saptanmıştır (Şekil 29,30). EKO bulgularının mutasyon türü ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 10’ da verilmiştir.

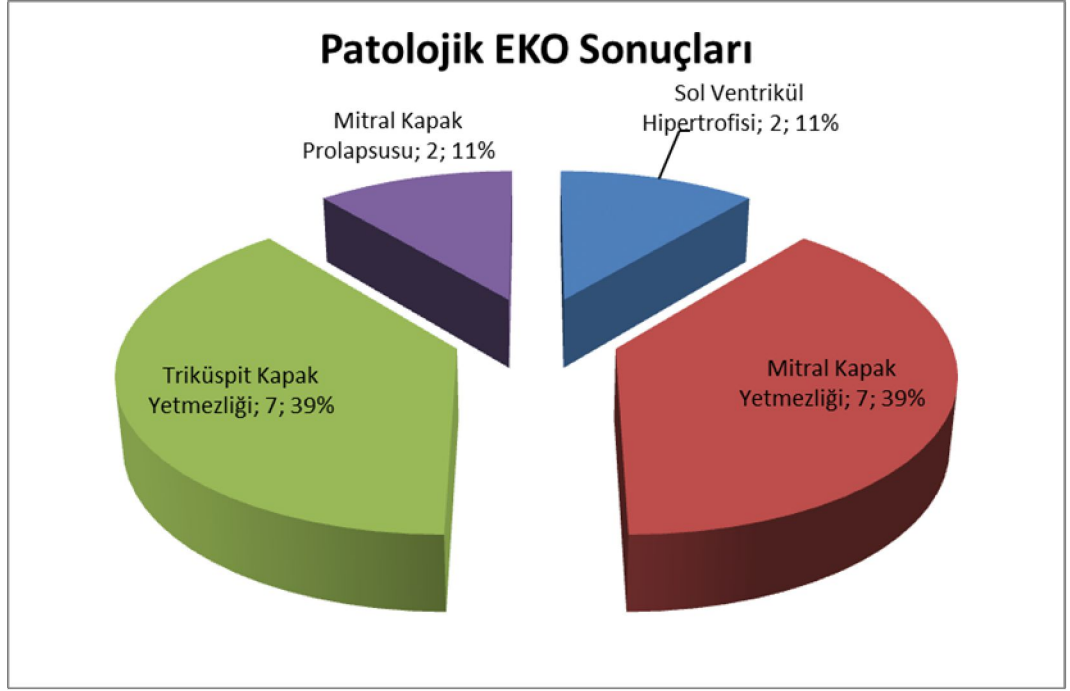


Şekil 29: Olguların EKO bulgularının dağılımı (sonuç, sayı, yüzde)

Tablo 10: GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet ve mutasyon türüne göre EKO bulguları

EKO BULGULARI	CİNSİYET	YANLIŞ ANLAMLI MUTASYON		ANLAMSIZ MUTASYON		DELESYON		TOPLAM	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Mitral Kapak Yetmezliği	Erkek	4	17	1	4	0	0	5	21
	Kadın	0	0	1	4	1	4	2	8
Triküspit Kapak Yetmezliği	Erkek	3	12	1	4	0	0	4	17
	Kadın	0	0	2	8	1	4	3	12
Mitral Kapak Prolapsusu	Erkek	1	4	1	4	0	0	2	8
	Kadın	0	0	0	0	0	0	0	0
Sol ventrikül hipertrofisi	Erkek	0	0	1	4	0	0	1	4
	Kadın	1	4	0	0	0	0	1	4

Sol ventrikül hipertrofisi saptanan kadın hastada yanlış anlamlı, erkek hastada anlamsız mutasyon saptanmıştır. Hiçbir olguda sağ ventrikül hipertrofisi saptanmamıştır.



Şekil 30: Patolojik EKO bulgularının dağılımı (sonuç, sayı, yüzde)

Olguların kranial MR görüntülemeleri ve karotis intima media kalınlığı ölçümleri Tablo 11’ de verilmiştir. Yedi olgunun kranial MRG’ lerinde patolojik bulgu saptanmıştır (Şekil 31). GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet ve mutasyon türüne göre kranial MRG bulguları Tablo 12’ de gösterilmiştir.

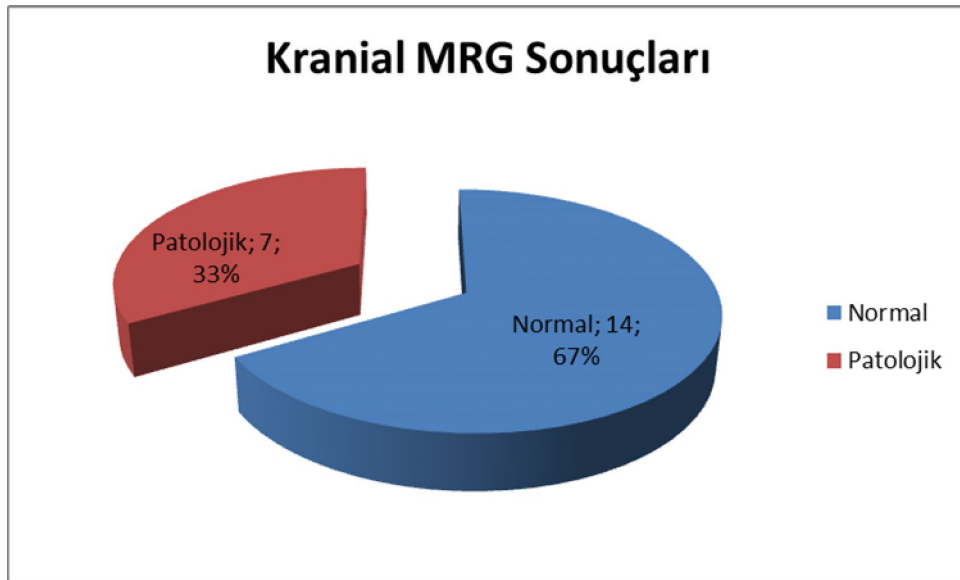
Tablo 11: Olguların kranial MR görüntülemeleri ve doppler ile değerlendirilen karotis intima media kalınlıkları

AİLE	HASTA	KRANİAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	
A			SAĞ	SOL
	A1	Normal	Artmış*	Artmış*
	A2	Normal	Normal	Normal
B				
	B1	Normal	0,06 cm	0,05 cm
	B2	Periventriküler, supraventriküler, subkortikal derin beyaz cevher alanlarında difüzyon kısıtlaması göstermeyen patolojik sinyal değişiklikleri, kronik iskemik değişiklikler ile uyumlu	0,07 cm	0,07 cm
	B3	Yapılamadı	0,03 cm	0,04 cm
	B4	Normal	0,05 cm	0,07 cm
C				
	C1	Bilateral periventriküler beyaz cevherde T ₂ de hiperintens iki adet milimetrik odak (vaskülit)	Normal	Normal
D				
	D1	Normal	Yapılamadı	Yapılamadı
	D2	Normal	Yapılamadı	Yapılamadı
	D4	Normal	Yapılamadı	Yapılamadı
	D5	Sağda bazal ganglion seviyesinde 6 mm çapında kistik (milimetrik laküner infarkt ?), periventriküler beyaz cevherde birkaç adet milimetrik iskemik odak	Yapılamadı	Yapılamadı
E				
	E1	Normal	0,06 cm	0,06 cm
	E2	Sağ paryetal, bilateral frontal subkortikal beyaz cevherde birkaç adet milimetrik nonspesifik sinyal değişikliği	Yapılamadı	Yapılamadı
F				
	F1	Normal	0,05 cm	0,05 cm
	F2	Normal	0,05 cm	0,06 cm
	F3	Normal	0,07 cm	0,07 cm
G				
	G1	Kortikal atrofi, periventriküler, supraventriküler, subkortikal derin beyaz cevher alanlarında difüzyon kısıtlaması göstermeyen patolojik sinyal değişiklikleri	0,06 cm	0,09 cm
	G2	Normal	Normal	Normal
	G3	Normal	Normal	Normal
H				
	H1	Normal	0,06 cm	0,08 cm
	H2	Sağ frontalde milimetrik nonspesifik sinyal değişikliği	0,06 cm	0,06 cm
	H4	Sağ frontal lob mezensefalon düzleminde kronik ensefalomalazi alanı ve komşu parenkimal yapılarda gliotik sinyal değişikliği	0,09 cm	0,1 cm

*: dış merkezde yapılmış tetkik sonucu

Tablo 12: GLA mutasyonu saptanan olguların cinsiyet ve mutasyon türüne göre kranial MRG bulguları

Kranial MRG Bulguları	CİNSİYET	YANLIŞ ANLAMLI MUTASYON		ANLAMSIZ MUTASYON		DELESYON		TOPLAM	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
NORMAL	Erkek	4	19	3	14	0	0	7	33
	Kadın	3	14	3	14	1	4,8	7	33
PATOLOJİK	Erkek	1	4,8	1	4,8	0	0	2	9,5
	Kadın	2	9,5	2	9,5	1	4,8	5	24

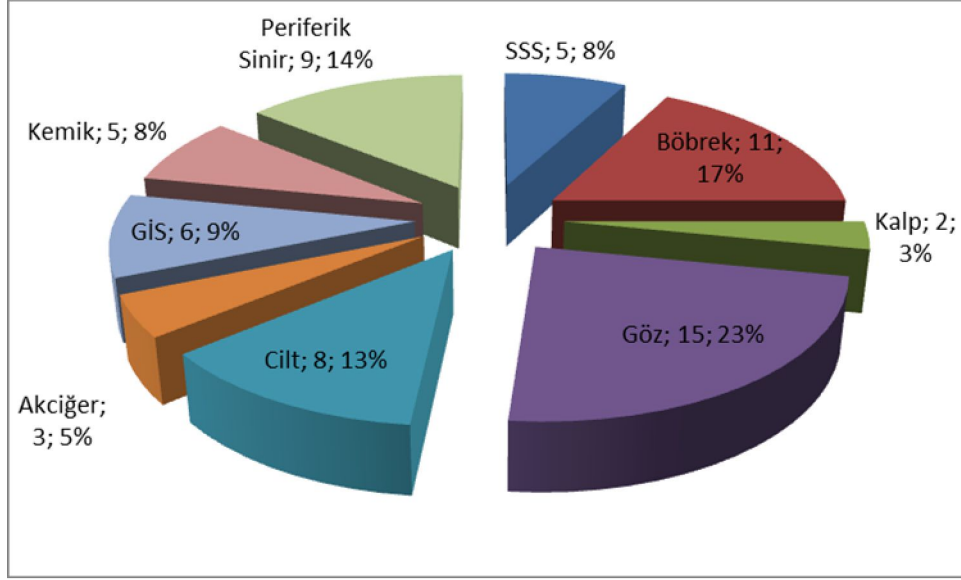


Şekil 31: Olguların kranial MRG bulgularının dağılımı (sonuç, sayı, yüzde)

Olguların yapılan fizik inceleme, laboratuvar tetkikleri ve uygulanan görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre saptanan sistem tutulumları Tablo 13’ de verilmiştir.

Tablo 13: Olguların yapılan fizik inceleme, laboratuvar tetkikleri ve uygulanan görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre saptanan sistem tutulumları

AİLE	HASTA	SİSTEM TUTULUMU
A		
	A1	CİLT, GÖZ, AKCİĞER, BÖBREK, KALP
	A2	GÖZ
B		
	B1	GİS, PERİFERİK SİNİR, KEMİK, BÖBREK
	B2	GÖZ, GİS, PERİFERİK SİNİR, CİLT, AKCİĞER, SSS
	B3	YOK
	B4	BÖBREK
C		
	C1	PERİFERİK SİNİR, CİLT, GÖZ, BÖBREK , SSS
D		
	D1	CİLT, PERİFERİK SİNİR, GÖZ, KEMİK
	D2	GÖZ, BÖBREK
	D3	GÖZ
	D4	GÖZ, PERİFERİK SİNİR
	D5	SSS, BÖBREK
E		
	E1	GÖZ, GİS, PERİFERİK SİNİR, BÖBREK
	E2	GÖZ
F		
	F1	YOK
	F2	YOK
	F3	GÖZ, KEMİK
G		
	G1	GİS, CİLT, GÖZ, KEMİK, BÖBREK, AKCİĞER, KALP SSS, PERİFERİK SİNİR
	G2	GİS
	G3	GİS, CİLT
H		
	H1	GÖZ, KEMİK, BÖBREK, PERİFERİK SİNİR, CİLT
	H2	GÖZ
	H3	GÖZ, BÖBREK
	H4	BÖBREK, SSS, PERİFERİK SİNİR, CİLT



Şekil 32: Olguların sistem tutulumlarının dağılımı (tutulum, sayı, yüzde)

Sadece 3 hastada herhangi bir sistem tutulumuna rastlanmamışken 6 hastada 2 sistem tutulumu olduğu 9 hastada ise en az 3 sistem tutulumu olduğu saptanmıştır (Tablo 13, Şekil 32).

Sistem tutulumlarına göre olgu sayısı Tablo14' de verilmiştir.

Tablo 14: Olguların fizik inceleme, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına göre saptanan sistem tutulumları

SİSTEM TUTULUMU	ERKEK		KADIN		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
SSS	2	8.34	3	12.5	5	20.9
BÖBREK	4	16.7	7	29	11	45.8
KALP	1	4.17	1	4.17	2	8.34
GÖZ	4	16.7	11	45.9	15	62.5
CİLT	3	12.5	5	20.9	8	33.4
AKCİĞER	1	4.17	2	8.34	3	12.5
GİS	2	8.34	4	16.7	6	25
KEMİK	4	16.7	1	4.17	5	20.9
PERİFERİK SİNİR	5	20.9	4	16.7	9	37.5

Buna göre % 62,5 ile göz en sık tutulan organ olmuştur.

Hasta ailelerinin Fabry hastalığı tutulumu saptanan organ sistemleri Tablo 15’ de verilmiştir.

Tablo 15: Ailelerin Fabry hastalığı saptanan organ sistemleri (E: Erkek, K: Kadın)

SİSTEM TUTULUMU		AİLE A		AİLE B		AİLE C		AİLE D		AİLE E		AİLE F		AİLE G		AİLE H	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
SSS	E							1	4,17					1	4,17		
	K			1	4,17	1	4,17									1	4,17
BÖBREK	E			1	4,17			1	4,17					1	4,17	1	4,17
	K	1	4,17	1	4,17	1	4,17	1	4,17	1	4,17				4,17	2	8,34
KALP	E													1	4,17		
	K	1	4,17														
GÖZ	E							2	8,34					1	4,17	1	4,17
	K	2	8,34	1	4,17	1	4,17	2	8,34	2	8,34	1	4,17			2	8,34
CİLT	E							1	4,17					1	4,17	1	4,17
	K	1	4,17	1	4,17	1	4,17							1	4,17	1	4,17
AKCİĞER	E													1	4,17		
	K	1	4,17	1	4,17												
GİS	E			1	4,17									1	4,17		
	K			1	4,17					1	4,17			2	8,34		
KEMİK	E			1	4,17			1	4,17					1	4,17	1	4,17
	K											1	4,17				
PERİFERİK SİNİR	E			1	4,17			2	8,34					1	4,17	1	4,17
	K			1	4,17	1	4,17			1	4,17					1	4,17

Hastaların mutasyon sınıfına göre Fabry hastalığı sistem tutulumları Tablo 16’ da verilmiştir. Yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyon tiplerinde tüm sistemlerin tutulduğu görülmektedir.

Tablo 16: Mutasyon sınıfına göre Fabry hastalığı sistem tutulumları

SİSTEM TUTULUMU	CİNSİYET	YANLIŞ ANLAMLI MUTASYON		ANLAMSIZ MUTASYON		DELESYON		TOPLAM	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
SSS	Erkek	1	4.17	1	4.17	0	0	2	8.34
	Kadın	2	8.34	1	4.17	0	0	3	12.5
BÖBREK	Erkek	2	8.34	2	8.34	0	0	4	16.7
	Kadın	4	16.7	2	8.34	1	4.17	7	29.1
KALP	Erkek	1	4.17	0	0	0	0	1	4.17
	Kadın	0	0	1	4.17	0	0	1	4.17
GÖZ	Erkek	2	8.34	2	8.34	0	0	4	16.7
	Kadın	6	25	3	12.5	2	8.34	11	45.9
CİLT	Erkek	2	8.34	1	4.17	0	0	3	12.5
	Kadın	3	12.5	2	8.34	0	0	5	20.9
AKCİĞER	Erkek	0	0	1	4.17	0	0	1	4.17
	Kadın	2	8.34	0	0	0	0	2	8.34
GİS	Erkek	1	4.17	1	4.17	0	0	2	8.34
	Kadın	1	4.17	2	8.34	1	4.17	4	16.7
KEMİK	Erkek	2	8.34	2	8.34	0	0	4	16.7
	Kadın	0	0	1	4.17	0	0	1	4.17
PERİFERİK SİNİR	Erkek	3	12.5	2	8.34	0	0	5	20.9
	Kadın	2	8.34	1	4.17	1	4.17	4	16.7

5. TARTIŞMA

Tüm lizozomal depo hastalıklarda olduğu gibi Fabry hastalığında da erken tanı konulması, tedavinin başarılı olması ve hastanın yaşam kalitesini artırılması açısından son derece önemlidir. Alfa galaktosidaz A enzim aktivitesinin düşüklüğünün gösterilmesi tanının konmasında güvenilir bir yöntem olmakla beraber, özellikle kadın olgularda yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Genetik analiz yöntemleri tanıyı koymada en güvenilir yol olmanın yanısıra aile öyküsünde Fabry hastalığı bulunan yüksek riskli gruplarda, heterozigot taşıyıcıları saptamada en geçerli metoddur. Çalışmamızda ailelerinde en az bir Fabry hastalığı olan 9 kadın olgunun enzim aktivitesi normal sınırlarda olmasına rağmen mutasyon taşıdığı genetik analiz ile gösterilmiştir.

Çalışmada kadın olguların erkek olgulara göre daha iyi klinik tablo ile karşımıza çıktığı görülmüştür. Kadın hastalarda klinik bulguların daha hafif olması rastgele X inaktivasyonu ile açıklanır. Erken embriyonik dönemde iki cins arasında seks kromozomlarının etkisini eşitlemek için dişi bireyin somatik hücrelerinde rastgele seçilen bir X kromozomu inaktive edilir. Bu da kadın hastalardaki klinik spektrumun değişkenliğinden sorumlu tutulmaktadır (4,12,104).

Fabry hastalığında tanı konmadan önce geçen zaman diğer hastalıklara göre daha uzundur. Yanlış tanı ile izlem Fabry hastalarında daha yaygındır. Mehta ve ark.'nın (4) 366 Fabry hastasında yapmış oldukları bir çalışmada en sık yanlış tanı % 39 ile romatizmal hastalık olmuş, artrit, fibromiyalji sendromu,

eritromelalji, irritabil barsak sendromu, büyüme ağrıları da diğer yanlış tanımlar olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da 2 kadın hasta Fabry hastalığı tanısından önce vaskülit, kollajen doku hastalığı, tanımları almıştır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastanın (G1) öyküsünden takip edildiği merkezlerde proteinürisine yönelik immunsupresif tedavi de aldığı öğrenildi. Böylelikle doktorlar tarafından Fabry hastalığının çok geç akla getirildiği ya da atlandığı söylenebilir.

Mersebach ve ark. nın (130) yaptığı bir çalışmada fabry hastalarında % 50 oranında osteopeni saptanmışken çalışmamızda 5 hastada (% 25) osteoporoz, 1 hastada (% 5) osteopeni saptanmıştır. Fabry hastalığında kemik mineralizasyonundaki bozulmanın nedenleri; böbrek hastalığından dolayı yetersiz D vitamini aktivasyonu, menapozal durum, GİS tutulumundan dolayı oluşan malnutrisyon olarak sayılabilir.

Hastalık genellikle çocukluk ve adölesan çağında ekstremitelerin periyodik ciddi ağrılı krizleri (akroparestezi), vasküler kütanöz lezyonlar (anjyokeratomlar), hipohidrozis, karakteristik korneal opasiteler ve proteinüri ile başlar. Çalışmada da özellikle çocuk hasta grubunda; akroparestezi ve anjyokeratom saptanmıştır. Orteu ve ark. (40) yaptığı bir çalışmada erkek Fabry hastalarında % 78, kadın hastalarda % 55 oranında anjyokertom saptanmıştır. Çalışmamızda 8 olgunun (%33) fizik inceleme bulguları arasında anjyokeratom mevcuttur. Anjyokeratom tüm vücutta yaygın olabileceği gibi sadece sırt, skrotal ve vajinal bölgede olabilir. Bundan dolayı ayrıntılı cilt muayenesi önemlidir. Ağrı

krizleri, gastrointestinal semptomlar, anjiyokeratom ve kornea vertisilata diğer bulgulardan önce ortaya çıkar (4).

Fabry hastalığında GİS tutulumu hazımsızlık ve reflü şeklinde olabileceği gibi nöropatiye bağlı abdominal kramp şeklinde de olabilir. Hoffman ve ark. (56) yaptığı çalışmada Fabry hastalarında % 52 oranında gastrointestinal bulgu saptanmışken bu bulgulardan en sık % 49 oranında karın ağrısı saptanmıştır. Çalışmamızda 3 (%13) hastada abdominal kramplar, 3 (%13) hastada ise hazımsızlık ve reflü semptomları mevcuttu.

Lidove ve ark.'nın (40) 21 Fabry hastasında yaptığı bir çalışmada 5 hastada hiperhidrozis, Orteu ve ark. (42) 127 Fabry hastasında yaptığı bir çalışmada 43 hastada da hipohidrozis saptanmıştır. Çalışmamızda ise 7 hastanın (% 30) başvuru yakınması hipohidrozisken hiperhidrozis hiç saptanmamıştır. Fabry hastalığının cilt bulguları incelendiğinde hiperhidrozis daha nadir olarak karşımıza çıkmaktadır.

Nguyen ve ark.'nın (43) yaptığı bir çalışmada hemizigot Fabry hastalarında % 94.1 heterozigot Fabry hastalarında % 71.9 oranında kornea vertisilata saptanmışken yine aynı çalışmada heterozigotlarda % 78.1, hemizigotlarda % 97.1 oranında bulbar konjunktival damarsal kıvrımlanmalar saptanmıştır. Çalışmamızda ise kornea vertisilata (% 65) en sık görülen göz bulgusu olmuştur. Ayrıca kornea vertisilata % 54 olguda bilateral olarak saptanmıştır. Bir hastada

retinal venlerde kıvrımlanma saptanmıştır. Yine aynı çalışma ile uyumlu olarak hastalarımızda; glokom, görme alanı defekti, diplopi saptanmamıştır.

Magage ve ark. (57) yaptığı bir çalışmada Fabry hastalarında erkeklerde % 61, kadınlarda % 26 oranında solunum fonksiyon testlerinde FEV 1 ve FVC' de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmışken, çalışmamızda sadece bir erkek olguda restriktif tipte solunum fonksiyon testi bulgularına rastlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca iki bayan hastanın solunum fonksiyon testlerinde küçük hava yolu obstrüksiyonunu gösteren bulgular saptanmıştır. Wang ve ark. nın (131) çalışmasında obstrüktif bulgular gösteren bir Fabry hastasının ERT ile bulgularında belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir.

Hegemann ve ark. (58) yaptığı bir çalışmada % 50 olarak saptanan işitme kaybı çalışmamızdaki hastaların hiç birinde saptanamamıştır.

Mehta ve ark. (29) yaptığı bir çalışmada % 13 hastada inme-GİA saptanmışken çalışmamızda sadece bir olguda GİA öyküsü mevcuttu. Rolfs ve ark. (9) 721 kriptojenik inme olgusunda yaptığı bir çalışmada ise % 4 olguda Fabry hastalığı saptanmıştır. Serebrovasküler olay geçiren hastalarda ayırıcı tanıda Fabry hastalığı düşünülmelidir.

Mehta ve ark. (29) yaptığı bir çalışmada kranial MRG' de % 58 oranında patoloji saptanmıştır. Bu patolojilerden en fazla olanı beyaz cevher değişiklikleri, artmış sinyal değişiklikleri, serebral tromboz ve infarkt olmuştur. Literatürde bir Fabry hastasında serebral kortikal atrofi tanımlanmıştır (132). Çalışmamızda

kranial MRG' lerde 3 hastada kronik iskemik değişiklikler, 2 hastada nonspesifik sinyal değişikliği, 1 hastada T2 sekansında milimetrik iki adet hiperintens odak ve 1 hastada kortikal atrofi saptanmıştır.

Kalliokoski ve ark.' nın (133) yaptığı bir çalışmada Fabry hastalarında karotis İMK' nin artmış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kontrol grubunda ortalama karotis İMK $0,57 \pm 0,12$ mm, maksimum karotis İMK $0,65 \pm 0,13$ mm olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 6 hastanın karotis İMK' sı 0,7 mm ve üzerinde saptanırken, 2 hastada 0,8 mm ve üzerinde saptanmıştır.

Kolodny ve ark. (31) yaptığı bir çalışmada karotis dopler USG ile %34 oranında karotis de plak saptanmasına rağmen hastaların sadece 3 ünde karotis dopler incelemesinde patoloji saptanmıştır. Hastalarda kranial MRG' de iskemik değişiklikler, proteinüri, karotis stenozu gibi vasküler komplikasyonların az oranda saptanması çalışma grubunun genç ve çocuk hastalardan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

Linhart ve ark. (28) yaptığı çalışmada Fabry hastalarında % 3 oranında sol ventrikül hipertrofisi saptanmışken çalışmamızda 2 (%8,3) olguda sol ventrikül hipertrofisi mevcuttur. Kampmann ve ark. (46) yaptığı diğer bir çalışmada % 35 oranında sağ ventrikül hipertrofisi saptanmışken çalışmada sağ ventrikül hipertrofisi olan hasta saptanamamıştır.

Fabry hastalığı glikosfingolipidlerin vasküler endotelial hücrelerde ve renal hücrelerde birikmesi ile ilişkilidir. Başlangıçta hücrelerin temel işlevleri bozulur

ve ilerleyen dönemde hücre ölümü ve inflamasyona ikincil yaşamsal organların disfonksiyonu gelişir. Renal fonksiyonun ilerleyici olarak bozulması ve SDBY 3. ila 5. dekatlarda meydana gelir (24,34). Çalışma grubunda geç tanı almış, SDBY nedeniyle renal replasman tedavisi alan bir hastada da 4. dekattan itibaren periton diyalizi uygulanmaktaydı. MacDermot ve ark. (27) yaptığı bir çalışmada Fabry hastalarında böbrek yetmezliği % 30 oranında saptanmışken, çalışmamızda sadece 1 hastada (%4,17) kronik böbrek yetmezliği saptanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin esas nedenidir (24).

Segmental ve /veya global glomeruloskleroz proteinüri ile korele olan tek patolojik bulgudur (33). Renal replasman tedavisi alan hastanın (G1) proteinürisine yönelik başka bir merkezde yapılan biyopsisinde ışık mikroskopide glomerüllerde segmental skleroz görülmüş olup, endokapiller ve ekstakapiller hücre artışı saptanmıştır. Proteinürisi olan bir hastanın (E1) böbrek biyopsisinde de glomerüllerde lipid depolanması saptanmıştır. Hastalarımızdan onbirinde (7 kadın, 4 erkek) proteinüri saptanmıştır. En erken proteinüri 10 yaşında bir kadın hastada saptanmıştır.

Martinez ve ark. (134) nın 33 Fabry hastasında yaptığı çalışmada Fabry hastalarında % 33 oranında lupus antikoagulanı pozitifliği saptanmışken, bu çalışmada hiçbir Fabry hastasında lupus antikogulanı saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada hiçbir Fabry hastasında antifosfolipit antikoru saptanmamışken, bu çalışmada 2 hastada (%11,7) antifosfolipid antikoru saptanmıştır.

Shen ve ark. (135) nın yaptığı hayvan çalışmasında GLA ve faktör 5 Leiden mutasyonlarının birlikte olmaları durumunda; fibrin birikiminin, bu mutasyonların ayrı ayrı olmaları durumundan daha fazla olduğu saptanmıştır. Çalışmada hiçbir Fabry hastasında homozigot faktör 5 Leiden mutasyonu saptanmamıştır.

Demuth ve ark. (136) nın yaptığı çalışmada Fabry hastalarında homosistein seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmada ise 4 hastada (% 22) homosistein seviyesi normalden yüksek olarak saptanmıştır. Fedi ve ark. (137) nın 9 Fabry hastasında yaptığı çalışmada protein C, protein S ve lipoprotein A seviyeleri normal saptanmışken; bu çalışmada lipoprotein A 3 (%20) hastada yüksek, protein C ise 3 (%20) hastada düşük olarak saptanmıştır. Protein S ve antitrombin 3 seviyeleri ise normal olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda Türkiye’de ilk kez bireylerinin birinde daha önce Fabry Hastalığı saptanan 10 ailede moleküler tarama gerçekleştirilmiştir. GLA geni Fabry Hastalığı’na yol açtığı bilinen tek gendir. Günümüzde özellikle nokta mutasyonların belirlenmesi için en geçerli metod olarak kabul edilen “DNA dizi analizi” ile GLA geninde mutasyon taşıyan erkek ve bayan olguların hemen tümünde genetik değişiklik saptanabilmektedir. Delesyon analizleri ise eksonik ya da tüm gen delesyonlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır (39). Mutasyonların yanı sıra GLA geninde bazı polimorfizmler de bildirilmiştir. Bunlardan en sık gözlenen D313Y değişikliğidir ve bu değişiklik Fabry hastalığı’na yol açmadan alfa galaktosidaz A enziminin yalancı düşüklüğüne yol açmaktadır (138-142).

Fabry Hastalığı'nda ailelerdeki mutasyon farklılıkları nedeniyle kolaylıkla genotip-fenotip ilişkisi kurulamamaktadır. Klasik Fabry fenotipi bulunan erkek hastalarda büyük ya da küçük gen yeniden yapılanmaları, intron-ekson bileşke mutasyonları ile yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlar gözlenmektedir. Daha geç ortaya çıkan atipik varyantlarda ise rezidüel enzim aktivitesine izin veren bileşke ve yanlış anlamlı mutasyonlar gözlenmektedir. Üç mutasyonun (A112H, A301G, and G328A) hem klasik fenotipe sahip hastalarda hem de kardiyak varyanta sahip hastalarda gözlenmesi hastalık ekspresyonunda başka modifiye edici faktörlerin varlığını düşündürmektedir (12).

Bunun yanı sıra Asn215Ser mutasyonu bulunan klasik Fabry hastalarında kliniğin, başka mutasyonlar taşıyan bireylere göre daha hafif bir klinik gösterdiği izlenmiştir (10).

Çalışmamıza dahil olan Türkiye'deki Fabry hastalarında belirgin moleküler farklılıklar olduğu izlenmiştir. Çalışmada yer alan toplam 10 aileden sadece iki ailede aynı mutasyon gözlenmiş olup, diğer iki ailede de literatürde şimdiye kadar hiç tanımlanmayan iki mutasyon saptanmıştır. Toplam yedi ailede saptanan mutasyonların beşinci eksonda yer aldığı görülmüştür.

A ailesinde saptanan p.L36W mutasyonu daha önce literatürde tanımlanmamıştır. Bu yeni değişikliğin "Polyphen" veri tabanında incelenmesi sonucunda α -Gal A proteinin 36. bölgesindeki lözin aminoasidinin türler arasında oldukça korunmuş olduğu ve bu bölgedeki lözin – triptofan değişiminin hastalığa yol açma açısından oldukça anlamlı olabileceği gözlenmiştir (143) (Şekil 23). Bu

kapsamında incelen ve bu mutasyon saptanan G ailesinin iki erkek bireyinde (G1 ve G5) oldukça düşük enzim düzeyleri gözlenmiş olup, G1 olgusunda kronik böbrek yetmezliği mevcuttur.

F ve H ailelerinde gözlenen D227X mutasyonu da daha önce literatürde tanımlanmıştır (100, 102, 103, 148). Bu mutasyon da protein sentezinde erken sonlanmaya ve klasik Fabry fenotipine yol açmaktadır. R227X mutasyonu, mutasyonların oldukça sık gözlendiği CpG nükleotidleri üzerinde yer alıp Fabry olgularında oldukça sık bildirilmektedir (100,102,103). Çalışmamızda bu mutasyonun gözlendiği ailelerdeki erkek bireylerin (F1 ve H1) enzim düzeylerinin oldukça düşük olduğu, bu olgulardan her ikisinde de anjiyokeratomaların varlığı dikkat çekmiştir.

C1 olgusunda saptanan p.M42V mutasyonu daha önce literatürde bildirilmiştir (100,145,149-151). Bu mutasyonun rezidüel enzim aktivitesinin bulunması dolayısıyla, heterojen bir Fabry kliniğinden klasik Fabry fenotipine kadar uzanan bir klinik yelpazeye yol açtığı bildirilmiştir (100).

D ailesinde saptanan D266N mutasyonu literatürde daha önce tanımlanmıştır (152-154). Bu mutasyonun klasik Fabry fenotipine yol açtığı bildirilmiştir (152). Bu mutasyonun bir yanlış anlamlı mutasyon olmasına karşın yapılan moleküler çalışmalarda, bu mutasyonun proteinin posttranslasyonel modifikasyonunu bozabileceği düşünülmektedir (153).

Çalışmamızda literatürde ilk kez I ailesinde saptanan c.763 delG (p.D255MfsX14) mutasyonu ise protein sentezinde erken sonlanmaya neden

olmaktadır. Bu mutasyonun saptandığı I1 olgusunda klasik Fabry fenotipi gözlenmiştir.

6. SONUÇ

1. GLA geninde mutasyon saptanan yaş ortalaması $25,16 \pm 12,5$ olan 24 kadın ve yaş ortalaması $22,25 \pm 14,5$ olan 14 erkek olmak üzere yaş ortalaması $24,21 \pm 13,07$ olan 38 olgu çalışmaya dahil edildi. GLA gen mutasyonu taşıyan 24 olguda ileri klinik ve laboratuvar araştırmalar gerçekleştirildi.
2. Birbiriyle akraba olmayan 10 aileden 38 olguda; 4 anlamsız (p.R220X, p.R227X, p.D255MfsX14, p.K240EfsX9), 4 yanlış anlamlı (p.L36W, p.G258R, p.M42V, p.D266N), 1 delesyon (delE358) olmak üzere 9 GLA mutasyonu saptandı.
3. Olguların % 54' ünde (21) anlamsız, % 5' inde (2) delesyon, % 39' unda (15) yanlış anlamlı mutasyon saptandı.
4. 21 kadın hastanın dokuzunda olmasına rağmen enzim aktivitesinin normal sınırlarda olduğu saptandı.
5. 13 olguda anemi, 1 hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk (kronik böbrek yetmezliği), 2 hastada total kolesterol ve LDL yüksekliği saptandı.

6. Olgularda işitme testinde patoloji saptanmadı. Bir olguda osteopeni, 5 olguda osteoporoz saptandı.
7. Üç olguda solunum fonksiyon testlerinde patoloji saptanırken, 11 olguda proteinüri saptanmıştır. Dokuz olgunun EKO incelemesinde kapak yetmezlikleri ve iki hastada kardiyak hipertrofi saptandı.
8. Yedi olgunun kranial MRG'lerinde patolojik bulgu saptandı.
9. Sadece 3 hastada herhangi bir sistem tutulumuna rastlanmamışken 6 hastada 2 sistem tutulumu olduğu 9 hastada ise en az 3 sistem tutulumu olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. JAMA 1999;281:249-254.
2. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Kampmann C, Linhart A, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004; 34: 236–42.
3. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. Am J Hum Genet 2006; 79: 31–40.
4. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. J Med Genet. 2010;47:217-22.
5. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. J Biol Chem 1963; 238:3148-50.
6. Germain DP, Salard D, Fellmann F, Azibi K, Caillaud C, Bernard MC, Poenaru L. Identification of a novel de novo mutation (G373D) in the alpha-galactosidase A gene (GLA) in a patient affected with Fabry disease. Hum Mutat 2001;17:353.
7. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Kinzler KE,

- Vogelstein B, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases, 8 ed. New York: McGraw-Hill 2001; 3733-74.
8. Schäfer E, Baron K, Widmer U, Deegan P, Neumann HP, Whybra C, et al. Thirty-Four Novel Mutations of the GLA Gene in 121 Patients with Fabry Disease. *Hum Mutat* 2005; 25: 412-9.
 9. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794–6.
 10. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey *Acta Paediatrica*. 2005; 94(Suppl 447): 87–92.
 11. Erdos M, Nemeth K, Toth B, Constantin T, Ponyi A, Garzuly F, et al. Novel sequence variants of the α -galactosidase A gene in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 224–8.
 12. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the α -galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Investig Med* 2000; 48: 227–35.
 13. Pereira FS, Jardim LB, Netto CB, Burin MG, Cecchin C, et al. Genomic analysis of Brazilian patients with Fabry disease. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 1599-604.

14. Tümer L, Ezgu FS, Hasanoglu A, Dalgıç B, Bakkaloglu SA, Memis L, Dursun A. The co-existence of Fabry and celiac diseases: a case report. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 679-81.
15. Aerts JM, Hollak C, Boot R, Groener A. Biochemistry of glycosphingolipid storage disorders: implications for therapeutic intervention. *Phil Trans R Soc Lond B* 2003;358: 905-14.
16. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *Pediatr* 2004; 144: 3- 14.
17. Merrill AR, Schmelz EM, Dillehay D, Spiegel S, Shayman A. Sphingolipids—the enigmatic lipid class: biochemistry, physiology and pathophysiology. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;142: 208–25.
18. Hakomori S. Traveling for the glycosphingolipid pathology. *Glycoconj J* 2000;17(7-9):627-47.
19. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem* 1991;60:257-80.
20. Brien JS, Kishimoto Y. Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders. *FASEB J* 1991;5(3):301-8.
21. Barth PG. Disorders of sphingolipid metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, editors. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 3rd ed. Berlin:Springer Verlag, 2000;401-13.
22. Özkara HA, Topçu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev* 2004; 26: 363–6.

23. Taaffe A. Angiokeratoma corporis diffusum: the evolution of a disease entity. *Postgrad Med J* 1977; 53: 78-81.
24. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006;8:539–48.
25. Zarate AY, Hopkin RJ. Lysosomal Storage Disease 3 Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372: 1427–35.
26. Brady RO, Schiffmann R. Pediatric Fabry Disease. *Pediatrics* 2005; 115: 344-55.
27. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
28. Linhart A, Elliott PM . The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart* 2007; 93: 528–35.
29. Mehta A. Gmsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 24–7.
30. Bodary PF, Shayman JA, Eitzman DT. α -Galactosidase A in Vascular Disease .*Trends Cardiovasc Med* 2007; 17:129–33.
31. Kolodny EH, Pastores GM. CNS pathology and vascular/circulatory abnormalities in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 95: 55-6.
32. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci* 2007; 257:258–63.

33. Oliveira JP. Staging of Fabry Disease Using Renal Biopsies. ClinTher Suppl 2007;29:15-6.
34. Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal Pathology in Fabry Disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:134–8.
35. Warnock DG, West ML. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. Adv Chronic Kidney Dis 2006;13: 138-47.
36. Hopkin RJ, Bissler J, GrabowskiGA. Comparative evaluation of Alfa galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease. Genet Med 2003; 5:144–53.
37. 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.
38. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Prevalence of Anderson-Fabry Disease in Male Patients With Late Onset. Circulation 2002;105;1407-11.
39. Mehta A Fabry Disease.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=fabry>
40. C.H. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Ramaswami U, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. Br J Dermatol 2007; 157: 331–7.

41. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsman J, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 715–24.
42. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maisonneuve T, Caillaud C, 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: 1053–9.
43. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005; 33: 164–8.
44. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210–4.
45. 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.
46. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2005;94:15-8.
47. Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation* 1998; 98: 1457–9.

48. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003; 24: 2151–5.
49. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1221–7.
50. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28: 1228–35.
51. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens* 2006; 19: 782–7.
52. Politei JM, Capizzano AA. Magnetic resonance image findings in 5 young patients with Fabry disease. *Neurologist* 2006; 12: 103–5.
53. Ginsberg L, Manara R, Valentine AR, Kendall B, Burlina AP. Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 451: 57–62.
54. Low M, Nicholls K, Tubridy N. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J* 2007; 37: 436–47.

55. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 617–27.
56. Hoffman 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;5:1447–53.
57. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetova D, Dobrovolny R, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 790–9.
58. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 654–62.
59. Orstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. *Hum Genet* 2009 ;126:363-73.
60. 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* 2005; 84: 261–8.
61. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 842–6.

62. 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.
63. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112–28.
64. 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: 769–75.
65. Uyama E. Fabry disease in light of recent review. *Brain Nerve*. 2008; 60 :1235-44.
66. Galanos J, Nicholls K, Grigg L, Kiers L, Crawford A, Becker G. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J* 2002; 32: 575–84.
67. Sadek J, Shellhaas R, Camfield CS, Camfield PR, Burley J. Psychiatric findings in four female carriers of Fabry disease. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 199–201.
68. De Falco A, Ruffilli A. Residual activity of alpha-galactosidase A in Fabry's disease. *Biochem Genet* 1975 ;13:615-28.
69. Ogawa K, Sugamata K, Funamoto N, Abe T, Sato T, Nagashima K. Restricted accumulation of globotriaosylceramide in the hearts of atypical cases of Fabry's disease. *Hum Pathol* 1990;21:1067-73.

70. Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, Shimmoto M, Oshima A. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of alpha-galactosidase A. *Clin Genet* 1991;39:233-7.
71. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324:395-9.
72. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ, et al. The Histological Basis of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in a Patient with Anderson-Fabry Disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 479–82.
73. Colucci WS, Lorell BH, Schoen FJ, Warhol MJ, Grossman W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to Fabry's disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 926–8.
74. Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94: 51–4.
75. Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of α -Galactosidase A Mutations Causing Fabry Disease by Denaturing High Performance Liquid Chromatography. *Hum Mutat* 2005;25:299-305.
76. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006; 95: 86–92.

77. Hoigne P, Jost CH, Duru F, Oechslin EN, Seifert B, Widmer U et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2006; 111: 413 – 22.
78. 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.
79. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338–46.
80. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. 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;11: e598.
81. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743–9.
82. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 617–27.

83. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9–16.
84. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1933–46.
85. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86.
86. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108: 1299–301.
87. Guffon N, Fouilhoux A. Clinical benefit in Fabry patients given enzyme replacement therapy-a case series. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 221–7.
88. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dutsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C, Adelta, and Abeta nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 62: 1066–72.
89. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003; 28: 703–10.

90. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 787–94.
91. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2005; 42: 247–52.
92. Waldek S. Anderson Fabry Disease Current Management and Future Challenges. *The Journal of LSD* 2010; 2: 36-9.
93. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2609–17.
94. Ries M, Mengel E, Kutschke G, Kim KS, Birklein F, Krummenauer F, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 413–4.
95. Marsden D. Chaperone Therapy for Fabry Disease. *The Journal of LSD* 2010; 2: 44-5.
96. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha galactosidase A gene Further evidence for the absence of a 3A untranslated region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:3903-7.

97. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha galactosidase A gene. Nucl Acids Res 1989; 17: 3301-2.
98. Vetrie D, Bobrow M, Harris A. Construction of a 5.2-megabase physical map of the human X chromosome at Xq22 using pulsed-field gel electrophoresis and yeast artificial chromosomes. Genomics 1994;19:42-7.
99. Srivastava AK, McMillan S, Jermak C, Shomaker M, Copeland-Yates SA, Sossey-Alaoui K, et al. Integrated STS/YAC physical, genetic, and transcript map of human Xq21.3 to q23/q24 (DXS1203-DXS1059). Genomics 1999; 58:188-201.
100. Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, et al. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. Mol Med 1999; 5:806-11.
101. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. Mol Med 2002; 8: 306–12.
102. Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ, et al. Fabry disease: 45 novel mutations in the a-galactosidase A gene causing the classical phenotype. Mol Genet Metab 2002;76: 23–30.
103. Rodriguez-Mari A, Coll JM, Chabas A . Molecular Analysis in Fabry Disease in Spain: Fifteen Novel GLA Mutations and Identification of a Homozygous Female. Hum Mutat 2003;22:258-65.
104. Dobrovolny R , Dvorakova L, Ledvinova J, Magage S, Bultas J, Lubanda JC, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in

- Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the α -galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med* 2005; 83: 647–54.
- 105.Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. The Online Metabolic Molecular Bases of Inherited Diseases PART 4: LYSOSOMAL DISORDERS α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. http://www.ommbid.com/components/com_book_navigation/printer_frie
- 106.Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324:395-99.
- 107.Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993;53:1186-97.
- 108.Bernstein HS, Bishop DF, Astrin KH, Kornreich R, Eng CM, Sakuraba H. Fabry disease Six gene rearrangements and an eksonic point mutation in the alpha-galactosidase gene. *J Clin Invest* 1989;83:1390-9.
109. Davies JP, Winchester BG, Malcolm S. Mutation analysis in patients with the typical form of Anderson-Fabry disease. *Hum Mol Genet* 1993; 2:1051- 3.
- 110.Ploos van Amstel JK, Jansen RP, de Jong JG, Hamel BC, Wevers RA. Six novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in families with Fabry disease. *Hum Mol Genet* 1994; 3:503-5.

- 111.Koide T, Ishiura M, Iwai K, Inoue M, Kaneda Y, Okada Y, et al. A case of Fabry's disease in a patient with no alpha-galactosidase A activity caused by a single amino acid substitution of Pro-40 by Ser. FEBS Lett 1990; 259:353-6.
- 112.Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease Mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. Hum Mutat 1994; 3:103-111.
- 113.Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, Enriquez AL, D'Souza M, Desnick RJ. Fabry disease Thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. Mol Med 1997; 3:174-82.
- 114.Davies JP, Eng CM, Malcolm S, MacDermot K, Winchester B, Desnick RJ. Fabry disease Fourteen alpha-galactosidase A mutations in unrelated families from the United Kingdom and other European countries. Eur J Hum Genet 1996;4:219-24.
- 115.Germain DP, Poenaru L. Fabry disease Identification of novel alpha-galactosidase A mutations and molecular carrier detection by use of fluorescent chemical cleavage of mismatches. Biochem Biophys Res Commun 1999; 257:708-13.
- 116.Yokoi T, Shinoda K, Ohno I, Kato K, Miyawaki T, Taniguchi N. A 3' splice site consensus sequence mutation in the intron 3 of the alpha-galactosidase A gene in a patient with Fabry disease. Jinrui Idengaku Zasshi. 1991; 36:245-50.

- 117.Sakuraba H, Eng CM, Desnick RJ, Bishop DF. Invariant ekson skipping in the human alpha-galactosidase A pre-mRNA: Ag+1 to t substitution in a 5' splice site causing Fabry disease. *Genomics* 1992; 12:643-50.
- 118.Davies J, Christomanou H, Winchester B, Malcolm S. Detection of 8 new mutations in the alpha-galactosidase A gene in Fabry disease. *Hum Mol Genet* 1994; 3:667-9.
119. Okumiya T, Ishii S, Kase R, Kamei S, Sakuraba H, Suzuki Y. Alpha-galactosidase gene mutations in Fabry disease heterogeneous expressions of mutant enzyme proteins. *Hum Genet* 1995; 95:557-61.
- 120.Okumiya T, Takenaka T, Ishii S, Kase R, Kamei S, Sakuraba H. Two novel mutations in the alpha-galactosidase gene in Japanese classical hemizygotes with Fabry disease. *Jpn J Hum Genet* 1996; 41:313-21.
- 121.Chen CH, Shyu PW, Wu SJ, Sheu SS, Desnick RJ, Hsiao KJ. Identification of a novel point mutation (S65T) in alpha-galactosidase A gene in Chinese patients with Fabry disease. *Hum Mutat* 1998;11:328-30.
- 122.Kornreich R, Desnick RJ. Fabry disease Detection of gene rearrangements in the human alpha-galactosidase A gene by multiplex ® amplification. *Hum Mutat* 1993; 2:108-11.
- 123.Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. Alpha-galactosidase A gene rearrangements causing Fabry disease Identification of short direct repeats at breakpoints in an Alu-rich gene. *J Biol Chem* 1990; 265:9319-26.

- 124.Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417:449-55
- 125.Ishii S, Sakuraba H, Suzuki Y. Point mutations in the upstream region of the alpha-galactosidase A gene ekson 6 in an atypical variant of Fabry disease. *Hum Genet* 1992; 89:29-32.
- 126.Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child Care Health Dev* 2008;34:454-63.
- 127.Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. *Acta Paediatr* 2006;95:1635-41.
- 128.Pesce MA. Laboratory testing in infants and children. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007;2939-42.
- 129.Nechyba C. Blood chemistries and body fluids. In: Gunn VL, Nechyba C, editors. *The Harriet Lane Handbook*. Philadelphia: Mosby, 2002;549-567.
- 130.Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, Bengtsson BA, Rosenberg K, Hasholt L, et al. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med* 2007;9: 812-8.

131. Wang RY, Abe JT, Cohen AH, Wilcox WR. Enzyme replacement therapy stabilizes obstructive pulmonary Fabry disease associated with respiratory globotriaosylceramide storage. *J Inherit Metab Dis.* 2008;21.
132. Shimizu J, Hashimoto M, Murayama S, Tsuji S. A 52-year-old man with hypohidrosis. *Neuropathology.* 2006 ;26:592-4.
133. Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Penttinen M, Kantola I, Leino A, Viikari JS, et al. Structural and functional changes in peripheral vasculature of Fabry patients. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:660-6.
134. Martinez P, Aggio M, Rozenfeld P. High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients. *J Inherit Metab Dis.* 2007 ;30:365-9.
135. Shen Y, Bodary PF, Vargas FB, Homeister JW, Gordon D, Ostenson KA, et al. Alpha-galactosidase A deficiency leads to increased tissue fibrin deposition and thrombosis in mice homozygous for the factor V Leiden mutation. *Stroke.* 2006;37:1106-8.
136. Demuth K, Germain DP. Endothelial markers and homocysteine in patients with classic Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2002;91:57-61.
137. Fedi S, Gensini F, Gori AM, Abbate R, Borsini W. Homocysteine and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with Fabry's disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3:2117-9.
138. Froissart R, Guffon N, Vanier MT, Desnick RJ, Maire I. Fabry disease: D313Y is an α -galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab* 2003;80:307–14.

- 139.Froissart R, Guffon N, Bonnet V, Mairea I. Identification of new mutations and one polymorphism (D313Y) in patients with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;439:120.
- 140.Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts MFG, Hollak CEM. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010;47: 217-22.
- 141.Hoffmann B, Koch HG, Krantz SS, Wendel U, Mayatepek E. Deficient α -galactosidase A activity in plasma but no Fabry disease – a pitfall in diagnosis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1276–7.
- 142.Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, Cole JW, Stern B, Dobbins M, et al. Frequency of Unrecognized Fabry Disease Among Young European-American and African-American Men With First Ischemic Stroke. *Stroke* 2010;41:78-81.
143. <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/data/index.html>
- 144.Blaydon D, Hill J, Winchester B. Fabry Disease: 20 Novel GLA Mutations in 35 Families. *Hum Mutat* 2001;18:459
- 145.Ashley GA, Shabbeer J, Yasuda M, Eng CM, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel α -galactosidase A mutations causing the classical phenotype. *J Hum Genet* 2000;146:192–6.
- 146.Morrone A, Cavicchi C, Bardelli T, Antuzzi D, Parini R, Di Rocco M, et al. Fabry disease: molecular studies in Italian patients and X inactivation analysis in manifesting carriers. *J Med Genet* 2003; 40: 103-9.

- 147.Valbuena C, Carvalho E, Bustorff M, Ganhao M, Relvas S, Nogueira R, et al Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy. *Virchows Arch* 2008;453:329–38.
- 148.Guffon N. Clinical presentation in female patients with Fabry disease. *Med Genet* 2003;40:38-40
- 149.Shimotori M, Maruyama H, Nakamura G, Suyama T, Sakamoto F, Itoh M, et al. Novel Mutations of the GLA Gene in Japanese Patients with Fabry Disease and Their Functional Characterization by Active Site Specific Chaperone. *Hum Mutat* 2008; 29:331-41.
- 150.Matsuzawa F, Aikawa S, Doi H, Okumiya T, Sakuraba H.
Fabry disease: correlation between structural changes in α -galactosidase, and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Genet* 2005;117: 317–28.
- 151.Filoni C, Caciotti A, Carraresi L, Donati MA, Mignani R, Parini R, et al.
Unbalanced GLA mRNAs ratio quantified by real-time PCR in Fabry patients fibroblasts results in Fabry Disease. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1311–17.
- 152.Choi J, Cho YM, Sun Suh K, Yoon HR, Kim GH, Kim SS, et al. Short-Term Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in Korean Patients with Fabry Disease. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 243-50.
- 153.Park JY, Kim GH, Kim SS, Ko JM, Lee JJ, Yoo HW. Effects of a chemical chaperone on genetic mutations in α -galactosidase A in Korean patients with Fabry disease. *Exp Mol Med* 2009;41:1-7.

154. Leea JK, Kimc GH, Kima JS, Kima KK, Leea MC, Yoob HW
Identification of four novel mutations in five unrelated Korean families
with Fabry disease. Clin Genet 2000; 58: 228–33.

8.ÖZET

ALFA GALAKTOSİDAZ A EKSİKLİĞİNDE GENOTİP-FENOTİP KORELASYONU

Fabry hastalığı (OMIM [301500](#)) α -galaktosidaz (α -Gal A) enzim eksikliğinden kaynaklanan ve globotriosilseramid (GL-3) vücutta hücrelerin içinde ilerleyici olarak depolanmasıyla karakterize bir lizozomal depo hastalığıdır. Klasik hastalık α -Gal A enzim aktivitesinin % 1'den az olduğu erkek hastalarda görülür. Random X inaktivasyonuna bağlı olarak heterozigot dişilerde de değişik derecelerde hastalık bulguları gözlenebilir.

Eksikliği Fabry hastalığı ile sonuçlanan α -Gal A, GLA geni ([EC 3.2.1.22](#)) tarafından kodlanır. GLA geninde hastalığa yol açan bazı mutasyonlar hastalık fenotipi arasında ilişki bildirilmiştir. Yine hastalığa yol açan mutasyonlara bağlı olarak hastalıkta değişik tedavi yöntemleri denenmekte ve uygulanmaktadır. Yapılan çalışma ile ülkemizde bulunan Fabry hastalarındaki mutasyonlar saptanmış ve sahip oldukları klinikle ilişkilendirilmiştir. Yeni saptanan hastalar tedavi altına alınmıştır.

Hastaların öyküleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, aile ağacı çizilmiştir. Taşıyıcı olabilecekler belirlendikten sonra olgulara moleküler analiz yapılmıştır. GLA gen mutasyonu taşıyan olgulara hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi için bir takım laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri yapılmıştır.

Birbiriyle akraba olmayan 10 aileden 38 olguda; 4 anlamsız (p.R220X, p.R227X, p.D255MfsX14, p.K240EfsX9), 4 yanlış anlamlı (p.L36W, p.G258R, p.M42V, p.D266N), 1 delesyon (delE358) olmak üzere 9 GLA mutasyonu saptanmıştır. Erkek Fabry hastalarının enzim aktivite düzeyleri kadın hastalara göre daha düşük saptanmıştır. Buna bağlı olarak erkek Fabry hastaları daha erken yaşta ve daha ağır klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Kadın olgulardaki değişken klinik tablo ise liyonzasyon hipotezi ile açıklanır. Anjiyokeratom ve göz bulguları çoğu semptomatik ya da asemptomatik Fabry hastasında saptanmıştır. Anjiyokeratom hastalığın ortaya çıkmasından yıllar önce mevcut olabilir. En sık tutulan organ göz (%62,5) olmuştur. Olguların % 54' ünde (21) anlamsız, % 5' inde (2) delesyon, % 39' unda (15) yanlış anlamlı mutasyon saptanmıştır. Fabry hastalarında aile taraması asemptomatik olguların saptanması ve erken teşhis-tedavi için önemlidir. Kadın taşıyıcılarda enzim aktivitesi normal olsa da genetik analiz ile hastalık dışlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fabry Hastalığı, GLA geni, mutasyon

9.SUMMARY

GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS IN ALPHA GALACTOSIDASE A DEFICIENCY

Fabry disease results from deficient activity of the enzyme α -galactosidase (α -Gal A) and progressive lysosomal deposition of globotriaosylceramide (GL-3) in cells throughout the body. Fabry disease is inherited in an X-linked manner. The clinical manifestations in heterozygous females range from asymptomatic throughout a normal lifespan to as severe as affected males. Variation in clinical manifestations in heterozygous females is attributed to random X-chromosome inactivation. GLA is the only gene known to be associated with Fabry disease. By this study the variety of *GLA* mutations in Türkiye will be determined. Also the relationship between genotype and phenotype will be understood. The new patients directed to therapy.

After listening ailment of patients and their examination, family pedigrees pictured. By this way carriers and probably new patients were determined. To detect phenotype of the patients some biochemical, haematological studies and radiologic imaging applied them. Also DNA and α -galactosidase A enzyme analysis studied.

38 patients from 10 unrelated fabry family recruited for this study. 4 nonsense (p.R220X, p.R227X, p.D255MfsX14, p.K240EfsX9) and 4 missense

(p.L36W, p.G258R, p.M42V, p.D266N) mutations and 1 deletion (delE358) determined. Males with the classic form of Fabry disease typically have undetectable enzyme activity and usually develop disease signs and report symptoms in earlier decades of life. The clinical manifestations in heterozygous females were nearly asymptomatic except one of them. Variation in clinical manifestations in heterozygous females is attributed to Lyon hypothesis, or random X-inactivation. The resultant clinical manifestations include acroparesthesias, which usually begin early in childhood, angiokeratoma, hypohidrosis, and the characteristic corneal and lenticular opacities.

Most of the affected males described had the classic phenotype. Although the age of onset and/or severity of the manifestations varied, these patients presented with angiokeratoma, hypohidrosis, and acroparesthesias in childhood. This study permit precise carrier detection, genetic counseling, and prenatal diagnosis in these 10 families with this X-linked lysosomal disease. In affected males, a Gal A assays consistently show severely diminished activity in the plasma and leukocytes. In asymptomatic heterozygous females, plasma a Gal A activity may be nearly normal. Tests for GLA gene mutations confirm the diagnosis. Neurological pain, gastrointestinal symptoms, angiokeratoma and corneal dystrophy (cornea verticillata) are particularly common in childhood and their unexplained presence should alert the physician to the possibility of Fabry disease, as should proteinuria of unknown aetiology.

Keywords: Fabry Disease, α -galactosidase A gene, mutation

10. EKLER

EK-1: Klinik Bilgi Formu

FABRY HASTALARI TAKİP FORMU

HASTA ADI VE SOYADI:
CİNSİYET:
ADRES VE TELEFON:
SEMPATOMLARIN BAŞLADIĞI YAŞ:
KULLANDIĞI İLAÇLAR:

BAŞVURU TARİHİ:
YAŞ:
OLGU NO:
TANI YAŞI:

SEMPATOM	VAR	YOK	SEMPATOM	VAR	YOK
BAŞ BOYUN			PSİKOLOJİK		
İşitme Kaybı			Yorgunluk		
Görme bozukluğu			Depresyon		
Işığa karşı hassasiyet			Antidepresan kullanımı		
KARDİOVASKÜLER			NÖROLOJİK		
Göğüs ağrısı			GİA		
Çarpıntı			İnme		
GASTROİNTESTİNAL			Baş dönmesi		
Abdominal kramplar			Akroparestezi		
İshal			Hipo(an)hidrozis		
Ağza acı su gelmesi			Sıcak / soğuk intoleransı		
Kilo kaybı (Kilo alım azlığı)			Kulak çınlaması		
Kusma			Baş dönmesi		
Gaz			DİĞER		
SOLUNUM					
Öksürük					
Nefes almada güçlük					

SOY AĞACI:

VA(kg): () BOY(cm): ()	A: N: SS: TA:
BAŞ BOYUN: TOF: DKY KZ: ÖF: IR/IIR: KORNEAL OPASİTE:	ABDOMEN: HSM: REBOUND: DEFANS:
CİLT: PETEŞİ: PURPURA: ANJİOKERATOM:	GÜS:
SOLUNUM: RAL: RONKUS: RETRAKSİYON:	NÖROLOJİK: İŞİTME: GÖRME: KRANİAL SİNİRLER:
KARDİOVASKÜLER: AFN: / S ₁ : S ₂ : EK SES: ÜFÜRÜM:	SEREBELLAR TESTLER: PATOLOJİK REFLEKS: DTR:

KAN SAYIMI		Plt	24 SA. İDRAR İNCELEMESİ	
Hb		BK	Kreatinin	
Hct		KK	Mikroglobulin	
BFT-KCFT			Protein	
BUN		Na	Spot idrar pro/kre	
Kre		K	GFR/(1.73m²)	
Kan şekeri		P		
T.bilurubin		GGT	KMD Z SKORU	
D.bilurubin		AST	SOLUNUM FONKSİYON TESTİ	
Albumin		ALT	FEV1	
LİPİT PANELİ			FVC	
Trigliserit		LDL	FEV/FVC	
Total kolesterol		HDL	FEF ₂₅₋₇₅	
LİPOPROTEİN A		PROTROMBİN 20210A		
HOMOSİSTEİN		F V LEİDEN(G1691A)		
ANTİTROMBİN 3				
PROTEİN C		ANTİKARDİYOLİPİN		
PROTEİN S		LUPUS ANTİKOAGULANI		
LÖKOSİT ENZİM AKTİVİTESİ		PLAZMA ENZİM AKTİVİTESİ		
EKG		İŞİTME TESTİ		
EKO		GÖZ MUAYENESİ		
KRANİAL MRG		KAROTİS DOPLER USG		
GENOTİP				

EK-2: Akademik Kurul Kabul ve Onayı



Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının 09.02.2010 – 2 nolu Akademik Kurul gündemi ve alınan kararlar aşağıda sunulmuştur;

1. Araştırma görevlisi Dr.Özge ALTUĞ'un Prof.Dr.İpek TÜRKTAS'ın danışmanlığında yapacağı "Akut Astım Atakı Nedeniyle Çocuk Acil Serviste Tedavi Edilip, Eve Gönderilen Hastaların Değerlendirilmesi" konulu tezi Akademik Kurula sunularak onaylandı.
2. Araştırma görevlisi Dr.Serhat KOCA'nın Doç.Dr.Fatih Süheyl EZGU'nün danışmanlığında yapacağı "Alfa-galaktosidaz A Eksikliğinde Genotip-Fenotip İlişkisi" konulu tezi Akademik Kurula sunularak onaylandı.

KATILANLAR

Prof.Dr.Peyami CİNAZ

Prof.Dr.Alev HASANOĞLU

Prof.Dr.Türkiz GÜRSEL

Prof.Dr.Aynur OĞUZ

Prof.Dr.Ufuk BEYAZOVA

Prof.Dr.Sadık DEMİRSOY

Prof.Dr.F. Sedef TUNAOĞLU

Prof.Dr.Kıvılcım GÜCÜYENER

Prof.Dr.Ceyda KARADENİZ

Prof.Dr.Esin KOÇ

Prof.Dr.Gürsel BİBEROĞLU

Prof.Dr.İpek TÜRKTAS

Prof.Dr.Ülker KOÇAK

EK-3: Etik Kurul Kabul ve Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	FINARBAŞI MAHALLESİ ARDAHAN SOKAK NO:25 KEÇİÖREN /ANKARA
TELEFON	0312 356 90 31-0312 356 90 00 / 2054-1146
FAKS	0312 356 90 31
E-POSTA	keahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Alfa galaktosidaz A eksikliğinde genotip-fenotip ilişkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Fatih Süheyl EZGÜ			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hastalıkları, Çocuk Metabolizma, Klinik Genetik(Yurt dışı)			
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı,Genetik ve Moleküler Tanı Ünitesi			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı,Genetik ve Moleküler Tanı Ünitesi 10.Kat Beşevler-Ankara			
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	ANKARA 1 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMANIN FAZİVE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
FAZ 3		☐			
FAZ 4		☐			
BE/BY		☐			
DİĞER		☐	Diğer ise belirtiniz:		
İLAC DİŞİ ARAŞTIRMA		☒	Belirtiniz genotip-fenotip ilişkisi		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GONÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

SIGORTA	☐	
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
ILAN	☐	
YILLIK BİLDİRİM	☐	
SONUÇ RAPORU	☐	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
Diğer	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2009/12-133 Tarih:23.12.2009
	Doç.Dr.Fatih Süheyl EZGÜ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına / bulunduğuna ve Kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Uz.Dr. K.Okhan AKIN	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Uz.Dr.K.Okhan AKIN-BAŞ.	Biyokimya	K.E.A.H.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Uz.Dr.H.Ekmel OLCAY BAŞ.YRD.	Farmakoloji	R.S.H.M.B.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof. Dr. Deniz ERBAŞ-ÜYE	Fizyoloji	G.Ü.T.F.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Prof.Dr. Meral TUNÇBİLEK-ÜYE	Farmasötik Kimya	A.Ü.E.F.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Doç.Dr. Mustafa N.İLHAN-ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F.	☒	☐	☐	☒	☐	☒	Katılmadı
Doç.Dr.Serap ŞAHİNOĞLU-ÜYE	Deontolog	A.Ü.T.F.	☐	☒	☐	☒	☐	☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mehmet Fatih TAŞAR-ÜYE	Eğitim	G.Ü.E.F.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Uz.Dr.Ayşe Serap KARADAĞ-ÜYE	Cildiye	K.E.A.H.	☐	☒	☐	☒	☐	☒	Katılmadı
Uz. Dr. Şamil HIZLI-ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	K.E.A.H.	☒	☐	☐	☒	☐	☒	Katılmadı
Uz. Dr.Baran ACAR-ÜYE	K.B.B.	K.E.A.H.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	
Ecz.Neriman BULUT-ÜYE		K.E.A.H.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Nazmiye DOĞAN-ÜYE	Hukuk	R.S.H.M.B.	☐	☒	☐	☒	☒	☐	
Dr.Fersin KESKİN-ÜYE	İstatistik	H.Ü.	☒	☐	☐	☒	☒	☐	

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Serhat

Soyadı: KOCA

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara 10.09.1982

Eğitimi:

2000-2006	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
1996-2000	Çankırı Fen Lisesi Lisesi
1988-1996	Fevzi Atlioğlu İlköğretim Okulu

Yabancı Dil: İngilizce