



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

SAMSUN İLİ YENİDOĞAN GAUCHER TARAMASI DENEYİMİ

DR. Tural MAMMADALIYEV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



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

SAMSUN İLİ YENİDOĞAN GAUCHER TARAMASI DENEYİMİ

Dr. Tural MAMMADALIYEV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Işıl ÖZER

SAMSUN-2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her zaman kendisini örnek aldığım ve çok sevdiğim değerli tez hocam Sn. Doç. Dr. Işıl ÖZER başta olmak üzere Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR' e, tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Bu mesleğe ilk adımımı attığım, her zaman mezunu olmaktan gurur duyduğum Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi' ndeki değerli hocalarıma,

Bana her zaman desteğini esirgemeyen, ister öğrencilik dönemim, isterse de asistanlık hayatımda bana pediatriyi, özellikle de Yenidoğan' ı sevdiren çok değerli hocam, Yenidoğan bilim Dalı Başkanı ve Asistan eğitimi sorumlusu Sn. Prof. Dr. Canan SEREN hocamıza, Uzm. Dr. Ünal AKÇA, Uzm. Dr. Farhan İREN, Uzm. Dr. Muhammed ÜDÜRGÜCÜ, Uzm. Dr. Salih Oğuz DİNÇER, Uzm. Dr. Cem METE başta olmak üzere tüm yan dal uzmanlarımıza,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve hayatımın her anında bana destek olan başta Emine İzgi SEZER AYAN, Serenay Özen ALTUNKÖK, Mehmet KAZAN, Ayşe GÜNERİ, Burak DEMİRCİOĞLU, Emil ABDULLAYEV olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana bu hastanede aile olan ve hep yanımda bana destek olan değerli sağlık personeli ekibine, Anabilim Dalı sekreterimiz Leyla KAYA ve Ahmet MIRİK başta olmak üzere tüm personellerimize,

Hayatımın her döneminde koşulsuz sevgileriyle yanımda olan, çocukları olmaktan her zaman gurur duyduğum canım Annem, Babam, Kardeşim, Teyzem ve Dayıma

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Tural MAMMADALIYEV

BEYAN

“**SAMSUN İLİ YENİDOĞAN GAUCHER TARAMASI DENEYİMİ**” 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. Tural MAMMADALIYEV

ÖZET

Gaucher hastalığı sfingolipid metabolizmasıyla ilişkili olarak glukoserebrosidaz enzim eksikliği sonucu glukoserebrosid maddesinin retiküloendotelyal hücrelerde ve bazı organlarda biriktiği ve buna bağlı klinik bulguların geliştiği, lizozomal depo hastalıkları (LSD) arasında en sık gözlenen genetik bir hastalıktır. Otozomal resesif geçişli bu hastalığın 3 alt tipi belirlenmiştir: Tip I (kronik non-nöronopatik), Tip II (infantil tip) ve Tip III (juvenil veya kronik nöronopatik tip). Hastalığın tanımlanması 1900'li yılların başına dayansa da hastalığa neden olan enzim ve genetiğinin belirlenmesi 1970'lere tesadüf etmektedir. Prenatal ve postnatal tanısal testler ise 2000'li yıllarda başlatılmış, fakat rutin yenidoğan taraması olarak kullanılmamakta, sadece ABD'nin bazı eyaletleri ve bazı kuzey Avrupa ülkelerinde yapılmaktadır.

İnsidansı 75.000-100.000 canlı doğumda bir olmakla beraber, özellikle Aşkanazi toplumunda daha sık görülmektedir. Türkiye'de akraba evliliklerinin fazla olmasından dolayı Gaucher hastalığı gibi otozomal resesif hastalıkların görülme olasılığı belirgin fazladır. Yapılan lokal çalışmalarda ülkemizde görülme sıklığı 2.3/1.000.000 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı koordinatörlüğünde ve Yenidoğan Yoğunbakım ünitesinde yatmakta olan bebeklerde doğum haftası ve cinsiyetten bağımsız, rastlantısal ve prospektif olarak GBA enzim taraması yapılması, Gaucher hastalığının sıklığının belirtilmesi hedeflenmiştir. Çalışma sürecinde toplam 107 yenidoğan taranmış, enzim aktivitesinde düşüklük saptanan bireyler için ileri moleküler inceleme yapılmıştır. Bu süreçte hastanemiz bünyesinde yapmış olduğumuz çalışma sonucunda toplam beş (5) lizozomal depo hastalığı saptanmış olup, bunlardan 3 hastada Gaucher açısından anlamlı heterozigot mutasyon görülmüştür. Mutasyon saptanan bebeklerin aile bireylerine de benzer uygulama aşamaları ile tetkikler yapılmış, mutasyon pozitifliği saptanan fertler çocuk metabolizma polikliniğinde takibe alınmıştır. Diğer lizozomal depo hastalığı açısından mutasyon pozitifliği saptanan ikiz kardeşler ve 1 gaucher açısından mutasyon saptanan bebek ve ailesi ise ileri çalışma ve takibi kabul etmemiştir. Çalışma dünya genelinde yapılan LSD'lere karşılaştırılmıştır. Çalışma sonrası sonuç görüşümüz, özellikle

yapmış olduğumuz çalışmada bulduğumuz 5/107 insidansının kısa süreli, lokal bir çalışma olması nedeniyle Türkiye Cumhuriyeti genelini yansıtamayacağı; ancak, şaşırtıcı yüksek oran nedeniyle, başta çalışma yapılan Karadeniz bölgesi olmak üzere, Türkiye genelinde tarama çalışması yapılması gerekliliği açısından uyarıcı olduğu yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Gaucher hastalığı, Yenidoğan, Yenidoğan taraması



ABSTRACT

Gaucher's disease is the most common genetic disease among lysosomal storage diseases (LSD), in which glucocerebroside accumulates in reticuloendothelial cells and some organs as a result of glucocerebrosidase enzyme deficiency related to sphingolipid metabolism and clinical findings develop due to this. 3 subtypes of this autosomal recessive disease have been identified: Type I (chronic non-neuropathic), Type II (infantile type) and Type III (juvenile or chronic neuronopathic type). Although the definition of the disease dates back to the early 1900s, the determination of the enzyme and genetics that cause the disease coincides with the 1970s. Prenatal and postnatal diagnostic tests were started in the 2000s, but they are not used as routine newborn screening, they are only performed in some states of the USA and some northern European countries.

Although its incidence is one in 75,000-100,000 live births, it is more common especially in the Ashkanazi population. Due to the high rate of consanguineous marriages in Turkey, the probability of autosomal recessive diseases such as Gaucher disease is significantly higher. In local studies, the incidence in our country was determined as 2.3/1,000,000.

In this study, it was aimed to perform regardless of birth week and gender, random and prospective GBA enzyme screening and to determine the frequency of Gaucher disease in infants hospitalized in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Metabolism and in the Neonatal Intensive Care Unit. During the study period, a total of 107 newborns were scanned, and further molecular examination was performed for individuals with low enzyme activity. In this process, as a result of the study we carried out in our hospital, a total of 5 lysosomal storage diseases were detected, and a significant heterozygous mutation for Gaucher was observed in 3 patients. Family members of babies with mutations were also tested with similar application steps, and individuals with mutation positivity were followed up in the pediatric metabolism polyclinic. The twin siblings with mutation positivity in terms of other lysosomal storage disease and the infant and family with a mutation in 1 gaucher did not accept further study and follow-up. The study was compared to LSDs made around the world. In particular, the incidence of

5/107, which we found in our study, cannot reflect the correct rate, and it is that this metabolic disease group can be seen at a higher rate in Samsun or the general Turkish Republic due to increasing consanguineous marriages.

Keywords: Gaucher Disease, Newborn, Newborn Screening



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gaucher hastalığının Tanımı ve Genel tarihçesi	3
2.2. Gaucher hastalığının Epidemiyolojisi, Genetik ve Fenotip	4
2.3. Gaucher hastalığının patofizyolojisi	6
2.4. Gaucher hastalığının Tanısı, Tanısal parametreler, Sık görülen Mutasyonlar Yenidoğan taraması, skorlama indeksleri	11
2.5. Gaucher hastalığının sınıflandırılmış alt tipleri ve klinik bulgular	16
2.5.1. Tip I Gaucher hastalığı	18
2.5.2. Tip II Gaucher Hastalığı	21
2.5.3. Tip III Gaucher Hastalığı (IIIa, IIIb, IIIc)	27
2.5.4. Visseral Değişiklikler	29
2.5.5. Hematolojik tutulum	30
2.5.6. Karaciğer ve Dalak dışı Gastrointestinal sistem(GİS) tutulumu. Diğer sistemik tutulumlar	32
2.5.7. Kemik tutulumu	32
2.5.8. Akciğer tutulumu	35
2.5.9. Nörolojik Tutulum	38
2.5.10. Hiperimmünglobulinemi ve maligniteler	38
2.6. Gaucher hastalığının Tedavisi ve tedavi tarihçesi, Tedavi seçenekleri	41
2.6.1. Enzim Replasman Tedavisi (ERT)	42
2.6.2. Substrat Redüksiyon tedavisi (SRT)	48
2.6.3. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)	50
2.6.4. Destek tedavisi	50
2.6.5. Gen tedavisi	51
2.6.6. Moleküler Şaperonlar	51

2.6.7.	Splenektomi ve Karaciğer nakli	52
2.7.	Hastaların izlemi	53
2.8.	Gaucher hastalığında cerrahi sorunlar ve önlemler.....	55
2.9.	Gaucher hastalığının ayırıcı tanısı ve tanı sonrası klinik ve laboratuvar testler.....	56
2.10.	Gaucher hastalığının alt tiplerinin kısa özeti, yönetim hedefleri	58
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
3.1.	Etik Kurul Onay Bilgileri.....	59
3.2.	Hasta Seçimi	59
3.3.	Materyal metod	59
3.4.	İstatistiksel yöntem	60
4.	BULGULAR.....	61
5.	TARTIŞMA.....	81
6.	SONUÇ.....	98
	KAYNAKÇA.....	101
	EKLER	111

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABG	: Asit- β glukoserebrosidaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AST	: Aspartat aminotransferaz
AV	: Arteriovenöz
AVN	: Avasküler nekroz
Baer	: Uyarılmış beyin sapı tepkisi
CCL18	: Sistein kemokin ligand 8
CT	: Sitotrioididaz
EEG	: Elektroensefalografi
ERT	: Enzim replasman tedavisi
OMÜ	: Ondokuz Mayıs Üniversitesi
FDA	: Food and Drug Administration
GauSSI	: Gaucher severity score Index
GBA	: Glukozil seramidaz beta
GH	: Gaucher Hastalığı
GIS	: Gastrointestinal sistem
Hb	: Hemoglobulin
HCC	: Hepatoselüler karsinom
HFE	: Hemokromatozis gen mutasyonu
Hrct	: High-resolution computed tomography
ICGG	: International Collaborate Gaucher Group
IL-1 β	: Interlökin 1 beta
IL-6	: Interlökin 6
IL-10	: Interlökin 10
KML	: Kronik miyeloid Lösemi
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
LSD	: Lisosomal Storage Disease
LMP	: Lizozomal membran protein
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MG	: Monoklonal gamopati
MM	: Multiple Myelom
MIP- 1 α	: Makrofaj inflamatuvar protein 1 alfa
MIP- 1 β	: Makrofaj inflamatuvar protein 1 beta
MR/MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
PRV	: Polistemia Rubra Vera
TNF- α	: Tümör nekroz faktör-alfa
PG	: Poliklonal gamopati
Plt	: Trombosit/platelet
PY	: Periferik yayma
PH	: Pulmoner hipertansiyon
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SRT	: Substrat redüksiyon tedavisi
SSS	: Santral sinir sistemi
US/USA	: United States of America
WBC	: White blood cell
ZSSI	: Zimran Severity Score Index

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gaucher hastalığında Genetik mutasyonların görülme sıklığı ²⁰	5
Tablo 2. Mutasyon ve Fenotip ilişkisi ²¹	6
Tablo 3. Zimran severity score index, 1992.....	13
Tablo 4. GauSSI-I (Tip I Gaucher hastalığında fenotipik sınıflandırma ve tedavi değerlendirilmesinde yeni skorlama indeksi)	14
Tablo 5. ZSSI ve GauSS-I farkı, ERT sonrası ZSSI ve GauSSI-I farkı.....	15
Tablo 6. Gaucher hastalığı genel sınıflandırma/alt tiplerin genel özellikleri	17
Tablo 7. Gaucher hastalığının tüm tiplerinde görülen majör klinik belirtiler	18
Tablo 8. Tip II Gaucher alt tipleri	26
Tablo 9. Perinatal-ölümcül Gaucher hastalığında ana klinik belirtilerin sıklığı	26
Tablo 10. Gaucher Tip II Hastalığının değişik tiplerinde karşılaşılan klinik bulguların özeti	27
Tablo 11. ICGG kayıtlı 131 Tip III GH hastasının medyan yaş ve semptom görülme ilişkisi	28
Tablo 12. Fransız GH kayıt formuna(FGDR)kayıtlı 657 hastanın tanı yaş yılına göre sağkalım eğrisi. Gaucher hastalığı teşhisi sırasında yaşa göre monoklonal gammopatili hastalarda Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.....	40
Tablo 13. ERT’de kullanılan enzimler, tarihçesi, kaynağı (A) ve kullanım şekli, advers ilaç reaksiyonları (B)	43
Tablo 14. ERT’de tıbbi hedefler (A), Risk gruplarına göre ilaç dozları (B).....	47
Tablo 15. SRT ilaçlar, Kullanım Şekli ve alanları, advers ilaç reaksiyonları	50
Tablo 16. Hastalar için izlem formu	53
Tablo 17. Nöronopatik Gaucher hastalığı açısından risk grubundaki hastalar	54
Tablo 18. Nöronopatik Gaucher hastalarında ve risk grubu hastalarda tanı anında yapılması önerilen değerlendirmeler	54
Tablo 19. ICGG tarafından önerilen nörolojik tutulumlu Gaucher hasta izlem şeması.....	55
Tablo 20. Gaucher hastalığı teşhisi sonrasında yapılacak laboratuvar ve klinik izlemler ¹⁴⁴ ..	57
Tablo 21. Gaucher alt tiplerinde sıklıkla saptanan klinik durumlar/semptomlar ve tedavi seçenekleri özeti ¹⁴⁵	58
Tablo 22. Gaucher hastalığı için yönetim hedefleri ¹⁴⁶	58
Tablo 23. Beta-glukozidaz ve CT enzim düzeyi ve hasta sayısı (A/B).....	61
Tablo 24. Cinsiyete göre yaşların tanımlayıcı istatistikler	61
Tablo 25. Doğum haftası aralığına göre hasta dağılımı	62
Tablo 26. Doğum haftasına göre hastaların Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin karşılaştırılması	62
Tablo 27. Doğum haftasına göre hastaların chitotriosidase enzim değerlerinin karşılaştırılması	63
Tablo 28. Cinsiyete göre hastaların GBA enzim düzeylerinin karşılaştırılması	63
Tablo 29. Cinsiyete göre hastaların chitotriosidase enzim değerlerinin karşılaştırılması	63
Tablo 30. Yenidoğan YB’de çalışma hastaları bebekler için doğum şekli	64
Tablo 31. 2020 Ağustos ve 2021 Ocak ayları arasında OMÜ Tıp FakültesindeGerçekleştirilen Doğum Sayısı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde olan Yatiş sayısı ve Doğum Şeklinin istatistiği.....	64
Tablo 32. Beta-Glukozidaz enzim düzeyine göre hastaların dağılım sayı ve yüzdesi, ortalama enzim aktivitesi*	65
Tablo 33. Beta-glukozidaz enzim düzeyinin ikili karşılaştırma sonuçları	65
Tablo 34. Enzim düzeyini düşük olarak belirlediğimiz aralıkta hasta sayı, yüzdesi ortalama GBA düzeyi	65

Tablo 35. GBA düzeylerine göre hastaların CT enzim aktivitelerinin karşılaştırılması	66
Tablo 36. Enzim düzeyi düşük saptanan hastaların mutasyon analiz sonuçları.....	66
Tablo 37. Çalışmaya alınan olgularda hastalığa neden olan mutasyonların özeti*	67
Tablo 38. Mutasyon durumuna göre hastaların Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin karşılaştırılması	68
Tablo 39. Mutasyon durumu ile hastaların GBAenzim düzeyleri arasındaki ilişki	68
Tablo 40. Mutasyon durumuna göre hastaların CT enzim değerlerinin karşılaştırılması (genel)	68
Tablo 41. GBA<5 olan hastalarda GBA ile chitotriosidase enzimi arasında ilişki	69
Tablo 42. GBA düzeyi düşük olup genetik negatif 8 (sekiz) hastanın CT enzimi ile GBA düzeyleri arasındaki ilişki	69
Tablo 43. Mutasyon pozitif ve GBA düzeyi düşük hastalarda GBA ile CT enzimi arasında ilişki	69
Tablo 44. Çalışma grubu biyokimya ve hematolojik laboratuvar değerleri dağılımı	70
Tablo 45. Enzim düzeyi düşük gelen, mutasyon sonucuna göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	71
Tablo 46. Akrabalık durumu ile Beta enzim düzeyi arasındaki ilişki	72
Tablo 47. Akrabalık durumu ile CT enzim düzeyi arasındaki ilişki	73
Tablo 48. Hastaların akrabalık dağılımı	73
Tablo 49. Hastaların Genetik Mutasyon sonuçları ve klinik etkisi	74
Tablo 50. Aile bireylerinin incelemesi (A hastası)	75
Tablo 51. A hastası soyağacı.....	76
Tablo 52. B hastası aile incelemesi	76
Tablo 53. B hastası soyağacı.....	77
Tablo 54. GBA düzeyi düşük ve Gaucher açısından mutasyon saptanan 3 hastada GBA ve CT ilişkisi.....	77
Tablo 55. Mutasyon pozitif 3(üç) hastanın chitotriosidase enzimi ile geri kalan 104 hastanın CT enzim düzeylerinin karşılaştırılması	78
Tablo 56. GBA<5 olan hastalarda GBA ile chitotriosidase enzimi arasında ilişki.....	78
Tablo 57. GBA düzeyi düşük olup genetik negatif sonuçlanan 8 hastanın CT enzimi ile GBA düzeyleri arasındaki ilişki.....	78
Tablo 58. D hastası	79
Tablo 59. E hastası	79
Tablo 60. Trombofili paneli	79
Tablo 61. GBA, CT ve genetik arasındaki ilişki (B hastası).....	80
Tablo 62. GBA, CT ve genetik arasındaki ilişki (A hastası)	80
Tablo 63. Çinde yenidoğan bebeklerde Gaucher taraması şematik şekli.....	84
Tablo 64. Çin ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırılması	84
Tablo 65. GBA ile CT arasındaki ilişki	86
Tablo 66. İtalya (bölgesel) ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırılması.....	86
Tablo 67. Macaristan çalışmasının verileri	88
Tablo 68. LSD vakalarının verisi.....	88
Tablo 69. Macaristan ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırması	89
Tablo 70. Yenidoğanların mutasyonları ve enzim aktiviteleri (Avusturya).....	91
Tablo 71. Avusturya ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırması	92
Tablo 72. İtalya ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırılması.....	95
Tablo 73. Gaucher tarama çalışmalarında ilk DBS enzim aktivitesine genel bakış.	96
Tablo 74. Tayvan ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırması	96
Tablo 75. Gaucher taramasının kademeli görseli.....	100

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Lizozomda (A) Glukosilseramid (GlcCer) Glukoserebrosidaz (GCase) ile hidrolizi ve ‘buruşturulmuş kağıt görünümü’ (B).....	2
Resim 2. Gaucher hastalığının eksik enzimini kodlayan gen ve lokalizasyon.....	5
Resim 3. Glukoserebrosidaz enziminin görevi (A) ve eksikliği (B).....	9
Resim 4. Gaucher hücresi-buruşturulmuş kâğıt manzarası.....	9
Resim 5. Glukosilseramid (GlcCer) birikiminin glukoserebrosidaz (GCase) eksikliğine bağı alternatif metabolik yolu	10
Resim 6. Lewy cisimcikleri ile glukoserebrosidaz (GCase) ve nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki	20
Resim 7. Gaucher hastalığı ve hidrops fetalisi olan bir bebeğin ölüm sonrası fotoğrafı	23
Resim 8. Perinatal ölümcül Gaucher fenotipi olan bir bebeğin kuru, pullu iktiyotik derisi ...	24
Resim 9. A. Patolojik kırık, coxa vara ve avasküler nekroz-B. Küçük kemik mikroenfarkt alanları, osteopeni ve humerus başında avasküler nekroz	34
Resim 10. (a) Gaucher hastalığı olan bir hastada distal femurun radyografisi ve (b) bir Erlennmeyer şişesinin karşılaştırılmalş şekli. Gaucher hastalığı olan hastaların yaklaşık %80’inde tipik olarak femurun distal kısmında veya tibianın proksimal kısmında görülen ..	35
Resim 11. Her iki Akciğerde retikülonodüler tutulum.....	37
Resim 12. (a-d) HRCT Akciğer dokusunun aksiyel kesimi. (b-d) üst loblar ve bazallerde interlobular and intralobular septal buzlu cam opasiteleri (d okla görüntöl) . (c) Mediastinal (a) seçilememektedir. Plevral veya perikardial efüzyon izlenmemişdir.	37
Resim 13. Pseudo Gaucher hücresi.....	40
Resim 14. Gaucher ve Enzim Replasman tedavisinin tarihçesi.....	41
Resim 15. ERT ‘de temel mekanizma verilen ekzojen enzimin glikozillenmemiş halde mannoz reseptörlerine bağılanarak reseptör aracılıklı glikoprotein alımıyla lizozomlara geçmesi. İmiglucerase glikolipid ve glukoserebrozidin normal membran lipitlerinin son yolağı	43
Resim 16. Ert Öncesi ve Sonrası Yapılan Kemik İliğı Biyopsilerinin Karşılaştırılması	46
Resim 17. SRT etki mekanizması	49

1. GİRİŞ ve AMAÇ

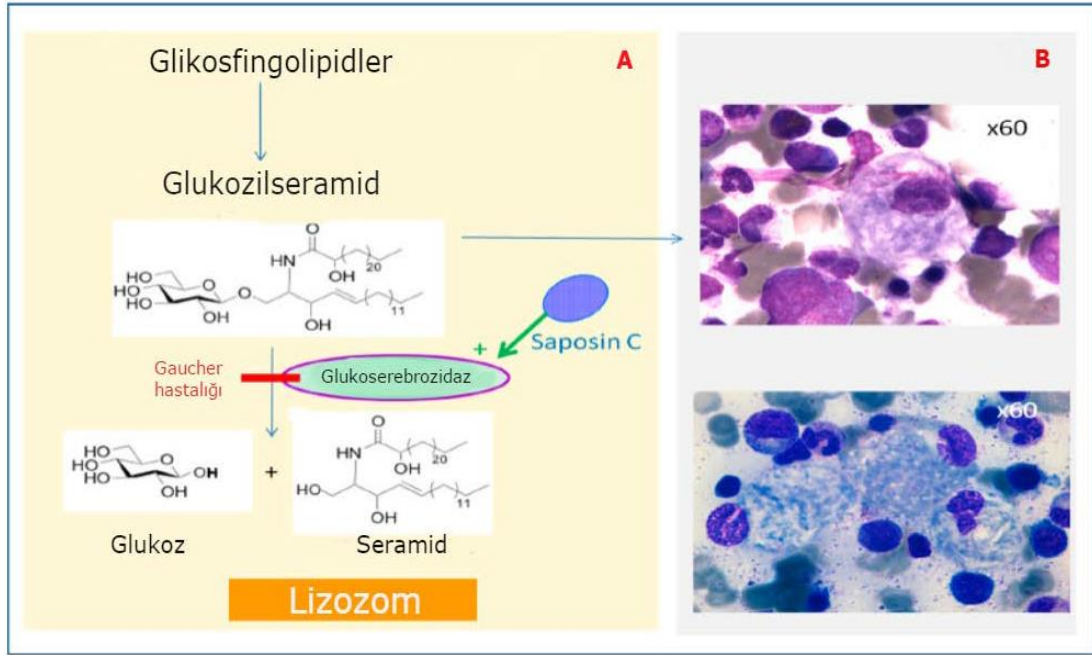
Gaucher hastalığı (GH) kalıtsal metabolik hastalık olup, Glukoserebrozidaz (GBA/GCase) enzim eksikliğine bağlı görülen, klinik bulguları her yaşta ortaya çıkabilen lipid depo hastalığıdır¹. İnsidansı 75.000-100.000 canlı doğumda bir olmakla beraber, özellikle Aşkanaz toplumunda daha sık görülmektedir². Glukoserebrozidaz, hücrelerdeki Glikosilseramidi (GlcCer) glikoz ve seramide hidrolize ederek vücut için zararlı madde olan Glikosilseramidin birikimini önler ve atılımını sağlar. GBA eksikliği, vücutta çeşitli organlarda Glikosilseramidin birikmesine ve bu organların büyümesine ve işlevlerini yitirmesine, kemiklerde ağrı, patolojik kırık veya nekroz gibi patolojik bulgulara neden olur. Hastaların temel başvuru şikâyetleri arasında genellikle hepatosplenomegali (HSM), transaminaz yüksekliği, kriptojenik siroz, bisitopeni ve pansitopeni gösterilebilir. **Resim 1**'de (A ve B) Gaucher hastalığı histopatofizyolojisi görsellerle özetlenmiştir³.

Türkiye'de akraba evliliklerinin fazla olmasından dolayı Gaucher hastalığı gibi otozomal resesif hastalıkların görülme olasılığı belirgin fazladır. Yapılan lokal çalışmalarda ülkemizde görülme sıklığı 2.3/1.000.000 olarak tespit edilmiştir⁴. Kuru kan örneğinden (Dry Blood Spot-DBS) enzim tayini ve ardından yapılacak genetik/mutasyon analizi ile bu hastaların tanı ve taraması yapılabilmektedir.

Gaucher hastalığı, depo hastalıkları içerisinde ilk tanımlanan, tedavi yöntemi ve taraması yapılan depo hastalığı olup, hastalığın oluş mekanizması ve tipleri/alt tipleri hakkında çok sayıda klinik veri mevcuttur. Gaucher hastalığının tedavisinde eksik enzimi yerine koyma-Enzim replasman tedavisi (ERT) temel tedavi yöntemidir. Ayrıca madde birikimini engelleyen tedavi-Substrat Redüksiyon tedavisi (SRT) de alternatif tedaviler arasında yer almaktadır⁵. Tartarat Rezistan Asit Fosfataz (TRAP), Anjiyotensin Converting enzim (ACE) ve Chitotriosidase (CT) hastalığın izleminde önemli yere sahip biyomarkerlardır⁶.

GH konusunda çok sayıda bilgiye sahip olunmakla birlikte, ülkemizde gerçek sıklığı konusunda kesin bilgiye sahip değiliz. Her yaş grubunda ilk belirtiler ortaya çıkabildiği için özellikle intrauterin, infantil form ve erken nörolojik bulgu veren tiplerinin tanı ve tedavisinde ciddi sorunlarla karşılaşmaktayız. Yenidoğan taraması yapılması ile gerçek sıklık konusunda kesin rakamlara ulaşarak, sorunun toplumsal boyutu

hakkında daha çok bilgi sağlanabilir. Bu bilgiler ileriye yönelik sağlık politikaları geliştirmek için daha iyi planlama yapılmasına imkan sağlayacaktır. Ayrıca tarama ile elde edilen genotip, fenotip bilgileri ile tanınan hastanın ileriye yönelik izleminde erken belirtilerin daha iyi anlaşılması konusunda veriler sağlayabilir. Çalışmada amacımız Karadeniz bölgesinde yukarıda saydığımız hedeflere ulaşabilmektir. Bu amaçla Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk Metabolizma ve Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalları tarafından izlenen ve amacımız konusunda yapılan bilgilendirme sonrası ailelerinden onam aldığımız 107 yenidoğan bebekte, prospektif ve randomize Gaucher taraması yapılmıştır. Çalışma için üniversitemizden etik kurul onayı alınmıştır (24 Temmuz 2020 tarihinde KAEK 2020/325 karar numarası).



Resim 1. Lizozomda (A) Glukosilseramidin (GlcCer) Glukoserebrosidaz (GCase) ile hidrolizi ve 'buruşturulmuş kağıt görünümü' (B)

Lizozomda (A) Glukosilseramidin (GlcCer) Glukoserebrosidaz (GCase) ile hidrolizi. GCase, saposin C tarafından aktive edilir. Gaucher hastalığına, GlcCer birikimine yol açan glukoserebrosidaz (GCase) (veya β -glukozidaz) eksikliği neden olur. GlcCer, makrofajlarda biriken ve karakteristik görünümü neden olan fibriler kümeler oluşturur (B). Gaucher hücreleri olarak bilinen bu hücreler, çeşitli organlarda (örneğin kemik iliği, dalak ve karaciğer) birikir ve hastalığın ana belirtilerinden sorumludur³.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gaucher hastalığının Tanımı ve Genel tarihçesi

İlk defa 1882 yılında Fransız dermatolog Philippe C. E. Gaucher tarafından anemi, karın ağrısı, kaşeksi ve hepatosplenomegali şikâyeti ile başvuran 32 yaşında kadın hastada tanımlanmıştır. Hastanın lezyonlarından alınan dokuların histopatolojik değerlendirilmesi ile dalaktan köken alan epitelyal hücreler tanımlanmıştı. Bu hücreler sonradan köpüklü makrofajlar ve en son “Gaucher hücresi” olarak isimlendirildi. İlk araştırmacılar bu hücreleri ‘Malign Epitelyoma’ olarak tanımlamış, ‘Benign Lösemi’ olarak değerlendirmişlerdi. Epstein, 1924'te hastalığın klinik belirtilerinin gözlemlendiği kişilerin hücrelerinde bir lipid olan ‘**serebrosit**’ in varlığını tanımlamış ve bunun bir lipid depolanma bozukluğu olduğunu göstermiştir. Hastalığa 1905’de Brill tarafından “Gaucher hastalığı” adı verilmiştir ⁷. Groen, 1948 yılında, hastalığın genetik aktarımını açıklamak için çalışmalar yapmış, hastalığın Otozomal Resesif (OR) geçişli olduğu fikrini ileri sürmüştür. 1925’de Oberling ve arkadaşları çocuk hastalarda daha yaygın olarak görülen nörolojik formunu keşfetmiştir. 1960’lı yıllarda Brady ve ark.⁸ Glukoserebrozid enzim eksikliğini bulmuş, glukosilseramidin retiküloendotelyal sistem hücrelerinin lizozomal gövdelerinde birikmesiyle sonuçlanan **Glukosilseramid hidrolaz** (β -glukosidaz) sentezindeki defekte bağlı olduğunu göstermişlerdir. Hastalığın genetik mutasyonu ise Ginns ve diğerleri tarafından tanımlanmıştır. Barneveld ve ark. ⁹ 1983’de GBA geninin birinci kromozomda yer aldığını göstermiştir. Gabrowsi ve Pastores ise hastalığın tedavisinde ilk defa Enzim Replasman Tedavisini (ERT) kullanmıştır. Lizozomal depo hastalıkları içinde ilk kez Gaucher hastalığı için enzim tedavisi uygulanmıştır.

Hastalığın erken teşhisinin önemi anlaşıldıkça, farklı zaman dilimlerinde birçok ülkede Gaucher için yenidoğan taraması yapılmıştır. Kang L. ve ark. ¹¹ yenidoğanlarda GBA aktivitesinin florometrik analiz ile tarama yapılmasının verimli olabileceğini göstermiştir.

Ülkemizde 2013 yılında Aldemir O. ve ark. ¹² Ege Üniversitesi'nde kuru kan örneklerinde α -Glukosidaz , β -Glukosidaz ve α -Galaktosidaz aktivitelerini florometrik olarak çalışmış ve bu çalışmada enzim aktivitelerinin < 38 hafta doğan bebeklerde,

cinsiyete göre ise erkek bebeklerde term ve kız bebeklerden daha düşük olduğu gösterilmiştir.

2.2. Gaucher hastalığının Epidemiyolojisi, Genetik ve Fenotip

Hastalığın görülme sıklığı dünya genelinde 1/75.000 olup², Aşkanaz toplumunda bu rakam oranı 1/855'e kadar çıkmaktadır¹³⁻¹⁵. Aynı toplulukta 1/18 gibi oldukça yüksek taşıyıcılık prevalansı görülmektedir. Hastalığın prevalansı ile ilgili ülkemizde geniş kapsamlı çalışma olmasa da yüksek akraba evlilik sıklığı nedeniyle bu prevalansın beklenenden daha yüksek olabileceği öngörülmektedir. Türkiyede yapılan çalışmada hastalığın görülme sıklığının 2.3/1.000.000³ gibi olduğu düşünülmektedir.

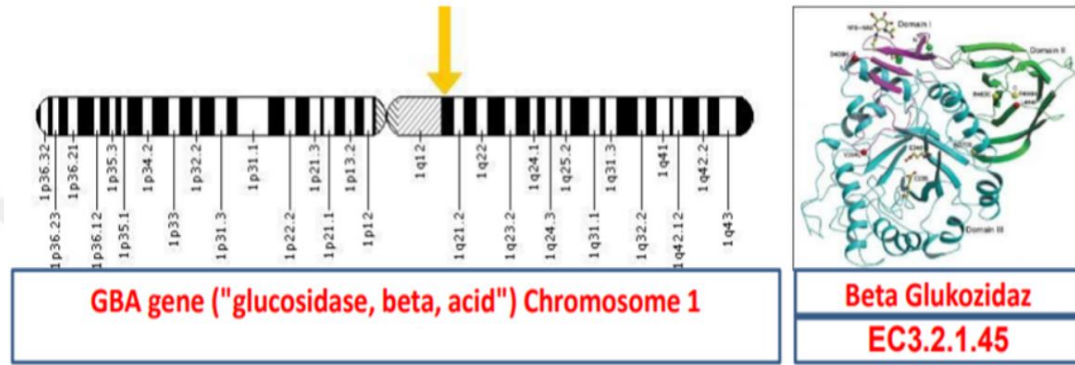
Hastalığın iki majör formu olup, Non-Nöronopatik (Tip 1 GH) ve Nöronopatik (Tip II GH ve Tip III GH) olarak sınıflandırılmıştır. Gaucher kayıt birimine (İnternational Collobrate Gaucher Group–ICGG) bildirilen vakaların sadece %5'i Tip III GH , < %1 ise Tip II 'dir. Aynı zamanda GH ile ilgili bölgesel ve popülasyonlara göre de farklılıklar görülmektedir. Örneğin Japonya, İsveç ve Polonya'da (Doğu toplumlarında, İsrail dışı orta doğu ülkeleri) Tip II ve III GH daha sık görülmektedir.

Tip I GH formu dünya genelinde en sık görülen form olup, yapılan istatistiklerde (ABD, Avrupa, İsrail vb.) GH tanısı almış hastaların yaklaşık %94'ünü oluşturmaktadır¹⁰. Tip I GH formunda 2(iki) pik yaş noktası görülmektedir: <10-15 yaş (erken başlangıçlı) ve 25 'li yaşlarda görülen (geç başlangıçlı) form.

Hastalığın genetik incelemesinde GH' ının otozomal resesif geçişli bir hastalık olduğu, eksik enzimi kodlayan genin (GBA) 21.kromozomun 1q21 bölgesinde lokalize olduğu bilinmektedir (**Resim 2**)¹⁶. Bu gen 11 eksona sahiptir ve 7.5 kb uzunluktadır. Bugüne kadar gen üzerinde 200'e yakın mutasyon saptanmıştır. GBA genindeki en sık mutasyonlar **N370S, L444P, 84GG, R463C, recTL, IVS2'**dir. Türk toplumunda ise daha sıklıkla N370S ve L444P mutasyonları (tüm mutasyonların yaklaşık %61,8'i) görülmektedir¹⁷. N370S mutasyonu hafif hastalıkla ilişkili olup, Gaucher hastalarının yaklaşık %75'i en az 1 allelde bu mutasyonu taşımaktadır. Bu mutasyon nöronopatik GH'ı (Tip II ve III'ü) dışlamaktadır. Kronik nöronopatik hastalığın tahmini genotipi ise L444P/L444P dir. Homozigot D448H mutasyonu ise Tip II GH ile ilişkili olup, bu mutasyon aort ve mitral kapak kalsifikasyonları gibi kardiyovasküler tutulumun

olduğu, korneal opasitelerin eşlik ettiği, okülomotor apraksinin görüldüğü ağır kliniğe yol açmaktadır¹⁸⁻¹⁹.

En yaygın dört mutasyon (c.84dupG *, c.115+1G>A *, p.Asn409Ser *, p.Leu483Pro*) yahudi toplumunda patojenik genlerin %90 'nı, yahudi olmayan toplumlarda ise %50-60'ını içermektedir. Yahudi olmayan toplumlarda bu mutasyonlar daha çok heterozigot görülmektedir.



Resim 2. Gaucher hastalığının eksik enzimini kodlayan gen ve lokalizasyon

*c.84dupG (önceden 84GG olarak biliniyordu), c.115+1G>A (önceden IVS2+1 olarak biliniyordu), p.Asn409Ser (önceden p.N370 olarak biliniyordu), p.Leu483Pro (önceden p.L444P olarak biliniyordu) .

Mutasyonların popülasyonlara göre görülme sıklığı * ise Tablo 1 'de özetlenmiştir²⁰.

Tablo 1. Gaucher hastalığında Genetik mutasyonların görülme sıklığı²⁰

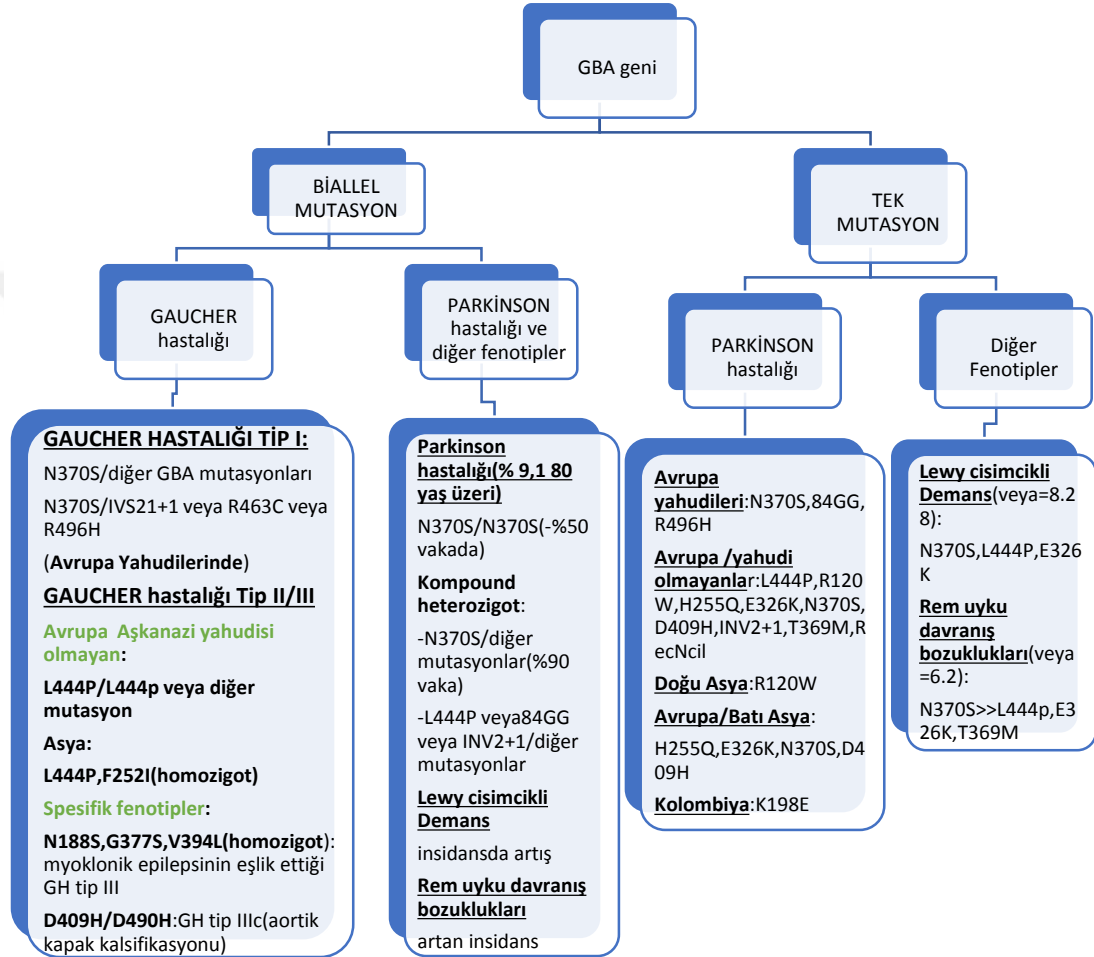
Anormal Alel	Yahudi Nüfusu	Yahudi Olmayan Nüfus
N370S	%67,2	%35.0
84GG	%12,5	%0,25
L444P	%3,10	%27,5
IVS2	%3,10	%0,00
R463C	%3,10	%5,00

*Tip I Gaucher hastalığı için

Gaucher hastası Yahudi olmayan bireyler, bir ortak ve bir "nadir" patojenik mutasyonu veya benzersiz bir patojenik varyantı olan bileşik heterozigot olma eğilimindedir. Hastalıkta genotip-fenotip korelasyonu mutlak olmayıp, ancak hastaların danışmanlığına ve yönetimine yardımcı olabilir. N370S en yaygın ve en hafif GBA mutasyonudur. En az bir N370S mutasyonunun varlığı Tip I GH'nı doğru bir şekilde

tahmin ederken, L444P mutasyonu için homozigotluk olması durumunda, hastalarda Tip II veya Tip III olup olmadığını belirlemek mümkün olmasa da nöronopatik hastalık doğru bir şekilde tahmin edilebilmektedir. **Tablo 2**'de GBA mutasyonu ile fenotip ilişkisi özetlenmiştir ²¹.

Tablo 2. Mutasyon ve Fenotip ilişkisi²¹



GBA genlerinin ve ilişkili fenotiplerin en yaygın patojenik mutasyonlarının şematik tablosu. Fenotipler, homozigot ve heterozigot mutasyonlara, soylara ve spesifik ilişkili özelliklere göre gruplandırılmıştır.

2.3. Gaucher hastalığının patofizyolojisi

Glukoserebrosidaz (GCase) ana görevi eritrosit ve lökosit hücrelerinin membranında doğal bir glikosfingolipid olan glukozilseramidi seramid ve glükoza parçalamak ve glukozilseramid'in yıkımını katalize etmek olan lizozomal enzimdir (**Resim 3 A, B**)²². Asid β-glikosidaz (GBA) genindeki mutasyon glikoseramidi yıkan asit β-glikosidaz

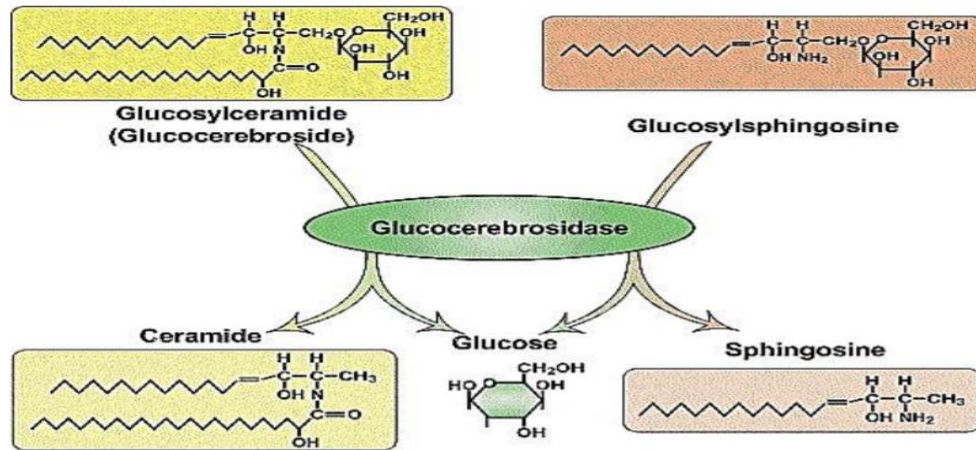
(glukoserebrosidaz) enzimin eksikliğine neden olmaktadır. Bu gendeki mutasyon, dolayısıyla enzimde eksiklik sonucunda parçalanmamış glukozilseramid makrofalarda birikmektedir¹. GBA mRNA' sının her dokuda farklı eksprese ediliyor olmasından dolayı biriken maddelerin depolanma bölgeleri de farklılık göstermektedir²³. Makrofajların bu hücreleri temizleme kapasitesi aşılsa, artık maddeler atılamaz ve fibriller olarak birikir. Glukozilseramid dalakta, karaciğer, akciğer, beyin, böbrekler ve kemik iliğinde birikebilir. Büyüklükleri 20-100 mikron olabilen bu hücreler Gaucher hücresi adlandırılan tipik bir morfoloji sunmakta, diğer depo hücrelerinden sitoplazmalarının buruşturulmuş kâğıt (mendil) görünümünde olması ile ayırt edilebilmektedir (**Resim 4**)²⁴. Tipik olarak ekzantrik çekirdekler ve heterojen bir "buruşuk kâğıt mendil" görünümü ile karakterize, yoğunlaştırılmış kromatin ve sitoplazmadan ibaret görünüm izlenmektedir. Bu görünüm fibriler düzenlemelerde GlcCer agregatlarının varlığından kaynaklanmaktadır. Makrofajların bulunduğu her yerde görülebilmekle birlikte, en çok karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında görülmektedir. Gaucher hücrelerinde GlcCer birikimi kemik tutulumuna doğru ilk adım olarak kabul edilmektedir. Bu ise zamanla nekrotik komplikasyonların kaynağı olan vasküler kompresyona yol açar²⁵. Dalakta histiyositlerden, karaciğerde Kupfer hücrelerinden, kemik iliğinde makrofajlardan, beyinde ise Virchow Robin aralığındaki periadventisyal hücrelerden gelişmektedirler. Hastalığın Tip II ve Tip III formunda ise beyin ve sinirlerde myelin kılıfı oluşumu esnasında kompleks lipidlerin turnoverine bağlı glukozilseramid birikimi olup, daha ağır nörolojik klinik oluşmaktadır. Tek gen hastalığına rağmen fenotipik ekspresyonu tamamen asemptomatik olabildiği gibi, doğumda fatal olabilen klinik tabloya kadar büyük farklılıklar görülebilir. Genetik ve biyokimya alanındaki tüm gelişmelere rağmen GH' nın mekanizmaları halen tam ortaya konulamamış, bazı bulgular immünolojik anormallikler, bazı malignitelerin sıklığında artış, nörolojik ko-morbiditeler, kardiyak kapak kalsifikasyonları ve pulmoner hipertansiyon gibi klinik önem taşıyan ve hasta kliniğini olumsuz yönde etkileyen semptomlar bizzat hastalıkta anormal maddenin depolanmasıyla alakalı olarak gelişen patoloji ile açıklanamamıştır. Masif splenomegalili hastalarda dalağın sadece %2'sinde glukosfingolipid birikimi olduğu için organomegaliye yol açan başka mekanizmaların (inflamasyon veya hiperplastik hücre yanıtı) olduğu düşünülmektedir²⁶.

Patogenezde en önemli faktörlerden bir diğeri ise makrofaj aktivasyonudur. Gaucher hastalığı olan bireylerde makrofaj ilişkili inflamatuvar markerların-İnterlökin 6, İnterlökin 1 Beta, İnterlökin 10 ve Tümör Nekroz Faktör alfa (IL-6, IL-1B, IL-10 ve TNF- α) düzeyindeki artışı makrofaj aktivasyonun en önemli kanıtlarındandır^{27,28}. Nörolojik tutulumun patofizyolojik mekanizması ise halen net açıklanamamıştır. Çok nadiren GH' e **PSAP** genindeki bir mutasyon neden olabilir ve bu da GCase enzim eksikliği olmaksızın **Saposin C** eksikliğine yol açar. Bu hastalar genellikle Tip III GH'e benzer nörolojik özelliklerle başvurur²⁹.

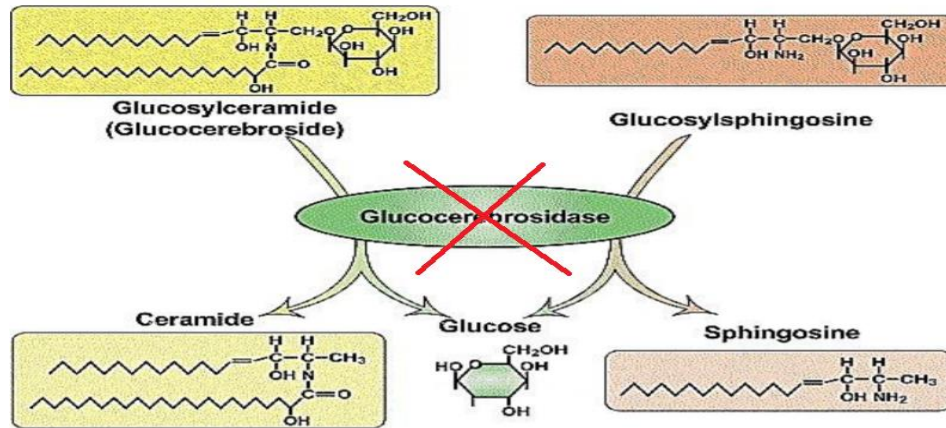
GH'da glukosilseramid birikimi dışındaki diğer patofizyolojik olayların aydınlatılması için Mistry ve ark. tarafından bir başka metabolik yol tanımlanmıştır (**Resim 5**)³⁰. GlcCer ayrıca bir seramidazın onu glukosilsfingozine (veya Lizo-glukosilseramide) dönüştürdüğü ve daha sonra azaltılmış hidrofobisitesinden dolayı sıvılara yayıldığı alternatif bir yolun substratıdır. Bu yol GCase eksikliği durumlarında tercih edilir. Sitoplazmada glukosilsfingozin, sfingozin ve ardından sfingozin-1-fosfat (**S1P**) üreten, nötral bir pH' da (**GBA2** geni) aktif olan ikinci bir GCaz tarafından metabolize edilir^{31,32}. Sfingosin kemik için özellikle toksiktir. Glukosilsfingozin birikimi GH ile ilişkili nörolojik semptomlara yol açmakta³³, nöronal disfonksiyona ve ölüme neden olmaktadır. Glukosilsfingosin normalde insan beyninde bulunmaz, ancak sinir sisteminde Gaucher hücreleri görülme bile GH ile ilişkili nörolojik lezyonları olan hastaların beyinlerinde saptanabilir. Bu nedenle Glukosilsfingosin de biyomarker olarak kullanılabilinmektedir. Hatta bazı çalışmalarda Chitotriosidaz ve CCL18'den daha üstün olabileceği gösterilmiştir³⁴.

A. Glukokrebrosidaz enziminin (GCase) rolü: Enzim, glukoserebrozidi ve glukosilsfingosini sırasıyla seramid+glukoz ve sfingosin+glukoza indirgemektedir.

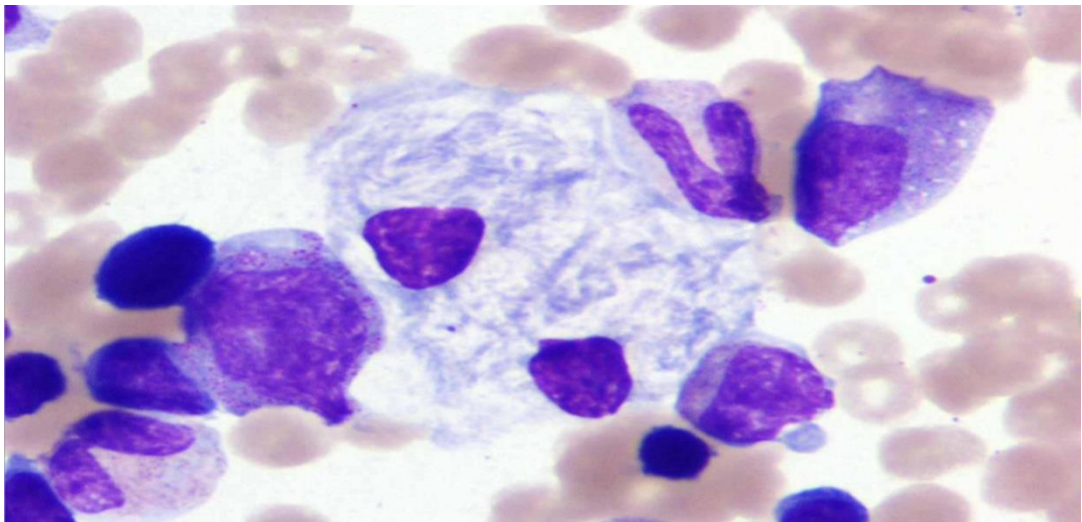
A. Glukoserebrosidaz (GCase) enziminin hidroliz görseli



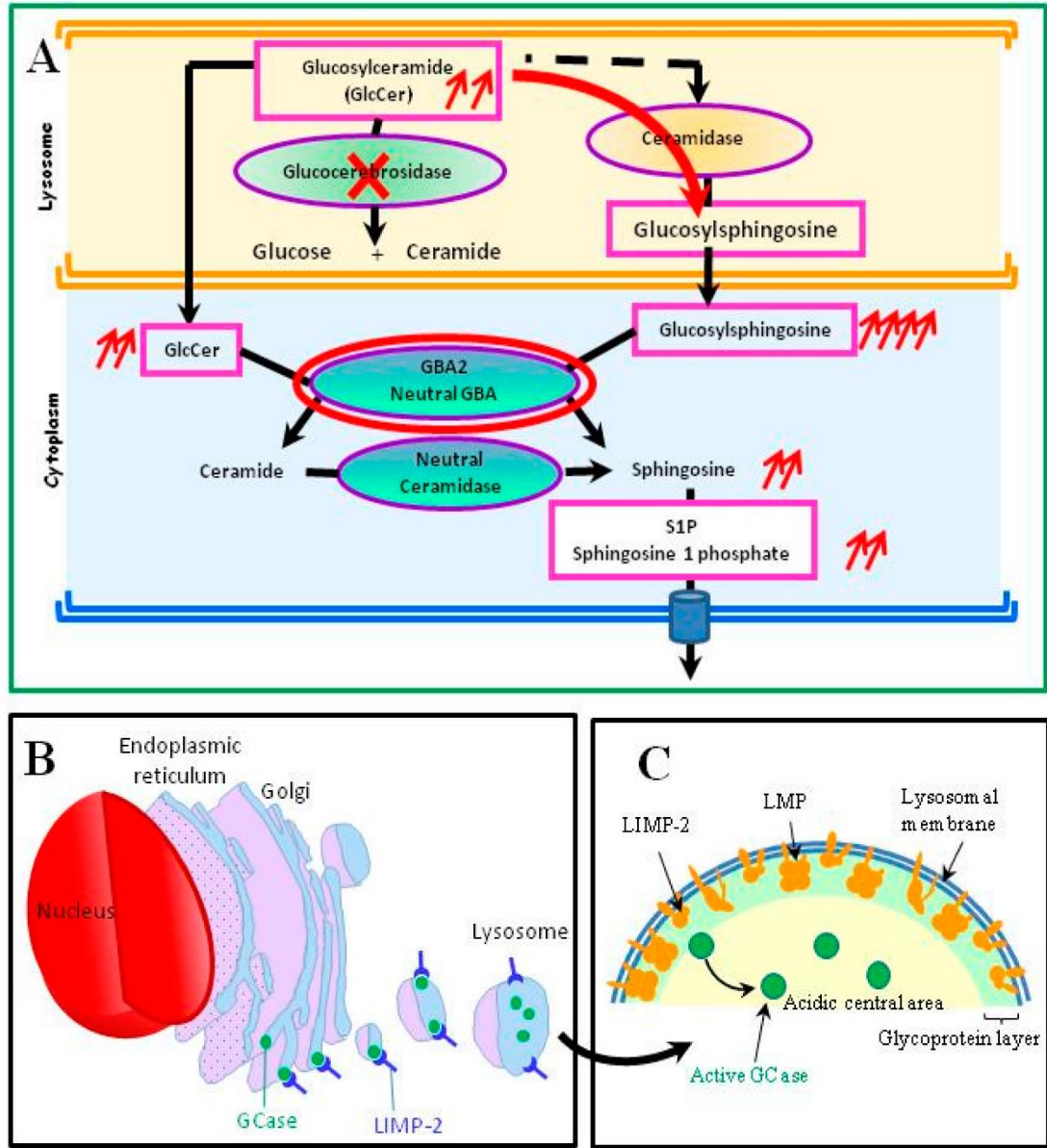
B. Enzim eksikliğinin patofizyolojisi



Resim 3. Glukoserebrosidaz enziminin görevi (A) ve eksikliği (B)



Resim 4. Gaucher hücresi-buruşturulmuş kâğıt manzarası



Resim 5. Glukosilseramid (GlcCer) birikiminin glukoserebrosidaz (GCase) eksikliğine bağlı alternatif metabolik yolu

GCase eksikliği sonucu GlcCer alternatif bir seramidaz yolu aracılığıyla nötral bir pH'da aktif olan sitoplazmik GCase2 (GBA2 geni) tarafından S1P'ye indirgenen aktif metabolit olan glukosilsfingozine (kırmızı ok) dönüştürülür (A). Protein olgunlaşması Golgi aygıtında gerçekleşir (B). GCase'nin lizozomlara taşınması ve iletilmesi, GCase'nin asidik pH'ın moleküler bağı kırdığı lizozoma ulaşmasını sağlayan belirli bir molekül olan LIMP-2'yi gerektirir (C). LIMP-2 yüksek oranda glikosile edilmiş intralizozomal kısmı lizozomun zarını koruyan bir lizozomal membran proteinidir (LMP). LIMP-2 anomalileri GH III 'te birçok fenotipik değişikliğe neden olmaktadır.

2.4. Gaucher hastalığının Tanısı, Tanısal parametreler, Sık görülen Mutasyonlar Yenidoğan taraması, skorum indeksleri

Gaucher hastalığının tanısı periferik kan lökositlerinde (veya diğer çekirdekli hücrelerde) normal glukosebrosidaz enzim eksikliğinin kantitatif olarak gösterilmesi, aktivitesinin %0-15 gibi aralıkta bulunması ve moleküler genetik testlerle GBA 'daki patojenik varyantların tanımlanması ile konulmaktadır. Bunun için periferik kan lökositlerinde glukoserebrosidaz enziminin direk analizi yapılmaktadır. Gaucher hastalığı teşhisi için altın standart olan enzim aktivitesinin genellikle bir florometrik tahlilde 4-metilumbelliferil- β -D-glukopiranozid substratı kullanılarak periferik kan lökositlerinde ölçülmesidir. Enzim aktivitesinin seviyesi ile hastalığın şiddeti veya tipi arasında bir ilişki yoktur. Alınan kan örneğinin DBS kağıtına damlatılması ile Beta-Glukozidaz ve Chitotriosidase (CT) aktivitesine bakılmaktadır. Özellikle artmış CT aktivitesinin GH için bir marker olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur ^{35,36}. Makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-1 α ve MIP-1 β ³⁷ ve soluble CD 163 ³⁸ gibi markerlar da izlemde kullanılmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda serum kemokin CC18/PARC konsantrasyonunun visseral GH ile iyi korelasyon gösterdiği ve enzim tedavisine yanıt değerlendirilmesinde anahtar rolü olduğu düşünülmektedir ³⁹. Bazı olgularda GCase enzim aktivitesi normal olup sadece hastanın kliniğinde GH düşünüldüğü zaman Saposin C eksikliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle CT aktivitesi çok yüksek olduğu vakalarda PSAP gen analizi yapılmalıdır.

Gaucher hastalığı tanısı için kemik iliği aspirasyon yöntemi de kullanılmaktadır, fakat bu işlem invazif bir yöntem olup sadece enzim aktivitesine bakılamayan durumlarda önerilmektedir. Kemik iliği aspirasyonu GH tanısını doğrulamak için zorunlu değildir, ancak izole trombositopeni veya splenomegali bulunduğu tanı konulmayan hastalarda yapılabilir ve Gaucher hücreleri bulunduğu tanıya yardımcı olabilir. Hastalığın tanısında her ne kadar da hastalık organ tutulumu ile gitsede histopatolojinin yeri sınırlıdır. En doğru yöntem enzim aktivitesinin eksikliğinin ve genetik ile doğrulanmasıdır. Hastalığın prenatal tanısı da mevcut olup, bunun için amniyotik sıvıdan veya koryonik villüsten alınan örnekler ile enzim aktivitesi eksikliğinin gösterilmesi ve gen analizi yapılabilmektedir.

Hastalığın genetik tanısal incelemesine bakacak olursak GCase'i (GBA1) kodlayan gen kromozom 1'in (1q21) uzun kolunda bulunmakta ve 11 ekson içermektedir. GBA1

geninde 400'den fazla mutasyon tanımlanmış olup bazıları daha yaygın görülmektedir. Örneğin c.1226A> G (N370S), c.1448T> C (L444P), c.84dup, c.115 + 1G>A (IVS2 + 1G> A) ve RecNciI⁴⁰. Aşkenazi Yahudi kökenli Tip I GH hastalarında en yaygın mutasyonlardır (mutant alellerin %90'ı). c.1226A> G, c.84dup, c.1448 T> C ve c.115 + 1G>A ise Aşkenazi olmayan toplumlardaki hastalarda görülen mutasyonlardır. C.1226A> G (N370S) mutasyonu Asya ve Arap populasyonlarında nadiren görülür ve mutant alel frekansları çok farklıdır. C.1226A> G (N370S) mutasyonu özellikle Aşkenazi Yahudi populasyonunda yaygındır (alellerin yaklaşık %75-80'i). N370S en yaygın ve en hafif GBA mutasyonudur. Ancak Yahudi olmayan hastalarda alellerin yalnızca %30 'nu oluşturur. Homozigot veya heterozigot durumda c.1226A> G (N370S) mutasyonunun varlığı nörolojik tutulum riskini (Tip II veya Tip III) dışlar, ancak kemik ve iç organ tutulumunun ciddiyetini tahmin edemez. N370S mutasyonu için homozigot olan hastalar uzun süre asemptomatik kalabilirken, L444P mutasyonu için homozigot olan hastalarda, nörolojik bozukluk (Tip II ve Tip III) geliştirme riski yüksektir. L444P mutasyonu için homozigotluk durumunda hastada Tip II ve Tip III ayırımı belirlemek mümkün olmasa da nöronopatik hastalığı doğru bir şekilde söylenebilir. Nadir c.1342G> C (D409H) mutasyonu olan homozigotlarda karakteristik kalp kapağı hasarı gelişmektedir. İki boş mutasyon hastalarda glukoserebrosidaz aktivitesinin tamamen yok olmasına yol açmaktadır. Yaşamla uyumsuz bu fetal formlar perinatal dönemde kaybedilirler ⁴¹. Tip I GH'da genellikle %10-15 civarında enzim aktivitesi bulunmasına karşın Tip II ve Tip III'de neredeyse hiç enzim aktivitesi bulunmamaktadır. Bakılan kuru kan örneklemeğinde enzim aktivitesi 4,2 IU/ml'den düşük olan hastalar Gaucher hastası kabul edilmekte, enzim düzeyi >10 IU/ml'den büyük olan kişilerde ise hastalık düşünülmemektedir. Enzim aktivitesi 4,2-10 arası olan kişilerde ise tanı zor olup, bu hastalar için genetik danışmanlık ve genetik doğrulama önerilmektedir. Tanı sonrasında hastaların klinik ağırlık durumunun değerlendirilmesi için Zimran Severity Score Index (ZSSI) yapılmalı (son zamanlarda GauSSI-I skorlaması da kullanılmaktadır) hastaların ilerleyen zaman biçiminde takip ve tedavi değerlendirilmesinde kullanılmalıdır (**Tablo 3**⁴²). İlk kez 1992' de Zimran ve ark. tarafından Gaucher hastalığının ciddiyeti, şiddeti ve skorlaması yapılmıştır. Son yıllarda ZSSI'ye göre daha güncel olan GauSSI-I (Tip I Gaucher hastalığında fenotipik sınıflandırma ve tedavi değerlendirilmesinde yeni

skorlama indeksi) (**Tablo 4⁴³**) geliştirilmiştir. Bu iki skorlamanın farklılığı **Tablo 5**'da özetlenmiştir ⁴⁴.

Tablo 3. Zimran severity score index, 1992

Parametre	Bulgu	Puan
Sitopeni	Splenektomize	1
	Splenektomize veya 1 sitopeni	1
	Splenektomize veya 2 sitopeni	2
	Splenektomize veya 3 sitopeni	3
Splenomegali	Yok	0
	Hafif	1
	Orta (umbikulus pelvik çizgi arası)	2
	Masif (pelvik çizgiyi aşan)	3
Splenektomi	Yok	0
	Var	3
Hepatomegali	Yok	0
	Hafif	1
	Orta (umbikulus pelvik çizgi arası)	2
	Masif (pelvik çizgiyi aşan)	3
		3
Karaciğer fonksiyon testleri	Normal	0
	Bazıları anormal	1
	Hepsi anormal	2
Karaciğer hastalığı kliniği	Yok	0
	Var	4
Santral sinir sistemi hastalığı	Yok	0
	Var	2
Ek organ tutulumu	Yok	0
	Var	4
Kemik, objektif bulgular	Bulgu veya semptom negatif	0
	Görüntüleme bulgusu mevcut	1
Kemik, subjektif bulgular	Yok	0
	Hafif, intermitten ağrı	2
	Kronik ağrı (kırığa bağlı değildir)	3
Kırık	Yok	0
	Posttravmatik	1
	Aseptik Nekroz	5
	Patolojik kırık	5

*ZSSI skoru 0-10: Hafif 11-25: Orta şiddetli > 25 Ağır hastalık

Tablo 4. GauSSI-I (Tip I Gaucher hastalığında fenotipik sınıflandırma ve tedavi değerlendirilmesinde yeni skorelama indeksi)

	Parametre	Bulgu	Puan
KEMİK TUTULUMU	Kemikliği tutulumu: MRG veya Sintigrafi	Yok / minimal	0
		Hafif	1
		Orta	2
		Ağır	3
	Radyolojik olarak Mineralbilenin bozulması (her iki DEXA'ya göre veya Harman'ın röntgenine göre)	Yok / minimal	0
		Hafif	1
		Orta	2
		Ağır	3
	Osteonekroz	Yok	0
		Medüller infarktüs	1
		Osteonekroz	2
		Protez	3
	Patolojik Fraktür	Yok	0
		Var	2
BİOMARKER GÖSTERİCİLERİ	Serum Kitotriosidaz	Chitotriosidase < 600 nmol/mL × h	0
		Chitotriosidase 600-4,000 nmol/mL × h	1
		Chitotriosidase 4,001-15,000 nmol/mL × h	2
		Chitotriosidase > 15,000 nmol/mL × h	3
	CCL18	CCL18 < 72 ng/ml	0
		CCL18 72-236 ng/ml	1
		CCL18 237-1000 ng/ml	2
		CCL18 > 1000 ng/ml	3
HEMATOLOJİK TUTULUM	Hemoglobin düzeyleri	> 12 g/dl (erkek) > 11.5 (kadın)	0
		10-12 g/dl	1
		8-9.9 g/dl	2
		< 8 g/dl veya kan transfüzyon ihtiyacı	3
	Trombosit düzeyleri	> 150 × 10 ⁹ /L	0
		101-150 × 10 ⁹ /L	1a/b
		60-100 × 10 ⁹ /L	2a/b
		< 60 × 10 ⁹ /L	3a/b
	Kanama zamanı	< 8 dakika	0
		> 8 dakika	1
	Beyaz küre sayısı	> 4 × 10 ⁹ /L	0
		2.5-4 × 10 ⁹ /L	1a/b
		< 2.5 × 10 ⁹ /L	2a/b
		< 1.9 × 10 ⁹ /L	3a/b

Tablo 4. GauSSI-I (Tip I Gaucher hastalığında fenotipik sınıflandırma ve tedavi değerlendirilmesinde yeni skarlama indeksi) (Devamı)

	Parametre	Bulgu		Puan
VİSSERAL TUTULUM	Nörolojik tutulum	Tutulum veya semptom yok		0
		Periferik tutulum (nöropati)		1
		Parkinson hastalığı		2
	Akciğer tutulumu	Pulmoner hipertansiyon	Hafif	0
			Orta	1
			Ağır	2
		Solunum Yetmezliği	Hafif	0
			Orta	1
			Ağır	2
	Dalak tutulumu	MRG bulgusu	Mr ve ya usg de lezyon yok	0
			Mr ve ya usg de lezyon var	1
			Splenektomili	2
		Volüm	<5N	0
			5 – 9N	1
			10 – 15N	2
			>15N	3
		Karaciğer tutulumu	Hepatik hastalık	Yok
Var	3			
Volüm	<1.25N		0	
	1.25- 2.5N		1	
	>2.5N		2	

Tablo 5. ZSSI ve GauSS-I farkı, ERT sonrası ZSSI ve GauSSI-I farkı

Farklılıklar	Özellik	ZSSI	GauSSI
Genel fark	Geçerli yaş aralığı ¹	Erişkinde	Tüm yaşlarda
	Maksimum skor	51	42
	Visseral skor yüksek	+	-
	Hematolojik skor yüksek	-	+
	Kemik skoru ²		+
	Nörolojik skor yüksek ³	-	+
Enzim sonrası fark	Tedavi sonrası toplam skor yüksekliği ⁴	+	-

1. Çocuklarda kemik iliği infiltrasyonunun ölçümü doğrulanmadığından bu skor sadece yetişkinlerde kullanılabilir.
2. Tip I Gaucher hastalığının en önemli ve morbidite nedenli komplikasyonlarından biri olan ve yaşam kalitesini hematolojik ve visseral bulgulardan daha fazla etkileyen kemik tutulumunun puanı %10 daha artmıştır (%17'den %27'ye yükselmiştir).

3. Nörolojik tutulumun ağırlık yüzdesi %22 azalmıştır (%39'dan %7'ye kadar). Çünkü Tip I Gaucher hastalığında nörolojik tutulum nadirdir, hala tartışmalıdır ve tip II ve III hastalığa göre daha az şiddetlidir.
4. GauSSI-I ve Zimran SSI skorlamalarının tedaviye yanıt sonrası karşılaştırılması ve tedavi sonrası değişiklikleri yansıtmaya açısından toplam 53 hastadan 2 yıl içinde tüm veriler (laboratuvar, radyolojik veb.) toplanmış ve veriler karşılaştırıldığında ERT sonrası GauSSI-I skorlamasının Zimran SSI skorlamasından daha düşük çıktığı görülmüştür⁴⁴.

Hastalıkla alakalı yenidoğan çalışmaları pilot çalışma aşamasında olup, en geniş kapsamlıları İtalya, Çin, Tayvan, Avusturya ve Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı eyaletlerinde pilot çalışma olarak yapılmıştır. Çalışmalar sadece Gaucher hastalığına özgül olmayıp, aynı zamanda diğer LSD'leri de kapsamıştır. Tüm yapılan pilot çalışmalar için tarama yöntemleri hemen hemen benzer olup, çalışmalar arasında insidans, enzim düzeyleri, belirlenen klinik anlamlı veya anlamsız mutasyonların özellikleri karşılaştırılmıştır. Neoanatal Gaucher taraması için yapılan tetkikler (enzim aktivitesi, moleküler genetik inceleme) erişkin bireylerle aynı olup, sadece yaş (doğum haftası ve günü) bu hastalığın eksikliğini gösteren GBA enzim aktivitesini belirgin etkileyeceğinden, özellikle yenidoğan çalışmalarında belirlenen enzimin belli bir güne ulaşmasından sonra alınması önerilmektedir. Tanısal olarak erişkin Gaucher hastalığı ile çok majör tanım veya laboratuvar olarak belirgin fark gösterilmemiştir¹⁵⁵.

2.5. Gaucher hastalığının sınıflandırılmış alt tipleri ve klinik bulgular

Hastalığın alt tiplerine bakmadan önce klinik seyir veya bulgularına bakacak olursak, Gaucher hastalığında geniş ve farklı klinik, çeşitli semptom ve bulgular, aynı zamanda alt tipe göre değişkenlik gösteren çok sayıda mutasyon görebiliriz. Tüm semptom ve bulgular, anormal klinik istenilen yaşta görülebilmektedir. Hastalığın iki majör alt tipi mevcuttur: non-nöronopatik form ve nöronopatik form. Nöronopatik form ise Tip II ve Tip III olarak ayrılmakta, bu alt tipler de kendi içinde alt gruplara ayrılmaktadır. Kısa olarak hastalık **Tablo 6** 'da özetlenmiştir⁴⁵.

Tablo 6. Gaucher hastalığı genel sınıflandırma/alt tiplerin genel özellikleri

	Tip I	Tip II*	Tip IIIa	Tip IIIb	Tip IIIc
Başlangıç yaşı	Çocukluktan itibaren tüm yaşlar	Erken Çocukluk (ilk 2 yaş)	Çocukluk	Çocukluk	Çocukluk
Hematolojik	Anemi, trombositopeni	Trombositopeni	Anemi	Daha şiddetli anemi ve trombositopeni	Nadir
İskelet	Osteopeni, osteoskleroz, kemik ağrısı/krizleri	Nadir	Osteopeni, osteoskleroz	Vertebral kompresyon kırıkları ve uzun kemiklerin osteonekrozu dahil olmak üzere ciddi iskelet bulguları	Nadir
Nörolojik	Parkinson hastalığı, periferik nöropati	Şaşılık, jeneralize nöbetler, hipertoni, apne, yutma bozukluğu, stridor, ilerleyici güç kaybı	Progresif demans, ataksi ve miyoklonus	Yavaşlamış yatay sakkadlar	Yavaşlamış yatay sakkadlar hidrocefali
Diğer sistemler	Hepatosplenomegali, hepatik fibroz, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, hematolojik maligniteler, gecikmiş büyüme ve gelişme	Hepatosplenomegali, konjenital iktiyoz Hidrops	Değişken	Hepatosplenomegali, torasik lenf nodu büyümesi, pulmoner infiltratlar, "gaucheroma" veya kemik kistlerinin gelişimi, kifoz/skolyoz	Kardiyak ve vasküler kalsifikasyonlar, hafif splenomegali; kornea opasiteleri
Progress	Yavaş	Ani	Değişken	Değişken	Değişken
Patojenik varyant ilişkisi	Çeşitli c.1226A>G (N370S aleli)	Değişken	Değişken	Türlü	c.1342G>C (D409H için homozigotluk)
Etnik yayılım	Aşkenaz Yahudilerinde daha yaygın	Panetnik Norrbottnian İsveç	Panetnik Norrbottnian İsveç	Panetnik Norrbottnian İsveç	Panetnik Norrbottnian İsveç

* Tip II ile detaylı bilgi ilerdeki sayfada verilmiştir

Hastalığın sık görülen klinik belirtileri ise (tüm alt tipler için) **Tablo 7**'de özetlenmiştir⁴⁶.

Tablo 7. Gaucher hastalığının tüm tiplerinde görülen majör klinik belirtiler

Klinik bulgular	Görülme yüzdesi %
Splenomegali	85
Hepatomegali	63
Trombositopeni	68
Kanama	Yaygın (yüzde belirtilmemiş)
Anemi	34
Osteopeni	55
Kemik ağrısı	33
Patolojik Fraktür	7
Ağrılı kemik krizleri	7
Büyüme geriliği	36

2.5.1. Tip I Gaucher hastalığı

Tip I GH (kronik non-nöronopatik, adult form) en sık gözlenen form olup, görülme sıklığı 1/50000'dir. Tip II ve Tip III' e oranla klinik gidişatı çok daha hafif şiddettedir. Ortalama yaş olarak 30'lu yaşlardan başlamasına rağmen, her yaş grubundan olan bireyleri potansiyel olarak etkileyebilir⁴⁷. Gaucher Kayıt Defterindeki -ICGG (International Collaborative Gaucher Group) hastaların genel ortalama başlangıç yaşı 20,4 yaş olmasına rağmen, hastaların çoğunluğunda (%56) hastalık belirtileri 20'li yaşlardan önce görülmektedir. Tip I GH genel olarak beyine zarar vermez ve sinirleri etkilemez (Non-nöronopatik adlandırılmasının sebebi). Hastaların yaşam kalitesini sınırlar ve genellikle ciddi morbiditeye neden olur, ancak nadiren yaşamı tehdit edecek niteliktedir ^{48,49}. Tüm diğer otozomal resesif (OR) hastalıklarda olduğu gibi, yahudi toplumunda (Aşkanazi toplumunda, yaklaşık her 450 kişiden 1'de) daha sık görülmektedir. Gaucher hastalığında hasarın en çok olduğu yerler makrofajlardan zengin organlardır ⁵⁰. Sitopeniler, organomegali, kemik iliği tutulumu, iskelet sistemi komplikasyonları sıktır. Hastalık klasik olarak splenomegali ile karakterizedir. Splenomegali splenik makrofajlarda glukozilseramid birikimi sonucu oluşmaktadır. Birikim dalak dışında karaciğer ve kemik iliğinde de izlenebilir.

Tip I GH'da görülen semptomlar;

Dalak ve Karaciğer büyümesi: Gaucher hücreleri olarak adlandırılan ve fazla glukoserebrosid içeren hücreler genellikle hastanın dalağında veya karaciğerinde birikir. Bu birikim organları büyütür, organ disfonksiyona ve ağrıya neden olur. Bu hastaların karaciğer ve dalaklarında **Gaucheroma** adı verilen fokal lezyon saptana bilir. Bu lezyonu diğer malignitelerden (Hepatosellüler karsinom-HCC veya Lenfoma) ayırt etmek zor olduğu için tanıda zorlanma olasıdır⁵¹. Hastalığın bu tipinde safra taşlarının görülme insidansı da %32 gibi büyük bir oran ile genel popülasyondan 5 kat daha fazla görülmektedir⁵².

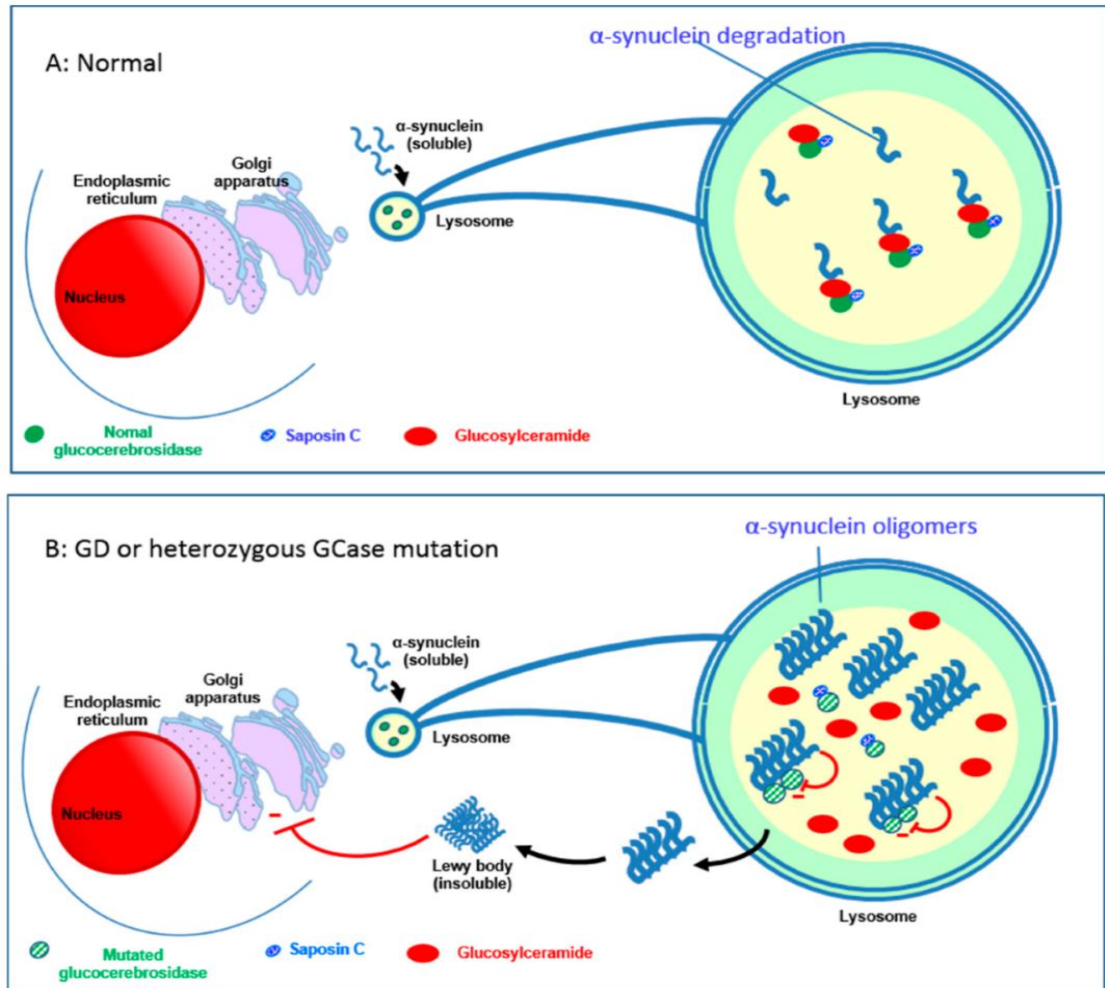
Sitopeni: Kemik iliği ve dalakta biriken gaucher hücreleri vücudun kan hücrelerinin normal şekilde üretilmesini ve kemik iliğinin normal fonksiyon sürdürmesini engeller.

Sonuç olarak, gaucher hastalığı olan hastalarda anemi tablosu gelişir. Tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve nötropeni izlenmektedir. Mikroskopik inceleme bakılacak olursa, periferik yaymada (PY) genellikle normokrom, bazen ise hipokrom mikrositer eritrositler görülebilir. Bu hastalarda trombositopeni ve bozulmuş koagülasyon parametrelerinden dolayı çabuk morarma veya kanama şikâyetleri sık görülmektedir. Düşük trombosit sayısı normal kan pıhtılaşma süreçlerini engellemektedir. Hastalar sık burun kanaması, dişeti kanaması, diş çekimi veya diğer ameliyatlardan sonra uzun süreli kanama yaşanabilir. Gaucher hastalarında özellikle ameliyat olma durumunda ciddi sorunlar yaşanmaktadır. Bazen hastalarda daha ciddi gastrointestinal, üriner, jinekolojik ve beyin kanaması gibi sorunlar oluşabilir. Edinilmiş pıhtılaşma faktörü eksiklikleri arasında düşük dereceli yaygın damar içi pıhtılaşma ve spesifik kalıtsal pıhtılaşma faktörü eksiklikleri (örneğin, Aşkenazi Yahudileri arasında faktör XI eksikliği) görülür. Trombositopeninin olmadığı vakalar da bildirilmiştir. Splenektomili hastalarda kan sayımı normal sınırlar içinde de olabilir.

Ortopedik tutulum: Hastalığın kemik tutulumu özellikle morbidite üzerine ciddi ve kötü anlamda etkilidir. Çoğu hastada ortopedik tutulumla bağlı kemik ağrısı gibi şikâyetler olmaktadır. Kemik ağrıları şiddetli olup, kemikler hassas ve kolay kırılma eğilimindedir. Bu hastalar nadiren de olsa ağırlı kemik krizi, humerus veya femur başının avasküler nekrozu (AVN) veya vertebraların kompresyon kırıkları gibi ortopedik sorunlar sonrası da tanı alabilirler⁵⁰.

Psikolojik komplikasyonlar: GH tanılı kişilerde somatik kaygılar ve depresif ruh hali gibi orta ila şiddetli psikolojik sorunlar görülmektedir.

Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu: Tip I GH'da genel olarak SSS tutulumunun olmadığı kabul görürse de, literatürde özellikle geç başlangıçlı Tip I GH ile Parkinson Hastalığı (PD) arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur³ (**Resim 6**). Tip I GH'ın yavaş seyirli ve uzun dönemde az progresyon gösterdiği düşünülse de, yapılan araştırmalar sonucu uzun dönemde visseral ve iskelet sistemi bozuklukları, artmış malignite riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁵³. ICGG verilerine göre Tip I GH'a sahip bireylerde yaşam süresi topluma göre yaklaşık 8,9 yıl olarak azalmış olarak bulunmuştur.



Resim 6. Lewy cisimcikleri ile glukoserebrosidaz (GCase) ve nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki

Normal olarak GCase substratı glukosilseramid (GlcCer) ve ayrıca lizozomlardaki α -sinükleinin monomerleri ile etkileşime girerek, her ikisinin de asidik pH'ta parçalanmasını kolaylaştırır;

Mutasyona uğramış GCase veya azalmış GCase seviyeleri, α -sinüklein bozunmasının yavaşlamasına ve α -sinüklein oligomerleri ve fibrillerinin oluşumuyla kademeli olarak GlcCer oluşumuna neden olur. GlcCer, α -sinüklein oligomerlerini stabilize eder. Bu oligomerler, mutasyona uğramış GCase moleküllerine bağlanabilir ve GCase'nin enzimatik aktivitesini inhibe ederek enzim aktivitesini daha da azaltır. Bu bozulmuş lizozomlar, bozulmuş şaperon aracılı otofaji ve otofagozom füzyonu gösterir. Bu, sitoplazmada artan α -sinüklein birikimi ile sonuçlanır ve Lewy cisimcikleri oluşturmak için çözünmeyen agregatlar oluşturur. Bu kümeler, GCase'nin endoplazmik retikulumdan (ER) Golgi'ye geçişini engeller. Mutant GCase, ER stresine neden olan ve ER stres tepkisini (Katlanmamış Protein Tepkisi) tetikleyen Endoplazmik retikulumda tutulur. Saposin C, GCase'e bağlanarak ve böylece aktivitesini koruyarak bu konuda modüle edici bir etkiye sahip olabilir.

2.5.2. Tip II Gaucher Hastalığı

Tip II veya akut nöronopatik Gaucher hastalığı, genellikle 2 yaşından önce hızlı nörolojik bozulma ve ölümle karakterize (fetal) en nadir ve şiddetli formdur. Hastalığın bu tipi çok daha nadir görülmekte olup, akut ve en şiddetli klinik seyre sahiptir. İlk olarak 1927'de Oberling ve Woringer tarafından tanımlanmıştır. İnsidans $\leq$ %1 olarak bildirilmiştir (Charrow ve ark. 2000). Yaşamın ilk yılı içinde görülmeye başlar ve genellikle ilk 2 yaşa gelmeden hastalar kaybedilmektedir. Ortalama sağ kalım yaşı 11,7 aydır (2-25 ay). Prenatal, natal ve infantil alt tipleri mevcuttur. Her üç alt tip fatal seyretmektedir. Genellikle hidrops fetalis, hepatosplenomegali, iktiyoz, artrogripoz, yüz dismorfisi ve fetal trombositopeni ile kendini gösterir. Ölüm genellikle rahimde veya doğumdan hemen sonra meydana gelir⁵⁴.

Hastalık klasik olarak geç bebeklik dönemi hastalığı olarak tanımlanır. Akut progresif nörolojik bulgular, mental retardasyon, demans, rijidite, nöbetler ve diğer Tip I'de görülen klinik bulgular görülmektedir. Ayrıca bilateral hidrotoraks, proptozis, ödem tablosu, artrogripozis, dismorfik yüz görünümü, akinezi, intrauterin büyüme geriliği, serebral ventriküler dilatasyon, purpura, anemi ve trombositopeni, perinatal letal

Gaucher hastalığının belirti ve semptomları olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın nörolojik tutulumu çok hızlı ilerleyip beyin sapı tutulumu, piramidal tutulum ve kognitif bozukluklarla karakterizedir. Beyin sapı bulguları arasında disfaji ve stridor, piramidal bulgular arasında spastite, boyun retrofleksiyonu, trismus ve opustotonus sayılabilir⁵⁵. Spontan apne, zayıf emme, yutma disfonksiyonu sıktır. Anormal göz hareketleri, şaşılık görülebilmektedir. Hastalıkta nörotoksisitenin temelinde bulunan faktör, glukozilsfingosin birikimidir. Birkaç çalışma nöronopatik Gaucher hastalığı olan hastaların beyinlerinde nöronopatik olmayan formu olan hastalarla karşılaştırıldığında yüksek glukozilsfingosin düzeylerini göstermiştir. Aynı zamanda glukoserebrosidaz tarafından da işlenen bir glikolipid olan glukozilsfingosinin, boş allele Gaucher farelerinden alınan karaciğer, dalak ve beyin örneklerinde yükseldiği bilinen oldukça sitotoksik bir bileşik olduğu gösterilmiştir. Hem farelerde hem de insanlarda glukozilsfingosin birikimi gebeliğin erken döneminde oluşmaktadır. Sfingolipitlerin hücre sinyalizasyonu, ticareti ve apoptotik yollarda rolü vardır. Gaucher hastalığı fare modelinin fetal beyinlerinden alınan gen ekspresyon profilleri, **bcl-2** geninin beyin sapı ve serebellumda aşağı regüle edildiğini ortaya koymaktadır. Bu gözlemler perinatal letal Gaucher hastalığında, GBA enzim aktivitesinin tamamen kaybindan kaynaklanan glukoserebrozidin veya glukoserebrozid birikiminin gelişmekte olan nöronlarda genel apoptotik kaskadın aktivasyonunu tetikleyebileceği ve ciddi nörodejenerasyona yol açabileceği teorisini desteklemektedir.

Popülasyon çalışmaları non-immün hidrops fetalisli vakaların %1-15 gibi rakam arasında bir lizozomal depo hastalığı olduğunu göstermiştir⁵⁶. Hidrops fetalis, fetal vücut boşluklarında, subkutan dokuda ve ekstrasvasküler kompartmanlarda aşırı seröz sıvı birikimi ile karakterizedir. Sıvı birikimi, anazarka tipi ödem, asit, plevral ve perikardiyal efüzyonlarla sonuçlanır. Bu nedenle hidrops gelişimi genellikle kötü bir prognoz ve ciddi nörolojik bozulmayla ilişkilidir. 1954'te gaucher hastalığına bağlı hidrops fetalisin ilk vaka raporlarından biri, 2 kardeşte tanımlanmıştır. Her iki bebek doğumdan sonraki 24 saat içinde hızlı klinik bozulma sebebiyle eksitus olmuştur. Bebeklerden birinde ayrıca iktiyoz vardı⁵⁷. Daha yakın zamanlarda literatürün gözden geçirilmesi ile perinatal letal Gaucher vakalarının en az %66 'sının immün olmayan hidrops fetalis ile ilişkili olduğunu öne sürülmüştür⁵⁸. Gaucher hastalığı ile ilişkili hidrops fetalisin patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Hipoproteinemi, kapiller geçirgenlikte artış, hipoalbüminemi ve karaciğer yetmezliği, fetal anemi ve kalp yetmezliği

gibi kliniğin etkilenen fetüslerde hidrops gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca karaciğer parankiminin gaucher hücreleri tarafından işgal edilmesi, karaciğer sentez kapasitesinin azalması hipoproteinemiye neden olmakta, bu da azalmış vasküler onkotik basınç nedeniyle hidrops ile sonuçlanmaktadır. Alternatif bir teori ise Gaucher hücrelerinin vasküler oklüzyonunun intravasküler sıvının ekstrasvazasyonuna ve kapiller sızıntılara yol açarak hidropsa neden olabileceğidir⁵⁹ (Resim7)⁶⁰.



Resim 7. Gaucher hastalığı ve hidrops fetalisi olan bir bebeğin ölüm sonrası fotoğrafı

Tip II GH’da görülen bir diğer patolojik durum ise iktiyozistir. İktiyozlar epidermisin anormal farklılaşması ve deskuamasyonundan kaynaklanan heterojen bir kornifikasyon bozuklukları grubudur. Epidermisin rolü su kaybına, fiziksel, kimyasal ve mekanik hasara karşı önemli bir koruyucu bariyer sağlamaktır. Perinatal letal Gaucher hastalığı ve konjenital iktiyozisli yenidoğanlarda hiperkeratoz nedeniyle hafif pullanmadan, etkilenenlerin gergin, parlak, selofan-sargı benzeri cilt görünümüne

atıfta bulunan aşırı kollodion bebek fenotipi vakasına kadar değişen bir cilt belirtileri spektrumu ortaya çıkabilmektedir (**Resim 8**)⁶¹.



Resim 8. Perinatal ölümcül Gaucher fenotipi olan bir bebeğin kuru, pullu iktiyotik derisi

Konjenital iktiyoz ve perinatal ölümcül Gaucher hastalığı arasındaki ilişki 1988'de kollodion bebek fenotipine sahip iki Lübnanlı kardeşin tanımlanmasıyla gösterilmiştir. Daha sonra bir düzineden fazla vaka raporu Tip II Gaucher hastalığı olan cilt anormalliklerinin insidansının tesadüfi olmadığını, konjenital iktiyozun perinatal ölümcül Gaucher hastalığı spektrumunun bir parçası olduğunu öne sürmüştür.

Literatürde yakın zamanda yapılan bir yeniden çalışma sonrası perinatal ölümcül Gaucher hastalığı olan 41 olgunun %41 'inde neonatal iktiyozis tanımlamıştır.

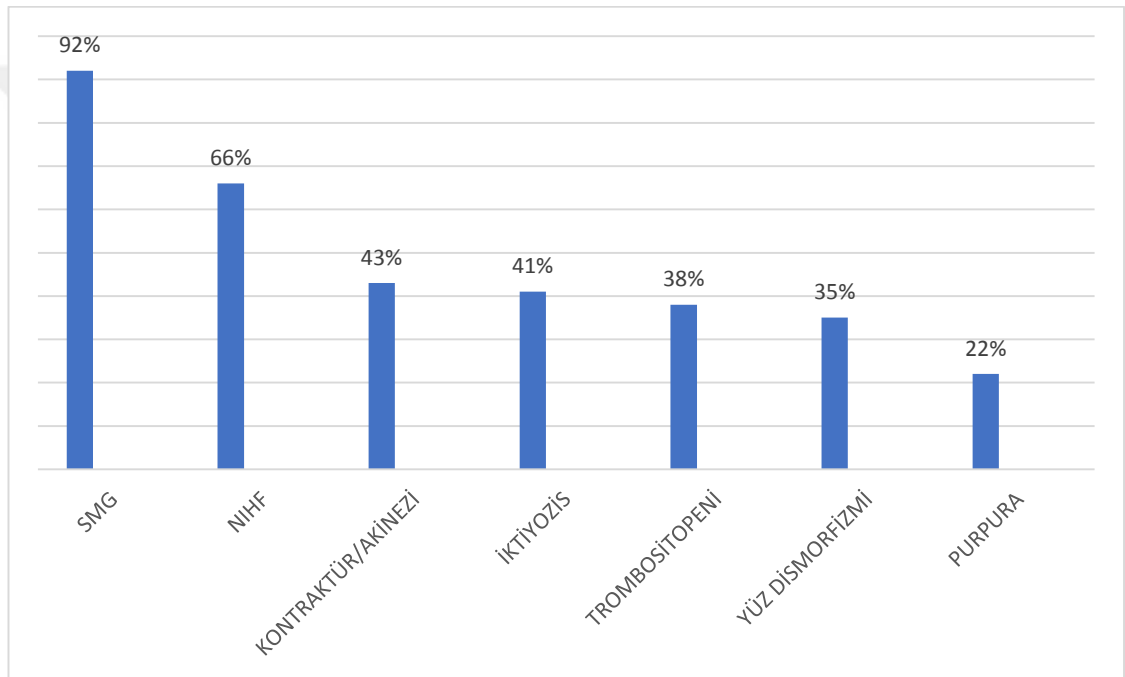
Pulmoner hipoplazi veya karaciğer yetmezliği de fetal veya neonatal ölümün yaygın nedenleridir. GH Tip II'de sık gözlenen mutasyon-2 null veya rekombinan mutasyon veya 1 boş ve 1 ciddi mutasyondur. Tip II Gaucher hastalığı olan vakaların kapsamlı bir moleküler çalışması mutant alel L444P' in en yaygın mutasyon olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda yapılan genetik araştırmalar sonucunda hastalıktan sorumlu bazı alelerin boş olduğu, **Rekombinant alel RecNciI**'in ise en sık görülen morbid alel olduğu bildirilmiştir. Fetal vakalar arasında boş kompleks alellerin yüksek sıklığı dikkat çekicidir ve rekombinant alel RecNciI için homozigotluk, yaşayan hiçbir Gaucher hastasında rapor edilmemiştir. Sonuç olarak GH Tip II için yapılan genetik çalışmalardan elde edilen veriler, hastalığın bu alt tipinin enzimin tamamen yokluğu ile sonuçlanan daha şiddetli ve bilinmeyen aleller ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tip II GH'ın spesifik tedavisi olmayıp, infantil dönemde sadece destek tedavisi verilmektedir. Tip II GH'da kemik tutulumu yoktur. Ölüm yoğun aspirasyon veya uzamış apneyi takiben yaşamın üçüncü yılından önce meydana gelir⁶². Enzim Replasman tedavisi (ERT) ve Substrat Azaltıcı tedavi (SRT) etkili değildir. Enzim replasman tedavisi, substrat inhibisyon tedavisi veya şaperonların Tip II GH tedavisinde etkisiz olduğu bulunmuştur ve genellikle iki yaştan fazla yaşayamazlar (Weiss ve ark. 2015). Yenidoğan bebekler doğum sonrası normal gözükseler bile, yaşamın ilk yılı içinde genellikle klinik belirtiler ortaya çıkmakta, bebeklerin klinik olarak nörolojik etkilendiği görülmektedir. Hastalığın üç alt tipi mevcuttur⁶³(**Tablo8**).

Tablo 8. Tip II Gaucher alt tipleri

PRENATAL FORM	NATAL FORM	İNFAÑTİL TİP
Tekrarlayan düşükler Hidrops Dermatolojik bozukluk Arthrogryposis	Hidrops Dermatolojik bozukluk Kolestaz Sitopeni Splenomegali	Sitopeni Splenomegali Anormal göz hareketleri Spastite Beslenme bozuklukları Aspirasyon

Hastalığın kliniğinde görölme sıklığına bakarsak en belirgin splenomegali görölmektedir (**Tablo 9**)⁶⁴.

Tablo 9.Perinatal-ölümcül Gaucher hastalığında ana klinik belirtilerin sıklığı



*SMG-splenomegali; NIHF, immün olmayan hidrops fetalis

Hastalığın alt tiplerinin klinik özetine bakacak olursak farklılıklar olduğunu, fakat nörolojik tutulumun kötü klinikle birlikdeliğini görürüz (**Tablo 10**)⁶⁵.

Tablo 10. Gaucher Tip II Hastalığının değişik tiplerinde karşılaşılan klinik bulguların özeti

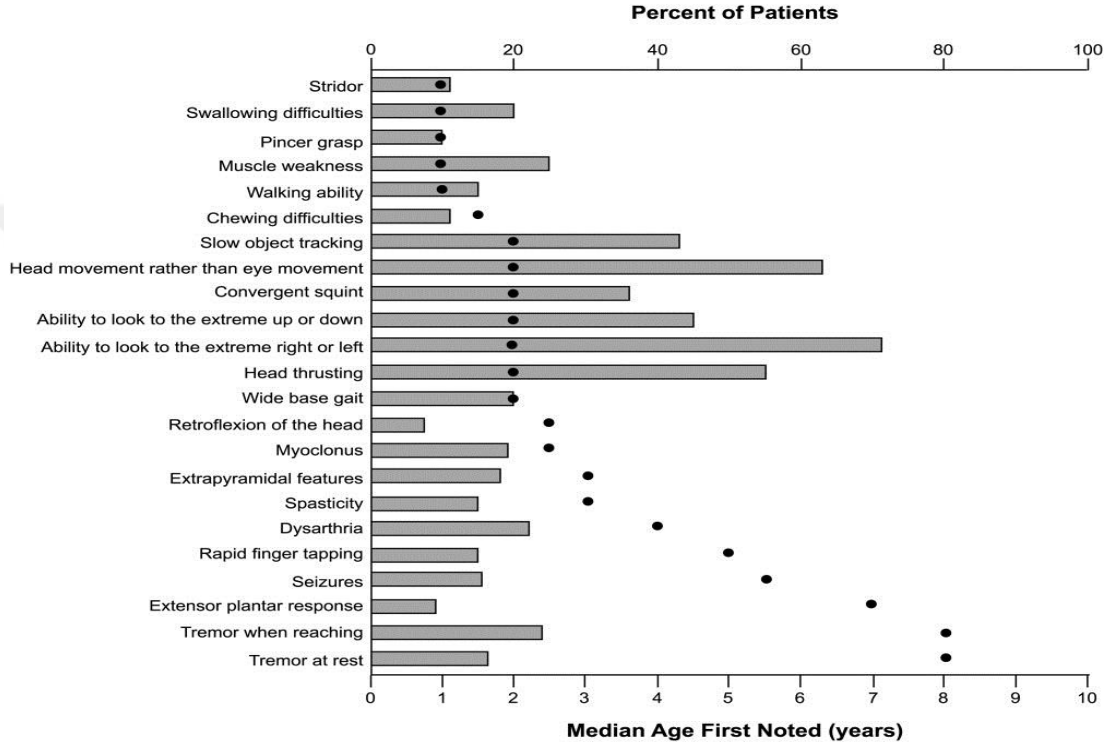
	Perinatal-Letal	Non-perinatal Letal	Ara Tip
Görülme yaşı	İntrauterin dönem ile 3 ay arası	2 yaşa kadar	2 – 6 yaş arası
Kutanöz	Hidrops Fetalis, iktiyozis, Stratum corneum bozukluğu	Stratum corneum bozukluğu	Belirtilmemiş
Pulmoner	Pulmoner hipoplazi	Tekrarlayan aspirasyon	Tekrarlayan aspirasyon, restriktif akciğer hastalığı
Viseral	Hepatosplenomegali, sarılık, GIS kanaması	Hepatosplenomegali, sarılık, GIS kanaması	Hepatosplenomegali
Hematolojik	Purpura trombositopeni, anemi	Trombositopeni anemi	Trombositopeni, anemi
Nörolojik	Arthrogryphosis, mikrosefali, zayıf emme, stridor, boyun hiperekstansiyonu, opistotonus, apne	Şaşılık, trismus, laringeal stridor, apne, boyun hiperekstansiyonu, özefageal dismotilite, düzensiz kardiyak aritmiler, atetosis, myoklik nöbet, ifadesiz yüz görünümü	Myoklonik nöbetler, beyin sapı tutulumu
Oftalmolojik	Bildirilmemiş	Şaşılık, okülomototr apraksi, yavaşlamış göz hareketleri	Şaşılık, okülomototr apraksi, yavaşlamış göz hareketleri
Dismorfoloji	Düşük kulak, küçük burun, antevort burun delikleri	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
Genel	Uzun süreli yatış/erken yaşta ölüm	Gelişme geriliği	Gelişme geriliği

2.5.3. Tip III Gaucher Hastalığı (IIIa, IIIb, IIIc)

Hastalığın bu alt tipinin klinik seyiri Tip II 'e göre hafif, Tip I'e göre daha ağırdır. Sıklığı 1/100.000 civarındadır. Klinik seyir, progresyon ve nörolojik bulgularda daha yavaş ilerleme gözlenir. Progresif nöronopatik tip adlandırılmakta ve her dönemde (bebeklik, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik döneminde) bulgu vermektedir. Daha öncesinde hastalığın bu tipinin sadece Kuzey İsveç'in Norbotten ve Vasterbotten bölgesinde yaşayan insanlar ile sınırlı olduğu düşünülmekteydi. En büyük çalışma Dreborg ve ark.⁶⁶ tarafından yapılmıştır. Çalışmada 8 ay ile 14,5 yıl arasında (ortanca yaş 2,5 yıl) teşhis edilen Norrbottnian kökenli 22 hasta bildirmiştir. Bu hastaların başlangıçta normal zekâya sahip olduğu, zamanla kaba motor gelişimde %30 ve ince motor performansında %10'luk gibi bir oranda gecikmeler olduğu görülmüştür. Tanı anında hastaların yaklaşık %25 'de şaşılık mevcut olup, buna daha sonra anormal göz

hareketlerine eklenmiştir. ICGG'e kayıtlı 400'den fazla üzerinde yapılmış çalışmalar ve 131 hastanın klinik izlemi sonucunda medyan yaş arttıkça görülen semptomlar, hastalarda motor anormallikler, ataksi, spastisite, miyoklonus, nöbetler ve uzanırken veya istirahatatta tremor gibi nörolojik disfonksiyonlarda artış olduğu gösterilmiştir (Tablo 11)⁶⁷.

Tablo 11. ICGG kayıtlı 131 Tip III GH hastasının medyan yaş ve semptom görülme ilişkisi



Tip III 'ün üç klinik alt gurubu belirtilmiştir:

Tip IIIa belirgin nörolojik tutulum ve hafif visceral tutulum ile karakterize olup, orta-erken çocukluk döneminde kendini myoklonus, demans, ataksi gibi klinik bulgularla göstermektedir. Bu tipin en önemli özelliği, erken dönemde yatay sakkadik göz hareketlerinin yavaşlaması ile karakterize supranukleer bakış paralizisinin ortaya çıkmasıdır. Hastalığın seyrinde tedaviye oldukça dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTK), demans, ilerleyici spastite ve ataksi gelişmekte ve hastanın entelektüel işlevlerini yitirmesi ile sonuçlanmaktadır. Organomegalinin görülmesine karşın bu alt tipte Tip I ve Tip IIb'de görülen değişiklikler izlenmemektedir. Tip IIb'de visceral form özellikleri daha bariz olup, bebeklik veya erken çocukluk döneminde belirgin organomegali, kanamaya eğilim, kemik tutulumu, akciğer tutulumu ve büyüme geriliği gibi klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda nörolojik

tutulum erken başlangıçlı supranükleer bakış paralizisi ile sınırlı olmasına rağmen, nöbetlerin de görülmesi olasıdır. Tip IIc adlandırılan alt tipde (Filistinli araplarda sık görülmekte) diğer alt tiplerin klinik semptomlarına ek olarak korneal opasiteler, hidrocefali, mitral ve aort kapak kalsifikasyonu (ayırt edici özellik) görülmektedir. Homozigot D409H D448H mutasyonları ile birlikte⁶⁸.

Hastalığın etkilediği Doku ve Organlar;

2.5.4. Visseral Değişiklikler

Dalak tutulumu: Asemptomatik splenomegali Tip I GH olgularında en sık görülen bulgudur⁶⁹. Splenomegali dalak volümünün normalin 5 katına çıkması olarak tanımlanmaktadır. Dalak volümünün bazı olgularda daha fazla artışı (örneğin 50-75kat artış) erken doyma, beslenme isteksizliği, dispne gibi nonspesifik bulgulara yol açmaktadır. Bu hastalar orta düzey egzersiz sonrası dalak kapsülündeki gerilmeye sekonder batıcı bir yan ağrısı duymaktadır. Aynı zamanda dalak infarktına bağlı akut batın tablosu da gelişebilir. Daha nadir komplikasyon olarak dalak rüptürü ve acil cerrahi endikasyon doğabilir⁷⁰.

ERT öncesinde splenomegali veya hipersplenizmlili hastalarda splenektomi GH'nın ana tedavi yöntemlerinden biri olarak görülüyordu. Lakin son yıllarda ERT başarıyla uygulanmaktadır ve özellikle ERT'ye yanıtı olmayan olgular dışında (dirençli anemi, trombositopeni vb.) hastalarda splenektomi palyatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Karaciğer tutulumu: Hepatomegali Tip I GH olgularında en sık görülen non-spesifik bulgulardan biridir. Hepatomegali, hastalarda batında distansiyon, şişlik ve erken doyma gibi yakınmalara neden olmaktadır. Normal karaciğer volümünün 1.25 kat büyümesi olarak tanımlanır⁷¹. Genellikle splenomegaliden sonra ikinci sırada görülmektedir. Yapılan çalışmalarda splenomegalisi olan hasta gruplarında hepatomegali görülme sıklığı %100, splenektomili hastalarda ise %87 olarak bulunmuştur. Hepatomegali patogenezinde en çok kabul görülen hipotez karaciğer parankimindeki Gaucher hücre infiltrasyonuna bağlı gelişen hepatosit hasarı sonucu oluşan tutulumdur⁷². GH'da substrat birikimi sinüzoidal makrofajlarda meydana gelir ve hepatositler genellikle korunur, ancak belirli oranda depolanma görülebilir. Hepatoselüler işlev korunmuş olsa da karaciğer fonksiyon testlerinde hafif

yükselmeler görülmektedir. Gaucher hastalığı karaciğerde hem transaminaz yüksekliğine hem de sentez fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Transaminaz yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir. Gaucher hücre infiltrasyonuna bağlı gelişen hepatosit hasarı sonucu Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde yükselmeler görülmektedir.

GH'da karaciğer tutulumu siroz, portal hipertansiyon dahil olmakla ağır komplikasyonlara neden olan geniş bir klinik gidişata sahiptir. Gaucher hastalığında kolelitiazis sıklığı artmıştır. Literatürde GH'da Hepatoselüler karsinom riskinin artmış olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Bununla birlikte GH'ın kendisi de karaciğer lezyonlarını taklit edebilir, karaciğer hastalıklarına özgün laboratuvar testlerini etkiler ve sirotik olmayan portal hipertansiyon ile ilişkili olabilir ki, bu da tanı yaklaşımını daha da karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle GH'da karaciğer tutulumunu bilmek, hastalara gereksiz invaziv testler yapılmasını önler ve önemli karaciğer hastalığı şüphesi bulunan hastaları değerlendirirken karar verme konusunda bizlere yardımcı olabilir⁷³. GH'ın spesifik tedavisi mevcut olmadan önce splenektomi yapılan hastalarda karaciğer çok büyük ölçülere ulaşmaktaydı (normalin 10 kat büyüklüğü). Splenektomili hastalarda karaciğer sirozu bildirilmiştir. GH'da karaciğer fonksiyon testleri genellikle normal aralıkta olmakla birlikte, splenektomili hastalarda ciddi anormallikler görülme olasılığı daha yüksektir.

2.5.5. Hematolojik tutulum

Hastalığın doğal seyrinde yer alan bistopeni tablosu (daha az oranda mono veya pansitopeni tablosu izlenmekte) splenik sekestrasyonun da katkısıyla, kemik iliğinin anormal infiltrasyonunun bir sonucudur ve eşzamanlı veya bağımsız olarak görülebilir⁷⁴. Direk splenomegali ile sitopeni tablosu arasında korelasyon bulunamaması farklı mekanizmaların da bu işin içinde olabileceğini düşündürmektedir⁷⁵. Bu mekanizmalara örnek olarak Gaucher hücrelerinin kemik iliğine invazyonu, demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği ve otoimmün hemolitik anemi gösterilebilir⁷⁶. ICGG kayıt sisteminde yer alan hastalarda görülen semptomların istatistiksel verilerine bakıldığında, %36'lık bir oranla hematolojik olarak görülen ilk bulgu anemidir. Serum ferritin seviyeleri genellikle yükselirken, serum demir, transferrin saturasyon katsayısı ve transferrin seviyeleri gibi diğer

parametreler normaldir. Demirin bağırsaklardan emilimini azaltan enzim olan Hepsidin sentezi artmıştır. Fakat hastalıkta hiperferritinemi görülmektedir. Bunun mekanizması ise aktive makrofajların ayrı bir otokrin mekanizma ile demir emilimini indüklemesi ve glikosilasyon kapasitesinin azaltılarak glikosile ferritin miktarının azalması şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca ferritin hastalık şiddeti ile de ilişkili olup, aynı zamanda negatif bir akut faz reaktanı olarak da kullanılmaktadır. ICGG Kayıt sistemindeki hastaların %15'de şiddetli trombositopeni (trombosit sayısı 60.000/ml'den az), %45 'de orta düzeyde trombositopeni (trombosit sayısı>60.000'den <120.000/ml) ve %40`da hafif derecede trombositopeni (Trombosit>120.000-<150.000/ml) saptanmıştır. Anemi gibi trombositopeni de hipersplenizm veya kemik iliği infiltrasyonu ile ilişkili olup, splenomegalinin derecesi ile doğrudan bağlantılı değildir⁷⁷. Bu hastalar öncelikli olarak ağır trombositopeniye bağlı kanama riski altındadır. Bununla birlikte kanama eğiliminin derecesinin trombosit fonksiyonunun ve koagülasyon faktörlerinin eş zamanlı anormalliklerini düşündüren trombosit sayısı ile orantılı olmadığı kaydedilmiştir. Tanılı hastalar üzerinde pıhtılaşma ve fibrinoliz üzerine yapılan bir çalışmada aktif tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PT) uzadığı, Trombin-antitrombin kompleksi ve özellikle splenektomili hastalarda ise fibrinolizde (PAP kompleksi, D-dimer) anlamlı derecede yükselme görülmüştür⁷⁸. Mukozal kanama ile ilişkili olarak hastalarda önemli ölçüde (düşük trombosit adezyonu da dahil olmak üzere) trombosit işlev bozukluklarının olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar azalmış adezyonun intrensek bir trombosit defekti olduğunu ve hastalığa özgü ERT'in kullanılmasından etkilenmediğini göstermiştir⁷⁹. Gebelik GH'de kliniği kötüleştiren amillerden biridir ve doğum sırasında kanama riski Gaucher hastalığı olan kadınlarda artabilir. Bir çalışmada trombosit agregasyon bozukluğu olan kadınların % 78,6'da en az bir defa doğum sırasında postpartum hemoraji geliştiği belirtilmiştir. Gebelik öncesi ve sırasında uygulanan ERT 'in spontan düşük ve hastalığa bağlı komplikasyonların, özellikle doğum ve doğum sonrasındaki kanama riskini azalttığı bildirilmiştir.

2.5.6. Karaciğer ve Dalak dışı Gastrointestinal sistem(GİS) tutulumu. Diğer sistemik tutulumlar

Nadiren de olsa karaciğer ve dalak dışı tutulum görülmektedir⁸⁴. Gaucher hücreleri psödotümör benzeri tablo oluşturarak batin da kitle görünümüne neden olabilir⁸⁵. İleal tutulumu bağlı masif GİS kanaması, Menetrier gibi hastalıklar rapor edilmiştir^{86,87}.

Nadiren görülen tablo olmasına rağmen proteinüri ve hematüri ile ortaya çıkan böbrek tutulumu, Gaucher hücreleri tarafından glomerüllerin infiltrasyonu sonucunda oluşmaktadır⁸⁸.

Deri tutulumu genellikle tibiaların ve yanakların ön kısımlarında sarı-kahverengi hiperpigmentasyon olarak kendini gösterir⁸⁹. Vaskülit gibi oküler bulgular (glukoseramid birikimlerinin olduğu yerlerde beyazımsı lekeler olarak görülmekte)^{90,91} vitreo-retina tutulumu⁹³, miyokardiyal veya kapak tutulumu⁹⁴, insülin direnci ve diyabet⁹⁵, amiloidoz^{95,97} çok nadiren gözlemlenmektedir.

Kardiyovasküler form: p.Asp448His aleli için homozigot olan bireylerde, mitral ve aort kapaklarının kalsifikasyonu ile birlikte kardiyovasküler hastalığın hakim olduğu atipik bir fenotip ile ortaya çıkar [Altunbaş ve ark. 2015]. Ek bulgular arasında hafif splenomegali, korneal opasiteler ve supranükleer oftalmopleji bulunur.

2.5.7. Kemik tutulumu

Kemik tutulumu önemli morbidite nedeni olup, bildirilen komplikasyonlar arasında osteonekroz, vertebra bası kırığı, osteoporoz ve avasküler femur başı nekrozu (AVN) (**Resim 9**) gösterilebilir⁹⁸. Hastalığın kemik tutulumu ağırlıklı olarak pelvis ve alt ekstremitelerde (nadiren de olsa üst ekstremiteleri etkilemektedir) olup kemik krizleri şeklinde hastalarda akut veya kronik, lokal veya sistemik bulguların olmadığı ve tedaviye hızlı yanıt veren ağrı şeklindedir. Bu ağrılar hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekte ve hasta kliniğinin fonksiyonel prognozuna etki etmektedir⁹⁹. Hastalıkta görülen kemik krizlerinin standart analjezikler ile kontrol altına alınması mümkün değildir. Ağrılı krizler özellikle çocuk yaş grubu hastalarında sık görülmekte olup, ortalama devam süresi 7 ila 10 gün arasında değişkenlik gösterebilir. Hastalıkta görülen ağrılı krizlerin semptomları osteomiyeliti taklit edebileceğinden, bazen tanıda ve değerlendirmede gecikme olabilir. Hastalığın kemik tutulumun patofizyolojisi net bilinmemekle birlikte, muhtemel vazookluzif olaylar suçlanmıştır. Genellikle tutulum

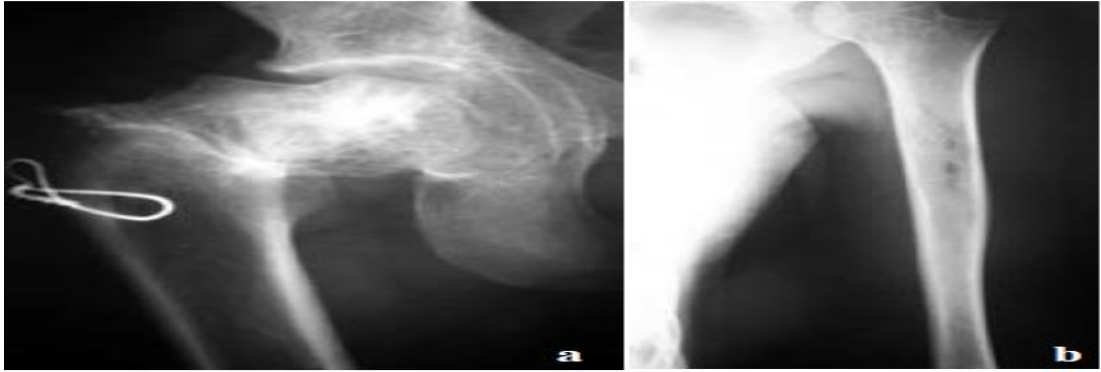
uzun kemikleri metafiz ve diyafizlerinde, yassı kemiklerde ise kemik infarktları şeklinde epifizlerde, AVN şeklinde görülmektedir. AVN çoğunlukla capitis femur veya capitis humerii'de, femur kondilleri ve tibiada, nadiren de olsa el ayaklarda ve omurgada görülebilir. AVN osteoartrit ile uzun vadede komplikasyonu sonucu cerrahi endikasyon oluşturmaktadır. Fizyolojik süreçte yaş ve cinsiyet ile osteopeni ve osteoporoz riskinin arttığını düşünürsek, GH olan bireylerde bu sürecin daha da arttığı görmekteyiz. Osteoporoz, osteoblast aktivitesini inhibe eden IL-10 ile ilişkili ola bileceği gibi, osteoklast aktivitesini artırarak kemik erimesini uyaran IL-1 β , IL-6 ve M-CSF, MIP-1 α ve MIP-1 β ile de ilişkili olabilir^{100,101}. Özellikle osteopeni tüm yaş gruplarında artmış kemik fraktürü riski ile ilişkilidir. Kırıklar yine yukarıda belirtildiğimiz üzere tutulumun en sık görüldüğü yerlerde olmaktadır. Osteonekroz ise osteopeni ile birlikte görülmesi ve birden fazla kırık aynı zamanda nörolojik bulgular ile seyretmesi yönünden hastalığın en ciddi ve sekel bırakıcı kemik komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Osteonekroz Tip I Gaucher hastalığı olan birçok hastada vasküler bozulma nedeniyle meydana gelir ve iki şekilde ortaya çıkar. Bunlardan ilki olan medüller osteonekroz, bazen asemptomatiktir. Medüller kemiğin nekrozu, sadece kemik elemanlarının değil, aynı zamanda çok sayıda Gaucher hücresi içeren kemik iliği hücrelerinin de ölümüne neden olur. Osteonekrozun ikinci görülme şekli ise corticocancellous hastalığı denilen, çocuklarda Legg-Calvé-Perthes hastalığına benzeyen temel olarak femur başı, tibia ve humerusu etkileyen patolojik kırıklara neden olan formdur.

Splenektomi osteonekroz vakalarında risk faktörü olup splenektomili tüm hastalarda kemik bulgularında kötüleşme gözlemlenmiştir¹⁰². N270S alelinin kopya sayısı fazla olan vakalarda ise kemik tutulumun belirgin olarak az görüldüğü bildirilmiştir. Bu vakalarla yanaşı osteosarkom, osteoblastom gibi kemik tümörleri de nadir bildirilen kemik komplikasyonu vakaları arasındadır¹⁰³. Hastalığın kemik tutulumuna dair görüntüleme çalışmalarına bakacak olursak X-ray, DEXA (dual enerji xray absorbsiyometri), MRG, kemik mineral dansite için KMD sık kullanılmaktadır⁵⁷. Kemik tutulumun belirlenmesinde GD'deki anormalliklerin tespiti için standart radyolojik görüntülemenin (x-ray) duyarlılığı düşüktür. Kırıklar, AVN, kemik infarktları X-ray ile görüle bilsede kemik tutulumun değerlendirilmesinde MRG ilk sıradadır.

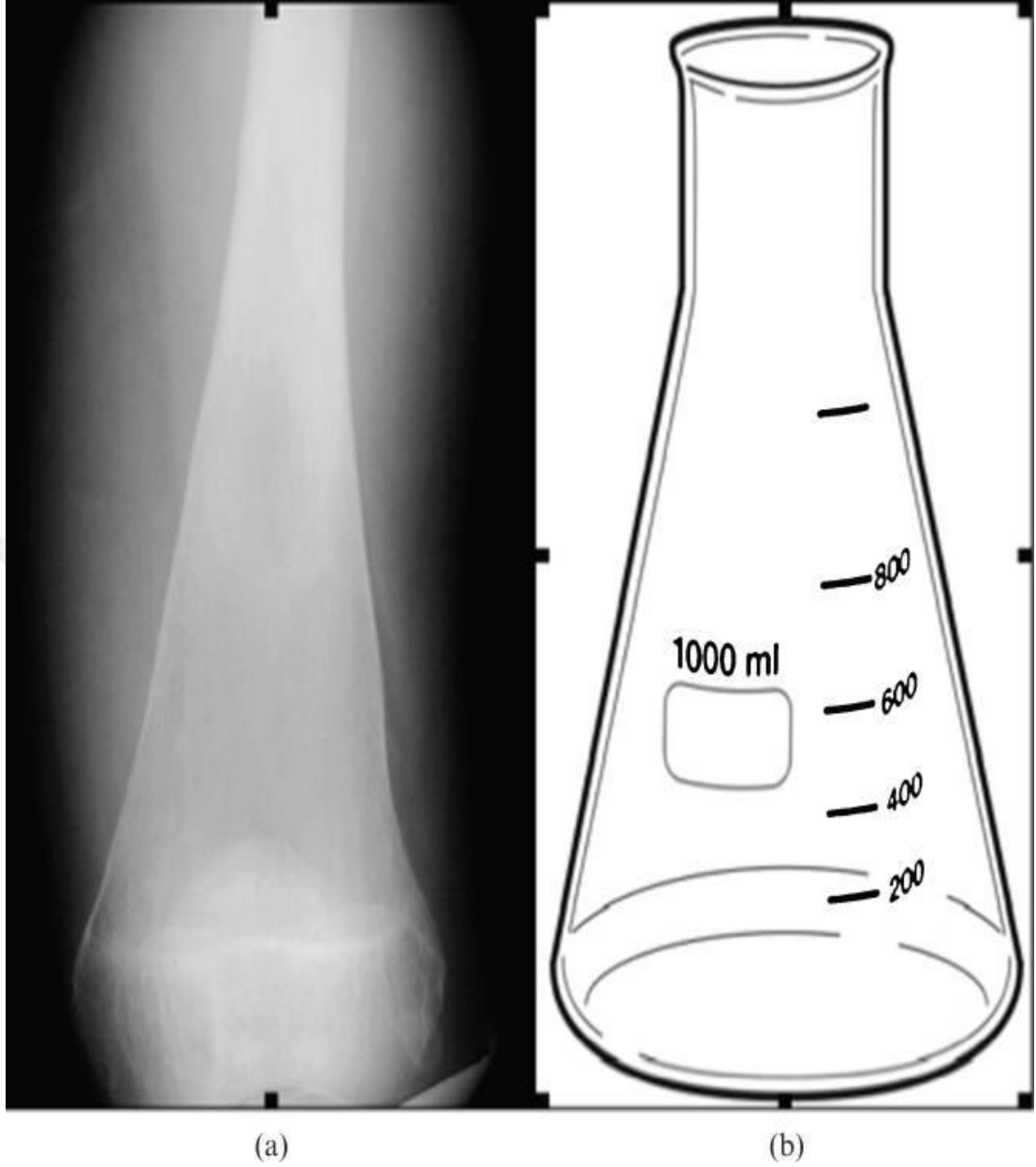
Kemik dansitometrisi yetişkinlerde veya 5 yaşından büyük çocuklarda yaygın olan osteopeni/osteoporozu teşhis etmek ve lomber omurga ve femoral kemik kütlesini hesaplamak için kullanılır. Gaucher hastalığı olan hemen hemen tüm hastalarda medüller kemik yoğunluğunda azalma ve kortekslerde incelme belirgindir. Ayrıca osteopeninin ciddiyeti genotip, splenomegali ve hepatomegali ile ilişkilidir.

^{99m}Tc kemik sintigrafisi bazen MRG mevcut olmadığında iskelet sisteminde (özellikle omurga, femur, pelvis veya tibia) kemik lezyonlarını saptamak için kullanılır. Klinik olarak asemptomatik lezyonların veya atipik bölgelerdeki (çene, eller veya ayaklar) kemik enfarktlerinin sekellerinin ve ayrıca kırıkların tespit edilmesini sağlar. X-ray ile görüntülemeye Erlenmeyer (**Resim 10**)¹⁰⁴ flask deformitesi adı verilen özel bir görünüm olup, distal femurun anormal şekillenmesinden kaynaklanmaktadır. Bu görünüm hastalık için spesifik olmayıp birçok hastalıkta (Nieman-Pick, Osteopetrozis, ağır metal intoksikasyonlarında) görülmektedir.

Kemik tutulumu yaygın olduğu için özellikle çocuk yaş gruplarında büyüme hızı azalmıştır ve puberte gecikmesi görülmektedir. Bunun sebebi ise hastalarda kronik anemi, beslenme sorunları ve enerji dengesinin vücut tarafından yeterli düzeyde sağlanamamasıdır⁵⁸.



Resim 9. A.Patolojik kırık, coxa vara ve avasküler nekroz-B. Küçük kemik mikroenfarkt alanları, osteopeni ve humerus başında avasküler nekroz



Resim 10. (a) Gaucher hastalığı olan bir hastada distal femurun radyografisi ve (b) bir Erlenmeyer şişesinin karşılaştırmalı şekli. Gaucher hastalığı olan hastaların yaklaşık %80'inde tipik olarak femurun distal kısmında veya tibianın proksimal kısmında görülen

2.5.8. Akciğer tutulumu

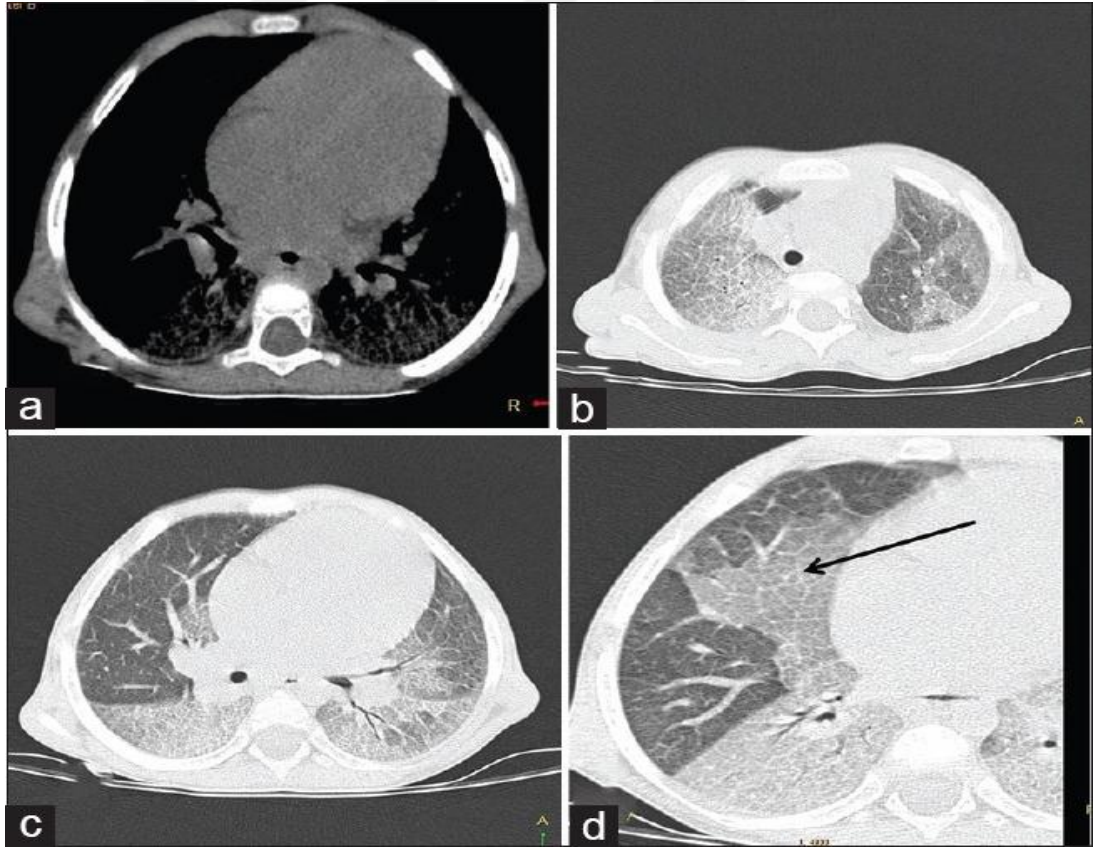
Akciğer tutulumu hastalığın tüm tiplerinde görülmekle birlikte, asemptomatik olgulardan şiddetli solunum yolu semptomlarına, non-diagnostik radyolojik değişikliklerden belirgin radyolojik tutulumu kadar değişken klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Zamanla Tip I GH ve Tip II alt grup hastalarının çoğunda akciğer parankiminde ve özellikle Tip II 'de alveolar boşluklarda Gaucher hücrelerinin

birikmesi nedeniyle infiltratif akciğer hastalığı gelişir ('lipid pnemonisi'). Tip I'de pulmoner tutulum nadiren interstisyel akciğer hastalığı şeklinde görülür. Nadir olmasına rağmen Tip I'de asplenik hastalarda pulmoner hipertansiyon oluşabilir. Yine temel patogeneizde Gaucher hücrelerinin alveol interstisyumunu, bronş ve pulmoner damarları infiltire ettiği düşünülmektedir¹⁰⁵. Farklı bir etiolojide ise var olan organomegalinin diyafragma hareketlerini kısıtladığı veya kemik tutulumuna bağlı oluşan iskelet anomalilerinin de bazı semptomları oluşturması ve bunun sonucunda pulmoner semptomlara yol açabildiği söylenmektedir. Özellikle restriktif akciğer hastalıklarına has bulgular ön plana çıkmaktadır. Hastalığın en korkulan komplikasyonlardan biri ise pulmoner hipertansiyondur (PH). PH görülme sıklığı yaş, cinsiyet ve hastalığın genetik mutasyon tipine göre değişmekte olup, pediatrik popülasyonda daha az, kadın cinsiyet, L444P(1448G) homozigot mutasyon pozitif aile hikayesi olanlarda sık görülmektedir. Akciğer tutulumu Gaucher hastalığında çok yaygın görülmekte ve beraberinde kötü prognostik göstergilerdendir. ERT uygulanması sonrasında PH'da azalma görülmektedir. Fakat burada önemli nokta hastaları PH gelişmeden önce teşhis etmek veya rutin kontrollerinde takip amaçlı Ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirmektir. Akciğer tutulumu özellikle hastalığın Tip II ve Tip III formlarında daha sıklıkla görülmektedir. Akciğer tutulumlarına diğer bir örnek olarak Hepatopulmoner sendrom ve bunun sonucunda oluşan arteriovenöz (AV) şantlar gösterilebilir. Aynı zamanda ekzoftalmus benzeri tabloların, talasemi hastalarında görülen yüz görünümünün de tanımlandığı vakalar mevcuttur¹⁰⁶.

Solunum şikayetleri ile başvuran hastalarda çeşitli görüntüleme yöntemleri ile tanı ve takip yürütülebilir. Hastaların temel takiplerinde EKO ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile rutin değerlendirmeler ile hastalığın klinik gidişatı ve takibi değerlendirilebilir¹⁰⁷. PA akciğer grafisi (**Resim 11**)¹⁰⁸ ve Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) (**Resim 12**)¹⁰⁸ en sık kullanılan tetkiklerdir. Yukarıda da belirtildiği gibi non diyagnostik görünümünden retiküler tutulumu kadar çeşitli radyolojik bulgular saptanabilir. HRCT'de görülen tutulumlar çeşitli şekillerde karşımıza çıkmaktadır.



Resim 11. Her iki Akciğerde retikülonodüler tutulum



Resim 12. (a-d) HRCT Akciğer dokusunun aksiyel kesimi. (b-d) üst loblar ve bazallerde interlobular ve intralobular septal buzlu cam opasiteleri (d okla görüntül) (c) Mediastinal (a) seçilememektedir.

2.5.9. Nörolojik Tutulum

Gacuhur hastalığında nörolojik tutulum ilk kez Miller ve ark. tarafından bildirilmiştir. GH'ın her 3 tipinde de aslında çeşitli derecede nörolojik semptomlar görülmektedir. Bu durum primer hastalıkla ilişkili veya komplikasyonlarına sekonder gelişebilir. Örneğin Tip I GH'de oluşan nörolojik semptomlar hastalığın kemik tutulumunun oluşturduğu bası kompresyonundan kaynaklanmaktadır. Tip II ve Tip III GH'de ise nörolojik semptomlar daha belirgindir. Tip II GH'ın nörolojik tutulumu hızlı ilerleyip, beyin sapı tutulumu piramidal tutulum ve kognitif bozukluklarla karakterizedir. Beyin sapı bulguları arasında disfaji ve stridor, piramidal bulgular arasında spastite boyun retrofleksiyonu trismus ve opustotonus belirgin olanlardır¹⁰⁹. Nörolojik tutulumun görüldüğü vakalarda genellikle semptomlar başladıktan sonraki iki yıl içinde ölüm gözlenmektedir¹¹⁰.

Tip III GH kronik progresif nöronopatik tip adlandırılmakta ve her dönemde (bebeklik, çocukluk, ergenlik ve yetişkinlik döneminde) bulgu vermektedir. Bu tipte de semptomlar genellikle ilk iki yıl içinde başlamaktadır. Hastalığın klinik seyrinde tedaviye oldukça dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTK), demans, ilerleyici spastite ve ataksi gelişmektedir. Hastaların entelektüel işlevlerini yitirmesi ile sonuçlan JTK nöbetler ilerleyen zaman diliminde daha dirençli şekil almakta, bazen de miyoklonik nöbetlere dönüşmektedir.

Hastalığın nörolojik tutulumunu göstermek için elektroensefalografi (EEG), MRG, beyin sapı uyarılmış yanıt (BAER) kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle ile sırasıyla anormal elektriksel aktiviteler, anormal beyin dalgaları ve serebral atrofiler gösterilebilir.

GH'ın nörolojik tutulumunda bir önemli diğer husus ise sadece etkilenen kişilerin değil aynı zamanda taşıyıcılar içinde riskin artmasıdır¹¹¹.

2.5.10. Hiperimmünglobulinemi ve maligniteler

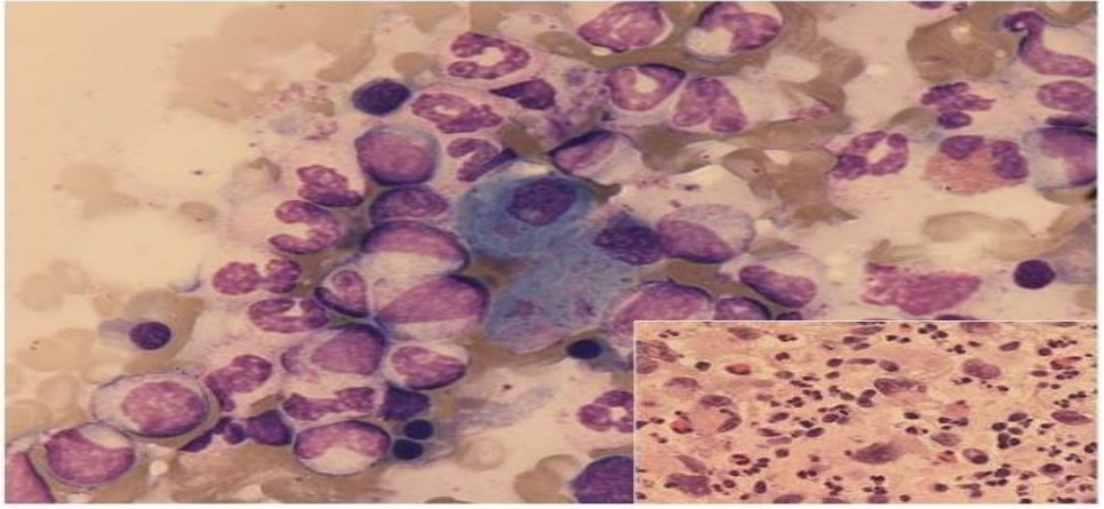
Hiperimmünglobulinemi sık karşılaşılan bir durum olup, bu durumun B lenfositlerin aşırı stimülasyonu sonucu fazla sayıda immünglobulin üretmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir^{112,113}. Net patofizyolojisi ise hala tam bilinmemektedir. Bazı yazarlar kronik enflamasyon ve ya interlökin 2 (IL-2) ve interlökin 10 (IL-10) gibi

sitokinlerin düzeyindeki artışın gamopatiye neden olduğunu bildirmektedir¹¹⁴. GH'de immunoglobulin anormallikleri sık olup, daha önce yayınlanmış serilere göre poliklonal gamopati (PG) için % 21 ila % 91 ve monoklonal gamopati (MG) için % 1 ila % 35 arasında değişmektedir¹¹⁵.

Gaucher hastalığının B hücre malignitelerine yol açabileceği gösterilmiştir^{112,113}.

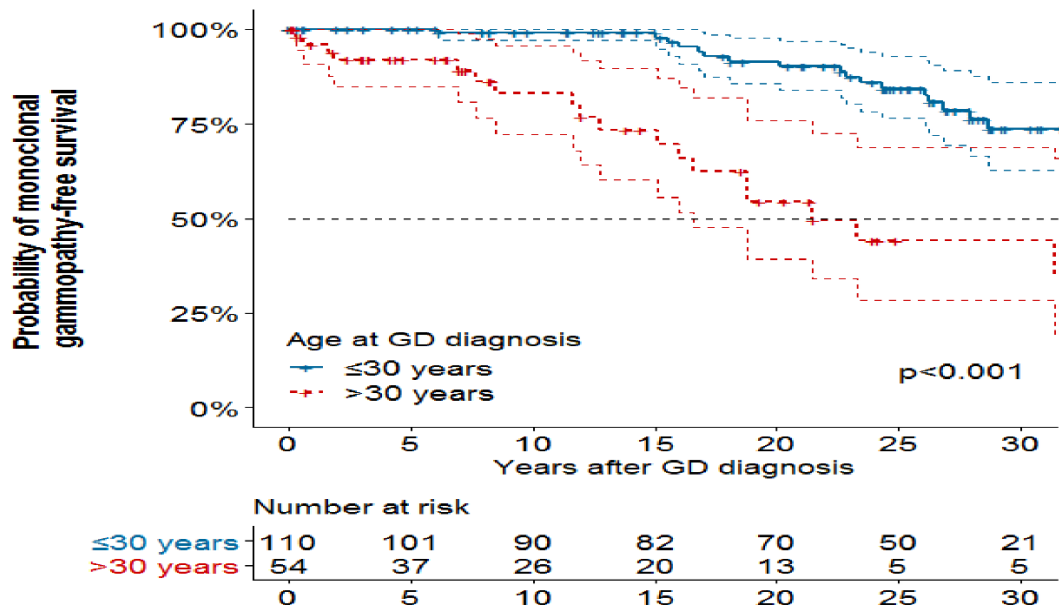
Özellikle solid malignitelerde görülmekte, hematolojik bozukluklarda ve kronik mikobakteriyel infeksiyonlarda karşımıza çıkmaktadır ve Pseudo- Gaucher hücresi (**Resim 13**)¹¹⁶ olarak tanımlanmaktadır. Hematolojik bozukluklarda sıkça rastlanabilen Pseudo- Gaucher hücrelerinin altta yatan bir solid maligniteyi işaret edebileceği akılda bulundurulmalıdır. Pseudo-Gaucher hücreleri Multiple Miyelom (MM), Kronik Miyeloid Lösemi (KML), Hodgkin Lenfoma (HL), Talasemi, Miyelodisplastik Sendrom (MDS), Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Non Hodgkin Lenfoma (NHL), Orak hücreli anemi, Polistemia Rubra Vera (PRV), kronik immün Trombositopenik Purpura (ITP) gibi hematolojik bozukluklarda ve kronik mikobakteriyel infeksiyonlarda görülebilir. Pseudo-Gaucher hücrelerinin izlendiği hastalıklarda glukoserebrosidaz enzim eksikliği mevcut değildir. Ancak fagosite edilen hücrelerden açığa çıkan yoğun lipid içeriğiyle kaplanan makrofajlar bu görünüme neden olmaktadır. Özellikle Gaucher hastalarında MM riski artmış olup uluslararası Gaucher kayıt sistemine kayıtlı 2742 vakanın geriye yönelik incelemesinde MM riskinin 5 ila 9 kat arasında, hematolojik kanser riskinin ise 12,7 kat artış saptandığı görülmüştür¹¹⁷. Zimran ve ark.⁷⁴ tarafından yapılan araştırma sonrası MM haricinde diğer kanser vakaları arasında belirgin risk bulunamamıştır. Fakat monoklonal gamopati olan bireylerde MM riskinde artış gözlemlenmektedir. Hipergammaglobulinemi sıklığı ve GH'de monoklonal Ig'in varlığı, multipl miyelomun ortaya çıkmasını teşvik eden iki faktördür. Tip II GH'da monoklonal gamopatiye yönelik yapılan çalışmalarda klonal Ig'nin glukosilsfingozine özgü olduğunu görülmüştür. Miyelom plazma hücrelerinin antijen kaynaklı seçim kanıtı gösterdiği ve GH'de MGUS ve miyelom riskinin arttığı göz önüne alındığında, immunoglobulinin Lizo-glukosilseramid (LGL1) ve Lizofosfatidilkoline reaktif olup olmadığı test edilmiş; immün sistemin uzun süre bu maddeler maruziyeti sonucunda MM riskinde artış saptanmıştır¹¹⁸. Yapılan çalışmalarda spesifik tedavi poliklonal hipergamaglobulinemi azalttığı, ancak monoklonal gammopati üzerinde sınırlı bir

etkiye sahip olduğu görülmektedir¹¹⁹. Ayrıca gamapati saptanması ile Gaucher hastalığının alt tipi ve şiddeti arasında belirgin korelasyon bulunmamaktadır. Splenektomi ve tedavi ile PG veya MG arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman GH tanı yaşı arttıkça PG artış riski ile ilişkili bulunmamasına karşın (Tablo 12)¹²⁰, MG'de belirgin artış riski sözkonusudur. Splenektomi ve GH tedavilerinin yapılan analizlerde PG veya MG riskini azaltmadığı görülmüş, çalışmada Gaucher tanı yaşında artış monoklonal gamopati ile ilişkili bulunmuştur.



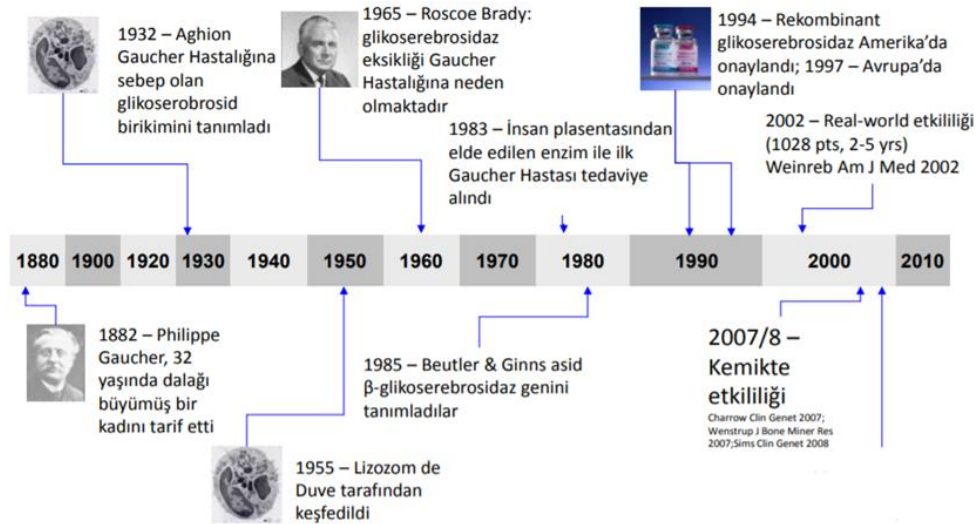
Resim 13. Pseudo Gaucher hücresi

Tablo 12. Fransız GH kayıt formuna (FGDR) kayıtlı 657 hastanın tanı yaş yılına göre sağkalım eğrisi. Gaucher hastalığı teşhisi sırasında yaşa göre monoklonal gammopatili hastalarda Kaplan-Meier sağkalım eğrisi



2.6. Gaucher hastalığının Tedavisi ve tedavi tarihçesi, Tedavi seçenekleri

Tüm hastalıklarda olduğu gibi bu hastalıkta da en önemli olan parametre hastalığın erken teşhis edilmesidir. Tanıya erken gidilmesi majör komplikasyonları ve hastalığın klinik gidişatını olumlu yönde etkilemektedir. 90'lı yılların başına kadar GH'da tedavi olarak sadece destek tedavisi (ağrılı kemik krizlerine yönelik analjezikler, anemi ve trombositopeni için transfüzyonlar vb.) verilmekteydi. Fakat bu tedaviler sadece anlık ve kısa vadeli, geçici rahatlama sağlamaktaydı. Sadece kök hücre nakli gerçekleştirilse de, bu tedavi yönteminin oldukça değişken ve riskli yönleri mevcut idi ¹²¹. GH'da tedavinin ana hedefi organomegalinin engellenmesi veya geri döndürülmesi, komplikasyonların engellenmesi, minimuma indirilmesi ve hastanın yaşam kalitesini artırılmasıdır. Bu bölümde güncel tedavi seçenekleri olan ERT, SRT, kemik iliği transplantasyonu (KİT), splenektomi ve karaciğer nakli, destek tedavisi ve gen tedavisi gibi konulardan bahsedilecektir. Bu tedaviler oldukça maliyetlidir. Tip II GH'da beklenen yaşam süresi 2 yılın altında olduğundan şu an için bu hastalara sadece destek tedavisi verilmektedir. İlk kez De Duve 1964 yılında lizozomal depo hastalıklarında enzim tedavisinin ekzojen yolla replase edilebileceğini önermiştir (Resim 14)¹²². 1965 yılında R. Brady hastalığa neden olan enzimi göstermiştir. Tedaviye ise 90'lı yılların başında başlanmıştır.



Resim 14. Gaucher ve Enzim Replasman tedavisinin tarihçesi

Şu an için hastalığın tedavisinde ana seçenekler ERT ve SRTolarak görülmesine karşın, çeşitli laboratuvarlarda ilaç denemelerinin yapıldığı bilinmektedir. Hastalıkla ilgili tedavi seçeneklerine bakacak olursak, iki tip tedavi seçeneğinin olduğunu görürüz: a) Semptomatik b) Hastalık spesifik tedavi.

Semptomatik tedavi olarak kemik ağrıları veya krizleri açısından analjezik destek, ortopedik bakım, anemi veya diğer türlü sitopeniler için transfüzyon seçenekleri ve b. kullanılmaktadır. Hastalık spesifik tedavinin temelinde ise şu an için iki majör tedavi mevcut olup, bu tedaviler hakkında detaylı bilgi ilerleyen sayfalarda detaylı bilgi verilecektir.

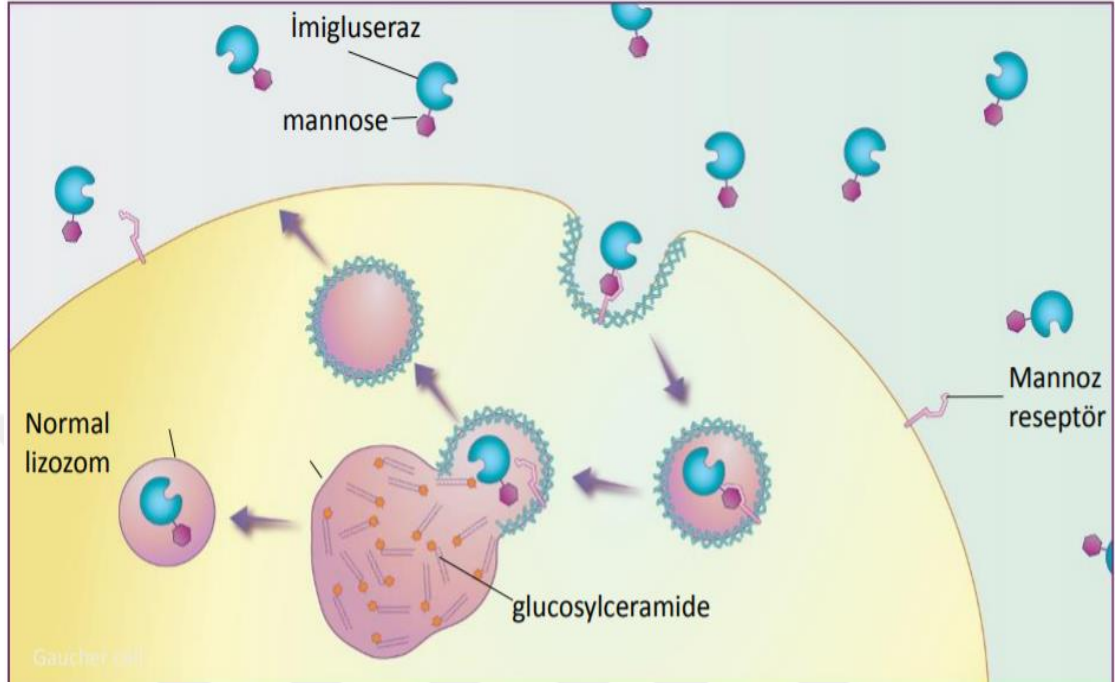
2.6.1. Enzim Replasman Tedavisi (ERT)

Hastalık ve hastalığa neden olan enzimin eksikliği çok öncesinde gösterilse de mevcut enzimin yerine konulması için başlatılan çalışmalar 1990'lı yıllara tesadüf etmektedir. ERT'de temel mekanizma verilen ekzojen enzimin glikozillenmemiş halde mannoz reseptörlerine bağlanarak reseptör aracılıklı glikoprotein alımıyla lizozomlara geçmesidir ¹²³ (**Resim 15**)¹²⁴. ERT'nin prensibi eksik olan GCase'nin yerine konulmasıdır. GH için ilk üretilen ve tedavide kullanılan enzim Algluseraz olup, 1994 yılında Genzyme Corp. tarafından insan plasentasından üretilmiştir. Fakat Algluseraz'ın yarı ömrünün kısa olması (kanda 4-7 dk karaciğer ve dalakta 2 saat), plasenta kaynaklı infeksiyonların sık görülmesi ve üretiminin az olması nedeniyle piyasadan kalkmıştır. Aynı yıl içinde in vitro yolla hamsterlerin over hücrelerinde Imiglucerase üretilmiştir. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bu enzim insan β -Glukoserebrosidaz analogu olup, ilk üretilen enzim preparatına göre yarı ömrü daha uzun ve infeksiyon riski daha azdır. Şu an tüm dünyada Tip I GH'da ilk tedavi seçeneğidir.

Diğer bir tedavi seçeneği ise 2010 yılında FDA tarafından onay almış Velagluseraz'dır (VPRIV, Shire Human Genetics Therapies Inc). İnsan fibroblast hücrelerinden elde edilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda Velagluseraz ve Imigluseraz'ın hematolojik splenik ve hepatik tutulumlar üzerine etkisi benzer bulunmuştur¹²⁵.

Bir diğer tedavi preparatı bitkisel kökenli olup, genetik olarak modifiye havuç hücrelerinden üretilen insan GCase ürünü Taligluserazdır (2012 ELELYSO, Pfizer Inc, or, outside the United States, Protalix BioTherapeutics). Bu ilaç da rutin kullanıma

girmiş olup, gelecek vadeden ilaçlar arasında gösterilmektedir. Bu ilaçların uygulama şekli advers ilaç reaksiyonları veb. **Tablo 13**'de (A ve B) özetlenmiştir¹²⁶.



Resim 15. ERT 'de temel mekanizma verilen ekzojen enzimin glikozillenmemiş halde mannoz reseptörlerine bağlanarak reseptör aracılıklı glikoprotein alımıyla lizozomlara geçmesi. Imigluseraz glikolipid ve glukoserebrozidin normal membran lipidlerinin son yolağı

Tablo 13. ERT'de kullanılan enzimler, tarihçesi, kaynağı (A) ve kullanım şekli, advers ilaç reaksiyonları (B)

A. Enzimler, üretim tarihi ve kaynağı

ALGLUSERAZ	1991 (Ceredase, Genzyme Corp)	Plasenta kökenli
Velagluseraz alfa (insan B-glukosidaz aa dizisi ile aynı)	2010 (VPRIV, Shire Human Genetics Therapies Inc)	İnsan Fibroblast Hücreleri
Taligluseraz (farklı aa kompozisyonu)	2012 (ELELYSO, PFIZER Inc, or, outside the US, Protalix BioTherapeutics)	Bitkisel kökenli genetik modifiye havuç hücreleri
İmigluseraz (farklı aa kompozisyonu)	1994 (Cerezyme, Genzyme Corp)	Chinise Hamster Ovary Cells

* Tüm Moleküllerin X-ray görünüm yapısı aynıdır

B. Kullanım şekli, advers ilaç reaksiyonları

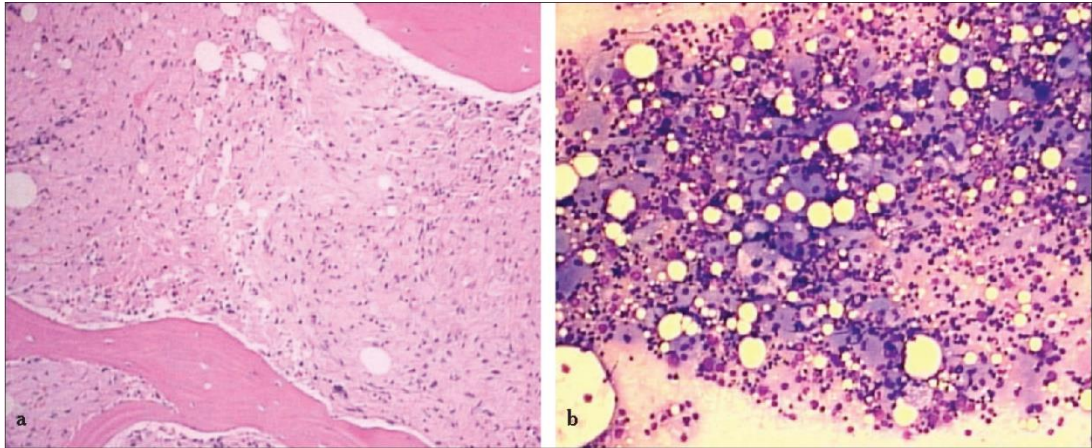
	İmigluseraz (Cerezyme, Genzyme Corp.)	Velaglucerase Alfa (Vpriv, Shire Human Genetic Therapies, Inc.)	Taligluseraz Alfa (Elelyso, Pfizer, Inc.)
Hastalık tipi	Tip I GH, Nonnöronaptik Tip III GH	Pediyatrik (4-17 yaş) ve yetişkin Tip I GH	Tip I GH ve çocuk yaş grubu hastalar
İlaçlar arası geçiş	İmigluseraz ile tedavi edilen hastalar, aynı dozda velaglucerase alfa veya taliglucerase alfa'ya geçebilirler.	İmigluseraz ile tedavi edilen hastalar, aynı dozda velaglucerase alfa veya taliglucerase alfa'ya geçebilirler.	İmigluseraz ile tedavi edilen hastalar, aynı dozda velaglucerase alfa veya taliglucerase alfa'ya geçebilirler.
Doz	Önerilen doz: 2 haftada bir 60 ünite/kg IV. Klinik denemelerde haftada üç kez 2.5 ünite/kg ile 2 haftada bir 60 ünite/kg arasında kullanılabilirlik	Önerilen doz: 2 haftada bir 60 ünite/kg IV. Klinik denemelerde her 2 haftada bir 15 ünite/kg ile 60 ünite/kg arasındakullanıla bilirlilik	Önerilen doz: 2 haftada bir 60 ünite/kg IV. Klinik denemelerde 2 haftada bir 11 ünite/kg ile 73 ünite/kg arasında kullanıla bilirlilik
Farmakokinetik	Plazma yarı ömrü, 3-11 dakika; plazma klirensi, 0,6- 1,22 L/sa/kg; dağılım hacmi, 0,09-0,15 L/kg	Plazma yarı ömrü, 11-12 dakika; plazma klirensi, 6.72- 7.56 mL/dak/kg; dağılım hacmi, 82-108 mL/kg	Plazma yarı ömrü, 18.9-28.7 dakika; plazma klirensi, 20-30 L/sa/kg; dağılım hacmi, 7,3- 11,7 L/kg
Advers ilaç reaksiyonları	Mide bulantısı, karın ağrısı, kusma, ishal, döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, ateş, baş dönmesi, titreme, sırt ağrısı, taşikardi ve infüzyonla ilgili reaksiyonlar.	Pediyatrik daha sık görülen advers reaksiyonlar: üst solunum yolu enfeksiyonu, döküntü, uzamış aPTT*, ateş. Diğer advers reaksiyonlar: mide bulantısı, karın ağrısı, sırt ağrısı, eklem ağrısı, ishal, döküntü, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, asteni, yorgunluk ve infüzyonla ilgili reaksiyonlar.	Üst solunum yolu enfeksiyonu/nazofarenjit, farenjit/boğaz enfeksiyonu, baş ağrısı, artralji, grip, idrar yolu enfeksiyonu, piyelonefrit, sırt ağrısı, ekstremitte ağrısı, infüzyonla ilgili reaksiyonlar.

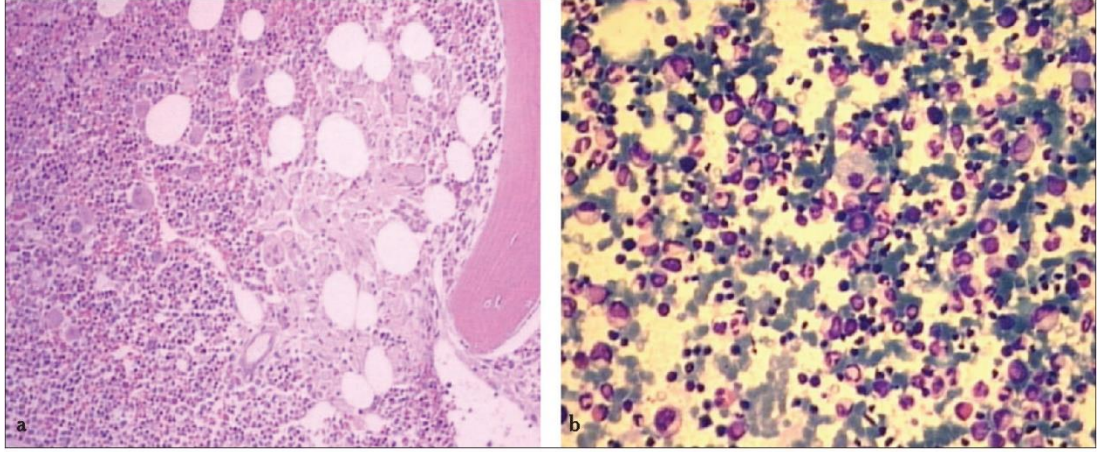
*aPTT = aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ERT'nin uygulama şekillerine bakacak olursak standart olarak tüm ürünler 15 günde bir 2 saatlik intravenöz yolla uygulanmaktadır. Verilen ekzojen enzim kısa vadede karaciğer ve dalaktaki depo hücrelerine ulaşmaktadır. Dolaşımdaki enzimin yarı ömrünün kısa olmasına rağmen karaciğer ve dalakta bu sürenin 3 gün ila 2 hafta arasında değiştiği, o yüzden de verilen tedavinin 2 haftada bir verilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir¹²⁷. ERT preparatları pahalı ilaç grubunda olduğu için doz ayarlaması önemlidir. Genellikle bireysel doz ayarlamaları çocuklar ve “risk altındaki yetişkinler” için iki haftada bir 60 U/kg'lık bir başlangıç dozu (EOW) olarak önerilmiştir. Terapötik hedeflere ulaşıldıktan sonra uzun süreli idame tedavisi

sırasında iskelet tutulumunun kötüleşmesini önlemek için 30 U/kg EOW'den daha az olmayacak şekilde azaltılabilir. Haftada üç kez verilen 15-30 U/kg/dozdan oluşan düşük doz yüksek frekanslı protokollerle iyi sonuçlar bildirmiştir¹²⁸. Daha düşük dozlar hastalığın maliyetini düşürse de, 15'u/kg'dan düşük dozlarda iskelet sistemine yanıt alınmaz. Gereklik halinde ise 20-120'u/kg arasında doz değişimine gidilebilir. Ama sitopenisi, organomegalisi veya kemik tutulumu olmayan hastalarda 15-20/kg'lık düşük dozlar ile de replasman yapılabilir. Hastada organomegali, sitopeni veya kemik tutulumu mevcut ise doz mevcut bulguların ağırlaşmasını önlemek için doz 30'u/kg'dan az olmayacak şekilde ayarlanmalıdır. Hastaların <%15'de advers reaksiyonlar görülebilmektedir. Belirti olarak halsizlik, kaşıntı, infüzyon bölgesinde ağrı, yanma hissi, göğüs ağrısı, nefes darlığı, hipotansiyon, bulantı, kusma gibi yan etkiler rapor edilmiştir. Bu semptomlar antihistaminikler ve anti-inflamatuvar ilaçlarla önlenabilir düzeyde olup, %1,5 oranda anafilaksi riski de görülebilir. Genel olarak yan etkiler kendini sınırlamaktadır. Gerekirse ilacın infüzyon süresi artırılma yoluna gidilerek tedavi tamamlanması yapılmaktadır.

ERT genellikle Tip I ve III 'de kullanılmaktadır. ERT ile erken dönemde tedavi kemik bulgularının, kemik iliği biyopsilerinde parametrelerin, özellikle de AVN olgularında riski azaltmaktadır (**Resim 16**)¹²⁹.





Resim 16. Ert Öncesi ve Sonrası Yapılan Kemik İliği Biyopsilerinin Karşılaştırılması

ERT kan beyin baryerini geçmediği için nörolojik komplikasyonların önlenmesinde ve akciğer tutulumunda yeri sınırlıdır. ERT ile tedavi sonrasında hematolojik bulguların genellikle düzeldiği gözlemlense de, organomegali veya splenik nodül olan olgularda bulguların devam edebileceği bildirilmiştir. Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda uzun süreli ERT'nin mevcut tabloyu olumlu yönde etkilediği ve uzun vadede anemi ve trombositopeni gibi değerlerin normal düzeye ulaştığı gösterilmiştir. Tamamen önlenememesine karşın kemik tutulumları ağırlı kemik krizleri iskelet bulgularının da görülme sıklığında ERT sonrasında azalma olduğu bildirilmiştir. Yapılan araştırmalarda uzun süreli tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğunda anlamlı düzeyde iyileşme gözlenmiştir¹³⁰. Splenektomi yapılmamış ve ERT uygulanan hastaların %57,1'de kemik ağrısı semptomuna 10 yıllık tedavi sonrasında %92,6'da kemik krizine rastlanmamıştır. Özellikle çocuklarda tedavi seçimi daha zor olup, yaş, cinsiyet ve büyüme parametreleri de gözönünde bulundurulmalıdır. Hastalık tipik olarak kemikler üzerine etkili olduğu ve dolayısıyla da büyüme hızını etkilediği için uygun doz seçimi çocuk hastalarda çok önemlidir. ERT Tip II GH hastalarına uygulanmamaktadır. TipIII GH hastalarında ve yalnızca semptomatik klinik veya biyolojik anormallikleri olan Tip I GH hastaları için kullanılmaktadır. Gebelik kategorilerine bakıldığı zaman ise tedavi sürecinde herhangi bir gebede fetal malformasyon olgusu gösterilmemiştir. ERT'nin etki ve hedefleri, uygulama dozları **Tablo 14'de (A ve B)** özetlenmiştir^{131,132}.

Tablo 14. ERT’de terapötik hedefler (A), Risk gruplarına göre ilaç dozları (B)

A. Ert’ de törapötik hedefler

ERT ‘de törapötik hedefler			
Tedavi öncesi	1 yaşında	2 yaşında	>5 yaş sonrası
Hemoglobin konsantrasyonu, şiddetli anemi	Normal Hb değerlerine ulaşma		NORMAL DEĞERLER
Trombosit sayısı	Tedavi ile 1,5-2 kat artış	Artış devam etmeli (normal değerlere ulaşmaz). Artışlar ilerleyici ve sürekli olmalı (normale değerlere ulaşmayabilir)	
Trombositopenik non splenektomili hasta >60.000	Tedavi ile 1,5 kat artış		
Trombositopenik non splenektomili hasta <60.000			
Trombositopenik splenektomili hastalar <120000/mm ³	6 ay içinde artmalı, 1 yıl içinde normal değerlere ulaşmalı	Artışlar kademeli ve sürekli olmalı	
Karaciğer volümü*	20%-30% oranında azalma olmalı	30%-40% oranında azalma olmalı	
Dalak volümü	30%-50% oranında azalma olmalı	50%-60% oranında azalma olmalı	
Kemik hastalığı, Ağrılı kemik krizleri	Kemik ağrısında azalma, ağrılı krizlerin giderilmesi ve osteonekrozun önlenmesi	Kemik mineral dansitesinde artış olmalı	

*Splenektomili hastalarda hepatik hacim azalması daha fazladır. Ön tedavideki boyut normal değer in 2,5 katı olduğunda karaciğer hacmi nadiren normalleşir.

*Tedavi öncesi dalak hacmi ne kadar yüksek olursa, dalak hacmindeki azalma o kadar büyük olur.

B. Risk gruplamasına göre ilaç dozları

Gaucher hastalığı olan çocuklar ve ergenler (<18 yaş): risk değerlendirmesi ve doz		
	Yüksek risk	Düşük risk
Başlangıç dozu	• 60 ıu/kg 2 haftada bir	• 30 ıu/kg iki haftada bir
Kriterler	• Yaşa ve cinsiyete göre Hb değerinin >2gr/dl altına inmesi • Plt<60.000 veya anormal kanama • Aktif kemik hastalığı • Büyüme geriliği • Karaciğer fonksiyonlarında bozulma veya hacminin 2,5 kat artışı • Dalak volümünde >15 kat artış • Böbrek hastalığı • Akciğer hastalığı	• Yaşa ve cinsiyete göre Hb değerinde maksimum 2 gr/dl düşüş • 3 ölçümde trombosit sayısının>60.000 olması • Osteopeni ve kemik iliği infiltrasyonu ile sınırlı kemik hastalığı • Hepatik volüm <2,5 normal volüme göre • Dalak volümü <15 normal volüme göre • Normal kardiyak, hepatik, pulmoner ve splenik fonksiyon

2.6.2. Substrat Redüksiyon tedavisi (SRT)

Bir diğer tedavi yöntemi olan SRT, ERT'e alternatif tedavi olarak gösterilse de kullanıldığı klinik alanlar şu an için sınırlıdır. İlk kez 1976'da Norman Radin tarafından öne sürülen bu tedavi yönteminin temel mekanizması Glukozilseramid (GleCer)aşırı üretiminin inhibe edilmesidir (**Resim 17**)¹³³. Bu ilaçlar seramid glukosiltransferaz inhibitörü olup, glukoserebrosit birikimini azaltarak birikimin GBA enzimi tarafından hidrolizini kolaylaştırmaktadır. N-alkali imino şekerler tedavinin prototipini oluşturmaktadır. FDA tarafından ilk kez 2003 yılında GH için SRT ilaçları onaylanmıştır. Şu an mevcut 2 ana ilaç: **Cerdelga® (Eliglustat)** ve **Zavesca® (Miglustat)**.

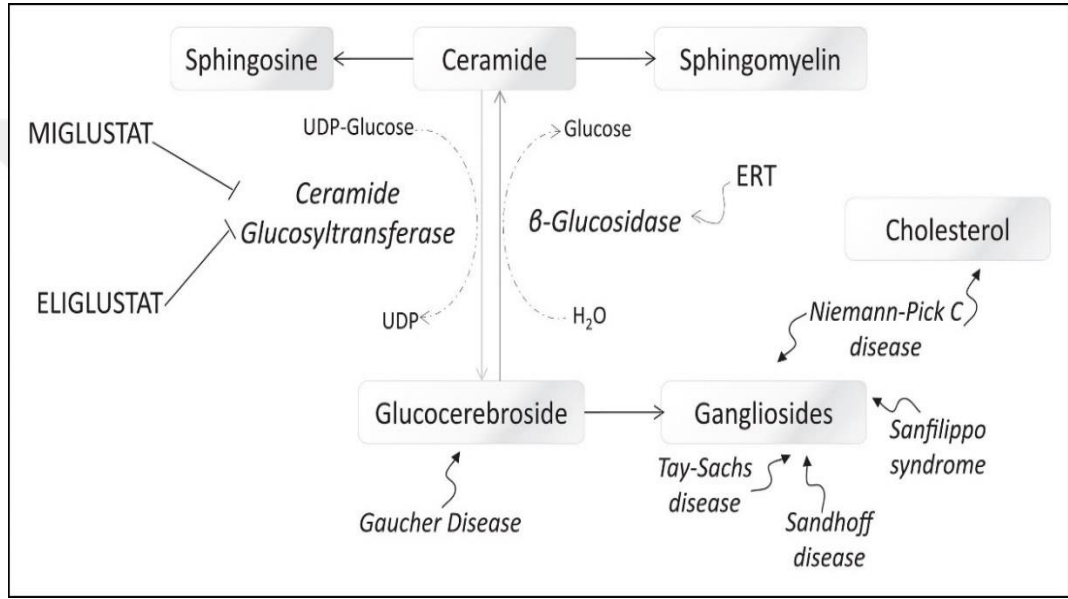
Miglustat hafif veya orta derecede Tip I Gaucher hastalığı olan yetişkinler ve çocuklarda kullanılmaktadır. Glukosilseramid sentetaz inhibitörü olan Miglustat (N-butyldeoxynojirimycin), ERT ile tedavi edilemeyen hastalar için terapötik bir endikasyonla onaylanan ilk SRT ilacıdır. Zavesca sadece enzim replasman tedavisi ile tedavi edilemeyen kişilerde kullanılır. Zavesca'nın 18 yaşın altındaki çocuklarda güvenliği ve etkinliği bilinmemektedir. Etki mekanizması Glukozilseramid sentaz enzim inhibisyonu yaparak serebrosid oluşumunu engellemektir¹³⁴. Tedavi uygulama şekli günlük per oral 100mg'dır. Gebelikte kesin kontraendikasyon riski olan ilaçlar grubuna dahildir. Kan beyin bariyerini geçmesi nedeniyle ERT'den üstündür. Fakat Tip III'de nörolojik semptomlar üzerine etkisi gösterilememiştir.

Miglustat muhtemelen a-glukozidaz izomerlerinin inhibisyonuna bağlı olarak, bağırsaklarda a-disakkaritler malabsorpsiyonuna bağlı diyare, gaz, karın ağrısı veya kilo kaybı gibi şiddetli olmayan yan etkilere neden olmaktadır. Semptomlar doz bağımlı olup doz ayarlaması ile geri dönüşümlüdür.

Eliglustat oral kullanılan GleCer sentaz inhibitörü olup 2015 yılından itibaren tedavi uygulamasına girmiştir. Spesifik Glukozilseramid sentaz inhibitörü olduğu için etkisi Miglustattan daha spesifik ve daha güçlüdür. Eliglustat için yaklaşık 4 yıllık bir süreçte faz çalışmaları yapılmış olup erişkin Tip I GH'da birinci basamak ilaç olarak önerilmiştir¹³⁵.

SRT 'in ERT'e üstünlükleri oral yolla uygulanması, maliyetinin daha düşük olması ve bazı preparatlarının kan beyin bariyerini geçmesi gösterilebilir. Yan etkilerine

bakacak olursak, tremor, ishal, şişkinlik gibi gis bulguları sık görülmektedir. Miglustat tedavisinin yan etkisi olarak tremor ve periferik nöropati hastaların %30 'da bildirmiştir. Eliglustatın sitokrom p450 tarafından metabolize edildiği için yan etkiler ve bazı ilaçlarla etkileşimi daha sık görülmektedir. Özellikle kalp yetmezliği, geçirilmiş miyokart enfarktüsü, uzun QT sendromu olan hastalarda mevcut ilacın yan etkilerinin görülme riski artacağı için kullanılması önerilmemektedir (**Tablo 15**)¹³⁶. Eliglustat uygun hastalarda ERT infizyonuna alternatif tedavi olarak iki haftada bir oral tedavi olarak önerilmektedir.



Resim 17. SRT etki mekanizması

ERT +SRT kombine kullanımı GH Tip III'ün nörolojik bulgularının, özellikle dirençli epilepsilerinin tedavisine olumlu yönde katkı sağlamaktadır.

Tablo 15. SRT ilaçlar, Kullanım Şekli ve alanları, advers ilaç reaksiyonları

	Miglustat (Zavesca, Actelion Pharmaceuticals)	Eliglustat (Cerdelga, Genzyme Corporation)
Uygulanma yeri	Tip I GH,ERT alamayan hasta grubu	Tip I GH
Doz	100 mg kapsül günde üç kez. Şiddetli diyare veya tremoru olan hastalar için doz: günde bir veya iki kapsül CrCl 30-50 mL/dk olan hastalar için günde bir kapsül. CrCl <30 mL/dk ise önerilmez.	CYP2D6 genotiplerinin IM'leri ve EM'leri için günde iki kez veya PM'ler için günde bir kez 100 mg kapsül (84 mg'a eşdeğer).
Farmakokinetik	Yarı ömür, 6-7 saat; biyoyararlanım, %97; atılım: renal	Yarı ömür, 6,5 saat (EMs) ila 8,9 saat (PMs); önemli ilk geçiş metabolizması nedeniyle düşük oral biyoyararlanım; atılım: dışkı, %51.4; idrar, %41.8.
Yan etkiler	Periferik nöropati, kilo kaybı, ishal, titreme, gaz, karın ağrısı, hazımsızlık, baş ağrısı, parestezi, grip benzeri semptomlar, kramplar, görme bozuklukları, trombositopeni	artralji, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı. Üst karın ağrısı, ishal, migren, gaz, orofaringeal ağrı, baş dönmesi, asteni, reflü hastalığı, kabızlık, çarpıntı, döküntü.

*CrCl = kreatinin klerensi; CYP = sitokrom P450; EMs = ekstensiv metabolizörler; IMs = ara metabolizörler; PMs = zayıf metabolizörler.

2.6.3. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)

ERT ve SRT öncesinde KİT GH'da tek seçenek tedavi yöntemi idi. Fakat ciddi mortalite ve morbidite durumlarından dolayı, ayrıca ERT ve SRT gibi tedavi seçeneklerinin kullanıma girmesi sonrasında sadece ERT veya SRT'e yanıt alınamayan olgularda tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir.

2.6.4. Destek tedavisi

Mevcut tedavi yöntemleri ve hastalığın patofizyolojisi tam anlaşılmadan önce hastalara sadece destek tedavileri verilebilmekteydi. Örneğin, kemik ağrısı veya kemik krizleri olan hastalara analjezik veya oral steroid tedavisi, osteopoz olgularında D vitamin takviyesi, gerekli olgularda bifosfonat kullanımı, anemi veya trombositopenisi olan ve transfüzyon ihtiyacı olan hastalara eritrosit veya trombosit desteği, B12 eksikliği olanlarda mevcut vitaminin yerine konması vb. Bifosfonat tedavisi özellikle menopoz sonrası kadınlarda kalıcı osteoporoz durumlarında endike olup gebelikte kontraendikasyon oluşturmaktadır. AVN ve patolojik kırıklar dahil

kemik komplikasyonları için ortopedik cerrahi gerekebilir. Bütün bunların yanısıra hastalara psikolojik destek terapileri de sunulmaktadır. Destek tedavileri günümüzde tedaviye yanıt alınamayan olgularda özellikle Tip II GH ve ataklar zamanı da yaygın kullanılmaktadır.

2.6.5. Gen tedavisi

Gen tedavisinde amaç hasarlı genomun sağlıklı genom ile değiştirilmesine dayanmaktadır. Bunun için GBA1 geninin hastanın hemopoetik hücrelerine tanıtılması ve sonrasında kemik iliğine enjekte edilmesi gerekmektedir. SRT ve ERT'e göre kan beyin bariyerini geçtiği için daha spesifik bir tedavi olacağı düşünülmektedir.

Lentiviral vektör gen transfer yöntemleri ile yapılan hayvan çalışmalarında fare makrofajlarında insan Glukoserebrosidaz enzimi üretilebilinmiştir¹³⁷. GH'nin bir murin modelinde (p.Asp448Val/null) insan glukoserebrosidazı taşıyan bir rekombinant AAV8 serotip vektörünün intravenöz uygulaması sürekli hepatik enzim sekresyonu ile sonuçlanmış, presemptomatik farelerde GL-1 birikiminin önlediği ve yaşlı farelerde GL-1 seviyelerini normalleştirdiği görülmüştür [McEachern ve diğerleri 2006].

2.6.6. Moleküler Şaperonlar

ERT ve SRT gibi ilaç kullanımının yanı sıra hastalık ve alt tipleri için yeni terapötik alternatifler üzerinde çalışmalar da devam etmektedir. Moleküler şaperonlar proteinlerin fonksiyonel etkinliklerini belirleyen, spesifik moleküler konfigürasyonunu almasını sağlayan küçük moleküllerdir. Ana görevi hücreler içinde yanlış katlanmış GCase'i stabilize etmek veya yeniden etkinleştirmektir. Ayrıca hedef enzimin yıkımını engelleyip proteinlerin hücre zarından geçişini kolaylaştırmakta ve anormal birikimlerin önlenmesinde de görevlidirler. Moleküler şaperonların hücre içi enzimlerin üretilmesine yardımcı olabileceği ve aynı zamanda GCase'in hücre içi aktivitesini artırabileceği de çalışmalarla gösterilmiştir¹³⁸.

GH'da moleküler şaperon tedavi yöntemi için klinik deneyler henüz çalışma aşamasında olup, sadece Ambroksol için pilot çalışmanın olumlu sonuç verebileceği gösterilmiştir¹³⁹. Bu ilaç pnömoni veya kistik fibrozis gibi çeşitli hava yolu infeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ambroksol kan-beyin bariyerini

geçebildiğinden nöronopatik formlar için umut verici bir seçenek olduğu düşünülmektedir. Hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda günde 25 mg/kg/doz (maksimum günlük doz 1,300 mg) ambroksol, myoklonik nöbetlerinin azalmasına ve pupiller ışık refleksi disfonksiyonu dahil olmak üzere nörolojik semptomlarda kayda değer oranda bir iyileşme sağlamasına yardımcı olmuştur.

İzofagomin tartarat N370S geninin mutasyonundan yanlış katlanmış GCase'i bağlamak ve stabilize etmek için tasarlanmış ilaç olmasına rağmen, klinik deneylerde başarı sağlanamamış olup, bu ilaç için çalışmalara 2009 yılında durdurulmuştur.

Valproik asit gibi HDACI'ler de bir diğer ilaç grubudur. Yapılan in vitro çalışmalarda HSP 70 ve 90 gibi ısı şok gibi moleküler şaperonları modüle ederek GCase aktivitesini geri kazandırdığı gösterilmiştir.

2.6.7. Splenektomi ve Karaciğer nakli

ERT ve SRT gibi tedavi seçeneklerinin olmadığı ve hastalığın patofizyolojisinin net açıklanamadığı yıllarda masif organomegali hastalığının kötü klinik gidişatının sebebi olarak görüldüğünden splenektomi hastalığın ana tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmekteydi. Splenektomi yapılan hastalarda belirgin hematolojik iyileşme sağlanmasına karşın, yapılan çalışmalar sonucunda mevcut hastalığın birikiminin sadece dalakla sınırlı olmadığı, karaciğer kemik iliği vb. vücudun farklı bölgelerinde birikmesinden dolayı bu tedavi yöntemi tartışılır hale gelmiştir. Splenektomili hastalarda özellikle kemik hastalığı riskinin arttığı, portal ve pulmoner hipertansiyon riskinde artışın olduğu cerrahi komplikasyonların da olabileceği düşünüldükçe bu tedavi yönteminden zamanla uzaklaşmaya gidilmiştir. Sadece mevcut güncel tedavilere yanıt alınamayan, anemi ve trombositopeni gibi semptomların ve tranfüzyon ihtiyacı sık olan olguların giderilmesinde palyatif tedavi olarak güncelliğini korumaktadır. Bunun yanı sıra splenektomi sırasında nöronopatik GH'da nörolojik bulgular ve kemik semptomlarında kötüleşmenin ve ERT'e yanıtın az olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur⁶³.

Diğer tedavi seçeneklerinden olan karaciğer nakli (günümüzde az kullanılmaktadır) masif hepatomegalisi olan olgularda belirgin hepatik fibrozis ve karaciğer yetmezliğine gidecek olgularda kullanılmaktadır.

2.7. Hastaların izlemi

Hastalık tanısı almış bireylerin düzenli olarak klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirilmesi önerilmektedir. Özellikle pediatrik yaş grubunda izlem daha sıkı olmalı, detaylı fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik olarak önemli parametrelerin 6 ayda bir izlemi ve klinik gidişatı kontrol edilmelidir (**Tablo16**)¹⁴⁰.

Tablo 16. Hastalar için izlem formu

	Enzim tedavisi almayan hastalar		Enzyme Tedavisi alan hastalar			
			Tedavi hedeflerine ulaşamayan hastalar		Tedavi hedeflerine ulaşan hastalar	Komplikasyon gelişen veya doz değiştirilecek hastalar
	Her 12 ay	Her 12-24 ay	Her 3 ay	Her 12 ay	Her 12-24 ay	
Kan Testleri						
Hemoglobin	X		X		X	X
Trombosit sayısı	X		X		X	X
Biyokimyasal markerler						
▪ Kitotriosidaz	X		X		X	X
▪ ACE						
▪ TRAP						
Visseral						
Dalak hacmi (volümetrik MRI veya CT)		X		X	X	X
Karaciğer hacmi (volümetrik MRI veya CT)		X		X	X	X
İskelet						
MRI (koronal; T1- & T2-ağırlıklı) tüm kalça kemikleri		X		X	X	X
X-ray: AP Femur grafisi ve omurganın lateral görüntüsü		X		X	X	X
DEXA: lomber omurga ve femur boynu		X		X	X	X
Yaşam Kalitesi						
Hastalar tarafından bildirilen fonksiyonel sağlık ve iyilik hali (SF-36 Sağlık anketi)	X		X		X	X

Hastalığın nörolojik tutulumu için 1999 yılında Avrupa Gaucher çalışma grubu tarafından tedavi ve izlem protokolleri düzenlenmiştir¹⁴¹. Bu protokole göre nörolojik tutulum varlığında veya risk grubunda olan hastalar (**Tablo 17**)¹⁴² tanı anında (**Tablo18**)¹⁴² ve izlemde kullanılacak parametreler (**Tablo 19**)¹⁴³ özetlenmiştir.

Tablo 17. Nöronopatik Gaucher hastalığı açısından risk grubundaki hastalar

Risk grubu Hastalar
1. Kanıtlanmış nöronopatik tip Gaucher hastalığı olan aile bireyleri
2. Yüksek riskli Genotipler (L444P, L444P/ D448H)
3. Ciddi sistemik Gaucher hastalığının olması
4. İki yaş altında başlama öyküsü

Tablo 18. Nöronopatik Gaucher hastalarında ve risk grubu hastalarda tanı anında yapılması önerilen değerlendirmeler

KLİNİK DEĞERLENDİRME
Nörolog tarafından nörolojik muayene Oftalmolog tarafından göz hareketleri ve nörooftalmolojik muayene İşitmenin değerlendirilmesi (çocuklarda otoakustik emisyon, büyük hastalarda ‘pure tone’ odyometri)
Kraniyal Görüntüleme
MRG veya acil durumlarda CT
Nörofizyolojik çalışmalar
VEP, BAEP EEG
Nöropiskyatrik değerlendirme
WISC-III (İQ değerlendirmesi)

Tablo 19. ICGG tarafından önerilen nörolojik tutulumlu Gaucher hasta izlem şeması

		İmiglucerase almakta olan hasta		Tedavisiz hasta
		İlk değerlendirme	Her 6ayda bir	Her 12 ayda bir
Nörolojik				
Semptomların başlangıcı	X			
Gelişme aşamaları				
Gecikmiş gelişme başlangıcı	X	X*		X*
Nöropsikomotor gelişimin değerlendirilmesi	X	X		X
Kranial sinir değerlendirilmesi				
Eksternal oküler motor				
Göz hareketleri	X	X		X
Strabismus	X	X		X
Yavaş nesne takibi	X	X		X
Konuşma				
Disartri	X	X		X
Beslenme				
Çiğneme de zorlanma	X	X		X
Yutmada zorlanma	X	X		X
Stridor	X	X		X
Kafa postürü				
Retrofleksiyon	X	X		X
Motor değerlendirme				
Miyoklonus	X	X		X
İnce motor hareketler				
Kıskaç kavraması (yaş <2)	X	X		X
Parmakla vurma (yaş > 2)	X	X		X
Brüt hareketler				
Zayıflık(hipotonisite)	X	X		X
Spastisite	X	X		X
Terminal ve istirahat tremoru	X	X		X
Ekstrapiramidal belirtiler	X	X		X
Ataksi	X	X		X
Refleksler	X	X		X
Konvulsiyonlar				
Tip, sıklık, medikal ilaçlar	X	X		X
Nörolojik testler				
Elektroensefalografi	X		X	X
odyometri	X		X	X
Beyin sapı ısıtsel uyarılmış potansiyel	X		X	X

*18 yaş altı bireyler için

2.8. Gaucher hastalığında cerrahi sorunlar ve önlemler

Bu hastalığa sahip bireylerde enzim tedavisine başlanmadan önce hastaların operatif yönetimi ciddi morbidite ve mortalite olarak sorun idi. Hastalığın hematolojik komplikasyonlarına bağlı görülen kanama, yaygın dissemine intravasküler koagülopatiler, düşük trombosit sayısı ve preoperatif aferez bulunamaması gibi medikal sorunlar hastalar için büyük oranda hayati tehlike ve yaşam kalitesinde bozukluk oluşturmakta idi. Ayrıca immün sistem zayıflığı ve çeşitli

mikroorganizmalara karşı direçsizlik söz konusu olduğundan, bu hastalarda ameliyat öncesi ve sonrasında özellikle gram pozitif bakterilere karşı profiaktik antibiyotik tedavisi uygulanması önerilmektedir.

2.9. Gaucher hastalığının ayırıcı tanısı ve tanı sonrası klinik ve laboratuvar testler

Saposin C eksikliği veya prosaposin eksikliği

Saposin C, GL1'in hidrolizinde glukoserebrosidaz için bir kofaktördür. Saposin C eksikliği veya prosaposin eksikliği olan bireyler, şiddetli nöropatik Gaucher hastalığının (GD) karakteristik semptomları ile (ilerleyici oftalmopleji, piramidal ve serebellar belirtiler, miyoklonik atımlar ve jeneralize nöbetler) başvurmaktadırlar [Pàmols ve diğerleri 1999, Qi & Grabowski 2001]. Bu bireylerde GL1 birikimi ve visseromegali görülmekle birlikte, in vitro olarak ölçülen normal glukoserebrosidaz enzim aktivitesine sahiptirler. Saposin C eksikliğine PSAP'deki patojenik biallel mutasyonlar neden olmakta ve hastalık geçiş şekli otozomal resesif olarak görülmektedir.

Lizozomal depo hastalıkları (LSD'ler)

Gaucher hastalığında görülen bazı bulgular bazı lizozomal depo hastalıkları ile karışabilmektedir. Diğer lizozomal depo hastalıkları ile ayırt edici klinik özellikler:

- Kaba yüz görünümü
- İskelet radyografilerinde disostoz multipleks
- Periferik yayma incelemesinde vakuollü lenfositler
- Fundoskopide kiraz kırmızısı lekenin varlığı
- Beyin MRG'sinde beyaz madde değişiklikleri (lökodistrofi)

*bu özellikler Gaucher hastalığında beklenmemektedir

Legg-Calvé-Perthes hastalığı

Osteonekroz, Gaucher hastalığında görülmekle birlikte Legg-Calvé-Perthes COL2A1 geninde bir kalıtsal mutasyon sonucu oluşur.

Miyoklonik nöbetler

Hekzosaminidaz A eksikliği, siyalidoz tip 1, alfa-N-acetylgalactosaminidase ve fukosidoz gibi durumlarda görülmektedir. LSD'lere ek olarak, birkaç genetik bozukluğun ilerleyici miyoklonik epilepsi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (de Siqueira [2010]'da gözden geçirilmiştir). Lizozom membran proteini 2' (SCARB2 tarafından kodlanmıştır) ve SCARB2'deki bialel patojenik mutasyonlar miyoklonus, böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.

Tablo 20. Gaucher hastalığı teşhisi sonrasında yapılacak laboratuvar ve klinik izlemler¹⁴⁴

Gaucher hastalığı teşhisi sonrası klinik ve laboratuvar değerlendirme*
Aile öyküsü ve fizik muayene dahil olmak üzere hastanın detaylı anamnezi Yaşam kalitesi: hasta tarafından bildirilen fonksiyonel sağlık ve iyilik hali Temel kan testleri: hemogram Biyokimyasal belirteç: kitotriozidaz düzeyi Diğer testler: Demir, transferrin, ferritin, B12, protrombin ve parsiye tromboplastin zamanı, Aspartat amino transferaz, alanin aminotransferaz, Alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, albümin, total protein, bilirubin düzeyleri, mutasyon analizi, antikorlar için serum örneği* İskelet değerlendirmesi: Omurga, uzun kemikler ve kalça radyografisi, kemik dansitometrisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) İç organ tutulumunun değerlendirilmesi: Karaciğer ve dalağın volümetrik ultrasonografisi veya MRG/BT 18 yaşından büyük bireylerde kardiyak değerlendirme: Toraks radyografisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi

*Tip I erişkin gaucher hastaları için

2.10. Gaucher hastalığının alt tiplerinin kısa özeti, yönetim hedefleri

Tablo 21. Gaucher alt tiplerinde sıklıkla saptanan klinik durumlar/semptomlar ve tedavi seçenekleri özeti¹⁴⁵

Gaucher Hastalığı alt tiplerinin genel özellikleri			
	Tip I GH	Tip II GH	Tip III (a/b/c)
Sıklık	GH'nın %90'ı	Çok nadir	Nadir
Klinik seyri	Hafif	Akut, ciddi	Subakut, Tip2 ye göre hafif, tip1'e göre ağır
Ortalama yaşam süresi	Herhangi yaşta olabilir	İlk yıl	Çocukluk ve adolesan dönem
Nörolojik tutulum	Yok; Erken yaşta parkinsonizm veya çok nadiren periferik nöropati gözlenebilmekte	Var ve en ciddi(ölümcül)	Var (demans, yavaş ilerleyen beyin hasarı)
Kliniğin görülme yaşı	30'lu yaşlar	6ay	10yaş
Sık gözlemlenen bulgular	Hepatosplenomegali, Aşırı yorgunluk, Anemi, Trombositopeni, Morarma, Burun kanamaları, Kemik komplikasyonları, Pubertede gecikme	Akut progresif nörolojik bulgular, Mental retardasyon, Demans, Rijidite, Nöbetler ve diğer tip1 klinik bulguları	Subakut nörolojik bulgular Mental retardasyon Demans Anormal göz hareketleri. Kasların kordinasyon kaybı. Ve diğer tip1 klinik bulgular
Mutasyon	N370S/n370S=asemptomatik N370S/diğer mutasyon=semtomatik	2 null veya rekombinan mutasyon //veya 1 null ve 1 ciddi mutasyon	IIIa: Yok IIIb: L444P/L444P; 2 ciddi mutasyon IIIc: D409H/D409H
Spesifik tedavi	Asemtomatikse: ilaçsız takip Semptomatikse: ERT/uygun değilse SRT	Neonatal: tedavisi yok İnfantil: destek tedavi (ERT ve SRT endike değil) Şaperon, KİT tedavisi (tartışmalı)	IIIa: ERT IIIb: ERT IIIc: kalp kapak değişimi ERT+SRT

Tablo 22. Gaucher hastalığı için yönetim hedefleri¹⁴⁶

Kategori	Yönetim Hedefleri
Uzun dönem komplikasyonlar	Hematolojik malignitelerin erken tespiti: multipl miyelom, lenfoma, amiloidoz.Malign tümörlerin erken tespiti: hepatoselüler karsinom, renal hücreli karsinom. Parkinsonizm/Parkinson hastalığının erken teşhisi. İnsülin direnci ve tip 2 diyabetin erken tespiti.
Genel	Hasta ve ailesinin hastalık ve tedavi hakkında uygun eğitimi.Göz hareketi anormallikleri gibi Tip III' ü gösteren belirti ve semptomların erken tespiti. Diğer ilişkili durumlar (sadece Gaucher hastalığına özgü değildir): demir eksikliği anemisi, serum D vitamini, kolelitiazis, kolesistit.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onay Bilgileri

Bu tez çalışması 24 Temmuz 2020 tarihinde KAEK 2020/325 karar numarası ile Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (OMÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak tamamlanmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

01/08/2020 ve 31/01/2021 yılları arasında OMÜTF, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan bebeklerde rastgele olarak topuk kanından hastalık ve hastalığın tanısallık önemi hakkında bilgilendirilen ve tetkik yaptırmayı kabul eden hastalarda (ebeveynlerden yazılı imza ve onam formu alınarak) DBS' den tandem kütle spektrometresi yöntemiyle β -glukoserebrosidaz ve Chitotriosidase enzim düzeyleri çalışıldı. Düşük veya sınırdaki değerler olup ileri incelemeyi kabul eden hastalar için yazılı aile onam alınarak, genetik mutasyon analizi çalışıldı. Mutasyon pozitifliği saptanan hastaların aile bireylerinde de enzimatik ve moleküler tetkikler çalışıldı. Çalışmada hastaların doğum haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, enzim düzeyleri ve genetik mutasyon sonuçları istatistiksel anlamlılık açısından karşılaştırıldı. Genetik mutasyon saptanan bebekler ve aile taramasında mutasyon saptanan bireyler çocuk metabolizma poliklinik takibine alındı.

3.3. Materyal metod

01/08/2020 ve 31/01/2021 tarihleri arasında OMÜTF Yenidoğan Yoğun Bakım kliniğinde yatırılmış olup, ailelerine çalışmamız anlatılarak çalışmaya katılmayı kabul eden 107 hastada DBS örneklerinde GH için enzimatik tarama yapıldı. Çalışma öncesi OMÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onam alındı (Etik kurul onam No: 2020/325). Enzim tayini laboratuvar test ücretleri için Sanofi Genzyme Firmasından destek alındı. Enzimatik ve moleküler taramalar Düzen Laboratuvarı'nda yapıldı. Enzimatik tanı yöntemi için alınan venöz kanın damlatılması ile elde edilen DBS'den Tandem Kütle spektrometre yolu ile çalışma yapıldı. Kan örnekleri yaşamın üçüncü gününden sonra filtre kağıdına alındı ve oda sıcaklığında en az 4 saat kurutularak bekletildi. Filtre kağıdı plastik bir torbada laboratuara posta ile ulaştırıldı.

Lökositlerdeki GBA aktivitesi yapay bir florojenik substrat 4-metil-umbelliferil- β -D-glukopiranozid ile ölçüldü. Lökosit taze heparinize kandan izole edildi. 5 mmol l-1'lik bir nihai konsantrasyon elde etmek için substrat 0,2 mol l-1 sitrat-fosfat tamponuna (%0,3 sodyum taurokolat ve %0,15 Triton-X 100 içeren pH 5,8) eklendi. 20 μ l substrat ve 10 μ l homojenat karışımı 37 C'de 2 saat inkübe edildi. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için 200 μ l glisin-karbonat tamponu (0.17 mol l-1, pH 10.5) eklendi. Floresans ölçüldü (eksitasyon 355 nm, emisyon 460 nm) ve GBA aktivitesi mg protein başına nmol h-1 olarak ifade edildi. Enzimatik aktivite, saatte bir litre kan başına 4-MU hidrolize substratın mikromolleri olarak ifade edildi. Şüpheli sonuçlar iki kopya halinde tekrar test edildi. Pozitif vakalar, lökositlerdeki GBA aktivitesi ve GBA gen analizi ile doğrulandı.

Moleküler tarama için, lökosit β -GBA düzeyi düşük ve sınırda olan (≤ 1 nmol/mg/saat) hastalarda NGS (Illumina® NextSeq™ 550Dx) kullanılarak GBA gen mutasyonu analizi yapıldı. GBA genini onun psödo genlerinden ayırt etmek için spesifik PCR primerleri kullanıldı.

3.4. İstatistiksel yöntem

Elde edilen veriler verilerin analizi için IBM SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. İlk olarak veri setine ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Daha sonra karşılaştırma testlerinden hangi testin kullanılacağını belirlemek için Shapiro Wilk normallik testleri uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren iki kategorili değişkenler için bağımsız iki örneklem t testi kullanılmıştır. Bu çalışmada I. tip hata (α) %5 olarak alınmıştır. Testin gücü ($1-\beta$) %95 olarak belirlenmiş ve bu bilgiler doğrultusunda çalışma için gerekli olan örneklem sayısının (n) 66 kişi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hasta sayısı 107 olup, 60 kız (%43,9), 47 erkek (%56,1) bebekten oluşmaktaydı. İlk olarak hastalardan rastlantısal olarak alınan GBA enzim düzeylerine bakıldı. Çalışma grubunda bir diğer enzim olan ve Gaucher hastalığı ile yakından ilişkili olabileceği düşünülen, özellikle erişkin hastalar için $\mu\text{mol/L.saat}$, DBS kağıdında bakılan referans değer ise $<290 \mu\text{mol/L.saat}$ olarak gösterilen bir biobelirteç olarak kullanılan Chitotriosidase (CT) enzimi çalışıldı. Bu enzim için referans aralık direkt venöz kan örneklemede $<200 \mu\text{mol/L.saat}$ kabul edilmiştir (**Tablo 23 A/B**). Hastaların GBA enzim düzeylerinin ortalaması $7,16 \pm 4,21$ birim elde edilmiştir. Hastaların CT enzim düzeylerinin ortalaması $63,94 \pm 41,77$ olarak bulunmuştur.

Tablo 23. Beta-glukozidaz ve CT enzim düzeyi ve hasta sayısı (A/B)

A. Beta Glukozidaz enzim düzeyi

	n	Ortalama	SS
Beta-glukozidaz enzim düzeyi	107	7,16	4,21

B. Chitotriosidase enzim düzeyi ve hasta sayısı

	n	Ortalama	SS
Chitotriosidase enzim aktivitesi	107	63,94	41,77

- GBA düzey birimi: $>1 \text{ nmol/ml/saat}$
- CT düzey birimi $<290 \mu\text{mol/L.saat}$

GBA ve CT enzim düzeylerinin cinsiyete ve yaşa göre dağılım farklılığının görülebilmesi için hastalar cinsiyete göre gruplandırıldı ve ortalama doğum haftası bakıldı (**Tablo 24**). Erkek bebeklerin yaş ortalaması $35,63 \pm 3,74$ hafta iken kız bebeklerin yaşlarının ortalaması $35,87 \pm 3,79$ hafta olarak bulundu.

Tablo 24. Cinsiyete göre yaşların tanımlayıcı istatistikler

	n	Ortalama	SS
Erkek	46	35,63	3,74
Kız	61	35,87	3,79

Hastalar doğum haftalarına göre belirlediğimiz aralıkla gestasyon yaşının enzim maturasyonunda önemli olabileceği düşünülerek hasta gestasyonal yaş dağılımı da kaydedildi. Gestasyonal yaş dağılımına göre çalışma grubumuzun dağılımı için hastalar doğum haftasına göre 3 farklı grupta incelenerek sınıflandırıldı. Doğum haftası >37 hafta, $\geq 30-36$ hafta ve ≤ 29 hafta aralığında olmak üzere ayrıldı. Ortalama doğum haftası hesaplandı (**Tablo 25**). Doğum haftası ortalaması 35,77 olarak bulundu.

Tablo 25. Doğum haftası aralığına göre hasta dağılımı

	$\geq 37\text{wk}$	$\geq 30-36+6\text{ wk}$	$\leq 29\text{wk}$	Ortalama doğum haftası
Doğum haftası	n= 56 (%52,33)	n=42 (%39,25)	n=9 (%8,42)	35,77

Her iki enzim için doğum haftası grupları üzere enzim düzeylerinin karşılaştırılması yapıldı (**Tablo 26, 27**).

Bu verilere göre GBA enzimi için ≤ 29 hafta doğan bebeklerin Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin ortalaması $8,64 \pm 8,87$; 30-36 hafta arası doğan bebeklerin enzim ortalaması $7,15 \pm 4,17$ ve ≥ 37 hafta doğan bebeklerin ortalaması $6,93 \pm 3,06$ olarak elde edilmiş olup, aralarındaki bu farkın önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Bununla birlikte, %10 anlamlılık seviyesinde ortalamalar arasındaki bu farkın önemli olduğu söylenebilir ($p < 0,10$).

Tablo 26. Doğum haftasına göre hastaların Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	P-değeri
≤ 29 hafta	9	8,64	8,87	0,939
30-36 hafta	42	7,15	4,17	
≥ 37 hafta	56	6,93	3,06	

CT enziminin doğum haftasına göre değerlendirilmesine bakıldığı zaman, ≤ 29 hafta doğan bebeklerin chitotriosidase enzim düzeylerinin ortalaması $86,05 \pm 71,55$; 30-36 hafta arası doğan bebeklerin ortalaması $53,81 \pm 33,78$ ve ≥ 37 hafta ve üzeri doğan bebeklerin ortalaması $67,98 \pm 39,89$ olarak bulundu. Aralarındaki bu farkın önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Bununla birlikte, %10 anlamlılık seviyesinde ortalamalar arasındaki bu farkın önemli olduğu söylenebilir ($p < 0,10$).

Tablo 27. Doğum haftasına göre hastaların chitotriosidase enzim değerlerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	P-değeri
≤29 hafta	9	86,05	71,55	0,062
30-36 hafta arası	42	53,81	33,78	
≥37 hafta	56	67,98	39,89	

Her iki cinsiyet için enzim düzeylerinin ortalaması ve karşılaştırılması yapıldı (**Tablo 28, 29**). Erkek hastaların GBA enzim düzeylerinin ortalaması $7,43 \pm 4,57$ ve kız hastaların Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin ortalaması $6,96 \pm 3,94$ olarak elde edilmiş olup aralarındaki bu farkın önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Erkek hastaların CT enzim düzeylerinin ortalaması $63,24 \pm 44,19$ ve kız hastaların CT enzim düzeylerinin ortalaması $64,46 \pm 40,20$ olarak elde edilmiş olup, aralarındaki bu farkın önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 28. Cinsiyete göre hastaların GBA enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	P-değeri
Erkek	46	7,43	4,57	0,760
Kız	61	6,96	3,94	

Tablo 29. Cinsiyete göre hastaların chitotriosidase enzim değerlerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	P-değeri
Erkek	46	63,24	44,19	0,816
Kız	61	64,46	40,20	

Çalışmaya alınan bebeklerin doğum şekilleri değerlendirildi (**Tablo 30**). Çalışmaya dahil edilen bebeklerin doğum şekline bakıldığı zaman normal spontan vajinal yolla gerçekleştirilen ve sezeryan (C/S) ameliyat yolu ile gerçekleştirilen doğum verileri değerlendirildi. Çalışmanın yürütüldüğü zaman diliminde gerçekleşen doğum sayısının ve hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan bebeklerin doğum şekilleri uygun olarak **Tablo 30** ve **Tablo 31** 'de özetlendi.

Tablo 30. Yenidoğan YB’de çalışma hastaları bebekler için doğum şekli

Doğum Şekli	C/S	Normal Doğum
Sayı/Yüzde	n=100 (%93,45)	n=7 (%6,55)

Tablo 31. 2020 Ağustos ve 2021 Ocak ayları arasında OMÜ Tıp Fakültesinde Gerçekleştirilen Doğum Sayısı, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde olan Yatış sayısı ve Doğum Şeklinin istatistiği

	Kadın Doğum ve hastalıkları tarafından gerçekleştirilen doğum sayısı	Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesine yatış sayısı	Doğum Şekli	
			C/S	Normal Doğum
n	n=800	n=497 (%62,12)	n=785 (%98,13)	n=15 (%1,87)

Yaptığımız çalışmada enzim normalleri için çalışılan laboratuvar referans aralıkları baz alınarak değerlendirildi. Bu referans aralığına göre Beta-Glukozidaz enzim aktivitesi direk periferik kan lökositlerinde $>1,0$ nmol/mg.saat, DBS örneğinde ise $>1,9$ nmol/mL/saat olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda daha fazla hasta değerlendirile bilmek ve taranan hasta sayısı yükseltmek için enzim düzeyi <5 nmol/ml/saat olan hastalar (29 hasta) çalışmaya dâhil edildi. Karşılaştırma için daha önce ülkemizde yapılan çalışma verileri kullanıldı. Hastalar enzim düzeylerine göre düşük, orta ve normal olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu verilere dayanarak Beta Glukozidaz enzim düzeyi çalışılan hastaların geriye dönük incelemesi yapılarak istatistiksel veriler elde edildi. Çalışmaya dâhil edilen 14 hastanın (%13,09) Beta-glukozidaz enzim düzeyi >10 nmol/ml/saat olarak hesaplandı. Seksen (80) hastanın (%74,76) Beta-glukozidaz enzim düzeyi 4,2-10 nmol/ml/saat, geri kalan 13 hastanın (%12,15) Beta-glukozidaz enzim düzeyi $<4,2$ nmol/ml/saat olarak hesaplandı. Toplam 93 hastanın (%86,91) Beta-glukozidaz enzim düzeyinin <10 nmol/ml/saat olduğu görüldü. **Tablo 32**’da enzim düzeylerine göre hasta sayısı, yüzde ve ortalama enzim aktiviteleri gösterilmiştir.

Tablo 32. Beta-Glukozidaz enzim düzeyine göre hastaların dağılımı sayı ve yüzdesi, ortalama enzim aktivitesi

	n %	Ortalama Enzim aktivitesi	SS	P-değeri
Düşük (<4,2 nmol/ml/saat)	13(%12,15)	2,90	1,01	0,000
Orta (4,2-10 nmol/ml/saat)	80(%74,76)	6,42	1,51	
Normal (>10 nmol/ml/saat)	14(%13,09)	15,36	6,01	

Düşük enzim düzeyli hastaların enzim düzeyinin ortalaması $2,90 \pm 1,01$; orta enzim düzeyli hastaların enzim düzey ortalaması $6,42 \pm 1,51$ ve normal enzim düzeyli hastaların enzim düzey ortalaması $15,36 \pm 6,01$ olarak elde edilmiş olup, aralarındaki bu farkın önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Düşük –orta, düşük normal ve orta – normal değerler arasında ikili karşılaştırma testleri yapılmış tüm iki karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılığın olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p < 0,05$). Bu karşılaştırma sonuçları Tablo 33’de sunulmuştur.

Tablo 33. Beta-glukozidaz enzim düzeyinin ikili karşılaştırma sonuçları

İkili karşılaştırma (Sanal tolerans)	P-değeri
Düşük – Orta	0,000*
Düşük – Normal	0,000*
Orta – Normal	0,000*

Enzim düzeyi düşük olarak belirlediğimiz (<5 nmol/ml/saat olan) 29 hasta (% 27,10) için ortalama enzim düzeyi hesaplandı. **Tablo 34**’de özetlendi.

Tablo 34. Enzim düzeyini düşük olarak belirlediğimiz aralıkta hasta sayısı, yüzdesi ortalama GBA düzeyi

	n	Yüzde	Ortalama Enzim düzeyi
<5 nmol/ml/saat	29	27,10	3,83

Enzim düzeyini düşük olarak belirlediğimiz aralıkta hastaların GBA ortalaması 3,83 olarak elde edilmiştir.

Daha sonra CT enziminin GBA enzim aktivitesine göre ayırdığımız gruplarda (düşük, orta ve normal) dağılımını inceledik. (**Tablo 35**). Belirlenen gruplar üzere GBA ve CT enzimleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Düşük enzim düzeyli hastaların CT ortalaması $52,70 \pm 9,61$; orta enzim düzeyli hastaların CT ortalaması $60,85 \pm 4,08$ ve normal enzim düzeyli hastaların CT ortalaması $92,02 \pm 16,82$ olarak elde edilmiş olup, aralarındaki bu farkın önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 35. GBA düzeylerine göre hastaların CT enzim aktivitelerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	P-değeri
Düşük (<4,2 nmol/ml/saat)	13	52,70	9,61	0,083
Orta (4,2-10nmol/ml/saat)	80	60,85	4,08	
Normal (> 10nmol/ml/saat)	14	92,02	16,82	

Yirmi dokuz hasta için tanısal olarak genetik incelenme planlandı. Çalışmaya alınması planlanan 29 hastanın 11 tanesi (%37,93) aile onam ve rızası ile genetik incelemeye alındı. İki hasta (%6,89) enzim düzeyi sonuçlanmadığı ve bu süreçte vefat ettiği için genetik inceleme yapılamadı. Geri kalan 17 hasta (% 57,63) ise ileri inceleme için onam vermediği için genetik çalışma yapılamamıştır. Genetik tetkikleri yapılan 11 hastadan üçünde (%27.27) Gaucher veri tabanına kayıtlı klinik anlamlı veya klinik önemi belli olmayan mutasyon saptanmıştır. Toplam üç hastanın ikisinde (%66,66) klinik ve mutasyon olarak anlamlı 1 hastada (%33,33) ise Clinvar veri tabanında yer almayan ve aminoasit değişimine neden olan, klinik önemi bilinmeyen, HGMD veri tabanında hastalıkla ilişkisi tanımlanmayan mutasyon saptanmıştır. **Tablo 36**'da özetlenmiştir.

Tablo 36. Enzim düzeyi düşük saptanan hastaların mutasyon analiz sonuçları*

Enzim düzeyi düşük hastalar < 5nmol/ml/saat	Mutasyon var n (%)	Mutasyon yok n (%)	Vefat sebebiyle mutasyon çalışılmayan n (%)	Aile tarafından ileri inceleme istenmeyen
n=29	n=3 (%10,34)	n=8 (%27,58)*	n=2 (%6,89)	n=16 (%55,17)

*İki hasta NPA/B olduğu için tablo Gaucher açısından baz alınmıştır

Hastalarda sonuçlanan genetik mutasyonların görülme sıklığı ClinVar veri tabanından alınan bilgilerle özetlendi (**Tablo 37**).

Tablo 37. Çalışmaya alınan olgularda hastalığa neden olan mutasyonların özeti*

MUTASYONLAR	GENETİK ID	KLİNİK ETKİ
c.374C>A (p.T125K) Heterozigot	Alel kimliği:526918 Varyant türü:tek nükleotid varyantı Sitogenetik konum:12q24.11 Protein değişimi: p.T125K Genomik konum: 12:110913124 (GRCh38) UCSC 12:111350928 8GRCh37) UCSC	Ailesel hipertrofik Kardiyomiyopati
c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot	Alel kimliği:19327 Varyant türü:tek nükleotid varyantı Sitogenetik konum:1q22 Protein değişimi: L483P, L396P, L434P Genomik konum: 1:155235252 (GRCh38) GRCh38 UCSC 1:155205043 (GRCh37) GRCh37 UCSC	Geç başlangıçlı Parkinson Gaucher Tip I, II, III Perinatal letal Gaucher Demans
c.1223C>T (rs75548401) (p.T408M) Heterozigot	Alel kimliği: 99354 Varyant türü: tek nükleotid varyantı Sitogenetik konum: 1q22 Protein değişimi: T408M, T359M, T321M Genomik konum: 1:155236246 (GRCh38) UCSC 1:155206037 (GRCh37) UCSC	Çoğunlukla benign Geç başlangıçlı Parkinson Nadiren Perinatal Letal Gaucher

*ClinVar

Mutasyon pozitifliği saptanan bebeklerde, GBA enzim düzeyi ve mutasyon açısından ilişki incelendiğine, mutasyon pozitif hastaların Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin ortalaması $2,36 \pm 0,20$ ve negatif olan hastaların Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin ortalaması $7,30 \pm 4,19$ olarak bulundu. Aralarındaki bu farkın önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (**Tablo 38**).

Tablo 38. Mutasyon durumuna göre hastaların Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	P-değeri
Pozitif	3	2,36	0,20	0,001*
Negatif	104*	7,30	4,19	

Genetik incelemeye aldığımız hastalar için (13 hasta) GBA enzimi ile mutasyon durumu arasındaki ilişkinin incelemesi sonucunda hastaların mutasyon durumu ile Beta-glukozidaz enzim düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$) (**Tablo 39**).

*onam vermeyen ve cut off değeri üzerindeki hastalar negatif olarak kabul edilmiştir

Tablo 39. Mutasyon durumu ile hastaların GBAenzim düzeyleri arasındaki ilişki

		Beta-glukozidaz enzim düzeyleri			P-değeri
		<4.2	4.3-10 arası	>10	
Mutasyon durumu	Pozitif	3 % 100,0	0 % 0,0	0 % 0,0	0,001*
	Negatif	10 % 9,6	80 % 76,9	14 % 13,5	

GBA ve CT enzimleri arasında çalışma grubumuzda çeşitli değerlendirmeler yapılarak mutasyon pozitifliği, her iki enzim arasındaki ilişki genel ve mutasyon pozitifliği saptanan hastalar arasından istatistiksel veriler incelenmiştir (**Tablo 40, 41, 42**). Mutasyon pozitif hastaların chitotriosidase enzim düzeylerinin ortalaması $45,33\pm 28,70$ ve negatif olan hastaların chitotriosidase enzim düzeylerinin ortalaması $64,47\pm 42,06$ olarak elde edilmiş olup aralarındaki bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 40. Mutasyon durumuna göre hastaların CT enzim değerlerinin karşılaştırılması (genel)

	n	Ortalama	SS	P-değeri
Pozitif	3	45,33	28,70	0,441
Negatif	104	64,47	42,06	

Çalışma grubunda GBA düzeyi <5 nmol/ml/saat olan hastalarda GBA ile CT enzimi arasındaki ilişkiye bakıldı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ilişki-0,208 olup negatif zayıf düzey bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Bakınız **Tablo 41**).

Tablo 41. GBA<5 olan hastalarda GBA ile chitotriosidase enzimi arasında ilişki

	CHİTOTRIOSIDASE
GBA (<5 nmol/ml/saat)	-0,208
3,83±1,09	43,19±28,76

GBA düzeyi düşük olup mutasyon saptanmayan 8 hastanın CHT enzimi arasındaki ilişki 0,288 olup pozitif zayıf düzey bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (**Tablo 42**).

Tablo 42. GBA düzeyi düşük olup genetik negatif 8 (sekiz) hastanın CT enzimi ile GBA düzeyleri arasındaki ilişki

	CHİTOTRIOSIDASE
GBA	0,288
3,63±1,54	34,47±12,29

Mutasyon pozitifliği ve GBA düzeyi düşük gelen hastalar için CT, GBA ve genetik ilişkisinin incelenmesi sonucunda bu hastalarda GBA ile CT enzimi arasındaki ilişki 0,476 olup, pozitif orta düzey bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (**Tablo 43**).

Tablo 43. Mutasyon pozitif ve GBA düzeyi düşük hastalarda GBA ile CT enzimi arasında ilişki

	CHİTOTRIOSIDASE (<290µmol/mL. saat)
GBA (>1.3 nmol/ml/saat)	0,476
2,90±0,88	67,03±19,49

Sekonder organ hastalıklarına bağlı enzim düzey değişikliği olma ihtimaline karşı çalışma grubumuz için (29 hasta) rutin karaciğer fonksiyonları ve tam kan sayımı değerlendirmelerini enzim düzeyleri düşüklüğü varlığına göre gruplayıp, istatistiksel olarak karşılaştırdık. Tablo 26’da enzim düşüklükleri ile rutin laboratuvar verilerine göre dağılım gösterilmiştir. Bu verilere göre istatistiksel anlamlılık gösteren bir veriye rastlanmamıştır (**Tablo 44**).

Tablo 44. Çalışma grubu biyokimya ve hematolojik laboratuvar değerleri dağılımı

	n	Ortalama	SS
ALT (U/L)	29	22,60	26,70
AST (U/L)	29	62,93	53,72
Total Bilirubin 0.0-1.2	29	4,62	4,00
Direk Bilirubin 0.0-0.3	29	0,42	0,31
GGT (U/L) 0.0-40	29	46,81	27,65
Alb (gr/dl) 3.5-5.5	29	3,26	0,48
INR 0.85-1.15	29	1,08	0,12
Hb (gr/dl) 13.5-16.9	29	14,70	3,55
WBC (hc/ml) 3.91-10.9	29	10,55	5,04
Plt (hc/ml) 166-308	29	261,65	105,97

Hastaların ALT değerinin ortalaması $22,60 \pm 26,70$, AST değerlerinin ortalaması $62,93 \pm 53,72$, Total bilirubin değerlerinin ortalaması $4,62 \pm 4,00$, Direk bilirubin değerlerinin ortalaması $0,42 \pm 0,31$, GGT değerlerinin ortalaması $46,81 \pm 27,65$, Albumin değerlerinin ortalaması $3,26 \pm 0,48$, INR değerlerinin ortalaması $1,08 \pm 0,12$, Hb değerlerinin ortalaması $14,70 \pm 3,55$, WBC değerlerinin ortalaması $10,55 \pm 5,04$, PLT değerlerinin ortalaması $261,65 \pm 105,97$ olarak elde edilmiştir.

Yine yukarıda belirtilen verilere dayanarak enzim düzeyi düşük gelen ve genetik inceleme yapılan hastalarda (11 hasta) mutasyon sonucuna göre (pozitiflik veya negatiflik) laboratuvar verilerini **Tablo 45**'de karşılaştırdık.

Tablo 45. Enzim düzeyi düşük gelen, mutasyon sonucuna göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Mutasyon	n	Ortalama	SS	P-değeri
ALT (U/L)	Pozitif	3	18,73	5,83	0,869
	Negatif	8	20,30	15,18	
AST (U/L)	Pozitif	3	40,93	24,26	0,526
	Negatif	8	33,15	14,91	
Total Bilirubin 0.0-1.2	Pozitif	3	2,53	2,65	0,612
	Negatif	8	4,00	4,48	
Direk Bilirubin 0.0-0.3	Pozitif	3	0,52	0,48	0,883
	Negatif	8	0,55	0,30	
GGT (U/L) 0.0-40	Pozitif	3	87,20	57,98	0,444
	Negatif	8	55,50	15,51	
Alb (gr/dl) 3.5-5.5	Pozitif	3	3,70	0,30	0,354
	Negatif	8	3,38	0,51	
INR 0.85-1.15	Pozitif	3	0,99	0,03	0,065
	Negatif	8	1,10	0,13	
Hb (gr/dl) 13.5-16.9	Pozitif	3	11,06	2,56	0,765
	Negatif	8	11,52	2,07	
WBC (hc/ml) 3.91-10.9	Pozitif	3	9,87	3,69	0,575
	Negatif	8	11,16	3,15	
Plt (hc/ml) 166-308	Pozitif	3	414,00	60,80	0,193
	Negatif	8	296,75	135,79	

Pozitif mutasyonlu hastaların ALT değerinin ortalaması $18,73 \pm 5,83$ ve negatif mutasyonlu hastaların ALT değerlerinin ortalaması $20,30 \pm 15,18$ olarak elde edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Pozitif mutasyonlu hastaların AST değerinin ortalaması $40,93 \pm 24,26$ ve negatif mutasyonlu hastaların ast değerlerinin ortalaması $33,15 \pm 14,91$ olarak elde edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Pozitif mutasyonlu hastaların Total bilirubin değerinin ortalaması $2,53 \pm 2,65$ ve negatif mutasyonlu hastaların Total bilirubin değerlerinin ortalaması $4,00 \pm 4,48$ olarak elde edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Pozitif mutasyonlu hastaların direk bilirubin değerinin ortalaması $0,52 \pm 0,48$ ve negatif mutasyonlu hastaların direk bilirubin değerlerinin ortalaması $0,55 \pm 0,30$ olarak elde edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Pozitif mutasyonlu hastaların GGT değerinin ortalaması $87,20 \pm 57,98$ ve negatif mutasyonlu hastaların GGT değerlerinin ortalaması $55,50 \pm 15,51$ olarak elde edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Pozitif mutasyonlu hastaların Albümin değerinin ortalaması $3,70 \pm 0,30$ ve negatif mutasyonlu hastaların alt değerlerinin ortalaması $3,38 \pm 0,51$ olarak elde edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Pozitif mutasyonlu hastaların INR değerinin ortalaması $0,99 \pm 0,03$ ve negatif mutasyonlu hastaların INR değerlerinin ortalaması $1,10 \pm 0,13$ olarak elde edilmiş olup, bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Bununla birlikte, %95 güven seviyesinde bu farkın anlamlı bulunmamasına rağmen %90 güven seviyesinde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir ($p = 0,065 < 0,10$).

Pozitif mutasyonlu hastaların hemoglobin değerinin ortalaması $11,06 \pm 2,56$ ve negatif mutasyonlu hastaların Hb değerlerinin ortalaması $11,52 \pm 2,07$ olarak elde edilmiş olup, bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Pozitif mutasyonlu hastaların WBC değerinin ortalaması $9,87 \pm 3,69$ ve negatif mutasyonlu hastaların WBC değerlerinin ortalaması $11,16 \pm 3,15$ olarak elde edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Mutasyon sonucu ile laboratuvar parametreleri arasında belirgin özellikli ilişki bulunamamıştır.

Pozitif mutasyonlu hastaların PLT değerinin ortalaması $414 \pm 60,80$ ve negatif mutasyonlu hastaların PLT değerlerinin ortalaması $296,75 \pm 135,79$ olarak elde edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Enzim düzeyleri ve mutasyon arasındaki ilişki açısından bebeklerin ebeveynlerinde akrabalık durumları karşılaştırıldı (**Tablo 46, 47**).

Tablo 46. Akrabalık durumu ile Beta enzim düzeyi arasındaki ilişki

		Akrabalık durumu		P-değeri
		Var	Yok	
Beta	Düşük	6 (%46,2)	7 (%53,8)	0,079
	Orta	16 (%20,0)	64 (%80,0)	
	Yüksek	2 (%14,3)	12 (%85,7)	

Akrabalık durumu ile Beta-glukozidaz enzim düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar yukarıdaki tabloda verilmiştir. Hastaların akrabalık durumu ile Beta-glukozidaz enzim düzeyleri arasında %5 anlam düzeyinde bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p>0,05$). Ancak %10 anlam düzeyine akrabalık durumu ile Beta-glukozidaz enzim düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu söylenebilir.

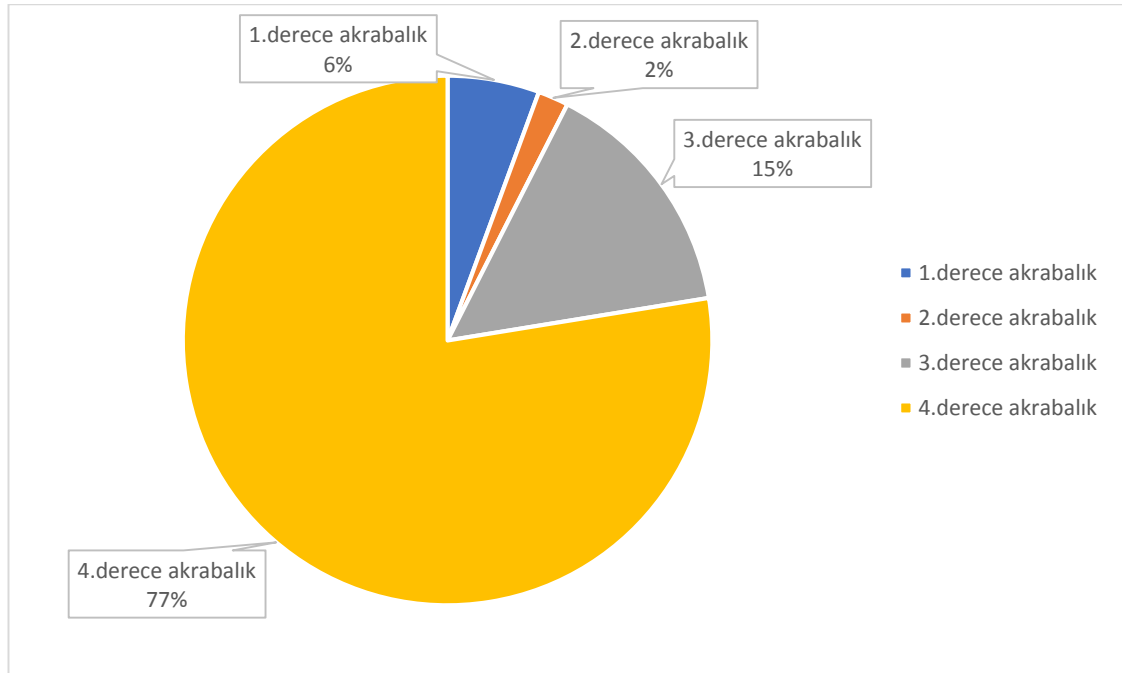
Tablo 47. Akrabalık durumu ile CT enzim düzeyi arasındaki ilişki

	n	Ortalama	Ortanca	SS	Min	Mak	P-değeri
Var	24	57,69	57,80	37,72	13,20	148,20	0,364
Yok	83	65,75	53,90	42,91	18,60	232,50	

Akrabalığı olanların chitotriosidase enzim düzeylerinin ortalaması $57,69\pm37,72$ ve akrabalığı olmayan hastaların chitotriosidase enzim düzeylerinin ortalaması $65,75\pm42,91$ olarak elde edilmiş olup aralarındaki bu farkın önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Hastaların akrabalık dereceleri bakıldığı zaman birinci dereceden akrabalık sayısı 6, İkinci dereceden akrabalık sayısı 2, Üçüncü dereceden akrabalık sayısı 16, akraba olmayan evlilik sayısı 83 olarak görüldü (**Tablo 48**).

Tablo 48. Hastaların akrabalık dağılımı



Gaucher açısından anlamlı veya anlamsız (heterozigot veya ClinVar veri tabanında belirsiz) mutasyon saptanan hastaların mutasyon tiplendirmesi elde edilen verilere göre özetlendi. Genetik çalışma yapılan ve ileri inceleme kabul eden hasta yakınları (anne, baba, kardeş ve birinci dereceden akrabalar) için enzimatik ve genetik mutasyon analizi yapılarak soyağacı yapıldı. Hastalar çocuk metabolizma polikliniğinde takibe alındı. Üç farklı hastada 3 farklı mutasyon olduğu görüldü ve bunlar özetlendi (**Tablo 49**). Hastalar gizlilik hakları korunarak A, B ve C hastası olarak sınıflandırıldı.

Tablo 49. Hastaların Genetik Mutasyon sonuçları ve klinik etkisi

Hasta adı	Genetik Mutasyon tipi	İncelenen bölgeler	Mutasyonun klinik etkisi	Genetik Dosya numarası
A hastası	c.374C>A (p.T125K) Heterozigot	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	Kodlayan dizinin 374. pozisyonunda sitozin nükleotidi adenine dönüşmüştür. Bu değişim proteinin 125. pozisyonunda treonin yerine lizin aminoasidinin girmesine yol açmıştır. Clinvar veritabanında yer almayan bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. HGMD veritabanında bu mutasyonun hastalıkla ilişkisi tanımlanmamaktadır	IMG-3325-21
B hastası	c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	HGMD veri tabanında Gaucher hastalığına sebep olan mutasyon (Gaucher disease) olarak tanımlanmıştır. Bu sonuç, Gaucher hastalığı için taşıyıcı olarak değerlendirilmiştir	IMG-4568-21
C hastası	c.1223C>T (rs75548401) (p.T408M) Heterozigot	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	HGMD veri tabanında Gaucher hastalığı ile ilişkili mutasyon (Gaucher disease?) olarak tanımlanmıştır. Bu sonuç, Gaucher taşıyıcılığı ile uyumludur	IMG-3941-21

Çalışmamızda Genetik sonucu pozitif olup, aile taraması yapılamayan (enzimatik ve genetik olarak) hasta çalışmadan çıkarılmıştır.

Diğer iki hasta için ebeveynler, kardeşler ve birinci dereceden akrabalar için hastalarımıza yapılan enzim ve genetik çalışma yapıldı ve özetlendi (Bakınız **Tablo 50, 52**).

Tablo 50. Aile bireylerinin incelemesi (A hastası)

Hasta Yakını	Yaş ve cinsiyet	Beta Glukozidaz Enzim Düzeyi aktivitesi nmol/ml/sa	Genetik Mutasyon tipi	İncelenen bölgeler	Mutasyonun klinik etkisi	Genetik Dosya numarası
Anne	26 yaş kadın	1,8	c.374C>A (p.T125K) Heterozigot olarak saptanmıştır	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	HGMD veritabanında bu mutasyonun hastalıkla ilişkisi tanımlanmamaktadır. Muhtemelen zararlı **	IMG-4015-21
Baba	27 yaş erkek	1,5	Saptanmadı	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	-----	IMG-4013-21
Kız kardeş	3 yaş kadın	3,8	Saptanmadı	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	-----	IMG-4012-21
Anne Dede	60 yaş erkek	1,9	Saptanmadı	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	-----	IMG-4577-21
Anne anne	58 yaş kadın	1	c.374C>A (p.T125K) Heterozigot	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	HGMD veritabanında bu mutasyonun hastalıkla ilişkisi tanımlanmamaktadır. r**2	IMG-4578-21
Dayı	23 yaş Erkek	2,2	Saptanmadı	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	-----	IMG-4579-21
Dayı	36 yaş erkek	2,8	Saptanmadı	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	-----	IMG-4662-21
Dayı	32 yaş erkek	2,8	Saptanmadı	GBA geni Ekzon 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11	-----	IMG-4663-21

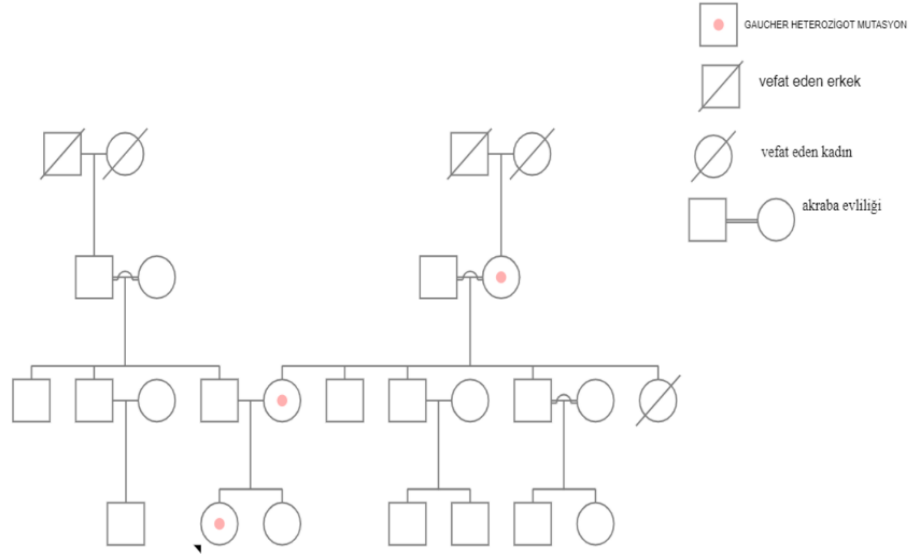
**Annenin Genetik sonucu pozitif geldiği için anne anne ve annenin babası (dede) genetik ve enzimatik incelemeye alındı

**1 Kodlayan dizinin 374. pozisyonunda sitozin nükleotidi adenine dönüşmüştür. Bu değişim proteinin 125. pozisyonunda treonin yerine lizin aminoasidinin girmesine yol açmıştır. Clinvar veritabanında yer almayan bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir

**2: Kodlayan dizinin 374. pozisyonunda sitozin nükleotidi adenine dönüşmüştür. Bu değişim proteinin 125. pozisyonunda treonin yerine lizin aminoasidinin girmesine yol açmıştır. Clinvar veritabanında yer almayan bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir

Bu hasta için soyağacı düzenlendi (**Tablo 51**).

Tablo 51. A hastası soyağacı



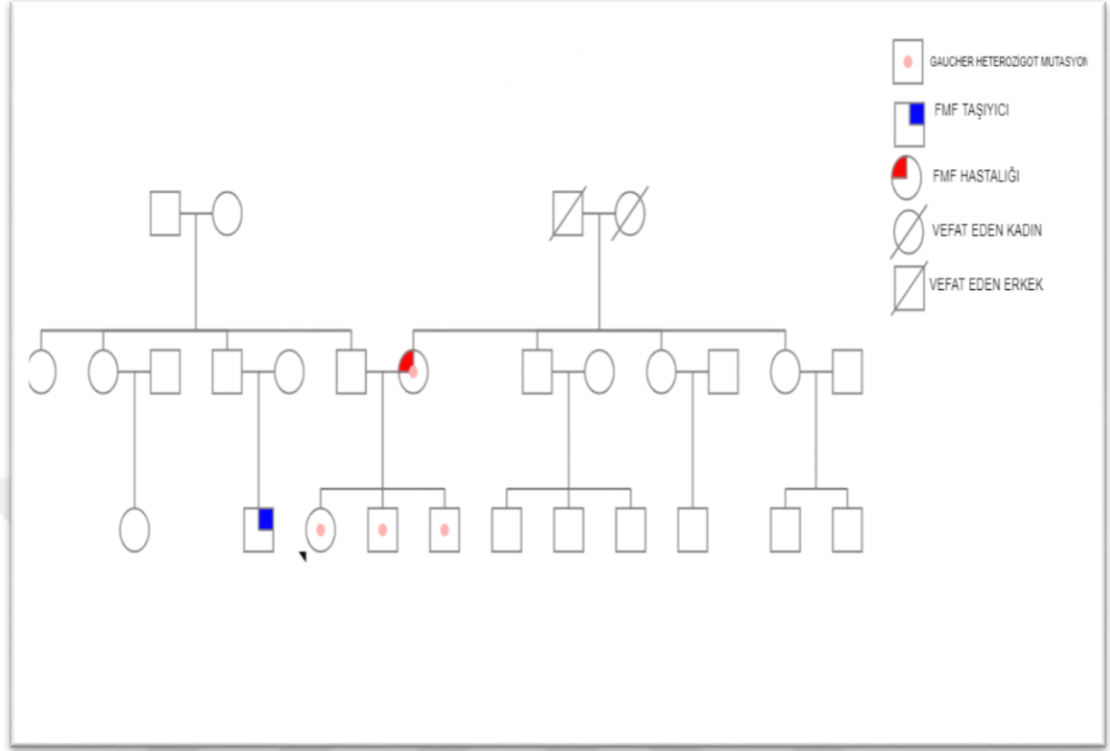
Tablo 52. B hastası aile incelemesi

Hasta Yakını	Yaş ve cinsiyet	Beta Glukozidaz Enzim Düzey aktivitesi	Genetik Mutasyon tipi	İncelenen bölgeler	Mutasyonun klinik etkisi	Genetik Dosya numarası
Anne	27yaş, kadın	2,4 nmol/ml/saat	c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot	GBA geni Ekzon 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ,11	Gaucher hastalığı için taşıyıcı	IMG-4568-21
Erkek kardeş	3yaş, erkek	2.90 nmol/mL/saat	c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot	GBA geni Ekzon 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ,11	Gaucher hastalığı için taşıyıcı	IMG-4564-21
Erkek kardeş	2 yaş, erkek	2.70 nmol/mL/saat	c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot	GBA geni Ekzon 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ,11	Gaucher hastalığı için taşıyıcı	IMG-4565-21
Baba	29yaş, erkek	Çalışmaya Sosyal sebeplerden dahil edilemedi	-----	-----	-----	-----

***Anneanne ve Annenin babası erken vefat ettikleri için bahsedilen bireylerde çalışma yapılamadı.

Bu hasta için soy ağacı düzenlendi (**Tablo 53**).

Tablo 53. B hastası soyağacı



A, B ve C hastalarının kendi içinde GBA, Mutasyon ve CT enzimi arasında ilişki değerlendirildi. GBA düzeyi düşük ve mutasyon pozitifliği olan hastalarda GBA ile CT enzimi arasındaki ilişki 0,476 olup pozitif orta düzey bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 54).

Tablo 54. GBA düzeyi düşük ve Gaucher açısından mutasyon saptanan 3 hastada GBA ve CT ilişkisi

	CHİTOTRIOSIDASE(<290µmol/mL.saat)
GBA (>1.3 nmol/ml/saat)	0,476
2,90±0,88	67,03±19,49

Aynı zamanda bu hastalar ile diğer sağlıklı bireylerin karşılaştırılması bakıldığında zaman zaman hastanın CT ortalamaları arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Bakınız **Tablo 55**).

Tablo 55. Mutasyon pozitif 3(üç) hastanın chitotriosidase enzimi ile geri kalan 104 hastanın CT enzim düzeylerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama	SS	P-değeri
Mutasyon negatif hasta	104	63,85	42,28	0,897
Mutasyon pozitif hasta	3	67,03	19,46	

GBA düzeyi düşük olup (bizim belirlediğimiz aralıkta) genetik çalışılan GBA <5 olan hastalarda GBA ile Chitotriosidase enzimi arasındaki ilişki-0,208 olup negatif zayıf düzey bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Bakınız **Tablo 56**).

Tablo 56. GBA<5 olan hastalarda GBA ile chitotriosidase enzimi arasında ilişki

	CHİTOTRIOSIDASE
GBA (<5 nmol/ml/saat)	-0,208
3,83±1,09	43,19±28,76

GBA düzeyi düşük olup genetik çalışılan ve genetik testi negatif olarak sonuçlanan 8 hastanın chitotriosidase enzimi ile GBA düzeyi arasındaki ilişki 0,288 olup pozitif zayıf düzey bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (**Tablo 57**).

Tablo 57. GBA düzeyi düşük olup genetik negatif sonuçlanan 8 hastanın CT enzimi ile GBA düzeyleri arasındaki ilişki

	CHİTOTRIOSIDASE
GBA	0,288
3,63±1,54	34,47±12,29

GBA enzim düzeyi düşük olup genetik incelemesinde iki hastanın (ikiz bebekler) enzim taramasında Beta-Glukozidaz enzimi aktivitesi ile birlikte, Sfingomyelinaz enzim aktivitesi de sınırda düşük geldiği için Gaucher genetik çalışılması sonrası (negatif olarak sonuçlanmıştır) Sfingomyelinaz enzim aktivitesinin düşüklüğü göz önünde bulundurularak tanı amaçlı klinik bulgu olmamasına rağmen SMPD1 gen analiz çalışması yapıldı. Hastaların yapılan genetik incelemesinde Gaucher genetik mutasyon saptanmadı. SMPD1 geni için her iki hastada p.V36A (c.107T>C) (rs1050228) mutasyonu heterozigot olarak saptandı. Bu mutasyonun ClinVar veri tabanından elde edilen genetik bilgilere göre kodlayan dizinin 107.pozisyonunda timin nükleotidi sitozine dönüşmüş olup, bu değişim proteinin 36.pozisyonunda valin

aminoasidi yerine alanin girmesi ile sonuçlanması ve ClinVar veri tabanında belirtilen *rs* numarası '*benign(benign) alel*' olarak kaydedilmiştir. İleriye yönelik veya mutasyona bağlı semptomların takibi açısından hastaların kliniği ile birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir. Hastalar için aynı zamanda Trombofili Paneli de tanısal amaçlı çalışıldı. Bu iki hasta için yapılan çalışmalar **Tablo 58** ve **59**'da özetlendi (D ve E hastası olarak)

Tablo 58. D hastası

Beta Glukozidaz enzim düzey aktivitesi	Gaucher Genetik mutasyon analizi	Sfingomyelinaz enzim düzey aktivitesi	SMPD1 genetik mutasyon
2,3 nmol/ml/saat	Mutasyon saptanmadı	12,5 nmol/mg/17saat	p.V36A (c.107T>C) (rs1050228)

Tablo 59. E hastası

Beta Glukozidaz enzim düzey aktivitesi	Gaucher Genetik mutasyon analizi	Sfingomyelinaz enzim düzey aktivitesi	SMPD1 genetik mutasyon
1,7 nmol/ml/saat	Mutasyon saptanmadı	12,9 nmol/mg/17saat	p.V36A (c.107T>C) (rs1050228)

***Sfingomyelinaz enzim düzey aktivitesi Referans aralık: >10 nmol/mg/17saat

Her iki hasta için Trombofili paneli çalışılmış, benzer sonuçlanmış ve özetlenmiştir (**Tablo 60**)

Tablo 60. Trombofili paneli

Analiz edilen Mutasyonlar	Sonuç
MTHFR C677T	Heterozigot
PAI-1 4G	Heterozigot
MTHFR A1298C	Wildtype
FAKTÖR XIII Val34Leu	Wildtype
FII Protrombin G20210A	Wildtype
FV G1691A (LEIDEN)	Wildtype

Bu hastalar için aile bireyleri ileri inceleme (anne, baba ve diğer aile bireyleri için) istemediği ve dış merkezde metabolizma olan klinikte takip edilmek istemeleri gerekçeleriyle takipten çıkarılmış olup, çalışma sonlandırılmıştır.

Aynı zamanda A ve B hastaları için düşük GBA düzeyleri ile CT enzim düzey ilişkisini araştırdık. Elde ettiğimiz verilerle B hastası için (anne ve baba akraba) Mutasyon pozitif olan hastaların GBA ile CT enzimi arasındaki ilişki 0,970 olup pozitif güçlü bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (**Tablo 61**). A hastası için aynı şekilde incelemeye baktığımız zaman GBA ile CT arasındaki ilişki-0,337 olup negatif zayıf bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (**Tablo 62**).

Tablo 61. GBA, CT ve genetik arasındaki ilişki (B hastası)

	CHİTOTRİOSİDASE REFERANS <200
GBA REFERANS <1	0,970
26,66±2,51	161,66±55,01

Tablo 62. GBA, CT ve genetik arasındaki ilişki (A hastası)

	CHİTOTRİOSİDASE REFERANS <200
GBA REFERANS <1	-0,337
2,40±0,78	46,21±58,05

5. TARTIŞMA

Gaucher hastalığı, sfingolipid metabolizmasıyla ilişkili olarak glukoserebrosidaz enzim eksikliği sonucu glukoserebrosid maddesinin retiküloendotelyal hücrelerde ve bazı organlarda biriktiği ve buna bağlı klinik bulguların geliştiği, lizozomal depo hastalıkları arasında en sık gözlenen genetik bir hastalıktır. Hastalığın tanımlanması 1900'lü yılların başına dayansa da hastalığı neden olan enzim ve genetiğinin belirlenmesi 1970'lere tesadüf etmektedir. Prenatal ve postnatal tanısal testler ise 2000'li yıllarda başlatılmıştır. GH için rutin yenidoğan taraması sadece ABD'nin bazı eyaletleri ve bazı kuzey Avrupa ülkelerinde yapılmaktadır. Yenidoğan taraması fikri 1960 yılında Robert Guthrie tarafından ilk olarak Fenilketonüri hastalığının erken tanısı için başlatılmış olup, günümüzde Türkiye Cumhuriyeti'nde Aralık 2021 tarihinde Hipotiroidi, fenilketonüri, biyotinidaz eksikliği ve kistik fibroza, konjenital adrenal hiperplazinin de dahil edilmesiyle toplamda 5 (beş) hastalık rutin olarak taramanmaktadır.

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim dalı, Çocuk Metabolizma bilim dalı koordinatörlüğünde ve Yenidoğan Yoğunbakım ünitesinde yatmakta olan bebeklerde doğum haftası ve cinsiyetten bağımsız, rastlantısal ve prospektif olarak GBA enzim taraması yapılması hedeflenmiştir. Tarama yapılan hastalarda enzim düzeyi düşük gelen veya sınırda olan hastalar için genetik çalışılması yapılmış, hastalar ve mutasyon pozitifliği saptanan aile bireylerinde de mevcut tarama yapılmıştır.

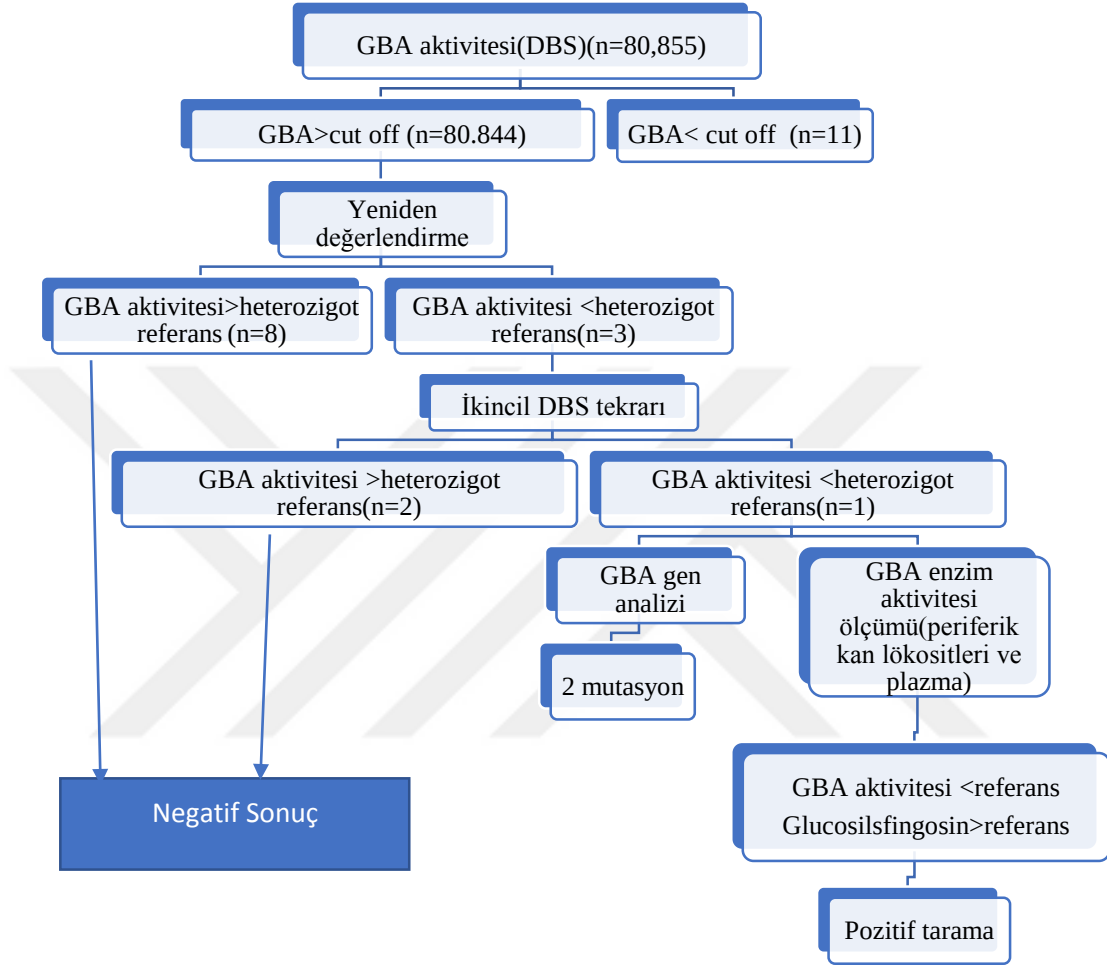
İnsidansı 75.000-100.000 canlı doğumda bir olmakla beraber, özellikle Aşkanazi toplumunda daha sık görülmektedir². Türkiye'de akraba evliliklerinin fazla olmasından dolayı Gaucher hastalığı gibi otozomal resesif hastalıkların görülme olasılığı belirgin fazladır. Yapılan lokal çalışmalarda ülkemizde görülme sıklığı 2.3/1.000.000 olarak tespit edilmiştir⁴. Kuru kan örneğinden (Dry Blood Spot-DBS) enzim tayini ve ardından yapılacak genetik/mutasyon analizi ile bu hastaların tanı ve taraması yapılabilinmektedir. Yenidoğan taraması ile Gaucher gibi hastalıklar erken teşhis edilmekte, olası komplikasyonlar ve hastalığın ileriye yönelik sonuçlarının önlenmesi mümkün olmaktadır. Fakat yenidoğan taramasında bebekte GBA düzeyinin düşük gelmesi bu bireyin hasta olması anlamına gelmemeli, tanıya yönelik genetik

inceleme yapılmalıdır. Çünkü enzim immatüritesi bazen bebeğin prematüre olması, yanlış zamanda kan alınmış olması veya kan örneğinin yanlış bekletilmesi de, çalışma sonucunu etkileyebilmektedir. GH otozomal resesif geçişli hastalık olduğu için, ebeveynlerin biri veya her ikisinin hasta veya taşıyıcı olması durumunda doğan bebeğin GBA düzeyinin normal gelmesi hastalığı ekarte ettiremeyeceği gibi, bu bebek için moleküler ve diğer biyobelirteçlerle hastalığın dışlanması gerekmektedir. Hastalığın prenatal amniyosentez yolu ile fetüsten alınan kar örneği ile tanısı da mevcut olup, bu yöntem aile bireylerinde GH tanısı mevcut ve klinik ağır seyreden ebeveynlerde daha çok tercih edilmektedir. Biz çalışmamızda GBA aktivitesi ile birlikte CT enzim düzeyi ve genetik-moleküler çalışma yaptık. Her ne kadar Gaucher hastalığı ile çalışmalar tedavi düzenlenmesi, ilaç uygulama şekilleri geliştirilmiş olsa da yenidoğan taraması ile alakalı çok az sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmada bizim amacımız Gaucher hastalığı hakkında farkındalık oluşturmak, özellikle belirgin organomegali ve sitopeni tablosu ile takip edilen yenidoğan veya diğer hasta gruplarında bu hastalığın klinik önemini göstermek, artan akraba evlilikleri nedeniyle hastalık insidansının daha fazla olabileceğini göstermektir.

Benzer amaçla ilk olarak Çin’de 2017 yılında yapılmış bir yenidoğan Gaucher taraması ile yapmış olduğumuz çalışma enzim düzeyi için cut off değeri, şüpheli hasta sayısı, belirlenen mutasyon ve hasta sayısı açısından karşılaştırıldı¹⁴⁷. Lulu Kang ve ark. tarafından yapılan çalışmaya 80.855 vaka dahil edilmiştir. Bu vakalarda 11 hastada GBA cutoff değerinin (30,07nmol/ml/saat) altında GBA enzim düzeyleri tespit edilmiştir. Sonrasında enzim düzeyleri DBS yöntemi ile tekrarlanmış ve sadece 3 hastada enzim düzeylerinin gerçek eşik değerinin altında görülmüş, 8 hastada ise enzim düzeyleri yine aynı şekilde düşük tespit edilmiş, genetik doğrulama ile ya negatif ya da heterozigot olduğu tespit edilmiştir. Heterozigot ve genetik normal gelen bebekler normal veya zorunlu taşıyıcı olarak sınıflandırılmıştır. Bir hastada ise DBS kağıdında GBA enzim düzeyi 4,26 µmol/mL/saat olarak görülmüştür. Bu hasta için periferik kan lökositinde GBA aktivitesine bakıldığı zaman 2,64 µmol/mL/saat değer ölçülmüş, hastanın kendisi ve ebeveynlerinden genetik incelemesi yapılmıştır. Görülen mutasyonlar ise **c.1448T>C (L483P)** mutasyonu ve bir yeni **c.907C>A (L303I)** mutasyonu saptanmıştır. Çocukta herhangi bir klinik bulgu tespit edilmemiştir. Erişkin tip I GD hastalarında plazma glukozilsfingosin değerleri

266,3±175 ng ml⁻¹(n=8) ve bu çocukta 4,65 ng ml⁻¹ iken, normal aralığa bakıldığı zaman (0.17-1.18 ng) göre hafif ancak anlamlı derecede yükselme olduğu görülmüştür. Çocuk ve yakınları metabolizma polikliniği tarafından takibe alınmıştır. Çalışmanın şematik görüntüsü **Tablo 63**'de verilmiştir. Çalışma Macaristan (1:13348) ve Avustralya'daki (1:17368) vakalarla karşılaştırılmış, bu iki ülkedeki vakalardan düşük, Tayvan'daki vakalar (1:103134) ile benzer insidansda olduğu (1:80855) görülmüştür. Bu çalışma ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığı zaman, bizim çalışmada GBA düzeyi < 4,2 nmol/ml/saat olan 14 hasta, enzim aralığı 4,2- 10 nmol/ml/saat olan 15 hasta ileri incelemeye alınmıştır. Çalışmamızda genetik doğrulama istenilen (genetik çalışma onamı verilen bebekler*) bebek sayısı 11 olup bu hastaların altısının (Gaucher açısından) genetik incelemesi negatif sonuçlanmıştır. 2 hasta (ikizler) NP A/B açısından heterozigot mutasyon saptanmış, aile takibi dış merkezde yaptırmaktadır. Üç hastanın ise tarafımızca aile bireyleri ve 1.dereceden akrabaları da taranmış, bu hastalar için genetik mutasyon özellikleri incelenmiştir. Yaptığımız çalışmada GBA düşük ve genetik mutasyon saptanan bebeklerin GBA düzeyleri 2,90±0,88 nmol/ml/saat olup, çalışmamız laboratuvar verileriyle normal değere göre hafif ama anlamlı yükselme olduğu görülmüştür. Her 3 hasta için yaptığımız genetik ekzon tarama sonuç görülen mutasyonlar uygun olarak **c.374C>A (p.T125K) heterozigot, c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot, c.1223C>T (rs75548401) (p.T408M) heterozigot** olarak görüldü. Her 3 bebekte veya aile bireylerinde bu mutasyonların klinik anlamlı bulgusu saptanmamıştır. Hastalar rutin takiplerimize alınmıştır. **Tablo 64**'te ise her iki çalışmanın karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 63. Çin'de yenidoğan bebeklerde Gaucher taraması şematik şekli



Tablo 64. Çin ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırılması

	ÇİN	OMÜTF
Çalışma yapılan hasta sayısı	80,844	107
GBA enzim aktivitesi için cutoff değeri	30,07 µmol/L/saat	<5 µmol/L/saat
Eşik değeri altında olan hasta sayısı	11	29
Eşik değeri altında olan hasta için enzim aktivitesi	2,64 µmol/L/saat	Ortalama 3,83 µmol/L/saat
Genetik inceleme yapılan hasta sayısı	3	11
Mutasyon saptanan hasta sayısı	1	3 Gaucher 2 Nieman Pick
Saptanan mutasyon	c.1448T>C(L483P) c.907C>A (L303I)	*c.374C>A (p.T125K) heterozigot, c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot, c.1223C>T(rs75548401) (p.T408M) heterozigot
Hastalığın görülme insidansı	1/80.855	3/107

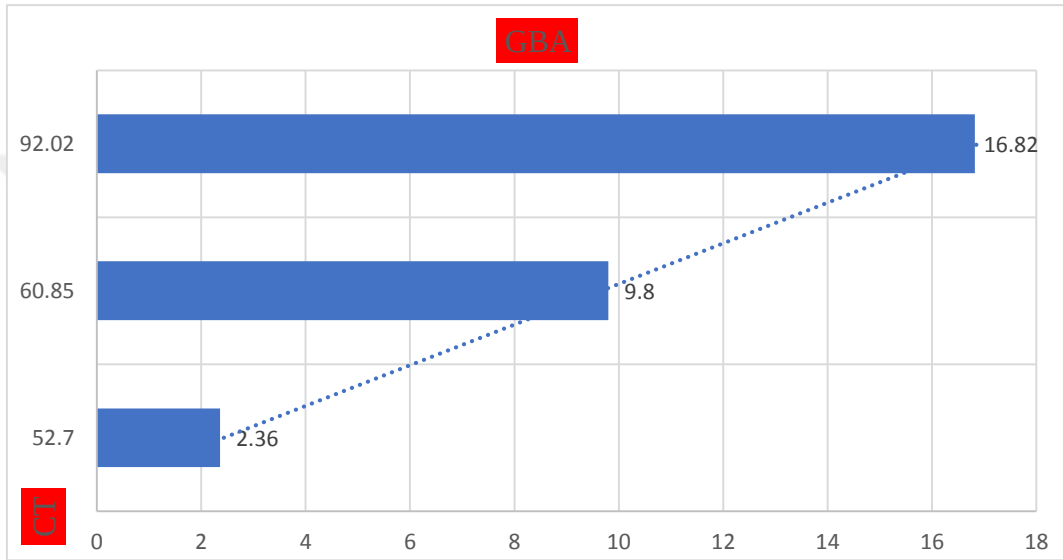
*Gaucher açısından mutasyonlar kaydedilmiştir

Çalışma ile karşılaştırdığımız zaman her iki çalışmada Gaucher Tip I açısından anlamlı olan c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot mutasyonu saptanmıştır. Her iki çalışma grubunda mutasyon heterozigot olduğu için bebeklerde izlemde fenotipik ve klinik bulgu gözlemlenmemiştir.

Bir diğer çalışma ise İtalyada Silvia Paciotti ve ark. tarafından 2012 yılında yapılmış olup ¹⁴⁸, çalışmaya toplamda 3403 hasta dahil edilmiştir. Yapılan çalışmada GBA normal eşik değeri olarak 24,5 nmol/ml/saat olarak belirlenmiş, bu değerin altındaki hastalar genetik inceleme ve kontrol enzim düzeyleri görülmesi açısından yeniden tetkik edilmiştir. On hasta cutoff değerinin altında belirlenmiş, bu hastalardan sadece birinde GBA enzim düzeyi 2,81 nmol/ml/saat olduğu görülmüştür. Aynı hasta için CT enzim düzeyi 80 nmol/ml/saat olarak çalışılmıştır (mevcut enzim için normal değerler 15-1251 nmol/ml/saat). Çalışmada sadece 280 hasta için CT enzimi çalışılmış, sadece 16 hastada enzimatik aktivitenin olmadığı, diğer hastalar için ise normal değerler elde edilmiştir. Çalışma eski çalışmalar ile karşılaştırılmış ve CT enzim düzeyinin erişkin bireyler için yüksekliğinin anlamlı bir biyo olduğunu göstermesine karşın, yenidoğanlar için çok geniş bir aktivite aralığı olması nedeniyle kullanılabilecek bir marker olmadığını göstermiştir. Gaucher olarak belirlenen hastada ise genetik olarak **c.1226A>G (N370S)** ve **c.1279G>A (E388K)** mutasyonları için bileşik heterozigot durumunu görülmüştür. Sonuç her iki ebeveynde de doğrulanmıştır. Her iki mutasyonu da taşıdığını gösteren 5 yaşındaki kız kardeşte de E388K mutasyonu saptanmıştır. Mevcut mutasyonun olası etkileri araştırılmış, Charcot-Marie Tooth, hipotonisite, gecikmiş nörogelişimsel bozukluk ile ilgili olabileceği gösterilmiş, hastamız ve aile bireylerinde bu belirtilere rastlanmamıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışma ile mevcut çalışmanın karşılaştırdığımız zaman GBA enzim düzeyi çalışmanı yürüttüğümüz laboratuvar verilerine göre cutoff değerinin altında olan, mutasyon pozitifliği saptanan ve bu değerlere göre bakılan CT enzim düzeyinin hem karşılaştırma hem de laboratuvar verilerine göre bakılan değerlerden çok düşük olduğu, ama bu düzeyin GBA düşüklüğü ile mutasyon pozitif ve CT enzimi arasında pozitif orta düzey bir ilişkinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu değerlere göre ilerleyen zaman diliminde Yenidoğan bebeklerde de sadece GBA aktivitesi değil, aynı zamanda CT enzim düzeyleri de (erişkin bireylerden farklı olarak CT düzeyleri daha düşük sınırlarda gözlemlenmiştir) eş zamanlı bakılan ve mevcut laboratuvar değerlerinin

özellikle yenidoğanlarda daha aşağı sınırlara çekilebileceğini düşündürmektedir. Fakat erişkinlerde olduğu gibi CT yüksekliği ile mutasyon pozitifliği arasında ilişki saptanmamış, daha ziyade gruplara göre karşılaştırdığımız grafik’e bakacak olursak GBA enzim immatüritesi ile zayıf da olsa CT değerlerinde korable şekilde düşüklük olduğu görülmüştür (**Tablo 65**). CT enzim düzeyi ile mutasyon pozitifliği arasında ise ilişki saptanmamıştır. **Tablo 66**’de her iki çalışma karşılaştırılmıştır.

Tablo 65. GBA ile CT arasındaki ilişki



Tablo 66. İtalya (bölgesel) ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırılması

	İtalya (bölgesel)	OMÜTF
Çalışma yapılan hasta sayısı	3403	107
GBA enzim aktivitesi için cutoff değeri	24,05 µmol/L/saat	<5 µmol/L/saat
Eşik değeri altında olan hasta sayısı	10	29
Eşik değeri altında olan hasta için enzim aktivitesi	2,84 µmol/L/saat	Ortalama 3,83 µmol/L/saat
Genetik inceleme yapılan hasta sayısı	10	11
Mutasyon saptanan hasta sayısı	1	3
Saptanan mutasyon	c.1226 A>G(N370S)+ c.1279 G>A(E388K) heterozigot	*c.374C>A (p.T125K) heterozigot, c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot, c.1223C>T(rs75548401) (p.T408M) heterozigot
Mutasyon bakılan hastada CT düzeyi	80*	a)45 b)74,2 c)81,9 **ortalama 45,3±28,70
Aile bireylerinde görülme	Anne/Baba/Abla	A hastası için: Anne/Anne anne Bhastası için: Anne/ her 2 Abi

Çalışmanın genel özetine bakacak olursak, bu çalışma ile yapmak istediğimiz karşılaştırmada CT enziminin geniş yelpazeye sahip olmasından dolayı Gaucher hastalığında CT enzim düzeylerinin GBA ile hafif düzey ilişkili olmasına karşın, mutasyon pozitifliği açısından yararlı olmayacağı yönündedir. Hastada saptanan mutasyonun ise ClinVar veri tabanında benign olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda mutasyon pozitif hastaların chitotriosidase enzim düzeylerinin ortalaması $45,33 \pm 28,70$ ve negatif olan hastaların chitotriosidase enzim düzeylerinin ortalaması $64,47 \pm 42,06$ olarak elde edilmiş olup aralarındaki bu farkın önemli olmadığı, mutasyon ve CT ilişkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

2012 yılında ise Macaristan'da Lizozomal depo hastalıkları (LSD) açısından 40.024 kişilik sayı olarak yenidoğan bebek, bu hastalıkların gerçek insidansı ve erken teşhisi açısından taramaya alınmıştır¹⁴⁹. **Tablo 67'**de Gaucher ve NPA/B açısından çalışılan enzim aktiviteleri özetlenmiştir. Toplam hastaların 141'de (%0,35) GBA için, 114'ünde ise NPA/B için düşük enzim aktiviteleri bulunmuştur. Bu çalışmada cutoff değeri olarak 3,5 nmol/ml/saat olarak belirlenmiştir. Yeniden test edildikten sonra, sırasıyla düşük GBA'lı 17 (%0,042) numune, düşük ASM'li 5 (%0,012) numune tespit edilmiştir. Bu çalışmada toplamda 3 GD, 3 Fabry, 3 Pompe ve 2 Nieman Pick (NPA/B) vakası saptanmıştır. Gaucher hastalığı açısından 3 yenidoğanda c.1448 T>C (p.L483P)/c.1483 G>C (p.A495P) genotipini saptanmıştır. c.1223 C>T (p.T408M) c.1226 A>G (p.N409S) ve c.475 C>T (p.R159W) mutasyonlarına sahip 5 Gaucher taşıyıcı tespit edilmiştir.

NPA/B açısından bakıldığı zaman 5 şüpheli sfingomyelinaz eksikliği vakasından ikisinde, c.108insCTGGC (p.L37fs)/c.108insCTGGC (p.L37fs) ve c.880 C>A (p.Q294K)/c.1550 A> patolojik mutasyonlarını tespit edilmiştir. T (p.E517V), iki Niemann-Pick A/B vakasını tanımlanmıştır (**Tablo 68**).

Ayrıca bu hastalıklar içinde özellikle NPA/B açısından anlamı şimdiye kadar bilinmeyen 7 farklı mutasyon keşif edilmiştir. Bizim çalışmada da toplam 107 bebek üzerinde yapılan tetkikler sonucunda GD açısından 3, NPA/B açısından 2 vaka tespit edilmiştir. Bizim çalışmada da yapılan tetkikler sonucunda ikiz bebeklerde NPA/B hastalığı açısından mutasyon (p.V36A) c.107T>c) rs1050228) heterozigot olarak saptanmıştır.

Çalışmada 1:13,341'lik Gaucher sıklığı bulunmuş, bu verinin Çek Cumhuriyeti'ndeki 1.13:100.000'lik insidans ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülmüştür. Her üç vakada da Gaucher hastalığının şiddetli seyrine zemin hazırlayan bir mutasyon olan L483P için bir bileşik heterozigotluğu tespit edilmiştir. Gaucher hastalığı açısından 7 heterozigot birey tanımlanmış olup, belirlenen mutasyonların (c.1226 A>G (p.N409S) ve c.1223 C>T (p.T408M)) Tip I GH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak c.1223 C>T (p.T408M) ve c.475 C>T (p.R159W) mutasyonlarının da Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Niemann-Pick A/B insidansının (1:20.012) taranan diğer LSD'lerle kıyasla Macar popülasyonunda önemli ölçüde daha az olduğu sonucuna varılmıştır. Tanımlanan iki NP A/B vakasından biri daha öncesinden belli olan mutasyonları (c.880 C>A (p.Q294K)/c.1550 A>T (p.E517V), diğeri (c.108insCTGGC (p.L37fs)/c.108insCTGGC (p.L37fs)) taşımakta idi ve bu mutasyon yeni bir mutasyon olup, klinik önemi bilinmemekte idi. Çalışmanın yapmış olduğumuz verilerle karşılaştırılmış şekli **Tablo 69**'de özetlenmiştir.

Tablo 67. Macaristan çalışmasının verileri

HASTALIK	ENZİM AKTİVİTESİ nmol/ml/saat	SD	MEDİAN	< 25 PERCENTİL	<50 PERCENTİL	CUTOFF
GAUCHER	17,7	9,8	15,7	3,26	3,85	3,5
NİEMAN PICK	9,2	4,6	8,3	1,94	2,3	2,0

Tablo 68. LSD vakalarının verisi

HASTALIK	TOPLAM SAYI	KESİN TANI	TAŞIYICI	NORMAL	BELİRSİZ	ENZİM ARALIĞI nmol/ml/saat
GAUCHER	16	3	7	6		0,3-3,5
NİEMAN PICK	5	2	0	3		

Dünya genelindeki istatistiksel verilere bakıldığı zaman LSD'ler için sağlıklı veri için daha büyük kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Sadece bizim yapmış olduğumuz yenidoğan tarama sonucu ile LSD'lerin özellikle akraba

evliliğinin yaygın olduğu toplumlarda sık görüldüğü ve bu hastalık grupları için tarama yapılmasının uygun ve ileriye yönelik etkili olabileceği yönündedir.

Tablo 69. Macaristan ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırması

	Macaristan	OMÜTF
Çalışma yapılan hasta sayısı	40.021	107
GBA enzim aktivitesi için cutoff değeri	3,5 µmol/L/saat	<5 µmol/L/saat
Eşik değeri altında olan hasta sayısı	16	29
Eşik değeri altında olan hasta için enzim aktivitesi	3,26 µmol/L/saat	Ortalama 3,83 µmol/L/saat
Genetik inceleme yapılan hasta sayısı	16	11
Genetik inceleme ile kesin tanı konulan hasta sayısı	3	1
Mutasyon saptanan hasta sayısı	10(toplam mutasyon) 2 heterozigot 5 taşıyıcı 3 tanısal	3 Gaucher 2 Nieman Pick
Saptanan mutasyon (Gaucher tanısı almış hastalar için)	c.1448T>C(p.L483P) c.1483G>C(p.A495P)	c.1448T>C(rs421016) (p.L483P) Heterozigot
Taşıyıcı olan hasta sayısı	Toplam 7 hasta	2
Taşıyıcılık gösteren mutasyonlar	c.1223C>T(p.T408M) c.1226A>G(p.N409S) c.475C>T (p.R159W)	*c.374C>A(p.T125K) heterozigot c.1223C>T(rs75548401) (p.T408M) heterozigot
Hastalığın görülme insidansı	1/13.341*	3/107

Macaristan ve bizim çalışmanın karşılaştırılması zamanı ortak olarak her iki çalışmada c.1448T>C(rs421016) (p.L483P) Heterozigot mutasyonun görüldüğü, bu mutasyonun Tip I ve Tip III GH açısından anlamlı olduğu yönündedir. Her iki çalışmada da bebeklerde GH açısından klinik ve fenotipik özellikler gösterilememiştir. Ayrıca bu mutasyonun homo ve heterozigot olmaksızın Gaucher kliniğine yatkınlık olduğu bilindiğinden bebekler mütemadien metabolizma polikliniğinde takip edilmelidir. Her iki çalışmada da yeterli vaka sayısı sağlanamadığı için insidans verilerinin doğru olmadığını belirttik.

Nieman Pick açısından baktığımız zaman ise Macar çalışmasında tanımlanan iki NP A/B vakasından biri daha öncesinden belli olan mutasyonları (c.880 C>A (p.Q294K), c.1550 A>T (p.E517V), diğeri (c.108insCTGGC (p.L37fs)/c.108insCTGGC (p.L37fs)) yeni bir mutasyon idi. c.880 C>A (p.Q294K), c.1550 A>T (p.E517V)

mutasyonu ClinVar veri tabanında patojen olarak bilinmektedir. Bizim saptadığımız mutasyon ie her iki bebekte aynı olup (p.V36A (c.107T>C) (rs1050228)) klinik olarak benign huylu mutasyon olarak değerlendirilmiştir.

2017 yılında LDS' e yönelik Brezilya'da yapılan çalışmalara bakıldığı zaman, tahmini 10000 üzeri bebekte 4 LDS (GH, NPA/B, Fabry ve Pompe) hastalığı için tarama yapılmıřtır¹⁵⁰. Gaucher hastalığı şüphesi ile araştırılan vaka açısından baktığımız zaman, bu bebeklerin birinde GBA aktivitesi DBS rneğinde 5,6 nmol/ml/saat olarak görülmüş (cutoff değer> 7 nmol/ml/saat) (referans aralığı 10-45 nmol/ml/saat). Periferik kan lkositi incelendiği zaman 5,6 nmol/ml/saat değeri saptanmış. Bu hasta için bakılan CT değeri DBS rneğinde saptanmamış olup, periferik kan lökositlerinde 0,1nmol/ml/saat (referans aralığı 8,8-132 nmol/ml/saat) olarak görülmüş. Enzim aktivitesi ile tanısı net konulamayan hastaya yapılan genetik inceleme sonucunda **c.1226A>G (p.Asn409Ser)** varyantı heterozigot olarak tanımlanmış. Bu mutasyon eski adıyla p.N370S olarak bilinmekte ve Gaucher açısından özellikle homozigot olduğu durumlarda belirgin patojen etkiye sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca GBA aktivitesi düşük gelen bebeklerde şüphe durumunda genetik ekzon analizi yapılmalıdır. CT enzimi bu hastalık için sadece yüksek durumlarda anlamlı olup yenidoğanlar için enzim aktivitesinin düşüklüğü anlamlı bulunmamıştır. Bizim yaptığımız çalışma ile karşılaştırdığımız zaman, mevcut tarama programında görülen mutasyonun (en sık görülen mutasyonların başında gelmekte) Yahudi toplumu ile birlikte Brezilya gibi toplumlarda da sık görüldüğü, farkın sadece Yahudi toplumunda daha çok homozigot olarak görülmesidir. CT aktivitesi ile yaptığımız çalışmalar ise hemen hemen aynı olup bu hastalık için yenidoğanlarda bu enzimin tanısai açıdan belirgin faydalı biomarker olamayacağı yönündedir.

Avusturya'da rutin yeni doğan tarama programının bir parçası olarak Ocak 2010'dan Temmuz 2010'a kadar 34.736 yeni doğan bebekten Thomas P. Mechtler¹⁵¹ ve ark. tarafından DBS yöntemi ile tarama yapılmış. Çalışmada veriler için anonimlik korunmuştur. Dört enzim için tarama yapılmış, bunlar asit ̢-glukoserebrosidaz (GBA, Gaucher hastalığı), ̑-galaktosidaz (GLA, Fabry hastalığı), ̑-glukozidaz (GAA, Pompe hastalığı) ve asit sfingomyelinaz (ASM, Niemann-Pick hastalığı tip A ve B). Enzim aktiviteleri tandem kütle spektrometresi yöntemi ile llmştir. Normal aktivite için minimum değerler Gaucher hastalığı için saatte 4,0 ̑mol/L, Pompe

hastalığı için saatte 2,0 $\mu\text{mol/L}$, Fabry hastalığı için saatte 21,8 $\mu\text{mol/L}$ ve 1,3 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzeri kabul edilmiştir. Enzim eksikliğinden şüphelenilen örneklerde genetik mutasyon analizleri yapılmıştır. Otuz sekiz bebekte düşük enzim aktiviteleri tespit edilmiş, mutasyon analizi ile bunların 15'inde lizozomal depo hastalığı olduğu doğrulanmıştır. En sık mutasyonlar Fabry hastalığı (3859 doğumda 1) için bulunmuş, bunu sırasıyla Pompe hastalığı (8684'te 1) ve Gaucher hastalığı (her 17 368'de 1) (**Tablo 70**) izlemektedir. Pozitif prediktif değerler sırasıyla %32 (%95 CI 16-52), %80 (28-99) ve %50 (7-93) idi. Bu çalışmada Gaucher için bakılan biyokimyasal ve DBS analizi sonucunda, enzim aktivitesi belirlenen değer in altında 4 hasta tespit edilmiş, hastalar için mutasyon açısından genetik doğrulama yapılmış, 2 pozitif, 2 negatif sonuç elde edilmiştir. Gaucher hastalığından şüphelenilen bir bebekte 1093G→A (Glu365Lys) DNA hatalı mutasyonu tespit edilmiştir. Bu vaka Gaucher hastalığı için negatif olarak kabul edilmiştir.

Tablo 70. Yenidoğanların mutasyonları ve enzim aktiviteleri (Avusturya)

	Cinsiyet	Enzim aktivitesi	Gen	c DNA	Protein	Mutasyon türü	Fenotip
Gaucher hastalığı							
1	Dişi	1,0	GB A	604C→T 1226A→G	Arg202X Asn409Ser	Belirsiz Anlamlı	Şiddetli Hafif
2	Erkek	1,8	GB A	680A→T 680A→T	Asn227Ile Asn227Ile	yanlış yanlış	Hafif Hafif

Gaucher hastalığı için insidans ise 1/17368 olarak tespit edilmiştir. Aşkanazi popülasyonunda bu rakam 1/800'dir. Nieman Pick için ise insidans belirtilmemiş, tahmini olarak 1/250000 öngörülmektedir. Çalışma karşılaştırıldığı zaman, yaptığımız genetik incelemeler sonucunda elde ettiğimiz mutasyonlara bakacak olursak, bizim hasta popülasyonunda c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot, c.374C>A (p.T125K) Heterozigot ve c.1223C>T (rs75548401) (p.T408M) Heterozigot saptanmıştır. Bu mutasyonlardan L483P Tip I ve III GH'yle birlikte perinatal letal formla ilişkili bulunmuştur. İkinci saptanan mutasyon da benign özellikli olmayan

mutasyonlar arasında yer almakta, kardiyak sorunlarla ilişkilendirilmiştir. Son saptanan mutasyonun ise anlamlı, fakat daha çok benign özellikte olup nadiren perinatal letal Gaucher ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Fakat bu mutasyonun her biri ayrı ayrılıkta anlamlıdır. Özellikle c.1448T>C (rs421016) (p.L483P)(eski adıyla p.L444P) Avrupa toplumunda en sık görülen mutasyon olup Tip I GH ile ilişkilidir¹⁵¹. **Tablo 71**'da ise çalışmamızla olan özet ve farklılıklar gösterilmektedir.

Tablo 71. Avusturya ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırması

	Avusturya	OMÜTF
Çalışma yapılan hasta sayısı	34,736	107
GBA enzim aktivitesi için cutoff değeri	4 µmol/L/saat	<5 µmol/L/saat
Eşik değeri altında olan hasta sayısı	38	29
LSD açısından mutasyon saptanan hasta sayısı	15	5
Gaucher açısından mutasyon çalışılan hasta sayısı	4	11
Mutasyon saptanan hastası sayısı	2	3
Zigosite durumu	2 heterozigot	3 heterozigot**
Genetik negatif saptanan hasta sayısı	2	8
Genetik inceleme yapılan hasta sayısı	3	11
Mutasyon saptanan hasta sayısı	2	3 Gaucher**
Saptanan mutasyon	1093G→A(Glu365Lys) * 1226A→G Asn409Ser(önceden p.N370) 680A→T Asn227Ile	*c.374C>A(p.T125K) heterozigot, c.1448T>C (rs421016) (p.L483P) Heterozigot, c.1223C>T(rs75548401) (p.T408M) heterozigot
Hastalığın görülme insidansı	1/17.368	3/107

*anlamsız

**Gaucher açısından

Çalışma karşılaştırıldığı zaman, her iki çalışmada saptanan mutasyonların Gaucher açısından anlamlı klinik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Bu mutasyon özellikle Tip I ve III GH ile ilişkilidir. Bu mutasyonun görülme sıklığı ise Yahudi olan ve olmayan topluma göre değişmekte olup sırasıyla %67,2 ve %35 olarak bilinmekte, Yahudi toplumunda en sık mutasyon olarak kaynaklarda belirtilmektedir²⁰.

Bir diğer çalışma 2013'te Melissa P. Wasserstein ve ark. tarafından¹⁵² New York'ta başlatılmış ve toplam 4 yıl sürmüştür. Çalışmaya toplamda farklı eyaletlerden 65,605

hasta dahil edilmiştir. Toplam 4 LSD için tandem mass taraması ve genetik çalışma yapılmış, çalışma sonucunda enzim aktivitesi toplum ortalamasının %20' nin altında olan bireylerden (Gaucher: Etkilenen aralık 0–2.0 nmol/sa/mg, normal aralık 4.0–22.6 nmol/sa/mg) ikincili doğrulama açısından kontrol enzimatik aktivitesi değerlendirilmiştir. Toplam aktivite 3 kontrolün %15'den az olan bireyler referans aralığının altında kaldığı için daha ileri incelemeye alınmıştır.

Missouri eyaletinde yenidoğan popülasyonunda Pompe hastalığı, Fabry hastalığı, Gaucher hastalığı ve MPS I' i saptamak için Patrick V. Hopkins ve ark.¹⁵³ tarafından multipleks florometrik enzimatik tahlil kullanılarak geniş kapsamlı çalışma yapılmıştır. Pilot çalışması yapılan tüm bebekler için rutin yenidoğan taraması sırasında DBS yöntemiyle 4 LSD için tarama yapılmış, tarama pozitif olduğu belirlenen yenidoğanlar genetik doğrulama açısından araştırılmıştır. Çalışma 11 Ocak 2013'te başlamıştır; ilk 6 ay boyunca 43 701 örnek taranmış ve doğrulanmış LSD genotipi tanısı olan 27 yenidoğan (8 Pompe hastalığı, 1 Gaucher hastalığı, 15 Fabry hastalığı ve 3 MPS I) tanımlanmıştır. Bu sayılarla, Pompe hastalığı için 1:5463, Gaucher hastalığı için 1:43 701, Fabry hastalığı için 1:2913 ve MPS I için 1:14 567 gibi insidans hesaplanmıştır. Missouri'deki insidans oranları, yayınlanmış tahmini genel insidans oranlarından (Pompe hastalığı için 1:40 000, Fabry hastalığı için 1:40 000, Gaucher hastalığı için 1:40 000-1:60 000 ve MPS I için 1:100 000) farklı olmakla birlikte, Fabry hastalığı için insidans oranı Avusturya'dan (1:3859), Japonya'dan (1:3024), İtalya'dan ve Tayvanda (1:2355) yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere, dünyanın farklı yerlerinde farklı yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen diğer pilot çalışmalarla benzer olarak görülmüştür (1:3100). Pompe hastalığı için 1:5463 olan insidans oranı Avusturyalı bir pilot çalışmada bildirilen 1:8684 oranına benzer, ancak Tayvan'da yapılan bir çalışmadan (1:34348) önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. MPS I için 1:14 567 olan insidans oranı yakın zamanda yayınlanan Tayvandaki bir pilot çalışmadaki insidans (1:17 643) ile aynı aralıktayken, Gaucher hastalığı açısından insidans oranı (1:43 701) Avusturya pilot çalışmasından (1:17 368) yüksek bulunmuştur. Çalışmada Gaucher için doğum gününe göre bakılarak cutoff değeri olarak <4,5µmol/L/saat belirlenmiştir. Prematüre (<34 hafta) bebeklerden ve erken alınan kan sonuçları ile belirlenen enzim aktivitelerindeki düşüklüğün ise güvenilir olmayacağı gösterilmiştir. Enzim aktivitelerinin yaşamın ilk 2 haftasında düşük, bu

hafta diliminden sonra ise normal değerleri yansıta bileceğinden uygun tarama için bebekler mevcut haftasını tamamladıktan sonra taramanın alınması önerilmektedir. Aynı zamanda doğum ağırlığı < 2000gr ve kan transfüzyonu yapılmış bebeklerde de ikinci bir doğrulama yönteminin yapılması gerekmektedir. Yanlış pozitiflik oranı Gaucher hastalığı için %0,020 olarak belirlenmiştir.

Eylül 2015'ten Ocak 2017'ye kadar İtalya'da Alberto B. Burlina ve ark.¹⁵⁴ tarafından 44.411 yenidoğan dört LSD için taranmıştır. Tarama sonucunda enzim aktivitesi eşik değerin altında gelen yenidoğanlar (40 birey) (%0.09) ikinci bir DBS'nin toplanması için geri çağırılmış, yeniden doğrulama yöntemiyle 20 kişide düşük aktivite doğrulanmıştır. 20 kişiden 10'unda patojenik mutasyonlar saptanmıştır: 2 Pompe, 2 Gaucher, 5 Fabry ve 1 MPS-I. Pompe ve Gaucher hastalıklarının insidansları benzerdi (1/22,205), en sık Fabry hastalığı (1/8882) ve en nadir MPS-I (1/44411) olduğu görülmüştür. Dört LSD için toplam insidans 1/4411 olarak belirlenmiştir. Ayrıca doğum haftası <34 hafta olan bebekler, kan transfüzyonu yapılan ve doğum kilosu tahlil sırasında <2000gr olan hastalar da tekrar değerlendirmeye alınmıştır. GBA (Gaucher hastalığı) için pozitiflik saptanan her iki yenidoğanda Aşkenazi Yahudi popülasyonunda sık görülen en yaygın Tip I Gaucher genotipi olan p.Asn370Ser'i kodlayan mutasyon homozigot olarak saptanmıştır. P.Asn370Ser homozigot mutasyonun klinik belirtileri çocukluk döneminden erişkin dönemine kadar değişiklik göstermektedir. Bir hasta plazma GlcSPh'si değerlendirilmiş (9.58 nmol/L) (normal değer 1.15-3.25) ve Tip 1 Gaucher hastalarındaki değerle uyumlu bulunmuştur. **Tablo 72'**de karşılaştırılmış veriler özetlenmiştir.

Tablo 72. İtalya ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırılması

	İtalya	OMÜTF
Çalışma yapılan hasta sayısı	44,441	107
GBA enzim aktivitesi için cutoff değeri		<5 µmol/L/saat
Eşik değeri altında olan hasta sayısı	40	29
Kontrol nedenleri	Düşük doğum haftası ve kilosu Kan transfüzyonları	
Kontrol DBS sonrası Eşik değeri altında olan hasta sayısı	20	
Mutasyon sonucu ile belirlenen LSD hasta sayısı	Toplam: 10 2 Gaucher 8 Diğerleri	Toplam: 5 3 Gaucher 2 NPC
Genetik inceleme yapılan hasta sayısı	3	11
Mutasyon saptanan hasta sayısı	2	3
Gaucher açısından Saptanan mutasyon	p.Asn370Ser (N370S)	c.374C>A (p.T125K) heterozigot, (rs421016) Heterozigot, c.1223C>T(rs75548401) (p.T408M) heterozigot
Zigosite durumu	Her ikisi Homozigot	Her 3'ü heterozigot
Hastalığın görülme insidansı	1/22.205	3/107

Bu çalışmada bizden farklı olarak, enzim aktivitesinin etkilenebileceği koşullar göz önünde bulundurulmuş, çeşitli uygulamalar, doğum haftası ve kilosu göz önünde bulundurularak hastalar için kontrol DBS çalışması yapılmıştır. Bulunan mutasyon ise daha çok Yahudi toplumunda has olup, klinik prezentasyonu ise başta hepatomegali olmakla erişkin dönemine kadar değişik derecede çeşitlilik göstermektedir. Yahudi toplumunda sık görülmektedir.

Tayvanda Hsuan-Chieh Liao ve ark.¹⁵⁵ tarafından Gaucher çalışması Eylül 2011'den Ocak 2013'e kadar yapılmış, Fabry, Pompe ve Gaucher tarama programlarına toplam sırasıyla 191.767, 191.786 ve 101.134 yenidoğan dahil edilmiştir. On yedi ay içinde 103.134 yenidoğan incelenmiştir. Cut-off değeri GBA açısından 7,5 µmol/L/h olarak ayarlanmış ve DBS sonucuna göre %0.14'lük (141/103,134) birey yeniden değerlendirilmeye alınmıştır. İki vakada sınırda GBA enzim aktivitesi tespit edilmiş, yeniden yapılan DBS testinde vakalardan birinde 7,2 µmol/L/saat GBA aktivitesi, diğerinde ise 7,5 µmol/L/h olarak ölçülmüştür. Sadece 1 yenidoğanda R133H ve L444P homozigot mutasyon birlikteliği görülmüş, diğer iki bebekte ise GBA geninde

bir mutasyon tespit edilmiştir (R120W veya L444P). Bu 2 yenidoğan birkaç ay takip edilmiş ve hiçbir fenotipik anormallik saptanmamıştır. İleri inceleme yapılan 5 yenidoğanın sadece 1'nde homozigot mutasyon saptanmış ve Gaucher hastalığı olduğu doğrulanmıştır. Gaucher hastalığının insidansı ise tahmini 1/17643 gibi rakam olmakla yanaşı net bir insidans değeri çalışılmamıştır.

Tüm bu yenidoğan tarama çalışmaları sonucu yenidoğan için Gaucher açısından önemli veriler ve yaş grubuna özel normal aralıkları elde edilmiştir. **Tablo 73'** da bu verilerin özeti sunulmuştur. **Tablo 74'**de karşılaştırılmış bilgiler özetlenmiştir.

Tablo 73. Gaucher tarama çalışmalarında ilk DBS enzim aktivitesine genel bakış.

Enzim aktivitesi $\mu\text{mol/L/saat}$	Gaucher (ABG)		
	N	S	P
Sayı	103.134	5	3
Mean	22,57	5,84	5,30
SD	8,67	2,30	2,48
Min.	2,61	2,61	2,61
Maks.	285,35	7,50	7,50
Medyan	21,07	6,62	5,79
%25 percentil	16,92	4,99	4,20
% 75percentil	26,38	7,46	6,6

N = sağlıklı yenidoğanlarda enzim aktivitesi, S=enzim aktivitesi az ve ileri inceleme yapılan yenidoğanlar, P = genetik olarak doğrulanmış mutasyonlu bebekler, ABG = β -glucocerebrosidase.

Tablo 74. Tayvan ve OMÜTF Gaucher tarama karşılaştırması

	Tayvan	OMÜTF
Çalışma yapılan hasta sayısı	101,134	107
Çalışma süresi	17 ay	6ay
GBA enzim aktivitesi için cutoff değeri	7,5 $\mu\text{mol/L/saat}$	<5 $\mu\text{mol/L/saat}$
Eşik değeri altında olan hasta sayısı	141	29
Eşik değeri altında olan hastalar için enzim aktivitesi	a)5,79 $\mu\text{mol/L/saat}$ b)7,5 $\mu\text{mol/L/saat}$ c) 2,61 $\mu\text{mol/L/saat}$	Ortalama 3,83 $\mu\text{mol/L/saat}$
Genetik inceleme yapılan hasta sayısı	5	11
Genetik inceleme ile kesin tanı konulan hasta sayısı	1	1

Mutasyon saptanan hasta sayısı	3(toplam mutasyon)	3
Tanı konulan LSD sayısı	9	5
Saptanan mutasyon (Gaucher tanısı almış hastalar için)	C. 475C>T R120W+ C. 1448T>C L444P homozigot	c.1448T>C(rs421016) (p.L483P) Heterozigot
Taşıyıcı olaran hasta sayısı	Toplam 2 hasta	2
Taşıyıcılık gösteren mutasyonlar	C. 509G>A R131H heterozigot C. 1448T>C L444P heterozigot	c.374C>A(p.T125K) heterozigot c.1223C>T(rs75548401) (p.T408M) heterozigot
Hastalığın görülme insidansı	1/17.643	3/107

Her iki çalışmada saptanan mutasyonlar, özellikle L444P (**p.Leu483Pro yeni adıyla**) patojenik özellikte olup, gaucher hastalığının her 3 tipi ile ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyonun Yahudi toplumunda görülme oranı %3,10 iken, Yahudi olmayan toplumda %27,5'luk bir oranla ikinci sıklıkta görülen mutasyonların başında gelmektedir²⁰.

6. SONUÇ

Hastalığın görülme insidansı ise tek merkezli çalışma olarak yürüttüğümüz için, genel insidans hesaplanmamış olup, sadece OMÜTF için 5/107 genel LSD için, Gaucher için 3/107, NPC için 2/107 olarak görülmüştür. Türkiye geneli ise insidans hesaplanması için daha büyük kitlesel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmaya Ağustos 2020 Ocak 2021 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 107 hasta alındı. Çalışmada elde ettiğimiz verilerle Yenidoğanlarda yapılmış olan LSD ve Gaucher açısından çalışmalar arasında değerlendirme yapıldı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

Dünya genelinde LSD görülme insidansı yaklaşık olarak 1/4000, Gaucher hastalığı görülme insidansı ise çeşitli popülasyonlarda farklılık göstermekle birlikte, Aşkanazi Yahudi toplumu hariç (1/800) 1/75000 civarındadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan bebekler için aile onamı alındıktan sonra DBS yöntemi ile enzim taraması yapılmıştır. Toplam 107 hastadan alınan DBS örnekleme sonrası enzim aktivitesi $<5 \mu\text{mol/L/saat}$ olan hastalar ($n=29$) seçilerek toplandı. Hastalar ileri genetik-moleküler inceleme açısından kontrole çağırıldı. Sadece 11 hasta Genetik incelemeyi kabul etti. 11 hastanın 6'sında mutasyon pozitifliği görülmedi. 5 hasta için ise 2 grup LSD (Gaucher ve Nieman Pick) açısından mutasyon heterozigot olarak saptanmıştır. Mutasyon pozitifliği saptanan her 2 grup için aile taraması yapılması planlandı. 3 hasta ise bu veya diğer sebeplerden dolayı genetik incelemeyi kabul etmediler. İnceleme kabul etmeyen hastalardan 1'i (aynı zamanda ikiz eşi) çocuk nöroloji polikliniğinde takip olmakta (neonatal intra kraniyal kanamaya sekonder nöbet öyküsü). İkiz eşi ise erken yenidoğan döneminde sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer hastalar ise (NPA/B açısından heterozigot mutasyon saptanan grup) genel takiplerini il dışında yaptırmaktadır. Sadece 2 hasta (Gaucher heterozigot olan) yakını genetik incelemeye alındı. İlk olarak kademeli şekilde anne, baba ve kardeş (varsa) çalışma süresi kapsamında enzim aktivitesi ve genetik incelemeler yapıldı. Bu incelemeler sonucunda hem A hem de B hastası için annelerde, B hastası için 2 erkek kardeşinde heterozigot mutasyon uygun olarak (c.374C>A (p.T125K) ve c.1448T>C (rs421016) (p.L483P)) saptanmıştır. Dolayısıyla çalışmanın sonraki şekli

anne tarafı ile devam edilmiş olup, A hastası için sadece anneannede mutasyon pozitifliği saptanmış olup, bu ailenin diğer çocuklarında mutasyon gözlemlenmemiştir. B hastası için aile taramasının özetine baktığımız zaman anne ve 2 erkek kardeşte da benzer öykü saptanmıştır. B hastasının daha ileri incelemesi annenin ebeveynlerinin erken vefatı ve kardeş öyküsü olmaması nedeniyle yapılmamıştır. Her iki grup içinde akrabalık ilişkisi değerlendirildiği zaman, A hastası için mevcut durumda akrabalık ilişkisi bulunmamaktaydı. B hastasının ise anne ve babasının teyze çocukları olduğu görülmüştür.

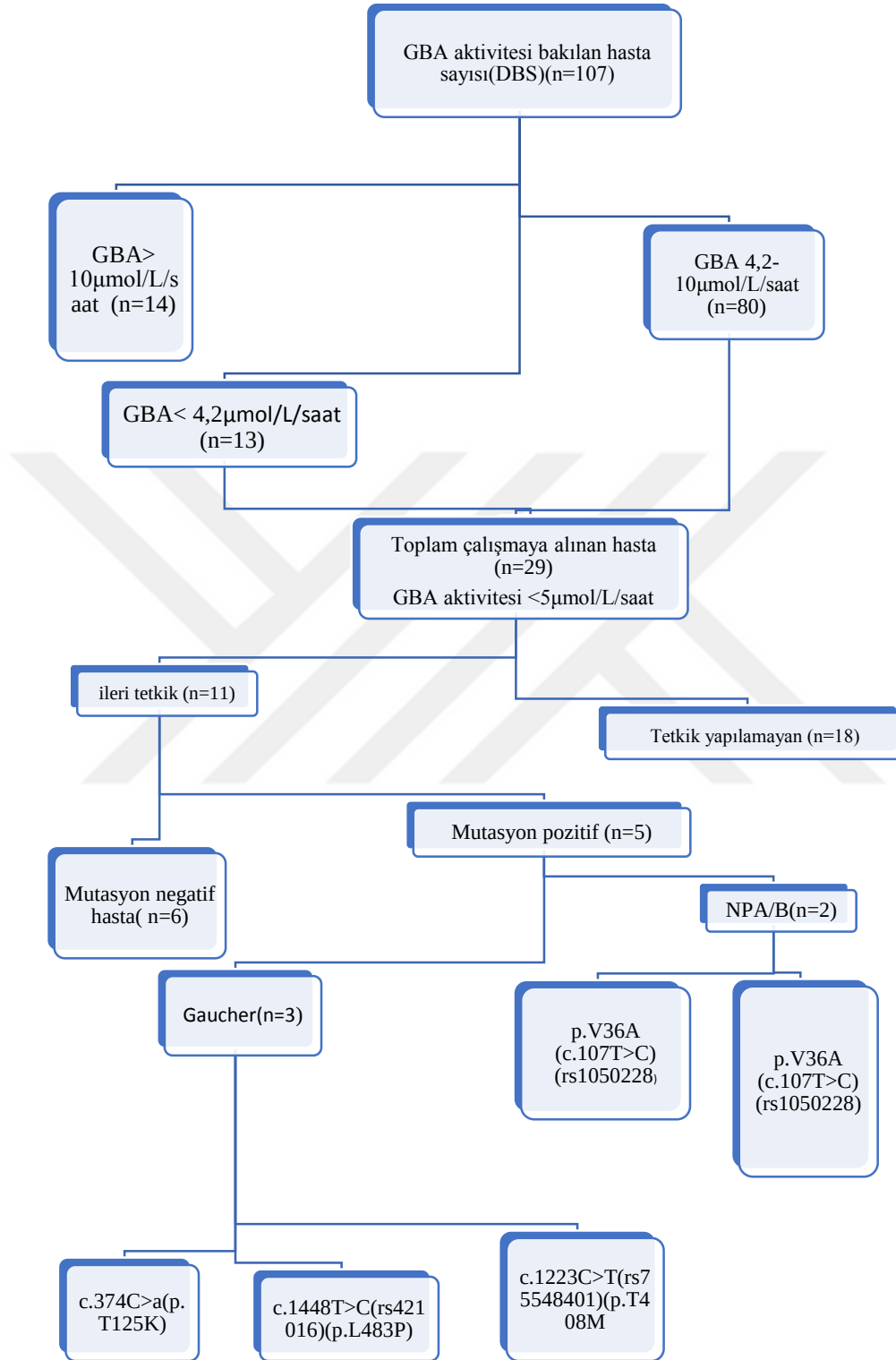
Genel insidans bilmesek de yapmış olduğumuz az sayıda hasta kaynakları ile fakültemizde bu oranın 5/107 gibi büyük rakam olduğunu görmekteyiz. Bu ise LSD'lerin bulduğumuz sayıdan daha fazla ola bileceği anlamına gelmektedir. Aynı zamanda mutasyon pozitifliği saptanan hasta grubu için aile taraması kademeli olarak yapılmıştır. Saptanan mutasyonların Gaucher açısından 1 benign, 2 anlamlı heterozigot, NPA/B açısından ise ikiz bebeklerde aynı ve anlamlı heterozigot mutasyon saptanmıştır. Mutasyonların klinik korelasyonuna bakacak olursak:

- a) c.1448T>C (rs421016) (p.L483P): Geç başlangıçlı Parkinson, Gaucher Tip I, II, III, Perinata letal Gaucher, Demans
- b) c.374C>A (p.T125K): Ailesel hipertrofik Kardiyomiyopati
- c) c.1223C>T (rs75548401) (p.T408M): Çoğunlukla benign, Geç başlangıçlı Parkinson, Nadiren Prenatal Letal Gaucher hastalığı ile ilişkilendirilmiştir.

Tez'in şematik özeti ise **Tablo 75** 'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak Hastalığın görülme insidansı tek merkezli çalışma olarak yürüttüğümüz için, genel insidans hesaplanmamış olup, Türkiye genelinde insidans hesaplanması için daha büyük kitlesel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 75. Gaucher taramasının kademeli görseli



KAYNAKÇA

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. New York, mcgraw-Hill, Chap 146. Accessed 27 Mar 2011
3. Jérôme Stirnemann , Nadia Belmatoug, Fabrice Camou, Christine Serratrice, Roseline Froissart, Catherine Caillaud, Thierry Levade, Leonardo Astudillo, Jacques Serratrice, Anaïs Brassier, Christian Rose, Thierry Billette de Villemeur, and Marc G. Berger. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(2), 441.
4. Ozkara HA, Topcu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain Dev.* 2004 Sep;26(6): 363-366.
5. Coutinho MF, Santos JI, Alves S. Less is more: Substrate reduction therapy for lysosomal storage disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17(7).
6. Smid BE, Ferraz MJ, Verhoek M, et al. Biochemical response to substrate reduction therapy versus enzyme replacement therapy in Gaucher disease type 1 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2016;11(1):28.
7. Weinreb NJ. Seminars in Hematology: Introduction. *Semin Hematol.* 2004;41(SUPPL.5):1-3.
8. Brady RO. Gaucher' s disease: past, present and future. *Baillieres Clin Haematol.* 1997 Dec;10(4):621-34
9. Barneveld RA, Keijzer W, Tegelaers FPW, et al. Assignment of the gene coding for human glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Human Genetics.* 1983; 64: 227-231.
10. 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
11. Kang L, Zhan X, Gu X, Zhang H. Successful newborn screening for Gaucher disease using fluorometric assay in China. *J Hum Genet.* 2017 Mar 30. Doi: 10.1038/jhg.2017.36
12. Aldemir O, Ergun P, Güne S. Reference intervals of α -glycosidase, β - glycosidase, and α - galactosidase in dried blood spot in a Turkish newborn population. 2013:1221–1227.
13. 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.
14. 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.
15. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A. Gaucher disease epidemiology and natural history : a comprehensive review of the literature. 2017;5332(April).
16. Zlotogora J., Zaizov, R., Klibansky, C., Matoth, Y., Bach, G., Cohen, T. Genetic heterogeneity in Gaucher disease. *J. Med. Genet.* 23: 319-322, 1986.

17. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: New developments in treatment and etiology. *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2008;14(25):3968-3973.
18. Pastores GM. Neuropathic Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2010;160(23–24):605–608.
19. Karaca E, Kalkan S, Onay H, et al. Analysis of the β -glucocerebrosidase gene in Turkish Gaucher disease patients : mutation profile and description of a novel mutant allele. 2012; 25:957–962.
20. The Journal of Bone & Joint Surgery: May 2001 - Volume 83 - Issue 5 - p 748- 763 Gregory M Pastores, MD and Derralynn A Hughes.
21. Giulietta M.Riboldi, Alessio B. Di Fonzi: GBA, Gaucher disease and Parkinson's Disease: From genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. 19 April 2019 .
22. *International Journal of Research in Pharmacy and Biosciences* Volume 2, Issue 6, July 2015, PP 1-7 ISSN 2394-5885 (Print) & ISSN 2394-5893
23. 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.
24. *Ege Tıp Dergisi/ Ege Journal of Medicine* 47(3):197-200;2008
25. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2010;160(23–24):609–624.
26. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:106–121; discussion 87-88.
27. 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.
28. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*. 2005;129:178–188.
29. Vaccaro, A.M. ; Motta, M. ; Tatti, M. ; Scarpa, S. ; Masuelli, L. ; Bhat, M. ; Vanier, M.T. ; Tyłki-Szymanska, A.; Salvioli, R. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Hum. Mol. Genet*. **2010**, 19, 2987–2997.
30. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J.. Mol. Sci*. **2017**, 18(2), 441;
31. Dekker, N. ; van Dussen, L.; Hollak, C.E. ; Overkleeft, H. ; Scheij, S. ; Ghauharali, K. ; van Breemen, M.J. ; Ferraz, M.J. ; Groener, J.E. ; Maas, M.; et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: Relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood* **2011**, 118, e118–e127.

32. Mistry, P.K. ; Liu, J.; Sun, L.; Chuang, W.L.; Yuen, T.; Yang, R.; Lu, P.; Zhang, K.; Li, J.; Keutzer, J.; et al. Glucocerebrosidase 2 gene deletion rescues type 1 Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2014**, 111, 4934–4939.
33. Hong, Y.B. ; Kim, E.Y. ; Jung, S.C. Down-regulation of Bcl-2 in the fetal brain of the Gaucher disease mouse model: A possible role in the neuronal loss. *J. Hum. Genet.* **2004**, 49, 349–354.
34. Rolfs, A. ; Giese, A.K. ; Grittner, U.; Mascher, D.; Elstein, D.; Zimran, A.; Bottcher, T.; Lukas, J.; Hubner, R.; Golnitz, U.; et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *Plos ONE* **2013**, 8, e79732.
35. 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.
36. 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.
37. Cox TM. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24 Suppl 2: 106–121; discussion 87-88.
38. 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.
39. 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
40. Koprivica, V. ; Stone, D.L. ; Park, J.K.; Callahan, M.; Frisch, A.; Cohen, I.J.; Tayebi, N.; Sidransky, E. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am. J. Hum. Genet.* **2000**, 66, 1777–1786.
41. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am. J. Hematol.* 2015;90(S1):S12–S18.
42. 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.
43. Gaucher-Disease-Severity-Score-Index-Type-I-a-gaussi-I-33_tbl2_258125688
Haematologica 2008; 93:1211-1218.doi: 10.3324/haematol.12379
44. *Haematologica* 2008; 93:1211-1218.doi: 10.3324/haematol.12379
45. <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis/contributors>
46. 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

47. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2012;7(October):77
48. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am. J. Hematol.* 2015;90(S1):S12–S18.
49. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006;160(6):603–8.
50. 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.
51. Regenboog M, Bohte AE, Somers I, et al. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2016; 60:49–57.
52. Taddei TH, Dziura J, Chen S, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: Characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33(3):291–300.
53. 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
54. Mignot, C. ; Gelot, A. ; Bessieres, B. ; Daffos, F. ; Voyer, M. ; Menez, F. ; Fallet Bianco, C. ; Odent, S. ; Le Duff, D. ; Loget, P. ; et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am. J. Med. Genet. Part A* **2003**, 120A, 338–344.
55. Wenger DA, Clark C, Sattler M, Wharton C. Synthetic substrate betaglucosidase activity in leukocytes: a reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. *Clin Genet.* 1978; 13:145–153.
56. Finn LS, Zhang M, Chen SH, Scott CR. Severe type II Gaucher disease with ichthyosis, arthrogryposis and neuronal apoptosis: molecular and pathological analyses. *Am J Med Genet* 91:222, 2000.
57. Girgensohn H, Kellner H, Sudhof H. Congenital gaucher's disease in erythroblastosis and vascular sclerosis. *Klin Wochenschr* 32:57, 1954.
58. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, , et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet* 120:338, 2003.
59. Dimmick JE, , et al. Inborn metabolic disease of the perinatal infant. In *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Wigglesworth JS and Singer DB, eds. Boston: Blackwell Scientific Publications, 593, 1991.
60. Karin Weiss,Ashley N.Gonzales,Grisel Lopez,Leah Pedoeim, Catherine Groden,ellensidransky <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.11.008>

61. Meili Wei, Aiqin Hai, Liping Wei and Iji Ma. A Neonatal Case With Perinatal Lethal Gaucher Disease Associated With Missense G234E and H413P Heterozygous Mutations. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00201>
62. Mignot, C. ; Gelot, A. ; De Villemeur, T.B. Gaucher disease. *Handb. Clin. Neurol.* **2013**, 113, 1709–1715.
63. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Blood Cells, Molecules, and Diseases Type 2 Gaucher disease : Phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2011;46(1):75–84.
64. C. Mignot, A. Gelot, B. Bessi res, F. Daffos, M. Voyer, F. Menez, C. Fallet Bianco, S. Odent, D. Le Duff, P. Loget, P. Fargier, J. Costil, P. Josset, J. Roume, M.T. Vanier, I. Maire, T. Billette de Villemeur. Perinatal-lethal gaucher Disease. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20117>
65. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 Jan 15; 46(1): 75–84. Published online 2010 Sep 28. Doi: 10.1016/j.bcmd.2010.08.012
66. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease- Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Ped* 1980; 133: 107-118.
67. Gregory A. Grabowski, Ari Zimran, Hiroyuki Ida: Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. <https://doi.org/10.1002/ajh.24063>
68. *Epidemiol AJ.* Gaucher ' s disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. 1994:8–11.
69. Burrow TA, Barnes S, Grabowski GA. Prevalence and management of Gaucher disease. Dovepress. 21 June 2011 Volume 2011:2 Pages 59— 73
70. 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.
71. International Collaborative Gaucher Group: Gaucher Registry 2004 Annual Report. <http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry/>
72. 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.
73. 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
74. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease Survey of hematological aspects of Gaucher disease. 2016;5332(March)
75. Clinic G, Radiology D, Centre SM, Centre HM. Is there a correlation between degree of splenomegaly, symptoms and hypersplenism ? A study of 218 patients with Gaucher disease. 1999;(September 1997):812–816.

76. Poll LW, Koch J, Willers R, et al. Correlation of Bone Marrow Response with Hematological, Biochemical, and Visceral Responses to Enzyme Replacement Therapy of Nonneuronopathic (Type 1) Gaucher Disease in 30 Adult Patients. 2002; 28:209–220.
77. Hughes D a, Pastores GM. Haematological manifestations and complications of Gaucher disease. Curr. Opin. Hematol. 2012;1
78. Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. 1997;470–476.
79. Spectre G, Roth B, Rosengarten D, et al. Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. 2011;372–378.
80. 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.
81. Rosenbaum H, Sidransky E. Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis.2002; 28:21–27.
82. 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.
83. 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.
84. Increased A, Rizzolo MG, Rotondo A, Andria G. Brief Communications. 1998;157:985–989.
85. De Duve C, Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA
86. 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.
87. Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease. Lancet. 1996;348:1555–1559.
88. Santoro, D.; Rosenbloom, B.E. ; Cohen, A.H. Gaucher disease with nephrotic syndrome: Response to enzyme replacement therapy. Am. J. Kidney Dis. **2002**, 40, E4.
89. Goldblatt, J. ; Beighton, P. Cutaneous manifestations of Gaucher disease. Br. J. Dermatol. **1984**, 111, 331–334.
90. Raz, J. ; Anteby, I. ; Livni, N. ; Benezra, D. Chronic uveitis in Gaucher's disease. Ocular Immunol. Inflamm. **1993**, 1, 119–124.
91. Bruscolini, A. ; Pirraglia, M.P. ; Restivo, L.; Spinucci, G.; Abbouda, A. A branch retinal artery occlusion in a patient with Gaucher disease. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. **2012**, 250, 441–444

92. Petrohelos, M.; Tricoulis, D. ; Kotsiras, I. ; Vouzoukos, A. Ocular manifestations of Gaucher's disease. *Am. J. Ophthalmol.* **1975**, 80, 1006–1010.
93. Roghi, A.; Poggiali, E.; Cassinerio, E.; Pedrotti, P.; Giuditta, M.; Milazzo, A.; Quattrocchi, G.; Cappellini, M.D. The role of cardiac magnetic resonance to assess the cardiac involvement in Gaucher type 1 patients: Morphological and functional evaluations. *J. Cardiovasc. Med.* **2016**
94. Langeveld, M.; de Fost, M.; Aerts, J.M.; Sauerwein, H.P.; Hollak, C.E. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol. Dis.* **2008**, 40, 428–432.
95. Elstein, D. ; Rosenmann, E. ; Reinus, C. ; Paz, J. ; Altarescu G.; Zimran A. Amyloidosis and gastric bleeding in a patient with Gaucher disease. *J. Clin. Gastroenterol.* **2003**, 37, 234–237.
96. Hrebicek, M.; Zeman, J.; Musilova, J.; Hodanova, K.; Renkema, G.H.; Veprekova, L.; Ledvinova, J.; Hrebicek, D.; Sokolova, J.; Aerts, J.M.; et al. A case of type I Gaucher disease with cardiopulmonary amyloidosis and chitotriosidase deficiency. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* **1996**, 429, 305–309.
97. Hanash, S.M.; Rucknagel, D.L.; Heidelberger, K.P.; Radin, N.S. Primary amyloidosis associated with Gaucher's disease. *Ann. Intern. Med.* **1978**, 89, 639–641.
98. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2010;160(23–24):609–624.
99. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, et al. Gaucher Disease and Bone Manifestations. 2014.
100. Van Breemen, M.J.; de Fost, M.; Voerman, J.S.; Laman, J.D.; Boot, R.G.; Maas, M.; Hollak, C.E.; Aerts, J.M.; Rezaee, F. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β levels in type 1 Gaucher disease. *Biochim. Biophys. Acta* **2007**, 1772, 788–796.
101. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, et al. Gaucher Disease and Bone Manifestations. 2014
102. Zver S, Bracko M, Andoljsek D. Primary bone angiosarcoma in a patient with Gaucher disease. 2010;374–377
103. *Br J Radiol.* 2012 Jul; 85(1015): 905–909. Doi: 10.1259/bjr/33890893
104. Renapurkar RD, Kanne JP. Metabolic and storage lung diseases: spectrum of imaging appearances. 2013;773–785
105. Chen C, Tang NLS, Chien Y, et al. BMC Medical Genetics Type I Gaucher disease with exophthalmos and pulmonary arteriovenous malformation. 2005; 4:4–7.
106. 107.Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Resp J* 1996; 9: 340-345.86.
107. *Lung India.* 2016 Jan-Feb; 33(1): 108–110. Doi: 10.4103/0970-2113.173086
108. Wenger DA, Clark C, Sattler M, Wharton C. Synthetic substrate betaglucosidase activity in leukocytes: a reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease. *Clin Genet.* 1978; 13:145–153.

109. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E. Blood Cells, Molecules, and Diseases Type 2 Gaucher disease : Phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2011;46(1):75–84.
110. Tylki-szyma A, Vellodi A, El-beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease : demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. 2010:339–346.
111. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, et al. Gaucher disease and cancer incidence : a study from the Gaucher Registry. 2017;105(12):4569–4573.
112. Allen, M.J.; Myer, B.J.; Khokher, A.M.; Rushton, N.; Cox, T.M. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: Increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM Int. J. Med.* 1997, 90, 19–25.
113. Pratt, P.W.; Estren, S.; Kochwa, S. Immunoglobulin Abnormalities in Gaucher's Disease Report of 16 Cases. *Blood* 1968, 31, 633–640.
114. Callaghan SEO, Se R. Gaucher disease and multiple myeloma. 2006; 47 (July): 1365–1368
115. THD Referans numarası: 20 DOI: 10.4274/tjh.2014.0019
116. Cox TM. Gaucher disease : clinical profile and therapeutic developments. 2010:299–313
117. Mignot, C.; Gelot, A.; De Villemeur, T.B. Gaucher disease. *Handb. Clin. Neurol.* **2013**, 113, 1709–1715.
118. Wine, E.; Yaniv, I.; Cohen, I.J. Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2007, 29, 451–457.
119. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21(4), 1247; <https://doi.org/10.3390/ijms21041247>
120. Increased A, Rizzolo MG, Rotondo A, Andria G. *Brief Communications.* 1998;157:985–989.
121. 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. Andersson Pediatrics, 2008.
122. Dussen L Van, Biegstraaten M, Hollak CEM, Dijkgraaf MGW. Costeffectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. 2014:1–12.
123. Gaucher Institute, C-ANPROM/INT//7568; Date of preparation: September 2020
124. Barton NW, Furbisht FS, Murray GJ, Garfield M, Brady R. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. 1990;87(March):1913–1916.
125. Bennet LL, *Ann Pharmacotherapy* 47(9) 1182-1193
126. Mistry PK, Wraight EP, Cox TM. Early report Therapeutic delivery of proteins to macrophages : implications for treatment of Gaucher ' s disease. 1996;348.

127. Beutler, E.; Demina, A.; Laubscher, K.; Garver, P.; Gelbart, T.; Balicki, D.; Vaughan, L. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol. Dis.* **1995**, *21*, 86–108.
128. *TURK J HEMATOL* 2010; 27:190-5
129. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. 2005;7(2).
130. Adapted with permission from Pastores GM et al, Therapeutic goals in the treatment of
131. Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(Suppl 5):4-14.
132. *Genet Med* 2005; 7:105-10
133. <https://doi.org/10.1177/2326409816666297>
134. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease (Review). 2015;(3).
135. 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.
136. PMCID: PMC5912244 PMID: 29719368
137. Sanchez-Martinez, A. ; Beavan, M. ; Gegg, M.E. ; Chau, K.Y.; Whitworth, A.J.; Schapira, A.H. Parkinson disease-linked GBA mutation effects reversed by molecular chaperones in human cell and fly models. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 31380.
138. Parenti, G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: From concept to clinics. *EMBO Mol. Med.* **2009**, *1*, 268–279.
139. Maegawa, G.H. ; Tropak, M.B. ; Buttner, J.D.; Rigat, B.A.; Fuller, M.; Pandit, D.; Tang, L.; Kornhaber, G.J.; Hamuro, Y.; Clarke, J.T.; et al. Identification and characterization of ambroxol as an enzyme enhancement agent for Gaucher disease. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 23502–23516.
140. ICGG Gaucher Registry
141. Vaccaro, A.M.; Motta, M.; Tatti, M.; Scarpa, S.; Masuelli, L.; Bhat, M.; Vanier, M.T.; Tytki-Szymanska, A.; Salvioli, R. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Hum. Mol. Genet.* **2010**, *19*, 2987–2997.
142. Kang L, Zhan X, Gu X, Zhang H. Successful newborn screening for Gaucher disease using fluorometric assay in China. *J Hum Genet.* 2017 Mar 30. Doi: 10.1038/jhg.2017.36
143. ICGG
144. *Semin Hematol* 2004;41:15-22.
145. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2013;6(1)
146. PMCID: PMC5912244 PMID: 29719368.
147. Kang, L., Zhan, X., Gu, X. Et al. Successful newborn screening for Gaucher disease using fluorometric assay in China. *J Hum Genet* **62**, 763–768 (2017).
148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.07.01>

149. Wittmann J. Et al. (2012) Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Hungary. In: SSIEM (eds) JIMD Reports - Case and Research Reports, 2012/3. JIMD Reports, vol 6. Springer, Berlin, Heidelberg.
150. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.06.006>
151. Thomas P Mechtler*, Susanne Stary*, Thomas F Metz, Víctor R De Jesús, Susanne Greber-Platzer, Arnold Pollak, Kurt R Herkner, Berthold Streubel, David C Kasper. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria
152. Melissa P Wasserstein, Michele Caganna, Sean M Bailey, amy Yang, Chunli YU, Joseph J Orsuni, The New York Pilot Newborn Screening Program for Lysosomal Storage Diseases: Report of the First 65,000 Infants
153. Lysosomal Storage Disorder Screening Implementation: Findings from the First Six Months of Full Population Pilot Testing in Missouri Patrick V. Hopkins, BS, Carlene Campbell, BS, Tracy Klug, BS, Sharmini Rogers, MPH, Julie Raburn-Miller, MSW, and Jami Kiesling, BSN
154. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy Alberto B. Burlina, Giulia Polo, Leonardo Salviati, Giovanni Duro, Carmela Zizzo, Andrea Dardis, Bruno Bembi, Chiara Cazzorla, Laura Rubert, Roberta Zordan, Robert J. Desnick, Alessandro P. Burlina
155. Hsuan-Chieh Liao, Chuan-Chi Chiang, Dau-Ming Niu, Chung-Hsing Wang, Shu-Min Kao, Fuu-Jen Tsai, Yu-Hsiu Huang, Hao-Chuan Liu, Chun-Kai Huang, He-Jin Gao, Chia-Feng Yang, Min-Ju Chan, Wei-De Lin, Yann-Jang Chen-Detecting multiple lysosomal storage diseases by tandem mass spectrometry, A national newborn screening progra

EKLER

Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLINİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Orhan0Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/340-534-98-128

14.03.2022

Sayın Doç.Dr.İşıl Özer

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Samsun ili Yenidoğan Gaucher taraması** başlıklı OMÜ KAEK 2020/325 Karar nolu Biyokimya çalışması+ Genetik çalışma 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 tarafınıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 11.06.2020 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramiz ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Çalışmanın Benzerlik Raporu

X

ORJİNALLIK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

9lib.net

İnternet Kaynağı

%**2**

2

Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%**1**

3

abakus.inonu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

4

mafiadoc.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

5

repositorio.ufrn.br:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

link.springer.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

thd.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

Submitted to Kastamonu University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

9

cyberleninka.org

İnternet Kaynağı

<%**1**