



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



SPLENOMEGALİSİ OLAN VEYA PRİMER DALAK MALİGNİTESİ VE TRAVMA DIŞI NEDENLERLE SPLENEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA GAUCHER HASTALIĞI SIKLIĞI

Dr. Nur Seren BİLDİREN ERYILMAZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Özgür DEMİR**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SPLENOMEGALİSİ OLAN VEYA PRİMER DALAK
MALİGNİTESİ VE TRAVMA DIŞI NEDENLERLE
SPLENEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA GAUCHER
HASTALIĞI SIKLIĞI**

Dr. Nur Seren BİLDİREN ERYILMAZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Özgür DEMİR**

**ANKARA
2025**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Splénomegalisi Olan veya Primer Dalak Malignitesi ve Travma Dışı Nedenlerle Splenektomi Yapılan Hastalarda Gaucher Hastalığı Sıklığı” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değêrlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 08.11.2022 tarihinde İ11-662-22 numaralı kararla onaylanmıştır. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Nur Seren Bildiren Eryılmaz

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Splenomegalisi Olan veya Primer Dalak Malignitesi ve Travma Dışı Nedenlerle Splenektomi Yapılan Hastalarda Gaucher Hastalığı Sıklığı

ORJİNALLİK RAPORU

%**6**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**4**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Nur Seren Bildiren Eryılmaz	Sınav tarihi: 05/ 02/ 2025
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özgür Demir	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	Splenomegalisi Olan veya Primer Dalak Malignitesi ve Travma Dışı Nedenlerle Splenektomi Yapılan Hastalarda Gaucher Hastalığı Sıklığı
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof. Dr. Özgür DEMİR

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN

Jüri Üyesi

Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Asena GÖKÇAY CANPOLAT

Jüri Üyesi

Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez sürecim boyunca desteğini her aşamada hissettiğim, hem çok bilgili ve çağdaş bir hekim hem de iyi bir insan olan örnek aldığım danışman hocam Prof. Dr. Özgür Demir'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tıpta uzmanlık eğitimi sürecinde emeği geçen tüm Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez çalışma sürecinde ve asistanlık hayatımda desteklerini hissettiğim asistan arkadaşlarıma ve hemşire mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan ve hayatım boyunca sevgileri ve destekleri ile her zaman yanımda olduklarını bildiğim annem Hatice Bildiren, babam Ahmet Bildiren ve kardeşim Altay Bildiren'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Öğrenciliğimle başlayan yol arkadaşlığımıza akademik telaşları da sığdırarak devam ettiğimiz bu yolda her zaman içimdeki gücü ortaya çıkarmamı sağlayan, yoluma ışık olan sevgili eşim Dr. Tahir Eryılmaz'a ve bu süreçte dünyaya gelen hayatıma anlam katan ve her günümü güzelleştiren oğlum Ilgaz'a teşekkür ederim

Bugün özgür ve kendi ayakları üzerinde durabilen bir kadın olabilmeme vesile olan Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e en büyük teşekkürü borç bilirim.

Nur Seren Bildiren Eryılmaz

Ankara, 2025

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Tablolar Dizini	ix
Şekiller Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Tanım ve Tarihçe	7
4.2. Epidemiyoloji ve Genetik	7
4.3. Patofizyoloji	8
4.4. Tip 1 Gaucher	9
4.5. Tip 3 Gaucher	11
4.6. Tanı	12
4.6.1. Glukoserebrosidaz Aktivitesi	12
4.6.2. Kemik İliği Aspirasyonu	12
4.6.3. GBA1 Mutasyonu	13
4.6.4. Prenatal Tanı	14
4.7. Laboratuvar Anormallikleri	14
4.8. Hastalığın Belirteçleri	15
4.9. Diğer Biyolojik Testler	16
4.10. Hastalığın Etkilediği Doku ve Organ Sistemleri	17
4.10.1. Viseral Bulgular	17
4.10.2. Hematolojik Bulgular	18
4.10.3. Kemik Tutulumu	19
4.10.4. Nörolojik Tutulum	22
4.10.5. Akciğer Tutulumu	23
4.11. Tedavi	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM	24

5.1. Yöntem	24
5.2. Gereçler	25
5.2.1. Sosyodemografik Bilgi ve Hasta Takip Formu	25
5.2.2. EDTA'lı Tam Kan Örneğinin Alınması ve Değerlendirilmesi	25
5.3. İstatistiksel Değerlendirme	25
5.4. Etik Kurul Onay Bilgileri	25
6. BULGULAR	26
7. TARTIŞMA	32
8. SONUÇLAR	37
9. KAYNAKLAR	38
10. EKLER	50
EK-1: Gönüllü Olur Formu	50



SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CCL18	: Kemokin Ligandı 18
CXCL	: Kemokin Ligandı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DXA	: Dual Enerji X-ray Absorpsiyometri
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
ERT	: Enzim Replasman Tedavisi
ERT	: Enzim Replasman Tedavisi
GBA	: Glukoserebrosidaz Enzimi Geni
GCase	: Glukoserebrosidaz Enzimi
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz
GH	: Gaucher Hastalığı
GH1	: Tip 1 Gaucher Hastalığı
GH2	: Tip 2 Gaucher Hastalığı
GH3	: Tip 3 Gaucher Hastalığı
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IL	: İnterlökin
LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle Spektrometresi
Lyso-GB1	: Lizozomal Glukozilsfingozin
MIP	: Makrofaj İnflamatuvar Proteini
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PT	: Protrombin Zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
SRT	: Substrat Azaltma Tedavisi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
USG	: Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri	26
Tablo 2. Hastaların laboratuvar özellikleri	26
Tablo 3. İndeks vaka bulguları	27
Tablo 4. Dalak büyüklüğü, dalak ve kemik iliği biyopsisi, kitotriozidaz ve B-glukozidaz düzeyininin GH ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmesi.....	30



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. (A) İndeks vaka kemik iliği biyopsisinde görülen Gaucher hücreleri, (B) Hücrelerin yakından görünümü	28
Şekil 2. (A) KDA tanılı hastanın kemik iliği biyopsisinde birkaç intertrabeküler odakta izlenen geniş sitoplazmalı histiositik hücre grupları, (B) KDA tanılı hastanın dalak parankiminde birkaç odakta izlenen histiositik hücre grupları	28
Şekil 3. (A) Tİ tanılı hastanın kemik iliği biyopsisinde birkaç odakta görülen histiositik hücre topluluğu, (B) Tİ tanılı hastanın dalak parankiminde görülen küçük topluluklar halindeki histiositik hücreler	29
Şekil 4. Kitotriozidaz yüksekliği olan hastalar.....	30
Şekil 5. Kemik iliği biyopsisinde Gaucher hücresi görülen hastalar	31

1. ÖZET

Splenomegalisi Olan veya Primer Dalak Malignitesi ve Travma Dışı Nedenlerle Splenektomi Yapılan Hastalarda Gaucher Hastalığı Sıklığı

Amaç: Gaucher hastalığı (GH), lizozomal depo hastalıklarının alt grubunda yer alan otozomal resesif bir bozukluktur. Bu hastalıkta β -glukozidaz enzim eksikliği nedeniyle glukosilseramid birikimi meydana gelir. Bu çalışma, splenomegali nedeniyle başvuran veya benign nedenlerle splenektomi uygulanan hastalarda GH sıklığını belirlemeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Çalışma, 2010-2024 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde splenomegalisi olan veya travma dışı benign nedenlerle splenektomi uygulanan 120 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Tüm hastalarda periferik lökositlerde β -glukozidaz enzim düzeyleri ölçüldü. Enzim düzeyi düşük olan hastalara genetik analiz yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları sistematik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 86 splenomegali ve 34 splenektomili hastanın yalnızca birinde (%0,83) Gaucher hastalığı (GH) saptandı. Splenektomili hastaların iki tanesinin dalak patolojisinde Gaucher hücreleri görülmesine rağmen enzim düzeyleri normal bulundu. Splenomegalisi olan bir hastaya Niemann Pick hastalığı tanısı koyuldu. Ayrıca, kitotriozidaz düzeyi yüksek olan 3 hastanın da Beta-glukozidaz enzim düzeylerinin normal olduğu tespit edildi. Kemik iliği biyopsisinde Gaucher hücresi görülen 3 hastadan biri Gaucher hastalığı tanısı alırken, diğer iki hastanın tanıları talasemi intermedia ve konjenital diseritropoetik anemiydi.

Sonuç: Bu çalışma, splenomegalisi olan ve travma dışı benign nedenlerle splenektomi yapılan hastalarda Gaucher hastalığının nadir ancak önemli bir neden olduğunu göstermiştir. Niemann Pick hastalığı ile GH benzerlikleri önemlidir ve ayırıcı tanı açısından dikkate alınmalıdır. Kitotriozidaz seviyelerindeki artış, lizozomal depo hastalıklarının taranmasında potansiyel bir yol gösterici olmakla birlikte GH tanısında tek başına yeterli değildir. Histopatolojik inceleme, Gaucher hastalığı tanısı için değerli bilgiler sunabilir ancak kesin tanı enzim düzeyi düşüklüğü ile birlikte genetik tanı ile konulmalıdır. Çalışma, literatüre splenomegali, splenektomi ve GH arasındaki ilişkiye ve ayırıcı tanılara dair katkılar sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gaucher hastalığı, splenomegali, splenektomi, β -glukozidaz, lizozomal depo hastalığı



2. ABSTRACT

Title: Prevalence of Gaucher Disease in Patients with Splenomegaly or Splenectomy Due to Non-Malignant and Non-Traumatic Causes

Objective: Gaucher disease (GD), an inherited metabolic disorder classified under lysosomal storage diseases, follows an autosomal recessive inheritance pattern. The disorder arises from a deficiency in the β -glucosidase enzyme, resulting in the pathological accumulation of glucosylceramide within lysosomes. This study focuses on assessing the prevalence of GD among patients with splenomegaly or those undergoing splenectomy due to non-malignant, non-traumatic conditions.

Methods: The study was carried out between 2010 and 2024 at Ankara University Faculty of Medicine Hospital. It included 120 patients with splenomegaly or who underwent splenectomy for non-traumatic benign causes. β -glucosidase enzyme levels in peripheral leukocytes were measured in all patients. Genetic analysis was performed for those with low enzyme levels. Clinical and laboratory findings were systematically evaluated.

Results: Among the 86 patients with splenomegaly and 34 patients with splenectomy included in the study, Gaucher disease (GD) was identified in only one patient (0.83%). Despite observing Gaucher cells in the splenic pathology of two splenectomized patients, their enzyme levels were normal. One patient with splenomegaly was diagnosed with Niemann-Pick disease. Furthermore, the β -glucosidase enzyme levels of three patients with elevated chitotriosidase levels were found to be normal. Among three patients with Gaucher cells detected in bone marrow biopsy, one was diagnosed with Gaucher disease, while the others were diagnosed with thalassemia intermedia and congenital dyserythropoietic anemia.

Conclusion: This study demonstrates that Gaucher disease is a rare but significant cause in patients with splenomegaly or those undergoing splenectomy for non-traumatic benign reasons. Niemann-Pick disease should be considered in the differential diagnosis of GD. Elevated chitotriosidase levels may serve as a potential marker for screening lysosomal storage diseases, though it is not sufficient alone for a GD diagnosis. Histopathological examination can provide valuable insights for diagnosing Gaucher disease; however, definitive diagnosis requires the combination of enzyme deficiency and genetic testing. This study contributes to

the literature on the relationship between splenomegaly, splenectomy, and GD, as well as differential diagnoses.

Keywords: Gaucher disease, splenomegaly, splenectomy, β -glucosidase, lysosomal storage disease



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Gaucher Hastalığı (GH), kalıtsal metabolik hastalıkları içerisinde Lizozomal Depo Hastalıklarının alt grubunda yer alan otozomal resesif bir hastalıktır. Gaucher hastalığına hücre zarı sfingolipidi olan β -glukosilseramidin (GlcCer, glukozilserebrosid) intra-lizozomal degradasyonu için gerekli olan β -glukoserebrosidaz enziminin (GlcCerase; EC3.2.1.45) yetersiz aktivitesi neden olur. β -glukoserebrosidaz eksikliği, dalak, karaciğer, kemik iliği ve akciğerlerdeki mononükleer fagositer sistem hücrelerinde hücre içi GlcCer birikimine neden olur. Bu hücrelere 'Gaucher hücreleri' adı verilmektedir. (1)

GH'nin standart doğum insidansının 0,4-5,8/100.000 ve prevalansın ise 0,7-1,8/100.000 olduğu tahmin edilmektedir. (2)

Erken başlangıçlı nöropatik tutulumun varlığı veya yokluğuna göre üç alt tipi vardır. En sık görülen varyant olan Tip 1, nöropatik değildir; tip 2'de çocukluk döneminde başlayan şiddetli merkezi sinir sistemi tutulumu ile bu dönemde ölümcüldür; tip 3 ise ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde başlayan hafif merkezi sinir sistemi tutulumuyla birlikte daha yavaş bir nörolojik seyir gösterir. (3)

Hastalar splenomegali (%86), anemi (%64), trombositopeni (%56), kanama öyküsü ve önemi belirlenemeyen monoklonal gamopati (MGUS) gibi çeşitli hematolojik belirti ve semptomlarla başvurmakta ve bu durum onları bir hematoloğa başvurmaya yönlendirmektedir. (4)

Yapılan global bir çalışma sitopeni, hepatosplenomegali, kemik ağrısı ayırıcı tanısında hemato-onkologların yalnızca %20'sinin GH'yi dikkate aldığını göstermiştir. GH tanısı yanlış veya geç konabilmektedir. Bu da hastalığın tedavisinin gecikmesine, uygunsuz işlemlere ve geri döndürülemeyen komplikasyonlara neden olmaktadır. (4)

Tanıda altın standart lökosit veya fibroblastlardaki β -glukosidaz aktivitesi olmasına rağmen, hastaların yarısına kemik iliği biyopsisi ile tanı konulmaktadır. (5) GH tedavisinde enzim replasman tedavisi (ERT) ve substrat redüksiyon tedavisi (SRT) i yer almaktadır. (6)

Erken teŖhis bu hastalıkta oldukça önemlidir çünkü enzim replasman tedavisi (ERT) splenomegali, kemik iliği infiltrasyonu, sitopeni ve iskelet hasarını tersine çevirmede veya önlemede güvenli ve etkilidir. (7)

Bu alıŖma, iç hastalıkları polikliniklerine splenomegali nedeniyle baŖvuran veya travma harici benign nedenlerle splenektomi yapılan hastalarda GH sıklığını belirlemek amacı ile planlanmıŖtır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım ve Tarihçe

Gaucher Hastalığı 1882 yılında Philippe Charles Ernest Gaucher adlı bir Fransız tıp öğrencisi, tarafından tanımlanmıştır. “De L'epitelioma de la Rate” başlıklı tezinde splenomegalisi olan 32 yaşında bir kadın hastanın dalağında büyük, sıra dışı hücrelerin varlığını tespit etmiştir. Hastalığa 1905 yılında ilk premortem teşhisi koyan Brill tarafından otozomal resesif olduğu bulunmuş ve Gaucher Hastalığı adını vermiştir (3, 8).

GH lizozomal bir enzim olan glukoserebrosidazın eksikliğinden kaynaklanan kalıtsal bir hastalıktır. Bu metabolik hastalık, glukoserebrosidin (glukosilseramid) lizozomlarda depolanması ile karakterizedir. Çoğunlukla kemik, kemik iliği, karaciğer ve dalaktaki makrofajlarda bulunur. (9)

4.2. Epidemiyoloji ve Genetik

Gaucher Hastalığı en yaygın lizozomal depo hastalıklarındandır. Tip 1 GH (GH1), Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve İsrail'de hastalığın en yaygın tipidir. Aşkenazi Yahudi nüfusunda sıklığı daha fazladır. Tip 2 GH (GH2) tüm etnik türlerde görülür. 1990'ların ortalarında yapılan bir çalışmada 20.000 GH bireyin üçte ikisi Aşkenazi Yahudisiydi. (10) 2016'da yayınlanan başka bir çalışmada ise GH'nin standart doğum insidansının 100.000'de 0,4 ila 5,8 arasında olduğunu ve prevalansın ise 100.000'de 0,7 ila 1,8 olduğunu tahmin edilmiştir. (2) Gaucher sıklığı Türkiye'de yapılan bir çalışmada 2.3/1.000.000 olarak tespit edilmiştir. (11)

Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve İsrail'de hastaların yaklaşık yüzde 90'ında nöropatik olmayan form olan GH1 bulunmaktadır. GH'nin Aşkenazi Yahudi popülasyonundaki taşıyıcı sıklığı yaklaşık 12'de 1'dir (12) ve hastalıkla ilişkili genotiplerin sıklığı 850'de 1'dir. (13)

GH1'in görülme sıklığı Yahudi olmayan popülasyonlarda ise daha düşüktür ve yaklaşık 40.000'de 1 ve 86.000' canlı doğumda 1 görülür (14) (15). GH2'nin (akut nöronopatik GD olarak da bilinir) tahmini görülme sıklığı 150.000'de 1'dir. (16) Tip 3 GH'nin (GH3, aynı zamanda subakut veya kronik nöronopatik GH olarak da adlandırılır) tahmini insidansı 200.000'de 1'dir, ancak bu hastaların daha uzun hayatta kalması nedeniyle prevalans GH2'den önemli ölçüde daha yüksektir. (17)

GH 11 eksona sahip 7,6kb uzunluğunda olan kromozomun 1q21 bölgesinde lokalize olan glukoserebrosidaz 1 (GBA1) genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanan otozomal resesif kalıtsal bir hastalıktır (18) (19).

4.3. Patofizyoloji

GH, glukozilseramidaz, beta-glukozidaz, veya GCase olarak da bilinen lizozomal enzim glukoserebrosidazın (E.C.3.2.1.45,) eksikliğinden kaynaklanan bir hastalıktır (9, 20).

B-glukozidaz ana substratı glukoserebrosid olan bir glikoprotein enzimidir. Lizozomda protein saposin C glukoserebrosidi B-glukozidaz'a sunar ve enzimi aktive eder. (13)Etkilenen hastalarda bu enzimin eksikliği makrofajların lizozomlarında glukoserebrosid ve diğer glikolipitlerin birikmesine yol açar (9).

Lipid yüklü makrofajların dalak, karaciğer, kemik iliği, kemik ve diğer doku ve organlarda birikmesinin klinik belirtilere neden olduğu düşünülmektedir

Sfingolipitlerin inflamatuvar ve apoptotik süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir (21) ve glukozilseramidin, selektif kalsiyum kanalı disregülasyonu yoluyla makrofaj fonksiyonu üzerinde doğrudan aktive edici veya arttırıcı etkileri olabileceği düşünülmektedir (22).

Gaucher hücreleri ve komşu makrofajlar, katepsinler (23) gibi lizozomal proteazları ve interlökin (IL) 6, IL-8 ve IL-10 gibi inflamatuvar aracıları, makrofaj inflamatuvar proteinleri (MIP) 1-alfa ve 1-beta (24, 25); ve kemotaktik faktörler sistein-X-sistein motifli kemokin ligandı (CXCL) 2, 9, 10 ve 11 'de fazla miktarda eksprese eder ve salgılar (25, 26).

Hastaların plazmasında, kitotriozidaz, CCL18, anjiyotensin dönüştürücü enzim (27) ve katepsin S dahil olmak üzere makrofaj aktivasyonunun çeşitli göstergelerinin fazla olduğu tespit edilmiştir. Glukozilseramidin deaçillenmiş formu olan glukozilsfingozinin, beyinde yükselerek nörodejenerasyonun patogeneğinde rol oynamakta olduğu düşünülmektedir (28).

Kemik mineral dansitesinde azalma, kemik iliği infiltrasyonu ve kemik enfarktüsü gibi çeşitli patolojik süreçler meydana gelir. Maksimum kemik kütlesine ulaşamaması, anormal osteoklast regülasyonu veya aktive makrofajlar tarafından sitokinlerin aşırı üretimi kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olan mekanizmalar olarak gösterilebilir (29). Kemik iliğinde fibrozis olması ve osteoskleroz hematopoezin lokalize kaybına neden olur (30).

Trombositopeni dalak sekestrasyonundan ve kemik iliği yetmezliğinden kaynaklanabilmektedir. GH1 hastalarında kanama eğilimi artmıştır ve bunun nedeni trombositopeni, koagülasyon anormallikleri ve trombosit fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (31).

4.4. Tip 1 Gaucher

GH1 hastalığının en sık rastlanan şeklidir nörolojik bulguların olmaması ile karakterizedir.

Yaşam boyu asemptomatik olabileceği gibi çocukluk çağında bulgu veren erken başlangıçlı formlarda olabilir. Başlangıç belirtileri farklılık gösterebilmektedir hastalara her yaşta tanı koyulabilmektedir (32).

Gaucher Kayıt Çalışmalarında hastalığının ortalama başlangıç yaşı 20,4 olsa da, hastaların %56'sında bulgular 20 yaşından önce başlamıştır. Bu grubun üçte ikisine (%68) 10 yaşından önce, neredeyse yarısına (%48) ise 6 yaşından önce tanı konulmuştur (33, 34).

GH1 morbiditeye neden olur ancak nadiren mortal seyreder. Sıklıkla okul hayatı, sosyal veya profesyonel hayatı etkileyen yorgunluk yaygındır. Çocuklarda büyüme geriliği ve puberte gecikmesi sık görülür. (çocukların %34'ünde büyüme 5 persentilin altındadır) (33).

Splenomegali hastaların %90'ından fazlasında gözlenir en sık görülen bulgudur, bazen masiftir, dalak boyutu normalin 5-75 (ortalama 15,2) katına kadar çıkabilir (4, 35).

Hepatomegali hastaların %60-80'inde görülür. Karaciğer hacmi normalin 2-3 katına kadar çıkabilir. Karaciğerde fibrozis gelişebilir ancak hepatik yetmezlik, siroz ve portal hipertansiyon nadirdir (4, 32, 36).

Hepatosplenomegali, çoğunlukla asemptomatiktir veya erken doyma, karında şişkinlik, rahatsızlık hissi ve/veya anemi ve trombositopeni ile ilişkili kanama morarmaya neden olabilir (37). Nadiren dalak enfarktüsü veya dalak rüptürü meydana gelebilir ve bu akut karın ağrısı olarak ortaya çıkabilir. Hastada anemi, trombositopeni, lökopeni beraber veya tek başına izlenebilir. Trombositopeni splenektomi yapılmamış hastalarda yaygındır, genellikle anemi ve lökopeniden önce ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta lenfopeni, nötropeniden daha sık tespit edilir ve GH1'in hematolojik malignitelerden ayırıcı tanısı yapılmasında yol gösterici olabilir (5).

Kemik tutulumu morbidite ile ilişkilidir. Hastalarda sıklıkla kemik ağrısı görülür, bazılarında kemik krizi yaşanır ve %20'ye varan oranda hareket yetenekleri bozulur. Radyolojik bulgular Erlenmeyer şişesi deformitesi, osteopeni, osteoskleroz, osteonekroz olabileceği gibi kırıklar ve kemik iliği infiltrasyonudur (38). Etkilenen çocukların çoğunda büyüme geriliği ve gecikmiş puberte görülür. GH tanısı alan çocukların %50'sinin boyu tanı anındaki yaş ve cinsiyete göre 5 persentilin altında olduğu görülmüştür. (33, 39)

Gaucher hücreleri alveolar boşluklara ve interstisyuma infiltre olduğunda interstisyel akciğer hastalığı ortaya çıkar ancak bu nadir bir belirtidir (40). Anormal hücreler pulmoner kapillerleri tıkayarak pulmoner hipertansiyona neden olabilirler (41). Akciğer içindeki anormal vasküler şanttan kaynaklanan ayaktayken oluşan hipoksemi ile karakterize hepatopulmoner sendrom ciddi hastalığı olan splenektomize hastalarda ortaya çıkabilen nadir bir komplikasyondur (36).

GH1 non-nöropatik olmasına rağmen periferik polinöropati gibi bulgular rapor edilmektedir. (42) GBA1'deki mutasyonlar çeşitli Parkinson fenotipleriyle ilişkilidir. (43) Bu ilişkinin altında yatan mekanizma net olmamakla birlikte mutant enzimin fonksiyon kazanımı, enzim fonksiyon kaybı ve substrat birikimi ile ilişkili olabilir (44). Bu hastalarda özellikle hematolojik malignitelerin oranlarının arttığı rapor edilmiştir (45).

Değiştirici genlerdeki patojenik varyantlar, bu hastalardaki malignite oranının artışı açıklayabilir (46).

Gaucher hücreleri psödotümör oluşturarak nadir görülen Gaucheromaya neden olabilir; karaciğerde, dalakta, kemikte, lenf nodlarında veya yumuşak dokuda görülebilir. Büyümeleri yavaş olmasına karşın yönetim açısından zorluk teşkil edebilirler. (40)

TİP 2 GAUCHER

Gaucher Hastalığının erken başlayan akut nöronopatik formudur. Yaşamın ilk yılında bulgu vermektedir (47). Doğumda veya yaşamın ilk 2 yılında mortal seyreder. Yaygın ve şiddetli visseral tutulum görülür. Bebekler klinik olarak konjenital iktiyozla ortaya çıkabilir (48).

SSS hastalığının ilk belirtisi okülomotor fonksiyon bozukluğudur bu tipik olarak şaşılık, sakkadik göz hareketleri, bulber palsi ve pareziyi içermektedir (49). Nörolojik progresyonun

belirtileri hipertoni, rijidite, opistotonus, yutma bozukluğu ve nöbetlerdir. Etkilenen bebeklerin çoğunda yutma bozukluğu görülür, sıklıkla beslenme tüpü ve/veya trakeostomi gerekir (50).

Hastalık non-immun hidrops ile de karşıya çıkabilir. Non-immun hidropsun neden olduğu gebelik kaybında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. (51)

4.5. Tip 3 Gaucher

Jüvenil veya subakut nörolojik GH olarak da adlandırılan tip-3 formu, genellikle vakaların %5'ini oluşturur, ancak bazı kohortlarda bu oranın %33'e kadar çıktığı belirtilmiştir. Okülomotor nörolojik tutulumu Tip1deki visseral belirtiler eşlik eder ve çoğu zaman 20 yaşından önce ortaya çıkar (52). Herhangi bir nörolojik tutulumu olan ve yaşamlarının ilk birkaç yılında mortal seyretmeyen hastaları içerir.

Başlangıçta GH1 olarak tanımlanan ve tedavi edilen hastalarda bile, nörolojik belirtiler visseral tutulumdan birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir. Hastalık başlangıcı küçük çocuklarda daha yaygındır ve vakaların yarısında nörolojik semptomlar 2 yaşından önce ortaya çıkar. (17)

GH3 3 formu vardır ancak bunun hastalık belirtilerinin spektrumu olduğu düşünülerek bazı yazarlar bu alt sınıflandırmanın kaldırılmasını önermiştir.

Tip 3a nörolojik tutulum baskındır. İlerleyici demans, ataksi ve miyoklonus ile karakterizedir; şaşılık ve supranükleer bakış paralizisi gibi bulgularla kendini gösterir. (53)

Tip 3b'de masif hepatosplenomegali gibi visseral bulgular ön plandadır, kifoskolyoz gibi ilerleyici iskelet anormallikleri de görülmektedir. SSS tutulumu genellikle tek başına veya öğrenme güçlüğü ile birlikte supranükleer bakış paralizisi şeklinde görülmektedir. Nörobilişsel değerlendirmeler entelektüel performansta değişkenlik göstermiştir, ancak çoğu hastada dejeneratif bir seyir yoktur. (54)

Kuzey İsveç'teki c.1448T>C aleli (p.L483P varyantı) için homozigot olan Norrbottnian hasta varyantının çoğu bu fenotipi paylaşmaktadır. Bu hastalardaki oftalmolojik bulgular vitreus, retina, kornea, uvea, konjonktiva ve göz hareketlerindeki anormallikleri içerir. (55, 56)

Tip 3c GBA p.Asp448His (D409H) mutasyonunun homozigotluğundan kaynaklanan kardiyovasküler ve nöro-oftalmolojik bulgularla karakterize alt tiptir. (57)

4.6. Tanı

Gaucher hastalığının tanısı genellikle ilk klinik ve laboratuvar belirtilerin ortaya çıkmasından birkaç yıl sonra konur. Bu, ilerleyici başlangıçlı semptomlarla karakterize edilen nadir hastalıklarda görülen tipik bir sorundur. (58)

Tanı tercihen mutasyon analiziyle desteklenen enzim analiziyle konur.

4.6.1. Glukoserebrosidaz Aktivitesi

Gaucher hastalığının kesin tanısı periferik lökositlerde, deri biyopsisi ile elde edilen kültür fibroblastlarında veya çekirdekli hücrelerde azalmış glukoserebrosidaz aktivitesinin tespit edilmesi ile koyulur. (37) Beta-glukozidaz enzim aktivitesinin normal olarak değerlendirilmesi Gaucher hastalığı tanısından uzaklaştırır. Enzim düzeyi düşük olarak saptanan kişilerde genetik konfirmasyon yapılır ve tanı bu yolla doğrulanır. Tanı aldıktan sonra hastanın tüm aile bireylerine genetik danışmanlık verilmeli, bulgular var ise tanıya yönelik tetkikler yapılmalıdır. (59)

Periferik kan lökositleri yapay substrat olan 4-metyumbilliferil- β -D-glukozit ile test edilirken, tip 1 hastalar genellikle %10-15 rezidüel aktiviteye sahiptir. Tip 2 ve 3 hastalarında rezidüel enzim aktivitesi genellikle çok daha azdır. (1) Kuru kanda da enzimatik tahlil yapılabilir ama eksiklik durumu önceki yöntem kullanılarak doğrulanmalıdır.

Çok nadir görülen saposin C eksikliği, enzim aktivitesinin normal olduğu ancak klinik tablo ve biyobelirteçlerin GH'yi işaret ettiği özellikle de kitotriozidaz aktivitesinin çok yüksek olduğu durumlarda test edilmelidir. Tanı PSAP gen dizilimi ile konulur. (58)

4.6.2. Kemik İliği Aspirasyonu

GH tanısını doğrulamak için kemik iliği aspirasyonu zorunlu değildir, ancak izole trombositopeni ve/veya splenomegalisi olan ve tanı konulamamış hastalarda yapılabilir ve Gaucher hücrelerinin bulunması tanıya yardımcı olabilir.

GH tanısında kemik iliği aspirasyonu rutin olarak önerilmez. Birkaç hücre ile sınırlı olması durumunda sitoloji doğru tanıyı veremez. Buna ek olarak, Gaucher hücrelerini, immünoglobulin kristallerinin (60) histiyositik birikimi olan miyelom, Waldenstrom's

hastalığı, ve monoklonalgammopatili diğer lenfomalar (61), kronik miyeloid lösemi (KML), miyelodisplazi (MDS) (62, 63) gibi bazı hematolojik bozukluklarda veya atipik mikobakterilerin (64) neden olduğu bulaşıcı hastalıklarda gözlenen "psödo-Gaucher" hücrelerinden ayırmak zor olabilir.

4.6.3. GBA1 Mutasyonu

Beta-Glukoserebrosidazı (GBA1) kodlayan gen, kromozom 1'in (1q21) uzun kolunda bulunur ve 11 ekson içerir. Glucosylceramidase Beta Aynı lokusta (16 kb (kilo baz çifti) aşağıda) oldukça homolog bir psödojenin (GBAP) varlığı, GBAP ve GBA1 (örneğin, RecNciI aleli) arasındaki rekombinasyondan sorumludur. (19) GBA1 geninde 400'den fazla mutasyon tanımlanmıştır ancak bunlardan bazıları daha sık görülmektedir; örneğin c.1226A>G (N370S), c.1448T>C (L444P), c.84dup, c.115+1G> A (IVS2+1G>A) ve RecNciI (12)

Aşkenazi Yahudi popülasyonunda, Gaucher Hastalığı Tip 1 (GH1) ile ilişkili en yaygın mutasyonlar c.1226A>G, c.84dup, c.1448T>C ve c.115+1G>A olup, mutant alellerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Bu mutasyonlar, Aşkenazi olmayan bireylerdeki mutasyonların toplamının %60 kadarını temsil eder. C.1226A>G (N370S) mutasyonu, Asya ve Arap popülasyonlarında nadir görülür ve bu popülasyonlardaki mutant alel frekansları büyük farklılıklar göstermektedir. Aşkenazi Yahudi topluluğunda ise c.1226A>G (N370S) mutasyonu en sık rastlanan mutasyonlardan biridir ve mutant alellerin %75-80'ini oluştururken, Yahudi olmayan bireylerde bu oran yalnızca %30 civarındadır.

Homozigot veya heterozigot durumda c.1226A>G (N370S) mutasyonunun varlığı, nörolojik tutulum (GH2 veya GH3) riskini dışlar, ancak kemik ve iç organ tutulumunun ciddiyetini N370S homozigot mutasyonu olan hastalar uzun süre asemptomatik kalabilirken, L444P homozigot mutasyonu olanlar ise nörolojik bozukluk (GD2 veya GD3) geliştirme açısından yüksek risklidir.

Nadir görülen c.1342G>C (D409H) homozigot mutasyonu olanlar, karakteristik kalp kapak hasarına sahiptir. (65)

Bileşik yokluk mutasyonu taşıyan hastalar (glukoserebrosidaz aktivitesinin tamamen yokluğuna yol açan) perinatal dönemden sonrası hayatta kalamazlar. (yaşamla bağdaşmayan fetal formlar) (34)

4.6.4. Prenatal Tanı

GH'nin prenatal tanısı indeks vaka genotipi daha önce tanımlanmışsa koryon villus örnekleme veya amniyotik sıvı hücreleri kullanılarak genetik analizle yapılabilir. (66) Ayrıca koryonik villus veya kültürlenmiş amniyotik hücreler üzerindeki glukoserebrosidaz aktivitesinin ölçülmesiyle de yapılabilir. (58)

4.7. Labaratuvar Anormallikleri

Trombositopeni yaygındır. (vakaların %90'ı): vakaların %26'sında $<60 \times 10^3$ trombosit/L; vakaların %76'sında $<120 \times 10^3$ trombosit/L mevcuttur. (4) Anemi sıklığı daha azdır (vakaların %56'sı) ve orta derecededir; hemoglobin düzeylerinin 9 g/dL'nin altına düşmesi nadirdir; lökopeni sık değildir.

Literatürde trombositopenik olmayan Gaucher vakaları gözlenmiştir. Sitopeniler dalak sekestrasyonuna ve kemik iliği infiltrasyonuna bağlanabilmektedir. Ayrıca enzim eksikliğinin olgunlaşmamış hematopoetik hücreler üzerinde doğrudan etki yapabileceği tanımlanmıştır. (30, 67) Splenektomi yapılmış hastalarda kan sayımı normal olabilir.

Gaucher hastalığında (GH), uzamış protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) gibi hemostaz bozuklukları tespit edilmiştir. Bu anormalliklerin, faktör X, faktör V, trombin, faktör XI eksiklikleri veya K vitamini yetersizliği ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bunlar aynı zamanda GH'da nadir görülen karaciğer yetmezliğine bağlı eksikliklerle veya potansiyel olarak ilişkili genetik veya hatta edinilmiş von Willebrand hastalığıyla da ilişkili olabilir (67)

Poliklonal hipergammaglobulinemi (vakaların %25-91'i) ve olası monoklonal gamopati (vakaların %1-35'i) taramak için, serum immünfiksasyonu ve elektroforez yapılmalıdır. (68, 69) Spesifik tedavi poliklonal hipergammaglobulinemi azaltır ancak monoklonal gamopati üzerinde sınırlı bir etkiye sahip gibi görünmektedir. (70)

4.8. Hastalığın Belirteçleri

Şu anda en ilginç biyobelirteçler kitotriozidaz, CCL18, glukozilsfingozin ve ferritindir.

Gaucher hücreleri tarafından fazla miktarda kitotriozidaz, 1994 yılından itibaren biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (71).

Hastalık tedavi edilmediği sürece seviyesi genellikle çok yüksektir, dolayısıyla tedavinin etkinliğini izlemek için kullanılabilir ve bir miktar prognostik değere sahip olduğu kabul edilir. (72) Ancak kitotriozidaz düzeyleri hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir; Aslında, CHIT1 genindeki bir mutasyon (24-bp duplikasyon), genel popülasyonun %6'sında toplam eksikliğe (mutasyon için homozigotluk) yol açar ve heterozigot mutasyona sahip hastaların üçte birinde kitotriozidaz aktivitesi düşüktür ve yorumlanması zordur. Uygulamada bu sınırlamalar hastalar arası karşılaştırmalarda kullanımını zorlaştırır (73) Ayrıca kitotriozidaz düzeylerinin değerlendirilmesinde kullanılan farklı teknikler, sonuçların merkezler arasında karşılaştırılmasını engellemektedir.

Diğer bazı lizozomal depo hastalıklarında (örneğin Niemann Pick), lizozomal depo hastalığı dışında çeşitli bozukluklarda (Sarkoidoz (74) B-talasemi, Multipl Skleroz, Alzheimer, Visseral Leishmaniasis) daha az ölçüde artmış kitotriozidaz seviyeleri de gözlenir. (75)

CCL18, özellikle M2 tipi makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salgılanan bir kemokin olup, CCR8 reseptörü aracılığıyla T lenfositlerin göçünü teşvik eder (76, 77). Gaucher hücreleri CCL18 üretir ve plazmada yüksek seviyelerde bulunur. Ayrıca idiyopatik pulmoner fibrozis, bazı kanserler ve skleroderma gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda da CCL18 seviyeleri artabilir; genellikle kötü prognozu belirtir. (78, 79). Alerjik reaksiyonlarda, insülin direncinde ve obezitede de CCL 18 seviyeleri artar.

Gaucher hastalarında CCL18 plazma seviyeleri kontrol gruplarına göre göre 10-50 kat daha yüksektir (80-82). Genetik polimorfizm olmadığından seviyeleri kitotriozidaza göre daha az değişir; CCL18 ve kitotriozidazın kinetiği tedavi indüksiyonunda genellikle benzerdir.

CCL18 seviyesinin yüksekliği daha kötü prognozla ilişkilidir. Kitotriozidaz eksikliği olan hastalarda da CCL18 düzeyinin değerlendirilmesi önerilir Farklı merkezlerden gelen verileri karşılaştırmadan önce CCL18 testinin standardizasyonu da yapılmalıdır. (58)

Glukozilsfingozin duyarlılığı ve özgüllüğü kitotriozidaz ve CCL18'den üstün olan yeni bir biyobelirteçtir. (83, 84) Yakın zamanda hasta takibi için çok değerli olduğu gösterilmiştir (85, 86) ancak henüz daha büyük ölçekte değerlendirilmemiştir. Testlerin diğer biyobelirteçlerle aynı sıklıkta yapılması önerilir.

Kitotriozidaz, CCL18 ve glukozilsfingozin belirteçlerinin üçü de hastalık ile yakından ilişkilidir: aynı yönde değişirler. (86)

Ferritin, sıklıkla (%85) Gaucher hastalarında normalden yüksek tespit edilmektedir. Serum demiri, transferrin saturasyonu ve soluble transferrin reseptör konsantrasyon düzeyi çoğu zaman normaldir (87).

Demir, vücutta özellikle karaciğer ve kemik iliğinde yoğun miktarda birikir. Ferritin düzeyleri, kemik komplikasyonlarının gelişimiyle ilişkili bir belirteç olarak değerlendirilebilir ve genellikle splenektomi ile ilişkilendirilir (88).

Bu nedenle, Gaucher hastalığında ferritin düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir. GH'de hiperferritinemi için flebotominin teorik olarak endikasyonu yoktur. Eğer hastaların transferrin saturasyonu yüksekse hemokromatoz açısından test edilebilir (89).

Belirli hücre popülasyonlarındaki **β -glukozidaz** enzim aktivitesini değerlendirmek için **akım sitometrisi** daha doğru bir yöntemdir. Aktivitenin diğer hücrelere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu **monositler** gibi spesifik hücrelere odaklayarak tahlil eden bu teknik, hassasiyeti artırır. Bu yöntem, normal aktivitenin yalnızca %10'u düzeyindeki düşük enzim aktivitelerini dahi tespit edebilir. Ayrıca, enzim düzeyleri, tedavi sürecinin yönetiminde bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) GH'nın en eski biyobelirteçleri olmasına rağmen spesifik olmamaları ve daha spesifik biyobelirteçlerin varlığı nedeni ile daha az kullanılmaktadır (90).

4.9. Diğer Biyolojik Testler

Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normal olduğu gözlenmiştir (58).

D vitamini eksikliğinin normal popülasyondan daha sık olduğu görülmüştür (91).

Hastalarda genellikle klinik belirtiler olmaksızın oto-antikör pozitifliği görülmüştür ancak rutin olarak tetkik edilmeleri önerilmez.

Terapötik enzime (imigluseraz) karşı gelişen antikörler vakaların %2-14'ünde tespit edilir, ancak bunların pratikte önemi yoktur. Allerjik reaksiyon veya tedavi etkinliği kaybı olması halinde test edilirler (92).

Kemik remodelling belirteçlerinin düzeyleri değerlendirilebilir. Teorik olarak, kemik oluşumu belirteçlerinde azalma gözlenmesi beklenirken, kemik rezorpsiyon belirteçlerinin normal veya daha yüksek olması beklenir ancak yapılan çalışmalar uyumsuzdur (93).

GH1 hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HDL-kolesterol ve ApoA1 düzeylerinde azalma ve trigliserit düzeylerinde artış görülmüş olmasına rağmen ortalama karotis intima-medya kalınlığında bir fark görülmemiştir, erken ateroskleroza yol açmaz (94).

4.10. Hastalığın Etkilediği Doku ve Organ Sistemleri

4.10.1. Viseral Bulgular

Glikolipid yüklü makrofajların karaciğer ve dalakta birikmesi masif hepatosplenomegali ile sonuçlanır (95).

Splenomegali, hastaların büyük bir çoğunluğunda (%90'dan fazla) tespit edilir ve genellikle masif boyutlara ulaşarak karın ağrısı veya dolgunluk hissine neden olabilir. Bu bulgunun Gaucher tanısı akla getirilmediğinde gereksiz testlere yol açması muhtemeldir. Dalak enfarktüsü, durumu karmaşık hale getirebilir; dalak rüptürü çok nadiren meydana gelir (35, 96).

Hepatomegali görülme sıklığı %60-80 arasında değişmektedir. Fibrozis ve takibinde siroz gelişimi nadirdir (32).

Gaucher Tip 1 hastalarının %40'ında karaciğer ve/veya dalakta fokal lezyon gözlenmektedir. Gaucheroma en olası tanıdır ancak gaucheromalar görüntülemelerde çeşitli farklılıklar gösterebilir bu nedenle bir gaucheroma'yı hepatoselüler karsinom veya dalak lenfoması gibi diğer olası tanılardan ayırmak zordur (97).

Gaucher Tip 1 hastalığında safra taşı prevalansı %32'dir, yani genel popülasyona göre beş kat daha yüksektir. Bu hastaların safra analizinde çoğunlukla kolesterol taşı ve glikozilseramid görülmüştür (98).

4.10.2. Hematolojik Bulgular

Anemi ve/veya trombositopeni, çok daha az sıklıkla lökopeni, Gaucher hastalığı olan semptomatik hastaların neredeyse tümünde görülür. Bu hematolojik değişikliklerin en önemli nedenlerinden biri Gaucher hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesidir. Anemi, kemik iliği baskılanması sonucu ya da hipersplenizme bağlı olarak ortaya çıkabilir

Hemoglobin düzeyleri normal aralıkta olmasına rağmen klinik olarak anlamlı trombositopeni ($<20.000/mm^3$ görülmüştür) ortaya çıkabilir. Aslında, Gaucher hastalığı olan (ancak splenektomi yapılmamış) bir hastada anlamlı anemi mevcutsa ancak trombosit sayısı normal/normale yakınsa, aneminin Gaucher ile ilişkili olmayan bir etiyolojiye ve diğer nedenlere bağlı olması kuvvetle muhtemeldir. (95)

Bununla birlikte, anemi ve trombositopeni şikayeti devam eden, splenektomi uygulanmış Gaucher hastalığı olan hastalardaki daha önceki bulgulara dayanarak, Gaucher hücreleriyle kemik iliği infiltrasyonunun pansitopeniye neden olabileceği düşünülmektedir. (95)

Gaucher hastalarında sıklıkla düşük demir düzeyleri ve düşük demir bağlama kapasitesi görülür ancak ferritin muhtemelen depo materyalinin makrofaj aktivasyonu nedeniyle yükselir. Bu nedenle ferritin yüksekliği enzim tedavisine cevap vermektedir (95, 99)

Bu hastalarda B12 vitamin düşüklüğünün insidansının arttığı bildirildiği için, enzim tedavisi alsalar dahi B12 vitamini düzeylerinin periyodik olarak değerlendirilmesini önerilmektedir (100).

Otoimmün hemolitik anemi (Coombs pozitif) Gaucher hastalığında nadir olsa da genel popülasyona göre daha yüksek sıklıklarda görülmektedir. Gaucher hastalığı olan bazı hastalarda aneminin tek nedeni hipersplenizm olmayabilir; bunun yerine miyeloitizik veya hemolitik anemi, özellikle aneminin akut olarak kötüleştiği durumlarda düşünülmelidir. (101).

Hipersplenizm, Gaucher hastalığında lökopeninin nedeni olabilir ve bu genellikle tedavi gerektirecek kadar ciddi değildir. Gaucher hastalığı olan hastalarda enfeksiyon riski artmıştır, ancak bu, mutlak nötrofil sayılarının azalmasından ziyade, bu hastaların çoğunda olan kusurlu nötrofil fonksiyonundan kaynaklanmaktadır (102). Enzim tedavisinin ortaya çıkmasıyla birlikte nötrofil kemotaksisindeki anormalliklerin düzeltilmesine bağlı olarak enfeksiyonlara eğilim de azalmaktadır (103) (104).

Gaucher hastalığında T hücre sisteminin anormal immunolojik profili ve NK (natural killer) hücrelerinin sayısında önemli bir azalma (105) olmasının malign B ve diğer lenfoid hücrelerin proliferasyonuna zemin hazırlayan faktör olabileceği uzun zamandır öne sürülmektedir. Gaucher hastalarında görülen poliklonal gamopatilere glikolipid depolama yoluyla kronik uyarı sebep oluyor olabilir (106).

228 yetişkin Gaucher hastası ile yapılan bir çalışmada poliklonal gamopatilerin görülme sıklığı %14-25 arasında değişirken yalnızca %1'inde monoklonal gamopatiler mevcuttur (70).

Poliklonal gamopatilerde enzim tedavisinde yıllık olarak istatistiksel olarak anlamlı yüzdesel düşüşler görülürken monoklonal gammopatilerde değişiklik görülmemiştir bu durum monoklonal gamopatilerin daha önce düşünüldüğü gibi Gaucher hastalığına özgü olmadığını destekler niteliktedir (107).

Gaucher hastalığında anemi gibi kanama eğilimi de sadece depo materyalinin kemik iliğini infiltre etmesinden kaynaklanmaz. Aşkenazi Yahudilerinde görülen faktör XI eksikliği gibi spesifik pıhtılaşma faktörü eksiklikleri çeşitli etnik gruplarda da görülebilmektedir (108).

Gaucher hastalığında trombosit sayımları, kanama eğiliminin tek göstergesi değildir, buna ek trombosit fonksiyonu da sıklıkla kusurludur. Ciddi trombositopenisi olmayan 32 hasta ile yapılan bir çalışma sonucunda hastaların %22'sinde trombosit agregasyonunun anormal olduğu görülmüştür (109).

Gaucher hastalığında Multiple Myelom (MM) görülme sıklığı arttığı gösterilmiştir (110).

4.10.3. Kemik Tutulumu

Gaucher hastalığının iskelet tutulumu oldukça karmaşık ve çok boyutludur. Yaşam kalitesi üzerinde hastalığın hematolojik ve viseral tutulumundan daha büyük etkiye sahiptir.

Kemik iliğinde glukoserebrosidin birikmesi, çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme geriliği, osteopeni, litik lezyonlar, patolojik kırıklar, kronik kemik ağrısı, kemik enfarktları, ağrılı kemik krizleri, osteonekroz ve iskelet deformitelerine neden olur (111).

Gaucher hastalarının yaklaşık %90'ında iskelet üzerindeki etkiler radyolojik olarak belirgindir ve ciddi ağrı ve sakatlığa neden olur. Ortak özellikler arasında remodelling anormallikleri yaygın ve lokalize osteopeni, osteoskleroz ve avasküler nekroz yer alır (38, 112, 113).

Kemik enfarktüsünün Gaucher hücrelerinin infiltrasyonundan kaynaklanması muhtemel olmasına rağmen, diğer iskelet belirtilerinin altında yatan patofizyoloji belirsizliğini korumaktadır. Her ne kadar son raporlar bir osteoblast anormalliğini öne sürse de (114) (115) hastalığın osteoklast üzerindeki etkileri tam tanımlanmamıştır.

Kemik tutulumu, ağırlıklı olarak pelviste ve alt ekstremitelerde (daha nadiren üst ekstremitelerde) çok ağrılı kemik krizleri şeklinde ortaya çıkan akut ağrıya ve/veya değerlendirilmesi gereken kronik ağrıya neden olur (38).

Akut kemik krizi çocuklarda daha sık görülür (GH1'li çocukların %30'u) dramatik belirtiler verir ve genellikle morfine dirençli, şişlik ve eritem, ateş ve lökositozla birlikte ani başlayan dayanılmaz bir ağrı olarak kendini gösterir, kan kültürleri negatiftir ve genellikle tek kemikle sınırlıdır (38, 116, 117).

Kemik krizinin osteomiyelite benzer belirtiler gösterir. Kan kültürleri negatif olması ve toksemi olmaması ile bu tanımlar ayrışır. Bu nedenle bu durumu tanımlamak için psödo-osteomiyelit ve aseptik osteomiyelit gibi terimler kullanılmıştır (118) Gaucher hastalarında osteomiyelit de rapor edilmiştir (119) osteomiyelit tedavi edilmediği takdirde ölümcül olacağından ayırıcı tanı yapılması önemlidir.

Ağrılı kemik krizleri iskemik vazo-oklüziv fenomenle ilişkilidir. Geri dönüşümlü olabilir ve görüntülemelerde görünmeyebilirler. Ancak genellikle uzun kemiklerde (metafiz veya diyafiz) ve yassı kemiklerde kemik enfarktlarına ve epifizlerde avasküler nekroza (AVN) neden olurlar.

İskemik olayları açıklayan vasküler teoriye ek olarak özellikle femur başında, femoral kondilde ve tibial platoda gözlenen, spontan veya trabeküler mikrokırıkları mekanik bir teori de ileri sürülmüştür.

Patofizyolojik mekanizma, kemik iliği veya immun sistemdeki hücresel değişiklikler, inflamasyon, makrofaj kaynaklı faktörler, sitokinler ve hormonlar gibi diğer potansiyel faktörleri içerebilir (93, 120)

Erlenmeyer şişesi deformitesi Gaucher hastalarında yaygındır ancak semptomatik veya patognomonik değildir. Bu deformite, remodellingdeki bozulmadan kaynaklanır. Tübüler kemiklerin metafiz bölgesi ve femur ve proksimal tibianın distal lateral yönlerinin genişlemesi olarak kendini gösterir. (38)

Osteopeni, Gaucher hastalığı olan (Tip1) çocuklarda ve yetişkinlerin görülmektedir artan kemik kırığı riski ile ilişkilidir. (4, 121)

Osteopeni alanları skleroz ile birlikte bulunabilir, bu da osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunun ve osteoblast kemik oluşumunun olası disregülasyonunu düşündürür. (29)

Osteopeni trabeküler ve kortikal kemiği lokalize veya yaygın şekilde etkileyebilir Dual Enerji X-ray Absorpsiyometride (DXA) kemik mineral dansitesinde azalma izlenir. (113)

Osteoskleroz, kemik enfarktüsünden sonra kalsiyumun kemiğe birikmesiyle anormal remodelling olarak ortaya çıkabilir ciddi ağrı ile karakterizedir. Osteoskleroz ciddi kemik hastalığı olan hastalarda ortaya çıkabileceği gibi hafif kemik hastalığı olan hastalarda da görülebilmektedir (122).

Osteosklerozun en iyi görüntüleme yöntemi düz grafidir (38).

Gaucher hastalığında klinik olarak en anlamlı ve sakatlığa yol açan iskelet belirtisi avasküler nekroz olarak da bilinen osteonekrozdur (122, 123).

Osteonekroz, kronik enfarktüsün neden olduğu iskemiye sekonder kemik nekrozudur ve bu süreç geri dönüşsüzdür. Sıklıkla femur başını, proksimal humerusu ve vertebra gövdelerini etkiler ve kırıklara neden olabilir.

MRI, osteonekrozu gösrermede düz radyografiden daha duyarlıdır (124).

4.10.4. Nörolojik Tutulum

En sık görülen varyant olan Tip 1, nöropatik değildir, Tip 2'de çocukluk döneminde başlayan şiddetli merkezi sinir sistemi tutulumu ve erken çocukluk döneminde kaçınılmaz ölüm vardır. Tip 3'te ise hafif merkezi sinir sistemi tutulumu ergenlik veya erken yetişkinlik döneminde başlar ve daha yavaş nörolojik seyir görülür (3)

Tip 1 hastalığın nöronopatik olmadığı düşünülse de hastaların omurga kompresyon kırıkları sonucu nörolojik semptomlar geliştirdiği durumlar olmuştur. Tip 1 tanısı koyulmuş hastalarda periferik nöropatiler de tanımlanmıştır (125).

Ayrıca bu hastalarda Parkinson hastalığına yakalanma riski daha yüksektir (4-20 kat daha fazla), bu genellikle parkinson hastalığının normal başlangıç yaşına göre daha erken bir yaştadır (126-129).

Fenotip spektrumlarını hesaba katmamaları nedeni ile Tip 2 ve Tip 3 terimleri yerine akut ve kronik nöronopatik Gaucher hastalığı terimleri kullanılması önerilmektedir (130).

Akut nöronopatik Gaucher hastalığı genellikle 1-3 yaş arasında ölümle sonuçlanan, progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (131).

Bu hastalar erken bebeklik döneminde supranükleer bakış felci, irritabilite, hipertoni ve/veya hipokineziden oluşan beyin sapı fonksiyon bozukluğu gibi belirtilerle başvururlar (132).

Bunu, yakınsak şaşılık (bilateral altıncı sinir felci), disfaji, nefes tutma ataklarıyla birlikte stridor, piramidal belirtiler (kortikal başparmaklar, boynun retrofleksiyonu), gelişme geriliği ve kaşeksi ile ilişkilendirilen ilerleyici ve hızlı bozulma takip eder (133, 134).

Bu çocuklarda görülen beyin sapı bozulması oldukça hızlıdır ve sonuçta laringeal obstrüksiyon/spazmlara, apneye ve disfajiye yol açarak sıklıkla aspirasyonu tetikler. Bu hasta popülasyonunda mikrosefali, artrogripozis, miyoklonik ani kasılmalar, nöbetler, bilişsel bozukluk, rijidite, opistotonus ve ciddi gelişim geriliği gibi semptomlar da görülür

Bu hastalığın ölümcül bir formu da ödem ve en az iki farklı kompartmanda sıvı birikmesiyle karakterize edilen bir fetal durum olan hidrops fetalistir prenatal teşhis mümkündür. ((125) (132)

Bazı hastalarda tek nörolojik semptom olarak yatay oftalmopleji ile orta dereceli sistemik tutulum görülürken, diğerleri ilerleyici miyoklonus epilepsisi (hastaların %16'sı), serebellar ataksi veya spastisite (hastaların %20-50'si) ve bazı vakalarda demans gibi değişen nörolojik belirtilerle daha ciddi formlar sunar. (17, 135)

4.10.5. Akciğer Tutulumu

Gaucher hücrelerinin akciğer infiltrasyonu ile pulmoner fibroze neden olacak bir interstisyel hastalık, omurga deformasyonuna sekonder restriktif akciğer hastalığı veya pulmoner arteriyel hipertansiyon, hepatopulmoner sendrom gibi tablolar görülebilir (136, 137).

Akciğer tutulumu nadirdir ve 1448G (L444P) mutasyonu için homozigot olan hastalarda daha sık görülmektedir (138).

4.11. Tedavi

Günümüzde GH için enzim replasman tedavisi (ERT) ve substrat azaltma tedavisi (SRT) olmak üzere iki spesifik tedavi türü vardır: Amaç, masif fibröz splenomegali, AVN, sekonder osteoartrit, vertebral kompresyon ve diğer kırıklar, hepatik fibrozis ve akciğer fibrozisi dahil olmak üzere, sekel bırakan veya daha ileri tedavilerle iyileşmeyen komplikasyonların başlangıcından önce hastaları tedavi etmektir (58).

Gen terapisi ise gelişme aşamasındadır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Yöntem

Bu çalışma tek merkezli kesitsel bir tarama çalışmasıdır. 2010-2024 yılları arasında 18 yaşından büyük splenomegalisi olan veya primer dalak malignitesi ve travma dışı herhangi bir nedenle, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde splenektomi uygulanan hastalar dahil edildi.

Periferik lökositlerde glukoserebrosidaz enzim düzeyi için kan örneği gönderildi ve enzim düzeyi düşük çıkanlarda GBA gen analizi yapıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet; hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit değerlerine; karaciğer ve dalak boyutlarına (abdominal ultrasonografide görülen en uzun kenar boyu), hastanemiz veri kayıt sisteminden ulaşıldı. Splenektomi yapıldı ise splenektomi endikasyonu not edildi. Abdominal USG’de splenomegali, dalak uzun çapı 120cm ve üzeri, hepatomegali, karaciğer uzun çapı 150cm ve üzeri kabul edildi. Erkek hastalar için hemoglobin <13,5g/dl, kadın hastalar için hemoglobin <11,5g/dl ise anemi, trombosit <150x10⁹/L ise trombositopeni, lökosit <4,5 x10⁹/L ise lökopeni olarak listelendi.

Dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük olma
2. Dalak uzun çapı 120cm ve üzeri olup splenomegalisi olma
3. Primer dalak malignitesi ve travma dışı herhangi bir nedenle splenektomi yapılma

Dışlanma kriterleri

1. Primer dalak malignitesi
2. Primer dalak malignitesi veya travma nedeniyle splenektomi
3. Portal hipertansiyon

5.2. Gereçler

5.2.1. Sosyodemografik Bilgi ve Hasta Takip Formu

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti; tam kan sayımındaki hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit değerleri, abdominal USG'deki karaciğer ve dalak uzun çapı kayıt altına alındı.

5.2.2. EDTA'lı Tam Kan Örneğinin Alınması ve Değerlendirilmesi

Çalışma kriterlerini sağlayan 129 hastadan Beta-glukozidaz enzim düzeyini çalışmak üzere EDTA'lı tüplere kan alınarak özel bir laboratuvara gönderildi. Dokuz hastanın enzim düzeyi ölçülemediği için çalışmaya dahil edilemedi. Ölçülememe nedenleri numunelerin hemolizli olması, yetersizliği ve lökositlerin süpernatantında ölçülen protein miktarının düşüklüğüydü.

Test çalışmaları florimetrik ve LC-MS/MS yöntemleri kullanılarak yapıldı. Laboratuvar referans aralığına göre Beta-glukozidaz enzim eksikliği saptanan hastalara, GBA gen analizi ile doğrulama yapıldı.

5.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızın örneklem büyüklüğü analizi, Türkiye'de yapılan önceki araştırmalara dayanarak hesaplandı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin ortalama değerleri ve standart sapması hesaplandı uymayanlar ise ortanca (minimum,maksimum olarak gösterildi.

5.4. Etik Kurul Onay Bilgileri

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayına sunulmuş ve kabul edilmiştir. (Tarih 08.11.2022,Karar No:İ11-662-22). Çalışmamıza alınan bütün katılımcılar çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiştir. Çalışmayı kabul eden katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmada kullanılan onam formu ekler kısmında mevcuttur.

6. BULGULAR

Çalışmaya 2010-2024 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran 18 yaşından büyük splenomegalisi olan veya primer dalak malignitesi ve travma dışı herhangi bir nedenle splenektomi yapılmış, 120 hasta dahil edilmiştir..Hastaların ortalama yaşı 45 (18-78) yaş idi. Hastaların 61 (%51)'i erkek, 50 (%49)'si kadındı (Tablo 1).

Hastaların 84 (%70)'ünde splenomegali vardı ve 36 (%30)'sı primer dalak malignitesi ve travma dışı herhangi bir nedenle splenektomi operasyonu geçirmişti. Hastaların 28 (%23)'inde anemi, 31 (%26)'inde trombositopeni, 16 (%13)'sında lökopeni vardı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

	Kadın	Erkek	Toplam
	59 (%49)	61 (%51)	120 (%100)
Splenektomi	21 (%17)	15 (%13)	36 (%30)
Splenomegali	38 (%32)	46 (%38)	84 (%70)
Anemi	19 (%16)	9 (%7)	28 (%23)
Trombositopeni	15 (%12)	16 (%14)	31 (%26)
Lökopeni	11 (%9)	5 (%4)	16 (%13)

Tablo 2. Hastaların laboratuvar özellikleri

	Ortalama ± SD
Hemoglobin g/dl	13,40±2,5
Trombosit x10 ⁹ /L	257,1±166
Lökosit x10 ⁹ /L	7,98±4,44

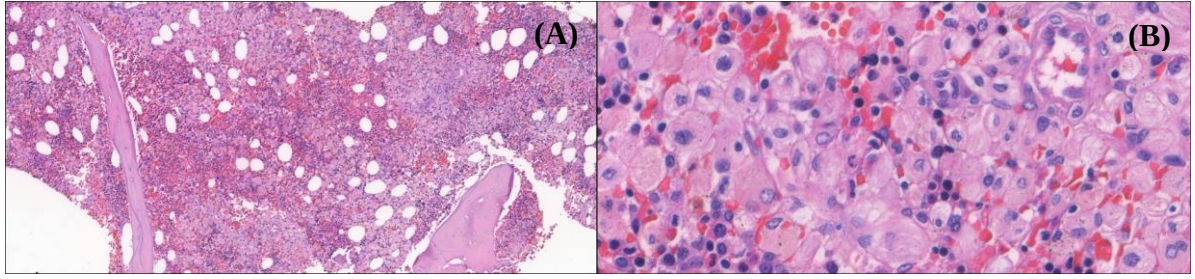
	Ortalama ± SD
Karaciğer uzun çapı (mm)	160±20
Dalak uzun çapı (mm)	149±23

Splenomegali nedeni ile taradığımız 1 hastanın Beta-glukozidaz enziminin düşük olduğu saptandı. Başvurusu sırasında, sırt ağrısı dışında bir şikayeti olmayan hastanın hemoglobini 16,5 g/dl, hematokriti %44,4, lökosit sayısı 5,11 x10⁹/L, trombosit sayısı 85 x10⁹/L, nötrofil sayısı 3,43 x10⁹/L, lenfosit sayısı 1,18 x10⁹/L idi. Karaciğer fonksiyon testleri normaldi.

Bakılan diğer tetkiklerinde ferritin 1503 ng/ml (30-400) yüksek, HDL-K 31mg/dl (40-69) düşük saptanmıştı. Yapılan abdominal ultrasonografide dalak uzun çapı 160cm, karaciğer uzun çapı 160 cm ölçülmüştü. Hastaya sitopeni nedeniyle kemik iliği (Kİ) biyopsisi yapıldığı öğrenildi. Yapılan kemik iliği biyopsisinde megakaryositlerde azalma, %50 oranında Gaucher hücresi görünümünde olgun histiyositlerle infiltrasyon bulunduran %90 hipersellüler Kİ, histiositler çevresinde odaksal grade 2/3 retikülin lif artışı, CD163 ve CD68 (+) histiyosit görünümünde bir çoğu Gaucher hücresi özelliğinde hücrelerle infiltrate kemik iliği olduğu görülmüştü. Gaucher hücrelerinin sitoplazmasında yer yer buruşuk kağıt benzeri heterojen görünüm dikkati çekmekteydi (Şekil 1). Hastadan gönderilen Beta-glukozidaz enzim değerinin 1,2 nmol/mg/sa düşük ve Lyso-GB1 değeri 232.3 ng/ml (0-14) yüksek saptandı. GBA gen dizi analizinde C.1226A>G (P.N409S) homozigot patolojik mutasyon ile Gaucher hastalığı tanısı doğrulandı (Tablo 3).

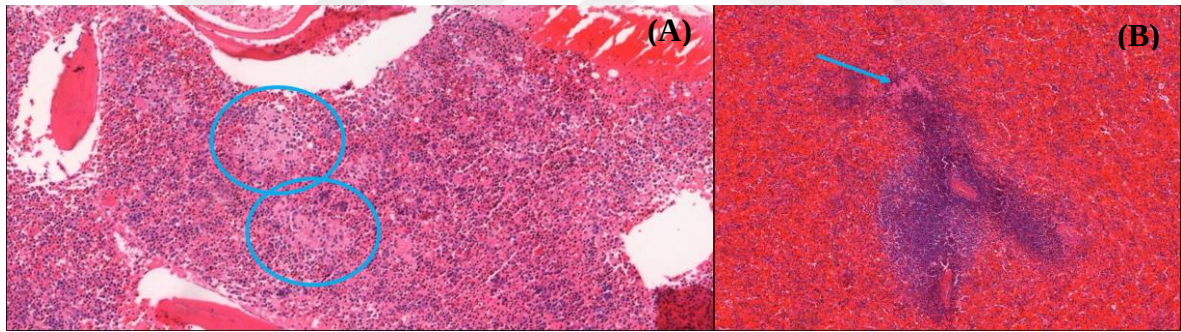
Tablo 3. İndeks vaka bulguları

Parametre	Değer	Referans
Tam kan analizi		
Hemoglobin (g/dl)	16,5	13,1-17,2
Trombosit (x10 ⁹ /L)	87	150-400
Lökosit (x10 ⁹ /L)	5,11	4,5-11
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	3,43	1,8-7,7
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	1,18	1,5-4
Biyokimya		
AST (U/L)	26	0-50
ALT (U/L)	35	0-50
ALP (U/L)	63	40-130
GGT (U/L)	14	10-71
Biyobelirteçler		
Non-spesifik		
HDL (mg/dl)	31	40-60
Ferritin (ng/ml)	1503	30-400
Spesifik		
Lyso-GB1 (ng/ml)	232,3	0-14
Lizozomal Enzim Analizi		
B-glukozidaz (nmol/mg/sa)	1,2	
Genetik	C.1226A>G (P.N409S) Homozigot patolojik mutasyon	
Kemik iliği biyopsisi	Gaucher hücresi görünümünde olgun histiyositlerle infiltrasyon	



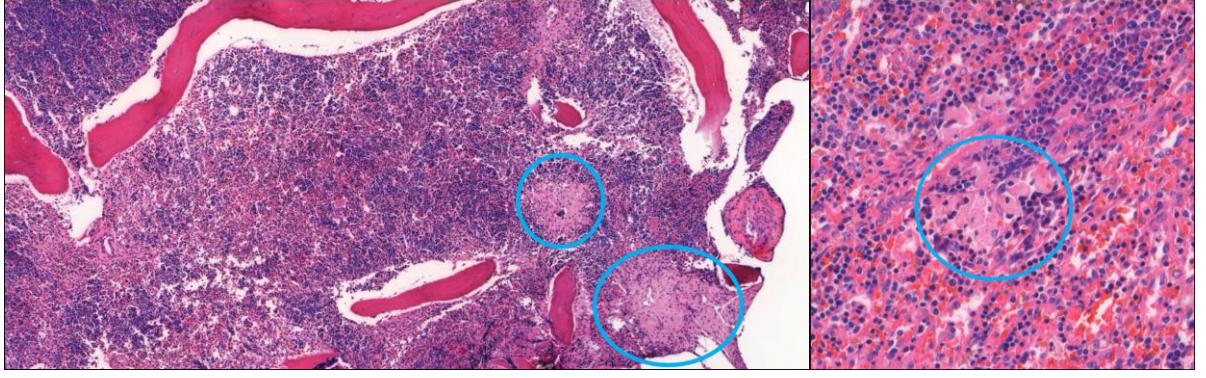
Şekil 1. (A) İndeks vaka kemik iliği biyopsisinde görülen Gaucher hücreleri, **(B)** Hücrelerin yakından görünümü

Splenektomi yapılan hastalardan ikisinde dalak patolojisinde Gaucher hücreleri görüldü ancak gönderilen enzim düzeyleri normal saptandı. Hastalardan birinin fizik muayenesinde splenomegali görülmesi ve anemisi nedeni ile tetkik edilmiş ve kemik iliği biyopsisi yapılmış, yapılan kemik iliği biyopsisinde hastada konjenital diseritropoetik anemilerde gözlenebilecek özgün olmayan morfolojik değişiklikler ve eşlik eden gaucher hastalığının tipik hücreleri görülmüştür. Hastaya sonrasında masif splenomegali nedeni ile splenektomi yapılmış olup splenektomi materyalinde de Gaucher hücrelerine rastlanmıştır (Şekil 2). Hasta başka merkezlerde de araştırılmış hematolojik malignitelerden şüphelenilmiş ancak yapılan tetkikler sonucunda bu tanılar dışlanmıştır. Hasta konjenital diseritropoetik anemi tanısı ile izlenmiştir.



Şekil 2. (A) KDA tanılı hastanın kemik iliği biyopsisinde birkaç intertrabeküler odakta izlenen geniş sitoplazmalı histiositik hücre grupları, **(B)** KDA tanılı hastanın dalak parankiminde birkaç odakta izlenen histiositik hücre grupları

Dalak patolojisinde Gaucher hücreleri görülen bir diğer kadın hastada da talasemi intermedia tanısı ile izlenmekteyken anemisi derinleşmiş ve kemik iliği biyopsisi yapılmıştır. Yapılan biyopsi sonucunda intertrabeküler ve paratrabeküler gruplar oluşturan geniş sitoplazmalı, Gaucher hücresine benzer histiyosit grupları izlenmiştir (Şekil 3). Hastanın anemisinin daha da derinleşmesi üzerine otoimmün hemolitik anemi tanısı koyularak steroid, intravenöz immunglobulin ve plazmaferez tedavileri denenmiş ancak anemisi düzelmemiştir. Tedavi amaçlı splenektomi yapıldığı görülmüştür takibinde anemi ve trombositopenisi düzelmiştir (Tablo 4).

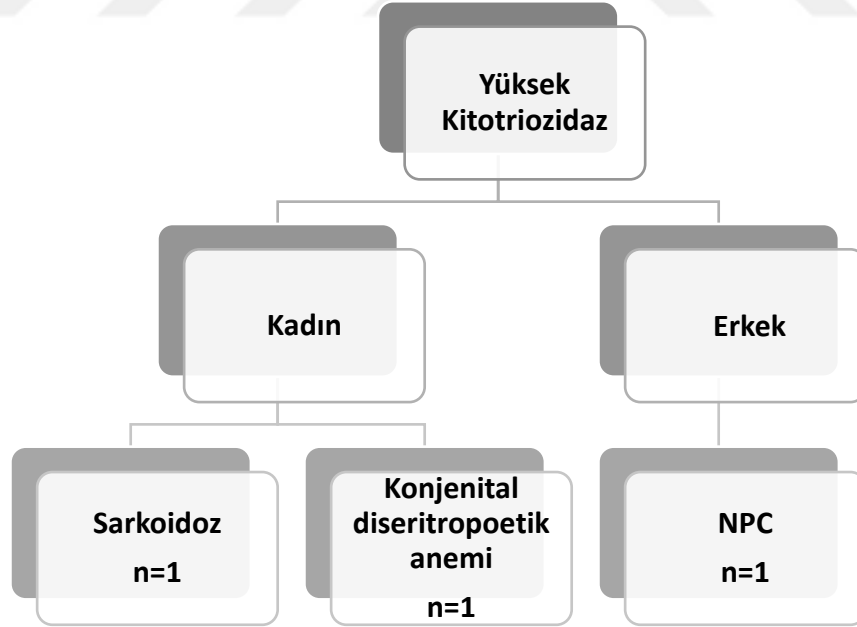


Şekil 3. (A) Tİ tanılı hastanın kemik iliği biyopsisinde birkaç odakta görülen histiositik hücre topluluğu, **(B)** Tİ tanılı hastanın dalak parankiminde görülen küçük topluluklar halindeki histiositik hücreler

Kitotriozidaz yüksekliği olan üç hasta mevcuttu. Bu hastalardan birisi, 44 yaşında erkek hasta, diş teknisyeni olup silikozis tanısı ile izlenmekteyken radyolojik tetkikler esnasında insidental olarak splenomegali tanısı almıştır. Dalak en uzun kenar boyu 150 cm olduğu görülmüştür. Hemoglobin:15,8 g/dl, Trombosit:196 x10⁹/L, Lökosit 8,19 x10⁹/L, Nötrofil 5,59 x10⁹/L İDİ. Hastanın Beta-glukozidaz (2,8 nmol/mg/sa) enziminde eksiklik gözlenmezken plazma kitotriozidaz aktivitesi (401,2 µmol/L.saat) yüksek bulunmuştur. Lyso-Gb1 sonucu normal (2,5 ng/mL, Referans Aralık: <14,0 ng/mL), Niemann Pick hastalığının biyobelirteci olan Lyso-SM ve Lyso-SM509, Niemann-Pick Hastalığının düşündürecek düzeyde yüksek bulunmuştur. Niemann Pick açısından sfingomiyelinaz enzimi normal sınırlarda saptanmıştır. Yüksek kitotriozidaz saptadığımız hastaların diğer ikisinin tanıları ise sarkoidoz ve konjenital diseritropoetik anemiydi (Şekil 4) (Tablo 4).

Tablo 4. Dalak büyüklüğü, dalak ve kemik iliği biyopsisi, kitotriozidaz ve B-glukozidaz düzeyininin GH ayırıcı tanısı açısından değerlendirilmesi

BULGULAR	Konjenital Diseritropoetik Anemi	Talasemi İntermedia	Sarkoidoz	Nieman Pick
Dalak veya Spesmen Özellikleri	Ağırlık: 920gr Hacim: 20x10x15cm	Ağırlık: 1928 gr Hacim: 7x18x5.5 cm	Hacim: 700cc	En Uzun Kenar Boyu: 150 cm
Dalak Patolojisi	Gaucher hücreleri içeren dalak dokusu	Gaucher hücresine benzer histiositik hücreler	Ekstramedüller hematopoezis gösteren doku	
Kemik İliği Biyopsisi	Eritroid seride dismorfizm ve Gaucher hücresine benzer histiyositik hücreler	Gaucher hücresine benzer histiyositik hücreler	Sarkoidoz ile uyumlu multifokal interstisyel granülomlar	
Kitotriozidaz (0-200µmol/L.saat)	223,3	94	465,3	401,2
B-glukozidaz (nmol/mg/saat)	11	17,1	11,2	2,8



Şekil 4. Kitotriozidaz yüksekliği olan hastalar

Kemik iliği biyopsisinde Gaucher hücresi görülen 3 hasta mevcuttu. Splenomegali ve trombositopeninin de eşlik ettiği yukarıda detaylandırılan bir hastada Gaucher hastalığı tip 1 tanısı konuldu. Diğer hastalardan birinin tanısı talasemi intermedia iken diğerinin tanısı konjenital diseritropoetik anemiydi (Şekil 5).



Şekil 5. Kemik iliği biyopsisinde Gaucher hücresi görülen hastalar

7. TARTIŞMA

Çalışmamızda splenomegalisi olan 84 ve primer dalak malignitesi ve travma dışı herhangi bir nedenle splenektomize 36 hastada Gaucher hastalığı tarandı. 42 yaşında sırt ağrısı dışında ek bir şikayeti olmayan, hafif splenomegalisi (dalak uzun çapı 160 cm), hepatomegalisi (karaciğer uzun çapı 160 cm) ve trombositopenisi ($87 \times 10^9/L$) bulunan bir erkek hastada beta-glukozidaz enzim düzeyinde düşüklük ve ardından GBA geni dizi analizinde C.1226A>G (P.N409S) allelinde homozigot patolojik mutasyon saptanarak Gaucher hastalığı tanısı konuldu. Yüzyirmi splenomegalisi olan veya primer dalak malignitesi ve travma dışı herhangi bir nedenle splenektomi yapılmış hastanın birinde Gaucher hastalığı tanısı konulmuş oldu. Lyso-GB1 düzeyinin ise yüksek olduğu görüldü. Detaylandırılan tetkiklerinde hastanın lenfopenisinin, hiperferritinemisinin, HDL düşüklüğünün de olduğu ve bulgularında Gaucher tip 1 hastalığı tanısını desteklediği saptandı. Hastanın hemoglobin düzeyi normal sınırlarda olup anemisi yoktu. Hiperferritineminin olması tanı için spesifik olmasa da hastalığın şiddetinin göstergesi olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (88). Bizim hastamızda da tanıyı destekleyen bir bulgudur. HDL düşüklüğü GH izleminde bir belirteç olarak kullanılabilir (139). HDL düşüklüğünün splenomegali ve trombositopeniye eşlik etmesi hematolojik bir tanıdan önce GH hastalığını düşündürülebilir.

İtalya’da Motta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya splenomegali ve/veya trombositopeni ile anemi ve MGUS (önemi belirsiz monoklonal gammopati)dahil olmak üzere diğer hematolojik belirtilerle başvuran hastalar dahil edilmiş ve GH prevalansı %3,3 olduğu görülmüştür (140).

Kanada’da 221 splenomegali ve/veya trombositopenisi olan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise hiç vaka tespit edilmemiştir (141).

Çinde yapılan benzer bir çalışmada açıklanamayan splenomegali ve/veya trombositopeni ile takipli 787 hastanın 55’i (%7) GH olarak kabul edilmiştir (142).

Türkiye’de yapılan 271 splenektomize hastanın geriye dönük incelendiği bir çalışmada GH sıklığı araştırılmış ancak GH rastlanmamıştır (143).

Splenomegali nedeni ile splenektomize bir hastamızda kitotriozidaz aktivitesi yüksek (465,3 $\mu\text{mol/L.saat}$) ölçülmüş olup hastanın Beta-glukozidaz enzim düzeyinin normal olduğu görülmüştür. Kitotriozidaz yüksekliğinin hastanın sarkoidoz tanısına bağlı olduğu düşünülmüştür. Kitotriozidaz, makrofaj aktivasyonunun serum belirteci (144) ve Gaucher hastalığının başlıca biyokimyasal belirteci (27, 145, 146) olarak kabul edilir. Artan plazma kitotriozidazı hem tanıda hem de hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedavi takibinde yol gösterici olmaktadır (81, 147, 148) Ancak bu enzim Niemann-Pick gibi diğer lizozomal depo hastalıkları (149), talasemi (150), sarkoidoz ve viseral leishmaniasis (150) gibi hastalıklarda da serumda belirgin şekilde yüksektir. Bu nedenle GH tanısı koymak için kitotriozidaz aktivitesinin yüksekliği tek başına yeterli değildir. Splenomegali ve kitotriozidaz yüksekliği iki hastamızda görülmüştür. Makrofaj aktivasyonunun bir belirteci olan kitotriozidazın kronik inflamasyon görülen her durumda görülebileceği bilinmektedir. Konjenital diseritropoetik anemide eritropoetik aktivitenin artışı sonucu makrofaj aktivasyonun da artışı kitotriozidaz seviyelerinde artışa neden olmuş olabilir ancak konuyla alakalı literatürde yayın bulunamamıştır.

Gaucher hücreleri gibi Niemann Pick depo makrofajlarının dolaşıma kitotriozidaz ve CCL18 salgıladığı gözlenmiştir (27). İtalya’da 500 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada splenomegali ve/veya trombositopenili hastalarda GH hastaları taranmış ve Nieman Pick hastalarına da rastlanmıştır (151). Bizim çalışmamızda da böyle bir vakamızın olması GH düşünülen kitotriozidaz yüksekliği ve splenomegalisi olan hastalarda Niemann Pick hastalığının dışlanması gerektiğini desteklemektedir. Splenomegali hem GH’da hem de Niemann Pick hastalığında hastaların yaklaşık %90’ında tespit edilebilir. GH1 daha sık olduğundan, klinisyenler bu hastalıktan şüphelenmeye daha yatkındır ve Niemann Pick tanısını atlanabilir ancak ayırıcı tanı da mutlaka düşünülmeli ve ekarte edilmelidir (151). Çalışmamızdaki, 44 yaşında erkek hastanın dalak en uzun kenar boyu 150 cm splenomegalisi mevcutu, anemi ya da trombositopenisi yoktu, Beta-glukozidaz (2,8 nmol/mg/sa) enzimi normalken, plazma kitotriozidaz aktivitesi (401,2 $\mu\text{mol/L.saat}$) yüksekti. Niemann Pick hastalığının biyobelirteci olan Lyso-SM ve Lyso-SM509, Niemann-Pick Hastalığının düşündürecek düzeyde yüksek bulunmuştu. Niemann Pick açısından sfingomiyelinaz enzimi gönderilmiş ve normal sınırlarda olduğu görülmüştü. Bu durum Niemann Pick Tip C’den şüphelenilen hastalarda beklenen bir bulgudur çünkü bu tipte bozukluk enzim eksikliğinden değil lipidlerin hücre içine taşınmasındaki bozukluktan kaynaklanmaktadır (152).

Splenomegalinin konjesyon, maligniteler, enfeksiyonlar, hematolojik nedenler ve infiltratif hastalıklar, kalp yetmezliği gibi bir çok nedeni bulunmaktadır bu nedenler lizozomal depo hastalıklarından daha sık olması nedeni ile öncelikle dışlanmalıdır (153) (154). Tüm bu nedenler dışlandıktan sonra NP ve GH ayrımı yapmamız için algoritma geliştiren çalışmalar yapılmıştır. Düşük HDL, hiperferritinemi, büyüme gecikmesi, kemik ağrısı öyküsü, osteopeni/patolojik kırıklar, anemi, kanama ve gamopatiler GH1'i daha çok düşündürmekteyken; interstisyel akciğer hastalığı, mix hiperlipidemi, kardiyovasküler sorunlar, artmış transaminazlar ve kronik diyare varlığında ise NP düşünülerek asit sfingomiyelinaz aktivitesi test edilmelidir (153). Bizim Gaucher vakamızda da hastanın hiperferritinemisi olması düşük HDL'si ön planda GH düşündürmektedir.

NPC hastalarında kemik iliği biyopsisinde köpüksü histiyositler görülebilmektedir. Bunlar, kemik iliğinde artan hücre turnoverına sahip miyelodisplastik sendromlarda olduğu gibi lipid üretiminin artmasının veya NP-C gibi lipid katabolizmasının kusurlu olduğu durumların bir göstergesidir. Gaucher hastalığında kemik iliği biyopsisinde buruşuk kağıt görünümünde benzer hücreler görülebilmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanıda kemik iliği biyopsisi düşündürücü olsa bile yeterli olmamaktadır. Ayrım enzim analizleri ile yapılmalıdır (152).

Kemik iliği biyopsi ve dalak patolojisinde Gaucher hücreleri görülen iki hastamız vardı. Bu hastalarımızdan biri konjenital diseritropoetik anemi tanısı ile izlenmektedir. Tanı anında hastanın anemisi ve splenomegalisi mevcuttu. Anemi ve splenomegali ile başvuran hastalarda hematolojik maligniteler, hemolitik anemiler, enfeksiyonlar akla gelmektedir. Bu durumlarda da gaucher hücreleri görülebilmesi nedeni ile hastaların detaylı anamnezi ve fizik muayenesi önemlidir.

Talasemi intermedia tanılı hastamızda ise hastanın masif splenomegalisi ve derinleşen anemisi nedeni ile otoimmün hemolitik anemi geliştiği de düşünülerek splenektomi yapılmıştır. Splenektomi sonrası hastanın anemisinde iyileşme olmuş ve trombositopenisi düzelmiştir. GH'da ise splenektomi sonrası kliniğin kötüleştiği bilinmektedir.

Her iki hastada da patolojik olarak bulgular GH ile uyumlu olduğu, anemi ve splenomegali eşlik ettiği halde, Beta-glukozidaz enziminin normal olduğu görülmüş ve enzim analizinin GH tanısında ne derece önemli olduğunu doğrulamıştır. Bu bulgular kemik iliği biyopsinin tanısal değerinin düşük olduğunu desteklemektedir. Kesin tanı enzim düzeyi düşüklüğü ile birlikte genetik tanı ile konulmalıdır.

Psödogaucher hücreleri Kronik Miyeloid Lösemi, nötrofilik kösemiler, ekstrasmedüller hematopoezli miyelofibrozis, Miyelodisplastik sendrom, önemi belirsiz monoklonal gammopati, lenfoplazmasitik lenfoma, multipl miyelom, Hodgkin hastalığı, immünoblastik ve sentrositik nodüler non-Hodgkin lenfomalar, mikobakteriyel enfeksiyonlar, akut lenfoblastik lösemi, granüler hücreli tümör, konjenital diseritropoietik anemi, eritrosit adenoazin deaminaz (ADA) aşırı üretimi nedeniyle hemolitik anemi ve idiopatik trombositopenik purpura ve talasemiler gibi bir çok hastalıkta görülebilmektedir (155). Bu hastalıklardaki ortak temel mekanizmanın hücre döngüsünün artmasına bağlı Beta-glukozidazın fazla çalışmasının neden olduğu düşünülmektedir, bu nedenle enzimin mutlak bir eksikliğinden ziyade göreceli bir eksikliği vardır (156). Beta-glukozidaz eksikliği olmayan ancak patolojisinde Gaucher hücreleri görülen hastalarda bu tanımlar değerlendirilmelidir.

Yapılan uluslararası bir anket, hastanın semptomları yalnızca anemi ve trombositopeni ise hekimlerin %4'ünün ayırıcı tanıda GH'ı düşündüğünü; anemi, trombositopeni, hepatomegali, splenomegali ve kemik ağrısı olan bir hastanın ayırıcı tanısında ise hekimlerin %20'sinin GH'ı ayırıcı tanılarına dahil ettiğini göstermiştir. Çoğu hekim (%62) GH tanısı nasıl koyulur sorusuna kemik iliği biyopsisi cevabını vermiştir ancak bu yöntem kemik iliği biyopsisinde psödo-Gaucher hücrelerinin de görülebilmesi nedeniyle altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmemektedir (9, 157).

Gaucher hastalığının ayırıcı tanılarda yer almaması ve tanı yöntemlerinin yeterince iyi bilinmemesi nedeni ile Gaucher hastalığı sıklığının daha fazla olabileceğini düşünmekteyiz.

Splenektominin enfeksiyon, tromboz gibi olası riskleri mevcuttur. Ayrıca GH'da splenektomi sonrası maligniteye yatkınlık, portal hipertansiyon, pansitopeni, agresif kemik hastalığı, hepatik fibrozis, siroz, hepatik karsinom ve pulmoner hipertansiyon riskinin arttığı bildirilmiştir (158).

Günümüzde enzim analizi ile GH kolayca teşhis edilebilmektedir hastalığın farkındalığı arttıkça tanısal splenektomilere de gerek kalmayacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta sayısının az olması ve çalışmanın tek merkezli olmasıdır. Hastalar 2010-2024 yılları arasında taranmıştır. Bu yıllarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi nedeni ile semptomatik splenomegali hastalarında tanısal amaçlı splenektomi endikasyonlarının azalması splenektomili hasta sayısı kısıtlı kalmasına yol

açmıştır. Splenomegali tanı kodlarının yetersiz girilmesi veya hiç girilmemesi nedeni ile bazı hastalar taranamamıştır.

Çalışmaya yalnızca splenomegali veya splenektomili hastalar dahil edilmiştir. Anemi, trombositopeni gibi hematolojik ek bir bulgu ile hasta taranması popülasyonu daha spesifik hale getirebilecektir. Motta ve arkadaşlarının 196 hasta ile yaptığı çalışmada splenomegali ve trombositopenisi olan hastalar tüm hastaların %33,7'si iken bizim çalışmamızda bu iki özellik hastaların yalnızca %20'sinde birlikte bulunmaktadır (159).

Kısıtlı yanlardan biri de dalak boyutunun USG'de görülen en uzun kenar olarak belirlenmesidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile hacimsel olarak hesaplanması daha doğru sonuçlar vermekteyken BT ve MRG maliyet ve çekim zorlukları, radyasyon yükü nedeni ile hekimler tarafından ilk etapta tercih edilememektedir.

Gaucher hastalığı nadir bir hastalık olması nedeni ile hekimlerin ayırıcı tanılarına eklemeyi ihmal ettiği bir hastalıktır ancak tedavi edilirse birçok komplikasyonun önüne geçilebilmektedir. Splenomegalisi olan ve/veya travma dışı nedenlerle splenektomi yapılan hastalarda ayırıcı tanılarda düşünülmesi hastaların mortbidite ve mortalitesine olumlu katkılar sağlayacaktır.

8. SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya dahil ettiğimiz 86 splenomegali 34 splenektomili hastanın yalnızca 1'inde GH saptandı.
- 2- Splenektomili hastaların iki tanesinin dalak patolojisinde GH görüldü ancak enzim düzeyi normal saptandı.
- 3- Splenomegalisi olan 1 hastada Niemann Pick hastalığından şüphelenildi.
- 4- Kitotriozidaz düzeyi yüksek olan 3 hastanın da Beta-glukozidaz enzim düzeyi normal saptandı.

9. KAYNAKLAR

1. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*. 2013;18 (3).
2. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017;22 (2):65-73.
3. Brady RO. 1 Gaucher's disease: past, present and future. *Baillière's clinical haematology*. 1997;10 (4):621-34.
4. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Archives of internal medicine*. 2000;160 (18):2835-43.
5. Thomas A, Mehta A, Hughes D. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2013;50 (3):212-7.
6. Butters T, Dwek R, Platt F. New therapeutics for the treatment of glycosphingolipid lysosomal storage diseases. *Glycobiology and Medicine*. 2003:219-26.
7. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118 (6):1463-71.
8. Gaucher PCE. De l'epithélioma primitif de la rate: hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie1882.
9. Beutler E. Gaucher disease. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 2001:3635-68.
10. GRABOWSKI GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genetic testing*. 1997;1 (1):5-12.
11. Özkara HA, Topçu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain and Development*. 2004;26 (6):363-6.
12. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *The American Journal of Human Genetics*. 2000;66 (6):1777-86.
13. Hoops SL, Kolter T, Sandhoff K, Futerman A, Zimran A. Saposin C and other sphingolipid activator proteins. *Gaucher Disease*. 2007:67-84.
14. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *The Journal of pediatrics*. 2002;140 (3):321-9.

15. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, Van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human genetics*. 1999;105:151-6.
16. Sidransky E. New perspectives in type 2 Gaucher disease. *Advances in pediatrics*. 1997;44 (1):73-107.
17. Tylki-Szymańska 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. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2010;33 (4):339-46.
18. Cormand B, Montfort M, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D. Genetic fine localization of the β -glucocerebrosidase (GBA) and prosaposin (PSAP) genes: implications for Gaucher disease. *Human genetics*. 1997;100:75-9.
19. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics*. 1989;4 (1):87-96.
20. Messner MC, Cabot MC. Glucosylceramide in humans. *Sphingolipids as Signaling and Regulatory Molecules*. 2010:156-64.
21. Bieberich E, Freischütz B, Suzuki M, Yu RK. Differential effects of glycolipid biosynthesis inhibitors on ceramide-induced cell death in neuroblastoma cells. *Journal of neurochemistry*. 1999;72 (3):1040-9.
22. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature reviews immunology*. 2005;5 (12):953-64.
23. Moran MT, Schofield JP, Hayman AR, Shi G-P, Young E, Cox TM. Pathologic gene expression in Gaucher disease: up-regulation of cysteine proteinases including osteoclastic cathepsin K. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96 (5):1969-78.
24. Allen M, Myer B, Khokher A, Rushton N, Cox T. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1997;90 (1):19-25.
25. Pavlova EV, Deegan PB, Tindall J, McFarlane I, Mehta A, Hughes D, et al. Potential biomarkers of osteonecrosis in Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011;46 (1):27-33.
26. Pandey MK, Jabre NA, Xu Y-H, Zhang W, Setchell KD, Grabowski GA. Gaucher disease: chemotactic factors and immunological cell invasion in a mouse model. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2014;111 (2):163-71.
27. Brinkman J, Wijburg F, Hollak C, Groener J, Verhoek M, Scheij S, et al. Plasma chitotriosidase and CCL18: Early biochemical surrogate markers in type B Niemann-Pick disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2005;28 (1):13-20.

28. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Molecular genetics and metabolism*. 2002;76 (4):262-70.
29. Reed M, Baker R, Mehta A, Hughes D. Enhanced differentiation of osteoclasts from mononuclear precursors in patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2013;51 (3):185-94.
30. Berger J, Lecourt S, Vanneaux V, Rapatel C, Boisgard S, Caillaud C, et al. Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an in vitro model of Gaucher disease. *British journal of haematology*. 2010;150 (1):93-101.
31. Spectre G, Roth B, Ronen G, Rosengarten D, Elstein D, Zimran A, et al. Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. *British journal of haematology*. 2011;153 (3):372-8.
32. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7:1-13.
33. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160 (6):603-8.
34. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *American journal of hematology*. 2015;90:S12-S8.
35. Neudorfer O, Hadas-Halpern I, Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. *American journal of hematology*. 1997;55 (1):28-34.
36. Lachmann R, Wight D, Lomas D, Fisher N, Schofield J, Elias E, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *Qjm*. 2000;93 (4):237-44.
37. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *European journal of pediatrics*. 2004;163:58-66.
38. Wenstrup R, Roca-Espiau M, Weinreb N, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *The British journal of radiology*. 2002;75 (suppl_1):A2-A12.
39. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan Ah, Laron Z, Galatzer A, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2000;2 (2):158-63.
40. Ramaswami U, Mengel E, Berrah A, AlSayed M, Broomfield A, Donald A, et al. Throwing a spotlight on under-recognized manifestations of Gaucher disease: Pulmonary involvement, lymphadenopathy and Gaucheroma. *Molecular genetics and metabolism*. 2021;133 (4):335-44.

41. Ross DJ, Spira S, Buchbinder NA. Gaucher cells in pulmonary-capillary blood in association with pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1997;336 (5):379-81.
42. Biegstraaten M, Mengel E, Marodi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain*. 2010;133 (10):2909-19.
43. Di Rocco M, Di Fonzo A, Barbato A, Cappellini MD, Carubbi F, Giona F, et al. Parkinson's disease in Gaucher disease patients: what's changing in the counseling and management of patients and their relatives? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15:1-6.
44. Siebert M, Sidransky E, Westbroek W. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. *Brain*. 2014;137 (5):1304-22.
45. Lo SM, Stein P, Mullaly S, Bar M, Jain D, Pastores GM, et al. Expanding spectrum of the association between Type 1 Gaucher disease and cancers: a series of patients with up to 3 sequential cancers of multiple types—correlation with genotype and phenotype. *American journal of hematology*. 2010;85 (5):340-5.
46. Lo SM, Choi M, Liu J, Jain D, Boot RG, Kallemeijn WW, et al. Phenotype diversity in type 1 Gaucher disease: discovering the genetic basis of Gaucher disease/hematologic malignancy phenotype by individual genome analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119 (20):4731-40.
47. Gupta N, Oppenheim I, Kauvar E, Tayebi N, Sidransky E. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011;46 (1):75-84.
48. Stone D, Carey W, Christodoulou J, Sillence D, Nelson P, Callahan M, et al. Type 2 Gaucher disease: the collodion baby phenotype revisited. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2000;82 (2):F163-F6.
49. Harris C, Taylor D, Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics*. 1999;30 (06):289-93.
50. Seehra G, Solomon B, Ryan E, Steward AM, Lal TR, Tanima Y, et al. Five-parameter evaluation of dysphagia: A novel prognostic scale for assessing neurological decline in Gaucher disease type 2. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;127 (3):191-9.
51. Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *American journal of medical genetics Part A*. 2003;120 (3):338-44.
52. Tajima A, Yokoi T, Ariga M, Ito T, Kaneshiro E, Eto Y, et al. Clinical and genetic study of Japanese patients with type 3 Gaucher disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2009;97 (4):272-7.
53. Cox TM, Schofield JP. 3 Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Bailliere's clinical haematology*. 1997;10 (4):657-89.
54. Zhong W, Li D, Fei Y, Hong P. A review of type 3 Gaucher disease: unique neurological manifestations and advances in treatment. *Acta Neurologica Belgica*. 2024.

55. Eghbali A, Hassan S, Seehra G, FitzGibbon E, Sidransky E. Ophthalmological findings in Gaucher disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;127 (1):23-7.
56. Donald A, Tan CY, Chakrapani A, Hughes DA, Sharma R, Cole D, et al. Eye movement biomarkers allow for the definition of phenotypes in Gaucher Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15:1-12.
57. Kurolap A, Del Toro M, Spiegel R, Gutstein A, Shafir G, Cohen IJ, et al. Gaucher disease type 3c: New patients with unique presentations and review of the literature. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;127 (2):138-46.
58. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *International journal of molecular sciences*. 2017;18 (2):441.
59. Karaca E, Kalkan S, Onay H, Aykut A, Coker M, Ozkinay F. Analysis of the β -glucocerebrosidase gene in Turkish Gaucher disease patients: mutation profile and description of a novel mutant allele. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2012;25 (9-10):957-62.
60. Costello R, O'Callaghan T, Sébahoun G. Gaucher disease and multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47 (7):1365-8.
61. Robak T, Urbanska-Rys H, Jerzmanowski P, Bartkowiak J, Liberski P, Kordek R. Lymphoplasmacytic Lymphoma with Monoclonal Gammopathy-related Pseudo-Gaucher Cell Infiltration in Bone Marrow and Spleen—Diagnostic and Therapeutic Dilemmas. *Leukemia & lymphoma*. 2002;43 (12).
62. Yang H-S, Cho KS, Park TS. Chronic myeloid leukemia with marked splenomegaly and pseudo-Gaucher cells. *Blood research*. 2013;48 (4):241-.
63. Stewart A, Jones R. Pseudo-Gaucher cells in myelodysplasia. *Journal of clinical pathology*. 1999;52 (12):917-8.
64. Busarla SVP, Sadruddin FA, Sohani AR. Pseudo-Gaucher cells in disseminated mycobacterial infection. *American journal of hematology*. 2013;88 (2):155-.
65. Cindik N, Ozcay F, Süren D, Akkoyun I, Gökdemir M, Varan B, et al. Gaucher disease with communicating hydrocephalus and cardiac involvement. *Clinical cardiology*. 2010;33 (1):E26-E30.
66. Yoshida S, Kido J, Matsumoto S, Momosaki K, Mitsubuchi H, Shimazu T, et al. Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing. *Pediatrics International*. 2016;58 (9):946-9.
67. Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4–5 years. *British journal of haematology*. 2012;158 (4):528-38.
68. Grosbois B, Rose C, Noël E, de Roux Serratrice C, Dobbelaere D, Gressin V, et al. Gaucher disease and monoclonal gammopathy: a report of 17 cases and impact of therapy. *Blood cells, molecules & diseases*. 2009;43 (1):138-9.

69. De Fost M, Out T, De Wilde F, Tjin E, Pals S, van Oers M, et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. *Annals of hematology*. 2008;87:439-49.
70. Brautbar A, Elstein D, Pines G, Abrahamov A, Zimran A. Effect of enzyme replacement therapy on gammopathies in Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2004;32 (1):214-7.
71. Hollak C, van Weely S, Van Oers M, Aerts J. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93 (3):1288-92.
72. Van Dussen L, Hendriks E, Groener J, Boot R, Hollak C, Aerts J. Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuronopathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy. *Journal of inherited metabolic disease*. 2014;37:991-1001.
73. Bussink AP, Verhoek M, Vreede J, Ghauharali-van der Vlugt K, Donker-Koopman WE, Sprenger RR, et al. Common G102S polymorphism in chitotriosidase differentially affects activity towards 4-methylumbelliferyl substrates. *The FEBS journal*. 2009;276 (19):5678-88.
74. Bargagli E, Bennett D, Maggiorelli C, Di Sipio P, Margollicci M, Bianchi N, et al. Human chitotriosidase: a sensitive biomarker of sarcoidosis. *Journal of clinical immunology*. 2013;33:264-70.
75. Aguilera B, Ghauharali-van der Vlugt K, Helmond MT, Out JM, Donker-Koopman WE, Groener JE, et al. Transglycosidase activity of chitotriosidase: improved enzymatic assay for the human macrophage chitinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278 (42):40911-6.
76. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nature reviews immunology*. 2003;3 (1):23-35.
77. Islam SA, Ling MF, Leung J, Shreffler WG, Luster AD. Identification of human CCR8 as a CCL18 receptor. *Journal of Experimental Medicine*. 2013;210 (10):1889-98.
78. Bonella F, Costabel U, editors. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2014: Thieme Medical Publishers.
79. Tsicopoulos A, Chang Y, Ait Yahia S, De Nadai P, Chenivesse C. Role of CCL 18 in asthma and lung immunity. *Clinical & Experimental Allergy*. 2013;43 (7):716-22.
80. Boven LA, van Meurs M, Boot RG, Mehta A, Boon L, Aerts JM, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *American journal of clinical pathology*. 2004;122 (3):359-69.
81. 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 (1):33-9.

82. Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2005;35 (2):259-67.
83. Dekker N, van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al. Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118 (16):e118-e27.
84. Rolfs A, Giese A-K, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, 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 (11):e79732.
85. Fuller M, Szer J, Stark S, Fletcher JM. Rapid, single-phase extraction of glucosylsphingosine from plasma: A universal screening and monitoring tool. *Clinica chimica acta*. 2015;450:6-10.
86. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *American journal of hematology*. 2016;91 (11):1082-9.
87. Mekinian A, Stirnemann J, Belmatoug N, Heraoui D, Fantin B, Fain O, et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2012;49 (1):53-7.
88. Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, Fain O, Fantin B, Mentré F. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis research & therapy*. 2010;12:1-11.
89. Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *American journal of hematology*. 2010;85 (7):472-6.
90. Aerts JM, Kallemeyjn WW, Wegdam W, Joao Ferraz M, van Breemen MJ, Dekker N, et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibodies. *Journal of inherited metabolic disease*. 2011;34:605-19.
91. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Droogenbroeck JV, De Fost M, Janic D, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease 1. *British journal of haematology*. 2007;138 (6):676-86.
92. Séllos-Moura M, Barzegar S, Pan L, Shi P, Oommen S, Durant J, et al. Development of a panel of highly sensitive, equivalent assays for detection of antibody responses to velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease. *Journal of immunological methods*. 2011;373 (1-2):45-53.
93. Marcucci G, Zimran A, Bembi B, Kanis J, Reginster J-Y, Rizzoli R, et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcified tissue international*. 2014;95:477-94.
94. De Fost M, Langeveld M, Franssen R, Hutten B, Groener J, De Groot E, et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2009;204 (1):267-72.

95. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology*. 2005;10 (2):151-6.
96. Hill SC, Reinig J, Barranger J, Fink J, Shawker T. Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. *Radiology*. 1986;160 (3):631-4.
97. Regenboog M, Bohte AE, Somers I, van Delden OM, Maas M, Hollak CE. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2016;60:49-57.
98. Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010;33:291-300.
99. Poll LW, Koch J-A, Willers R, Aerts H, Scherer A, Häussinger D, 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. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2002;28 (2):209-20.
100. Gielchinsky Y, Elstein D, Green R, Miller J, Elstein Y, Algur N, et al. High prevalence of low serum vitamin B12 in a multi-ethnic Israeli population. *British journal of haematology*. 2001;115 (3):707-9.
101. Haratz D, Manny N, Raz I. Autoimmune hemolytic anemia in Gaucher's disease. *Klinische Wochenschrift*. 1990;68:94-5.
102. Zimran A, Elstein D, Abrahamov A, Dale G, Aker M, Matzner Y. Significance of abnormal neutrophil chemotaxis in Gaucher's disease. *Blood*. 1994;84 (7):2374-5.
103. Zimran A, Abrahamov A, Aker M, Matzner Y. Correction of neutrophil chemotaxis defect in patients with Gaucher disease by low-dose enzyme replacement therapy. *American journal of hematology*. 1993;43 (1):69-71.
104. Aker M, Zimran A, Abrahamov A, Horowitz M, Matzner Y. Abnormal neutrophil chemotaxis in Gaucher disease. *British journal of haematology*. 1993;83 (2):187-91.
105. Burstein Y, Zakuth V, Rechavi G, Spirer Z. Abnormalities of cellular immunity and natural killer cells in Gaucher's disease. *Journal of clinical & laboratory immunology*. 1987;23 (3):149-51.
106. Shoenfeld Y, Beresovski A, Zharhary D, Tomer Y, Swissa M, Sela E, et al. Natural autoantibodies in sera of patients with Gaucher's disease. *Journal of clinical immunology*. 1995;15:363-72.
107. Airo R, Gabusi G, Guindani M. Gaucher's disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case report. *Haematologica*. 1993;78 (2):129-31.
108. Seligsohn U, Modan M. Definition of the population at risk of bleeding due to factor XI deficiency in Ashkenazic Jews and the value of activated partial thromboplastin time in its detection. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1981;17 (6):413-5.

109. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *American journal of hematology*. 1999;61 (2):103-6.
110. Zimran A, Rosenbloom B, Andersson H, Charrow J, Kaplan P, Kolodny E, et al., editors. Incidence of malignancies among adult patients with type I Gaucher disease: Data from a single referral clinic and from the International Gaucher Registry (ICGG). *BLOOD*; 2003: AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
111. Beutler E. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 1995.
112. Pastores GM, Patel MJ, Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. *Current rheumatology reports*. 2000;2 (2):175-80.
113. Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1996;11 (11):1801-7.
114. Lecourt S, Vanneaux V, Cras A, Freida D, Heraoui D, Herbi L, et al. Bone marrow microenvironment in an in vitro model of Gaucher disease: consequences of glucocerebrosidase deficiency. *Stem cells and development*. 2012;21 (2):239-48.
115. Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, McGrath J, Jain D, et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107 (45):19473-8.
116. Cohen IJ, Kornreich L, Mekhmandarov S, Katz K, Zaizov R. Effective treatment of painful bone crises in type I gaucher's disease with high dose prednisolone. *Archives of disease in childhood*. 1996;75 (3):218-22.
117. Cohen IJ. Bone crises in Gaucher disease. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2003;5 (11):838-9.
118. Yossipovitch Z, Herman G, Makin M. Aseptic osteomyelitis in Gaucher's disease. *Israel journal of medical sciences*. 1965;1 (4):531-6.
119. Bell R, Mankin H, Doppelt S. Osteomyelitis in Gaucher disease. *JBJS*. 1986;68 (9):1380-8.
120. Clarke LA, Hollak CE. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders. *Best practice & Research clinical endocrinology & Metabolism*. 2015;29 (2):219-35.
121. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011;46 (1):66-72.
122. Stowens DW, Teitelbaum SL, Kahn AJ, Barranger JA. Skeletal complications of Gaucher disease. *Medicine*. 1985;64 (5):310-22.
123. GM P. Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation and treatment. *Semin Hematol*. 1995;32:20-7.

124. DG M. Femoral head avascular necrosis: correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology*. 1987;162:709-15.
125. Roshan Lal T, Sidransky E. The spectrum of neurological manifestations associated with Gaucher disease. *Diseases*. 2017;5 (1):10.
126. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;361 (17):1651-61.
127. Mazzulli JR, Xu Y-H, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell*. 2011;146 (1):37-52.
128. Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. *JAMA neurology*. 2014;71 (6):752-7.
129. Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010;33:167-73.
130. Vellodi A, Bembi B, De Villemeur T, Collin-Histed T. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *Journal of inherited metabolic disease*. 2001;24 (3):319.
131. Sidransky E. Gaucher disease: insights from a rare Mendelian disorder. *Discovery medicine*. 2012;14 (77):273.
132. Schiffmann R, Vellodi A. Neuronopathic Gaucher disease. Gaucher disease Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis. 2007:175-96.
133. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *The Journal of pediatrics*. 2003;143 (2):273-6.
134. Weiss K, Gonzalez AN, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2015;114 (2):110-22.
135. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al. A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain and Development*. 2011;33 (2):131-9.
136. Amir G, Ron N. Pulmonary pathology in Gaucher's disease. *Human pathology*. 1999;30 (6):666-70.
137. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Molecular genetics and metabolism*. 2002;77 (1-2):91-8.

138. Santamaria F, Parenti G, Guidi G, Filocamo M, Strisciuglio P, Grillo G, et al. Pulmonary manifestations of Gaucher disease: an increased risk for L444P homozygotes? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157 (3):985-9.
139. Stein P, Yang R, Liu J, Pastores GM, Mistry PK. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *Journal of inherited metabolic disease*. 2011;34:429-37.
140. Motta I, Consonni D, Stroppiano M, Benedetto C, Cassinerio E, Tappino B, et al. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Scientific Reports*. 2021;11 (1):2594.
141. Russell SA, Sholzberg M, Mangel J, Keeney M, Hedley B, Bode M, et al. Gaucher disease screening at a general adult hematology tertiary care centre: A prospective study. *International journal of laboratory hematology*. 2019;41 (3):e66-e9.
142. Huang Y, Jia X, Tang C, Liu S, Sheng H, Zhao X, et al. High risk screening for Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia in China: 55 cases identified. *Clinica Chimica Acta*. 2020;506:22-7.
143. AKKUZU MZ, SEZGİN O, ÖZDOĞAN O, YARAŞ S, ÜÇBİLEK E, ALTINTAŞ E, et al. Splenektomi yapılmış hastalarda splenomegalinin nedeni Gaucher hastalığı olabilir mi? 271 splenektomili hastanın incelenmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2019;18 (3):109-11.
144. Korolenko T, Zhanaeva SY, Falameeva O, Kaledin V, Filyushina E, Buzueva I, et al. Chitotriosidase as a marker of macrophage stimulation. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2000;130:948-50.
145. Vellodi A, Foo Y, Cole T. Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005;28 (4):585-92.
146. Deegan P, Cox T. Clinical evaluation of biomarkers in Gaucher disease. *Acta Pædiatrica*. 2005;94:47-50.
147. Boot RG, Verhoek M, Langeveld M, Renkema GH, Hollak CE, Weening JJ, et al. CCL18: a urinary marker of Gaucher cell burden in Gaucher patients. *Journal of inherited metabolic disease*. 2006;29:564-71.
148. Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Henderson N, Wessel H, Barranger JA. Correlation of surrogate markers of Gaucher disease. Implications for long-term follow up of enzyme replacement therapy. *Clinica chimica acta*. 2004;344 (1-2):101-7.
149. Guo Y, He W, Boer A, Wevers R, De Bruijn A, Groener J, et al. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *Journal of inherited metabolic disease*. 1995;18 (6):717-22.
150. Barone R, Di Gregorio F, Romeo MA, Schilirò G, Pavone L. Plasma chitotriosidase activity in patients with β -thalassemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 1999;25 (1):1-8.
151. Scaramellini N, Croci G, De Magistris C, Panzieri DL, Cassinerio E, Marcon A, et al. Splenomegaly: Dare to think rare. *American Journal of Hematology*. 2022;97 (9):1259-65.

152. Pandi S, Chandran V, Deshpande A, Kurien A. Niemann-Pick disease type C or Gaucher's disease type 3? A clinical conundrum. *Case Reports*. 2014;2014:bcr2014203713.
153. Cappellini MD, Motta I, Barbato A, Giuffrida G, Manna R, Carubbi F, et al. Similarities and differences between Gaucher disease and acid sphingomyelinase deficiency: An algorithm to support the diagnosis. *European Journal of Internal Medicine*. 2023;108:81-4.
154. Pozo AL, Godfrey EM, Bowles KM. Splenomegaly: investigation, diagnosis and management. *Blood reviews*. 2009;23 (3):105-11.
155. Sharma P, Khurana N, Singh T. Pseudo-Gaucher cells in Hb E disease and thalassemia intermedia. *Hematology*. 2007;12 (5):457-9.
156. Carrington P, Stevens R, Lendon M. Pseudo-Gaucher cells. *Journal of clinical pathology*. 1992;45 (4):360.
157. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists–oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *American journal of hematology*. 2007;82 (8):697-701.
158. Cox T, Aerts J, Belmatoug N, Cappellini M, Vom Dahl S, Goldblatt J, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *Journal of inherited metabolic disease*. 2008;31:319-36.
159. Motta I, Filocamo M, Poggiali E, Stroppiano M, Dragani A, Consonni D, et al. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. *European journal of haematology*. 2016;96 (4):352-9.

10. EKLER

EK-1: Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: Splenomegalisi olan veya primer dalak malignitesi ve travma dışı nedenlerle splenektomi yapılan hastalarda Gaucher Hastalığı sıklığı

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Özgür Demir

Sayın gönüllü,

Bu form katılmanız önerilen araştırma ile ilgili olarak sizi bilgilendirmek üzere hazırlanmış olup; araştırmaya katılıp katılmama konusunda karar vermenizin kolaylaştırılması hedeflenmiştir.

Araştırmanın Amacı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde dalak büyüklüğü nedeniyle izlenen veya primer dalak malignitesi ve travma dışı nedenlerle dalağı alınmış hastalarda, Gaucher hastalığını araştırarak hastalık sıklığı belirlemek.

Sizden bu çalışmada kullanılmak üzere 2 tüp kan alınacaktır. Kanda Gaucher hastalığında eksik olduğu bilinen glukoserebrosidaz enzim düzeyine bakılacaktır. Kan örneğiniz Düzen Laboratuvarı Tunus/Ankara şubesine gönderilecektir. Size herhangi bir ilaç verilmeyecek ve bu durum yaşamınızı etkilemeyecektir. Ayrıca tedavi görüyorsanız tedavinizde değişiklik yapılmayacaktır. Çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katıldıktan sonra da istediğiniz zaman herhangi bir neden göstermeksizin çalışmadan çıkabilirsiniz, ayrıca teknik nedenlerden dolayı araştırmacı tarafından da çalışmadan çıkarılabilirsiniz. Bu çalışma size ve bağlı olduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumunuza herhangi mali bir yük getirmeyecektir.

ONAM FORMU

Benyukarıdaki açıklamaları okudum. Okuduğum bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak katılmak istiyorum.

Bu bilgiler ışığında elde edilen örneğimin;

- ☐ Başka bilimsel çalışmalarda kullanılmamasını
- ☐ Kimliğimin gizli tutularak bilimsel amaçlı diğer çalışmalarda da kullanılmasına izin veriyorum.

Hasta Adı- Soyadı

Tarih

Araştırmacı Dr. Adı Soyadı İmza

Tarih