

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**İDİOPATİK HEPATOSPLENOMEGALİ, SİTOPENİ,  
SİROZLU OLGULARDA GAUCHER HASTALIĞI SIKLIĞI**

**Dr. Ertan SİPAHİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2017**



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İDİOPATİK HEPATOSPLENOMEGALİ, SİTOPENİ,  
SİROZLU OLGULARDA GAUCHER HASTALIĞI SIKLIĞI

Dr. Ertan SİPAHİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Tuncer TEMEL

ESKİŞEHİR

2016

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Ertan SİPAHİ' ye ait "İdiopatik Hepatosplenomegali, Sitopeni, Sirozlu Olgularda Gaucher Hastalığı Sıklığı" isimli çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .. / .. / ....

Jüri Başkanı            Yrd. Doç. Dr. Tuncer TEMEL  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                        Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye                        Doç. Dr. Erkin ÖZTAŞ  
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ESOGÜ Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../..... Tarih            ve  
...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE  
Rektör Yardımcısı  
Dekan Vekili

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tuncer TEMEL'e, katkılarından dolayı Doç. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE'ye Doç. Dr. Erkin ÖZTAŞ'a ve istatistiksel çalışmalarım da yardımcı olan Doç. Dr. Cengiz BAL'a ve Arş. Gör. Büşra EMİR'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Sipahi, E. İdiopatik hepatosplenomegali, sitopeni, sirozlu olgularda gaucher hastalığı sıklığı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.**

Gaucher hastalığı glukoserebrozidaz enziminin eksikliğine bağlı, doğuştan hücrel glikolipid geri dönüşümünün etkilendiği metabolik bir bozukluktur. Klinik pratikte hepatosplenomegali, transaminaz yüksekliği, kriptojenik siroz ve bisitopeni/pansitopeni ile başvuran hastaların etyolojisinin küçük bir kısmında metabolik hastalık yer almaktadır. Gaucher hastalığı da bunların en sık görülenidir. Çalışmamızda idiopatik hepatosplenomegali, sitopeni ve sirozu olan olgulardaki Gaucher hastalığı sıklığına bakılmıştır. 24 hastada (%21.6) glukoserebrozidaz enzim eksikliği saptanmıştır. Bu 24 hastanın 8'inde(%33.3) yapılan genetik analiz sonrası mutasyon saptanmış ve bu 8 hasta Gaucher hastalığı olarak kabul edilmiştir. Enzim düşüklüğü saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla lökopeni ve trombositopeni saptanmıştır. Bu grupta daha fazla anemi görülmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer klinik özellikler açısından iki grup arasında belirgin fark saptanamamıştır. Gaucher kabul edilen 8 hastadan 7'si imugluseraz tedavisi almış olup tedavi sonrası, karaciğer ve/veya dalak volümü, sitopeniler ve iskelet sistemi bulguları gibi parametrelerde belirgin düzelme sağlanmıştır. Sonuç olarak sebebi bilinmeyen hepatosplenomegali, sitopeni, siroz gibi tablolar ile polikliniklere gelen hastalarda, sık görülen diğer sebepler ekarte edildikten sonra Gaucher Hastalığı muhakkak akla gelmelidir. Basit bir enzim tayini veya mutasyon analizi ile tanı koymak mümkündür. Hastalığın ölümcül bulguları geri dönüşümsüz olduğu için, erken tanısı çok önemlidir. Bu grup hastalarda Gaucher hastalığı düşünülüp, enzim düzeyi veya mutasyon analizi istenmesi ile hem bu hastalara ait mortalite/morbiditede belirgin azalma sağlanacak, hem de bu hastalıkların komplikasyonlarının sebep olduğu maliyetler azaltılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gaucher Hastalığı, hepatosplenomegali, sitopeni, siroz

## ABSTRACT

**Sipahi, E. Gaucher disease incidence in patients with idiopathic hepatosplenomegaly, cytopenia and cirrhosis. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Thesis of Specialization in Medicine, Eskisehir 2016.** Gaucher disease is a rare disease caused by glucocerebrosidase enzyme deficiency, which leads to glycolipid accumulation disorder. In clinical practice metabolic diseases have little part in etiology of idiopathic hepatosplenomegaly, elevated liver enzymes, cirrhosis and cytopenia. Gaucher disease is the most common metabolic disorder. In our study 24 (%21.6) of 111 patients had glucocerebrosidase enzyme deficiency. 8 (%33.3) of these 24 patients had one of Gaucher disease gene mutations. In the group with enzyme deficiency, leukopenia and thrombocytopenia were more common than the group with normal enzyme levels. This difference was statistically significant. Although anemia was more common in the group with enzyme deficiency but this difference was not statistically significant. 7 of the 8 patients, whom accepted as Gaucher Disease, was administered imuglucerase treatment. All patients had improvements at least one of; liver and/or spleen volume, cytopenia and skeletal system findings. As conclusion, in patients with idiopathic hepatosplenomegaly, cytopenia and cirrhosis, after excluding more common reasons, clinicians must consider Gaucher Disease as an etiologic reason. Gaucher disease can be diagnosed with an easy enzyme or genetic mutation analyze. Mortal complications of Gaucher Disease are generally irreversible. For this reason early diagnosis is very important. Clinicians must study enzyme levels or mutation analysis in early stages if there is Gaucher disease doubt. This will lead decrease in disease related mortality/morbidity and also decrease in financial costs caused by disease complications.

Key words: Gaucher disease, hepatosplenomegaly, cytopenia, cirrhosis

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gaucher Hastalığı'nın Tanımı	3
2.2. Gaucher Hastalığı'nın Epidemiyolojisi ve Genetik	3
2.3. Gaucher Hastalığı'nın Patofizyolojisi	4
2.4. Tip I Gaucher Hastalığı	5
2.5. Tip II Gaucher Hastalığı	7
2.6. Tip III Gaucher Hastalığı	7
2.7. GH'nın Tanısı	8
2.8. Hastalığın Etkilediği Doku ve Organ Sistemleri	11
2.8.1. Viseral Değişiklikler	11
2.8.2. Hematolojik Değişiklikler	13
2.8.3. Gaucher Hastalığında Kemik Tutulumu	14



	Sayfa
2.8.4. Gaucher Hastalığı ve Akciğer tutulumu	15
2.8.5. Gaucher Hastalığı ve Nörolojik tutulum	15
2.8.6. Gaucher Hastalığı ve Malignite	16
2.9. Tedavi	17
2.9.1. Enzim Replasman Tedavisi (ERT)	17
2.9.2. Substrat Redüksiyon Tedavisi (SRT)	19
2.9.3. Kemik İliği Transplantasyonu	20
2.9.4. Splenektomi ve Karaciğer Nakli	21
2.9.5. Gen Tedavisi	22
2.9.6. Destek Tedavisi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Etik Kurul Onay Bilgileri	23
3.2. Hasta Seçimi	23
3.3. Hasta Grup Materyalleri	24
3.3.1. Dosya incelemesi	24
3.3.2. Biyokimyasal Ölçümler	24
3.4. Ultrason İncelemeleri	26
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	43

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABG	Asit- $\beta$ glukoserebrosidaz
ALP	Alkalen fosfotaz
ALT	Alanin aminotransferaz
ANA	Anti-nükleer antikor
Ant-LKM	Anti liver-kidney mikrozomal antikor
AMA	Anti mitokondriyal antikor
ASMA	Anti düz kas antikor
CCL8	Sistein kemokin ligand 8
CT	Sitotrioidaz
EEG	Elektroensefelografi
ERT	Enzim replasman tedavisi
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FDA	Food and Drug administration
GBA	Glukozil seramidaz beta
GGT	Gama glutamil transferaz
GH	Gaucher Hastalığı
GIS	Gastrointestinal sistem
Hb	Hemoglobulin
HCC	Hepatoselüler karsinoma

HFE	Hemokromatozis gen mutasyonu
ICGG	International Collaborate Gaucher Group
IL-1 $\beta$	Interlökin 1 beta
IL-6	Interlökin 6
IL-10	Interlökin 10
MIP- 1 $\alpha$	Marofaj infalamatuar protein 1 alfa
MIP- 1 $\beta$	Marofaj infalamatuar protein 1 beta
MR/MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
TNF- $\alpha$	Tümör nekroze edici faktör-alfa
plt	Trombosit/platelet
SRT	Substrat redüksiyon tedavisi
SSS	Santral sinir sistemi
US/USA	United States of America
WBC	Lökosit
ZSSI	Zimran Severity Score Index

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Glukoserebrosidaz Enzim Yolađı	5
2.2. Erlenmeyer ŞiŖe Deformitesi	15

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2.1. Zimran Severity Score Index	10
2.2. Gaucher hastalığı klinik alt tipleri ve bulguları	11
4.1. Glukoserebrosidaz enzim düzeyleri	27
4.2. Enzim düzeyi düşük saptanan hastaların mutasyon analiz sonuçları	27
4.3. Glukoserebrosidaz enzim düzeyi bakılan hastaların cinsiyet dağılımı	28
4.4. Tüm hastalara ait laboratuvar özellikleri	28
4.5. Tüm hastalara ait klinik özellikler	29
4.6. Enzim düzeyi düşük ve normal grubun laboratuvar özellikleri	30
4.7. Enzim düzeyi düşük ve normal grubun klinik özellikleri	30
4.8. Gaucher Hastalığı olgularının laboratuvar özellikleri	31
4.9. Gaucher Hastalığı saptanan ve saptanmayan grubun laboratuvar verileri	32
4.10. Gaucher Hastalığı saptanan ve saptanmayan grubun klinik özellikleri	32
4.11. Enzim düzeyi düşük hastalarda mutasyon varlığına göre laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	33
4.12. Enzim düzeyi düşük hastalarda mutasyon varlığına göre klinik verilerinin karşılaştırılması	34

## 1. GİRİŞ

Gaucher hastalığı glukoserebrozidaz enziminin eksikliğine bağlı, doğuştan hücresel glikolipid geri dönüşümünün etkilendiği metabolik bir bozukluktur (1). Glukoserebrozid ile glukoz, lipid bileşenlerine indirgenmiş bazı bileşenlerin hücre lizozomlarında birikimine sebep olur. Bu hastalık enzim replasmanı ile tedavi edilebilen, bazı komplikasyonları engellenebilen kalıtsal birkaç metabolik hastalıktan biridir.

Klinik pratikte hepatosplenomegali, transaminaz yüksekliği, kriptojenik siroz ve bisitopeni/pansitopeni ile başvuran hastaların etyolojisinin küçük bir kısmında metabolik hastalık yer almaktadır. Gaucher hastalığı da bunların en sık görülenidir.

İnsidansı 75000-100000 doğumda bir olmakla beraber Aşkanazi Yahudilerinde daha siktir (2). Ancak ülkemizde akraba evliliklerinin diğer ülkelere göre daha yaygın olmasından dolayı Gaucher hastalığı gibi otozomal resesif hastalıkların görülme sıklığı dünya verilerine göre daha fazladır. Hastaların çoğunluğuna pediatrik yaş grubunda tanı konmasına rağmen erişkin yaş grubuna kadar kliniği ılımlı olarak seyretmiş ve tanısı gecikmiş bir grup hasta mevcuttur. Kuru kan örneğinden basit bir enzim tayini, ardından yapılacak mutasyon analizi ile bu hastaların taraması ve tanısı yapılabilmekte, eksik olan enzimin periyodik olarak replasmanı ile klinik remisyon sağlanabilmekte ve hastaların yaşam kalitesi düzeltilebilmektedir (3).

Klinik pratikte hepatosplenomegali, transaminaz yüksekliği, kriptojenik siroz, bisitopeni/pansitopeni araştırılan hastalarda sık görülen etyolojik faktörler araştırılırken çoğu klinikte metabolik hastalıkların tetkiki geri planda düşünülmektedir. Bu sebepten ötürü tanı gecikmeleri yaşanabilmektedir. Bu hastalık eğer klinisyenin aklına gelir ve klinik progresyon olmadan erken tanı yapılabilirse, verilecek olan enzim replasman tedavisi ile özellikle organomegalilerde regresyon sağlanabilmekte, hastalığın progresyonu önemli ölçüde yavaşlatılabilmektedir.

Gaucher hastalığı tanısı kolayca konulabilen ve ayrıca enzim replasman tedavisinin ilk uygulandığı hastalıklardan biri olması nedeni ile elimizde tedavisi ile ilgili çok geniş verilerin olduğu bir hastalıktır.

Bu çalışmanın amacı hepatosplenomegali, transaminaz yüksekliği, kriptojenik siroz, bisitopeni/pansitopeni bulguları olan, gastroenteroloji ve hematoloji polikliniklerine başvuran hastaların retrospektif olarak değerlendirmesini yapmak ve bu hastalık hakkında bir farkındalık oluşturmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gaucher Hastalığı'nın Tanımı

Gaucher hastalığı(GH) otozomal resesif kalıtım gösteren, makrofajlarda sfingolipid birikimi ile seyreden ve en sık görülen lipid depo hastalığıdır. Bu progresif hastalık lizozomlardaki glukoserobridaz (asit- $\beta$ -glukozidaz) enzim eksikliğine bağlıdır(1). Gaucher hastalığı, tipik olarak organomegali ve kemik iliğinin lipid yüklü makrofajlar ile infiltre olduğu çoklu organ tutulumu ile seyreder.

Hastalığın iki tane majör formu vardır: non-nöropatik (tip 1, daha sıklıkla erişkinlerde görülür) ve nöropatik (tip 2 ve 3). Tip 1 formu dünya genelinde en sık görülen formudur (US, Avrupa, İsrail vb ülkelerde) ve hastaların yaklaşık %94'ünü oluşturur (4). Tip I hastalığın <10-15 (erken başlangıçlı) ve 25 yaşlarında (geç başlangıçlı) 2 pik yaş noktası vardır. Daha genç hastalarda hepatomegali ve sitopeni görülme sıklığı daha fazladır (3). Daha yaşlı grup hastalar kronik kemik hastalıkları gösterme eğilimindedir. Bu grup hastalar kronik kemik ağrısı ile prezente olabilir. Eşlik eden anemi ve trombositopeni değişkendir.

Tip 2-3 formları daha çok doğu toplumlarında (İsrail dışı Ortadoğu ülkeleri, Hindistan, Çin, Japonya, Kore vb ülkeler) görülür (2,4) Tip 2 GH şiddetli bir santral sinir sistemi(SSS) hastalığı olup, hastalar genellikle 2 yaşından önce ölürlür. Tip 3 GH SSS ve viserada çok değişken belirtilere yol açar. Erken çocuklukta hızlı ilerleyen, masif viseral hastalık ve yavaş ilerleyen sabit SSS tutulumu tablolarıyla; ergenlikte demansla; veya erken yetişkinlikte hızlı ilerleyen, kontrol edilemeyen miyoklonik nöbetler ve hafif viseral hastalık ile ortaya çıkabilir (3).

### 2.2. Gaucher Hastalığı'nın Epidemiyolojisi ve Genetik

GH'nın dünya genelindeki görülme sıklığı yaklaşık 1/75000'dir (2). Ashkenazi Yahudileri gibi toplumlarda bu oran yaklaşık 1/855'e kadar yükselebilmektedir (5-7). Aynı popülasyonda 1/18 gibi oldukça yüksek taşıyıcılık prevalansı da mevcuttur. Gaucher hastalığının Türkiye'deki prevalansı ile ilgili



çalışma olmasa da yaygın olarak akraba evliliklerinin görülmesi sebebiyle Türkiye prevalansının beklenenden yüksek olabileceği öngörülmektedir. Nöronopatik GH, daha az sıklıkla görülmektedir. Dünyada en geniş Gaucher hastası veri tabanına sahip Gaucher kayıt birimine bildirilen 1698 hastadan sadece %5'inin tip III GH, %1'den daha azının da tip II GH olduğu bilinmektedir (8). Nöronopatik GH'nda da bölgesel farklılıklar gözlenmektedir. Japonya, İsveç ve Polonya gibi topluluklarda tip 2 ve 3 GH daha sık görülmektedir.

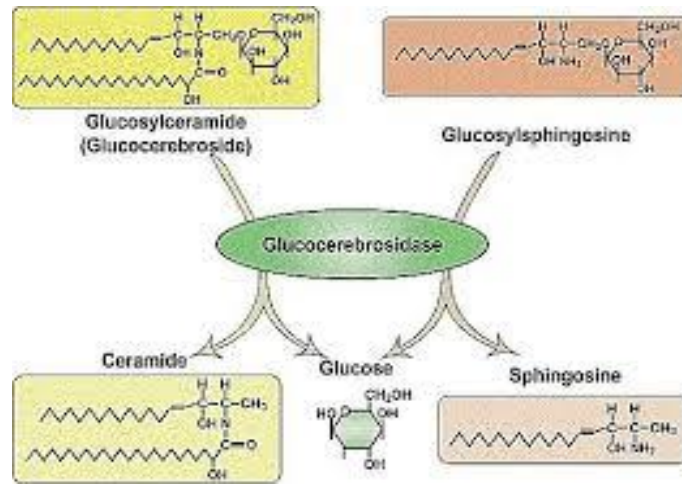
GH'na sebep olan enzimin geni 21. Kromozomda yer almaktadır. Bu genin 1q21 bölgesine lokalize olduğu bilinmektedir. Bu gen 11 eksona sahiptir ve 7.5 kb uzunluğundadır. Bu gende bugüne kadar 200'e yakın mutasyon saptanmıştır(1). En bilinen mutasyonlar N370S, L444P, 84GG, R463C, recTL gibi mutasyonlardır. N370S mutasyonu genellikle tip 1 hastalık ve daha hafif seyir ile ilişkilidir. Türk toplumunda daha sıklıkla N370S ve L444P mutasyonları (tüm mutasyonların yaklaşık %61.8'i) görülmektedir (9).

### **2.3. Gaucher Hastalığının Patofizyolojisi**

Glukoserebrosidaz, işlevi doğal bir glikosfingolipid olan glukozilseramidi seramid ve glukozu parçalamak olan lizozomal bir enzimdir (Şekil 2.1). Bu enzimin eksikliği sonucu, parçalanmamış glukozilseramid makrofajlarda birikir (1). Bu maddenin depolanma bölgelerinin farklılık göstermesi GBA (glukozil seramidaz beta) mRNA'sının her dokuda farklı eksprese ediliyor olmasından kaynaklanır (10). Lipid ile yüklü olan makrofajlar, Gaucher hücresi olarak adlandırılan tipik bir morfoloji sunarlar. Büyüklükleri 20 – 100 mikron olabilen bu hücreler, sitoplazmalarının buruşturulmuş kâğıt görünümünde olması ile diğer lizozomal depo hastalıklarından ayrılır. Bu hücreler makrofajların normalde buldukları her yerde görülebilmektedir. Ancak en fazla karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında bulunurlar. Dalakta histiyositlerden, karaciğerde Kupfer hücrelerinden, kemik iliğinde makrofajlardan, beyinde ise Virchow Robin aralığındaki periadventisyel hücrelerden gelişirler. Çok fazla sayıda olmaları ve boyutlarının büyüklüğü karaciğer ve dalağın mekanik olarak büyümesine yol açar.

Genetik ve biyokimya alanındaki tüm gelişmelere rağmen GH'nın mekanizmaları halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Masif splenomegalili hastalarda, dalağın sadece %2'sinde glukosfingolipid birikimi olduğu için, splenomegaliye yol açan başka mekanizmalarında olduğu düşünülmektedir (11).

Patogenezdaki en önemli faktörlerden bir diğeri makrofaj aktivasyonudur. GH olanlarda makrofaj-ilişkili inflamatuvar markırların (IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-10 ve TNF- $\alpha$ ) artması makrofaj aktivasyonunun en önemli kanıtlarındandır(12,13).



University of Hampshire New Genetics Home Reference

**Şekil 2.1.** Glukoserebrosidaz enzim yolu

## 2.4. Tip I Gaucher Hastalığı

Tip I GH, nörolojik bulguların gözlenmediği, en sık görülen klinik tiptir. Klinik tablo belirgin şekilde değişkenlik gösterebilmektedir

Hastalık splenik makrofajlarda glukozilseramid birikimi sonucu klasik olarak splenomegali ile karakterizedir. Dalak dışında karaciğer ve kemik iliğinde de "Gaucher hücresi" olarak adlandırılan lipitten zengin makrofajlar izlenebilir. Bu sebepten ötürü Gaucher hastalığında hasar en çok makrofajdan zengin organlarda izlenir (12).

Hastalarda sık görülen dalak, karaciğer ve kemik iliği tutulumuna bağlı olarak sitopeni, splenomegali, hepatomegali sık olarak görülmektedir. Ayrıca ortopedik komplikasyonlar ve diğer hematolojik değişiklikler de izlenebilir. Hastalar organomegaliye ikincil olan karın şişliği ve/veya hipersplenizm sonucu gelişen anemi, trombositopeni ve nötropeniye bağlı şikâyetler ile doktora başvurabilir. Halsizlik, solukluk, kolay morarma ve kanama en sık yakınmalardır. Ortopedik tutulumuna bağlı olarak çoğu hastada kemik ağrısı hikâyesi olabilir. Nadiren de hastalar kemik krizi, humerus veya femurun avasküler nekrozu veya vertebraların kompresyon kırıkları gibi kemik bulguları ile tanı alabilirler (12).

Tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve nötropeni saptanabilir. Anemi semptomatik Gaucher hastalarında en sık rastlanan anormalliklerden birisidir. Periferik yaymada normokromik bazen de mikrositik, hipokromik eritrositler gözlenebilir. Detaylı incelemelerde demir eksikliği tespit edilebilir. Biyokimyasal incelemelerde, karaciğer fonksiyon anormallikleri gözlenebilir. Değişik çalışmaların verilerine göre GH olanlarda %40-60 arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilmektedir (13).

Tip 1 hastalık grubunda da genel olarak SSS tutulumu olmadığı kabul edilse de literatürde özellikle geç başlangıçlı tip 1 GH ile Parkinson hastalığı arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (13).

Genel olarak geç başlangıçlı Tip 1 GH'nın yavaş seyirli olduğu ve uzun dönemde az progresyon gösterdiği düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu grup hastaların uzun dönem takiplerinde önemli viseral ve iskelet sistemi bozuklukları olabildiği ve ayrıca geç başlangıçlı hastalarda artmış malignite riski olabileceği gösterilmiştir (14). International Collaborate Gaucher Group (ICGG) Gaucher bildirim verilerine göre geç başlangıçlı Tip 1 Gaucher hastalarında beklenen yaşam süresi, topluma göre yaklaşık 8.9 yıl azalmış olarak bulunmuştur.

## 2.5. Tip II Gaucher Hastalığı

Tip II GH, semptomların erken bebeklik döneminde başlaması ve nörolojik semptomların hızlı ilerleme göstermesi ile karakterize klinik tiptir. Tipik olarak hastalar yaşamın ilk üç yılı içerisinde kaybedilirler. Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, belirgin beyin sapı tutulumu bulguları mevcuttur. Piramidal tutulum ve kognitif bozukluklar eşlik edebilir. Beyin sapı bulguları arasında disfaji, stridor piramidal bulgular arasında spastisite, boynun retrofleksiyonu, trismus ve opustotonus sayılabilir (15).

## 2.6. Tip III Gaucher Hastalığı

Tip III GH, kronik progresif nöronopatik tip olarak adlandırılır ve bebeklik, çocukluk, ergenlik veya yetişkinlik döneminde bulgu verebilir. Tip III GH, tip II'ye göre daha heterojen bir klinik sergiler. Bu klinik tipin önceleri sadece Kuzey İsveç'in Norbotten ve Vasterbotten bölgelerinde yaşayan insanlar ile sınırlı olduğu düşünülmekteydi. Tarihsel olarak Tip III GH üç klinik alt tipe ayrılmıştır. Tip IIIa belirgin nörolojik bulgulara hafif visseral tutulumun eşlik etmesi ile karakterizedir. Hastalık orta- erken çocukluk döneminde myoklonus, demans ve ataksi gibi bulgular ile kendini gösterir. Bu tipin en önemli özelliği erken dönemde, konjugat yatay sakkadik göz hareketlerinin yavaşlaması ile karakterize yatay supranükleer bakış paralizisinin ortaya çıkmasıdır. Tip IIIa'nın seyrinde tedaviye dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetler, demans, ilerleyici spastisite ve ataksi gelişir ve hasta entelektüel işlevlerini yitirir. Bu hastalarda karaciğer ve dalak genellikle büyümüştür ancak tip I ve tip IIIb'de görülen problemler gözlenmez. Kemik tutulumu çoğu hastada gözlenir. IIIb tipi bebeklikte ve erken çocuklukta ortaya çıkar, belirgin hepatosplenomegali, kanama eğilimi, kemik tutulumu, akciğer tutulumu ve büyüme geriliği gibi agresif sistemik özellikler ile kendini gösterir. Bu tip hastaların nörolojik tutulumu genellikle erken başlayan supranükleer bakış paralizi ile sınırlıdır ancak nöbetler görülebilir. Tip IIIc olarak adlandırılan klinik tipte, supranükleer bakış paralizi, hafif hepatosplenomegali ve kemik tutulumu, korneal opasiteler, mitral ve aort kapak kalsifikasyonu birlikteliği mevcuttur. Bu klinik tip homozigot D409H mutasyonu ile birliktedir (15).

## 2.7. GH'nın Tanısı

GH tanısı enzim eksikliğinin kantitatif olarak gösterilmesi ile konulur. Bunun için periferik kan lökositlerinde glukoserebrosidaz enziminin direk analiz yapılır. Beyaz kan hücrelerinde enzim aktivitesi farklılık gösterir, bu fark monosit>lenfosit>granülosit şeklindedir (15). Tip 1 hastalarda genellikle %10-15 civarında enzim aktivitesi bulunmakla birlikte tip 2 ve 3 hastalarda neredeyse hiç enzim aktivitesi yoktur. Enzim düzeyi 4.2 IU/ml'den düşük olanlar Gaucher Hastalığı olarak kabul edilmektedir. Enzim düzeyi 10 IU/ml'den büyük olan kişilerde Gaucher hastalığı olmadığı düşünülmektedir. Aradaki gruptaki kişilerde tanıda zorluk olabilir. Bu grup hastalar için genetik analiz daha uygun bir metod olacaktır.

Mutasyon analizi, GH'nda hastalıktan etkilenmiş kişinin ailesine genetik danışma verilmesi ve aile taraması açısından önem taşımaktadır. Genetik testler ilave olarak enzimi düzeyi 4.2-10 IU/ml arasında olan grupların ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Her ne kadar yaygın kemik iliği, karaciğer ve dalak tutulumu olsa da bu organların histopatolojik incelemesinin tanıda yeri oldukça azdır. Hastalara anemi, trombositopeni ve/veya splenomegali bulguları nedeni ile yapılan kemik iliği aspirasyonunda Gaucher hücrelerinin görülmesi ile tanı konulabilir. Ayırıcı tanıda Hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma) göz önünde tutulmalıdır. Tüm bu işlemler invazif olup, ancak enzim aktivitesine bakılamıyorsa tanı için kullanılabilirler.

Aktive makrofajlardan ayrıca sitotriosidaz (CT) ve sistein kemokin ligand 18 (CCL8) gibi diğer enzimlerde sekrete edilir. Özellikle artmış CT aktivitesi GH için bir markır olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar vardır (16,17). Makrofoj inflamatuvar protein(MIP)-1  $\alpha$  ve MIP-1  $\beta$  (18) ve soluble CD163 (19) gibi markerlarda izlemde kullanılabilir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalar ile serum kemokin CC18/PARC konsantrasyonunun visseral GH ile iyi bir korelasyon gösterdiği ve enzim tedavisine yanıt değerlendirmesinde anahtar bir rolü olduğu düşünülmektedir

(20). Tanı sonrasında hastaların klinik ağırlık durumu Zimran severity score index (ZSSI) incelenmeli ve hastaların ilerideki değeriendirilmesi ve takibinde ZSSI kullanılmalıdır (tablo-2.1) (9).

**Tablo 2.1.** Zimran severity score index, 1992 (ZSSI skoru 0-10: Hafif hastalık; 11-25: Orta şiddetli hastalık ; > 25: Ağır hastalık)

Parametre	Bulgu	Puan
Sitopeni	Splenektomize	1
	Splenektomize ve 1 sitopeni	1
	Splenektomize ve 2 sitopeni	2
	Splenektomize ve 3 sitopeni	3
splenomegali	Yok	0
	Hafif (umbikulus seviyesinin üzerinde)	1
	Orta (umbikulus ile pelvik kenar arasında; sağ tarafa geçmemiş)	2
	Masif (pelvik kenarı geçmiş)	3
splenektomi	Yok	0
	Var	3
hepatomegali	Yok	0
	Hafif (umbikulus seviyesinin üzerinde)	1
	orta (umbikulus ile pelvik kenar arasında)	2
	Masif (pelvik kenarı geçmiş)	3
Karaciğer fonksiyon testleri	Normal	0
	Bazıları anormal	1
	Hepsi anormal	2
Karaciğer hastalığı kliniği	Yok	0
	Var	4
SSS hastalığı	Yok	0
	Var	20
Diğer organ tutulumları	Yok	0
	Var	4
Kemik, objektif bulgular	Bulgu veya semptom yok	0
	Görüntüleme çalışmaları pozitif	1
Kemik, subjektif bulgular	Yok	0
	Hafif, intermittent ağrı	2
	Kronik ağrı (kırığa bağlı olmayacak)	3
Kırıklar	Yok	0
	Travma sonrası	1
	Aseptik nekroz	5
	Patolojik kırık	5

## 2.8. Hastalığın Etkilediği Doku ve Organ Sistemleri

Tablo 2.2’de Gaucher hastalığı alt tiplerinde sıklıkla saptanan klinik durumlar/semptomlar gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Gaucher Hastalığı klinik alt tipleri ve bulguları

Hastalık alt tipi	Primer SSS tutulumu	Kemik hastalığı	Diğer
<b>Tip 1 GH</b>	Yok	Var	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenomegali</li> <li>• Hepatomegali</li> <li>• Sitopeni</li> <li>• Pulmoner hastalık</li> </ul>
<b>Tip 2 GH (Akut veya infantil)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bulber bulgular</li> <li>• Piramidal bulgular</li> <li>• Kognitif yetmezlik</li> </ul>	Yok	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenomegali</li> <li>• Hepatomegali</li> <li>• Sitopeni</li> <li>• Pulmoner hastalık</li> <li>• Dermatolojik değişiklikler</li> </ul>
<b>Tip 3 GH (Subakut; jüvenil)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okulomotor apraksi</li> <li>• Nöbet</li> <li>• Progresif myoklonik epilepsi</li> </ul>	Var	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenomegali</li> <li>• Hepatomegali</li> <li>• Sitopeni</li> <li>• Pulmoner hastalık</li> </ul>

### 2.8.1. Viseral Değişiklikler

**Dalak tutulumu:** Asemptomatik splenomegali Tip 1 GH olanlarda en sık görülen bulgulardan biridir (21). Splenomegali dalak volümünün normalin 5 katına çıkması olarak tanımlanmaktadır. GH’da bazı durumlarda dalak volümü 50-75 kat artabilir ve bu durum erken doyma ve dispne gibi non-spesifik bulgulara yol açabilir. Splenomegalisi olan hastalar orta düzeyde egzersiz sonrası kapsülde gerilmeye bağlı batıcı bir yan ağrısı duyabilirler. Dalak infarktına bağlı akut batın



benzeri tablo oluşabilir. Daha nadir olarak dalak rüptürüne bağlı olarak acil cerrahi müdahale gerektirecek durumlar ortaya çıkabilir (22).

Gaucher hastalığı olanlarda hipersplenizm ve splenomegali klinik birçok durumun sebebi olarak düşünüldüğünden, enzim replasman tedavisi öncesinde splenektomi Gaucher hastalığının ana tedavi unsurlarından bir olarak kabul edilmekteydi. Günümüzde halen özellikle enzim replasman tedavisine yanıt alınamayan (dirençli anemi, trombositopeni vb.) hastalarda splenektomi palyatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (22).

**Karaciğer Tutulumu:** Tip 1 GH olanlarda en sık görülen non-spesifik bulgulardan biri hepatomegalidir. Hepatomegali normal karaciğer volümünün 1.25 katı olarak tanımlanır. Hepatomegali genellikle splenomegaliden sonra görülür. Yapılan bir çalışmada splenomegalisi olan hastalarda hepatomegali görülme sıklığı %100 olarak bulunmuştur. Bu oran splenektomi yapılan hastalarda % 87 olarak bulunmuştur. Hepatomegali patogenezinde en çok kabul gören hipotez karaciğer parankimindeki Gaucher hücre infiltrasyonuna bağlı gelişen hepatosit hasarı sonucu oluşan karaciğer tutulumudur (23).

Yapılan çalışmalarda incelenen olguların %40'ında fokal splenik ve/veya hepatik lezyon saptanmıştır. Bu lezyonlar karaciğer ve dalakta gaucher hücre birikimine bağlı oluşan "Gaucheroma"lar olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyonlar magnetik rezonansda (MR/MRI) hiper-hipointens aralığında, ultrasonda (USG) hiper-hipoekoik aralığında ve BT'de hipodens olarak görülmüştür (24). Bu lezyonların ayırıcı tanısında fokal nodüler hiperplazi ve hepatoselüler karsinoma (HCC) de göz önünde tutulmalıdır.

MRI incelemesinde T2 sekansında Gondon metodu ile bakılan karaciğer demir konsantrasyonu hem hastalığın şiddeti hakkında bilgi verebilir hem de tedavi yanıtı takibinde kullanılabilir (25).

Değişik çalışmaların verilerine göre GH olan olgularda %40-60 arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilmektedir. Gaucher hastalığı karaciğerde hem transaminaz yüksekliğine hem de sentez fonksiyon

bozukluklarına yol açabilmektedir. Transaminaz yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir.

GH'nın en korkulan karaciğer komplikasyonu parankim fibrozisi ve sirozdur. Fibrozise bağlı olarak siroz, asit ve özofagus varis kanaması gibi gastrointestinal komplikasyonların da görülebildiği bilinmektedir.

GH'da nadiren portal hipertansiyon da görülebilir. GH'larında iki sebepten ötürü portal hipertansiyon görülür. İlki splenomegaliye bağlı portal sistemdeki kan akımındaki artıştır ki bu durum splenektomi ile düzelir. İkinci sebep splenektomili hastalarda görülür. Bu hastalarda karaciğer parankiminde masif gaucher hücre infiltrasyonuna bağlı sinuzoidal portal hipertansiyon görülür. Bu birikime bağlı oluşan kupffer hücre aktivasyonu hepatik fibrozise ve sonuç olarak siroza yol açar (24).

#### **Karaciğer ve Dalak Dışı Gastrointestinal Sistem (GIS) Tutulumu:**

Özellikle 40 yaş üstü GH tanısı olan kadınlarda, artmış kolelitiyazis riski olduğu bilinmektedir. Bu risk artışı anemi, geçirilmiş splenektomi, karaciğer tutulumu ve glukoserebrodizların artmış biliyer sekresyonu gibi nedenlere bağlıdır (25,26). Nadir de olsa GH dalak ve karaciğer dışı gastrointestinal sistem tutulumu yapabilir (27). GH'nın yaptığı "Gaucher hücre psödotümörleri" batında kitle benzeri lezyonlar yapabilir (28,29). Bu durum gaucher hastalığı-malignite ilişkisi açısından önemlidir. Ayrıca gaucher hücrelerinin kolonik infiltrasyonu, ileal tutulumu bağlı masif GIS kanama ve midenin menetrier hastalığı gibi daha nadir olarak görülen Gaucher hastalığı tipleri de rapor edilmiştir (29-31).

#### **2.8.2. Hematolojik Değişiklikler**

Anemi ve trombositopeni GH'da en sık görülen hematolojik bulgulardır. Sitopeni tedavi edilmemiş GH'da neredeyse her zaman saptanır. Anemi, lökopeni ve trombositopeni beraber görülebildiği gibi ayrı ayrı da ortaya çıkabilir. Hematolojik tutulum kendini genellikle halsizlik, yorgunluk burun kanaması, kolay morarma gibi bulgular ile belli eder. Bazı hastalar, transfüzyon-bağımlı olacak kadar ciddi anemi ile gelebilir. Lökopeni görülmesi daha nadirdir.

Sitopeniler; hipersplenizm, kemik iliğinin Gaucher hücreleri ile infiltrasyonu, intrinsik hemopoetik defektler gibi durumlara sekonder olarak gelişir (32). Anemi öncelikle hipersplenizme bağlı olsa da demir ve B12 vitamin eksikliklerinin ekarte edilmesi gereklidir. GH'da immün trombositopeni de görülebilir ve enzim replasman tedavisine rağmen düzelmeyen trombositopenilerde bu durum akla gelmelidir. GH'da nadiren ağır lökopeni görülür ve genellikle bu durum müdahale gerektirmez. Yapılan çalışmalarda nötrofil fonksiyonlarında da azalma bildirilmiştir.

Trombositopeni, koagülasyon anormallikleri ve bozulmuş trombosit fonksiyonları gibi nedenlerden ötürü burun kanamaları sıktır (33). Kronik karaciğer hasarına bağlı koagülasyon faktörlerinin sentez bozukluğu ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) diğer koagülopati sebeplerindedir.

### **2.8.3. Gaucher Hastalığında Kemik Tutulumu**

Kemik tutulumu en sık ve ciddi olarak tip 3 GH'da görülse de tip I GH'da da kemik tutulumu sıktır. Yapılan radyolojik incelemelerde tip 1 hastalarda %75-90 arasında iskelet sistem anormallikleri görülmektedir. Bunların en sık görüleni distal femurun "Erlenmeyer Şişe deformitesidir" (2). Şekil 2.2.'te Erlenmeyer Şişe deformitesi grafisi görülmektedir. Daha nadir olarak osteopeni, kemik nekrozu ve kemik infarktları da görülebilmektedir. GH'da vitamin D eksikliği sıklıkla izlenmektedir ve bu durum göz önüne alınmalıdır. GH'nın kemik tutulumunun osteomyelitten ayırıcı tanısı önemlidir.

Kemik tutulumu akut/kronik kemik ağrısı, patolojik kırıklar ve dejeneratif eklem hastalıkları gibi durumlara yol açabilir. Gaucher hücreleri ile kemik iliğinin infiltrasyonu, Gaucher kemik hastalığı patofizyolojisinin önemli bir komponentidir. Kemik iliği infiltrasyonu lomber omurgada ve pelviste başlar, femur metafiz ve diyafizinde ortaya çıkar ve takiben epifize yayılır. Daha sık olarak lomber vertebralar, distal ve proksimal femur tutulumu görülse de, kemik iliği tutulumu olduğu için tüm kemikler tutulabilir (2).



**Şekil 2.2.** Erlenmeyer Şişe Deformitesi

#### **2.8.4. Gaucher Hastalığı ve Akciğer Tutulumu**

Gaucher hastalığında akciğer tutulumu tüm klinik alt tiplerde tanımlanmış bir komplikasyondur. Postmortem incelenen hastaların üçte birinden fazlasında gözlenmiştir. L444P mutasyonu homozigot olan Gaucher hastalarında akciğer tutulumunun daha sık olduğu öne sürülmüştür. Gaucher hastalığında akciğer patolojisi restriktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer infiltrasyonu, pulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendrom şeklinde kendini gösterebilir. Hepatopulmoner sendrom, karaciğer hastalığı ile birlikte hipoksi ve intrapulmoner vasküler genişlemelerin varlığı şeklinde tanımlanır (21).

#### **2.8.5. Gaucher Hastalığı ve Nörolojik Tutulum**

Nörolojik tutulumum genel olarak tip 2 ve 3 GH'da görülse de son dönemde yapılan çalışmalar tip 1 GH'nda da nörolojik tutulum olabileceğini göstermektedir. Ancak bu bulgular tip 2 ve 3 GH'nda gözlenenenden oldukça farklı ve çok daha hafiftir. Tip 1 GH-parkinson ilişkisini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Tip

I GH'nda genel olarak nörolojik tutulumu olmadığı kabul edilse de detaylı sorgulamalarda %30-40 arası nörolojik semptom saptanabilir (9).

Nöronopatik GH tanısı konulan hastalarda nöro-oftalmolojik muayene, işitmeye yönelik testler, beyin görüntülemesi (tercihen MRG ile), elektroensefalografi (EEG) ve uyarılmış beyin sapı potansiyelleri ile nöropsikometrik testlerin yapılması önerilmektedir. Nöronopatik GH'nın en önemli klinik bulgusu, horizontal bakış anormalliğidir. Okulomotor apraksi olarak adlandırılabilir ancak supranükleer sakkadik bakış paralizi tanımlamasının daha doğru olduğu düşünülmektedir. Bu bulguda sakkada (hızlı göz hareketleri) başlama ve yavaşlamada anormallik vardır. Nöronopatik GH tanımlaması için bu bulgunun olması gerektiği kabul edilmiştir (34).

Nöronopatik GH'nda gözlenen atipik nörolojik özelliklerden en önemlisi, çocukluk çağında karakteristik olan rijidite ve daha yaşlılarda Parkinson benzeri başvuruya neden olan ekstrapiramidal tutulumdur (2). Bu tip Gaucher hastalarındaki Parkinson bulguları demans, görsel halüsinasyonlar ve myoklonus gibi atipik özellikler içerir ve konvansiyonel tedaviye dirençlidir (35).

### **2.8.6. Gaucher Hastalığı ve Malignite**

Genel malignite riskinde (özellikle multipl myelom, amiloidozis, B hücreli non-Hodgkin lenfoma gibi hematolojik maligniteler) de artış olabileceği bilinmektedir. GH'da multipl myelom riskinin 25 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (2). Yapılan başka bir çalışmada ise GH olanlarda genel popülasyona göre tüm genel kanser gelişme riskinde 1.8 katlık bir artış saptanmıştır (14). İmmün sistemin kronik stimülasyonu ve T-lenfosit hücre disfonksiyonu gibi immünolojik anormallikler kanser gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen patofizyolojik yollardır (36,37).

Bu sebeplerden ötürü, Gaucher hastalığı olanların, tedaviye yanıtız splenomegali, dirençli sitopeni ve yeni gelişen lenf nodu büyümesi gibi durumlarda malignite açısından taranması (boyun, toraks, abdominal bilgisayarlı tomografiler ve tümör markırları vb tetkikler ile) önerilmektedir.

Literatürde GH ilişkili artmış HCC riski ile ilgili vakalar vardır (38-40). Yeni yapılan bir çalışmada GH bulunanlarda HCC riskinde 141 kat artış bulunmuştur (41). Artmış HCC riskinin karaciğerde biriken demire bağlı açığa çıkan oksijen radikallerinin yol açtığı hepatosit hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

## 2.9. Tedavi

Erişkin GH olanlarda tanı anında semptomatik anemi, organomegali, kırık gibi komplikasyonlar olduğu için erişkin GH tedavisi esas olarak bu bulguların tedavisini kapsamaktadır. Mevcut olan enzim replasman tedavisi (ERT) ve substrat redüksiyon tedavileri (SRT) çok pahalıdır. ERT'nin yıllık maliyeti yaklaşık 1 milyar USD'dir (42). tedaviye yanıt kişiden kişiye çok değişkendir. Fenotipik değişikliklerden ötürü tedavi her hasta için kişiselleştirilmelidir. Organomegalinin geri döndürülmesi, komplikasyonların engellenmesi ve yaşam kalitesinin artışı tedavinin esas hedeflerindedir. Tip 2 GH'da beklenen yaşam süresi 2 yıldan az olduğu için bu hastalara sadece destek tedavisi verilmektedir.

### 2.9.1. Enzim Replasman Tedavisi (ERT)

Enzim replasman tedavisinde amaç ekzojen enzim ile glukoserebrozid depolayan makrofajların hedef alınması ve glukoserebrozidin yıkıma uğratılmasıdır. İnsan plasentasından elde edilen algluseraz, GH için spesifik ilk enzim tedavi modelidir. Algluseraz (Ceredase®, algluseraz; Genzyme Corporation, Cambridge MA, USA) 1991 yılında FDA onayı almıştır. Bu tedavinin kısıtlılıkları; üretilebilirliğinin az olması, kan kaynaklı enfeksiyonlar (özellikle plasenta kaynaklı enfeksiyonlar), düşük yarı ömür (kanda 4,7 dakika, dalak veya karaciğerde 2 saat) gibi durumlardır (43,44). Bu ve benzeri kısıtlamalardan ötürü yapılan çalışmalar sonucu "imugluseraz" adlı yeni bir rekombinant enzim üretilmiştir.

Imugluseraz ilk olarak Çin'de, genetik olarak manipüle edilmiş hamster over hücrelerinden elde edilmiştir. Bu enziminin yarı ömrü (algluseraza göre)

daha uzundur ve daha az kan-kaynaklı enfeksiyon riski vardır. İmugluseraz (Cerezyme®, imugluseraz; Genzyme Corporation, Cambridge MA, USA) 1994 yılında FDA onayı almıştır ve şu an birçok ülkede kullanılmaktadır. Şu an için tip 1 GH olanlarda ilk tedavi seçeneğidir.

VPRIV® (velagluseraz alfa, Shire Human Genetic Therapies, Inc, Cambridge, MA, USA) 2010 yılında Gaucher hastalığı tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Velagluseraz alfa insan fibrosarkom hücrelerinden elde edilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda velagluserazın GH'da etkin ve güvenli bir tedavi sağladığı görülmüştür. Yapılan ileri klinik çalışmalarda velagluseraz ve imigluserazın hematolojik, hepatik ve splenik tutulumlar üzerine etkileri benzer olarak bulunmuştur (45,46).

Uplyso® ( Taligluseraz alfa, prGCD, Pfizer Inc, New York, NY, USA) taligluseraz etken maddeli havuç hücrelerinde üretilen insan GCCase ürünüdür. Şu an halen faz III klinik çalışmaları devam eden ve Gaucher hastalığının tedavisinde ümit vadeden bir ilaçtır.

Ciddi organomegali, ileri düzeyde sitopeni, trombositopeniye bağlı kanama, yükselmiş transaminaz düzeyleri, kemik hastalığı ve diğer organ tutulumları gibi durumlar tedavi endikasyonları olarak kabul edilmektedir. ERT genel olarak semptomatik tip 1 ve tip 3 GH olanlara verilmektedir. ERT'nin esas olarak karaciğer ve dalak volümünün azaltılmasında ve kan sayımının artmasında etkisi olduğu düşünülmektedir. ERT kan-beyin bariyerin, geçemediği için ERT'nin nörolojik tutulumlar üzerine etkisi kısıtlıdır. ERT'nin pulmoner parankimal hastalık, pulmoner hipertansiyon ve lenf nodu tutulumu üzerine olan etkileri de kısıtlıdır.

ERT'nin standart uygulama şekli 15 günde bir 2 saatlik intravenöz uygulama şeklindedir. Standart dozu 60 u/kg olup gereklilik halinde 20-120u/kg doz aralığında hastalara uygulanabilir. ERT pahalı bir tedavi olduğu için doz ayarlaması önemlidir. Örnek olarak sitopenisi ve organomegalisi olup kemik tutulumu olmayan hastalarda 15-20 u/kg'lık doz yeterli olacaktır (47).

ERT'nin tüm başarılarına rağmen bazı dezavantajları vardır. ERT her iki haftada bir birkaç saat süren IV uygulama gerektirmektedir. Zor erişilebilir olması, yüksek maliyeti ve deneyimli personel ihtiyacı gibi durumlar diğer dezavantajlarındanındır. Bu nedenlerden ötürü gelişmekte olan ülkelerde birçok hasta, ERT verebilecek olan uzman ekibe ulaşamamaktadır. Tedaviye başlanabilse bile idame tedaviye ulaşmaktaki güçlüğüne bağlı olarak, tedavisiz kalınan dönemde, hemoglobin ve trombosit düzeylerinde azalma, yorgunluk, kemik ağrıları gibi semptomlar ve bulgular kötüleşebilir. Ayrıca SSS (enzim kan-beyin bariyerini geçemeyip terapötik düzeylere ulaşamadığı), akciğer lenf nodu gibi tutulum bölgelerine rekombinant enzim geçişi az olduğu için bu organ tutulumu ile seyreden hastalar ERT'den belirgin fayda görmemektedir (48).

ERT'nin bildirilen yan etkileri az olup iyi tolere edilmektedir. Bulantı, kusma, abdominal ağrı, ishal, döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, ateş, baş dönmesi, üşüme-titrete, sırt ağrısı ve taşikardi ERT'nin bildirilen yan etkileridir. Enjeksiyon yerinde rahatsızlık hissi, kaşıntı, yanma, şişlik gibi durumlar oluşabilir. ERT en sık görülen yan etkisi immün-ilişkili hipersensivite reaksiyonlarıdır. Bu durum infüzyon süresinin uzatılması ve infüzyon öncesinde antihistamin ve kortikosteroid uygulanması ile azaltılabilir.

### **2.9.2 Substrat Redüksiyon Tedavisi (SRT)**

Her ne kadar ERT ile ilgili yapılan randomize kontrollü klinik çalışma sayısı yetersiz olsa da ERT Gaucher hastalığında eşsizliğini halen korumaktadır. Alternatifi olan substrat redüksiyon tedavisinin (SRT) kullanıldığı klinik alanlar şu an için oldukça kısıtlıdır.

SRT'nin Gaucher hastalığında potansiyel bir tedavi yöntemi olabileceği fikri ilk olarak 1976 yılında Norman Radin tarafından öne sürülmüştür. SRT'nin temelini GH sfingolipit birikiminin inhibe edilmesi fikrine dayanmaktadır. N-alkali imino şekerler bu tedavinin prototipini oluşturmaktadır. N-butil-deoksinojirimisin (NB-DNJ) veya Miglustat® (Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals, Allshwil, Switzerland) kompetatif olarak glukozilseramid sentaz enzimini inhibe ederek



glukozilseramid formasyonunu azalttığı için GH tedavisinde kullanılmıştır (49). Miglustat tedavisinin günde 100 mg p.o olarak verilmesi önerilmektedir. Eligustat tartrat (Eliglustat®, Genzyme Corp, Cambridge, MA, USA) yeni geliştirilmekte olan bir diğer bir ilaçtır. Eligustat tartrat kompetatif ve spesifik glukozilseramid sentaz inhibitörüdür. Eligustat tartrat ile ilgili faz I ve faz II çalışmalar yapılmış olup, faz III çalışmaları halen devam etmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda eligustat terapötik dozlarda oldukça iyi tolere edilmiş olup, ishal gibi miglustata bağlı yan etkiler açısından da oldukça güvenli olarak bulunmuştur. Miglustat Gaucher hastalığı tedavisi için lisans almış olup, Eliglustat® ise halen faz III klinik çalışmaları devam etmekte olan bir ilaçtır.

Yapılan değişik çalışmalarda SRT'nin kan sayımında düzelme, dalak ve karaciğer volümünde düşüş, yaşam kalitesinde artış gibi olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (50).

SRT'nin ERT'ne en önemli üstünlükleri oral kullanımının olması (ERT 2-3 haftalık aralıklarla saatler süren IV uygulama ile verilmektedir), daha düşük maliyet ve daha kolay ulaşılabilmesi gibi özellikleridir. Ayrıca miglustatın kan-beyin bariyerini geçişi daha iyidir.

Teorik olarak uzun dönem glukosfingolipid inhibisyonunun zararlı etkilerinin olabileceği düşünülse de, bugüne kadara her hangi bir majör yan etki bildirilmemiştir. Kilo kaybı, hafif tremor, ishal ve şişkinlik, geçirme ile seyreden gastrointestinal intolerans gibi durumlar SRT'nin bilinen minör yan etkilerindedir. Bu durumların tedavinin ilk birkaç ayında şiddetli olduğu ve diyet değişikliklerine olumlu yanıt verdiği gösterilmiştir (51). Miglustat tedavisine bağlı gelişen tremor (hastaların yaklaşık %30'unda), periferik nöropati gibi nörolojik bulgular da rapor edilmiştir (52).

### **2.9.3. Kemik İliği Transplantasyonu**

ERT keşfedilene kadar kemik iliği nakli, potansiyel olarak kür ihtimali olduğu için, Gaucher hastalığının tedavisinde tek seçenektir. Kemik iliği nakli, ciddi mortalite ve morbiditesi olduğu için, ERT keşfinden sonra artık bir tedavi seçeneği

olarak kabul edilmemektedir (53). Yine de ERT'ne yanıt alınamayan veya ERT'yi karşılayamayan hastalarda kemik iliği nakli bir seçenek olabilir.

#### **2.9.4. Splenektomi ve Karaciğer Nakli**

Hipersplenizm ve splenomegali, Gaucher hastalığı olanlarda klinik birçok durumun sebebi olarak düşünüldüğünden enzim replasman tedavisi öncesinde splenektomi Gaucher hastalığının ana tedavi unsurlarından bir olarak kabul edilmekteydi. Bu hastalarda belirgin hematolojik iyileşme saptanmaktaydı.

Splenektomi hem cerrahi olarak hem de splenik arter embolizasyonu ile radyolojik olarak yapılabilir. Splenektomi sonrası kolesterol taşları, pulmoner hipertansiyon benzeri pulmoner komplikasyonlar, avasküler nekroz gibi kemik hastalıkları ve demir aşırı yüklenmesi gibi durumlar görülebilir (54-56). Radyolojik olarak yapılan splenektomide ise splenik enfarkt ve abse formasyonu gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir.

Splenektomi sonrası portal hipertansiyon ve pulmoner parankim hastalık riskinde artış, nöronopatik hastalıkta alevlenme gibi birçok problem görülsede günümüzde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, enzim replasman tedavisine yanıt alınamayan (dirençli anemi, trombositopeni vb.) hastalarda splenektomi palyatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (55).

Geçmişte bazı durumlarda sadece siroz ve portal hipertansiyon kliniği olan veya hepatorenal sendrom gelişmiş olan tip 1 Gaucher hastalıklı vakalarda karaciğer nakli bir tedavi modalitesi olarak kullanılmıştır. Enzim replasman tedavisindeki gelişmelerden ötürü karaciğer nakli eskiye göre oldukça nadir olarak yapılmaktadır. Yine de enzim replasman tedavisine rağmen hepatomegalisinde gerileme görülmeyen, progresif karaciğer fibrozisi olan ve artmış karaciğer transaminaz düzeyleri olan Gaucher hastalığı olanlarda karaciğer nakli bir seçenek olarak düşünülmelidir (56).

### 2.9.5. Gen Tedavisi

Yeni gelişen bir diğer tedavi yöntemi ise glukoserebrosidaz sentezinden sorumlu hasarlı genomun, sağlıklı genom ile değiştirilmesi esasına dayanan gen tedavisidir. Gaucher hastalığı olan vakaların kemik iliği kültürlerinde, GBA genine retroviral vektör transfer edilmesiyle fizyolojik düzeylerde glukoserebrosidaz enzim sentezi yapıldığı gösterilmiştir (57).

Yapılan hayvan deneylerinde ümit vaat eden sonuçlar saptanmıştır. Yapılan bir hayvan deneyinde ekstrakorporeal kök hücre transferi ile fare makrofajlarında, insan glukoserebrosidaz enzimi üretilebilmiştir (58).

Gen tedavisinin ERT veya SRT'lerine üstünlüğü hastalık spesifik bir tedavi olmasıdır. ERT ve SRT'leri kan-beyin bariyerini geçemediği için bu tedaviler nörolojik ve pulmoner tutulumu düzeltemez. Gen terapisi ile bu sorunun da önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

### 2.9.6. Destek Tedavi

Kemik ağrısı olanlarda tedaviye analjezikler veya oral kortikosteroidler eklenebilir (47). Osteopenisi veya osteoporozu olanlarda vitamin D takviyesi ve gerekli durumlarda bifosfonat tedavisi verilmelidir (57).

Anemisi olan hastalarda öncelikle demir ve B 12 eksikliğinin dışlanması ve gereklilik halinde B12 ve demir replasmanı yapılması önerilmektedir. Kanama yatkınlığı olanlarda invazif işlemler öncesi trombosit süspansiyonu verilmesi önerilmektedir (59).

Miyoklonus veya epilepsi gibi bir nöronopatik hastalık varlığında tedavi mutlaka uzman bir nörologla beraber devam ettirilmelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onay Bilgileri

Bu tez çalışması 15 Ağustos 2016 tarihinde 80558721/G-241 numarası ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

#### 3.2. Hasta Seçimi

01/01/2014 ve 31/07/2016 yılları arasında ESOĞÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Hematoloji polikliniklerine açıklanamayan hepatosplenomegali, sitopeni (Hb< 10 g/dl beyaz küre (WBC) <4000/ml, Absolut nötrofil sayısı <1500/ml platelet(plt) <100000/ml) , transaminaz yüksekliği, siroz kliniği ile başvuran hastalarda kronik viral hepatit B ve C, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığına yönelik tetkikler yapıldıktan ve daha sık görülen bu hastalıklar ekarte edildikten sonra bakılan Gaucher hastalığına özgü  $\beta$ -glukoserebrosidaz enzim düzeyleri ve enzim düzeyleri düşük veya hafif düşük saptanan hastaların mutasyon analiz sonuçları retrospektif olarak incelendi ve Gaucher hastalığı tanısı alan hastaların bu hasta grubu içerisindeki yüzdesine bakıldı.

Hastalık ve hastalığın tetkiki hakkında bilgilendirilen ve tetkik yaptırmayı kabul eden hastalarda kuru kan damlası örneği tandem kütle spektrometresi yöntemiyle çalışılan glukoserebrosidaz enzim düzeyleri bu hastalığa özgü olarak istendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hepatomegali, splenomegali, portal hipertansiyon, anemi, lökopeni, trombositopeni, kemik ve/veya kemik iliği tutulumu, nörolojik tutulum varlığı, Gaucher Hastalığı tanısı konulduysa hastalığı

şiddet skoru [Zimran Severity Score Index(ZSSI)], enzim düzeyi ve mutasyon analizi sonuçları dosyalar üzerinden retrospektif olarak toplandı.

18 yaş üzeri açıklanamayan hepatosplenomegali, sitopeni, transaminaz yüksekliği, siroz nedeniyle Gastroenteroloji ve Hematoloji polikliniklerine başvuran 111 hastanın dosyası araştırmaya dâhil edildi. Dosya verileri tam olan, kendi imkânları ile test yaptırması önerildiğinde enzim analizini ve mutasyon analizi tetkiklerini yaptırmayı kabul eden, enzim düzeyi mutasyon analizi ile çalışılmış hastalar ile çalışmaya devam edildi.

18 yaş altı hastalar ve enzim düzeyi çalışılmamış erişkin olgular ve enzim düzeyi çalışılmadan etiyolojik neden saptanabilmiş olguların dosyaları çalışmaya dâhil edilmedi.

### **3.3. Hasta Grup Materyalleri**

#### **3.3.1. Dosya İncelemesi**

Gastroenteroloji ve Hematoloji polikliniklerine açıklanamayan hepatosplenomegali, sitopeni, transaminaz yüksekliği, siroz nedenli başvuran ve özel laboratuvarında enzim düzeyi çalışılması önerilen ve kuru kan damlası örneğinden tandem kütle spektrometresi yöntemiyle glukoserebrosidaz enzim düzeyi çalışılan ve sonuç olarak enzim düzeyleri düşük saptanıp genetik mutasyon analizi yapılan hastaların dosya incelemeleri yapıldı.

#### **3.3.2. Biyokimyasal Ölçümler**

Hastaların rutin laboratuvar incelemeleri ESOGÜ Tıp Fakültesi Biyokimya, Hematoloji ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapıldı.

Hastalardan 8 saatlik açlık sonrası sabah kan alındı. Glukoserebrosidaz kuru kan ölçümü için poliklinik şartlarında özel test kâğıdına parmak ucundan veya periferik venöz damardan 4 örnek kan alındı.

Serum alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfotaz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT): ESOGÜTF Biyokimya Laboratuvarında jelli biyokimya tüpü ile Roche/Hitachi Cobas C kiti ile kalorimetrik test ile ölçüldü. Yine biyokimya laboratuvarında ECLIA yöntemi ile analiz yapan Cobas E601 cihazında ferritin düzeyleri ölçüldü.

HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBC Ig Total ve M, Anti HBe anti HAV IgG anti-HCV, antinükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), anti mitokondriyal antikor (AMA) liver-kidney antikoru (anti-LKM), liver soluble antijen düzeyleri jelli biyokimya tüpüne kan alınarak ESOGÜ TF Mikrobiyoloji Laboratuvarında manuel ELISA yöntemiyle çalışıldı.

EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden HCV RNA ve HBV DNA düzeyleri ESOGÜ TF Mikrobiyoloji Laboratuvarında PCR yöntemi ile çalışıldı. Yine EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden Hereditör Hemokromatozis (HFE Geni) gen mutasyonu Tüm Gen - Dizi Analizi metodu ile çalışıldı.

Hemogram için kanlar EDTA'lı tüpe alındı. Hastaların hemoglobin düzeyi Siyanmethemoglobin yöntemi ile fotometrik olarak ölçüldü. Tam kanı sayım aparatüründe mililitreye düşen toplam beyaz küre/nötrofil ve trombosit sayımları yapıldı.

Spektrometre (spektrofotometre, spektrograf veya spektroskop) ya da tayfölçer, elektromanyetik spektrumun belirli bir bölümü üzerinde ışığın özelliklerini ölçerek spektroskopik analiz yöntemiyle materyalleri belirlemek için kullanılan bir araçtır. Ölçülen değişken çoğunlukla ışığın yoğunluğudur ancak ışığın polarizasyon durumuna da bakılabilir. Bağımsız değişken ise genellikle ışık dalga boyu veya foton enerjisi ile doğrudan orantılı bir birimdir.

Tandem Kütle spektrometresi ise bir molekülün yapısında bulunan kütlelerin spektrumunu verir. Spektrumun x ekseni oluşan iyonların kütlelerini (m/z), y ekseni her iyonun rölatif miktarını (çokluğunu) gösterir; iyonlar ve miktarlarını veren patern molekülün yapısını karakterize eder.

Asit-β-glukoserebrosidaz(ABG) aktivitesi ölçümü için 3.2 mm'lik 4 adet spot içeren özel test kâğıdına kuru kan örneği alınmıştır. Her bir spota alınan

örnek D-Glukozil- $\beta$ 1-1'-N-dodecanoil-D-eritro-sfingozin [C12 - glukoserebrosidaz (C(36)H(69)NO(8))] ve standart dâhili N-miristoil-D-eritro-sfingozin [C14-seramid (C(32)H(63)NO(3)) substratlarında 21 saat inkübasyon periyoduna bırakılmıştır. Daha sonra standart tandem kütle spektrometresi ile enzim düzeyi tayini yapılmıştır. Enzim düzeyi  $<4.2 \mu\text{mol/h/L}$  olanlar Gaucher Hastalığı olarak kabul edilmiştir. Yapılan testin saptayabildiği en düşük Asit- $\beta$ -glukoserebrosidaz aktivite düzeyi  $0.75 \mu\text{mol/h/L}$ 'dir.  $4.2-10 \mu\text{mol/h/L}$  arasındaki enzim düzeyleri hafif düşük enzim eksikliği olarak kabul edilmiştir. Hafif düşük ve düşük hasta grupları istatistiksel incelemelerde "düşük" olarak kabul edilmiştir.

### 3.4. Ultrason İncelemeleri

Ultrason incelemeleri Logiq 200 PRO cihazı kullanılarak yapıldı. Ultrason incelemeleri ile karaciğer ve dalağın vertikal aksları ölçüldü. Karaciğer ve dalak hacmi Cavalieri ilkesine dayanan noktalı alan ölçüm yöntemi ve karaciğerin belirli bir geometrik şekli (dikdörtgen) olduğunu varsayan formüle dayalı yöntem ile ( $A \times B \times C \times 1/3$ ) hesaplandı.

### 3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veri analizleri IBM SPSS 21.0 paket programları ile yapıldı. Nicel veriler; ortalama ve standart sapma olarak ya da ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk normalite testi ile yapıldı. Normal dağılıma uygun iki grup karşılaştırılmasında T testi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizi için Tukey testi tercih edildi. Normal dağılıma uymayan 2 grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U kullanıldı. Gruplar arası çoklu karşılaştırmada normal dağılıma uygun olan verilerde Tukey testi, normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde ise Dunn's testlerinden yararlandı. Normal dağılan sürekli değişkenlerin özet değerleri ortalama  $\pm$  standard sapma, normal dağılmayanlar ise medyan (Q1-Q3) olarak verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki, ki kare analizi ile araştırıldı.  $p < 0.05$  olasılık değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 111 adet hasta dahil edildi. 87 hastada (%78.3) glukoserebrosidaz enzim düzeyi normal 24 hastada (%21.7) glukoserebrosidaz enzim düzeyi düşük saptandı.

**Tablo 4.1** Glukoserebrosidaz enzim düzeyi

	n = 111	%
<b>Düşük ( &lt; 10 umol/h/L)</b>	24	%21,7
<b>Normal ( &gt; 10 umol/h/L)</b>	87	%78,3

Enzim düzeyi düşük saptanan hastalarda mutasyon analizi yapıldı. Enzim düzeyi düşük olan 24 hastanın 8'inde (%33,3) mutasyon saptandı. Bu hastaların Gaucher Hastalığı olarak kabul edildi. Diğer 16 hastada (%66,7) mutasyon saptanmadı. 1 hastada dual mutasyon (N370S + L444P) 5 hastada N370S mutasyonu ve 2 hastada L444P mutasyonu saptandı.

**Tablo 4.2** Enzim düzeyi düşük saptanan hastaların mutasyon analiz sonuçları

<b>Enzim düzeyi düşük hastalar</b>	Mutasyon var, n (%)	Mutasyon yok, n (%)
<b>n=24</b>	n=8 (%33,3)	n=16 (%66,7)

Çalışmaya alınan tüm hastaların içinde 65 tanesi kadın (%58.6), 46 tanesi erkek(%41.4) cinsiyette saptandı. Hastaların ortalama yaşı  $44.18 \pm 1,37$  olarak saptandı.



**Tablo 4.3** Glukoserebrosidaz enzim düzeyi bakılan hastaların cinsiyet dağılımı

	N= 111	%
<b>Kadın</b>	65	%58.6
<b>Erkek</b>	46	%41.4

Çalışmaya alınan tüm olguların (n=111) laboratuvar testleri ve ortalama standart sapmaları Tablo 4.4' te gösterildi.

**Tablo 4.4** Glukoserebrosidaz enzim düzeyi bakılan hastaların ve laboratuvar özellikleri

Laboratuvar testleri	Ortalama $\pm$ SS
<b>ALT (U/L)</b>	40,54 $\pm$ 4,57
<b>AST (U/L)</b>	40,49 $\pm$ 4,66
<b>GGT (U/L)</b>	76,5 $\pm$ 11,96
<b>Alb (gr/dl)</b>	3,96 $\pm$ 0,06
<b>INR</b>	1,14 $\pm$ 0,02
<b>Hb (gr/dl)</b>	12,74 $\pm$ 0,20
<b>WBC (hc/ml)</b>	6398 $\pm$ 281
<b>Plt (hc/ml)</b>	183500 $\pm$ 15200

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardaki özafagus varis, splenomegali, hepatomegali, assit, siroz varlığı gibi klinik bulguların dağılımı tablo 4.5'te gösterildi. Tüm hastaların içinde 20 hastada (%18) özafagus varisi, 67 hastada (%60.4) hepatomegali, 51 hastada (%51) splenomegali, 6 hastada (%5.4) assit ve 25 hastada (%22.5) siroz saptandı.

**Tablo 4.5** Tüm hastalarda özafagus varis, hepatomegali, splenomegali, assit ve siroz varlığı

Klinik bulgular		n, %
<b>Özafagus varis</b>	Var	20 (%18)
	Yok	91 (%82)
<b>Hepatomegali</b>	Var	67 (%60,4)
	Yok	44 (%39,6)
<b>Splenomegali</b>	Var	51 (%45.9)
	Yok	60 (%54.1)
<b>Assit</b>	Var	6 (%5.4)
	Yok	105 (%94.6)
<b>Siroz</b>	Var	25 (%22.5)
	Yok	86 (%77.5)

Alt grup analizlerinde glukoserebrosidaz enzim düzeyi düşük olan grup ile normal olan grup laboratuvar testleri açısından birbirleri ile karşılaştırıldı. Bu parametrelerin standart sapma veya medyan değerleri tablo 4.6'da gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş ve biyokimyasal değerler arasında fark saptanmadı. Hemoglobin değerinde enzim düzeyi normal olanlar ile düşük olanlar arasında fark saptansa da ( $12.82 \pm 2,12$  vs.  $11.68 \pm 1,98$ ) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p= 0.185$ ). Her iki grup arasında medyan WBC düzeyi [4200 (3300;6325) vs. 6700 (4750;7900)  $p=0,003$ ] ve medyan trombosit düzeyi [89000 (65000;174000) vs. 177000 (100000;254000)  $p=0,008$ ] arasında anlamlı fark bulundu.

**Tablo 4.6.** Enzim düzeyi düşük ve normal olan grubun laboratuvar özellikleri

Lab. parametreleri	Düşük (n=24) ort ± SS	Normal (n=87) ort ± SS	p
ALT (U/L)	22,5(12,5;39)	27(16;51)	0,247
AST (U/L)	27.5(20;42.2)	27(20,5;45)	0,821
GGT (U/L)	36,5(21.8;78.1)	40(23,5;88)	0,445
Alb (gr/dl)	4,08 ± 0,51	3.94 ± 0,70	0,36
INR	1,08(1;1,19)	1,08(1;1.22)	0,821
Hb (gr/dl)	11,68 ± 1,98	12,82 ± 2,12	0,185
WBC (hc/ml)	4200(3300;6325)*	6700(4750;7900)*	<b>0,003</b>
Plt (hc/ml)	89500(65000;174000)*	177000(100000;254000)*	<b>0,008</b>

\* WBC ve plt değerleri için medyan değerler kullanılmıştır

Bir başka altgrup analizinde enzim düzeyi düşük olan grup ile enzim düzeyi normal olan grupların klinik özellikler (non-parametrik değerler) açısından karşılaştırması yapıldı (tablo 4.7). Özafagus varis varlığı (4 vs. 16 p=0,555), hepatomegali varlığı (11 vs. 56 p=0,08), splenomegali varlığı (14 vs. 37 p=0,126), assit varlığı (1 vs. 5 p=0,615) ve siroz varlığı (6 vs. 19 p=0.424) açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 4.7.** Enzim düzeyi düşük ve normal grubun klinik özellikleri

Klinik özellikler		Enzim düzeyi düşük n=24	Enzim düzeyi normal n=87	P değeri
Özafagus varis	var	4	16	0,555
	yok	20	71	
Hepatomegali	var	11	56	0,08
	yok	13	31	
Splenomegali	var	14	37	0,126
	yok	10	50	
Assit	var	1	5	0,615
	yok	23	82	
Siroz	var	6	19	0,626
	yok	18	68	

Çalışmaya katılan hastalar içinde toplamda 8 kişide genetik mutasyon saptanması üzerine bu kişiler “Gaucher Hastalığı” olarak kabul edildi. Gaucher hastalığı olanların ortalama yaşı  $40,37 \pm 8,78$  olarak bulundu. Gaucher hastalığı olarak kabul edilen hastalardan 4’ü(%50) kadın 4’ü(%50) erkek cinsiyetteydi.

Gaucher hastalarına ait laboratuvar verileri Tablo 4.8’de izlenmektedir. Bu hastalar içinde özafagus varisi olan 1, hepatomegalisi olan 5, splenomegalisi olan 5 kişi saptandı. 2 hastada splenektomi öyküsü mevcuttu. Bu hastaların splenektomi öncesi yapılan USG incelemesinde her iki hastada da splenomegali olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bir hastada siroz tablosu mevcuttu. Gaucher hastalığı grubu içerisinde assit saptanan kişi olmadı.

**Tablo 4.8.** Gaucher Hastalığı olgularının laboratuvar verileri

laboratuvar verileri	Gaucher hastalığı (n=8) ort $\pm$ SS
ALT (U/L)	17,5(9,2;30,7)
AST (U/L)	21.5(16,2;38.2)
GGT (U/L)	42(31.5;76.7)
Alb (gr/dl)	4,15 $\pm$ 0,57
INR	1,1(1,01;1,13)
Hb (gr/dl)	11,68 $\pm$ 1,98
WBC (hc/ml)	3800(1500;7500)*
Plt (hc/ml)	89500(65000;264000)*

\* WBC ve plt parametreleri için medyan değerleri kullanılmıştır.

Gaucher hastalığı saptanan grup ile mutasyon saptanmayan grup laboratuvar verileri açısından karşılaştırıldığı zaman, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hb, WBC ve trombosit değerlerinde mutasyon olmayan grup lehine fark saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Gaucher Hastalığı saptanan ve saptanmayan grubun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Laboratuvar verileri	Mutasyon pozitif (n=8)	Mutasyon negatif (n=103)	p
ALT (U/L)	17,5(9,2;30,7)	27(16;47)	0,143
AST (U/L)	21.5(16,2;38.2)	27(21;45)	0,273
GGT (U/L)	42(31.5;76.7)	38(21;88)	0,681
Alb (gr/dl)	4,15 ± 0,57	3,95 ± 0,67	0,42
INR	1,1(1,01;1,13)	1,07(1;1.22)	0,816
Hb (gr/dl)	11,68 ± 1,98	12,82 ± 2,12	0,14
WBC (hc/ml)	3800(1500;7500) *	6500(3340;7800) *	0,053
Plt (hc/ml)	89500(65000;264000) *	161000(89000;247000) *	0,200

\* WBC ve plt parametreleri için medyan değerleri kullanılmıştır.

Gaucher hastalığı saptanan grup ile mutasyon saptanmayan grup klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.10). Özafagus varis varlığı (1 vs. 19 p=0,559), hepatomegali varlığı (5 vs. 62 p=0,605), splenomegali varlığı (5 vs. 46 p=0,271), assit varlığı (0 vs. 6 p=0,631) ve siroz varlığı (1 vs. 24 p=0.424) gibi klinik özellikler açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 4.10.** Gaucher hastalığı saptanan ve saptanmayan grubun klinik özellikleri

Klinik özellikler		Enzim düzeyi düşük n=8	Enzim düzeyi normal n=106	P değeri
Özafagus varis	var	1	19	0,559
	yok	7	84	
Hepatomegali	var	5	62	0,605
	yok	3	41	
Splenomegali	var	5	46	0,271
	yok	3	57	
Asit	var	0	6	0,631
	yok	8	97	
Siroz	var	1	24	0,424
	yok	7	79	

Glukoserebrosidaz enzim düzeyi düşük olup, yapılan mutasyon analizinde Gaucher hastalığı için pozitif mutasyon saptanan hastalarda (n=8) Zimran severity score index (ZSSI) kullanılarak hastalık şiddeti belirlendi. Buna göre 5 hastada hafif şiddette hastalık ve 3 hastada orta şiddette hastalık saptandı. Ağır şiddette hastalığı olan kişi saptanmadı.

Gaucher hastalığı kabul edilen 8 hastanın 6'sının yapılan incelemelerinde tedavi sonrası karaciğer volümünde %17.8'lik ( $p < 0.05$ ) ve dalak volümünde %13.2'lik ( $p < 0.05$ ) azalma saptandı.

Enzim düzeyi düşük hastalar mutasyon varlığı açısından iki gruba ayrıldı. Enzim düzeyi düşük ve mutasyon olan hastalar ile enzim düzeyi düşük ama mutasyon olmayan hastalar arasında laboratuvar verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.11)

**Tablo 4.11.** Enzim düzeyi düşük mutasyon pozitif ve negatif hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Laboratuvar verileri	Enzim düşük mut var(n=8)	Enzim normal mut yok (n=16)	p
ALT (U/L)	22.25 ± 4.31	31.5 ± 3.96	0,320
AST (U/L)	26.37 ± 12,19	33.5 ± 14,77	0,253
GGT (U/L)	54.12 ± 12.83	48,81 ± 12.07	0,291
Alb (gr/dl)	4.15 ± 0.57	4,04 ± 0.48	0,42
INR	1.09 ± 0.03	1.15 ± 0.05	0,834
Hb (gr/dl)	11.68 ± 1.98	12.48 ± 2.32	0,419
WBC (hc/ml)	3800 (2400; 6400) *	4750 (3600; 6250) *	0,661
Plt (hc/ml)	89500 (70500; 209000) *	103000 (65000; 106500) *	0,976

\* WBC ve plt parametreleri için medyan değerleri kullanılmıştır.

Enzim düzeyi düşük ve mutasyonu olan hastalar ile enzim düzeyi düşük olan ama mutasyonu olmayan hastalar klinik özellikleri (özafagus varis, hepatomegali, splenomegali, assit, siroz) açısından karşılaştırıldı. Her iki grup

arasında klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.12)

**Tablo 4.12.** Enzim düzeyi düşük mutasyon pozitif ve negatif hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik özellikler		Enzim düzeyi düşük mut var n=8	Enzim düzeyi düşük mut yok n=16	P değeri
Özafagus varis	var	1	3	1,000
	yok	7	13	
Hepatomegali	var	5	6	0,390
	yok	3	10	
Splenomegali	var	5	7	1,000
	yok	3	9	
Assit	var	0	1	1,000
	yok	8	15	
Siroz	var	1	5	0,621
	yok	7	11	

## 5. TARTIŞMA

Gaucher hastalığı nadir görülen bir metabolik depo hastalığı olsa da depo hastalıkları içinde en sık görülen gruptur (1). Her ne kadar çocukluk çağı hastalığı olarak bilinse de erişkin yaşa kadar hafif seyir gösterip erişkin yaşta tanı alan çok sayıda Gaucher hastası vardır.

Sitopeni, hepatosplenomegali, kriptojenik siroz gibi bulgular ile gelen hastalarda sık görülen nedenler ekarte edildikten sonra Gaucher hastalığı muhakkak akla gelmelidir. Bizim çalışmamızda etiyolojik herhangi bir sebep bulunmayan, sitopeni/hepatosplenomegali/siroz tablosu olan 111 hastadan 24 (%21,7) tanesinde glukoserobrosidaz enzim düzeyi düşük bulunmuştur. Gaucher hastalığının genel prevalansı 75000-100000 arasında değişmektedir (2). Bizim çalışmamız gibi daha spesifik hasta gruplarında bu oranın çok daha yüksek olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Gaucher hastalığı klinisyenin aklına geldiği sürece basit bir enzim analizi ile kolaylıkla tanı konulabilen ve tedavisi iyi bilinen bir hastalıktır. Çalışmamızdaki hastalardan mutasyon sonucu pozitif olan tüm hastaların enzim düzeyi 4.2 IU/ml'nin altındaydı. Bu sonuç bu grup hastalara mutasyon analizi beklenmeden tedavi verilebileceğini destekleyebilir. Enzim düzeyi 4.2-10 IU/ml olan hastaların hiç birinde mutasyon saptanmadı. Bu grup hastaların tanısı mutasyon analizi ile desteklenmelidir.

Tedavi almamış 184 tip 1 Gaucher hastasını içeren bir çalışmada medyan yaşam süresi 61 (2-97) yıl olarak bulunmuştur (60). Bu hastalarda en sık görülen ölüm sebepleri maligniteler, karaciğer hastalıkları, sepsis, GIS kanama, pulmoner hipertansiyon gibi sebeplerdir. Yapılan başka bir çalışmada enzim tedavisi öncesi (1991 yılından önce) Gaucher hastalığında GIS ve/veya SSS kanamaları siroz/portal hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, sepsis ve splenektomiye bağlı cerrahi komplikasyonların prematür ölüme yol açtığı gösterilmiştir (61). Çalışmamızda bir hasta uzun yıllar kriptojenik siroz tanısı ile izlenmiş olup



tarafımıza dekompanse karaciğer yetmezliği tablosu ile gelmiştir. Yapılan enzim ve mutasyon analizleri sonucu Gaucher hastalığı tanısı konulsa da hasta enzim tedavisi başlanamadan özofagus varis kanaması sonucunda kaybedilmiştir.

Bizim çalışmamızda Gaucher Hastası olarak kabul edilen 8 hastanın yedisinde hepatomegali ve/veya splenomegali saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda asemptomatik splenomegali tip 1 Gaucher hastalığının en sık bulgusu olarak saptanmıştır (62). Başka bir çalışmada Gaucher hastalarında %60-80 civarında hepatomegali saptanmıştır. Bu oran splenomegalisi olanlarda %100'e kadar çıkabilmektedir (23).

Literatürde Tip 1 Gaucher Hastalığında, karaciğer ve dalak tulumuna bağlı gelişen portal hipertansiyon sonucu oluşan, özofagus varislerinde artış görülse de çalışmamızda Gaucher hastalığı saptanan sadece bir kişide özofagus varisi saptanmıştır.

Siroz GH'nın en korkulan komplikasyonudur. Enzim replasmanı ile hepatomegali düzelse de hepatik fibroziste bir gerileme olmamaktadır. Bu sebepten ötürü, şüphe durumunda enzim düzeyine bakılarak, erken tanı ile hastaların mortalitesi ve morbiditesi azaltılabilir. Bu çalışmada enzim düzeyi düşük olan grup ile normal olan grup arasında siroz, özofagus varisi ve asit gibi siroz komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yalnız kriptojenik siroz tanısı ile takip edilen ve dekompanse karaciğer yetmezliği tablosu olan bir hastada Gaucher Hastalığı saptanmıştır. Bu hasta enzim replasman tedavisi alamadan hayatını kaybetmiştir. Her ne kadar ERT karaciğer fibrozisini tam olarak geriletemese de siroz komplikasyonlarında belirgin düzelmeye yol açarak karaciğer yetmezliğine bağlı ölümleri azaltmaktadır.

Bizim çalışmamızda GH kabul ettiğimiz vakalarda karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin bozukluk saptanmasa da değişik çalışmaların verilerine göre GH olan olgularda %40-60 arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilmektedir. Gaucher hastalığı karaciğerde hem transaminaz yüksekliğine hem de sentez fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Transaminaz yüksekliği genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir.

Çalışmamızda Gaucher hastalığı kabul edilen 5 hastada sitopeni (anemi ve/veya lökopeni ve/veya trombositopeni) saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada tip 1 gaucher hastalığı olanlarda sitopeni sıklığının (anemi ve trombositopenide daha belirgin olarak) arttığı görülmüştür (63). Koagülasyon anormallikleri ve bozulmuş trombosit fonksiyonları gibi diğer hematolojik problemlerin görülme sıklığı da artmıştır (33). Ayrıca multipl myeloma, B hücreli lenfomalar gibi hematolojik malignitelerin görülme sıklığında da artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (63).

Çalışmamızda glukoserebrosidaz enzim düzeyi düşük olan grupta normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla lökopeni ( $p=0,008$ ) ve trombositopeni ( $p=0.003$ ) saptanmıştır. Bu durum yaygın kemik iliği tutulumuna bağlı gelişir. Bu yüzden sebebi bulunamayan sitopenilerde Gaucher hastalığı muhakkak akla gelmelidir. Her ne kadar yapılan çalışmalarda GH'nin trombositopeni ve anemi ile ilişki daha belirgin olsa da bizim çalışmamızda görüldüğü gibi, GH'nin lökopeni de yapabileceği unutulmamalıdır. Sadece lökopenisi olan ve başka etiyolojik faktör bulunamayan hastalarda nadir de olsa altta yatan sebep Gaucher hastalığı olabilmektedir.

Çalışmamızda Gaucher hastalığı kabul edilen 3 hastada kronik kemik ağrısı saptanmıştır. Bu 3 hastada da radyolojik olarak gösterilmiş kırık ve osteopeni/osteoporoz gibi objektif kemik bulguları da saptanmıştır. Tip 1 Gaucher hastalığı olanlarda %75-90 arasında iskelet sistemi anomalilerinin görülebildiği bilinmektedir (2).

1991 yılından sonra enzim replasman tedavisi keşfedildikten sonra Gaucher hastalığının mortalite ve morbiditesinde dramatik bir düşüş görülmüştür (64). Her ne kadar enzim replasman tedavisinin yıllık maliyeti halen çok yüksek olsa da (42), ülkemizde tedavinin geri ödemesi vardır ve Gaucher hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kısa vadede olmasa da enzim tedavi ile önlenebilecek olası komplikasyonların maliyeti düşünüldüğü zaman uzun dönem maliyette belirgin bir fark olmayabilir.

Ciddi organomegali, ileri düzeyde sitopeni, trombositopeniye bağlı kanama, yükselmiş transaminaz düzeyleri, kemik hastalığı ve diğer organ

tutulmaları gibi durumlar tedavi endikasyonları olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada GH olarak kabul edilen bütün hastalara imugluseraz tedavisi verilmiştir. Sadece bir hastaya daha öncesinde miglustat tedavisi verilmiş olup semptomatik fayda veya laboratuvar değerlerinde düzelme sağlanamadığı için hastanın takibinde imugluseraza geçilmiştir. Bir hasta ise enzim replasman tedavisi başlanmadan özafagus varis kanamasına bağlı olarak hayatını kaybetmiştir.

Çalışmamızda hepatomegali ve/veya splenomegalisi olan 6 hastanın 5 tanesinde ERT sonrası karaciğer ve/veya dalak volümünde belirgin düzelme görülmüştür. Hastalarımızın karaciğer volümünde %17.8 ( $p < 0.05$ ) ve dalak volümünde %13.2 ( $p < 0.05$ ) oranlarında düzelme görüldü. Bu sonuçlara benzer olarak, yapılan bir çalışmada ERT+SRT alan hastaların karaciğer volümünde %19 ( $p < 0.001$ ), dalak volümünde %12 ( $p < 0.001$ ) azalma gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada hematolojik verilerde kısmi bir düzelme bulunmuştur (65).

Bu çalışmada GH kabul edilen hastaların beşinde sitopeni (anemi ve/veya lökopeni ve/veya trombositopeni) saptandı. Bu hastaların dördünde imugluseraz tedavisi sonrası sitopenilerinde düzelme saptandı. Daha önce anemi nedeni eritrosit süspansiyon transfüzyonu ihtiyacı olan bir hastada imugluseraz tedavisi sonrası transfüzyon ihtiyacı kayboldu. GH'da aneminin splenomegali/hipersplenizm dışında da birçok etiyolojik sebebi vardır. Bu yüzden ERT/SRT anemi yönetiminde splenektomiden çok daha başarılıdır.

Çalışmamızda GH kabul edilen hastaların üçünde iskelet sistemi ilişkili bulguları vardı. İki hastada da hem kronik ağrı gibi sübjektif hem de kırık ve osteopeni/osteoporoz gibi radyolojik olarak gösterilen objektif bulgular mevcuttu. Bu iki hastanın ikisinde de ERT sonrası kemik ağrılarında belirgin düzelme gözlemlendi. ERT sonrası kemik mineral dansimetresi ölçümlerinde düzelme oldu. Ayrıca ERT aldıkları süre boyunca yeni gelişen kırık saptanmadı. Schiffmann ve ark. yaptığı bir çalışmada temel sonlanım noktası lomber vertebranın kemik mineral dansitesindeki yükselme olarak alınmıştır. Bu çalışmada ERT, vitamin d ve kalsitriol 3 kolda karşılaştırılmış. Toplam hasta sayısı 29 imiş. Sonuç olarak tek başına ERT (imugluseraz ve imigluseraz kombinasyonu)'nin veya kalsitriol ile

kombinasyonunun splenektomili GH olanlarda kemik kompozisyonunda belirgin düzelme sağlamadığı görülmüş (66). Daha önceki çalışmalarda ERT'nin kemik lezyonlarına ve ağrılarına belirgin etkisinin olmadığı göz önüne alındığı çalışmamızdaki iskelet sistemi üzerine olan pozitif bulgular oldukça önemli olmakla beraber hasta sayısının azlığı nedeniyle net konuşmak mümkün değildir.

ERT halen Gaucher hastalığı tedavisinde birinci seçenektir. Çalışmamızda bir hasta ERT öncesi miglustat kullanmış olup, tedavi yanıtı alınmadığı için imuglusereza geçilmiştir. Literatürde SRT'nin de başarılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yapılan değişik çalışmalarda SRT'nin kan sayımında düzelme, dalak ve karaciğer volümünde düşüş, yaşam kalitesinde artış gibi olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (67,68).

Bir diğer çalışmada en az 2 yıl ERT alan 36 hasta 3 gruba ayrılmış: ERT devam edilen grup, ERT+miglustat verilen grup, ERT yerine miglustat verilen grup. 3 grup arasında karaciğer ve dalak volümünde anlamlı değişiklik saptanmamış.(istisna olarak kombinasyon grubunda karaciğer volümünde belirgin düşüş(p = 0.047) saptanmış.) 3 grup arasında hemoglobin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmama ile beraber, miglustat ve imigluseraz tedavi grupları arasında trombosit sayısı açısından anlamlı fark bulunmuştur(p = 0.035) (69).

ERT öncesi splenektomi, özellikle hematolojik bozuklukları düzeltmek için, bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmekteydi. Bizim çalışmamızda da iki hastaya ERT öncesi masif splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile splenektomi uygulanmıştır. ERT'ye yanıt alınamayan hastalarda splenektomi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Splenektomi hem cerrahi olarak hem de splenik arter embolizasyonu ile radyolojik olarak yapılabilir (55).

Çalışmamızda sirotik tablosu saptanan 25 hastadan 1'inde, splenomegali tablosu saptanan 51 hastadan 6'sında Gaucher Hastalığı saptanmıştır. Bu durum seçilmiş popülasyonlarda Gaucher hastalığının daha sık izlenebileceğini gösterir. Bu grup hastalarda Gaucher hastalığı daha sıklıkla akla gelmelidir.

Sonuç olarak sebebi bilinmeyen hepatosplenomegali, sitopeni, siroz gibi tablolar ile polikliniklere gelen hastalarda, sık görülen diğr sebepler ekarte edildikten sonra Gaucher Hastalığı muhakkak akla gelmelidir. Bakılacak basit bir enzim tayini veya mutasyon analizi ile tanı koymak mümkündür. Gaucher hastalığında görülen siroz, portal hipertansiyon gibi geç dönem bulguları güncel tedavilere iyi yanıt vermemektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanısı çok önemlidir. Hastaların sitopeni, hepatosplenomegali ve kemik ağırsı gibi bulguları tedaviden iyi fayda görmektedir. Bu grup hastalarda Gaucher hastalığı düşünülüp, enzim düzeyi veya mutasyon analizi istenmesi ile hem bu hastalara ait mortalite ve morbiditede belirgin azalma sağlanacak, hem de bu hastalıkların komplikasyonlarının sebep olduğu maliyetler önemli ölçüde azaltılacaktır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza alınan 111 hastanın 24'ünde glukoserebrosidaz enzim düzeyi düşük olarak saptanmıştır.

2. Çalışmaya alınan 111 hastanın; 43'ünde (%38,7) anemi, 37'sinde (%33.3) trombositopeni, 24'ünde (%21.6) lökopeni, 67'inde (%60.4) hepatomegali, 51'inde (%45.9) splenomegali, 4'ünde (%16.7) özafagus varis, 25'inde (%22,5) siroz ve 1'inde assit (%4) saptanmıştır.

3. Enzim düzeyi düşük olan 24 hastanın; 12'sinde (%50) anemi, 14'ünde (%58.3) trombositopeni, 10'unda (%41.6) lökopeni, 11'inde (%45.8) hepatomegali, 14'ünde (%58.3) splenomegali 20'sinde (%18.1) özafagus varis, 4'ünde (%16,6) siroz ve 6'sında assit (%5.4) saptanmıştır.

4. Glukoserebrosidaz enzim düzeyi düşük olan grupta, enzim düzeyi normal olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla lökopeni ve trombositopeni görülmüştür. Diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

5. Glukoserebrosidaz enzim düzeyi düşük olan 24 hastanın 8'inde bakılan mutasyon analizinde mutasyon saptanmıştır.

6. Mutasyon saptanan 8 hastanın; 5'inde (%62.5) anemi, 5'inde (%62.5) trombositopeni, 4'ünde (%50) lökopeni, 5'inde (%62.5) hepatomegali, **5'inde\*** (%62.5) splenomegali 1'inde (%12.5) özafagus varis, 1'inde (%12.5) siroz saptanmıştır. Bu grup içinde asiti olan hasta saptanmamıştır. **\* splenomegali saptanmayan 2 hasta daha önce splenektomi geçirmiş olup pre-op USG incelemelerinde her iki hastada da splenomegali mevcuttur.)**

7. Mutasyon olan grupta, mutasyon olmayan gruba göre Hb, lökosit ve trombosit değerlerinde daha düşük değerler saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

8. Mutasyon saptanan 8 hastanın; 7'sine imugluseraz tedavisi başlanmıştır. Bir hasta mutasyon saptandıktan sonra enzim başlanamadan hayatını kaybettiği için bu hastaya tedavi başlanamamıştır. Bir hasta ise imugluseraz tedavisi öncesinde miglustat kullanmakta olup tedaviye yanıt alınamadığı için imugluseraz tedavisine geçilmiştir.

9. Imugluseraz tedavisi alan 7 hastanın; 5'inde sitopenilerde düzelme, 5'inde karaciğer ve/veya dalak volümünde azalma, 3'ünde ise iskelet sistemi bulgularında düzelme saptanmıştır. Sadece 1 hastada sitopeni, karaciğer ve/veya dalak boyutu, iskelet sistemi bulguları gibi parametrelerin hiçbirinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill Pub; 2001. pp. 3635–3668.
2. Grabowski GA, Petsko GA, Kolody EH. Gaucher disease. In: Scriver C, Beudet AL, Sly WS, et al, editors. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease – OMMBID. Available at: [www.ommbid.com](http://www.ommbid.com). New York, McGraw-Hill, Chap 146. Accessed 27 Mar 2011.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition. pp. 1285-1287
4. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2835–2843.
5. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, et al. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 1993;52(1):85–88.
6. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet*. 1991;49(4):855–859.
7. Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):387–396.
8. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry. Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-2843.
9. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: New developments in treatment and etiology. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2008;14(25):3968-3973. doi:10.3748/wjg.14.3968.



10. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther.* 2005;27:1215–1227. [[PubMed](#)]
11. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:106–121; discussion 87-88. [[PubMed](#)]
12. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, de Meulemeester TM, Mannens MM, Aerts JM. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem.* 1998;273:25680–25685. [[PubMed](#)]
13. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol.* 2005;129:178–188. [[PubMed](#)]
14. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol.* 2009;84(4):208–214
15. Wenger DA, Clark C, Sattler M, Wharton C. Synthetic substrate beta-glucosidase activity in leukocytes: a reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. *Clin Genet.* 1978;13:145–153. [[PubMed](#)]
16. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994;93:1288–1292. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
17. Guo Y, He W, Boer AM, Wevers RA, de Bruijn AM, Groener JE, Hollak CE, Aerts JM, Galjaard H, van Diggelen OP. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18:717–722. [[PubMed](#)]
18. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2:106–121; discussion 87-88. [[PubMed](#)]
19. Moller HJ, de Fost M, Aerts H, Hollak C, Moestrup SK. Plasma level of the macrophage-derived soluble CD163 is increased and positively correlates

- with severity in Gaucher's disease. *Eur J Haematol.*2004;72:135–139. [[PubMed](#)]
20. Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2005; 35: 259-267.
21. Burrow TA, Barnes S, Grabowski GA. Prevalence and management of Gaucher disease. Dovepress. 21 June 2011 Volume 2011:2 Pages 59—73
22. Stone DL1, Ginns EI, Krasnewich D, Sidransky E. Life-threatening splenic hemorrhage in two patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2000 Jun;64(2):140-2.
23. Neudorfer O, Hadas-Halpern I, Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. *Am J Hematol.* 1997;55:28–34. [[PubMed](#)]
24. Martine Regenbooga, b, Anneloes E. Bohtea, Inne Somersa, Otto M. van Deldena, Mario Maasa, Carla E.M. Hollakb. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* Volume 60, September 2016, Pages 49–57.
25. Bohte AE, van Dussen L, Akkerman EM, et al. Liver Fibrosis in Type I Gaucher Disease: Magnetic Resonance Imaging, Transient Elastography and Parameters of Iron Storage. Dardis A, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e57507. doi: 10.1371/journal.pone.0057507.
26. Ben Harosh-Katz M, Patlas M, Hadas-Halpern I, Zimran A, Elstein D. Increased prevalence of cholelithiasis in Gaucher disease: association with splenectomy but not with gilbert syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:586–589. [[PubMed](#)].
27. Lim AK, Vellodi A, McHugh K. Mesenteric mass in a young girl--an unusual site for Gaucher's disease. *Pediatr Radiol.* 2002;32:674–676. [[PubMed](#)]
28. Poll LW, Koch JA, vom Dahl S, Niederau C, Sarbia M, Haussinger D, Modder U. [Epigastric "Gaucher cell pseudotumor": image morphological and histological characteristics] *Rofo.* 1998;169:669–672. [[PubMed](#)]

29. Rosenbaum H, Sidransky E. Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.*2002;28:21–27. [[PubMed](#)]
30. Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF. Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:346–348.[[PubMed](#)]
31. Jones DR, Hoffman J, Downie R, Haqqani M. Massive gastrointestinal haemorrhage associated with ileal lymphoid hyperplasia in Gaucher's disease. *Postgrad Med J.* 1991;67:479–481. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
32. Brautbar A, Paz J, Hadas-Halpern I, Reinus C, Rosenmann E, Zimran A, Elstein D. Menetrier's disease presenting as an acute protein-losing gastroenteropathy in a 27-year-old man with Gaucher disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:679–681. [[PubMed](#)]
33. Berger J., Lecourt S., Vanneaux V. Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an in vitro model of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2010;150:93–101.[[PubMed](#)]
34. Spectre G., Roth B., Ronen G. Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. *Br J Haematol.* 2011;153:372–378. [[PubMed](#)]
35. Vellodi A and Schiffmann R. The neurological forms of Gaucher disease. In: “Glycolipid Storage Disorders” (Ed. Zimran A), Adis Communications, United Kingdom 2004; 27-37.
36. Shoenfeld Y, Gallant LA, Shaklai M, Livni E, Djaldetti M, et al. (1982) Gaucher's disease: a disease with chronic stimulation of the immune system. *Arch Pathol Lab Med* 106: 388–391 [[PubMed](#)]
37. Bassan R, Montanelli A, Barbui T (1985) Interaction between a serum factor and T lymphocytes in Gaucher disease. *Am J Hematol* 18: 381–384 [[PubMed](#)]
38. Xu R, Mistry P, McKenna G, Emre S, Schiano T, Bu-Ghanim M, Levi G, Fiel MI. Hepatocellular carcinoma in type 1 Gaucher disease: a case report with review of the literature. *Semin Liver Dis.*2005;25:226–229. [[PubMed](#)]

39. Erjavec Z, Hollak CE, de Vries EG. Hepatocellular carcinoma in a patient with Gaucher disease on enzyme supplementation therapy. *Ann Oncol.* 1999;10:243. [[PubMed](#)]
40. Breiden-Langen CM, Buchsel R, Brambs HJ, Oehlert M, Matern S. [Coincidence of Gaucher disease with primary hepatocellular carcinoma] *Leber Magen Darm.* 1991;21:126, 129–130. [[PubMed](#)]
41. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, Hollak CE. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36:53–58. [[PubMed](#)]
42. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab.* 2006;88:208–215. [[PubMed](#)]
43. Bijsterbosch MK, Donker W, van de Bilt H, van Weely S, van Berkel TJ, Aerts JM. Quantitative analysis of the targeting of mannose-terminal glucocerebrosidase. Predominant uptake by liver endothelial cells. *Eur J Biochem.* 1996;237:344–349. [[PubMed](#)]
44. Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease. *Lancet.* 1996;348:1555–1559. [[PubMed](#)]
45. Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood.* 2010;115(23):4651–4656.
46. Zimran A, Loveday K, Fratazzi C, Elstein D. A pharmacokinetic analysis of a novel enzyme replacement therapy with gene-activated human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;39(1):115–118.
47. Cohen I.J., Kornreich L., Mekhmandarov S., Katz K., Zaizov R. Effective treatment of painful bone crises in type I Gaucher's disease with high dose prednisolone. *Arch Dis Child.* 1996;75:218–222. [[PubMed](#)]
48. Burrow TA, Cohen MB, Bokulic R, et al. Gaucher disease: progressive mesenteric and mediastinal lymphadenopathy despite enzyme therapy. *J Pediatr.* 2007;150(2):202–206

49. Elbein AD. Glycosidase inhibitors: inhibitors of N-linked oligosaccharide processing. *FASEB J.* 1991;5:3055–3063. [[PubMed](#)]
50. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, Lachmann RH, Hrebicek M, Platt FM, Butters TD, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27:757–766. [[PubMed](#)]
51. Champion H, Ramaswami U, Imrie J, et al. Dietary modifications in patients receiving miglustat. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Sep 16. [Epub ahead of print].
52. Hollak CE, Hughes D, van Schaik IN, Schwierin B, Bembi B. Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(9):770–777.
53. Ringden O., Groth C.G., Erikson A., Granqvist S., Mansson J.E., Sparrelid E. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation.* 1995;59:864–870. [[PubMed](#)].
54. Ruiz J, Barzegar S, Clarke A, et al. Antigenic differences in patients receiving velaglucerase alfa or imiglucerase. Presented at the 6th Annual Lysosomal Disease Network World Symposium, Miami, FL, February 10–12, 2010.
55. Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000;355(9214):1481–1485.
56. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(6):757–766.
57. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):765–772.
58. Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol.* 2008;64(5): 514–522.

59. Wenstrup R.J., Bailey L., Grabowski G.A. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood*. 2004;104:1253–1257. [[PubMed](#)]
60. Neal J Weinreba, Deborah S Barbouth, , Robert E Lee, Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy, *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2016;1079-9796
61. N.J. Weinreb, P. Deegan, K.A. Kacena, P. Mistry, G.M. Pastores, P. Velentgas, S. vom Dahl, Life expectancy in Gaucher disease type 1, *Am. J. Hematol.*, 83 (12) (2008 Dec), pp. 896–900
62. Grabowski GA, Petsko GA, Kolody EH. Gaucher disease. In: Scriver C, Beudet AL, Sly WS, et al, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease – OMMBID*. Available at: [www.ommbid.com](http://www.ommbid.com). New York, McGraw-Hill, Chap 146. Accessed 27 Mar 2011.
63. Linari S, Castaman G. *Expert Rev Hematol*. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. 2016 Jan;9(1):51-8. doi: 10.1586/17474086.2016.1112732. Epub 2015 Nov 13.
64. Nalysnyk L1, Rotella P2, Simeone JC2, Hamed A1, Weinreb N3. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2016 Oct 20:1-9.
65. Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet*. 2000;355(9214):1481–1485.
66. Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, Barton NW, Rosenthal DI. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28:288–296. [[PubMed](#)]
67. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther*. 2005;27:1215–1227. [[PubMed](#)]
68. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, Lachmann RH, Hrebicek M, Platt FM, Butters TD, et al. Sustained therapeutic effects

- of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27:757–766. [[PubMed](#)]
69. Elstein D, Dweck A, Attias D, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood.* 2007;110(7): 2296–2301.

