



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN ATEŞSİZ KARIN AĞRISI ŞİKÂYESİ İLE
ÇOCUK ACİLE BAŞVURAN HASTALARDA FABRY
HASTALIĞI SIKLIĞI**

Dr. ABDULLAH MESUD İNCE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TEKRARLAYAN ATEŞSİZ KARIN AĞRISI ŞİKÂYETİ İLE
ÇOCUK ACİLE BAŞVURAN HASTALARDA FABRY
HASTALIĞI SIKLIĞI**

Dr. Abdullah Mesud İNCE
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Işıl ÖZER

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda çok değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli tez hocam Doç. Dr. Işıl ÖZER'e,

Eğitim süreci boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e; hasta eğitimi konusunda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, iyi bir hekim olma yolunda bana yol gösteren Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nazik YENER, Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Canan SEREN, Dr. Öğretim Üyesi İrfan Oğuz ŞAHİN, Dr. Öğretim Üyesi Tuğba AYÇİÇEK DİNÇER, Dr. Öğretim Üyesi Emine Hafize ERDENİZ başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bana her konuda destek olan Çocuk Yoğun Bakım yandal uzmanlarımız Dr. Hatice ALBAYRAK, Dr. Hatice Elif KINIK KAYA, Çocuk Gastroenteroloji yandal uzmanlarımız Dr. Fatih SUNA, Dr. Can Barış AKER, Çocuk Endokrinoloji yandal uzmanlarımız Dr. Gülden YILDIRIM USTA, Dr. Ufuk ÖZKAYA ve birlikte çalıştığım tüm yandal uzmanlarımıza,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, Serenay Özen ÇÖKELEZ, Gülizar DEMİR, Çiğdem ÇINAR, Burak DEMİRCİOĞLU, Elif Gökçe AKDOĞAN, Alev Cansu CERTEL, Ayşe GÜNERİ, Burak SARIAYDIN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez hazırlama aşamasında, asistanlık dönemimde ve tüm hayatımda yanımdan hiç ayrılmayan, en büyük mutluluğum, hem eşim hem de meslektaşım olan Büşra DAŞTAN İNCE'ye,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitimi sürecinde de hep yanımda olan annem Ümran İNCE, babam Hüseyin İNCE ve kardeşim Ramazan Asım İNCE'ye,

Bana en çok ihtiyacı olduğu bu dönemde yeterince vakit geçiremediğimize inandığım, varlığıyla yuvamıza neşe katan sevgili oğlum Yavuz Selim'e

En içten teşekkür ve sevgilerimi sunarım...

Aralık 2022

Dr. Abdullah Mesud İNCE

BEYAN

“Tekrarlayan Ateşsiz Karın Ağrısı Şikâyeti İle Çocuk Acile Başvuran Hastalarda Fabry Hastalığı Sıklığı” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Abdullah Mesud İNCE

ÖZET

Amaç: Karın ağrısı, Fabry hastalığının ilk bulgularından biridir. Fakat karın ağrısı ayırıcı tanısında Fabry hastalığı sıklıkla akla gelmemektedir. Bu nedenle hastalığın tanısı konulamamakta veya geç konulmakta, gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilememektedir. Bu çalışmada, Fabry hastalığının erken tanısı için ipucu aranması ve karın ağrısı ayırıcı tanısında Fabry hastalığı için farkındalık oluşturulması hedeflendi.

Hastalar ve Yöntem: Aralık 2019 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil polikliniğine ateşsiz tekrarlayan karın ağrısı ile başvuran hastalarda Fabry hastalığı araştırıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan alınan kan örneği, tetkik için uygun kan kağıdına emdirildi. Kız hastalardan GLA dizi analizi, erkek hastalardan ise alfa galaktozidaz enzim düzeyi çalıştırıldı. Sonucu şüpheli çıkan erkek hastaların Fabry hastalığı tanısı, GLA dizi analizi ile doğrulandı. Elde edilen veriler, SPSS 26 yazılımı ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 205 hasta dahil edildi. Fabry hastalığı tanısı ile çocuk metabolizma polikliniğinden takipli olan, fakat tanı almadan önce ilk semptomlarından birisi karın ağrısı olan 3 hasta çalışmaya eklendi. Bu hastaların %62'si kız, %38'i erkekti. Alfa galaktozidaz enzim düzeyi düşük olan 7 hastanın 2'sinin Fabry hastalığı tanısı mevcuttu. Diğer 5 hastanın tanısı, GLA dizi analizi ile dışlandı. Çalışmaya dahil edilen 3 Fabry hastasının karın ağrısı başlangıç yaşı ortalama 10.6 yıl, tanı alma yaşları ise ortalama 16 yıldır. Düşük alfa galaktozidaz enzim düzeyi olan hastalardan, proteinüri olmadan serum kreatinin düzeyi yüksek saptananlara genetik olarak Fabry tanısı kondu.

Tartışma ve Sonuç: Karın ağrısı, Fabry hastalığında ilk görülen semptomlardan biridir. Proteinürisiz kreatinin yüksekliği ile birlikte ateşsiz tekrarlayan karın ağrısı olan tüm hastalara Fabry hastalığı açısından dikkat etmek gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Karın ağrısı, Fabry hastalığı, Gastrointestinal sistem, Enzim replasman tedavisi

ABSTRACT

Aim: Abdominal pain is one of the first signs of Fabry disease. However, Fabry disease is not frequently considered in the differential diagnosis of abdominal pain. For this reason, the disease cannot be diagnosed or diagnosed late, and complications that may develop cannot be prevented. In this study, it was aimed to search for clues for the early diagnosis of Fabry disease and to raise awareness for Fabry disease in the differential diagnosis of abdominal pain.

Patients and Method: Fabry disease was investigated in patients who applied to the Pediatric Emergency Outpatient Clinic of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine between December 2019 and April 2022 with recurrent abdominal pain without fever. The blood sample taken from the patients who agreed to participate in the study was absorbed into the appropriate blood paper for the examination. GLA sequence analysis in female patients and alpha galactosidase enzyme level in male patients were studied. The diagnosis of Fabry disease in male patients with suspicious results was confirmed by GLA sequence analysis. The obtained data were statistically evaluated with SPSS 26 software.

Results: 205 patients were included in the study. Three patients who were followed up in the pediatric metabolism outpatient clinic with the diagnosis of Fabry disease, but one of the first symptoms was abdominal pain before the diagnosis was added to the study. Of these patients, 62% were girls and 38% were boys. Of the 7 patients with low alpha-galactosidase enzyme levels, 2 had a diagnosis of Fabry disease. The diagnosis of the other 5 patients was excluded by GLA sequence analysis. The mean age of onset of abdominal pain in 3 Fabry patients included in the study was 10.6 years, and the mean age of diagnosis was 16 years. Among the patients with low alpha-galactosidase enzyme levels, those with high serum creatinine levels without proteinuria were genetically diagnosed as Fabry.

Discussion and Conclusion: Abdominal pain is one of the first symptoms of Fabry disease. All patients with high creatinine without proteinuria and recurrent abdominal pain without fever should be considered for Fabry disease.

Keywords: Abdominal pain, Fabry disease, Gastrointestinal system, Enzyme replacement therapy

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	6
2.3. Epidemiyoloji.....	7
2.4. Patofizyoloji.....	7
2.5. Genetik.....	8
2.6. Sınıflama	9
2.7. Klinik Bulgular	10
2.7.1. Klasik Fabry hastalığı	11
2.7.2. Heterozigot (taşıyıcı) kadınlar	16
2.7.3. Atipik (geç başlangıçlı) Fabry hastalığı	17
2.7.3.1. Kardiyak varyant.....	17
2.7.3.2. Renal varyant	17
2.8. Gastrointestinal Tutulum Patofizyolojisi	18
2.9. Tanı	20
2.10. Tedavi	21
2.10.1. Semptomatik tedavi.....	22
2.10.2. Enzim replasman tedavisi	23
2.10.3 Şaperon tedavisi	24
2.11. Hasta Takibi	25
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	26
3.1. Etik Kurul Onayı.....	26
3.2. Hastaların Seçimi	26
3.3. Kullanılan Yöntemler.....	26
3.4. İstatistiksel Yöntem	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	39
6. KAYNAKLAR	41
7. EKLER.....	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ACEI	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörleri
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CRP	: C-Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ERT	: Enzim Replasman Tedavisi
FDA	: Food and Drug Administration
FH	: Fabry Hastalığı
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GL-3	: Globotriaosilseramid
IgE	: İmmunglobulin E
İBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KAEK	: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
LVH	: Left Ventricular Hypertrophy
LYSO-GB3	: Globotriaosilsfingozin
OMÜ	: Ondokuz Mayıs Üniversitesi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
TKA	: Tekrarlayan Karın Ağrısı
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Normal bir lizozom içinde Gb3 hidrolizi.....	5
Şekil 2. GLA mutasyonu olan bir lizozomda Gb3 birikimi, hücrel hasar ve ölüm ..	6
Şekil 3. Hastalığın genetik geçişi	9
Şekil 4. Kornea vertisillata	12
Şekil 5. Anjiyokeratom	12
Şekil 6. Tekrarlayan ateşsiz karın ağrısı şikâyeti ile çocuk acile başvuran hastalarda Fabry hastalığı sıklığı anket formu	27
Şekil 7. Cinsiyete göre dağılım	29
Şekil 8. Hasta grubu çalışma akışı	29
Şekil 9. Hasta 1 Soyağacı.....	36
Şekil 10. Hasta 2 Soyağacı.....	37
Şekil 11. Hasta 3 Soyağacı.....	38

TABLolar

Sayfa

Tablo 1. Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısında ayırıcı tanı	4
Tablo 2. Çocuklarda Fabry hastalığının literatüre göre belirti ve semptomları	10
Tablo 3. Fabry hastalığı olan hastalarda bildirilen gastrointestinal bulgular	20
Tablo 4. Fabry hastalığı olan çocuklarda semptomların tedavisi.....	21
Tablo 5. Fabry hastalığında gastrointestinal semptomlar için farmakolojik tedaviler	22
Tablo 6. Yaş ve şikâyet başlama yaşı verilerinin değerlendirilmesi	30
Tablo 7. Kan parametrelerinin değerlendirilmesi	30
Tablo 8. Üriner USG değerlendirilmesi	31
Tablo 9. Abdomen USG değerlendirilmesi.....	31
Tablo 10. Endoskopi değerlendirilmesi	31
Tablo 11. Genetik ve Lyso-Gb3 verilerinin değerlendirilmesi	32
Tablo 12. Grupların cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 13. Gruplara göre yaş ve şikâyet yaşı değerlendirilmesi	33
Tablo 14. Gruplara göre kan parametrelerinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 15. Gruplara göre USG, endoskopi ve TİT değerlendirilmesi.....	35
Tablo 16. İstatistikte anlamlı çıkan veriler listesi	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fabry hastalığı (FH), X'e bağılı resesif geçen lizozomal depo hastalığıdır. Gaucher hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilir (1). FH'nin dünya çapındaki insidansı 1:40.000 ile 1:117.000 arasında değişmektedir (2). Birçok ülkede tarama programları yapılmaktadır, bu çalışmalar FH sıklığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (3).

Fabry hastalığında, alfa galaktozidaz-A'yı kodlayan GLA geninde mutasyon vardır. Bu mutasyon, alfa galaktozidaz-A enziminin kısmen veya tamamen eksikliğine yol açıp tüm hücre tiplerinde globotriaosilsfingozin (Lyso-Gb3) birikimine neden olur (4). Hücre ve dokularda meydana gelen birikim, patolojik düzeyde inflamasyon, fibrozis, vasküler oklüzyon, iskemi ve enfarktüse neden olabilir (5).

Klasik Fabry hastalarında ilk semptomlar erken çocukluk döneminde ortaya çıkar (6, 7). Bu dönemde tanı konulmayan ve tedavi almayan hastalarda, ileri yaşlarda hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlar meydana gelebilmektedir (8).

Fabry hastalığının temel şikâyetleri; hipohidroz/anhidroz, akroparestezi, anjiokeratom, ısı artışına duyarlılık, halsizlik, egzersiz intoleransı ve sindirim sistemine ait yakınmalardır (9). Sol ventrikül hipertrofisi (LVH), kronik böbrek hastalığı ve inme ise hastalığın geç bulguları arasındadır (10).

Klinik semptom ve bulguları FH'yi destekleyen, aile öyküsü olan hastalarda biyokimyasal ve genetik testler yapılmalıdır. Ayrıca aile üyelerini taramak için de genetik çalışmalar yapılabilir. FH tanısı konulmuş hastaların tedavisi için multidisipliner yaklaşım gereklidir. FH için en etkin tedavi enzim replasman tedavisi (ERT)'dir (11). Farmakolojik şaperon migalastat, Avrupa Birliği ve Amerika Birleşik Devletleri'nde FH'nin tedavisi için onaylanmıştır. Fakat bu tedavi, pediatrik veriler sınırlı olması sebebiyle 16 yaşın altındaki çocuklarda onaylanmamıştır (12).

Fabry tanılı hastalar, belli aralıklarla kontrollerden geçmeli, gelişebilecek komplikasyonlar farkedilerek erken tanı ve tedavi ile yaşam kalitesi yükseltilmelidir (13).

Gastrointestinal semptomlar hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (14). Fabry kayıt verilerine göre ilk başvuru nedeni; karın ağrısı, ishal, karında şişkinlik,

erken doyma, kabızlık, bulantı ve kusma gibi spesifik olmayan gastrointestinal şikâyetlerdir (7). Fakat bu şikâyetler sıklıkla gözardı edilmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız, bu klinik bulgular içinde Fabry hastalığına erken tanı koymak için ipucu aramak ve karın ağrısı ayırıcı tanısında Fabry için farkındalığı artırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Tekrarlayan karın ağrısı (TKA), %10-15'lik bir sıklık ile (15) çocukluk yaş grubunda polikliniklere ve acillere sık başvuru nedenleri arasında yer alan ve tanısal anlamda hekimlere ciddi zorluklar yaşatan şikâyetlerden biridir. Tekrarlayan karın ağrılarının sebepleri çoğunlukla iyi klinik seyirli olmasına rağmen, bu sebeplerin bir kısmı ise hızlı teşhis ve tedavi gerektirebilir. Apley ve Naish 1958 yılında TKA'yı, "3 aylık sürede en az 3 kez olan ve çocuğun günlük aktivitelerini etkileyebilecek ciddiyette görülen karın ağrısı atağı" olarak tanımlamışlardır (16).

Tekrarlayan karın ağrısı, çocuk yaş grubunda yalnızca karın ağrısı yakınmasından müteşekkil değildir. Hastaların günlük sosyal ve eğitim hayatlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Literatürde TKA'nın, acil servis vakalarının en az %25'ini oluşturduğunu, hatta bazı vakaların apendektomi gibi gereksiz yere cerrahi operasyonların yapıldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (17).

Tekrarlayan karın ağrısı olan çocukların %5 ila 10'unda organik bir neden saptanır (18). Bu organik nedenleri saptayabilmek için "alarm semptomları" olarak belirtilen bazı özellikler tanımlanmıştır. Bu alarm semptomları arasında ateş, kilo kaybı, büyüme gelişme geriliği, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, kusma, puberte gecikmesi yer almaktadır (19, 20).

Bir çocukta karın ağrısı ataklarına ilk yaklaşım, ağrının nedeninin organik veya organik olmadığını belirlemektir. Bununla birlikte, bu ayırım genellikle yararlı değildir. Çünkü alarm semptomları, laboratuvar bulguları ve tanısal tetkikler çocuklarda organik hastalığı güvenilir bir şekilde teşhis etmemektedir. Yapılan bir çalışmada TKA nedeniyle yandal bölümüne sevk edilen çocuklarda, organik bir nedeni olanların %54'ünde, organik bir sebebi olmayanların %59'unda en az bir alarm semptomu bulunmuştur (21). Bunun aksine, alarm semptomlarının bulunmaması da TKA'nın organik bir nedeninin olup olmadığını net olarak göstermemektedir (21). TKA'nın organik olmayan sebepleri fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanısıyla takip edilmektedir. Pensabene ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çocuk hastaların %25'i ROMA III kriterlerine göre fonksiyonel gastrointestinal bozukluk benzeri semptomlar göstermiştir (22).

Çocuklarda karın ağrısı yapan birçok organik neden vardır. Organik nedenli karın ağrısının sık sebepleri arasında çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), idrar yolu enfeksiyonu (İYE), pankreatit, peptik ülser, enterik enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıklar yer almaktadır (23, 24). 2005 yılında Gülhane Tıp Dergisinde yayınlanan, Dr. Taşar'ın yaptığı bir çalışmada, TKA şikâyeti olan vakalarda kronik kabızlık, ailevi Akdeniz ateşi (AAA), psikolojik sebepler, gastrik ülser ve laktoz intoleransı saptanmıştır (25). Bunun dışında 2021 yılında Vatansever ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise gastrit, gastroözofageal reflü, çölyak hastalığı, safra kesesi taşı, AAA, peptik ülser ve İBH saptanmıştır (26). Çocuklarda TKA'nın organik sebepleri Tablo 1'de gösterilmiştir (27-30).

Tablo 1. Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısında ayırıcı tanı

GASTRİNTESTİNAL	GENİTOÜRİNER	KAS İSKELET
Çölyak hastalığı	Endometriozis	Ön kutanöz sinir sıkışması
Kimyasal gastrit	İmperfore hymen	NÖROLOJİK
Kabızlık	Adet krampları	Omurilik tümörü
Eozinofilik gastrit	Over kisti	Transvers myelit
Eroziv özofajit	Pelvik inflamatuvar hastalık	DİĞER
Safra kesesi hastalıkları	Tekrarlayan İYE	AAA
Gastroenterit/kolit	Testis ağrısı	IgE aracılı gıda allerjisi
Gastroözofageal reflü hastalığı	Üreteropelvik bileşke darlığı	Kurşun zehirlenmesi
Helikobakter pylori enfeksiyonu	Böbrek taşı	Lenfoma
Hiatal herni	METABOLİK	Periton absesi/tümörü
İBH	Adrenal kriz	Pnömoni
Huzursuz barsak sendromu	Diyabetik ketoasidoz	Poliarteritis nodoza/vaskülit
Pankreatit	Porfiria	Orak hücre hastalığı
Peptik ülser		

Fabry hastalığı, çocuk acilde tanı koymada genellikle akla gelmeyen, fakat tanısı konulup tedavi başlandığında hastalığın ilerlemesini önleyen, organ hasarını azaltan dolayısıyla da yaşam kalitesini artıran önemli metabolik hastalıklardan biridir. Karın ağrısı, FH'deki en yaygın şikâyet ve sıklıkla ilk gastrointestinal semptomdur. Karın ağrısı, genel olarak bildirilen gastrointestinal semptomlarının yaklaşık üçte birinde ve çocukların yaklaşık yarısında ortaya çıkmaktadır (7).

Fabry hastalığı (Anderson-Fabry hastalığı); tüm ırk ve etnik grupları etkileyebilen, X'e bağlı resesif geçiş gösteren, nadir görülen, aynı zamanda yaşamı tehdit eden lizozomal

depo hastalığıdır. Gaucher hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Bilinen lizozomal depo hastalıkları içerisinde X'e bağlı geçiş gösteren tek hastalık FH'dir (1).

Fabry hastalığında, alfa galaktozidaz-A'yı kodlayan GLA genindeki mutasyonlar, alfa galaktozidaz-A enziminin kısmen veya tamamen eksikliğine sebep olur. Bu eksiklik, vücudun hemen hemen tüm hücre tiplerinin lizozomlarında Lyso-Gb3 birikmesine yol açar (4). Glikosfingolipidlerin hücre içi birikimi, ilerleyici doku ve uç organ hasarına neden olur. Özellikle böbrek, kalp ve beyin başta olmak üzere hayati öneme sahip organlarda ölümcül komplikasyonlara yol açar (31, 32).

Alfa galaktozidaz-A enzimi, lizozom içerisinde glikosfingolipidleri hidrolize eder (Şekil 1). GLA mutasyonu sonucunda glikosfingolipidler lizozomlarda birikir ve devamında enerji metabolizmasında harabiyete, arteriollerde yıkıma, oksidatif hasara, inflamasyona, otofagozom maturasyonunda defekte, kalp ve böbrek dokularında irreversibl fibrozise, hücresel hasara ve ölüme yol açar (Şekil 2) (33).



Şekil 1. Normal bir lizozom içinde Gb3 hidrolizi



Şekil 2. GLA mutasyonu olan bir lizozomda Gb3 birikimi, hücresel hasar ve ölüm

Klasik Fabry hastalarında ilk semptomlar erken çocukluk döneminde, ortalama 14 yaşında ortaya çıkmaktadır (6, 7). Tedavi almayan hastalarda, ileri yaşlarda hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda öngörülen sağkalımın 20 yıl daha az olduğu tespit edilmiştir (8).

Geçmişte "taşıyıcı" kadınların çoğunun klinik olarak etkilenmediği düşünülürdü, ancak yapılan çalışmalarda FH olan kadınların, organ tutulumu açısından risk altında olduğu ve yaşam kalitesini önemli oranda düşürdüğü, aynı zamanda öngörülen sağkalım zamanının, toplumun geneline kıyasla 15 yıl azaldığı tespit edilmiştir (34).

2.2. Tarihçe

Fabry hastalığına dair ilk bulgular 1898 yılında, Johann Fabry ve William Anderson tarafından tanımlanan cilt bulgularıdır (35). Pompen ve arkadaşları ise 1947 senesinde, bu cilt bulgularının jeneralize bir depo hastalığı ile alakalı olduğunu tespit etmiş ve etkilenen bireylerin incelenen tüm hücrelerinde anormal vakuoller görüldüğünü saptamıştır (36). 1963 yılında, hasta olanların hücrelerinde toplanan maddenin nötral bir glikosfingolipid olduğu saptanmıştır (37). Brady ve arkadaşları 1967 yılında bir adım daha ilerleyerek hastalığın sebebinin, glikosfingolipid metabolizmasında vazifeli galaktozidaz enzim eksikliğini saptamıştır (4). 1980'lerin sonunda ise alfa galaktozidaz-A enziminin gen sekansının tamamını ortaya koymuşlardır (38, 39).

2.3. Epidemiyoloji

Fabry hastalığının dünya çapındaki insidansı 1:40.000 ila 1:117.000 arasındadır (2). Klasik FH, erkeklerde 1:22.000 ila 1:40.000 sıklığında görülmekte (40, 41); atipik (geç başlangıçlı) varyant ise erkeklerde 1:1000 ila 1:3000; kadınlarda 1:6000 ila 1:40.000 sıklığında görülmektedir (40-45). Ancak FH'nin bulgularının spesifik olmamasından dolayı, hasta olan bireylerin bir kısmının tespit edilemediği düşünülmektedir (46). Hastalık ile ilgili oluşan farkındalığın artması ve tarama yöntemlerinin yaygınlaşması ile birlikte prevalansın artması öngörülmektedir (47).

İtalya'da 2006 senesinde yapılan bir araştırmada, yenidoğan bebeklerin alfa galaktozidaz etkinliği ölçülmüş ve erkek bebeklerde 1:3100 sıklığında FH saptanmıştır (40). Geç başlangıçlı FH vakalarının erkeklerde 1:3000 ile 1:7800 aralığında olduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde uygulanan yenidoğan tarama programları ile saptanmıştır (48). Tayvan'da yapılan başka bir çalışmada ise erkek yenidoğanlarda görülme sıklığı 1:1500 gibi yüksek bulunmuştur (41). Şu an bazı ülkelerde FH ile ilgili yenidoğan tarama programları uygulanmakta ve 1:1368 ile 1:8882 aralığında bir prevalans gözlenmektedir (43-45, 49).

Bütün bu veriler; FH'ye, ilerleyen zamanla daha fazla tanı konulduğunu göstermektedir (3).

2.4. Patofizyoloji

Fabry hastalığı, lizozomlardaki alfa galaktozidaz-A enziminin hiç bulunmaması ya da enzim aktivitesindeki azalmadan dolayı, globotriaosilseramid (GL-3) ve galaktozilseramid maddeleri öncelikli olacak şekilde nötral glikosfingolipidlerin intraselüler alanda toplanmasıyla meydana gelir. GL-3'ün lizozomal birikimi öncelikle uterus başlar (50). Bunun dışında dorsal kök gangliyonları, otonom sinir sistemi, nöronal hücreler, glomerüller ve tübüler epitel hücreleri, böbrekteki mezengiyal hücreler, perisitler, vasküler sistemin düz kasları, miyokardiyal hücreler, kalp kapağındaki fibroblastlar, endotelial hücreler gibi birçok hücre tipinde birikme meydana gelir (51). Hücre ve dokularda meydana gelen bu birikim, patolojik düzeyde inflamasyon, fibrozis, vasküler oklüzyon, iskemi ve enfarktüse neden olabilir. Periferik sinirler ve spinal kord dorsal kök ganglionlarında olan birikimin akroparestezi ve diğer ağrılara yol açtığı düşünülmektedir (5). Renal endotel,

podositler ve mezengial hücrelerdeki birikim ise Fabry nefropatisine neden olmaktadır (52). Bir kısım vakalarda yakınmalar oluştuğunda, dokularda irreversibl defektin önceden meydana geldiği görülmüştür (46).

Kesin olmamakla birlikte enzim aktivitesi, FH ile ilişkili komplikasyonların en önemli belirleyicisidir (9, 53). %5-10 kadar rezidü enzim aktivitesi olması, GL-3 birikimini önemli oranda önleyebildiği gösterilmiştir (54).

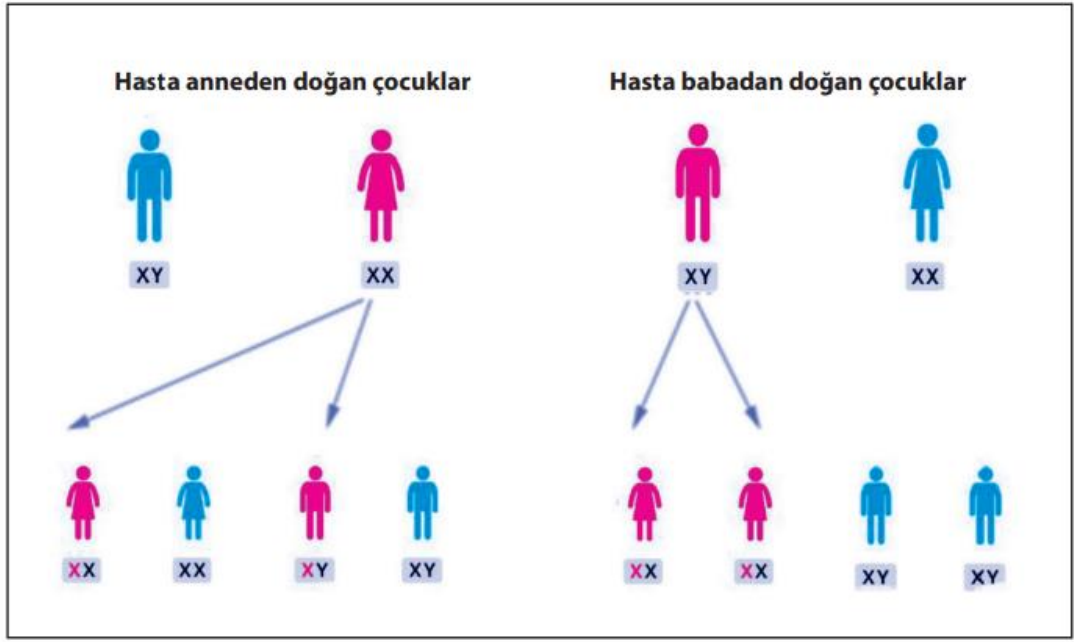
Globotriaosilseramid, kalbin hücresel elemanlarının tamamında birikebilir. Toplam kalp kitlesinin sadece %1-2'sinde birikim olsa bile klinik yakınmaların oluşması, hipertrofi, apopitoz, fibrozis ve nekroz ile biten başka yolakların aktivasyonunu akla getirir (55). Endotelde glikolipid birikmesine sekonder koagülasyon yolağının aktivasyonu ve kalp kaynaklı embolizm, serebrovasküler olaya neden olmaktadır (56).

Nörovasküler tutulum patogenezinde; carotis communis arterin intimasında kalınlaşma, serebrovasküler otoregülasyonda bozukluklar ve posterior serebral dolaşımdaki bozulma önemli rol oynamaktadır (57).

2.5. Genetik

Alfa galaktozidaz-A geni, X kromozomunun uzun dalında Xq22.1 alanı ile kodlanmıştır ve bu gen 92 ila 291 baz çifti uzunluğunda 7 ekson içermektedir. Kodlama alanı 1290 baz çiftinden meydana gelir ve 429 amino asitlik bir polipeptidi kodlar (58).

Fabry hastalığı, X'e bağlı olarak geçiş gösterir ve sahip olunan bu kalıtım, hastalarda önemli klinik bulgulara sebep olur. Erkekler hemizigot ve çoğunlukla, kadınlara kıyasla ağır seyredir. Erkek hastalar FH'nin genetik kalıtımını kız çocuklarına heterozigot şeklinde aktarır; ancak erkek çocuklarına aynı aktarımı sağlayamaz. Kadın hastalar ise, heterozigot gen mutasyonuna sahiptir. Bunun sonucunda genetik varyantlarını çocuklarına %50 oranında aktarırlar (59). Hastalığın genetik geçişi Şekil 3'te gösterilmiştir (60, 61). Heterozigot kadın vakalarda klinik seyir, hiç semptomun olmadığı durumdan klasik FH'ye kadar farklı klinik özellikler şeklindedir. Bu klinik farklılık genellikle, X kromozomunun rastgele inaktivasyonu sonucu görülmektedir (59).



Şekil 3. Hastalığın genetik geçişi

GLA geninde binin üzerinde mutasyon tanımlanmıştır (62). Çoğu akrabasının spesifik veya özel mutasyonları vardır ve de novo mutasyonlar nadirdir (13). FH'de spesifik alfa galaktozidaz-A geni mutasyonundan dolayı semptomların şiddeti farklı olabilir. Genotip ile fenotipi ilişkilendirmek mümkün görülmemektedir. Hastaların birçoğunda istisnai bir mutasyon bulunmaktadır ve benzer mutasyonu olan vakalar arasında bile fenotipik farklılık bulunmaktadır. Bunlara ek olarak, alfa galaktozidaz-A defekti ve diğer genetik, epigenetik ve çevresel değişkenler içindeki etkileşimin, bir hastanın FH komplikasyonları açısından riskini de etkileyebileceği öngörülmüştür. Sıklıkla, alfa galaktozidaz-A aktivitesinin yokluğu ile oluşan mutasyonlar, klasik FH fenotipine sebep olurken; azalmış alfa galaktozidaz-A aktivitesi geç başlangıçlı (atipik) FH fenotipine sebep olur (63).

2.6. Sınıflama

Fabry hastalığı, hastanın klinik durumu ve enzim düzeyine göre 3 ana grupta sınıflandırılır (1):

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

- Kardiyak varyant

- Renal varyant

Klasik FH grubu üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışma grubundaki vakalarda alfa galaktozidaz-A enzim aktivitesi %1 seviyelerinin altında bulunmaktadır. Bu vakalar çocukluk döneminde ağrı, vücut ısısı artışı, terlemede azalma, egzersizi tolere edememe gibi özellikli olmayan bulgular verir. Bu hastalarda yetişkinlik dönemine kadar organ harabiyeti oluşmaktadır (1). Heterozigot kadın vakalarda X inaktivasyonundan dolayı enzim aktivitesi %0 ile %100 aralığında değişim göstermektedir (1). Atipik varyantlı vakalarda ise enzim aktivitesinin %1-30 aralığında olduğu öngörülmektedir (64). Bu vakalarda bulgular ilerleyen yaşlarda, 40 yaş dolaylarında, görülmektedir (1). 2016 yılında yayınlanmış olan bir araştırmada; klasik tip Fabry hastalığı olan erkeklerde; klasik olmayan hastalığa göre erkekler ve her iki fenotipte olan kadınlara göre daha düşük glomerüler filtrasyon hızı, daha fazla sol ventrikül kütlesi, serum GL-3 düzeyi ve klinik bulgu saptanmıştır (53).

2.7. Klinik Bulgular

Fabry hastalığının klinik bulgusu çok değişkendir. Klasik FH tanısı alan erkeklerin yaklaşık %80'inde yaşamın beşinci dekatına kadar nörolojik, dermatolojik, renal ve kardiyak belirtiler ortaya çıkmaktadır (2). Atipik (geç başlangıçlı) varyantı olan erkekler ise yaşamın ilerleyen dönemlerinde kardiyomegali, proteinüri veya inme için tetkik edilirken tanı almaktadır (13, 53, 65). FH'de sık görülen semptomlar Tablo 2'de gösterilmiştir (10).

Tablo 2. Çocuklarda Fabry hastalığının literatüre göre belirti ve semptomları

Ağrı	Ellerde veya ayaklarda dizestezi / epizodik yanma krizi
Azalmış terleme	Hipohidrozu veya anhidrozu (yeterince terlememek)
Kornea bulguları	Kornea verticillata
Gastrointestinal semptomlar	Bulantı, kusma, spesifik olmayan karın ağrısı, kabızlık, ishal
İşitme sorunları	İşitme kaybı, kulak çınlaması ve vertigo
Anjiyokeratomlar	
Renal bulgular	Hiperfiltrasyon, patolojik albüminüri, proteinüri
Kardiyak bulgular	İletim anormallikleri, kapak disfonksiyonu, aritmiler

2.7.1. Klasik Fabry hastalığı

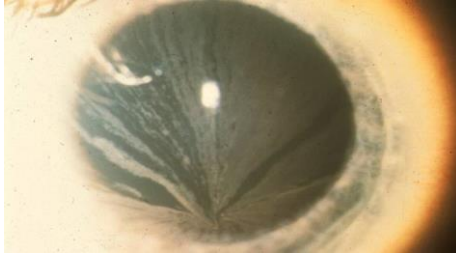
Klasik Fabry hastalığı, FH'nin ağır formudur ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Fakat heterozigot kadınlarda da, klasik FH'yi düşündüren ağır bulgular olabilir (66). Klasik FH tanısı konulan erkek hastalarda, alfa galaktozidaz-A enzim aktivitesi minimaldir ya da tamamen yoktur (1).

Semptomlar genellikle erkeklerde ortalama 6 yaşında, kızlarda ise 7-8 yaşında ortaya çıkmaktadır (14, 67). Ailede bilinen FH öyküsü olmayan hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada semptomların başlama yaşı daha yüksek saptanmıştır (2). El ve ayaklarda karıncalanma, anjiokeratomlar, sıcaklığa karşı duyarlılık, sindirim sistemi bulguları, halsizlik, egzersiz toleransının azalması, hastalık ile ilgili ilk karşılaşılan belirtilerendir. Proteinüri daha küçük yaşlarda ortaya çıkmasına rağmen böbrek yetmezliği 30 ila 50 yaşları arasında görülmektedir (9). Hastalığın geç bulgularından olan LVH, kronik böbrek hastalığı ve inme, FH'nin en sık ölüm nedenlerindedir (10).

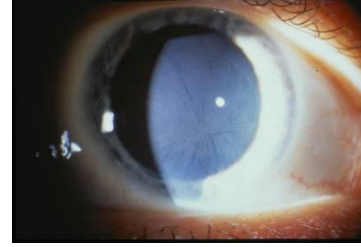
Akroparestezi, FH olan çocuklarda en önemli semptomlardan biridir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (68). Ağrı genellikle çocukluk veya erken ergenlik döneminde başlar. Yapılan bir çalışmada, ağrının başlangıç yaşı erkeklerde ortalama 10.1 yıl (8) ve heterozigot kızlarda ortalama 15 yıl (34) olarak bildirilmiş olmasına rağmen, başka bir çalışmada ise ağrının başlangıcı erkeklerde 7 yıl ve kızlarda 9 yıl olarak bildirilmiştir (14). Fabry hastalarının %72,3'ünde nöropatik ağrı olduğu saptanmıştır (14, 51, 69). Akroparestezi, periferik sinirlere giden damarlarda glikosfingolipid depolanmasından kaynaklanır. Bu ağrılar dakikalar ile günler arasında değişmekle birlikte ısı artışı, anksiyete, hastalık, halsizlik ve spor gibi çevresel etkenlerce de tetiklenebilir. Akroparestezi; Fabry krizleri (epizodik krizler) ve kronik ağrı şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Özgün şekilde el ve ayaklarda distalden proksimale doğru ilerleyen karıncalanma, ağrı ve yanma ile karakterizedir (8, 67). Bu ağrıya; şişlik, kızarıklık ve hassasiyet genellikle eşlik etmez (46). Artan yaş ile birlikte krizlerin sıklığı azalmaktadır (70, 71).

Fabry hastalığı için karakteristik bir bulgu olan ve hemizigot erkek, heterozigot kadında erken dönemde görülen kornea vertisillata (72, 73) (Şekil 4), kadınlarda %77, erkeklerde %73 oranında görülür (73). FH'de anterior ve posterior subkapsüler katarakt (Fabry kataraktı) oluşabilir. FH'de görülen başka göz bulguları; konjonktival

ve retinal damarların tortuyositesi ve anevrizmal dilatasyondur (74). Genel olarak, FH'nin göz bulguları görmeye herhangi bir defekte sebebiyet vermez ve genel olarak yavaş ilerler.



A.



B.

Şekil 4. Kornea vertisillata*

* Korneal opaklık fotoğrafları, Carolinas Retina Enstitüsü'nden Nasi Samiy'in izniyle

Fabry hastalığının erken bulgularından olan anjiokeratomlar, vakaların % 70'inden fazlasında bulunur ve başlangıç yaşı ortalama olarak 17 yıldır (75). Koyu kırmızı ve mavi-siyah damarsal genişlemeler şeklinde görülen anjiokeratomlar, tek başına ya da grup halinde olabilir (Şekil 5). Bu damarsal patolojiler deri ile aynı düzeyde ya da daha kabarıklık şeklinde görülebilir. Basmakla solmazlar. Daha büyük patolojilerde hiperkeratoz görülebilir. Lezyonlar dizler ile umbilikus arasında, kalçalarda, anüste, sırtta, peniste, skrotumda bilateral simetrik olabilmektedir. Bunlara ek olarak oral mukoza, konjonktiva ve geri kalan mukozalarda da tutulum olabilir. Bu patolojilerin sayısı ve büyüklüğü yaş ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Anjiokeratom ile hastalığın sistemik belirtilerinin şiddeti doğru orantılıdır (76).



A.



B.*

Şekil 5. Anjiokeratom

*BMC Neurology'nin izniyle çoğaltılmıştır: <https://bmeneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-11-61> © Burlina ve diğerleri; lisans sahibi BioMed Central Ltd. 2011

Hipohidrozo/anhidrozo, Fabry hastalarının %50 ila %70'inde, genellikle dördüncü dekatta görülen, polinöropati ve ter bezi infiltrasyonundan kaynaklanan terleme anormallikleridir (77). Bu belirtiler ısı ve egzersiz intoleransına neden olabilir, akroparesteziye yatkınlığı artırır.

İşitme kaybı, FH'de sık görülen semptomlardan biridir. Tipik olarak erkeklerde kadınlara göre daha sık ve şiddetli seyretmektedir (78). İşitme kaybı, sensörinöral tipte olmakla birlikte, tinnitus da eşlik edebilmektedir (46).

Fabry hastalığı olan kişilerin %55'inde renal tutulum olur. Erkeklerde daha yaygın olan böbrek tutulumunun ilk belirtisi erken çocukluk döneminde başlayan albüminüridir (79). Renal tutulumu olan çoğu hastada 20-30'lu yaşlarda proteinüri gelişmiştir (80). İdrarda protein atılımının miktarı, böbrek hastalığının ilerlemesi yönünden önemli bir prognostik etkidir (81). Yüksek miktarda proteinüri tespit edilen vakalarda daha hızlı böbrek fonksiyon kaybı saptanmaktadır (82). Böbrek hastalığının ilk belirtileri ikinci dekatta başlamakta ve beşinci dekatta vakaların yaklaşık %50'sinde son dönem renal yetmezlik oluşmaktadır (80). Böbrek hastalığı olan Fabry hastalarında erken dönemde uygulanan ERT'nin, ileri dönemde uygulanan tedaviye kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır (83). Böbrek yetmezliği tedavisi, genel tedavi yaklaşımı ile benzer olup tanı konulan hastalar diyaliz ve böbrek nakline yönlendirilmektedir.

Fabry hastalığının kardiyak tutulumunda; konsantrik LVH, miyokardiyal fibrozis, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kapak yetmezliği ve iletim bozuklukları görülmektedir. Kardiyak tutulumun en erken bulguları, sol ventrikül dilatasyonu ve iletim bozukluklarıdır. LVH, hipertrofik kardiyomiyopatiye benzer ve sıklıkla interventriküler septumun hipertrofisi ile ilişkilidir. LVH progresiftir ve erkeklerde kadınlara nazaran daha erken görülmektedir (84). Klasik FH'de erkek vakaların %80'inden fazlasında kardiyak bulgular görülürken ortalama görülme yaşı 42 yıldır. Ayrıca kontrolsüz hipertansiyon (85), göğüs ağrısı, nefes darlığı ve çarpıntı gibi semptomlar da görülebilmektedir (86). Kalp hastalığı olan Fabry hastalarının tedavisi, FH olmayan bireylerin tedavisi ile benzerlik göstermektedir. Hipertrofik

kardiyomiyopati saptanan vakalarda ERT'nin sol ventriküler kütleği azalttığı gösterilmiş fakat klinik faydasının tespit edilebilmesi adına daha fazla araştırma yapılmalıdır (83, 87).

Serebrovasküler tutulum, Fabry hastalarında geçici iskemik atak, konvulziyonlar, tromboz, baziller arter anevrizması, serebral kanama, hemipleji, hemianestezi ve afazi şeklinde ortaya çıkmaktadır (88). FH olan erkeklerde inme sıklığı 25-44 yaş arasında genel popülasyona kıyasla 12 kat daha fazlayken, 18 yaş üstü kadınlarda ise 10 kat daha fazladır (46). Fabry hastaları, enzim tedavisi olsa bile inme ve geçici iskemik ataklar sıklıkla görülmektedir (89).

Gastrointestinal sistem tutulumunun yıllardır FH'nin ilk ve tek belirtisi olabileceği bilinmektedir (48, 90). 2015 yılında yapılan erken çocukluk (≤ 5 yaş) raporlarının bir incelemesinde, 1.0-4.1 yaş arası 6 çocukta gastrointestinal semptomlar bildirdiği gösterilmiştir (48). Gastrointestinal tutulumun klinik önemi, 1989'da, 'anjyokeratoma corporis diffusum semptomları gösteren anoreksiya, kilo kaybı ve diyare' olan bir hastanın raporuyla ortaya çıktı (91). Aynı yıl, Argoff ve arkadaşları, Fabry hastalığı ve gastrointestinal semptomları olan yedi hastadan beşinde gecikmiş mide boşalması gösterdi (92). MacDermot ve arkadaşları ise, Fabry hastalığı olan hastalarda klinik gastrointestinal semptomların tanımını, klinik tabloya tekrarlayan karın ağrısı, kusma ve mide bulantısını ekleyerek tamamladı (8). FH'de gastrointestinal tutulum; bağırsak dismotilitesi, otonomik disfonksiyon, vaskülopati ve miyopatiden kaynaklanmaktadır (93). Fabry hastalarında gastrointestinal şikâyetlerin görülme sıklığı %52'dir. Kadın hastaların %54'ünde, erkek hastaların ise %49'unda gastrointestinal semptomlar ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda ise yetişkinlere göre daha sık gastrointestinal semptom görülmektedir (%61'e %50) (7). MacDermot ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı çalışmada, Fabry hastalığı olan hasta kohortlarında gastrointestinal semptomların prevalansının %70'e varan oranlarda olduğunu göstermektedir. Bildirilen semptomlar arasında karın krampları, bulantı, kusma, ishal ve kabızlık yer almaktadır (94). Gastrointestinal semptomlar erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Fabry kayıt verileri, erkeklerin yaklaşık %23'ünde (ortalama 5 yaş) ve kızların yaklaşık %11'inde (ortalama 9 yaş) spesifik olmayan gastrointestinal şikâyetlerin ilk başvuru nedeni olduğunu göstermektedir (14). Pensabene ve arkadaşlarının 50 hasta üzerinde yaptığı bir

çalışmada ise gastrointestinal semptomların ortalama başlangıç yaşı 10 yıl olarak bulunmuştur (22).

Spesifik olmayan gastrointestinal semptomlar için çok sayıda ayırıcı tanı vardır ve hem Fabry hastalarında hem de henüz teşhis edilmemiş hastalarda gastrointestinal semptomların yanlış teşhis edilme olasılığı oldukça yüksektir. Fabry hastalarında tanısız hataları değerlendiren bir çalışmada, başlangıçta karın ağrısı ile başvuran FH olan 10 hastaya farklı tanı konulmuş olup buna göre tedavi verilmiştir (95). Kesitsel popülasyon çalışmaları, semptomların ilk ortaya çıkışından itibaren tanıda 10-19 yıllık bir gecikme olduğunu ve ortalama 28 yaşında tanı aldığını göstermiştir (96). Mehta ve arkadaşlarının 366 hasta üzerine yaptığı bir çalışmada, semptomların başlaması ile Fabry tanısı arasındaki gecikme erkeklerde 13.7 yıl, kadınlarda ise 16.3 yıl olarak bildirilmiştir (2).

Fabry hastalığında sık görülen GİS'e ait şikâyetler; karın ağrısı, ishal, şişkinlik, erken doyma, kabızlık, bulantı ve kusmadır. Fakat bu şikâyetler sıklıkla göz ardı edilmektedir. FH'de en yaygın şikâyet ve sıklıkla ilk gastrointestinal semptom karın ağrısıdır. Karın ağrısı, genel olarak bildirilen GİS semptomlarının yaklaşık üçte birinde ve çocukların yaklaşık yarısında ortaya çıkmaktadır (7). Hoffmann ve arkadaşlarının 342 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, karın ağrısının görülme sıklığı %32,5 olarak bulunmuştur. Kadın ve erkek hastalar arasında prevalans açısından fark bulunmamıştır. Çocuklardaki karın ağrısı, yetişkinlere göre daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir (%49'a %28) (7). Karın ağrısı ortalama 14 yaşında başlamakta ve sıklıkla yemek ve stres ile artmaktadır. Pediatrik hastalarla yapılan araştırmalarda; karın ağrısı, en sık görülen gastrointestinal semptom olarak bildirilmektedir (erkekler: %27-44; kızlar: %17-27) (14, 67, 97). Karın ağrısının başlangıç yaşı, erkeklerde kızlardan daha erken ortaya çıkmaktadır (14, 67).

İshal %20 ile FH'de ikinci en sık görülen şikâyettir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (%26'ya %17). Karın ağrısında olduğu gibi çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir (%25,4'e %19,2) (7). İshal ortalama 15 yaşlarında başlar ve hastaların dışkılarında kan veya mukus bulunmaz. Kabızlık, hastaların yaklaşık %13'ünde görülmektedir. Kabızlık şikâyeti 17 yaşlarında başlar. Yetişkinler ve

çocuklarda benzer oranda görülmektedir. İshalin aksine, kabızlık kadın hastalarda daha siktir (%17'ye %9) (7).

Fabry hastalarında bulantının görölme sıklığı %12'dir. Çocuklarda yetişkinlere kıyasla daha sık görülmektedir (%15,5'e %11,4). Kusma, Fabry hastalarında daha az sıklıkta karşımıza çıkmasına rağmen (%6,7) çocuklarda yetişkinlere göre daha yaygındır. Bulantı ve kusmanın başlangıç yaşı yaklaşık 12.5 yıldır (7).

Gastrointestinal sistem şikâyetleri olan ve olmayan çocuklar arasında beden kitle indeksi açısından anlamlı fark görülmemektedir (7). FH'de, besinlerin emilim bozukluğu nedeniyle kilo alımında azalma meydana gelebilir (8, 93).

Bazı hastalarda nadir de olsa perforasyon, yalancı obstrüksiyon, fistüller ve bağırsak iskemisine yol açan jejunal divertiküloz gibi cerrahi müdahale gerektiren komplikasyonlar karşımıza çıkabilmektedir (90, 93).

Fabry hastalığı olan hastalarda gastrointestinal semptomların en sık gözlenen kombinasyonu, %14,3 oran ile karın ağrısı ve ishaldir (7).

Bazı olgularda kronik bronşit, wheezing ve nefes darlığı şeklinde akciğer bulguları gözlenebilir. Bu vakalarda solunum fonksiyon testleri genellikle obstrüktif tipte görülmektedir. Buna rağmen bazı erkek vakalarda restriktif ve obstrüktif tipte solunum fonksiyon testi bulguları görülebilmektedir (98).

Fabry hastalığı tanısı alan hastaların psikiyatrik bulguları içerisinde; depresyon, anksiyete, kronik yorgunluk yer almaktadır (99).

Fabry hastalığı, bu semptom ve bulgular dışında osteopeni, osteoporoz ve spontan kırıklara neden olabilir (100). Ayrıca hipotiroidi (101), lenfödem (102, 103), azospermi (104), priapizm (105, 106) görülebilir. Kulak memesinde belirginleşme, periorbital dolgunluk, bülböz burun, dudakların kalınlaşması dahil dismorfik yüz özellikleri belirtisede bu yüz özellikleri, rezidüel alfa galaktozidaz-A aktivitesi bulunan erkek ya da kadınlarda görülmemektedir (107).

2.7.2. Heterozigot (taşıyıcı) kadınlar

GLA geninde mutasyonu olan kadın hastalar asemptomatik taşıyıcılar şeklinde tanımlanır. Buna rağmen yapılan araştırmalar bu hastaların da asemptomatik hastalıktan klasik FH belirtilerine değin farklı genişlikte hastalık tablosu

oluşturabileceğini belirtmiştir. Tanımlanan mevcut olayın sorumlusu olarak X kromozomu inaktivasyonu gösterilmektedir (108).

Kadın hastalardaki klinik bulguların başlangıcı, erkeklerdeki klinik bulgulara benzemektedir. Fakat herhangi bir yaşta saptanan bulgu ve semptomların görülme sıklığı kadın hastalarda daha düşüktür (109).

2.7.3. Atipik (geç başlangıçlı) Fabry hastalığı

Atipik varyantlar FH'nin klinik bulgularını yaşamın ilerleyen dönemine kadar belli etmeyebilir. Bu vakalarda enzim aktivitesi az da olsa (%2–30) muhafaza edilmiştir. Sıklıkla arteriollerde GL-3 yığılması görülmez ve vakaların çoğunda FH'nin klasik belirtileri bulunmaz (65). Atipik varyant bulunan Fabry hastalarında çoğunlukla sadece bir organ ya da sistem tutulumu hakimdir. En sık kardiyak sistem tutulmaktadır. Bunlara ek olarak merkezi sinir sistemi ve böbrek tutulumu da olabilmektedir. Geç başlangıçlı FH, genellikle açıklanamayan LVH, renal yetmezlik, kalp yetmezliği, proteinüri, aritmi veya kriptojenik inmenin yorumlanması esnasında tesadüfi şekilde tanı alır.

2.7.3.1. Kardiyak Varyant

Fabry hastalığının en sık rastlanan geç başlangıçlı varyantı kardiyak varyanttır. Düşük alfa galaktozidaz-A aktivitesine en hassas organ kalptir. Bu hastalar sıklıkla hayatlarının büyük bir döneminde asemptomatiktir ancak beşinci ve sekizinci dekat arasında LVH, hipertrofik kardiyomiyopati, iletim defektleri (kısa PR aralığı) ve aritmiler (sinüs bradikardisi) gibi bulgular ortaya çıkabilir (110-112). Her ne kadar bu varyantın seyrek görüldüğü düşünülse de literatürde konu ile ilgili yapılan araştırmalar, sebebi bilinmeyen hipertrofik kardiyomiyopati olgularının %4'ünde bu varyantın sebep olabileceğini saptamıştır (111, 113). Bu vakalarda hafif ile orta derecede proteinüri olabilmektedir. Böbrek tutulumu, podositlerdeki glikosfingolipid yığılması neticesinde meydana gelen proteinüri şeklinde görülebilir (114). İlerleyen dönemlerde böbrek yetmezliğine neden olabilir (65).

2.7.3.2. Renal Varyant

İlk kez 2003 senesinde Nakao ve arkadaşlarının 514 hasta ile yapmış olduğu bir çalışmada renal varyant tanımlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı

öncesinde kronik glomerülonefrit tanısı almıştır ve bu tanı yanlıştır. Bunlardan altısında (%1,2) plazma ve lökositlerde düşük alfa galaktozidaz-A enzim aktivitesi ve alfa galaktozidaz-A geninde bir mutasyon tespit edilmiştir (115). Bu hastaların böbrek biyopsileri yeniden değerlendirildiğinde, glomerüler kapiller endotel hücrelerinde ve podositlerde glikosfingolipid birikimi olduğu görüldü. E66Q mutasyonu saptanan Çinli bir ailede yapılan soyağacı incelemesinde, etkilenenlerin bazılarında LVH olsa da, bu mutasyon aslında böbrek varyantı mutasyonu olarak tanımlanmıştır (116). Çalışmanın sonucunda, renal varyanta sahip hastalarda klasik FH'nin erken dönem bulgularının görülmeyebileceği ve renal varyantlı vakaların yanlış tanı alabileceği görülmüştür. Bundan dolayı, böbrekte oluşan patolojinin etyolojisi teyit edilmemiş hemodiyaliz vakaları ile böbrek transplantasyonu yapılan vakaların FH yönünden incelenmesi önerilmiştir.

Renal varyantlı nadir vakalarda ilerleyen zamanlarda kardiyak tutulum olmuştur. Bu nedenle, renal varyantlı hastaların kliniğinin sadece böbrek tutulumu ile seyredeceği düşünülmemelidir.

2.8. Gastrointestinal Tutulum Patofizyolojisi

Fabry hastalığının gastrointestinal semptomlarının ortaya çıkmasında birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler; GL-3 birikimine bağlı doku inflamasyonu, bağırsak motilitesinden sorumlu otonom sinir sisteminin disfonksiyonu ve vaskülopati nedeniyle etkilenen GİS dolaşımıdır (117, 118). Bu patolojik süreçler, bağırsak motilitesinde artış, peristaltizmde azalma, bağırsak stazı, bakteriyel aşırı çoğalma, emilim bozukluğu, pankreas yetmezliği, gastroparezi, iskemik veya nöropatik hasara yol açar (117, 118).

Karın ağrısı, FH'de en sık görülen semptomlardan biridir. GL-3 birikimi sonucunda küçük kan damarlarında vaskülopati, abdominal ve mezenterik damarlarda ise iskemik değişikliklere yol açarak karın ağrısına neden olur (118).

Fabry hastalığında ishalin bir sebebi, villuslardaki GL-3 birikimidir. Bu birikim inflamasyona, villus aktivitesinin azalmasına ve sonuçta malabsorbsiyona yol açar. İshalin bir diğer nedeni ise pankreas yetmezliğidir. Pankreastaki parasempatik disfonksiyon, yağlı yemek alımını takiben ishale neden olabilir (119).

Bin dokuz yüz seksen iki senesinde yapılan bir çalışmada, bir Fabry hastasında incelenen jejunal aspiratta, bakteriyel aşırı çoğalma sonucunda kronik ishal, emilim bozukluğu ve divertikül oluşumuna yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (120). Divertikül oluşumundaki diğer bir mekanizma ise dismotiliteye bağlı intraluminal basıncın artmasıdır (90, 120-122).

Mezenterik vasküler endotelde, Meissner's ve Auerbach's pleksusu ve düz kas hücrelerindeki GL-3 birikimi; endotel disfonksiyonu, vaskülopati, nöropati, miyopati ve bağırsak dismotilitesine, buna bağlı gecikmiş mide boşalması ve erken doymaya yol açmaktadır (34, 93).

Fabry hastalığında görülen otonomik küçük lif hasarı diyabetik nöropatidekine benzerdir, bu nedenle Fabry hastalarında bulunan GİS semptomlarının diyabette görülen gastropatiye benzer bir mekanizmaya sahip olduğu düşünülmektedir (93).

Nöronal disfonksiyon, bağırsak duvarının zayıflamasına neden olur. Bu durum, enfeksiyon ve perforasyon riskini artırır (90).

Fabry hastalığında GL-3, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde birikerek metabolik ve proinflamatuvar değişikliklere neden olur (118). Bu birikim, hücresel sinyal yollarını değiştirerek düz kas hücre hipertrofisine, miyopatiye ve ekstraselüler matriks proliferasyonuna sebep olur (123, 124). Bunun sonucunda intraluminal kalınlaşma ve buna bağlı kan akışında azalma, iskemi, enfarktüs ve organ hasarına neden olur (122). Abdominal ve mezenterik damarlar üzerindeki bu iskemik etkinin, birçok gastrointestinal semptomun kaynağı olduğu düşünülmektedir.

Kolonoskopi ve endoskopi, mukozal hasar veya inflamasyon belirtilerini araştırmak için kullanılabilir, ancak bunlar makroskopik olarak normaldir. Işık mikroskobu altında incelenen bağırsak biyopsilerinde villöz yapı ve yüzey epiteli normal görünecektir, ancak GL-3 birikimi ile genişlemiş ve vakuollü nöronlar gösterilebilir (120, 121). Düz kas ve ganglion hücrelerinin lizozomlarında biriken GL-3, elektron mikroskobunda, 'zebra benzeri' cisimler şeklinde görülür (125). FH'de görülen gastrointestinal bulgular Tablo 3'te (126) gösterilmiştir.

Tablo 3. Fabry hastalığı olan hastalarda bildirilen gastrointestinal bulgular

Mide	Gecikmiş mide boşalması Gastrokolik refleks kaybı Kusma
İnce bağırsak	Bakteriyel aşırı çoğalma Kalınlaşmış bağırsak duvarları Dilatasyon, perforasyon, divertikül Meissner pleksusunda vakuollü otonom gangliyonlu otonom nöropati
Kalın bağırsak	Haustra kaybı Peristaltik hareketlerde azalma Meissner pleksusunda vakuollü otonom gangliyonlu otonom nöropati

Bugüne kadar bildirilen bağırsak motilitesi üzerine yapılan çalışmalar, peristaltizmde azalma ve spastik kasılmaların olduğunu göstermektedir. Bazı özofagus manometri çalışmaları, bu anormalliklerin özofagus proksimalinde meydana gelebileceğini göstermiştir (127). Fakat çoğu rapor, bu spastik kasılmaların ince bağırsakta da olduğunu göstermektedir (120, 128).

2.9. Tanı

Fabry hastalığının klinik ya da laboratuvar bulguları ile özgeçmişinde pozitiflik saptanan kişilerde FH'den şüphelenilmelidir. Tanı, biyokimyasal ve genetik testlerle doğrulanmalıdır.

Fabry hastalığı şüphesi olan hastalarda aşağıdaki değerlendirmeler yapılmalıdır:

- Ekstremitelerde ağrı veya yanma atakları (akroparestezi)
- Cilt lezyonları (anjyokeratomlar)
- Terlemede azalma/terleyememe (hipo/anhidroz)
- Karakteristik kornea ve lentiküler opasiteler
- Karın ağrısı, bulantı, sebebi bilinmeyen ishal, irritabl barsak sendromu ile uyumlu herhangi bir semptomu olan genç erişkinler
- Sebebi bilinmeyen LVH veya aritmisi olan genç erişkinler
- Herhangi bir yaşta sebebi bilinmeyen inme öyküsü
- Kronik böbrek hastalığı ve/veya sebebi bilinmeyen proteinüri
- Tesadüfen farkedilen çoklu renal sinüs ve/veya renal pelvis kistleri

Fabry hastalığının klinik bulguları spesifik olmaması nedeniyle, kesin ve doğru tanı çoğunlukla gecikmektedir (32). Sebebi bilinmeyen proteinüri, renal yetmezlik, kardiyomiyopati, inme, işitme kaybı ve ağrı atakları gibi bulgular Fabry hastalığını tetikleyebilmektedir (46). Erkeklerde FH'den kuşkulandıktan sonra bakılan plazma veya periferik lökosit alfa galaktozidaz-A enzim aktivitesinin çok düşük olması veya hiç olmaması; tanı için pozitif yönde belirteçlerdir (13). Kadınlarda X inaktivasyonu sebebiyle, enzim aktivitesi %0-100 aralığında farklılık gösterdiği için, alfa galaktozidaz-A gen dizilemesi görülmelidir (1, 13).

Fabry hastalarının plazma ve idrarında GL-3 ve Lyso-Gb3 görülebilmektedir. Bu biyomarkerlar tanıyı teyit etmede ve ERT'nin etkinliğini takip etmede yardımcı olabilir (129, 130).

Bir kişi FH tanısı aldığıında, muhtemel başka hastaların ve taşıyıcıların bulunmasına yönelik aile taraması yapılmalıdır. Herhangi bir aile üyesi, özellikle erkekler, 50 yaşından önce felç, kardiyak aritmi, kardiyak iletim sorunları veya böbrek yetmezliği nedeniyle öldüyse FH düşünülmelidir.

2.10. Tedavi

Fabry hastalığının yönetimi; yaşam tarzı değişiklikleri, semptomatik tedavi ve ERT'nin olduğu multidisipliner yaklaşım ile yapılmalıdır.

Fabry hastalığının özgün bir tedavisi olması nedeniyle; komplikasyonların önlenmesi adına, erken tanı konulması çok mühim bir durum haline gelmiştir (46). Tedavi yaklaşımı Tablo 4 (10) ve Tablo 5'te (118) gösterilmiştir.

Tablo 4. Fabry hastalığı olan çocuklarda semptomların tedavisi

Altta yatan hastalık	ERT
Ağrı	ERT, antiepileptikler, trisiklik antidepresanlar ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri
Patolojik proteinüri	ERT, ACEİ ve ARB
İşitme kaybı	İşitme cihazları, koklear implant
Kardiyovasküler hastalık	Sağlıklı beslenme, sigaradan kaçınma veya sigarayı bırakma, gerekirse statinler kullanarak dislipidemi ve kan basıncının yönetimi
Gastrointestinal şikâyetler	ERT, diyet kısıtlamaları, küçük öğünler
Psikolojik problemler	Psikolojik destek

Tablo 5. Fabry hastalığında gastrointestinal semptomlar için farmakolojik tedaviler

Semptom	Etyoloji	Tedavi
Diyare	Bakteriyel aşırı çoğalma	Rifaksimın, probiyotik, tetrasiklin
	Malabsorbsiyon	Diyet değişiklikleri
	Pankreatit	Pankreatik enzim yerine koyma tedavisi
Karın ağrısı	Nöropatik	Amitriptilin, karbamazepin, pregabalin, gabapentin
	Gastrit	Proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokörü
Erken doyma, bulantı	Gastroparezi	Metoklopramid, eritromisin, ondansetron

2.10.1. Semptomatik tedavi

Nöropatik ağrıya sahip vakalarda ağrı ataklarını tetikleyen olaylardan uzak durulması gerektiği belirtilmelidir. Bu ağrıların tedavisinde analjezikler uygulanmaktadır. Karbamazepin, gabapentin, pregabalin, fenitoin kullanılan ilaçlardır. Fakat nonsteroid antiinflatuar ilaçlar genellikle etkisizken, narkotik analjeziklerin kullanılması da önerilmemektedir (131).

Gastroparezide metoklopramid kullanılırken, dispepsi şikâyeti bulunan vakalarda da H2 reseptör blokerleri verilmektedir (118).

Bakteriyel staz için tetrasiklin ve ishalleri hastalarda hiperaktif kasılmaları azaltmak için loperamide kullanılabilir (118).

Lazer tedavileri, FH’de saptanan anjiokeratomların tedavisinde olumlu yanıt vermemiştir ve yeni patoloji oluşumunu önlememiştir (132).

İşitme kaybı seviyesine uygun vakalarda işitme cihazları ya da kohlear implant uygulanabilir. Vertigo ile bağlantılı bulantı şikâyeti bulunan vakalarda, trimetobenzamid veya proklorperazin önerilmektedir (131).

Proteinüri ile seyreden Fabry hastalarında ACEİ veya ARB fayda sağlamaktadır. Buna karşın bazı çalışmalar da ERT’nin tek başına proteinüriyi kontrol altına almakta yeterli olmadığını göstermiştir (89).

İnme riskini minimize etmek için profilaktik aspirin, bunu tolere edemeyen vakalarda ise klopidogrel önerilmektedir. Geçici iskemik atak ve inme geçmişi bulunan

vakalarda klopidogrel ve aspirin birlikte kullanılabilir ve buna rağmen inme geçiren vakalarda varfarin başlanması vurgulanmaktadır (131).

Hipertansiyon ve dislipidemi dahil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolü önemlidir. ACEİ ve ARB, kalp yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda da kullanılabilir. Bu hastalarda kardiyak pacemaker implantasyonu da tedavi için diğer bir seçenektir (133). İleri konjestif kalp yetmezliği olan vakalarda kalp transplantasyonu yapılabilmektedir (134).

2.10.2. Enzim replasman tedavisi

Enzim replasman tedavisi, Fabry hastalığı için en etkin tedavidir. ERT'den önce FH için tedavi, özgün olmayan palyatif tedaviydi. Öncelikle 2001 senesinde rekombinant alfa galaktozidaz-A enzimi ile ERT uygulanmıştır. Rekombinant alfa galaktozidaz-A enziminin iki farklı versiyonu yapılmıştır. Bunlar; kültürlenmiş insan derisi fibroblastlarından yapılan agalsidaz alfa ve bir Çin hamsterının over hücrelerinde üretilen agalsidaz betadır. Her iki protein ile alakalı yapılan araştırmalar; biyokimyasal, yapısal ve fonksiyonel olarak benzer olduklarını göstermektedir (11).

Fabry hastalarında ERT'nin renal ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşmede, ağrı ataklarında seyrelmede, işitme kaybında azalmada, sindirim sistemi bulgularında düzelmede ve derideki birikmede azalmada etkili olduğu saptanmıştır (135-137).

Enzim replasman tedavisinin başlanması için farklı öneriler sunulmaktadır. Ancak, genel kabul gören düşünce aşağıda belirtilen hastalarda ERT'ye başlanması yönündedir (138):

- 1- Semptomlarına bakılmaksızın FH tanısı alan bütün hemizigot erkekler
- 2- Fabry hastalığının klinik bulguları olan kadın taşıyıcılar
- 3- Atipik varyanta sahip erkekler

Bunlara ek olarak, kadınlarda renal biyopside azımsanmayacak seviyede GL-3 birikimi bulunursa, hastada semptom görülme bile ERT uygulanması önerilmektedir (138).

Avrupa'da alfa galaktozidaz-A enziminin agalsidaz alfa ve agalsidaz beta olarak 2 preparatı bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise yalnızca agalsidaz beta,

FDA tarafından onay almıştır (46). Fakat yapılan araştırmalarda, iki preparat arasında fonksiyonel olarak bir farklılık saptanmamıştır (135).

Enzim replasman tedavisinin her iki formu da ömür boyu süren tedavilerdir ve iki haftada bir intravenöz infüzyonla uygulanır. Agalsidaz alfa, 7 yaş ve üstü çocuklar ve ergenler için 0,2 mg/kg dozunda, Agalsidaz beta ise 1,0 mg/kg dozunda 8 yaş ve üzeri çocuklar ve ergenler için onaylanmıştır. Mümkünse doz azaltımı yapılmaz. Yapılan bir çalışmada doz azaltımı yapılan hastalarda GL-3 klirensinin korunmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle, düşük dozun tüm hastalarda yeterli olmayacağı düşünülmüştür (139).

Enzim replasman tedavisinin en sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonları ve agalsidaz alfa veya agalsidaz beta'ya karşı antikor gelişmesidir. Sistemik allerjik reaksiyonlar daha nadir olarak görülür (32).

Yapılan araştırmalarda, hastalığın erken evrelerinde başlanan ERT'nin hastalara büyük oranda fayda sağladığı kanıtlanmıştır (46).

2.10.3 Şaperon tedavisi

Farmakolojik şaperon migalastat, 2016'da Avrupa Birliği'nde ve 2018'de Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır. Migalastat, oral yoldan uygulanabilen küçük moleküllü bir şaperondur ve alfa galaktozidaz-A'nın belirli mutant formlarında enzim fonksiyonunu stabilize etme ve eski haline getirme yeteneğine sahiptir. Migalastat endikasyonu, uygun GLA varyantları olan yetişkin Fabry hastaları ile sınırlı olup, pediatrik verilerin olmaması nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda onaylanmamıştır. Faz 3 FACETS çalışmasında migalastat, plaseboya karşı birincil son noktasına ulaşmamıştır. 24 aylık tedaviden sonra, FH ve uygun GLA varyantları olan yetişkin hastalarda böbrek fonksiyonunun stabilizasyonu ve sol ventrikül kütle indeksinin iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (12). Yapılan bir çalışmada, uygun FH genotiplerine sahip 50 hastaya 6-24 ay boyunca günde iki kez 150 mg migalastat verilmiş ve ishal, reflü ve hazımsızlık şiddetinde plaseboya kıyasla önemli azalmalar gösterilmiştir (12).

2.11. Hasta Takibi

Fabry hastalığı tanısı alan erkek hastalar yıllık kontrollerden geçmelidir. Her 2 yılda bir kreatinin klirensi, EKO ve EKG tetkikleri uygulanmalıdır. Semptomu olan kadın taşıyıcılar da yılda bir takip edilmelidir (13).

Enzim replasman tedavisi alan hastalar sürekli izlenmeli, her 6-12 ayda bir kontrolleri yapılmalıdır. Hastanın semptomu, hastalığın şiddeti ve tedavinin yan etkilerine göre sonraki değerlendirmelerin zamanı planlanmalıdır (13, 140).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması için 28.11.2019 tarihinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından OMÜ KAEK 2019/797 karar numarası ile yazılı onay alınmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapılmıştır.

3.2. Hastaların Seçimi

Aralık 2019 ile Nisan 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil polikliniğine tekrarlayan karın ağrısı ile başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu hastalar, “*3 aylık sürede en az 3 kez olan ve çocuğun günlük aktivitelerini etkileyebilecek ciddiyette görülen karın ağrısı atağı*” (16) tanımlamasına uygun olarak seçilmiştir. Ateş şikâyeti olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. FH için şüphelendiğimiz semptomları olan hasta ve aileler de çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmayı kabul eden hastalara ve ailelere, FH'nin önemini ve çalışmanın amacını anlatan yazılı onam formu imzalatılmıştır.

Hastalar 3 grup altında incelenmiştir. 1. grup genetik tanılı Fabry hastaları, 2. grup alfa galaktozidaz enzim düzeyi düşük olup GLA gen mutasyonu saptanmayanlar, 3. grup ise alfa galaktozidaz enzim düzeyi normal ve GLA gen mutasyonu saptanmayanlardır.

3.3. Kullanılan Yöntemler

Çalışmayı kabul eden hastalara, hastalık öyküsü ve aile öyküsü ile ilgili bir anket verildi ve doldurulması istendi (Şekil 6). Karın ağrısına sebep olabilecek olası nedenler için kan, idrar tetkiki ve görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Bu tetkiklere ek olarak yaklaşık 1 ml kadar fazladan kan alınarak tetkik için özel geliştirilmiş filtre kağıdına damlatıldı. Kız hastalardan GLA dizi analizi, erkek hastalardan ise alfa galaktozidaz enzim düzeyi çalıştırıldı. Sonucu şüpheli çıkan erkeklerin FH tanısı, GLA dizi analizi ile doğrulandı. Tetkik sonuçları şüpheli veya anlamlı çıkan, aile öyküsü FH'yi destekleyen bazı hastalardan Lyso-Gb3 çalıştırıldı. Bu tetkiklerin ücretleri Sanofi Genzyme firması tarafından karşılandı.

Kuru kan kağıdına damlatılan kan, oda sıcaklığında en az 4 saat kurutularak bekletildi. Kan örneği filtre kağıdı, plastik torbaya konularak posta yolu ile Düzen Laboratuvarı'na gönderildi. Alfa galaktozidaz enzim analizi için; kart örnekleri 3,2

mm genişlikte delikli zımba ile delindi. Substrat ve inhibitör çözeltisi eklendi. 17 saat boyunca 37°C’de blank inkübasyonu (protein yerine H2O inkübe edilir) ile inkübe edildi. İnkübasyon süresi sonunda reaksiyon, stop tamponu eklenerek sonlandırılıp floresans okutuldu (366 nm egzitasyon ve 442 nm emisyon dalga boylarında). Lyso-Gb3 analizi için; kart örnekleri 3,2 mm genişlikte delikli zımba ile delindi. Zımba ile delinerek alınmış yuvarlak kuru kanla doymuş parça test tüpüne alınıp içine internal standart solüsyon (N-Glycinated-Lyso-Gb3) eklendi. 1 dk vortex ve 5 dk santrifüj (4000g) edildi. Örnekler, LC/MS/MS (Waters Xevo TQS) metodu ile analiz edildi. GLA dizi analizi için ise İllumina MiSeq™ Yeni Nesil DNA Dizileme Platformu kullanıldı.

TEKRARLAYAN ATEŞSİZ KARIN AĞRISI ŞİKÂYETİ İLE ÇOCUK ACİLE BAŞVURAN HASTALARDA FABRY HASTALIĞI SIKLIĞI ANKET FORMU

Aşağıda sorulan soruları kendiniz ve ailenizde (anne, baba, kardeşler, anneanne, babaanne, dede, nine, hala, teyze, dayı, amca ve varsa onların çocukları) varsa evet, yoksa hayır olarak işaretleyiniz.

1. Deride kırmızı kabarıklık şeklindeki lekeler	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
2. Gözün tümünde şüpheli; tanımlanamamış hastalıklar	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
3. Böbrek hastalığı, diyalize giren hasta	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
4. Beyin damarlarında tıkanıklık	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
5. Kalp damarlarında tıkanıklık	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
6. Kalp kasında büyüme	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
7. Terleyememe	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
8. Ellerde ayaklarda yanma-batma tarzında ağrı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
9. Tekrarlayan hazımsızlık veya karın ağrıları	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
10. Açıklanamayan depresyon, psikiyatrik sorunlar	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
11. Safra kesesi taşları	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
12. Sebebi açıklanamayan sağırılık	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

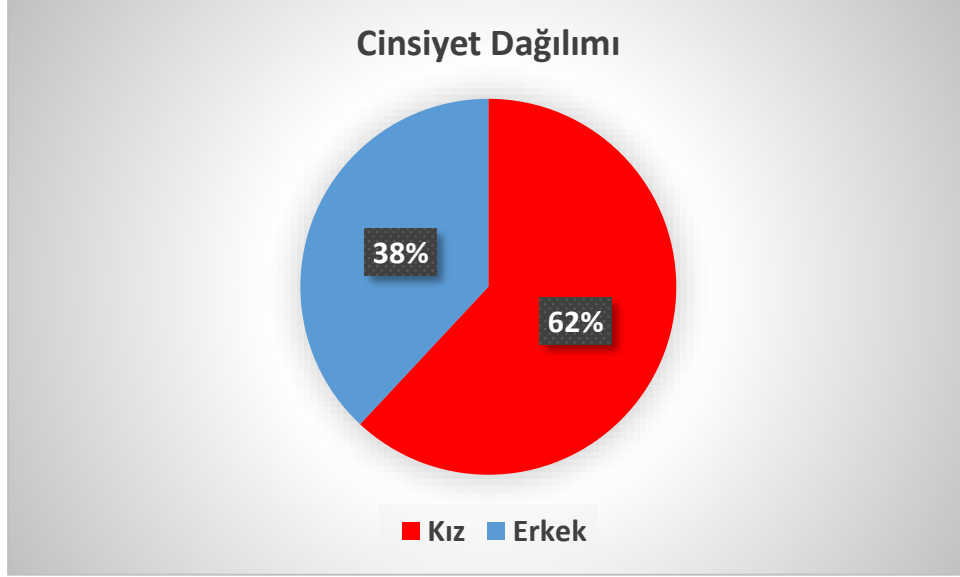
Şekil 6. Tekrarlayan ateşsiz karın ağrısı şikâyeti ile çocuk acile başvuran hastalarda Fabry hastalığı sıklığı anket formu

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS for mac versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren numerik veriler bağımsız gruplar ve Anova (post hoc bonferoni), normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Testi (post hoc Mann Whitney U Testi) yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-Kare ve Fisher testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

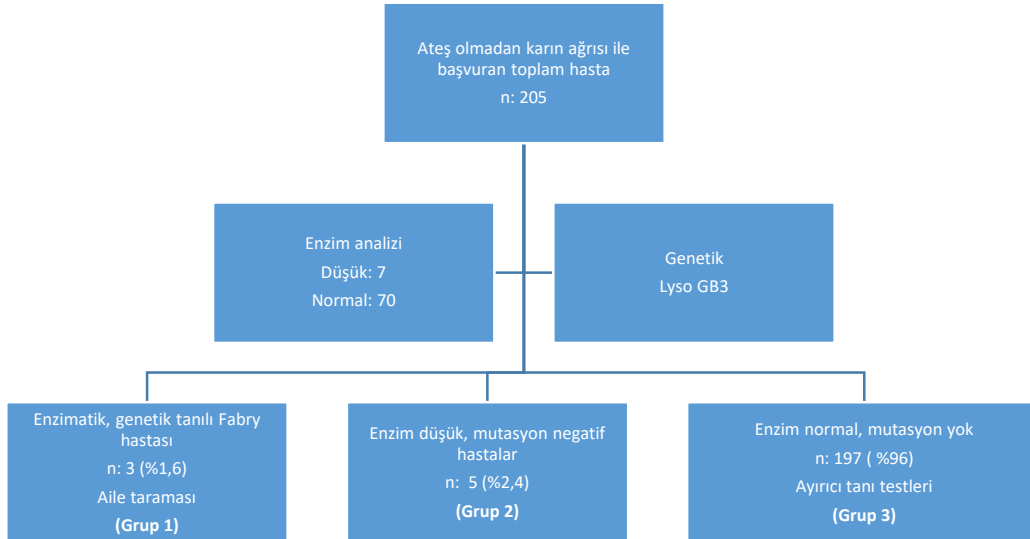
4. BULGULAR

Bu çalışmaya toplamda 205 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 127 (%62)'si kız, 78 (%38)'i erkekti (Şekil 7).



Şekil 7. Cinsiyete göre dağılım

Hasta grubumuzun seçimi ve çalışma akışımız Şekil 8'de özetlenmiştir.



Şekil 8. Hasta grubu çalışma akışı

Hastaların yaş ve şikâyet başlama yaşı verilerinin değerlendirilmesi Tablo 6'da detaylı şekilde verilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $137,8 \pm 56,6$ ay idi.

Tablo 6. Yaş ve şikâyet başlama yaşı verilerinin değerlendirilmesi

	N	Ort	Median	SS	Min	Max
Yaş (ay)	205	137,8	142	56,6	24	434
Karın ağrısı başlangıç yaşı (ay)	205	119,2	123	53,3	21	211

Hastaların kan parametrelerinin dağılımı Tablo 7’de detaylı şekilde verilmiştir. Bu hastaların tam idrar tahlilleri de yapılmıştır, proteinüri 23 hastada saptanırken (%11,2), 182 hastada (%88,8) saptanmamıştır.

Tablo 7. Kan parametrelerinin değerlendirilmesi

	N	Ort	Median	SS	Min	Max
Alfa galaktozidaz	77	4,626	4,4	1,903	0,2	10,6
Albümin	205	4,70	4,8	0,37	2,5	5,5
ALT	205	27,89	13	117,8	4	1644
AST	205	29,18	23	58,67	9	843
BUN	205	10,99	10,8	3,21	2,9	23,3
CRP	205	11,24	0	33,93	0	242
Kreatinin	205	0,54	0,52	0,178	0,22	1,94

Karın ağrısı bulunan hastaların 144 tanesinde (%70,2) üriner USG ile ayırıcı tanı yapılmıştır. En fazla (n=8) unilateral renal ektazi saptanmıştır (Tablo 8). Hastaların 138 tanesinde (%67,3) abdomen USG ile ayırıcı tanı yapılmıştır (Tablo 9).

Tablo 8. Üriner USG değerlendirilmesi

	N	%
Patoloji var	11	5,4
Unilateral renal ektazi	8	3,9
Bilateral renal ektazi	1	0,5
Hipoplastik sağ böbrek	1	0,5
Unilateral kortikal kist	1	0,5
Patoloji yok	133	64,9
Total	144	70,2

Tablo 9. Abdomen USG değerlendirilmesi

	N	%
Patoloji var	61	29,7
Patoloji yok	77	37,5
Total	138	67,3

Toplamda 17 hastaya endoskopi yapılmıştır. En fazla gastrit (n=11) saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Endoskopi değerlendirilmesi

	N	%
Patoloji var	15	7,3
Gastrit	11	5,4
Gastrit+özofajit	2	1
Gastrit+duodenit	1	0,5
Çölyak hastalığı	1	0,5
Patoloji yok	2	1
Total	17	8,3

Üç hastada genetik tanı testleri uygulanmıştır. Genetik tanısı olan 1 hastanın ve alfa galaktozidaz enzim düzeyi düşük olup Fabry olmayan 2 hastanın Lyso-Gb3 düzeyleri ölçülmüştür. Genetik ve Lyso-Gb3'e yönelik yapılan tetkikler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Genetik ve Lyso-Gb3 verilerinin değerlendirilmesi

		N	%
Genetik	c.508 G>A (het) p.D170N	1	0,5
	c.847 C>G P.Q283E	2	1
	Mutasyon yok	132	64,3
Lyso-Gb3	<0,5 ng/mL	1	0,5
	0,6 ng/mL	1	0,5
	3,2 ng/mL	1	0,5

Hastalar 3 grup altında incelenmiştir. 1. grup genetik tanıli Fabry hastaları, 2. grup alfa galaktozidaz enzim düzeyi düşük olup GLA gen mutasyonu negatif olanlar, 3. grup ise alfa galaktozidaz enzim düzeyi normal ve GLA gen mutasyonu negatif olanlardır.

Grupların cinsiyete göre dağılımında görülen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,009) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların cinsiyete göre dağılımı

			Grup			P*
			1.Grup	2.Grup	3.Grup	
Cinsiyet	Kız	N	1	0	126	0,009
		%	33,3	0	64	
	Erkek	N	2	5	71	
		%	66,7	100	36	
Total	N	3	5	197		
	%	100	100	100		

*Ki-Kare Testi

Grupların yaş değişkenine göre değerlendirilmesi Tablo 13'te detaylı şekilde verilmiştir. 3. gruptaki hastaların yaş ortalaması (134,1±52,1), diğer iki grupta bulunan hastalardan daha küçük tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p ≤0,001). Şikâyetlerin başlama yaşı 3. grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde küçük saptanmıştır (p=0,029) (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplara göre yaş ve şikâyet yaşı değerlendirilmesi

	Grup	N	Ort	±SS	P*	Posthoc τ
Yaş (ay)	1	3	286,3	130,8		1>3
	2	5	196,2	21,5	≤0,001	2>3
	3	197	134,1	52,1		
	Total	205	137,8	56,6		
Karın ağrısı başlangıç yaşı (ay)	1	3	128	54,1	0,029	
	2	5	181,2	17,0		2>3
	3	197	117,5	53,1		
	Total	205	119,2	53,3		

*OneWayAnova Testi, τ Bonferroni Düzeltmesi

Gruplara göre kan parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 14'te detaylı şekilde verilmiştir. Alfa galaktozidaz ve kreatininde bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p ≤0,001). Diğer değişkenler yönünden tespit edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 14. Gruplara göre kan parametrelerinin değerlendirilmesi

	Grup	N	Ort	SS	P*	Posthoc [^]
Alfa galaktozidaz	1	2	0,2	0	≤0,001	1<3
	2	5	2,28	0,38		2<3
	3	70	4,92	1,71		
	Total	77	4,62	1,9		
Kreatinin	1	3	0,81	0,13	≤0,001	3<2
	2	5	0,85	0,16		3<1
	3	197	0,53	0,16		
	Total	205	0,54	0,17		
ALT	1	3	12,4	2,91	0,815	
	2	5	20	11,9		
	3	197	28,3	120		
	Total	205	27,8	117		
AST	1	3	24	5,72	0,41	
	2	5	19,2	4,82		
	3	197	29,5	59,8		
	Total	205	29,1	58,6		
BUN	1	3	12,7	2,58	0,323	
	2	5	11,6	2,7		
	3	197	10,9	3,23		
	Total	205	10,9	3,21		
CRP	1	3	0	0	0,55	
	2	5	0,66	1,47		
	3	197	11,6	34,5		
	Total	205	11,2	33,9		
Albümin	1	3	4,53	0,35	0,581	
	2	5	4,74	0,31		
	3	197	4,7	0,37		
	Total	205	4,7	0,37		

*Kruskal Wallis Testi, ^Mann Whitney U testi

Gruplar arasında üriner USG, abdomen USG, endoskopi ve TİT değerlendirilmesinde bulunan farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Gruplara göre USG, endoskopi ve TİT değerlendirilmesi

			Gruplar			P*
			1.Grup	2.Grup	3.Grup	
TİT protein	Yok	N	3	3	176	0,100
		%	100	60	89,3	
	Var	N	0	2	21	
		%	0	40	10,7	
Üriner USG	Patoloji yok	N	1	5	127	0,772
		%	100	100	92	
	Patoloji var	N	0	0	11	
		%	0	0	8	
Abdomen USG	Patoloji yok	N	0	4	73	0,128
		%	0	100	54,5	
	Patoloji var	N	0	0	61	
		%	0	0	45,5	
Endoskopi	Patoloji yok	N	0	0	2	0,882
		%	0	0	12,5	
	Patoloji var	N	0	1	14	
		%	0	100	87,5	

*Ki-Kare Testi

Tablo 16. İstatistikte anlamlı çıkan veriler listesi

		Grup			p	
		Grup 1	Grup 2	Grup 3		
Cinsiyet	Kız	%	33,3	0	64	0,009
	Erkek	%	66,7	100	36	
Yaş (ay)	Ort		286±130	196±21	134±52	≤0,001*
Karın ağrısı	Ort		128±54	181±17	117±53	0,029**
başlangıç yaşı (ay)						
Alfa galaktozidaz	Ort		0,2	2,2±0,3	4,9±1,7	≤0,001***
Kreatinin	Ort		0,81±0,13	0,85±0,16	0,53±0,16	≤0,001****

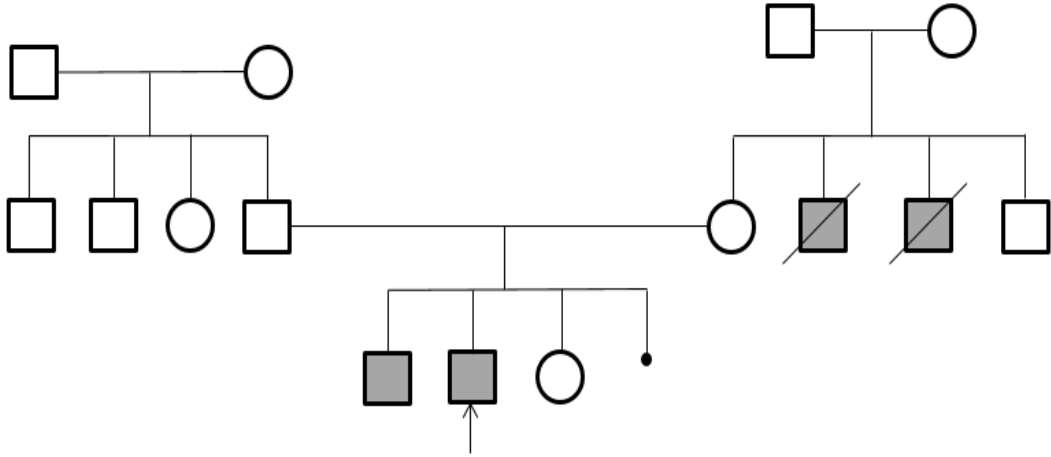
* Posthoc: Grup 1>3, grup 2>3 ** Posthoc Grup 2>3

*** Posthoc^ Grup 1<3, grup 2<3 **** Posthoc^ Grup 3<2, grup 3<1

Bu çalışmamızda 3 hasta aile taramasından FH tanısı almıştır.

Hasta 1

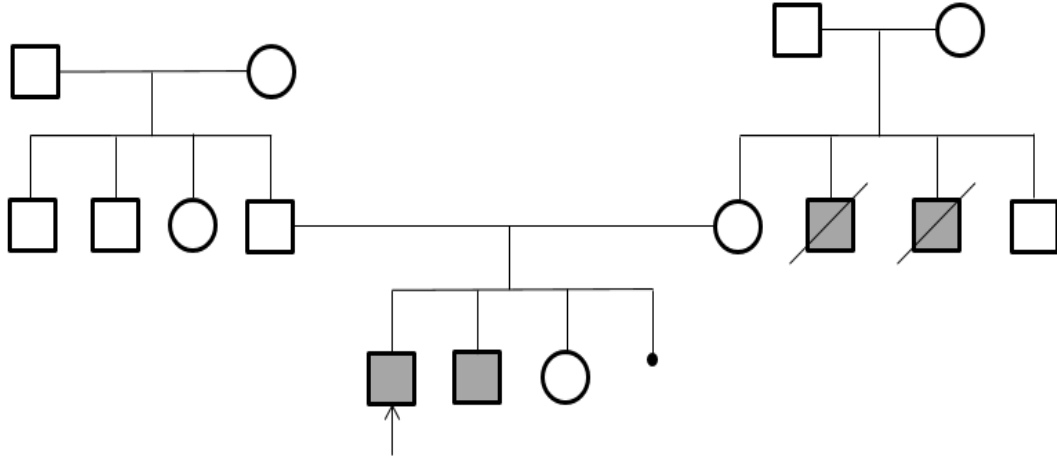
On beş yaşında erkek hasta, ilk olarak 5 yaşında terlemede azalma şikâyeti olmuş, 7 yaşında ise karın ağrısı atakları başlamış, fakat günlük aktivitelerini çok fazla bozmadığı için doktora başvurma ihtiyacı duymamışlar. 10 yaşına geldiğinde kronik böbrek yetmezliği tanısı olan dayısı nedeniyle aile taraması yapılarak FH tanısı aldı (alfa galaktozidaz enzim düzeyi 0,2 nmol/mL/saat, mutasyonu ise c.847 C>G P.Q283E'dir) ve hastamıza ERT başlandı. Tanıdan 1-2 sene sonra el ve ayaklarda yanma şikâyeti başladı. Hastamız halen çocuk metabolizma bölümünde takip edilmektedir.



Şekil 9. Hasta 1 Soyağacı

Hasta 2

Yirmi yaşında erkek hasta, 6 yaşında terlemede azalma şikâyeti başlamış, 10 yaşında vücudunun çeşitli yerlerinde kırmızı lekeler ortaya çıkmış. 11 yaşında karın ağrısı olmuş, tanı alana kadar birkaç kez doktora gitmişler, fakat teşhis konulamamış. 13 yaşında aile taramasından FH tanısı aldı (alfa galaktozidaz enzim düzeyi 0,2 nmol/mL/saat, mutasyonu ise c.847 C>G P.Q283E'dir), ERT başlandı. Tedavi devam ederken karın ağrısı şikâyetleri biraz daha azaldı. Hastamız halen metabolizma bölümünde takip edilmektedir.



Şekil 10. Hasta 2 Soyağacı

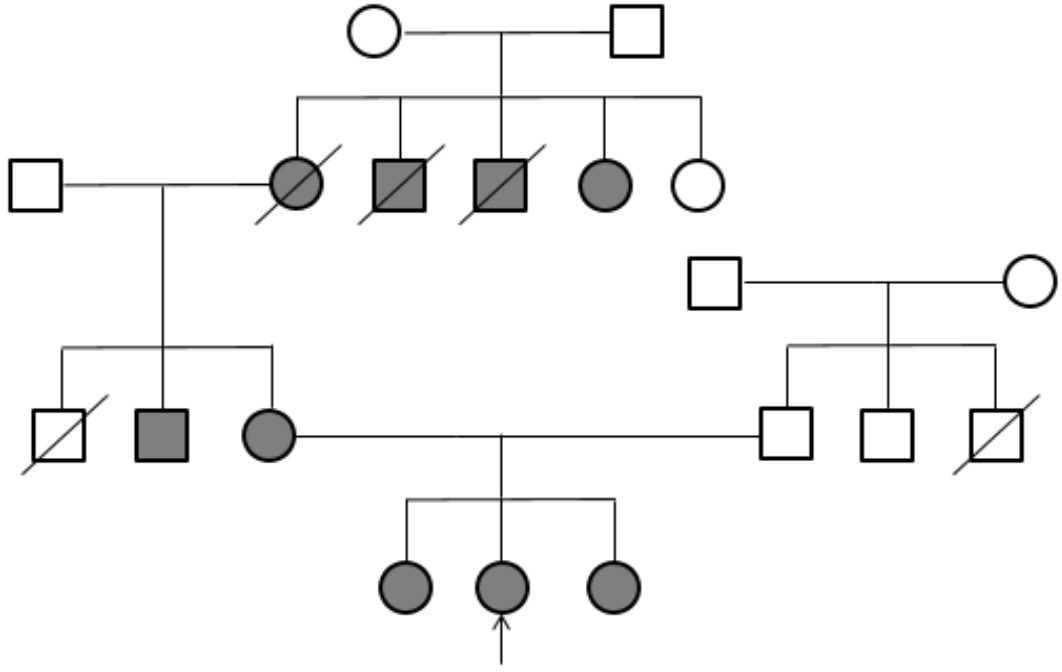
Hasta 3

Otuz altı yaşında kadın hasta, 15 yaşında karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık ve bulantı şikâyetleri başlamış, kabızlık şikâyeti ön plandaymış. Bu şikâyetleriyle birçok kez doktora başvurmuşlar, beslenme bozukluğu düşünülmüş fakat verdikleri tedaviler işe yaramamış. Aynı yaşlarda el ve ayaklarda yanma şikâyeti de başlamış. 25 yaşında aile taramasından FH tanısı almış (c.508 G>A (het) p.D170N mutasyonu saptanmıştır), ERT başlanmıştır. Tanı anında bakılan Lyso-Gb3 düzeyi 3,2 ng/mL olarak ölçülmüş. ERT tedavisinden sonra karın ağrısı, şişkinlik, bulantı şikâyetleri azalmış, fakat kabızlık şikâyeti devam ediyormuş. O dönemde yapılan göz muayenesinde, FH'nin göz tutulumu olduğu farkedilmiş. Son birkaç aydır terlemesinde azalma olmuş.

Aile öyküsünde; FH olan dayısının çocukluk döneminde el ve ayaklarda acıma şikâyeti, ağız çevresinde ve vücudun çeşitli yerlerinde kırmızı lekeler mevcutmuş. Yine çocukluk döneminde terleyememe şikâyeti varmış. İlerleyen yaşlarda işitmede azalma, görme bozukluğu, beyincikte kanaması olmuş. Sonrasında yürümede bozukluk gelişmiş, yapılan tetkiklerde ayağında damar tıkanıklığı farkedilmiş. Son olarak ritm bozukluğu nedeniyle kalp pili takılmış.

Annesinde de FH mevcutmuş. Öyküsünde, önce el ve ayaklarda karıncalanma, yanma, acıma hissi olmuş, işitme azlığı ve görme bozukluğu gelişmiş. Son takiplerinde ise kalpte duvar kalınlaşması saptanmış.

Hastamız halen metabolizma bölümünde takip edilmektedir.



Şekil 11. Hasta 3 Soyağacı

5. TARTIŞMA

Fabry hastalığı, çocukluk döneminde başlayıp erişkin dönemde kötüleşebilen, gastrointestinal sistem başta olmak üzere hemen hemen tüm organlar üzerinde etkisi olan, multisistemik kalıtsal metabolik bir hastalıktır.

Fabry hastalığı olan çocuklarda ilk etkilenen sistem GİS'tir (141). En yaygın şikâyetlerden biri ve sıklıkla ilk gastrointestinal semptom ise karın ağrısıdır (7). Fakat acil ve polikliniklere karın ağrısı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında Fabry hastalığı genellikle hekimlerin aklına gelmemektedir. Bu çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil polikliniğine ateşsiz tekrarlayan karın ağrısı ile başvuran hastalarda Fabry hastalığı sıklığını araştırmayı ve karın ağrısı ayırıcı tanısında Fabry hastalığı için farkındalık oluşturmayı hedefledik. Bu sebeple Fabry hastalığı tanısı ile metabolizma polikliniğimizden takipli olan, fakat tanı almadan önce ilk semptomlarından biri karın ağrısı olan 3 hastamızı da çalışmamıza dahil ettik.

Erkek hastalardan, öncelikle alfa galaktozidaz enzim düzeyi, sonucu şüpheli çıkan hastalardan GLA dizi analizi çalıştırdık. Kız hastalarda ise, X inaktivasyonu nedeniyle GLA dizi analizi çalışarak sonuca ulaştık.

Çalışmamıza toplam 205 hasta dahil edildi. Bu hastaların %62'si kız, %38'i ise erkekti. Bu hastalarımızın 7 tanesinde enzim düzeyi düşük saptandı. Bu 7 hastamızın 2 tanesinin FH tanısı vardır. Diğer Fabry hastası kız olduğu için bu hastada enzim düzeyi çalışılmayıp, GLA dizi analizi ile tanısı mevcuttur. Enzim düzeyi düşük gelen 5 hastamız da erkekti ve GLA dizi analizi ile FH tanısı dışlandı. Diğer 70 hastamızın alfa galaktozidaz enzim düzeyi normal geldiği ve 127 hastamızın GLA dizi analizinde mutasyon saptanmadığı için FH tanısı ekarte edilmiştir. Bu çalışmamızda Fabry hastalarındaki erkek oranı daha yüksek bulunmuştur. Yapılan araştırmalar, erkeklerin FH tanısını daha erken yaşta aldığını ve kliniğinin daha ağır seyrettiğini, prevalansının ise %18-60 arasında olduğunu göstermektedir (14, 51).

Fabry hastalığı tanısı olan 3 hastamızın yaş ortalaması 23.8 yıldır. Fakat bu hastalarımızın tanı almadan önce karın ağrılarının başlangıç yaşı, ortalama 10.6 yıldır ve tanı alma yaşları ise ortalama 16 yıldır. Bu hastaların tanısı, 5 yıl gibi önemli bir süre gecikmiştir. Mehta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, semptomların başlaması ile tanı konulması arasındaki gecikme, erkeklerde 13.7 yıl, kadınlarda ise

16.3 yıl olarak bildirilmiştir (2). Bu gecikme, hastaların erken tanı konulmasına ve dolayısıyla ileri yaşlarda görülebilecek kardiyak, renal ve nörolojik sekellerin önüne geçilmesine engel olmaktadır.

Enzim düzeyi düşük saptanan, fakat FH tanısı olmayan 5 hastanın ortalama yaşı 16.3 yıldır. Enzim düzeyi normal olan 70 hastanın yaş ortalaması ise 11.1 yıldır. FH olmayan hastaların yaş ortalamasındaki düşüklük, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hoffman ve arkadaşlarının 342 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, Fabry hastalarında karın ağrısının ortalama başlangıç yaşı 14 yıl olarak bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda da karın ağrısı başlangıç yaşı, enzim düzeyi düşük olup GLA dizi analizi ile FH tanısı dışlanan hastalarda ortalama 15 yıl, enzim düzeyi normal saptanan hastalarda ise ortalama 9.7 yıldır.

Fabry hastalığının böbrek tutulumunda; erken çocukluk döneminde albuminüri (79), 20-30'lu yaşlarda proteinüri görülmektedir (80). Proteinürinin olması, böbrek hastalığının gelişmesi için önemli bir bulgudur (81). Fakat bizim çalışmamızda proteinüri görülmeden kreatinin yüksekliği saptanmıştır. Bu yükseklik ise Fabry hastalarında ve enzim düzeyi düşük saptananlarda, normal enzim düzeyi olan hastalara göre anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak; Karın ağrısı ile başvuran hastalarda erken dönemde Fabry akla gelmemektedir. Daha büyük yaşlarda diğer sık etiyolojik sebepler elendikten sonra Fabry hastalığı düşünölmeye başlanmaktadır. Bu da tanı sırasında hastanın yaşının büyük olarak kayıtlarda yazılmasına sebep olmaktadır. Bu hastaların özgeçmiş sorgulamasında, karın ağrısı şikâyetinin daha küçük yaşlarda başlamış olduğu belirtilmektedir. Proteinüri olmadan kreatinin yüksekliği ile birlikte ateşsiz tekrarlayan karın ağrısı olan tüm hastalara Fabry hastalığı açısından dikkat etmek gerekmektedir. Bu bilgi, karın ağrısı ile gelen Fabry hastalarında erken tanı ve literatüre katkı açısından ilk kez tespit edilmiş olması nedeniyle önemlidir.

6. KAYNAKLAR

1. Mahmud HM. Fabry's disease—a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(2):189-94.
2. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation.* 2004;34(3):236-42.
3. Cairns T, Müntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C. Hot topics in Fabry disease. *Postgraduate medical journal.* 2018;94(1118):709-13.
4. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. *New England Journal of Medicine.* 1967;276(21):1163-7.
5. Hilz M. Evaluation of peripheral and autonomic nerve function in Fabry disease. *Acta Paediatrica.* 2002;91:38-42.
6. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases.* 2010;5(1):1-49.
7. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S, Investigators FOSE. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2007;5(12):1447-53.
8. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of medical genetics.* 2001;38(11):750-60.
9. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of α -galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine.* 2002;81(2):122-38.
10. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clinical genetics.* 2019;96(2):107-17.
11. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016(7).

12. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *New england journal of medicine*. 2016;375(6):545-55.
13. 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. *Annals of internal medicine*. 2003;138(4):338-46.
14. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatric research*. 2008;64(5):550-5.
15. Garber J, Zeman J, Walker LS. Recurrent abdominal pain in children: psychiatric diagnoses and parental psychopathology. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1990;29(4):648-56.
16. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Archives of disease in childhood*. 1958;33(168):165.
17. Scharff L. Recurrent abdominal pain in children: a review of psychological factors and treatment. *Clinical psychology review*. 1997;17(2):145-66.
18. Romano C, Porcaro F. Current issues in the management of pediatric functional abdominal pain. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2014;9(1):13-20.
19. Berger M, Gieteling M, Benninga M. Chronic abdominal pain in children. *Bmj*. 2007;334(7601):997-1002.
20. El-Chammas K, Majeskie A, Simpson P, Sood M, Miranda A. Red flags in children with chronic abdominal pain and Crohn's disease—a single center experience. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(4):783-7.
21. Gijssbers CF, Benninga MA, Schweizer JJ, Kneepkens CF, Vergouwe Y, Büller HA. Validation of the Rome III criteria and alarm symptoms for recurrent abdominal pain in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;58(6):779-85.
22. Pensabene L, Sestito S, Nicoletti A, Graziano F, Strisciuglio P, Concolino D. Gastrointestinal symptoms of patients with Fabry disease. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016;2016.

23. Baber KF, Anderson J, Puzanovova M, Walker LS. Rome II versus Rome III classification of functional gastrointestinal disorders in pediatric chronic abdominal pain. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47(3):299-302.
24. Bufler P, Gross M, Uhlig HH. Recurrent abdominal pain in childhood. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2011;108(17):295.
25. Taşar MA, Dallar Y, Şenol Z. Çocuklarda karın ağrısı nedenlerinin değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2005;47:199-203.
26. Vatansever G, Tanca AK, Kırsaçlıoğlu CT, Demir AM, Kuloğlu Z. Çocuklarda Kronik Karın Ağrısının Nedenlerinin Değerlendirilmesi ve Maliyet Analizi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2021;74(3):324-31.
27. Siawash M, de Jager-Kievit JW, Ten WTA, Roumen RM, Scheltinga MR. Prevalence of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in a pediatric population with chronic abdominal pain. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(3):399-402.
28. Wright NJ, Hammond PJ, Curry JI. Chronic abdominal pain in children: help in spotting the organic diagnosis. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*. 2013;98(1):32-9.
29. Jackman J. The evaluation and management of recurrent abdominal pain in childhood. *Paediatrics and Child Health*. 2012;22(10):432-7.
30. Kakotrichi A, Borrelli O, Thapar N. The evaluation and management of recurrent abdominal pain in childhood. *Paediatrics and Child Health*. 2016;26(10):433-40.
31. Dütsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz M. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002;19(6):575-86.
32. Eng C, Fletcher J, Wilcox W, Waldek S, Scott C, Sillence D, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2007;30(2):184-92.
33. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2014;344(1-2):5-19.

34. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of medical genetics*. 2001;38(11):769-75.
35. Anderson W. A case of "angeio-keratoma.". *British Journal of Dermatology*. 1898;10(4):113-7.
36. Pompen A, Ruiters M, Wyers H. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta Medica Scandinavica*. 1947;128(3):234-55.
37. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *Journal of Biological Chemistry*. 1963;238(9):PC3148-PC50.
38. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ. Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(13):4859-63.
39. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic acids research*. 1989;17(8):3301.
40. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;79(1):31-40.
41. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolsky R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c. 936+ 919G> A (IVS4+ 919G> A). *Human mutation*. 2009;30(10):1397-405.
42. Chien Y-H, Lee N-C, Chiang S-C, Desnick RJ, Hwu W-L. Fabry disease: Incidence of the common later-onset α -galactosidase A IVS4+ 919G→ A mutation in Taiwanese newborns—Superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. *Molecular Medicine*. 2012;18(5):780-4.
43. Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *Journal of human genetics*. 2013;58(8):548-52.

44. Lin H-Y, Chong K-W, Hsu J-H, Yu H-C, Shih C-C, Huang C-H, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009;2(5):450-6.
45. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet*. 2012;379(9813):335-41.
46. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *The Lancet*. 2008;372(9647):1427-35.
47. Ellaway C. Paediatric fabry disease. *Translational pediatrics*. 2016;5(1):37.
48. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):323-30.
49. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2018;41(2):209-19.
50. Vedder A, Strijland A, Weerman MvB, Florquin S, Aerts J, Hollak C. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2006;29(1):106-11.
51. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *European journal of pediatrics*. 2003;162(11):767-72.
52. Najafian B, Svarstad E, Bostad L, Gubler M-C, Tøndel C, Whitley C, et al. Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease. *Kidney international*. 2011;79(6):663-70.
53. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: a multicenter study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(5):1631-41.
54. Clarke JT. Narrative review: Fabry disease. *Annals of internal medicine*. 2007;146(6):425-33.

55. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93(4):528-35.
56. Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta paediatrica*. 2005;94:24-7.
57. Kolodny EH, Pastores GM. CNS pathology and vascular/circulatory abnormalities in Fabry disease. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992) Supplement*. 2006;95(451):55-6.
58. Chan B, Adam D. A Review of Fabry Disease. *Skin therapy letter*. 2018;23(2):4-6.
59. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege A, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clinical genetics*. 2016;89(1):44-54.
60. Ataş ENS, Çetinkaya R, Funda S. Fabry Hastalığı: Derleme. *Akdeniz Tıp Dergisi*. 2019;5(1):21-31.
61. Chen Z, Ye W, Jiao S, Ding D, Long Z, Peng H, et al. Case Report Diagnosis of a pedigree with Fabry disease mimicking erythromelalgia: the utility of next-generation sequencing in a precision medicine perspective. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(8):16923-6.
62. Saito S, Ohno K, Sakuraba H. Fabry-database. org: database of the clinical phenotypes, genotypes and mutant α -galactosidase A structures in Fabry disease. *Journal of human genetics*. 2011;56(6):467-8.
63. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica*. 2005;94:87-92.
64. Desnick R. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 2001.
65. Lavalley L, Thomas A, Beaton B, Ebrahim H, Reed M, Ramaswami U, et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193550.
66. Deegan P, Baehner A, Romero M-AB, Hughes D, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *Journal of medical genetics*. 2006;43(4):347-52.

67. 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 paediatrica*. 2006;95(1):86-92.
68. Bugescu N, Naylor PE, Hudson K, Aoki CD, Cordova MJ, Packman W. The psychosocial impact of Fabry disease on pediatric patients. *Journal of Pediatric Genetics*. 2016;5(03):141-9.
69. Suntjens E, Dreschler W, Hess-Erga J, Skrunes R, Wijburg F, Linthorst G, et al. Hearing loss in children with Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2017;40(5):725-31.
70. Biegstraaten M, Hollak CE, Bakkers M, Faber CG, Aerts JM, van Schaik IN. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;106(2):135-41.
71. Toyooka K. Fabry disease. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013;115:629-42.
72. 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. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2005;33(2):164-8.
73. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *British journal of ophthalmology*. 2007;91(2):210-4.
74. Sivley MD, Wallace EL, Warnock DG, Benjamin WJ. Conjunctival lymphangiectasia associated with classic Fabry disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(1):54-8.
75. Orteu C, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes D, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(2):331-7.
76. Zampetti A, Orteu C, Antuzzi D, Bongiorno M, Manco S, Gnarra M, et al. Angiokeratoma: decision-making aid for the diagnosis of Fabry disease. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(4):712-20.
77. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maisonobe T, Caillaud C, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. *International*

- experience and data from the Fabry Outcome Survey. *International journal of clinical practice*. 2006;60(9):1053-9.
78. Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M, Dreschler WA, Hollak CE, Linthorst GE. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2015;38(2):351-8.
 79. Najafian B, Mauer M, Hopkin RJ, Svarstad E. Renal complications of Fabry disease in children. *Pediatric nephrology*. 2013;28(5):679-87.
 80. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(suppl 2):S139-S43.
 81. Vujkovic B. Fabry disease: diagnostic methods in nephrology practice. *Clinical nephrology*. 2017;88(7):44.
 82. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(12):2220-8.
 83. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney international*. 2006;69(7):1216-21.
 84. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta paediatrica*. 2005;94:15-8.
 85. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genetics in Medicine*. 2007;9(1):34-45.
 86. Shah J, Elliott P. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Pædiatrica*. 2005;94:11-4.
 87. Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppe S, Machann W, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*. 2006;97(10):1515-8.

88. Politei JM, Capizzano AA. Magnetic resonance image findings in 5 young patients with Fabry disease. *The neurologist*. 2006;12(2):103-5.
89. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(5):1547-57.
90. Politei J, Thurberg B, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clinical genetics*. 2016;89(1):5-9.
91. Nelis G, Jacobs G. Anorexia, weight loss, and diarrhea as presenting symptoms of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-Anderson's disease). *Digestive diseases and sciences*. 1989;34(11):1798-800.
92. Argoff C, Barton N, Brady R, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *Nuclear medicine communications*. 1998;19(9):887-91.
93. Buda P, Ksiazek J, Tylki-Szymanska A. Gastroenterological complications of Anderson-Fabry disease. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(33):6009-13.
94. MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *European journal of pharmacology*. 2001;429(1-3):121-5.
95. Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, Neumann P, Cáceres G, Martínez P, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(5):828-31.
96. Cimaz R, Guillaume S, Hilz MJ, Horneff G, Manger B, Thorne JC, et al. Awareness of Fabry disease among rheumatologists—current status and perspectives. *Clinical rheumatology*. 2011;30(4):467-75.
97. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric fabry disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):e344-e55.
98. Magage S, Lubanda J-C, Susa Z, Bultas J, Karetova D, Dobrovolný R, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson–Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007;30(5):790-9.
99. Grewal R. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*. 1993;23(3):307-12.

100. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clinical genetics*. 2005;68(1):93-5.
101. Hauser A, Gessl A, Lorenz M, Voigtländer T, Födinger M, Sunder-Plassmann G. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson–Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005;28(5):715-22.
102. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U, Bosshard NU, Steinmann B, Koppensteiner R. Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphatic research and biology*. 2003;1(3):185-9.
103. Wattanasirichaigoon D, Svasti J, Cairns J, Tangnararatchakit K, Visudtibhan A, Keeratichamroen S, et al. Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet*. 2006;89(9):1528-35.
104. Papaxanthos-Roche A, Deminière C, Bauduer F, Hocké C, Mayer G, Lacombe D. Azoospermia as a new feature of Fabry disease. *Fertility and Sterility*. 2007;88(1):212. e15-. e18.
105. Backenroth R, Landau EH, Goren M, Raas-Rothschild A. Fabry disease and G6PD in three family members with priapism: is the nitric oxide pathway to blame? *The journal of sexual medicine*. 2010;7(4):1588-91.
106. Foda M, Mahmood K, Rasuli P, Dunlap H, Kiruluta G, Schillinger J. High-flow priapism associated with Fabry's disease in a child: a case report and review of the literature. *Urology*. 1996;48(6):949-52.
107. Ries M, Moore DF, Robinson CJ, Tiffit CJ, Rosenbaum KN, Brady RO, et al. Quantitative dysmorphology assessment in Fabry disease. *Genetics in Medicine*. 2006;8(2):96-101.
108. Bouwman MG, Rombach SM, Schenk E, Sweeb A, Wijburg FA, Hollak CE, et al. Prevalence of symptoms in female Fabry disease patients: a case-control survey. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2012;35(5):891-8.
109. 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. *Molecular genetics and metabolism*. 2008;93(2):112-28.
110. Scheidt Wv, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(6):395-9.
 111. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(5):288-93.
 112. Elleder M, Bradova V, Smid F, Buděšínský M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. *Virchows Archiv A*. 1990;417(5):449-55.
 113. Hagege AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar-Chevreuil C, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart*. 2011;97(2):131-6.
 114. Meehan SM, Junsanto T, Rydel JJ, Desnick RJ. Fabry disease: renal involvement limited to podocyte pathology and proteinuria in a septuagenarian cardiac variant. Pathologic and therapeutic implications. *American journal of kidney diseases*. 2004;43(1):164-71.
 115. 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 international*. 2003;64(3):801-7.
 116. Peng H, Xu X, Zhang L, Zhang X, Peng H, Zheng Y, et al. GLA variation p. E66Q identified as the genetic etiology of Fabry disease using exome sequencing. *Gene*. 2016;575(2):363-7.
 117. Politei J, Durand C, Schenone A, Torres A, Mukdsi J, Thurberg B. Chronic intestinal pseudo-obstruction. Did you search for lysosomal storage diseases? *Molecular genetics and metabolism reports*. 2017;11:8-11.
 118. Zar-Kessler C, Karaa A, Sims KB, Clarke V, Kuo B. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2016;9(4):626-34.
 119. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and

- treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *Bmc Neurology*. 2011;11(1):1-11.
120. O'brien B, Shnitka T, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B, et al. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology*. 1982;82(5):957-62.
 121. Jack C, Morris A, Nasmyth D, Carroll N. Colonic involvement in Fabry's disease. *Postgraduate medical journal*. 1991;67(788):584-5.
 122. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1981;76(3).
 123. Rombach S, Twickler TB, Aerts J, Linthorst G, Wijburg F, Hollak C. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;99(2):99-108.
 124. Boutouyrie P, Laurent S, Laloux B, Lidove O, Grunfeld J, Germain D. Arterial remodelling in Fabry disease. *Acta Paediatrica*. 2002;91:62-6.
 125. Simon M, Frey H, Gruler H, Bültmann B. Glycolipid storage material in Fabry's disease: A study by electron microscopy, freeze-fracture, and digital image analysis. *Journal of structural biology*. 1990;103(1):40-7.
 126. Hoffmann B, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Pædiatrica*. 2007;96:84-6.
 127. Jardine D, Fitzpatrick M, Troughton W, Tie A. Small bowel ischaemia in Fabry's disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1994;9(2):201-4.
 128. Flynn D, Lake B, Boothby C, Young EP. Gut lesions in Fabry's disease without a rash. *Archives of Disease in Childhood*. 1972;47(251):26-33.
 129. Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sugawara K, Tsukimura T, Ohashi T, et al. Plasma globotriaosylsphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;100(3):257-61.
 130. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, Warnock DG, Oliveira JP, Young SP, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clinica chimica acta*. 2010;411(23-24):1906-14.

131. 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. *Genetics in Medicine*. 2006;8(9):539-48.
132. Möhrenschrager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease. *American journal of clinical dermatology*. 2003;4(3):189-96.
133. Azevedo O, Cordeiro F, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Ferreira C, Sousa N, et al. Fabry disease and the heart: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4434.
134. Di Nora C, Livi U. Heart transplantation in cardiac storage diseases: Data on Fabry disease and cardiac amyloidosis. *Current opinion in organ transplantation*. 2020;25(3):211-7.
135. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, Tajima Y, Kotani M, Ohshima T, et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *Journal of human genetics*. 2006;51(3):180-8.
136. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Molecular genetics and metabolism*. 2005;85(4):255-9.
137. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy—a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *The Clinical journal of pain*. 2007;23(6):535-42.
138. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10(1):1-10.
139. Lubanda J-C, Anijalg E, Bzdúch V, Thurberg BL, Bénichou B, Tyłki-Szymanska A. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genetics in Medicine*. 2009;11(4):256-64.
140. Weidemann F, Sommer C, Duning T, Lanzl I, Möhrenschrager M, Naleschinski D, et al. Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease:

an interdisciplinary challenge. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(7):658. e1-. e10.

141. Hilz MJ, Arbustini E, Dagna L, Gasbarrini A, Goizet C, Lacombe D, et al. Non-specific gastrointestinal features: Could it be Fabry disease? *Digestive and Liver Disease*. 2018;50(5):429-37.

7. EKLER

Ek 1. Etik kurul kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/933-146 -590

06.10.2021

Sayın Doç Dr Işıl ÖZER

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Tekrarlayan ateşsiz karın ağrısı şikayeti ile çocuk acile başvuran hastalarda Fabry Hastalığı sıklığı** başlıklı OMÜ KAİK 2019/797 Karar nolu Genetik çalışma+ Biyokimya çalışması+ Anket çalışması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 28.11.2019 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 2. Orijinallik raporu

ORIJINALLIK RAPORU

% **8**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **8**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

TÜM KAYNAKLARI EŞLEŞTİR (SADECE SEÇİLİ OLAN KAYNAĞI YAZDIR)

%6

★ acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı
