



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**İDİYOPATİK SPLENOMEGALİ VE/VEYA SİTOPENİLİ**  
**OLGULARDA GAUCHER HASTALIĞI SIKLIĞI**

**Dr. Büşra Yüzgenç**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA / 2024**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

**İDİYOPATİK SPLENOMEGALİ VE/VEYA SİTOPENİLİ  
OLGULARDA GAUCHER HASTALIĞI SIKLIĞI**

**Dr. Büşra Yüzgenç**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muhammed Kızılgül**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA / 2024**



## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tıbbi bilgi ve deneyimlerimin artmasında büyük katkıları olan, başta sayın hocalarım Prof. Dr. Seyit İbrahim Akdağ'a ve Doç. Dr. Emin Gemcioğlu'na,

Tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesinde bilgi ve tecrübelerini aktaran, desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Muhammed Kızılgül'e,

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime çok büyük katkıda bulunan, her zaman bizlerin destekçisi, yol göstericisi, tüm zorlukların üstesinden gelmemize yardımcı olan sevgili başasistanımız Doç. Dr. Sanem Kayhan'a,

Çalışmamıza ücretsiz ve koşulsuz tanı desteğinden dolayı Sanofi firmasına,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, büyük desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım anneme, babama ve kardeşlerime,

Hayatıma girdiğinden beri her aşamada olduğu gibi bu süreçte de en büyük destekçim, motivasyon kaynağım, sevgili yol arkadaşım Ömer Öncel'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Büşra Yüzgenç

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 GAUCHER HASTALIĞI TANIMI.....	2
2.2. GAUCHER HASTALIĞI'NIN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.3. GAUCHER HASTALIĞI'NIN GENETİĞİ VE PATOFİZYOLOJİSİ .....	2
2.4. GAUCHER HASTALIĞI ALT TIPLERİ.....	3
2.4.1. TİP 1 GH .....	3
2.4.2. TİP 2 GH .....	4
2.4.3. TİP 3 GH .....	4
2.5. GH'NİN TANISI .....	4
2.6. HASTALIĞIN ETKİLEDİĞİ DOKU VE ORGAN SİSTEMLERİ .....	6
2.6.1. Viseral Değişiklikler .....	6
2.6.2. Hematolojik Değişiklikler.....	6
2.6.3. Kemik Tutulumu.....	7
2.6.4. Akciğer Tutulumu .....	7
2.6.5. Nörolojik Tutulum .....	7
2.6.6. GH ve Malignite .....	8
2.7. TEDAVİ .....	8
2.7.1. Enzim Replasman Tedavisi (ERT) .....	9
2.7.2. Substrat Redüksiyon Tedavisi (SRT) .....	10
2.7.3. Kemik İliği Transplantasyonu .....	10
2.7.4. Splenektomi.....	10
2.7.5. Gelecekte GH Tedavisi.....	11
2.7.6. Destek Tedavisi .....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	12
3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ.....	12

3.2. ETİK KURUL ONAY BİLGİLERİ .....	13
3.3. İSTATİSTİK .....	13
4. BULGULAR .....	14
5. TARTIŞMA .....	19
6. SONUÇLAR .....	22
KAYNAKLAR .....	24
ÖZGEÇMİŞ .....	29
EKLER .....	31
EK-1: Etik Kurul Kararı	



## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
<b>ALP</b>	Alkalen fosfotaz
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>AVN</b>	Avasküler nekroz
<b>CCL8</b>	Sistein kemokin ligand 8
<b>DB</b>	Direkt bilirubin
<b>DBS</b>	Kuru kan örneği
<b>EDTA</b>	Etilen diamin Tetraasetik Asit
<b>ERT</b>	Enzim replasman tedavisi
<b>FDA</b>	Food and Drug administration
<b>GBA</b>	Glukozil seramidaz beta
<b>GGT</b>	Gama glutamil transferaz
<b>GH</b>	Gaucher Hastalığı
<b>HDL</b>	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HGB</b>	Hemoglobulin
<b>HCC</b>	Hepatoselüler karsinoma
<b>IgG</b>	İmmunglobulin G
<b>IL-6</b>	İnterlökin 6
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>KMD</b>	Kemik mineral dansitometri
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LDL</b>	Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>MCV</b>	Ortalama korpusküler volüm
<b>MGUS</b>	Anlamı belirlenemeyen monoklonal gamopati
<b>MIP</b>	Makrofaj inflamatuvar protein
<b>MR/MRI</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PLT</b>	Trombosit/platelet
<b>SRT</b>	Substrat redüksiyon tedavisi
<b>TB</b>	Total bilirubin
<b>TRAF</b>	Tartarat-dirençli asit fosfataz
<b>VLDL</b>	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>WBC</b>	Lökosit

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar özellikleri

**Tablo 4.2.** Çalışmaya katılan hastaların dalak boyutları ortalaması

**Tablo 4.3.** Tüm hastalarda splenomegali, hepatomegali, safra kesesi patolojisi varlığı

**Tablo 4.4.** Enzim düzeyi düşük grupta normal grubun laboratuvar değerleri

**Tablo 4.5.** Enzim düzeyi düşük grupta normal grubun dalak boyutları

**Tablo 4.6.** Enzim düzeyi düşük mutasyon pozitif hastanın tedavi öncesi ve sonrası klinik bulguları

**Tablo 4.7.** Enzim düzeyi düşük mutasyon pozitif hastanın tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları

## ŒEKİL LİSTESİ

Œekil 1. Gaucher hücresi buruŒmuş kağıt görünümü



## ÖZET

**Amaç:** Gaucher hastalığı, nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır ancak depo hastalıkları içinde en sık rastlanan gruptur. Bu hastalık genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkar, ancak birçok Gaucher hastası hafif seyir göstererek erişkin yaşlarda tanı alabilir. Semptomların başlangıcından itibaren 10 yıla kadar tanıda gecikme olabilmektedir. Teşhiste geciktikçe geri dönüşümü olmayan komplikasyonlar gelişebilir. GH görülme sıklığı mevcut çalışmalarda yaklaşık 1/40000-60000 olarak saptanmıştır. Biz çalışmamızda, İç hastalıkları polikliniklerine sık başvuru nedeni olan splenomegali, hepatomegali ve/veya sitopeni gibi bulguları olan erişkin hastalarda GH'nın sıklığının belirlenmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif, tek merkezli bir çalışma, 2022-2024 yılları arasında İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran splenomegali ve/veya sitopenisi olan 95 hasta dahil edildi. Hastalardan GBA enzim düzeyi gönderildi. Enzim eksikliği saptanan hastaların tanıları GBA gen analizi ile doğrulandı.

**Bulgular:** 95 hastanın 92'sinin (%96,8) enzim düzeyi normal, 3'ünün (%3,2) ise enzim düzeyi düşük saptandı. Enzim düzeyi düşük olan 3 hastaya genetik mutasyon açısından değerlendirme yapıldı ve bu hastaların birinde (%33,3) genetik mutasyon saptandı. Mutasyon saptanmış olan 1 hasta Gaucher hastası olarak kabul edildi.

Enzim düzeyi düşük gelen grup ile normal gelen grup arasında biyokimyasal ve hematolojik laboratuvar verileri ve klinik bulgular (splenomegali, hepatomegali, safra kesesi patolojisi) karşılaştırıldı. Her iki grup arasında WBC ve ürik asit değerlerinde anlamlı fark bulundu. Diğer sonuçlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

GH kabul edilen hastamıza enzim replasman tedavisi başlandı. ERT alan hastamızın hemoglobin, trombosit sayısı, lökosit, bilirubin, INR, sedimentasyon gibi laboratuvar değerleri normale döndü ve organomegali, osteoporoz gibi klinik bulgularında belirgin düzelme gözlemlendi.

**Sonuç:** Bizim çalışmamız gibi spesifik hasta gruplarında GH oranının daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Splenomegali, hepatomegali, trombositopeni, anemi, genç yaşta osteoporoz, patolojik kırık gibi bulgularla gelen hastalarda bunlara en sık sebep olan nedenler dışlandıktan sonra GH mutlaka akla gelmelidir. Yeterli farkındalık ile hastalara kolaylıkla tanı konulabilir ve komplikasyonlar gelişmeden

tedavilerine başlanabilir. Tedavi ile hastanın yaşam kalitesinde iyileşme görülmektedir ve komplikasyonlara gidiş azalmaktadır. Bu sebeple GH erken teşhis edilmeli ve tedavisine erkenden başlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Gaucher hastalığı, splenomegali, sitopeni



## ABSTRACT

**Aim:** Gaucher disease is a rare lysosomal storage disease, but it is the most common one in this group. This disease usually occurs in childhood, but many Gaucher patients have mild symptoms and can be diagnosed in adulthood. A delay in diagnosis of up to 10 years is possible from the onset of symptoms. Due to delay in diagnosis, irreversible changes may develop. GD incidence rates are estimated to be approximately 1/40000-60000 according to current studies. In our study, we aimed to determine the frequency of GD in adult patients with findings such as splenomegaly, hepatomegaly and/or cytopenia, which are common reasons for admission to internal medicine outpatient clinics.

**Materials and Methods:** A prospective, single-center study, 95 patients with splenomegaly and/or cytopenia were included in the Internal Medicine Polyclinics between 2022-2024. GBA enzyme levels of the patients was measured. The results of patients with enzyme deficiency were confirmed by GBA gene analysis.

**Results:** Enzyme levels of 92 (96.8%) of 95 patients were found to be normal, and 3 (3.2%) had low enzyme levels. Three patients with low enzyme levels had a genetic evaluation, and a genetic mutation was detected in one of these patients (33.3%). One patient with a mutation detected was considered to have Gaucher disease.

Biochemical and hematological laboratory data and clinical findings (splenomegaly, hepatomegaly, gallbladder pathology) were compared between the group with low enzyme levels and the group with normal levels. There was a significant difference in WBC and uric acid values between both groups. There was no significant difference between other results.

Enzyme replacement therapy was started in our patients who were accepted as GD. In our patient who received ERT, laboratory values such as hemoglobin, platelet count, leukocyte, INR, sedimentation and bilirubin returned to normal and clinical symptoms such as organomegaly and osteoporosis became improvement.

**Conclusion:** It should not be forgotten that GD may be seen more common in specific patient groups, such as our study. GD should definitely be considered after excluding the most common causes of findings such as splenomegaly, hepatomegaly, thrombocytopenia, anemia, osteoporosis at a young age, and pathological fractures.

Adequate accommodation conditions may be encountered and treatment can be started before complications. With treatment, quality of life improves and complications decrease. For this reason, GD should be diagnosed early and treatment should be started early.

**Key words:** Gaucher disease, splenomegaly, cytopenia



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gaucher hastalığı nadir görülen otozomal resesif geçişli lizozomal depo hastalığıdır. Beta glukozidaz enzim eksikliğinden kaynaklanmaktadır ve 1. kromozom üzerindeki GBA1 genindeki mutasyon nedeniyle oluşmaktadır. Bu enzimin eksikliği ile ortaya çıkan lizozomal disfonksiyon sonucu makrofajlarda glukozilseramid birikimi olur (1). Bu makrofajlar özellikle dalak, karaciğer, kemik iliği, lenf nodu ve akciğerde birikir (2).

Hastalığın majör 3 tipi vardır. Tip 1, hastaların çoğunluğunu oluşturur, nörolojik tutulum yoktur ve daha çok viseral organları etkiler. Splenomegali, kemik ve kemik iliği tutulumu yaygındır. Tip 2 ve 3 ise nörolojik bozukluklar ile ilişkilidir, genellikle çocuklukta tanı alır ve daha ağır seyreder (3).

GH görülme sıklığı yaklaşık 1/40000-60000 olarak saptanmıştır (5). Türkiye'deki GH prevalansı için yapılmış kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır ancak akraba evliliğinin yaygın olması ve hastalığın otozomal resesif kalıtılması sebebiyle prevalansın yüksek olacağı düşünülmektedir.

Tip 1 GH'nda splenomegali, hepatomegali, sitopeni, kemik tutulumunu ve akciğer tutulumu görülebilmektedir.

Hastalık tanısı için ilk aşamada alınan kan örneğindeki lökositlerde beta-glukozidaz enziminin eksikliğinin gösterilmesi gerekir. Enzim düzeyi düşük gelen hastalarda genetik mutasyonun gösterilmesi ile tanı doğrulanır (15).

Gaucher hastalığında spesifik tedaviler içinde birinci basamak tedavi enzim replasman tedavisidir (ERT). Bu tedaviyle hastaların laboratuvar verilerinde genellikle 6 ay içinde, klinik olarak da 12-24 ay içinde düzelme görülür. ERT tedavisini tolere edemeyen hastalarda substrat azaltıcı tedavi (SRT) denebilir (40).

GH genellikle çocukluk döneminde bulgu vermeye başlar, ancak birçok Gaucher hastası hafif seyir göstererek erişkin yaşlarda tanı alabilir. Yeterli farkındalık ile hastalara kolaylıkla tanı konulabilir ve komplikasyonlar gelişmeden tedavilerine başlanabilir.

Biz çalışmamızda, İç hastalıkları polikliniklerine sık başvuru nedeni olan splenomegali, hepatomegali ve/veya sitopeni gibi bulguları olan erişkin hastalarda GH'nın sıklığının belirlenmesini amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. GAUCHER HASTALIĞI TANIMI

Gaucher hastalığı nadir görülen otozomal resesif geçişli lizozomal depo hastalığıdır. Beta glukozidaz enzim eksikliğinden kaynaklanmaktadır ve 1. kromozom üzerindeki GBA1 genindeki mutasyon nedeniyle oluşmaktadır. Bu enzimin eksikliği ile ortaya çıkan lizozomal disfonksiyon sonucu hücrelerde glukozilseramid birikimi olur (1). İçerisinde glukozilseramid birikmiş makrofajlara Gaucher hücresi denilmektedir. Bu makrofajlar özellikle dalak, karaciğer, kemik iliği, lenf nodu ve akciğerde birikir (2).

Hastalığın majör 3 tipi vardır. Tip 1, hastaların çoğunluğunu oluşturur, nörolojik tutulum yoktur ve daha çok viseral organları etkiler. Splenomegali, kemik ve kemik iliği tutulumu yaygındır. Tip 2 ve 3 ise nörolojik bozukluklar ile ilişkilidir, genellikle çocuklukta tanı alır ve daha ağır seyredir. Tip 2 formunda semptomlar erken başlar, infantil dönemde kayıplarla gider, hepatosplenomegali ve merkezi sinir sistemi tutulumu yapar. Tip 3 formunda ise tip 2'den farklı olarak nörolojik semptomlar sadece infantil dönemde değil ileri yaşta da başlayabilir (3).

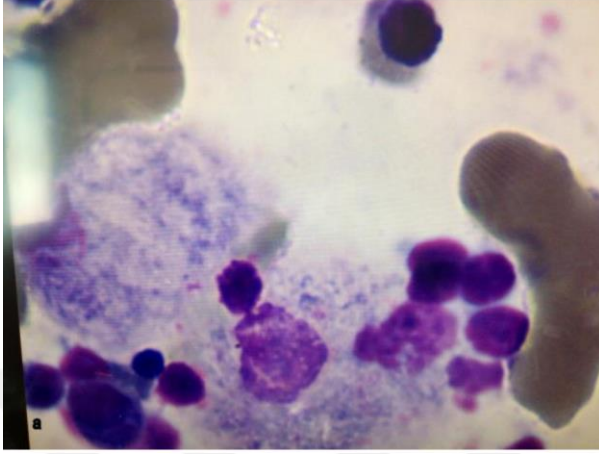
### 2.2. GAUCHER HASTALIĞI'NIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya genelindeki çeşitli çalışmalardaki verilerin ortalaması sonucu GH görülme insidansı 100 000'de 0,39 ila 5,80 arasında, prevalansı ise 100 000'de 0,70 ila 1,75 arasında değişmektedir. Bazı özel gruplarda sıklık artmaktadır. Örneğin Ashkenazi Yahudilerinde görülme sıklığı 1/800 bulunmuştur (4). Avrupa'da ise görülme sıklığının yaklaşık 1/40 000 olduğu görülmüştür (5). Türkiye'deki GH prevalansı için yapılmış kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır ancak akraba evliliğinin yaygın olması ve hastalığın otozomal resesif kalıtılması sebebiyle prevalansın yüksek olacağı düşünülmektedir.

### 2.3. GH'NIN GENETİĞİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Glukoserebrosidaz geni (GBA), kromozom 1q21 üzerinde bulunur ve 11 ekson içerir (7). GH'na sebep olan genetik olarak 300'e yakın mutasyon tanımlanmış. Bu genetik mutasyonlar sonucu glukosilseramid molekülünü seramid ve glukoz hidrolize

eden glukoserebrosidaz enziminin aktivitesi azalır ve hücrelerde birikim olur (6). Nadir olarak da Glukoserebrozidaz enzim aktivatörü Saposin C eksikliğine bağlı birikim olur (8). Sitoplazmasında ara molekül birikmiş bu özel makrofajlara Gaucher hücresi adı verilir. Bu hücrelerin sitoplazması buruşmuş kağıt görünümündedir (3) (Şekil 1).



*Çağlıyan GA, Bildir O. Erişkin yaşta tanı alan Gaucher hastalıklı bir olgu. ETD. 2015;54(4):196-8.*

Şekil 1. Gaucher hücresi buruşmuş kağıt görünümü

Gaucher hücreleri temel olarak dalak, karaciğer, kemik, kemik iliği, lenf nodu ve akciğeri infiltre eder ve birikim sonucu hastalarda splenomegali, hepatomegali, sitopeni ve kemik tutulumları görülebilir (3).

GH Tip 2 ve Tip 3 formunda ise sinir sistemi gelişimi ve myelin kılıfı oluşumu esnasında lipidlerin yıkımındaki bozukluğa bağlı glukozilseramid buralarda birikir ve nörolojik semptomlar oluşur (13).

## 2.4. GAUCHER HASTALIĞI ALT TİPLERİ

### 2.4.1. Tip 1 GH

Tip 1 Gaucher hastalığı, nörolojik tutulumun görülmediği, en sık karşılaşılan formdur. Semptom ve bulgular çocukluk veya geç erişkinlik döneminde ortaya çıkabilir. Kronik bir seyre sahiptir ve genellikle dalak, karaciğer, kemik iliği, ayrıca ciddi durumlarda akciğer ve böbreği etkiler. Tedavi edilmeyen Tip 1 Gaucher hastalığında, sıklıkla görülen komplikasyonlar arasında splenomegali, hepatomegali ve anemi, trombositopeni gibi hematolojik sorunlar bulunmaktadır (9).

Organomegaliler nedeniyle hastalar karın ağrısı, doyunluk hissi, karında şişlik ile başvurabilir. Anemisi ve trombositopenisi olan hastalar yorgunluk, solukluk, vücutta morluklar, kanama şikayeti ile başvurabilir. Kemik tutulumuna bağlı ağrı, avasküler nekroz, osteoporoza sekonder kompresyon kırıkları görülebilir (10).

Yapılan laboratuvar tetkiklerinde karaciğer enzim değerlerinde bozulma, hipergamaglobulinemi ve ferritin, ACE, kitotriozidaz düzeylerinde artma saptanabilir (11).

#### **2.4.2. Tip 2 GH**

Bu form, akut infantil nöropatik tiptir. Semptomlar genellikle 1 yaşından önce başlar ve nörolojik belirtiler hızla ilerler. Hastalar genellikle yaşamın ilk üç yılı içinde kaybedilir. Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve belirgin beyin sapı tutulumu belirtileri gözlemlenir. Bu belirtilere ek olarak, piramidal tutulum ve kognitif bozukluklar da görülebilir. Beyin sapı belirtileri arasında disfaji, stridor; piramidal belirtiler arasında ise spastisite, boynun retrofleksiyonu, trismus ve opistotonus bulunabilir (12).

#### **2.4.3. Tip 3 GH**

Tip 3 GH subakut progresif nöronopatik formudur. Klinik seyri Tip 2 'e göre daha hafif, Tip 1'e göre daha ağırdır. Semptom ve bulgular 10 yaşa doğru ortaya çıkar ve yavaş ilerleme gösterir. Genellikle hastalar ikinci veya üçüncü dekatta nörolojik problemlere bağlı kaybedilir. Organomegali, anemi, trombositopeni bulguları yanında sinir sistemi tutulumuna örnek olarak davranış bozukluğu, nöbet, ataksi, periferik nöropati, miyoklonus, oftalmopleji, ekstrapiramidal ve serebral belirtiler ve demans gösterilebilir. Hastalar nörolojik tutulum ve organ tutulumunun karakterine göre Tip 3a, 3b, 3c olarak alt gruplara ayrılır (14).

### **2.5. GH'NİN TANISI**

Gaucher hastalığının teşhisi için yaygın olarak, periferik kan lökositlerinde glukoserebrosidaz enzim düzeyi ölçülür. Enzim eksikliği saptanan hastaların kanları ile doğrulama amacıyla GBA gen analizi yapılır, kesin tanı konulur. Lökosit içi enzim analizi için, EDTA içeren tüpe konulmuş 10 ml kanın içindeki lökositler ayrıştırılmalıdır. Lökosit yeterliliğini ve kalitesini anlamak amacıyla hastaların total protein düzeyi de ölçülmelidir (15).

Enzim aktivitesi kuru kan damla (Dried Blood Spot DBS) tekniği ile de bakılabilir. Bu tekniğin avantajı, örneği uzun süre saklayabilmektir fakat duyarlılığı dūşüktür. Ayrıca DBS tekniği ile bakılan enzim düzeyi dūşük gelen hastalara periferik kan lökositlerinde bakılan enzim testi ile doğrulama yapmak gerekmektedir (16).

Hastalar; karaciğer, dalak, akciğer gibi dokularda veya kemik iliği aspirasyonunda gaucher hücreleri görölmesi ile de tanı alabilirler. Ancak, lösemi ve lenfoma gibi durumlarda, yüksek orandaki üretim ve yıkımın bir sonucu olarak Gaucher hastalığı hücreleri ile mikroskopik olarak benzer olan "psödo-Gaucher hücreleri" görülebilir. Bu durum, tanıda karışıklığa neden olabilir (17). Bu nedenle, kemik iliği aspirasyonu, invaziv olması ve tanıda karışıklığa yol açabilmesi nedeniyle özellikle enzim aktivitesi testinin kolayca yapılabildiği yerlerde tanı testi olarak önerilmemektedir.

Gaucher tanısı alan kişiye aile planlaması için genetik danışmanlık verilmeli ve kan bağı olan diğer aile bireyleri hastalık açısından taranmalıdır.

Gaucher hastalığının biyobelirteçleri olarak bakıldığında, Gaucher hastalığına sahip bireylerin kan serumlarında, tartarat-dirençli asit fosfataz (TRAF), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), heksozaminidaz ve lizozim enzimlerinin seviyelerinde değişiklikler tespit edilmiştir (18). Sonraki çalışmalarda daha sensitif ve spesifik bir biyobelirteç olan "kitotriyosidaz" enziminin miktarının Gaucher hastalıklı bireylerin serumunda, sağlıklı bireylere göre artmış olduğu belirlenmiştir (19).

Yapılan gen ve protein çalışmaları sonucu, Gaucher hücrelerinde fazla miktarda üretilen ve salgılanan CCL18/PARC kemokin [pulmonary and activation-regulated chemokine(PARC)], Gaucher hastalığının teğhisi ve takibi için bir biyobelirteç olmuştur (20). Bunun yanı sıra, Gaucher hücrelerinin çevresindeki fagositlerden makrofaj inflamatuvar protein (MIP) 1 $\beta$  ve 1 $\alpha$ 'nın, Gaucher hastalarının serumlarında yüksek düzeylerde bulunduğu belirlenmiştir (21). Özellikle kemik tutulumu olan hastalarda MIP 1 $\beta$ 'nin daha yüksek seviyede bulunduğu gözlemlenmiş, bu proteinin kemik tutulumu belirteci olarak kullanılmasına dair yapılan çalışmalar sürmektedir (22).

## 2.6. HASTALIĞIN ETKİLEDİĞİ DOKU VE ORGAN SİSTEMLERİ

### 2.6.1. Viseral Değişiklikler

**Dalak tutulumu:** Splenomegali GH'da en sık saptanan bulgulardan biridir. Splenomegali, dalak hacminin normalden 5 kat büyümesi olarak tanımlanır. Yetişkinlerde dalağın uzunluğunun üst sınırı 120 mm olarak kabul edilmektedir. Masif splenomegali ise uzunluğun 200 mm'den fazla olmasıdır. GH masif splenomegali yapabilen sebeplerden biridir. Hasta, kapsülün gerilmesine bağlı karın ağrısı, erken doyum ve nefes darlığı gibi şikayetlerle başvurabilir. GH dalakta nodüler lezyonlara sebep olabilir ve bu lezyonlar hematolojik malignitelerle karışabilir (23).

**Karaciğer tutulumu:** Genellikle splenomegaliden sonra ikinci sırada görülmektedir. Hepatomegali karaciğer hacminin 1,25 katına çıkmasıdır. Karaciğerin uzunluğunun üst sınırı ortalama olarak 140 mm olarak kabul edilmektedir. GH'nda Gaucher hücre infiltrasyonuna bağlı hepatomegali ve hepatosit hasarı olduğu düşünülmektedir. Hepatosit hasarı sonucu Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinde artış görülebilmektedir (23).

Karaciğerde görülebilen fokal lezyonlar "Gaucheroma" olarak adlandırılır. Bu lezyonların fokal nodüler hiperplazi ve HCC gibi lezyonlar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (24). GH'nda karaciğer tutulumu sonrası siroz, portal hipertansiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Gaucher hastalığında kolelitiazis sıklığı artmıştır (25).

### 2.6.2. Hematolojik Değişiklikler

En sık rastlanan hematolojik bulgular anemi, trombositopeni ve koagülopatidir nadiren de lökopeni ve pansitopeni görülebilir. Bu patolojilerin, Gaucher hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesi ve hipersplenizme bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kronik hastalık nedeniyle eritrosit ömrü kısalmıştır (26). Hastada ılımlı trombositopeni ve derin anemi varsa nutrisyonel açıdan da değerlendirilmeli, B12 eksikliği ve demir eksikliği anemisi ekarte edilmelidir.

Kanama eğilimi; trombosit sayısında azalma, trombosit fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon faktörlerinin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar kolay morarma kanama şikayeti ile başvurabilir (27).

### **2.6.3. Kemik Tutulumu**

Kemik tutulumu tip I GH'nda sıklıkla görülmektedir, tip III'de daha ciddi seyretmektedir. Hastalar kemik ağrısı ve kırıklarla başvurabilir. GH'nda kemik tutulumuna üç süreç katkıda bulunur. Bu süreçler fokal hastalık, lokal hastalık ve osteopenidir. Fokal hastalık osteonekroz ve osteosklerozdan oluşur. Gaucher hücrelerinin neden olduğu enfarktüsler, tromboz ve inflamatuvar süreçler bu fokal hastalıklara sebep olur. Lokal hastalık ise kortikal incelmeyi ve uzun kemik deformitesini içerir. Bu süreç kemik iliği infiltrasyonuna komşu alanlarda meydana gelir. Osteopeninin ise kemik yıkımının fazla olması ve yapımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (28).

Kemiklerde avasküler nekroz (AVN), kemik infarktı, osteopeni, osteoporoz, osteolitik lezyonlar, patolojik kırıklar ve çocuklarda büyüme geriliği görülebilir (29). Erlenmeyer şişe deformitesi GH'nda sık rastlanan bir bulgudur. Bu deformite kemik yapım yıkımındaki bozukluk nedeniyle femur ve proksimal tibia gibi tübüler kemiklerin metafiz bölgelerinin laterale doğru genişlemesi ile ortaya çıkar (28).

Gaucher hastalığındaki iskelet patolojileri genellikle ilerleyici olduğu ve önceden belirlenemediği için, geri dönüşü olmayan patolojik değişiklikleri önlemek amacıyla tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.

### **2.6.4. Akciğer Tutulumu**

GH'nda pulmoner tutulum olarak interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendrom görülebilir (30). Yine patogenezin temelinde Gaucher hücrelerinin alveol interstisyumunu, bronşiyal ve pulmoner damarları infiltre etmesinin olduğu düşünülmektedir. Akciğer bulguları viseral, hematolojik ve kemik bulguları kadar yaygın değildir. Tip 1 GH'da pulmoner infiltrasyon yavaş ilerlemektedir, ancak hastaların %68'inde akciğer fonksiyonlarında hafif azalma olduğu bildirilmektedir (31).

### **2.6.5. Nörolojik Tutulum**

GH'nda, nörolojik belirtiler genellikle birikim sonucu kranial sinirlerin özellikle okulomotor sinirin tutulmasına bağlıdır. Bu durum, strabismus, hipotoni, yutma güçlüğü, konuşma zorluğu, sekresyon bozuklukları, laringospazm, opistotonus gibi sinir sistemi belirtilerine neden olabilir (32). Nörolojik tutulum, genel olarak tip II ve III

Gaucher hastalığında gözlenir, ancak son araştırmalarda tip I Gaucher hastalığında da çeşitli nörolojik belirtiler rapor edilmiştir (33). Bununla birlikte, tip I Gaucher hastalığındaki bu belirtiler, tip II ve III hastalık formlarında gözlenenden önemli ölçüde farklı ve daha hafif seyretmektedir.

Nöronopatik GH'nda gözlenebilen atipik nörolojik özelliklerden birisi de, çocukluk çağına karakteristik olan rijidite ve daha ileri yaşlarda Parkinson benzeri başvuruya neden olan ekstrapiramidal tutulumdur. Bu tip Gaucher hastalarında görülen Parkinson benzeri bulgular, demans, görsel halüsinasyonlar ve myoklonus gibi atipik özellikleri içerir ve genellikle geleneksel tedaviye dirençlidir. Tip I Gaucher hastalığında ise, dopaminerjik tedaviye iyi yanıt veren tipik Parkinson hastalığı görülebilir (34).

#### **2.6.6. GH ve Malignite**

GH'nda immün sistemin kronik stimülasyonu ve salgılanan sitokinler nedeniyle başta hematolojik olmak üzere malignite sıklığı normal popülasyona göre artmıştır. GH'nda plazma hücreleri tarafından fazla miktarda üretilen immünglobulinlerin sebep olduğu hiperimmünglobulinemi ve önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) durumu görülebilmektedir. Gaucher hastalarında multipl myelom görülme riski artmıştır (35). IL-6, myelom hücrelerinin büyümesinde ve sağ kalımında etkili önemli sitokinlerden biridir. GH'nda IL-6 salınımı artmıştır (36). Bu durum da myelom riskini arttırmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda GH ile ilişkili artmış HCC riski gösterilmiştir. Bu artan HCC riskinin, karaciğerdeki birikime bağlı olarak ortaya çıkan oksijen radikallerinin neden olduğu hepatosit hasarına bağlı olduğu düşünölmektedir (37-39).

### **2.7. TEDAVİ**

GH için iki tip tedavi seçeneği mevcuttur. Bunlar, hastalık spesifik tedavi ve destek tedavisidir. Spesifik tedavilerde ana seçenekler Enzim Replasman Tedavisi (ERT) ve Substrat Redüksiyon Tedavisidir (SRT). Bu tedaviler oldukça maliyetlidir. Spesifik tedaviler 2 yaşın üzerine endikedir. Tip 2 GH'nda yaşam beklentisi 2 yılın altında olduğu için bu hastalara sadece destek tedavi verilebilmektedir (3).

Hastalara belli şartlarda kemik iliği transplantasyonu ve splenektomi yapılmaktadır. Gen tedavisi ve moleküler şaperonlar ile tedavi için ise çalışmalar devam etmektedir (53,54).

### **2.7.1. Enzim Replasman Tedavisi (ERT)**

Enzim replasman tedavisinde (ERT) glukoserebrosidaz enzimi ekzojen olarak verilip glukoserebrosid depolayan makrofajlar hedef alınır ve bu substratın yıkılması amaçlanır. İlk enzim preparatı 1990'da plasentadan elde edilen algluseraz (Ceredase®) olmuştur. Bu ilacın hastalık üzerindeki etkinliği az bulunmuştur, aynı zamanda elde edilmesi zor ve plasenta kaynaklı enfeksiyon riski fazladır (40).

Doğal formdaki enzimin makrofaja geçişi az olduğu için makrofajın mannoz reseptörüne bağlanarak enzimin hücreye geçişini 10 kat arttıran preparatlar üretilmiştir. ERT için üç adet rekombinant mannozlu enzim formülü mevcuttur: 1994 yılında hamster over hücresi kaynaklı imigluseraz (41), 2010 yılında insan fibroblast hücresi kaynaklı velagluseraz alfa (42) ve 2012'de bitkisel kaynaklı taligluseraz alfa (43) FDA onayı almıştır.

Şu anda imigluseraz, tip 1 ve tip 3 GH'da standart tedavi olarak kabul edilmektedir. İmigluserazın yarı ömrü algluseraza göre daha uzundur ve enfeksiyon riski daha azdır (44).

Tip 1 GH'nda ERT ile karaciğer ve dalak boyutunda, kemik yakınmalarında azalma, hematolojik parametrelerde iyileşme görülmüştür. Tip 3 GH'nda ise organomegali ve hematolojik parametrelerde düzelme gözlenmiş ancak enzim kan beyin bariyerini geçemediği için nörolojik bulgularda net sonuçlar elde edilememiştir (45).

ERT intravenöz yol ile uygulanmalıdır. Dolaşımdaki enzimin yarı ömrü 2,5 dakika olarak saptanmıştır dolayısıyla immün sistemin uyarılma riski azdır. Karaciğer ve dalakta kalma süresi ise, üç gün ile bir-iki hafta arasında olduğu için, tedavinin iki haftada bir verilmesi uygun görülmüştür (45). İlacın standart dozu iki haftada bir 60 U/kg şeklindedir. Klinik durum ve yanıtı göre 20-120 U/kg arası verilebilmektedir (46). ERT maliyeti fazla olan bir tedavi olduğu için hastalığın ilerlemesini kontrol altına alabilen en düşük dozun sürekli kullanılması gerekmektedir.

ERT ile ilişkili yan etkiler genellikle hafiftir. Bu yan etkiler daha çok intravenöz infüzyona bağlıdır ve ateş, döküntü, grip benzeri semptomları içerir (47). Ayrıca, kaşıntı, yüzde kızarıklık, ürtiker/anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık semptomları

görülebilen bu semptomlara karşı infüzyon öncesi antihistaminik ve/veya kortikosteroid uygulaması, infüzyon hızının azaltılması gibi önlemlerle çoğu hastada tedavi sürdürülebilir (48).

### **2.7.2. Substrat Redüksiyon Tedavisi (SRT)**

SRT glukozidseramid sentaz enzimini engelleyerek GH'nda biriken sfingolipidin yapımını durdurmayı amaçlar. Miglustat (Zavesca®) molekülü oral yolla alınmaktadır. ERT'ye göre daha düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir bir ilaçtır. Diğer bir substrat inhibitörü eliglustat (Cerdelga®) miglustattan daha spesifik ve daha potenttir (49), ilaç faz çalışmalarını yeni tamamlamıştır.

Miglustat karaciğer ve dalak boyutlarının azalmasında etkilidir, ancak hematolojik parametreler üzerindeki etkinliği daha sınırlıdır ve iyileşme daha uzun sürer, anemide 24 ay sonra düzelmeye, trombositopenide daha az iyileşme görülmüştür. Kemik semptomları üzerindeki etkinliği hala yeterince değerlendirilmemiştir (3). Tip I GH'da, SRT'nin ERT ile birlikte verilmesinin anlamlı bir fayda sağlamadığı gözlemlenmiştir (50).

Teorik olarak uzun süre glukosfingolipid inhibisyonunun zararlı etkileri olabileceği düşünülmüş olsa da şu ana kadar herhangi bir önemli yan etki rapor edilmemiştir. Tedaviye bağlı tremor, diyare, kilo kaybı, trombositopeni, periferik nöropati gibi yan etkiler görülebilir (51). SRT'nin kullanımı şu an için sadece ERT'yi tolere edemeyen hafif ve orta şiddetli tip I Gaucher hastaları ile sınırlıdır.

### **2.7.3. Kemik İliği Transplantasyonu**

ERT keşfedilene kadar dirençli sitopenisi olan hastalarda kemik iliği transplantasyonu bir tedavi seçeneğiydi. Şimdilerde ise ERT, SRT'ye yanıt alınamayan vakalarda bu seçenek düşünülebilir.

### **2.7.4. Splenektomi**

ERT öncesinde masif splenomegali ve hipersplenizm bulguları olan hastalara semptomatik ve hematolojik iyileşme sağlama amacıyla splenektomi uygulanmış. Fakat mevcut spesifik tedavilerle organomegalide gerileme sağlanmaktadır. Ayrıca splenektomi yapılan hastalarda portal hipertansiyon, karaciğer tutulumunun artması, hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon ve kemik hastalıklarında

şiddetlenme, nörolojik semptomlarda alevlenme olduğu görülmüştür. Günümüzde ERT'ye yanıt alınamayan (dirençli anemi, trombositopeni vb.) hastalarda splenektomi palyatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (52).

### **2.7.5. Gelecekte GH Tedavisi**

Yeni gelişen bir diğer tedavi yöntemi ise GH'ndan sorumlu hasarlı genomun sağlıklı genom ile değiştirilmesi esasına dayanan gen tedavisidir. Farelerin kullanıldığı bir çalışmada retroviral vektörlerle yapılan gen terapisi sonucu glukoserebrosidaz enzim aktivitesinde artış ve fenotipte düzelme görülmüştür (53). Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Gelecekteki bir diğer tedavi seçeneği ise moleküler şaperonlardır. GH'ında hücre içinde stabil olmayan mutant enzim proteinleri saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada hücre kültüründe, kimyasal şaperonların, bu mutant enzimin katalitik aktivitesini eski haline getirmek için enzimi lizozoma taşınacak stabil bir kompleks oluşturduğu görülmüştür (54).

### **2.7.6. Destek Tedavisi**

ERT veya SRT ile esas tedavisine başlanan hastaların komplikasyonlarına ve şikayetlerine göre semptomatik tedavileri de yapılmalıdır.

Ağrılı kemik krizleri için geçici immobilizasyon ve analjezi gerekmektedir. Spesifik tedaviler bu krizlerin şiddetini ve sıklığını azaltmaktadır (55).

GH'ındaki osteopeni ve osteoporozun mekanizması tam bilinemediği için tedavisinde bifosfanatların kullanılması tartışmalıdır (52). Patolojik kırık ve avasküler nekroz gibi komplikasyonlar nedeniyle ortopedik cerrahiler gerekebilir.

Kanama kontrolü amacıyla ve semptomatik derin anemi durumlarında kan ürünleri replasmanı düşünülmelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. ÇALIŞMA DÜZENİ

Araştırma prospektif, tek merkezli bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya 2022 yılında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran uygun kriterdeki hastalar ile başlandı. Kasım 2022’de kliniğimizin Ankara Etlik Şehir Hastanesi’ne taşınması üzerine çalışmaya bu hastanede devam edildi.

Çalışmaya splenomegali(>12 cm) ve/veya trombositopeni (plt<150.000/mm<sup>3</sup>) bulguları nedeni ile araştırılan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Hastalarda splenomegali; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi farklı görüntüleme yöntemleri ile tespit edildi. Hastaların tüm laboratuvar testleri, demografik özellikleri hastane veri sisteminden elde edildi.

18 yaşın altında olan, splenomegaliye ve/veya sitopeniye sebep olacak etyolojik bir sebebi veya malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma sürecini etkileyebilecek herhangi bir risk faktörünün olmaması nedeniyle, tarama kapsamındaki tüm olgular çalışmaya dahil edildiğinde, çalışmanın tamamlanması öngörülmüştür. Çalışmamızın örnekleme büyüklüğü analizi, önceki araştırmalara dayanarak yapılmış olup, %90 ve üzeri anlamlılık düzeyi ile en az 92±10 vakayı içermesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Çalışmamız dahil edilme kriterlerini karşılayan 95 gönüllü ile yapılmıştır.

Bu koşulları sağlayan 95 hastanın onamları alınıp enzim düzeyi için hastalardan kan alındı. Enzim tayini için Sanofi Genzyme Firmasının ücretsiz ve koşulsuz tanı desteğinden yararlanıldı. Enzimatik ve moleküler taramalar Sanofi Firmasının anlaşmalı olduğu Düzen Laboratuvarı’nda yapıldı. Enzimatik tanı yöntemi için çalışmaya dahil olan hastalardan alınan kan örneği Düzen Laboratuvarına gönderildi.

Laboratuvarda gönderilen EDTA’lı tam kan örneğinden, lökosit ve plazma fraksiyonları ayrılmıştır. Test çalışmaları florimetrik yöntem ile yapıldı.

Laboratuvar referans aralığına göre enzim eksikliği saptanan hastalar, GBA gen analizi ile doğrulandı.

### **3.2. ETİK KURUL ONAY BİLGİLERİ**

Bu çalışma, 23/05/2022 tarihinde Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 138/11 karar numaralı belge ile etik kurul onayı almıştır.

### **3.3. İSTATİSTİK**

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. Tüm istatistiksel analizler JMP 14.0.1 yazılımı (SAS Institute, Cary, NC, USA) kullanılarak yapıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için verilerin dağılım yapısına göre ortalama (+/-standart sapma) ya da median (min-max), kategorik değişkenler içinse sayı (n) ve yüzde (%) değeri verilmesi planlandı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmesi planlandı. Normal dağılım varsayımın sağlanması durumuna göre bağımsız gruplarda bağımsız örneklem T testi ya da Mann Whitney U testi kullanılması planlandı. Kategorik verinin incelenmesinde Ki-kare testinin kullanılması planlandı. İstatistiksel olarak p değerinin 0.05'den küçük olmasının anlamlı kabul edilmesi planlandı.

## 4. BULGULAR

Çalışma 46 erkek,49 kadın olmak üzere 95 hasta ile yapıldı. Hastaların yaşları 18 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama 41 yıldır.

Bu hastalardan 92'sinin (%96,8) enzim düzeyi normal, 3'ünün (%3,2) ise enzim düzeyi düşük saptandı. Enzim düzeyi düşük olarak ölçülen 3 hastaya genetik mutasyon açısından değerlendirme yapıldı ve bu hastaların birinde (%33,3) genetik mutasyon saptandı. Mutasyon saptanmış olan 1 hasta Gaucher hastası olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil olan hastaların laboratuvar tetkik sonuçları ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar özellikleri

Laboratuvar tetkikleri	Ortalama	Standart sapma
PLT ( $10^3/\mu\text{L}$ )	211	84
HGB (g/dL)	13.36	2.90
MCV (fL)	84.90	8.27
WBC ( $10^3/\mu\text{L}$ )	6.46	2.16
AST (U/L)	27.13	19.40
ALT (U/L)	31.65	34.23
GGT (U/L)	43.32	49.13
LDH (U/L)	205.01	96.14
TB (mg/dL)	0.77	0.77
DB (mg/dL)	0.25	0.20
ÜRİK ASİT (mg/dL)	4.98	1.28
SEDİMENTASYON (mm/saat)	11.26	17.09
FERRİTİN ( $\mu\text{g/L}$ )	106.15	160.99
LDL (mg/dL)	101.32	35.69
HDL (mg/dL)	39.63	13.58

Hastaların dalak boyutları 124 mm ile 240 mm arasında değişmektedir. Dalak boyutu ortalamaları 145 mm'dir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Çalışmaya katılan hastaların dalak boyutları ortalaması

	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>
<b>Dalak boyutu (mm)</b>	145.81	17.73

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda splenomegali, hepatomegali, safra kesesi patolojisi bulgularının dağılımı Tablo 3.3'te gösterildi. Tüm hastaların içinde 95 hastada (%100) splenomegali, 43 hastada (%45) hepatomegali, 19 hastada (%20) safra kesesi patolojisi saptandı. Kolesistektomi yapılmış hastalar da safra kesesi patolojisi olan gruba dahil edilmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Tüm hastalarda splenomegali, hepatomegali, safra kesesi patolojisi varlığı

<b>Klinik Bulgular</b>		<b>n,%</b>
<b>Splenomegali</b>	Var	95 (%100)
	Yok	0 (%0)
<b>Hepatomegali</b>	Var	43 (%45)
	Yok	52 (%55)
<b>Safra kesesi patolojisi</b>	Var	19 (%20)
	Yok	76 (%80)

Alt grup analizlerinde enzim düzeyi düşük olan hastalarla enzim düzeyi normal gelen hastaların laboratuvar tetkik sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Enzim düzeyi düşük gruba normal grubun laboratuvar değerleri

Laboratuvar tetkikleri	Enzim düzeyi düşük (n=3)		Enzim düzeyi normal (n=92)		P değeri
	Median	Interquartile Range	Median	Interquartile Range	
PLT (10 <sup>3</sup> /μL)	141	185	209	106	0.1177
HGB (g/dL)	13.5	12.5	13.9	3.675	0.7738
MCV (fL)	86	3	87	9	0.6202
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	3.9	1.6	6.1	2.4	<b>0.0332</b>
AST (U/L)	17	18	21	13.75	0.3507
ALT (U/L)	12	17	20	24.5	0.1643
GGT (U/L)	21	19	24.5	41.25	0.3648
LDH (U/L)	168	89	192	46.5	0.5077
TB (mg/dL)	0.4	0.9	0.6	0.5	0.9627
DB (mg/dL)	0.2	0.5	0.2	0.2	0.8453
ÜRİK ASİT (mg/dL)	6.85	0.3	4.9	1.5	<b>0.0407</b>
SEDİM (mm/saat)	7	55	5	6.5	0.4596
FERRİTİN (μg/L)	64	74	46	118.5	0.9817
LDL (mg/dL)	71	41	107	48	0.1949
HDL (mg/dL)	43	48	37	17	0.8496

Karşılaştırılan gruplar arasında WBC (p=0.03) ve Ürik Asit (p=0.04) değerlerinde anlamlı fark saptandı. Diğer değerler arasında anlamlı bir fark görülmedi. Yine aynı iki grubun klinik bulguları karşılaştırıldı (Tablo 4.5) ve dalak boyutları açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 4.5.** Enzim düzeyi düşük gruba normal grubun dalak boyutları

	Enzim düzeyi düşük (n=3)		Enzim düzeyi normal (n=93)		P değeri
	Median	Interquartile Range	Median	Interquartile Range	
Dalak boyutu (mm)	137	130	142	132.2	0.932

46 yaşında erkek bir hastamız kas ağrısı, kemik ağrısı, karında şişkinlik, halsizlik şikayeti ile başvurmuş olup tetkiklerinde masif splenomegali, hepatomegali, pansitopeni saptandı. Hastadan Gaucher tarama testi gönderildi. Hastanın periferik kan

lökositlerinde glukoserebrosidaz enzim düzeyi düşük görüldü, bakılan genetik mutasyonu da pozitif sonuçlandı ve hasta Gaucher hastası olarak kabul edildi. Tetkikler sonrası enzim replasman tedavisine başlandı. Hastanın başvuru sırasındaki ve tedavi sonrasında klinik bulguları (Tablo 4.6) ve laboratuvar değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.7).

Yapılan abdomen ultrasonda masif splenomegali(240 mm), dalakta nodüler lezyonlar ve hepatomegali(170 mm) saptandı. KMD sonucu osteoporoz görüldü. Hastanın sağ alt ekstremitesinde patolojik kırığı ve buna bağlı geçirilmiş operasyonu mevcuttu. Tedavi sonrasında kas ve kemik ağrısı belirgin şekilde azalmıştı. Dalak ve karaciğer boyutlarında küçülme görüldü, dalaktaki nodüler lezyonlar kontrolde saptanmadı, hastanın KMD'sinde iyileşme görüldü.

**Tablo 4.6.** Enzim düzeyi düşük mutasyon pozitif hastanın tedavi öncesi ve sonrası klinik bulguları

<b>Klinik Bulgular</b>	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>16 ay ERT sonrası</b>
<b>Dalak boyutu (mm)</b>	240	155
<b>Karaciğer boyutu (mm)</b>	170	Normal
<b>Safra kesesi patolojisi</b>	Saptanmadı	Saptanmadı
<b>DEXA T skoru (Spine)</b>	-3	-2.1
<b>DEXA Z skoru (Spine)</b>	-2.5	-1.7
<b>Proteinüri</b>	Pozitif	Negatif

Laboratuvar değerlerinde ise başvuru anında pansitopeni, HDL düşüklüğü mevcuttu. Bilirubin, INR, retikülosit, sedimentasyon, Alfa-1 globulin, Gama globulin, IgG, ACE düzeyi yüksek saptandı. Diğer biyokimyasal tetkikleri normal referans aralığında görüldü. Hastanın proteinürisi mevcuttu. Tetkiklerine monoklonal gamopati saptanmadı. Tedavi sonrası hastanın pansitopenisinde iyileşme görüldü, sedimentasyon, bilirubin ve INR değerleri normale döndü. HDL ve LDL değerlerinde artış görüldü. Kontrol idrar tetkikinde proteinüri saptanmadı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Enzim düzeyi düşük mutasyon pozitif hastanın tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları

<b>Laboratuvar Tetkikleri</b>	<b>Tedavi Öncesi (referans aralığı)</b>	<b>16 ay ERT sonrası</b>
<b>PLT (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>28</b> (150-450)	204
<b>HGB (g/dL)</b>	<b>3.9</b> (13-17)	15.1
<b>MCV (fL)</b>	83 (81-101)	78
<b>WBC (<math>10^3/\mu\text{L}</math>)</b>	<b>3.5</b> (4.5-10)	8.7
<b>AST (U/L)</b>	9 (<40)	14
<b>ALT (U/L)</b>	5 (<41)	14
<b>GGT (U/L)</b>	27 (<60)	57
<b>LDH (U/L)</b>	138 (<232)	180
<b>TB (mg/dL)</b>	<b>1.3</b> (<1.2)	0.3
<b>DB (mg/dL)</b>	<b>0.6</b> (<0.14)	0.1
<b>ACE Düzeyi (U/L)</b>	<b>333</b> (13-63)	
<b>SEDİMENTASYON (mm/saat)</b>	<b>59</b> (0-15)	2
<b>FERRİTİN (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	96 (30-400)	
<b>LDL (mg/dL)</b>	<b>62</b> (<100)	<b>113</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	<b>13</b> (40-60)	<b>25</b>
<b>Albümin (g/L)</b>	39 (35-52)	45
<b>INR</b>	<b>1.3</b> (0.8-1.22)	1.1

## 5. TARTIŞMA

Gaucher hastalığı, nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır ancak depo hastalıkları içinde en sık rastlanan gruptur (1). Bu hastalık genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkar, ancak birçok Gaucher hastası hafif seyir göstererek erişkin yaşlarda tanı alabilir.

Çalışmamızda splenomegali ve/veya sitopenisi olan 95 hastadan 3 (%3,1) tanesinde glukoserozidaz enzim düzeyi düşük saptanmıştır, 1 tanesinde mutasyon pozitif saptanmış ve GH tanısı almıştır. Gaucher hastalığının genel prevalansı 40000-60000 arasında değişmektedir (5). Bizim çalışmamız gibi daha spesifik hasta gruplarında bu oranın daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Splenomegali, hepatomegali, trombositopeni, anemi, genç yaşta osteoporoz, patolojik kırık gibi bulgularla gelen hastalarda bunlara en sık sebep olan nedenler dışlandıktan sonra Gaucher hastalığı mutlaka akla gelmelidir.

Araştırmalara göre tip 1 Gaucher hastalığında en yaygın belirtilerin başında splenomegali gelmektedir (56). Splenomegaliye genellikle hepatomegali eşlik etmektedir (23). Bizim çalışmamızda da GH tanısı alan hastamızın masif splenomegali, hepatomegali ve dalakta nodüler lezyonları mevcuttu.

GH'nda karaciğer fonksiyon testlerinde ve karaciğer enzimlerinde bozulma görülebilmektedir. Yaklaşık 120 Gaucher hastası ile yapılan bir çalışma sonucu hastaların %42.9'unda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmış (57). Bizim Gaucher hastamızda da albümin değeri alt sınıra yakın ve INR yüksek saptanmıştır fakat karaciğer enzimleri normal görülmüştür.

Çalışmamızda Gaucher hastalığı tespit edilen hastada derin anemi, trombositopeni ve lökopeni saptanmıştır. Yapılan çalışmalar GH'nda anemi ve trombositopeni sıklığının arttığını göstermektedir (58). Kemik iliği fibrozisi gibi geri dönüşümsüz sebepler dışında sitopeniler ERT sonrası düzelmektedir. Bizim hastamızda da ERT sonrası pansitopeni düzelmiştir.

Gaucher hastalarında kemiklerde avasküler nekroz (AVN), kemik infarktı, osteopeni, osteoporoz, osteolitik lezyonlar ve patolojik kırıklar görülebilmektedir (28). Bizim hastamızın da başvuru anında sağ alt ekstremitede patolojik kırığa bağlı geçirilmiş operasyon öyküsü ve kemik ağrıları mevcuttu. Hastada radyolojik olarak osteoporoz saptanmıştı. 16 ay ERT sonrası kontrol KMD'sinde düzelme görüldü. Kemik ağrısı

şikayeti geriledi. 12 Gaucher hastası ile yapılan bir çalışmaya göre ortalama 4,5 yıl ERT sonrası hastaların KMD'sinde anlamlı düzelme görülmüştür (59).

GH'nda kolelitiazis görülme sıklığı artmıştır (25). 66 Gaucher hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %31,8'inde kolelitiazis veya kolesistektomi öyküsü saptanmış (60). Bizim çalışmamızdaki Gaucher hastasında safra kesesi patolojisi saptanmadı. Fakat çalışmamızdaki Gaucher hastası sayısının azlığı anlamlı sonuçlar elde etmemizin önünde bir engeldir.

Tip 1 GH'nda hipokolestrolemi görülmektedir. Yapılan araştırmalara göre Gaucher hastalarında artan katabolik hıza bağlı VLDL, LDL, HDL değerlerinde düşüklük görülmektedir ve bu anormallikten makrofajlar sorumlu tutulmaktadır (61). *Fost ve ark.* yaptığı bir çalışmada Tip 1 Gaucher hastalarındaki HDL düşüklüğünün erken ateroskleroza yol açmadığı gösterilmiş (62). Başka bir çalışmada ERT sonrası Gaucher hastalarının HDL değerlerinde artış görülmüş. HDL değerinin Gaucher hastalığını teşhis ve ERT'nin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanılması önerilmiştir (63). Çalışmamızdaki Gaucher hastasının da tedavi öncesi HDL ve LDL değeri düşük saptanmıştır. Tedavi sonrası HDL ve LDL değerlerinde artış görülmüştür.

GH'nda ACE düzeyinin artışı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada bu enzimin kaynağı saptanmaya çalışılmış ve sarkoid granülomlardan farklı olarak enzimin aktive edilmiş dalak makrofajları tarafından üretildiği gösterilmiştir. Gözlenen farklılıklar muhtemelen bu hastalıklı organlarda ACE'nin farklı glikosillenmesinden kaynaklanmaktadır. ACE'deki yapısal farklılıklar Gaucher hastalığı için spesifik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (64). Bizim çalışmamızdaki Gaucher hastasında da ACE düzeyi yüksek saptanmıştır.

Tip 1 GH'nda myelom ve diğer hematolojik kanserler, HCC ve diğer solid tümörlerin görülme sıklığı artmaktadır (65). GH'nda mortalite sebepleri ve yaşam beklentisini araştırmak amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmada tedavi görmemiş 184 tip 1 Gaucher hastasının yaşam süresinin median değeri 66 (2-97) yıl olarak saptanmıştır. Ölüm sebepleri arasında maligniteler, karaciğer hastalıkları, septisemi, kanama, pulmoner hipertansiyon, splenektomi sonrası komplikasyonlar görülmüştür. Hastalarda kalp hastalığı görülme oranı normal popülasyona göre düşük bulunmuştur (66). Buna sebep Gaucher hastalarında hipokolesterolemi görülmesi olabilir.

GH tedavisi için günümüzde öncelikle enzim replasman tedavisi uygulanmaktadır. ERT'nin uygun olmadığı hastalarda ise substrat redüksiyon tedavisi verilmektedir. Her iki seçenek de hastanın belli aralıklarla ömür boyu alması gereken yüksek maliyetli tedavilerdir. Fakat tedavi ile GH'nın komplikasyonlarının önüne geçilebilmektedir. Komplikasyonların yönetiminin maliyeti ile ERT veya SRT arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır (67). Ülkemizde de 2004 yılından itibaren ERT geri ödeme kapsamındadır. Çalışmamızdaki Gaucher hastasına da teşhis sonrası ERT tedavisi başlanmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

Kemik kırıkları, nekroz, fibrozis gibi bazı geri dönüşümsüz organ tutulumları dışında Gaucher hastaları ERT'den fayda görmektedir. Organomegalilerde gerileme, sitopenilerde normale dönme, kemik mineral dansitesinde artış olmaktadır. Tedavi ile hastanın yaşam kalitesinde iyileşme görülmektedir ve komplikasyonlara gidiş azalmaktadır (45). Bu sebeple Gaucher hastalığı erken teşhis edilmeli ve tedavisine erkenden başlanmalıdır. Çalışmamızdaki gibi splenomegali, hepatomegali, sitopenili hastalarda mutlaka Gaucher hastalığı akla gelmeli ve uygun hastalardan tanı amaçlı GBA enzim düzeyi gönderilmelidir.

Hasta sayısının kısıtlı olduğu tek merkezli çalışmamızda genel insidans belirtememiş olsak da 95 hastada 1 pozitif oranımızla splenomegali sitopeni gibi bulgulara sahip özellikli hasta gruplarında GH'nın daha yüksek oranda görülebileceği sonucuna vardık. GH çoğunlukla çocukluk yaşta tanı alıyor olsa da hafif seyirli hastaların erişkin yaşta da tanı alabileceği unutulmamalıdır. Ülkemizdeki genel insidansın tespit edilebilmesi içinse daha büyük sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza splenomegali ve/veya sitopeni şikayeti olan 95 hasta (46 E;49 K) dahil edildi. Bu hastaların 92'sinde (%96,8) glukoserebrosidaz enzim düzeyi normal, 3 hastada (%3,2) enzim düzeyi düşük saptandı.
2. Enzim düzeyi düşük 3 hastada genetik mutasyon çalışıldı ve 1 hastada mutasyon saptandı, Gaucher hastası olarak kabul edildi.
3. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların içinde 95 hastada (%100) splenomegali, 43 hastada (%45) hepatomegali, 19 hastada (%20) safra kesesi patolojisi saptandı.
4. Enzim düzeyi düşük ve normal saptanan iki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında WBC ( $p=0.03$ ) ve Ürik Asit ( $p=0.04$ ) değerlerinde anlamlı fark saptandı. Diğer değerler arasında anlamlı bir fark görülmedi.
5. Yine aynı iki grubun klinik bulguları karşılaştırıldı ve dalak boyutları açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı.
6. Mutasyon tespit edilen 1 hastada masif splenomegali, dalakta nodüler lezyonlar, hepatomegali, patolojik kırık, osteoporoz saptandı. Hastanın kemik ağrısı, kas ağrısı ve karında şişkinlik şikayeti mevcuttu. Hastada nörolojik tutulum, pulmoner tutulum ve siroz görülmedi.
7. GH kabul edilen hastanın laboratuvar değerlerinde ise başvuru anında anemi, trombositopeni, HDL ve albümin düşüklüğü mevcuttu. Bilirubin, INR, retikülosit, sedimentasyon, Alfa-1 globulin, Gama globulin, IgG, ACE düzeyi yüksek saptandı. Diğer biyokimyasal tetkikleri normal referans aralığında görüldü. Hastanın proteinürisi mevcuttu. Tetkiklerine monoklonal gamopati saptanmadı. Tedavi sonrası hastanın pansitopenisinde iyileşme görüldü, sedimentasyon, bilirubin ve INR değerleri normale döndü. HDL ve LDL değerlerinde artış görüldü. Kontrol idrar tetkikinde proteinüri saptanmadı.
8. Mutasyon saptanan hastaya ERT imigluseraz 2 haftada 1, 60 U/kg dozunda intravenöz infüzyon ile verildi.

9. 16 ay enzim replasman tedavisi alan hastamızın hemoglobin, trombosit ve lökosit değerlerinde düzelme, dalak ve karaciğer boyutlarında azalma, kemik mineral dansitesinde iyileşme, iskelet ve kas ağrılarında azalma görüldü.
10. Mutasyon saptanan hastamıza ve ailesine genetik danışmanlık verildi ve hasta yakınları da GH açısından tarandı.
11. GH genellikle çocukluk döneminde bulgu vermeye başlar, ancak birçok Gaucher hastası hafif seyir göstererek erişkin yaşlarda tanı alabilir. Yeterli farkındalık ile hastalara kolaylıkla tanı konulabilir ve komplikasyonlar gelişmeden tedavilerine başlanabilir.
12. Sonuç olarak bizim çalışmamız gibi daha spesifik hasta gruplarında GH oranının daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Splenomegali, hepatomegali, trombositopeni, anemi, genç yaşta osteoporoz, patolojik kırık gibi bulgularla gelen hastalarda bunlara en sık sebep olan nedenler dışlandıktan sonra Gaucher hastalığı mutlaka akla gelmelidir.
13. Tedavi ile hastanın yaşam kalitesinde iyileşme görülmektedir ve komplikasyonlara gidiş azalmaktadır. Bu sebeple Gaucher hastalığı erken teşhis edilmeli ve tedavisine erkenden başlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Priya S. Kishnani, Walla Al-Hertani, Manisha Balwani, Özlem Göker-Alpan, Heather A. Lau, Melissa Wasserstein, Neal J. Weinreb, Gregory Grabowski; Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus; *Molecular Genetics and Metabolism*; Volume 135, Issue 2; 2022, Pages 154-162, ISSN 1096-7192
2. J.M.F.G. Aerts, C.L. Kuo, L.T. Lelieveld, D.E.C. Boer, M.J.C. van der Lienden, H.S. Overkleeft, M. Artola, Glycosphingolipids and lysosomal storage disorders as illustrated by Gaucher disease, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 53 (2019 Dec) 204–215.
3. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, Levade T, Astudillo L, Serratrice J, Brassier A, Rose C, Billette de Villemeur T, Berger MG. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 17;18(2):441.
4. L. Nalysnyk, P. Rotella, J.C. Simeone, A. Hamed, N. Weinreb, Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature, *Hematology* 22 (2) (2017 Mar) 65–73.
5. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet.* 2008;372:1263–1271. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61522-6.
6. Hruska K.S., LaMarca M.E., Scott C.R., Sidransky E. Gaucher disease: Mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA) *Hum. Mutat.* 2008;29:567–583. doi: 10.1002/humu.20676. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. M. Horowitz, S. Wilder, Z. Horowitz, et al., The human glucocerebrosidase gene and pseudogene structure and evolution, *Genomics* 4 (1989) 87e96
8. Vaccaro, A.M.; Motta, M.; Tatti, M.; Scarpa, S.; Masuelli, L.; Bhat, M.; Vanier, M.T.; Tylki-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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Dandana, A., Ben Khelifa, S., Chahed, H., Miled, A., & Ferchichi, S. (2016). Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*, 83(1), 13–23. <https://doi.org/10.1159/000440865>
10. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition. pp. 1285-1287
11. 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* 7, 77 (2012). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-77>
12. Lipson AH, Rogers M, Berry A. Collodion babies with Gauher's disease. A further case. *Arch Dis Child* 1991;66: 667.
13. Barton NW , Brady RO , Dambrosia JM , Di Bisceglie AM , Doppelt SH ,Hill SC , et al. replacement therapy for inherited enzyme deficiency -macrophage -targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324 (21) :1464-70.
14. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V ,et al.gauche's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995;346:1000.

15. Kolodyn, E.H. and Mumford, R.A.(1976) Human leukocyte acid hydrolases: Characterization of eleven lysosomal enzymes and study of reaction conditions for their automated analysis. *Clinica Chimica Acta*,70,247-257.
16. Chamoles, N.A., Blanco, M. and Gaggioli, D. (2001). Fabry disease :Enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper.*Clinica Chimica Acta* ,308,195-196.
17. Alterini R, Rigacci L, Stefanacci S. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with centrocytic nodular non-Hodgkin's lymphoma. *Haemat* 1996;81: 282-283.
18. Aerts JM, Hollak CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher disease.In: "Bailliere's Clinical Haematology International Practice and Research Gaucher's Disease" (Ed: Zimran A.), W B Saunders Company, United Kingdom 1997: 691-709.
19. 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; 93:1288-92.
20. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004;103:33-9.
21. Van Breemen MJ, de Fost M, Maas M, et al. Different dose-dependent correction of MIP-1 $\beta$  and chitotriosidase during initial enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis (Electronic Journal)* 2009 March 4.
22. Van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JS, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  levels in type I Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 788-796.
23. Neudorfer O, Hadas-Halpern I, Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. *Am J Hematol.* 1997;55:28-34.
24. Martine Regenbooga, b, Anneloes E. Bohtea, Inne Somersa, Otto M. van Deldena, Mario Maasa, Carla E.M. Hollakb. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* Volume 60, September 2016, Pages 49-57.
25. Ben Harosh-Katz, M., Patlas, M., Hadas-Halpern, I., Zimran, A., & Elstein, D. (2004). Increased prevalence of cholelithiasis in Gaucher disease: association with splenectomy but not with gilbert syndrome. *Journal of clinical gastroenterology*, 38(7), 586-589.
26. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Zimran A. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005; 10: 151-156.
27. Zhang B, Lewis SM. Splenic hematocrit and splenic plasma pool. *Br J Haematol* 1987; 66: 97-102.
28. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1: 2-12.
29. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry : Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835-2843.
30. G. Amir, N. Ron Pulmonary pathology in Gaucher's disease *Hum. Pathol.*, 30 (6) (1999), pp. 666-670.

31. E. Kerem, D. Elstein, A. Abrahamov, Y. Bar Ziv, I. Hadas-Halpern, E. Melzer, et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease *Eur. Respir. J.*, 9 (2) (1996), pp. 340-345.
32. Vellodi A and Schiffmann R. The neurological forms of Gaucher disease. In: "Glycolipid Storage Disorders" (Ed. Zimran A), Adis Communications, United Kingdom 2004; 27-37.
33. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. Non neuronopathic Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and systematic review of the literature. *J Inher Metab Dis* 2008; 31: 337-349.
34. Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: Clinical and pathological aspects. *Neurology* 2003; 61: 99-101.
35. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005; 17: 17.
36. Allen MJ, Myer BJ, Khokher Am, Rushton N, Cox TM, Pro-inflammatory cytokines and pathogenesis of Gaucher disease: increased release of interleukin-6 and interleukin 10. *QJM* 1997; 90:19-25.
37. Xu R, Mistry P, McKenna G, Emre S, Schiano T, Bu-Ghanim M, Levi G, Fiel MI. Hepatocellular carcinoma in type 1 Gaucher disease: a case report with review of the literature. *Semin Liver Dis.* 2005;25:226-229.
38. Erjavec Z, Hollak CE, de Vries EG. Hepatocellular carcinoma in a patient with Gaucher disease on enzyme supplementation therapy. *Ann Oncol.* 1999;10:243.
39. Breiden-Langen CM, Buchsel R, Brambs HJ, Oehlert M, Matern S. [Coincidence of Gaucher disease with primary hepatocellular carcinoma] *Leber Magen Darm.* 1991;21:126, 129-130.
40. Beutler E, Kuhl W, Vaughan LM. Failure of alglucerase infused into disease patients to localize in marrow macrophages. *Molecular* 1995;1: 320-24.
41. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease : comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med.* 1995;122:33-9.
42. Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerasealfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease : 48 month experience. *Blood.* 2010.2010;115:4651-6.
43. Aviezer D, Brill-Almon E, Shaaltiel Y, et al. A plant derived recombinant human glucocerebrosidase enzyme -a preclinical and phase 1 investigation. *PLoS One.* 2009;4:e4792.
44. Friedman B, Vaddi K, Preston C, Mahon E, Cataldo JR, McPherson JM. A comparison of the pharmacological properties of carbohydrate remodeled recombinant and placental-derived beta-glucocerebrosidase: implications for clinical efficacy in treatment of Gaucher disease. *Blood* 1999; 93: 2807-1816.
45. Mistry P, Germain DP. Therapeutic goals in Gaucher disease. *Rev Med Interne* 2006;27 Suppl 1: S30-S33.
46. Cohen I.J., Kornreich L., Mekhmandarov S., Katz K., Zaizov R. Effective treatment of painful bone crises in type I Gaucher's disease with high dose prednisolone. *Arch Dis Child.* 1996;75:218-222.
47. Starzyk K, Richards S, Yee J, et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007;90:157.

48. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: Consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144: 112-120.
49. Aerts, J.M.; Hollak, C.E.; Boot, R.G.; Groener, J.E.; Maas, M. Substrate reduction therapy of glycosphingolipid storage disorders. *J. Inher. Metab. Dis.* 2006, 29, 449–456.
50. 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: 2296-2301.
51. 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.
52. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:319-336.
53. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, et al. Effective cell and gene therapy in amurine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13819-138 24.
54. Suzuki Y. (2013). Chaperone therapy update: Fabry disease, GM1-gangliosidosis and Gaucher disease. *Brain & development*, 35(6), 515–523.
55. Baris, H.N.; Weisz Hubshman, M.; Bar-Sever, Z.; Kornreich, L.; Shkalim Zemer, V.; Cohen, I.J. Re-evaluation of bone pain in patients with type 1 Gaucher disease suggests that bone crises occur in small bones as well as long bones. *Blood Cells Mol. Dis.* 2015, 60, 65–72
56. Grabowski GA, Petsko GA, Kolody EH. Gaucher disease. In: Scriver C, Beudet AL, Sly WS, et al, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease – OMMBID*. Available at: [www.ommbid.com](http://www.ommbid.com). New York, McGraw-Hill, Chap 146. Accessed 27 Mar 2011.
57. Giraldo P, Pocoví M, Pérez-Calvo J, Rubio-Félix D, Giralto M. Report of Spanish Gaucher's Disease Registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica* 2000; 85: 792-799.
58. Linari S, Castaman G. Expert Rev Hematol. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. 2016 Jan;9(1):51-8. doi: 10.1586/17474086.2016.1112732. Epub 2015 Nov 13.
59. Ciana G, Addobbatti R, Tamaro G, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 723-732.
60. Rosenbaum, H., & Sidransky, E. (2002). Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. *Blood cells, molecules & diseases*, 28(1), 21–27.
61. Le, N. A., Gibson, J. C., Rubinstein, A., Grabowski, G. A., & Ginsberg, H. N. (1988). Abnormalities in lipoprotein metabolism in Gaucher type 1 disease. *Metabolism: clinical and experimental*, 37(3), 240–245.
62. de Fost, M., Langeveld, M., Franssen, R., Hutten, B. A., Groener, J. E., de Groot, E., Mannens, M. M., Bikker, H., Aerts, J. M., Kastelein, J. J., & Hollak, C. E. (2009). Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 204(1), 267–272.
63. Watad, S., Abu-Saleh, N., Yousif, A., Agbaria, A., & Rosenbaum, H. (2018). The role of high density lipoprotein in Type 1 Gaucher disease. *Blood cells, molecules & diseases*, 68, 43–46.

64. Danilov, S. M., Tikhomirova, V. E., Metzger, R., Naperova, I. A., Bukina, T. M., Goker-Alpan, O., Tayebi, N., Gayfullin, N. M., Schwartz, D. E., Samokhodskaya, L. M., Kost, O. A., & Sidransky, E. (2018). ACE phenotyping in Gaucher disease. *Molecular genetics and metabolism*, 123(4), 501–510.
65. Weinreb, N. J., & Lee, R. E. (2013). Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher Disease who were never treated with enzyme replacement therapy. *Critical reviews in oncogenesis*, 18(3), 177–195.
66. Weinreb, N. J., Barbouth, D. S., & Lee, R. E. (2018). Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Blood cells, molecules & diseases*, 68, 211–217.
67. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab.* 2006;88:208–215.
68. Çağlıyan GA, Bildir O. Erişkin yaşta tanı alan Gaucher hastalıklı bir olgu. *ETD.* 2015;54(4):196-8.



# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : BÜŞRA YÜZGENÇ  
Yabancı dili : İNGİLİZCE

## II- Eğitimi

Ankara Etlik Şehir Hastanesi (2022-2024)  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2020-2022)  
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi (2013-2019)

## III- Unvanları

Asistan Doktor

## IV- Mesleki Deneyimi

**11/2022 – 01/2024:** İç Hastalıkları Asistanı, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği  
**01/2020 – 10/2022:** İç Hastalıkları Asistanı, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği  
**10/2019 – 01/2020:** Pratisyen Hekim, Mengen İlçe Devlet Hastanesi