

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**GAUCHER HASTALARINDA ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ  
SONUÇLARI**

**Dr. Zeynep T. ARIKAN AYYILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2009**

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

**GAUCHER HASTALARINDA ENZİM REPLASMAN TEDAVİSİ  
SONUÇLARI**

Dr. Zeynep T. ARIKAN AYYILDIZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Figen Gürakan

ANKARA

2009

## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı;  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi Çalışanları'na, Çocuk Kardiyoloji  
Ünitesi'nden Prof. Dr. Dursun ALEHAN'a ve Tez Danışmanım Prof. Dr. Figen  
GÜRAKAN'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**ARIKAN AYYILDIZ ZT, “Gaucher” hastalarında enzim replasman tedavisi sonuçları. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2009.** Gaucher hastalığında enzim replasman tedavisi klinik etkinliği kanıtlanmış olan bir tedavidir ve günümüzde tip I ve tip III Gaucher hastalığında standart tedavi olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda kliniğimizde izlenen ve en az altı ay (ortalama:  $36.5 \pm 26.8$  ay, sınırlar: 6-102 ay) iki haftada bir 30-60 Ü/kg dozunda enzim replasman tedavisi alan 11 tip I ve 120 Ü/kg dozunda tedavi alan bir tip III Gaucher hastasının sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu hastaların enzim replasman tedavisi ile karaciğer ve dalak büyüklükleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, kemik semptom ve bulguları, büyüme ve puberte durumları ile semptom ciddiyet skorlarındaki değişimleri inceledik. Tedavi öncesi büyüme geriliği olan hastalarda, tedavi ile büyüme hızının arttığı ve normal ağırlık ve boy persentil değerlerine ulaşıldığı, puberte sürecinde olan hastaların ise bazılarında gecikme olmakla birlikte sürecin tamamlanabildiği görüldü. Son değerlendirmede karaciğer ve dalak büyüklükleri tüm hastalarda bilgisayarlı tomografi ile volüm olarak ölçüldü ve normalin katı olarak hesaplandı. Karaciğer volüm değişimleri izlenebilen 11 hastanın dokuzunda (%81.8), dalak volümleri izlenebilen altı hasta içinde ise dördünde (%66.6) volümlerde normalin katı olarak azalma olduğu görüldü. Tedavi öncesi kemik ağrısı yakınması olan hastaların ortalama  $2.6 \pm 2.1$  yılda yakınmalarının kaybolduğu görüldü. Kemik tutulumları radyografi ile değerlendirildi ve iki hastada tedavi öncesine göre radyolojik bulgularda düzelme olduğu görüldü. İki hastada tedavi altında yeni kemik bulgusu gelişirken, diğer hastalarda stabilizasyon sağlandı. Tedavinin altıncı ayı sonunda tüm hastaların hemoglobin değerleri artarken, hastaların %92'sinde normal hemoglobin değerlerine altıncı ayda ulaşıldı. Tedavi öncesi ve son kontroldeki hemoglobin değerleri arasındaki değişim anlamlı idi ( $p=0.002$ ). Tedavi öncesi trombositopenisi olan dört hastanın üçünde normal trombosit değerlerine altı ay-bir yıl sonunda ulaşıldı. Tedavi öncesinde normal değerlerin üzerinde olan anjiyotensin dönüştürücü enzim ve asit fosfataz gibi belirteçlerde tedavi süresince azalma izlendi ve hastaların %33.3'ünde normal değerlere ulaşıldı. Tedavi öncesi ve son kontrolde kitotriyosidaz

aktiviteleri ölçülen hastalarda da bir hasta dışında hepsinde ortalama %80.2 düşüş izlendi. Tedavi öncesi semptom ciddiyet skorları, son kontrol ile karşılaştırıldığında tüm hastalarda düşüş olduğu görüldü. Tip III Gaucher hastasında organ volümlerinde beklenen azalma görülmedi ancak nörolojik bulgularda iyiye gidiş olduğu izlendi. Hastaların akciğer ve kalp tutulumları yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ve ekokardiyografi ile araştırıldı, sonuçlar iki hasta dışında normal bulundu. Tedavi altındaki hastalarda, karında Gaucher hücreleri ile infiltrate lenf nodlarından oluşan kitle geliştiren bir hasta dışında yeni sistem tutulumuna rastlanmadı. Enzim replasman tedavisi sırasında hiçbir hastada ciddi yan etki gözlenmedi. Hastaların hepsinde yaşam kalitesinde belirgin artış olduğu öğrenildi.

Sonuç olarak enzim replasman tedavisi ile hastalarımızın çoğunda hematolojik, viseral ve biyokimyasal olarak iyi yanıt alındığı görüldü. Yetersiz yanıt veya yanıtızlığın ise tedavideki aksaklıklar ve düşük doz ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Gaucher hastalığı, enzim replasman tedavisi, kitotriyosidaz

## ABSTRACT

**ARIKAN AYYILDIZ ZT, Outcome of enzyme replacement therapy in patients with “Gaucher disease”. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2009.** Enzyme replacement therapy is proven to be clinically effective for Gaucher disease and currently is a standard of care for type I and type III Gaucher disease. In this study we aimed to evaluate the outcome of enzyme replacement therapy in 11 patients with type I and one patient with type III Gaucher disease who received therapy for 30-60 U/kg and 120 U/kg every two weeks respectively for at least six months (mean:  $36.5 \pm 26.8$  months, range: 6-102 months) We investigated the changes in liver and spleen size, hematological and biochemical parameters, symptoms and signs of bone disease, growth and pubertal stages and symptom severity scores. Patients with growth failure before the onset of therapy caught up growth during therapy and reached up to normal percentiles of weight and height at the last control. Patients at the age of puberty were able to complete the pubertal period although some of them experienced some delay. Liver and spleen volumes were determined by computed tomography at the end of therapy and expressed as a multiple normal of the respective organ. Nine (%81.8) out of eleven patients’ liver volumes and four (%66.6) out of six patients’ spleen volumes decreased at the last control. Patients who had bone pain before the onset of therapy were free of pain during therapy after a mean period of  $2.6 \pm 2.1$  years. Bone involvement was assessed by radiography and radiological improvement was noted in two patients, bone lesions worsened in two patients and was stabilized in others. At the end of six months of therapy hemoglobin levels improved in all patients and %92 of them reached normal levels. Changes in hemoglobin values measured before the therapy and at the last control was statistically significant ( $p=0.002$ ). Three out of four thrombocytopenic patients reached normal thrombocyte values after the end of six months-one year. Angiotensin- converting enzyme and acid phosphatase levels which were over normal limits before the onset of therapy fell with enzyme therapy and %33.3 reached normal values. Chitotriosidase activity was measured before and after therapy in six patients and except one, all the patients had a mean fall of %80.2. Symptom severity scores were decreased in all patients at the last control.

Expected improvements in organ volumes were not seen in the patient with type III Gaucher disease but neurological improvement was evident. Pulmonary and cardiac involvement were assessed by high resolution computed tomography and echocardiography and results were normal in all except two patients. Except for the one who developed an abdominal mass consisting of lymph nodes infiltrated with Gaucher cells, none of the patients had a new system involvement during the therapy. None of the patients experienced a serious side effect during therapy. Life quality improved significantly in all patients.

In conclusion; we observed a good hematological, visceral and biochemical response in majority of our patients. Diminished response or deterioration was thought to be related to irregular therapy or insufficient dosages.

**Key words:** Gaucher disease, outcome, enzyme replacement therapy, chitotriosidase

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER .....	xiv
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım ve tarihçe .....	3
2.2. Epidemiyoloji ve genetik.....	4
2.3. Patofizyoloji .....	5
2.4. Tip I Gaucher hastalığı .....	6
2.5. Tip II Gaucher hastalığı.....	8
2.6. Tip III Gaucher hastalığı .....	8
2.7. Tanı.....	9
2.8. Hastalığın etkilediği doku ve organ sistemleri .....	11
2.8.1. Viseral değişiklikler .....	11
2.8.2. Hematolojik değişiklikler .....	12
2.8.3. Kemik tutulumu.....	12
2.8.4. Akciğer tutulumu.....	16
2.8.5. Nörolojik tutulum .....	18
2.8.6. Hiperimmünoglobulinemi ve maligniteler .....	19
2.9. Tedavi .....	20
2.9.1. Enzim replasman tedavisi.....	20
2.9.2. Splenektomi.....	30
2.9.3. Kemik iliği transplantasyonu.....	30
2.9.4. Substrat azaltıcı tedavi.....	30
2.9.5. Gelecekte Gaucher hastalığı tedavisi.....	31
2.10. İzlem .....	32



2.10.1. Tip I Gaucher hastalığında izlem .....	32
2.10.2. Nöronopatik Gaucher hastalığında izlem .....	34
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	39
3.1. Hastalar .....	37
3.2. Tedavi protokolü .....	38
3.3. Semptom ciddiyet skoru .....	39
3.4. Glukoserebrosidaz enzim aktivitesi.....	41
3.5. Glukoserebrosidaz geni mutasyon analizi.....	41
3.6. Tam kan sayımı .....	41
3.7. Biyokimyasal incelemeler .....	41
3.8. Organ büyüklüklerinin değerlendirilmesi .....	42
3.9. Kemik tutulumunun değerlendirilmesi.....	42
3.10. Akciğer-kalp tutulumunun değerlendirilmesi .....	43
3.11. Büyüme ve puberte durumunun değerlendirilmesi .....	43
3.12. İstatistiksel yöntem.....	43
4. BULGULAR .....	45
5. TARTIŞMA.....	77
6. SONUÇLAR .....	97
KAYNAKLAR.....	102
EK	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
ASF	Asit fosfataz
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
cm	Santimetre
DEXA	Dual enerji X-ışını abzorpsiyometresi
dl	Desilitre
4-MU	4-metilumbeliferon
EEG	Elektensefalografi
FDA	“Food and Drug Administration”
GBA	Glukoserebrosidaz
gr	Gram
GH	Gaucher hastalığı
$\gamma$ -GT	Gama glutamil transferaz
HRCT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
Ig	İmmünoglobulin
IQ	“Intelligence Quotient” (Zeka bölümü)
kg	Kilogram
KMD	Kemik mineral dansitesi
KMİ	Kemik mineral içeriği
L	Litre
LDH	Laktik dehidrogenaz
mg	Miligram
mgr pr	Miligram protein
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MIP	Makrofaj inflamatuvar protein
MRG	Magnetik rezonans görüntülemesi
nm	Nanometre

nmol	Nanomol
Nk	Normalin katı
SF	Serum fizyolojik
SPSS	“Statistical Package for Social Sciences”
SSI	Semptom ciddiyet skoru
SSS	Santral sinir sistemi
TR	Triküspid yetmezlik
TRAP	Tartarat dirençli asit fosfataz
U	Ünite
USG	Ultrasonografi

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Kemik tutulumuna bağlı klinik komplikasyonlar.....	14
2.2. Enzim replasman tedavisinde terapötik hedefler.....	29
2.3. Tip I Gaucher hastalığı tanısı almış çocuklarda önerilen temel incelemeler .....	33
2.4. Tip I Gaucher hastası çocuklarda izlem önerileri.....	34
2.5. Nöronopatik Gaucher hastalığı açısından risk grubundaki hastalar .....	35
2.6. Nöronopatik Gaucher hastalarında ve risk grubu hastalarda tanı anında yapılması önerilen incelemeler.....	35
2.7. Gaucher hastalığında nörolojik tutulumun izlemi .....	36
3.1. Gaucher hastalarında enzim replasman tedavisi protokolü .....	39
3.2. Gaucher hastaları için semptom ciddiyeti skorlama indeksi .....	40
4.1. Hastaların cinsiyetleri, başvuru yaşları ve yakınmaları, glukoserebrosidaz gen mutasyonları ve glukoserebrosidaz enzim aktiviteleri.....	46
4.2. Hastaların tanı anındaki fizik inceleme bulguları, vücut ağırlığı ve boy persentilleri .....	47
4.3. Hastaların tanı anındaki kemik semptom ve bulguları .....	50
4.4. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri .....	51
4.5. Tanı anında yüksek bulunan immünoglobulin izotiplerinin dağılımı .....	51
4.6. Hastaların tedavi öncesi ve son kontroldeki ağırlık ve boy z skorları.....	53
4.7. Hastaların tedavi öncesi özellikleri .....	54
4.8. Hastaların karaciğer volümlerinin normalin katı olarak ve tedavi öncesi ölçüme göre yüzde olarak değişimi.....	56
4.9. Hastaların dalak volümlerinin normalin katı olarak ve tedavi öncesi ölçüme göre yüzde olarak değişimi.....	57
4.10. Hastaların tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki kemik semptom ve bulguları, kemik mineral dansitesi (KMD) z skorları .....	63
4.11. Tedavi öncesi hiperimmünoglobulinemisi olan hastaların tedavi ile immünoglobulin düzeylerinin değişimi.....	71

<b>4.12.</b>	Hastaların tanı, tedavi öncesi ve son kontroldeki fizik inceleme ve laboratuvar bulguları .....	73
<b>4.13.</b>	Hastaların tedavi ile ilgili özellikleri, tedavi öncesi ve son kontroldeki bulguları.....	74
<b>4.14.</b>	Hastaların ekokardiyografi sonuçları .....	75

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Glukoserebrosidaz enziminin metabolik yolağı .....	6
2.2. Gaucher hücresinin görünümü .....	6
2.3. Femur distal metafizlerinde genişleme (Erlenmayer flask deformitesi) ve kortikal incelmenin izlendiği direkt grafi görünümü .....	16
4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı .....	45
4.2. Hastaların glukoserebrosidaz gen mutasyonlarının allel sıklığı .....	48
4.3. Hastaların genotip analizi sonuçları .....	48
4.4. Hastaların karaciğer volümlerinin tedavi süresince yüzde olarak değişimi ...	58
4.5. Hastaların karaciğer volümlerinin tedavi süresince normalin katı olarak değişimi .....	58
4.6. Hastaların dalak volümlerinin tedavi süresince yüzde olarak değişimi .....	60
4.7. Hastaların dalak volümlerinin tedavi süresince normalin katı olarak değişimi .....	60
4.8. Hastaların tedavi öncesi veya tedavi sırasında ve son değerlendirmede ölçülen KMD z skorlarının değişimi .....	62
4.9. Hastaların tedavi süresince hemoglobin değerlerinin değişimi I .....	65
4.10. Hastaların tedavi süresince hemoglobin değerlerinin değişimi II .....	65
4.11. Splenektomi olan ve olmayan hasta gruplarında tedavi süresince hemoglobin değerlerinin değişimi .....	66
4.12. Hastaların tedavi süresince trombosit değerlerinin değişimi I .....	67
4.13. Hastaların tedavi süresince trombosit değerlerinin değişimi II .....	67
4.14. Splenektomi olan ve olmayan hasta gruplarında tedavi süresince trombosit değerlerinin değişimi .....	68
4.15. Hastaların tedavi süresince ACE değerlerinin değişimi .....	70
4.16. Hastaların tedavi süresince ASF değerlerinin değişimi .....	70
4.17. Tedavi öncesinde kitotriyosidaz aktivitesi çalışılmış olan hastaların tedavi ile kitotriyosidaz aktivitelerinin değişimi .....	72

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gaucher hastalığı (GH), en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Glukoserebrosidaz (GBA) enzim eksikliğine bağlı olarak, makrofaj lizozomlarında glukoserebrozid birikimi sonucu hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır (1). Gaucher hastalığı, tipik olarak organomegali ve kemik iliğinin lipid yüklü makrofajlar ile infiltre olduğu çoklu organ tutulumu ile seyreder.

Gaucher hastalığının üç klinik tipi tanımlanmıştır. Sınıflama, nörolojik bulguların olup olmamasına ve bu nörolojik bulguların ilerleme hızına göre yapılmıştır. Tip I GH, nörolojik bulguların gözlenmediği, en sık görülen klinik tiptir. Hastalık başlangıç yaşı ve semptomların ciddiyeti oldukça değişkenlik göstermektedir. Tip II GH, akut nöronopatik veya infantil tip olarak tanımlanır. Organomegali ortalama üçüncü ayda, nörolojik bulgular ise ortalama altıncı ayda ortaya çıkar. Bu tip hastalar dokuzuncu ay civarında kaybedilir. Tip III GH, subakut nöronopatik tip veya juvenil tip olarak tanımlanır. Hastalık genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar ve yavaş ilerleyici nörodejeneratif seyir gösterir.

Tip I GH'nda organomegali ve kemik iliği tutulumunun yanı sıra, kemik tutulumu ve akciğer tutulumu önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Kemik ağrısı, kemik krizleri, patolojik kırıklar, deformiteler ve bunlar için uygulanan cerrahi yaklaşımlar hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Çocuk hastalarda büyüme ve ergenlik gecikmektedir (2). Tip III GH'nda en sık gözlenen nörolojik bulgu okulomotor apraksidir (3). Hastalık ilerledikçe entellektüel fonksiyonlarda bozulmanın yanı sıra farklı şiddette nörolojik bulgular da gözlenmektedir.

Gaucher hastalığında enzim replasman tedavisi 1991 yılında klinik kullanıma girmiş ve Gaucher hastalarının hayatını önemli ölçüde değiştirmiştir. Şu anda imigluseraz ile enzim replasman tedavisi tip I ve tip III GH'nda standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Tip I GH'nda enzim replasman tedavisi ile karaciğer ve dalak büyüklüğünde, kemik yakınmalarında azalma, hematolojik parametrelerde iyileşme gözlenmiştir (4-24). Çocuk hastalarda büyüme ve ergenlik normal seyrine dönmüştür (2,25). Tip III GH'nda ise organomegali ve hematolojik parametrelerde düzelme gözlenmiş ancak nörolojik bulgularda net sonuçlar elde edilememiştir (26-29).

Bu çalışma, bölümümüzde izlenen ve enzim replasman tedavisi alan Gaucher hastalarının tedaviye yanıtlarını değerlendirmek amacı ile planlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

Gaucher hastalığı ilk kez 1882’de Phillippe Ernest Gaucher tarafından tanımlanmıştır. Bu Fransız hekim, doktora tezinde çocukluğundan beri açıklanamayan masif splenomegaliye sahip olan, şiddetli kanama, anemi ve enfeksiyöz komplikasyonlar yaşayan 32 yaşında bir kadın hastayı tarif etmiştir. Otopsi sırasında dalakta gözlenen büyük ve anormal hücrelerin malign epitelyal hücreler olduklarını düşünmüş ve bu hastalığı epitelioma olarak adlandırmıştır (30). Hastalığa 1905’de, bu patolojiye sahip olan hastanın ilk premortem teşhisini koyan Brill tarafından “Gaucher Hastalığı” adı verilmiştir (31). İlk akut nöronopatik (tip II) Gaucher hastası 1927’de, ilk kronik nöronopatik (tip III) GH da 1959’da tarif edilmiştir (32,33). Gaucher hastalığında biriken maddenin glukoserebrozid olduğu Aghion tarafından 1934’de gösterilmiştir (34). Brady ve arkadaşları ise GH’nda altta yatan metabolik defektin glukoserebrozidden glukoz ve seramid hidrolizini katalize eden GBA enzim eksikliği olduğunu 1965 yılında saptamışlardır (1). İnsan GBA geninin birinci kromozomda yer aldığı 1983’de Barneveld ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (35). Takip eden yıllarda genin klonlanması ile çalışmalar artmış, 1996’da Beutler ve Gelbart farklı fenotipik bulgulara sahip Gaucher hastalarında birçok mutasyon tanımlamışlardır (36).

Gaucher hastalığı, en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. Glukoserebrosidaz enzim eksikliğine bağlı olarak, makrofaj lizozomlarında glukoserebrozid birikimi sonucu hastalık bulguları ortaya çıkmaktadır (1). Gaucher hastalığı, tipik olarak organomegali ve kemik iliğinin lipid yüklü makrofajlar ile infiltre olduğu çoklu organ tutulumu ile seyreder.

Gaucher hastalığının üç klinik tipi tanımlanmıştır. Sınıflama, nörolojik bulguların olup olmasına ve bu nörolojik bulguların ilerleme hızına göre yapılmıştır. Tip I GH, nörolojik bulguların gözlenmediği, en sık görülen klinik tiptir. Hastalık başlangıç yaşı ve semptomların ciddiyeti oldukça değişkenlik göstermektedir. Tip II GH, akut nöronopatik veya infantil tip olarak tanımlanır. Organomegali ortalama üçüncü ayda, nörolojik bulgular ise ortalama altıncı ayda ortaya çıkar. Bu tip hastalar dokuzuncu ay civarında kaybedilirler. Tip III GH,

subakut nöronopatik tip veya juvenil tip olarak tanımlanır. Hastalık genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar ve yavaş ilerleyici nörodejeneratif seyir gösterir.

## 2.2. Epidemiyoloji ve Genetik

Gaucher hastalığı pek çok etnik kökünde görülebilen otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Tip I GH özellikle Aşkenazi Musevileri popülasyonunda 1:400 ile 1:2500 arasında değişen daha yüksek bir prevalans göstermektedir (37). Batı Avrupa toplumlarında ise GH prevalansı 1:57 000 ile 1:110 000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (38-40). Nöronopatik GH, daha az sıklıkla görülmektedir. Dünyada en geniş Gaucher hastası veri tabanına sahip Gaucher kayıt birimine bildirilen 1698 hastadan sadece %5'inin tip III GH, %1'den daha azının da tip II GH olduğu bilinmektedir (41). Nöronopatik GH'nda da bölgesel farklılıklar gözlenmektedir. Japonya'dan Eto ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilen 59 Gaucher vakasının 10'unun tip II, 14'ünün tip III olduğu yayınlanmıştır (42). Japonya'da gözlenen bu fenotipik spektrum farklılığı tip I GH'nda görülen N370S ve 84GG gibi bazı allelerin Japon popülasyonunda hiç görülüyor olması ile kısmen açıklanmaya çalışılmaktadır. Kuzey İsveç ve Polonya popülasyonlarında da nöronopatik GH'nın yüksek prevalansa sahip olduğu bilinmektedir (43,44).

İnsan GBA geninin, 1q21 bölgesine lokalize olduğu bilinmektedir. Bu gen 11 eksona sahiptir ve 7.5 kb uzunluğundadır (45). Şu ana kadar 200'ün üzerinde GBA gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar, eksonik 'missense' ve 'nonsense' mutasyonları, 'splice junction' mutasyonları, bir veya daha fazla nükleotidin delesyonu veya insersiyonu dahil olmak üzere geniş bir spektrum gösterir. Farklı populasyonlarda mutasyon çeşitliliği de farklılık göstermektedir. N370S, L444P, 84GG, IVS2+1 mutasyonları Yahudi popülasyonunda mutant allellerin %90' ını oluşturmaktayken, Yahudi olmayan beyaz ırkta bu mutasyonlar mutant allellerin %75'inden azını oluşturmaktadır (46,47). En sık görülen mutasyon olan N370S mutasyonunun tip I GH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sık görülen mutasyonlardan biri olan L444P'nin homozigotluğunun nöronopatik tip GH ile ilişkisi gösterilmiştir. D409H mutasyonu homozigotluğu ise aort ve mitral kapak kalsifikasyonları ile karakterize kardiyovasküler tutulumun ön planda olduğu, okulomotor apraksi ile korneada görülen opasitelerin eşlik ettiği bir klinik tipe yol açmaktadır (48). Etiyolojisi açıklanamamış olmakla birlikte aynı genotiplerin farklı fenotipik

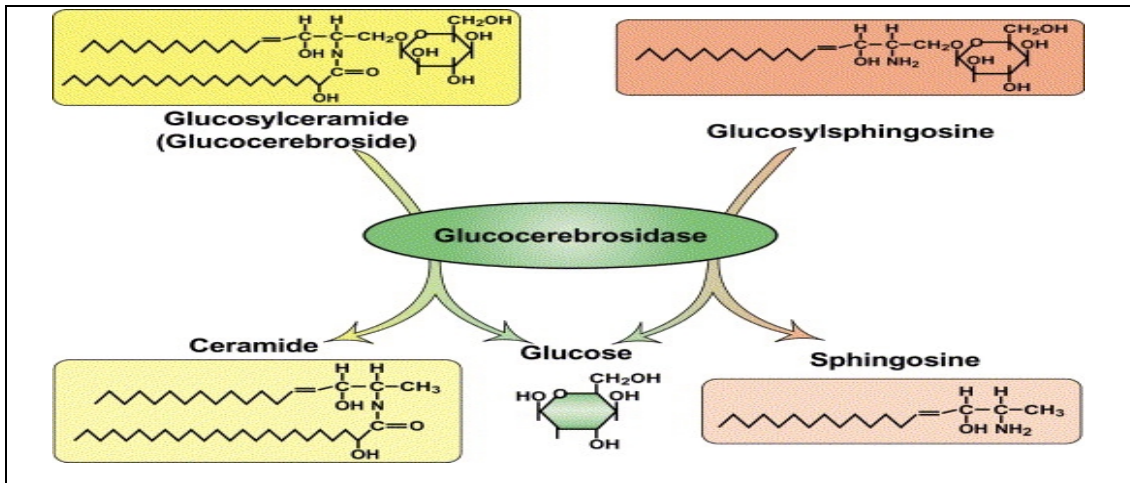
özellikler göstermekte olduğu bilinmektedir. Örneğin L444P homozigot olan hastaların %25'inde klinik bulguların tip I GH ile uyumlu olduğu bildirilmiştir (41). L444P homozigot olan hastalarda farklı fenotipik özelliklerin görülebilmesi, modifiye edici gen lokusları ve çevresel faktörlerin katkısı ile açıklanmıştır (49). Ülkemizde iki farklı merkezden GH mutasyonlarını inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Ezgu ve arkadaşlarının (50) çalışmasında 28 Gaucher hastası incelenmiş, en sık mutasyon %54 oranı ile N370S, ikinci sıklıkta %14 oranı ile L444P ve D409H, üçüncü sıklıkta ise %6 oranı ile IVS2 bulunmuştur. En sık genotip ise N370S/N370S (%25), ikinci sıklıkta N370S/? (%17.85), üçüncü sıklıkta ise L444P/L444P (%14.28) olmuştur. Emre ve arkadaşlarının (51) hastanemizde yapılan çalışmasında ise 57 hasta incelenmiş, %42 oranında L444P, %30 oranında N370S, %4.38 oranında ise D409H mutasyonu saptanmıştır. En sık gösterilen genotip %33.3 oranı ile L444P/L444P, ikinci sıklıkta %17.5 oranı ile N370S/N370S, üçüncü sıklıkta ise %10.5 oranı ile N370S/L444P olmuştur.

### 2.3. Patofizyoloji

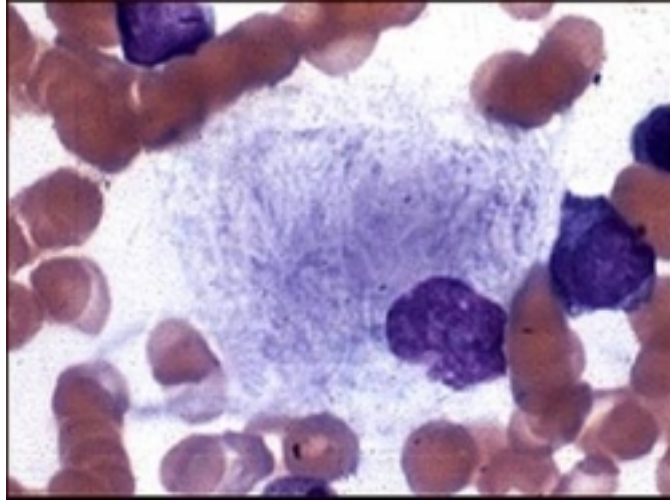
Glukoserebrosidaz, işlevi doğal bir glikosfingolipid olan glukozilseramidi seramid ve glukozu parçalamak olan lizozomal bir enzimdir (Şekil 2.1). Bu enzimin eksikliği sonucu, parçalanmamış glukozilseramid makrofajlarda birikir (1). Bu maddenin depolanma bölgelerinin farklılık göstermesi GBA mRNA'sının her dokuda farklı eksprese ediliyor olmasından kaynaklanır (52). Lipid ile yüklü olan makrofajlar, Gaucher hücresi olarak adlandırılan tipik bir morfoloji sunarlar. Büyüklükleri 20 – 100 mikron olabilen bu hücreler, sitoplazmalarının buruşturulmuş kağıt görünümünde olması ile diğer lizozomal depo hastalıklarından ayrılır (Şekil 2.2). Bu hücreler makrofajların normalde buldukları her yerde görülebilmektedir. Ancak en fazla karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında bulunurlar. Dalakta histiyositlerden, karaciğerde Kupfer hücrelerinden, kemik iliğinde makrofajlardan, beyinde ise Virchow Robin aralığındaki periadventisyel hücrelerden gelişirler. Çok fazla sayıda olmaları ve boyutlarının büyüklüğü karaciğer ve dalağın mekanik olarak büyümesine yol açar.

Nöronopatik GH'nda görülen merkezi sinir sistemi tutulumunun patofizyolojisi henüz iyi anlaşılammıştır. Dolaşımdaki glikoserebrozidin beyine taşınması ve periadventisyel olarak depolandığı teorisi öne sürülmektedir (53). Diğer

bir teori de glukoserebrozidden çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunan ancak etkili bir nörotoksin olan, GBA tarafından katabolize edilen bir diğer glikolipid olan glikosfingozinin nöronopatik GH'ndan sorumlu olduğudur (54,55). Son dönemlerde yapılan postmortem çalışmalar ile GH nöronopatik tiplerinde hipokampal CA2-4 bölgesinde, serebral korteks üçüncü ve beşinci bölgelerinde ve kalkanin korteks 4b bölgesinde nöronal kayıp olduğu gösterilmiştir (56).



Şekil 2.1. Glukoserebrozidaz enziminin metabolik yolağı.



Şekil 2.2. Gaucher hüresinin görünümü.

#### 2.4. Tip I Gaucher Hastalığı

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

N370S homozigot taşıyıcılarının olduğu çok hafif bulgularla seyreden hastalar bulunurken, diğer ucunda en az bir 'nonsense' mutasyon taşıyan masif organomegali ile birlikte sakat bırakıcı kemik bulguları geliştiren hastalar yer alabilmektedir. Hastalık bulguları erken çocuklukta veya erişkin hayatta başlayabilir. Batı Avrupa'ya ait Gaucher kayıt sisteminden elde edilen 1698 Gaucher hastası verisinin incelenmesinde, hastaların yarısına yakınının 10 yaşından önce tanı aldığı görülmüştür. Tüm vakaların %94'ünün tip I GH olduğu, 10 yaş altında tanı alan tip I GH vakalarının %68'inin ise beş yaş altında tanı almış olduğu bildirilmiştir. Bu veriler GH'nın çocukluk çağında başlayan bir hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğine işaret etmektedir (41).

Tip I GH'nda semptomlar genellikle splenomegali ilişkilidir. Hastalar organomegaliye ikincil olan karın şişliği ve/veya hipersplenizm sonucu gelişen anemi, trombositopeni ve nötropeniye bağlı şikayetler ile doktora başvurabilir. Halsizlik, solukluk, kolay morarma ve kanama en sık yakınmalardır. Büyüme geriliği çocukluk çağında tip I GH'nın ilk bulgusu olabilir. Tanı anında çoğu hastada kemik ağrısı hikayesi olabilir. Nadiren de hastalar kemik krizi, humerus veya femurun avasküler nekrozu veya vertebraların kompresyon kırıkları gibi kemik bulguları ile tanı alabilirler (57).

Fizik incelemede hastalarda solukluk, kanama eğilimine bağlı peteşi, purpura veya ekimoz saptanabilir. Ciddi GH vakalarında jeneralize hiperpigmentasyon ve 'malar flush' olarak adlandırılan lateral sklerada sarı- kahverengi depolanmalar görülebilir. Bu depolanmaların skleradaki kollajen liflerinin yıkımı ile oluştuğu bilinmektedir. Ciddi karaciğer etkilenmesinde palmar eritem ve spider anjiyom görülebilir. Hipersplenizme bağlı olarak sık transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda sarılık gözlenebilir. Akciğer tutulumu olan hastalarda santral siyanoz ve çomak parmak rastlanan bulgulardandır. Çocukluk çağında büyüme geriliği ve cinsel gelişimde gecikme özellikle erken başlangıçlı hastalıkta tipiktir. Kemik tutulumu olan hastalarda eklem destrüksiyonuna bağlı deformiteler, vertebra kırıklarına bağlı kifoskolyoz gibi postür değişiklikleri görülebilir. Muayenede sıklıkla aksilla ve suboksipital bölgede yerleşmiş olan lenfadenopatilere rastlanabilir. Lenfadenopatiler genellikle ağrısız, hareketli, lastik kıvamlı ve nadiren 1.5 santimetreden büyüktür. Akciğer tutulumu olan siyanozlu hastalarda, pulmoner hipertansiyonun bulgularına

(artmış venöz dolgunluk, Kussmaul bulgusu, güçlü S2, trikuspid yetmezlik bulguları) rastlanabilir. Karın muayenesinde splenomegali genellikle mevcuttur. Karaciğer büyüklüğü hafiften masif büyüklüğe kadar uzanan bir spektrumda olabilir. Çocukluk çağında splenektomi yapılmış hastalarda karaciğer büyüklüğü çok çarpıcı olabilir.

Tip I Gaucher hastalarında, rutin laboratuvar incelemelerinde pek çok anormallik tesbit edilebilir. Ancak rutin incelemelerde patoloji saptanmamış olması GH'nı ekarte ettirmez. Tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve nötropeni saptanabilir. Anemi semptomatik Gaucher hastalarında en sık rastlanan anormalliklerden birisidir. Periferik yaymada normokromik bazen de mikrositik, hipokromik eritrositler gözlenebilir. Detaylı incelemelerde demir eksikliği tesbit edilebilir. Biyokimyasal incelemelerde, karaciğer fonksiyon anormallikleri gözlenebilir.

### **2.5. Tip II Gaucher hastalığı**

Tip II GH, semptomların erken bebeklik döneminde başlaması ve nörolojik semptomların hızlı ilerleme göstermesi ile karakterize klinik tiptir. Tipik olarak hastalar yaşamın ilk üç yılı içerisinde kaybedilirler. Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, belirgin beyin sapı tutulumu bulguları mevcuttur. Piramidal tutulum ve kognitif bozukluklar eşlik edebilir. Beyin sapı bulguları arasında disfaji, stridor piramidal bulgular arasında spastisite, boynun retrofleksiyonu, trismus ve opustotonus sayılabilir. Piramidal tutulumun genellikle kognitif bozukluk ile birlikte olduğu ve kötü prognoz işareti olduğu bilinmektedir. Tip II GH'nın konjenital bir formu da tanımlanmıştır (58). Konjenital iktiyozisi olan 'kollodion bebek' olarak tanımlanmış bu hastalar yaşamın ilk günlerinde kaybedilirler. Literatürde bu formun hidrops fetalis ile birlikteliği de bildirilmiştir (59).

### **2.6. Tip III Gaucher Hastalığı**

Tip III GH, kronik progresif nöronopatik tip olarak adlandırılır ve bebeklik, çocukluk, ergenlik veya yetişkinlik döneminde bulgu verebilir. Tip III GH, tip II'ye göre daha heterojen bir klinik sergiler. Bu klinik tipin önceleri sadece Kuzey İsveç'in Norbotten ve Vasterbotten bölgelerinde yaşayan insanlar ile sınırlı olduğu düşünülmekteydi (60). Ancak daha sonra önceleri düşünüldüğünden daha sık olduğu ve tüm etnik gruplarda görüldüğü anlaşılmıştır. Tarihsel olarak Tip III GH üç klinik

alt tipe ayrılmıştır. Tip IIIa belirgin nörolojik bulgulara hafif viseral tutulumun eşlik etmesi ile karakterizedir. Hastalık orta- erken çocukluk döneminde myoklonus, demans ve ataksi gibi bulgular ile kendini gösterir. Bu tipin en önemli özelliği erken dönemde, konjugat yatay sakkadik göz hareketlerinin yavaşlaması ile karakterize yatay supranükleer bakış paralizisinin ortaya çıkmasıdır. Daha büyük yaştaki çocuklar, zayıf göz hareketlerini, sinkinetik göz kırpma ve kafayı çevirme ile telafi edebilmektedir. Tip IIIa'nın seyrinde tedaviye dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetler, demans, ilerleyici spastisite ve ataksi gelişir ve hasta entelektüel işlevlerini yitirir. Nörolojik dejenerasyon ikinci veya üçüncü on yılda ölümle sonuçlanır. Bu hastalarda karaciğer ve dalak genellikle büyümüştür ancak tip I ve tip IIIb'de görülen problemler gözlenmez. Kemik tutulumu çoğu hastada gözlenir. IIIb tipi bebeklikte ve erken çocuklukta ortaya çıkar, belirgin hepatosplenomegali, kanama eğilimi, kemik tutulumu, akciğer tutulumu ve büyüme geriliği gibi agresif sistemik özellikler ile kendini gösterir. Bu tip hastaların nörolojik tutulumu genellikle erken başlayan supranükleer bakış paralizi ile sınırlıdır ancak nöbetler görülebilir (61). Tip IIIc olarak adlandırılan klinik tipte, supranükleer bakış paralizi, hafif hepatosplenomegali ve kemik tutulumu, korneal opasiteler, mitral ve aort kapak kalsifikasyonu birlikteliği mevcuttur. Bu klinik tip homozigot D409H mutasyonu ile birlikte (48).

## 2.7. Tanı

Gaucher hastalığı tanısını koymanın en etkili ve güvenilir yolu periferik kan lökositlerinde GBA aktivitesinin çalışılmasıdır (1). Enzim aktivitesi çalışmak için deri biyopsisi ile elde edilen kültür fibroblastları da kullanılabilir. Gaucher hastalarında genellikle normal enzim aktivitesinin %30'u veya daha azı vardır. Ancak ölçülen enzim aktivitesinin klinik tablo ya da hastalık şiddetine dair güvenli bir öngöründe bulunmadığı bilinmektedir.

Bazen hastalar dalak, karaciğer, akciğer gibi dokularda Gaucher hücrelerinin görülmesi ile tanı alabilirler. Hastalara anemi, trombositopeni ve/veya splenomegali bulguları nedeni ile yapılan kemik iliği aspirasyonunda Gaucher hücrelerinin görülmesi ile tanı konulmasına ise daha sıklıkla rastlanır. Ancak lösemi, lenfoma gibi hematolojik malignitelerde yüksek orandaki yapım ve yıkımın sonucu olarak mikroskopik olarak Gaucher hücreleri ile birebir aynı olan 'psödo-Gaucher hücreleri' görülebilmekte, bu da tanı karışıklığına sebep olabilmektedir (62). Sonuç olarak

kemik iliği aspirasyonu, invaziv olması ve tanı karışıklığına sebep olabilmesi nedeni ile özellikle enzim aktivitesi tetkikinin kolaylıkla yapılabildiği yerlerde tanı testi olarak önerilmemektedir.

Mutasyon analizi, GH'nda tanıyı doğrulamaktan çok hastalıktan etkilenmiş kişinin ailesine genetik danışma verilmesi ve aile taraması açısından önem taşımaktadır. Aynı zamanda mutasyonu çalışılmış spesifik vaka için fenotipik özellikler hakkında bilgi sahibi olmada ve hastalık şiddetini tesbit etmede yararı olabilmektedir (63).

Gaucher hastalarının plazma ve dokularında bazı protein, asit hidrolaz ve lipid düzeylerinde anormallikler gözlenmektedir. Bu biyokimyasal değişikliklerin hastalık ilerleyişini ve terapötik etkinliği izleme anlamında faydalı oldukları görülmüştür (64). Bu biyokimyasal belirteçler arasında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), asit fosfataz (ASF) ve kitotriyosidaz en sık kullanılanlardır. Gaucher hastalarında serum tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) düzeylerinin artmış olduğu 1959 yılında tanımlanmıştır (65). Gaucher hastalığında artmış olan en belirgin ASF izotipinin TRAP olduğu gösterilmiştir (66). Önceleri TRAP yüksekliğinin Gaucher tanısını desteklediği öne sürülerek kullanılmıştır ancak GH'na spesifik olmadığı bilinmektedir. Tartarat dirençli asit fosfataz, osteoklastlar tarafından da sentezlendiği için GH'ndaki kemik tutulumu ile daha spesifik olarak korelasyon gösterebileceği öne sürülmüştür ancak GH'ndaki TRAP yüksekliğinin Gaucher hücrelerinden ve tüm vücut bölgelerinde bulunan Gaucher hücresi öncüllerinden kaynaklanıyor olması ihtimali daha yüksektir (64). Biyokimyasal yöntemler ile ölçülen belirteçin TRAP değil de total ASF olması da bu belirteçin kısıtlılığı olarak göze çarpmaktadır. Kitotriyosidaz, aktif makrofajlar tarafından salgılanan ve GH dışında Niemann Pick, GM-1 gangliosidoz ve Krabbe hastalığı gibi bazı kalıtsal lizozomal depo hastalıklarında da arttığı bilinen bir belirteçtir (67). En yüksek plazma seviyelerine Gaucher hastalarında rastlandığı ve semptomatik Gaucher hastalarında normal düzeylerin 100- 4000 katına kadar çıkabildiği gösterilmiştir (68,69). Bu parametrenin vücuttaki Gaucher hücresi toplam yükünün bir yansıması olduğu bildirilmiştir (70). Kitotriyosidaz, GH izlemine yönelik olarak en sık kullanılan belirteçtir. Ancak, genel popülasyondaki bireylerin %5-6'sının kitotriyosidaz genlerinde sıfır gen çifti taşımaları nedeni ile hiçbir kitotriyosidaz aktivitesine sahip olmamaları kısıtlılık



getirmektedir (71). Anjiyotensin dönüştürücü enzim, Gaucher hücrelerinden aktif olarak sentezlenen vazokonstriktör bir enzimdir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesi genellikle tedavi edilmemiş Gaucher hastalarında yükselmiş olsa da, kişiler arasında önemli farklılıklar görülebilmektedir (64). Son dönemlerde yapılan çalışmalar ile serum kemokin CC18/PARC konsantrasyonunun viseral GH ile iyi bir korelasyon gösterdiği ve enzim tedavisine yanıt değerlendirmesinde anahtar bir rolü olduğu düşünülmektedir (72). Ayrıca Gaucher hücrelerinin çevresindeki fagositlerden kaynaklanan makrofaj inflamatuvar protein (MIP) 1 $\beta$  ve 1 $\alpha$ 'nın da Gaucher hastalarının serumlarında yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir (73,74). Özellikle MIP 1 $\beta$ 'nin kemik tutulumu olan hastalarda daha yüksek olduğu görüldüğünden, kemik tutulum belirteci olarak kullanılmasına ilişkin çalışmalar devam etmektedir (73).

## 2.8. Hastalığın Etkilediği Doku ve Organ Sistemleri

### 2.8.1. Viseral Değişiklikler

**Dalak:** Splenomegali, eşlik eden hematolojik anormallik olsun ya da olmasın GH'ndan şüphelenmeye neden olan bulguların başında gelmektedir. Dalak kosta kenarında ele gelebilir ancak özellikle erken başlangıçlı hastalıkta karın distansiyonuna yol açarak pelvise kadar uzanabilir. Splenomegalisi olan hastalar orta düzeyde egzersiz sonrası kapsülde gerilmeye bağlı batıcı bir yan ağrısı duyabilirler. Normal dalak volümü toplam vücut ağırlığının %0.2'si olarak tanımlanmaktadır. Dalak büyüklüğünün ise normal volümün katları olarak ifade edilmesi önerilmektedir (75). Splenomegali normal dalak volümünün beş katı olarak tanımlanmaktadır. Organ volümü ölçümü için bilgisayarlı tomografi (BT) veya tercihen volümetrik magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) önerilmektedir, ancak ultrasonografi (USG) ile de deneyimli bir uygulayıcı varlığında tahmin edilebileceği belirtilmektedir (76,77). Hastalık ilerledikçe dalakta enfarkt alanları, nekroz ve fibrozis gibi değişiklikler görülebilir. Dalakta hematolojik malignansi bulguları ile karışabilecek nodüler lezyonlar saptanabilir (78).

**Karaciğer:** Hepatomegali genellikle splenomegaliden daha sonra ortaya çıkar ve daha az belirgindir. Hastalarda karın şişliği ve erken doyma gibi yakınmalara yol açabilir. Tedavi edilmemiş ve özellikle de splenektomi yapılmış hastalarda normalin

10 kat büyüklüğüne ulaşabilen kitle artışları görülmüştür (79). Normal karaciğer volümü toplam vücut ağırlığının %2.5'i olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer büyüklüğünün de normal volümün katları olarak ifade edilmesi önerilmektedir. Hepatomegali normal karaciğer volümünün 1.25 katı olarak tanımlanır (75). Glukoserebrozid birikimi genellikle sinüzoidal makrofajlarda meydana gelir ve hepatositler genellikle korunur, ancak belirli oranda depolanma görülebilir (80). Hepatoselüler işlev korunmuş olsa da karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselmeler mevcut olabilir. Klinik olarak dalaktakine benzer enfarktlar gözlenebilir (57). Karaciğer patolojisi, GH'nın en korkulan karaciğer komplikasyonu olan fibrozise ve ardından siroza dönüşebilir. Fibrozis patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır (81). Gaucher hastalarında, kolelitiazis sıklığının artmış olduğu bilinmektedir (82). Literatürde GH'nda hepatoselüler karsinom riskinin artmış olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (83,84).

### **2.8.2. Hematolojik Değişiklikler**

Hematolojik anormallikler GH'nın temel bulguları arasında yer almaktadır. En sık bulgular anemi, trombositopeni, nötropeni, pansitopeni ve koagülopatidir (85). Gaucher hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmesi bu hematolojik anormalliklerin önemli bir sebebidir. Kan ürünlerinin büyümüş olan dalakta sekestre olması trombosit, eritrosit ve koagülasyon faktörlerinin daha da azalmasına neden olmaktadır (86). Klinik olarak hastalar solukluk, halsizlik, egzersize bağlı dispne ve çarpıntıdan yakınabilir. Düzenli kan transfüzyonları gerekebilir. Kanama eğilimi, sadece trombosit sayısı ile değil trombosit fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon faktörlerinin eksikliği ile de ilişkili olabilir. Gaucher hastalığında edinsel koagülasyon faktör eksiklikleri olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (87,88). Lökopeni, GH'nda çoğu zaman klinik belirtiyeye yol açmaz ancak hastaların nötrofil sayısından çok, bozulmuş nötrofil fonksiyonuna bağlı olarak sık piyojenik enfeksiyon geçirebildikleri bildirilmiştir (89).

### **2.8.3. Kemik Tutulumu**

Kemik bulgularının tip I GH'nda sıklıkla görüldüğü, tip III'de daha ciddi seyredildiği bilinmektedir. Tüm GH tiplerinde hastaların %80'inde çeşitli derecelerde kemik tutulumu olabildiği, bu hastaların yarısından çoğunda da ciddi

komplikasyonlar görülebildiği bilinmektedir (90). Kemik tutulumuna bağlı olarak görülebilen klinik komplikasyonlar Tablo 2.1’de görülmektedir.

Ağrı, GH’na bağlı kemik tutulumunda yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir semptomdur. En sık, non spesifik olarak tanımlanan lokalize edilemeyen, lokal veya sistemik bulgu olmaksızın gözlenen ve tedaviye hızla yanıt veren ağrı gözlenmektedir. İkinci sıklıkta ise kemik krizleri görülmektedir (91). Kemik krizi, akut olarak ortaya çıkan ve genellikle ağrının başlamasından hemen sonra görülen yüksek ateş, titreme, yüksek beyaz küre sayısı ve artmış sedimentasyon hızının eşlik ettiği şiddetli bir kemik ağrısı atağıdır. Şiddetli ağrıya neden olan kemik krizi ataklarının standart analjezikler ile kontrol altına alınması mümkün olmayabilir ve ağrı günler, haftalar sürebilir (77). Kemik krizi orak hücreli anemi veya osteomyelitte görülen krizleri andırır ve ayırıcı tanıda güçlük yaratır. Opiatların ağrıyı azalttığı belirtilmektedir. Lokal olarak yumuşak dokularda ödem ve hassasiyet gözlenebilir. Yaşanan ağrı ve günlük yaşam aktivitelerinin bozulması yaşam kalitesi üzerine yıkıcı etkiler bırakır. Kemik krizlerinin çocukluk çağında daha sık görüldüğü bilinmektedir ancak yaşamın üçüncü ile yedinci on yılı arasında da ortaya çıkabilir (77). Yapılan çalışmalar kırıkların önceki kemik krizi bölgesinde ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermiştir (92). Patolojik kırıklara bağlı ağrı ise akut, etkilenen bölgeye lokalize ancak kemik krizinden daha az şiddetli bir ağrıdır.

Gaucher hücreleri ile kemik iliğinin infiltrasyonu, Gaucher kemik hastalığı patofizyolojisinin önemli bir komponentidir. Kemik iliği infiltrasyonu lomber omurgada ve pelviste başlar, femur metafiz ve diyafizinde ortaya çıkar ve takiben epifize yayılır. Hastalık ilerledikçe proksimal tibia, diz epifizleri, talus, humerus, radius ve kostalarda da değişiklikler görülebilir (93). Nadiren mandibula ve paranasal sinuslar da etkilenebilir (94). Gaucher hücrelerinin kemik iliğinde yol açtığı infiltrasyonun kemik içi basıncı yükselttiği, böylece iskemiye ve enfarktlara sebep olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda Gaucher hücreleri ve onları çevreleyen aktive olmuş makrofajlardan salınan sitokinlerin osteoblast ve osteoklast arasındaki dengeyi bozduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Osteoklast aktivitesinin baskılanmasının, ‘remodelling’ anormalliklerine yol açtığı bilinmektedir. Gaucher hastalığında görülen klasik ‘remodelling’ bozukluğu, distal femurda görülen Erlenmeyer flask deformitesidir (Şekil 2.3.). Bu bulgunun Gaucher hastalarının

%80'inde görüldüğü, çok erken yaşta çıkabildiği ve genellikle hastalığın asemptomatik bir bulgusu olduğu bildirilmiştir (95).

**Tablo 2.1.** Kemik tutulumuna bağlı klinik komplikasyonlar.

<b>Ağrı</b>	Nonspesifik ağrı Kemik krizi Patolojik kırık Dejeneratif değişiklikler
<b>Yapısal bozukluklar</b>	Büyüme geriliği Kemik deformitesi Nörolojik komplikasyonlar (omurilik kompresyonu) Eklem destrüksiyonu ve kırıklar Psödoartroz ve uzun kemiklerin instabilitesi Cerrahi girişimler (eklem replasmanı vs.)
<b>Metabolik komplikasyonlar</b>	Osteopeni / Osteoskleroz / Osteonekroz Enfeksiyonlar / Osteomyelit
<b>Yaşam kalitesinde azalma</b>	Uzun süreli hastanede yatışlar İş gücü kaybı Anksiyete ve psikolojik problemler

Kemik yoğunluğunda azalma ve kortikal incelme, hemen hemen tüm Gaucher hastalarında mevcuttur (95). Trabeküler ve kortikal kemik lokalize ya da yaygın şekilde etkilenmiş olabilir. Osteopeni hem erişkin hem de pediatrik hastada artmış kemik kırığı riski ile ilişkilidir. Kırıklar, sıklıkla femur boynu, torakolomber vertebralarda ve tibiada görülür (92). Osteonekroz GH'na bağlı kemik hastalığının en ciddi ve sakatlık bırakıcı komplikasyonudur. Özellikle ikinci on yılda daha sık görülür. Klinik bulguları artraljiden, ciddi eklem destrüksiyonuna kadar değişebilir. Femur başı en sık etkilenen bölgedir, genellikle hastalık her iki femur başında da görülür (96). Daha az sıklıkta distal femur epifizi, proksimal humerus epifizi ve vertebralar etkilenebilir. Eklem destrüksiyonu sonrası kollaps, genellikle protez takılmasını gerektirir. Osteonekroz özellikle osteopeni ile birlikte, bir veya birden fazla vertebranın kırılmasına yol açabilir ve buna bağlı nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Splenektominin, osteonekroz için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir

(97). Psödötümör oluşumu ise, GH'nda nadir görülmekle birlikte, özgün radyolojik görünümü ve çoğu zaman Gaucher hücrelerinden oluşan yumuşak doku kitlesi ile birlikte olması nedeni ile tanınması gereken bir bulgudur (98). Splenektomi geçiren hastalarda, tüm kemik bulgularında kötüleşme olabileceği bilinmektedir (99). Kemik iliği hastalık yükünü etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada, splenektomi ve splenomegalinin kemik iliği hastalığı riskini arttırdığı görülmüştür. N370S allelinin kopya sayısı fazla olan hastalarda ise kemik iliği hastalığı yükününün belirgin olarak daha az olduğu sonucuna varılmıştır (100).

Gaucher hastalığında kemik tutulumunu değerlendirmek için, görülen kemik komplikasyonlarının heterojenliği sebebi ile farklı görüntüleme teknikleri kullanılması gerekmektedir. MRG, kemik iliği infiltrasyonunu gösterebildiği için en faydalı olan incelemedir. Magnetik rezonans görüntülemesi aynı zamanda osteonekrozun aşamalarını gösterebilir ve kemik krizlerini diğer akut kemik patolojilerden ayırt etmede oldukça duyarlıdır (101). Çocuklarda kemik iliği görüntülemesi en iyi alt ekstremitelerin alt bölgelerinde gerçekleştirilebilmektedir (101). Gaucher hücreleri ile sarı veya yağlı kemik iliğinin infiltrasyonu, kemik iliğindeki yağ konsantrasyonunun azalmasına böylelikle de T1 ve T2 ağırlıklı sinyal intensitelerinin azalmasına yol açar. Çocuklarda kemik iliği kompozisyonundaki gelişimsel farklılıklar kemik iliği MRG değerlendirmesinde zorluklara yol açabilmektedir. Erken çocuklukta omurga ve ekstremitelerde kırmızı ilik sarı iliğe oranla daha fazla bulunur. Ancak çocukluk boyunca, ergenlik ve erken erişkinlikte kırmızı iliğin sarı iliğe dönüşümü söz konusudur. Bu doğal süreç içinde sarı iliğin artması tedaviye yanıt şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle MRG sonuçlarının özellikle Gaucher hastalarında deneyimli radyolog tarafından değerlendirilmesi gereklidir. Dual enerji X-ışını abzorpsiyometresi (DEXA), kemik mineral dansitesini (KMD) ölçmek için kullanılan standart yöntemdir ve jeneralize osteopeniyi tetkik etmede tam sonuç verir. Düz radyografinin, kemik iliği infiltrasyonu ve osteopeninin ilk bulgularını göstermede yetersiz olduğu düşünülmektedir (101). Düz radyografi, Erlenmeyer flask deformitesi, osteonekroz ve kırıkları tesbit etmede, kortikal kalınlığı ve kemik yaşını tetkik etmede kullanılır. Ancak MRG konusunda deneyimi olmayan merkezlerde kemik tutulumunu değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır.



**Şekil 2.3.** Femur distal metafizlerinde genişleme (Erlenmeyer flask deformitesi) ve kortikal incelmenin izlendiği direkt grafi görünümü.

Büyüme geriliği, Gaucher hastası çocuklarda sıklıkla gözlenir (2). Doğumda ve erken çocukluk döneminde boy persentilleri normal sınırlar içerisinde olabilir, ancak çocukluk çağında büyüme hızı azalır ve Gaucher hastaları boy açısından yaşlılarının gerisinde kalırlar. Tedavi ile nihai olarak normal boya ulaşılabilindiği gösterilmiştir. Ek olarak Gaucher hastası çocukların, puberteye yaşlılarından daha geç girdiği ve bu dönemi daha geç tamamladığı bilinmektedir. Bu anormalliklerin temelinde kronik anemi ve hepatosplenomegali ile birlikte istirahatte harcanan enerjinin artmış olması da yatmaktadır (93).

#### **2.8.4 Akciğer Tutulumu**

Gaucher hastalığında akciğer tutulumu tüm klinik alt tiplerde tanımlanmış bir komplikasyondur, postmortem incelenen hastaların üçte birinden fazlasında gözlenmiştir (102). Ancak ciddi akciğer hastalığının, daha ağır seyirli hastalığa eşlik etmesi beklenir (79). L444P mutasyonu homozigot olan Gaucher hastalarında akciğer tutulumunun daha sık olduğu öne sürülmüştür (103). Gaucher hastalığında

akciğer patolojisi restriktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer infiltrasyonu, pulmoner hipertansiyon ve hepatopulmoner sendrom şeklinde kendini gösterebilir. Hepatopulmoner sendrom, karaciğer hastalığı ile birlikte hipoksi ve intrapulmoner vasküler genişlemelerin varlığı şeklinde tanımlanır. Gaucher hastalığında pulmoner arteriyovenöz şantlar ile birlikte ekzoftalmus veya talasemi hastalarına benzer yüz görünümünün olduğu farklı fenotipik özellikler tanımlanmıştır (104,105). Restriktif akciğer hastalığı, hepatosplenomegali veya ciddi kemik tutulumuna bağlı kifozun ekstrinsik bası ile akciğer fonksiyonunu bozması sonucu oluşabilir. Pulmoner fibrozise bağlı restriktif akciğer hastalığı klinik olarak dispne, takipne ve öksürüğe sebep olabilir. Organomegaliden dolayı diyafragmatik hareketlerin kısıtlanması pulmoner semptomları arttırabilir. Gaucher hücreleri alveolar boşluk ile interstisyumun infiltrasyonu ve sekonder fibrozis ile interstisyel hastalığa, perivasküler bölge infiltrasyonu ve vasküler obliterasyon ile pulmoner hipertansiyona yol açabilirler (102). Pulmoner hipertansiyona bağlı olarak egzersize bağlı dispne, senkop, ilerleyen dönemlerde istirahat dispnesi, siyanoz ve parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Erişkinlerde, splenektomi ve bazı genetik faktörlerin (N370S mutasyonu dışında bir mutasyona ve pozitif aile hikayesine sahip olmak, ACE I gen polimorfizmi ve kadın cinsiyeti) varlığında ciddi pulmoner hipertansiyon riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (106).

Akciğer tutulumunu değerlendirmek için kullanılan tetkiklerden akciğer grafisi klinik akciğer hastalığı olsun veya olmasın, retiküler veya retikülonodüler infiltrasyonları tesbit edebilir. Ayrıca ana pulmoner arterin belirginleşmesi, hiler damarların genişlemesi gibi pulmoner hipertansiyon açısından anlamlı özellikler gözlenebilir. Ancak yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile görüntüleme, interlobüler ve intralobüler kalınlaşmayı, ince retikülonodüler paterni, peribronşiyal kalınlaşmayı, bilateral buzlu cam görünümünü ve pulmoner arterlerin belirginleşmesini saptamada daha duyarlıdır. Ekokardiyografi, pulmoner hipertansiyon değerlendirilmesi için önerilen tetkiktir. Triküspid yetmezlik (TR) gradiyent analizi ile, zirve pulmoner arter basıncı tahmin edilebilir. Triküspid yetmezlik gradiyenti için normalin üst sınırı 30 mm Hg kabul edilmektedir (107). Kontrastlı ekokardiyografi ile intrapulmoner şantlar gösterilebilir. Literatürde %45 kadar yüksek oranlarda solunum fonksiyon testi anormallikleri de bildirilmiştir

(108). Gaucher hastalarında akciğer parankim ve vasküler tutulumunun, klinik bulgu olsun veya olmasın incelenmesi önerilmektedir. Temel incelemeler içinde görüntüleme tetkikleri, solunum fonksiyon testleri ve ekokardiyografi olmalıdır. (103).

### **2.8.5. Nörolojik Tutulum**

Nörolojik tutulum klasik olarak tip II ve III GH'nda görülmektedir ancak son yıllardaki çalışmalarda tip I GH'nda da çeşitli nörolojik bulgular bildirilmektedir (109). Ancak bu bulgular tip II ve III GH'nda gözlenenenden oldukça farklı ve çok daha hafiftir.

Nöronopatik GH'nın en önemli klinik bulgusu, horizontal bakış anormalliğidir (3). Okulomotor apraksi olarak adlandırılabilir ancak supranükleer sakkadik bakış paralizisi tanımlamasının daha doğru olduğu düşünülmektedir. Bu bulguda sakkada (hızlı göz hareketleri) başlama ve yavaşlamada anormallik vardır. Nöronopatik GH tanımlaması için bu bulgunun olması gerektiği kabul edilmiştir (3). Öncelikle sakkadın horizontal bileşeni etkilenir, hastalık ilerledikçe vertikal bileşen de etkilenebilir. Supranükleer sakkadik bakış paralizisi, üç-dört aylık hastada hatta yenidoğanda bile fark edilebilir. Büyük yaştaki çocuklar zayıf göz hareketlerini sinkinetik göz kırpması ve kafayı çevirme ile telafi edebilmektedirler. Sakkada başlamadaki problem fonksiyonel yetersizliği de beraberinde getirmekte, etkilenen çocuklar bir yandan öteki yana bakmada hızlı olamamaktadırlar. Kitap okuma sırasında problem yaşanması öğrenme problemlerini de beraberinde getirmektedir. Tip II ve ilerleyici tip III hastalıkta, sakkadik parezi nükleer pareziye ilerler, sonuçta tam oküler paralizisi gelişir (3).

Nöronopatik GH'nda uyarılmış beyin sapı işitsel potansiyellerinde anormal bulgular gözlenmektedir. Bu bulgu, beyin sapı disfonksiyonunu gösterme dışında klinik öneme sahip olmayabilir. Ancak gürültülü ortamda duyma ve duyduğunu anlama konusunda problemler tanımlanmıştır (3).

Nöronopatik GH'nda gözlenen atipik nörolojik özelliklerden en önemlisi, çocukluk çağında karakteristik olan rijidite ve daha yaşlılarda Parkinson benzeri başvuruya neden olan ekstrapiramidal tutulumdur (110). Bu tip Gaucher hastalarındaki Parkinson bulguları demans, görsel halüsinasyonlar ve myoklonus gibi atipik özellikler içerir ve konvansiyonel tedaviye dirençlidir. Tip I GH'nda da



dopaminerjik tedaviye iyi yanıt veren tipik Parkinson hastalığı gözlenmektedir. Sporadik Parkinson hastalığına sahip olan kişilerde GBA mutasyonlarının tesbit edilmesi, Gaucher geni taşıyıcısı olmanın Parkinson hastalığına yakalanma riskini arttırdığına işaret edebilir (111). Tip I GH olan erişkin hastalarda, Parkinson hastalığı dışında vertebral kollapsa sekonder spinal kord ve sinir basısı ile periferik nöropati de artmış sıklıkta izlenmektedir (109). Erişkin tip I GH'nda nörolojik tanıların sorgulandığı bir çalışmada hastaların %36'sının bir nörolojik hastalık tanısı aldığı bulunmuştur (109). Benzer başka bir çalışmada ise hastaların bildirdiği nörolojik semptomlar değerlendirilmiş ve hastaların %73'ünün en az bir nörolojik semptomu olduğu gözlenmiştir (112).

Nöronopatik GH tanısı konulan hastalarda nörooftalmolojik muayene, işitmeye yönelik testler, beyin görüntülemesi (tercihen MRG ile), elektroensefalografi (EEG) ve uyarılmış beyin sapı potansiyelleri ile nöropsikometrik testlerin yapılması önerilmektedir (113).

#### **2.8.6. Hiperimmünoglobulinemi ve Maligniteler**

Gaucher hastalığında plazma hücreleri tarafından aşırı miktarda immünoglobulin üretiminden kaynaklanan hiperimmünoglobulinemi sık karşılaşılan bir bulgudur. Bu sürecin makrofajlarda depolanan glukoserebrozidin immün sistemi kronik olarak uyarmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (114). Yakın dönemdeki çalışmalar ile Gaucher hücrelerinin proinflamatuvar sitokin salgılaması sonucu B hücre serisinin stimülasyonu olabileceği ve hiperimmünoglobulinemi ile klonal ekspansiyona ardından da B hücre malignitelerine yol açabileceği gösterilmiştir (115).

Gaucher hastalığında en sık görülen malignitenin multipl myelom olduğu bilinmektedir. Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar ve kronik lenfositik lösemi de diğer sık görülen maligniteler arasındadır. Gaucher kayıt sistemi verileri ile yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Gaucher hastaları için multipl myelom ile ilgili artmış bir risk olduğu ortaya konmuş, ancak diğer hematolojik maligniteler ve solid tümörlerde benzer bir risk gösterilmemiştir (115).

Gaucher hastalarında boyun, kasık ve aksilla bölgesinde sık olmak üzere lenf nodları tutulmaktadır. Literatürde karında kitle nedeni ile tetkik edilmiş, biyopsi sonucunda Gaucher hücreleri ile infiltre mezenterik lenfadenopati tanısı almış olan

ve tedavi altında izlemde iken progresif mezenterik ve mediastinal lenfadenopatiler geliştiren hastalar bildirilmiştir (116-118).

Gaucher hastalarının doğumdaki yaşam beklentisi, sağlıklı referans popülasyonla karşılaştırıldığında dokuz yıl daha azdır. Splenektomili hastalarda, splenektomi olmayanlara kıyasla yaşam beklentisinin daha da az olduğu görülmüştür. Ölüm nedeni bildirilen vakalar incelendiğinde malignansi, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar en sık nedenler arasında yer almaktadır. Ancak Gaucher hastalarındaki azalmış yaşam beklentisine malignitenin katkısı olmadığı görülmüştür (119).

## **2.9. Tedavi**

Gaucher hastalığı tedavisi 1990'lar öncesi tamamen palyatif amaçlı idi ve palyatif tedaviler içinde splenektomi önemli yer tutmakta idi. Enzim replasman tedavisinin 1990'lı yılların başlarında klinik kullanıma girmesiyle, tip I GH'nda enzim replasman tedavisi standart tedavi olarak kabul edildi. Şu anda tip I ve tip III GH'nda enzim replasman tedavisi önerilmektedir. Tip II GH'nda etkili bir tedavi seçeneği yoktur. Bu bölümde enzim replasman tedavisi, tarihi önemi nedeni ile splenektomi, kemik iliği transplantasyonu, substrat azaltıcı tedavi ve gelecekteki GH tedavisinden bahsedilecektir.

### **2.9.1. Enzim Replasman Tedavisi**

Enzim replasman tedavisinde amaç ekzojen enzim ile glukoserebrozid depolayan makrofajların hedef alınması ve glukoserebrozidin yıkıma uğratılmasıdır. İnsan GBA'sı ile ilk klinik deney 1974'de Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Sağlık Enstitüsünde gerçekleştirilmiştir (120). Bu çalışmada artırılmış, modifiye edilmemiş, plasental kaynaklı GBA'nın tek infüzyonluk intravenöz dozları iki hastaya uygulanmıştır. Elde edilen ilk veriler, hepatik ve plazma glukoserebrozid değerlerinin azaldığını ortaya koymuş ancak takip sonuçları bu veri ile uyumlu bulunmamıştır. Bu sonucun modifiye edilmemiş enzimin makrofajlar yerine yüksek oranda hepatositler tarafından alınmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Teknik ilerlemeler ile takip eden yıllarda enzimi yeterli miktarlarda üretmek ve enzimin makrofajlara hedeflenmesi mümkün olabilmiştir. Seksenli yıllarda başlayan çalışmalar sonunda 1990'ların başlarında plasenta kaynaklı ve makrofaj hedefli GBA

enzimi olan algluseraz (Ceredase®) lisans almıştır. Hiçbir olgu bildirilmemiş olmasına rağmen plasentalardan bulaşabilecek enfeksiyon riski söz konusu olmuş, aynı zamanda kabul edilebilir plasenta sayısının azlığı algluserazın kısıtlılıkları olarak öne çıkmıştır. Rekombinan üretilen imigluseraz (Cerezyme®) ise 1994'de Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1997'de Avrupa Birliğinde tip I GH'nda kullanılmak üzere onay almıştır. İmigluseraz da algluseraza benzer şekilde mannoz rezidüleri açığa çıkararak makrofajların mannoz reseptörlerine bağlanma özelliği ile makrofaj hedefli olarak üretilmiştir. Şu anda GH'ndaki mevcut standart tedavi imigluseraz ile enzim replasman tedavisidir. Enzim replasman tedavisinin, GH'nda hepatosplenomegali, trombositopeni, anemi, kemik krizleri ve diğer kemik tutulumları, yavaşlamış büyüme, gecikmiş puberte, pulmoner tutulum gibi temel belirtileri tamamen ya da kısmen iyileştirdiği ve önlediği gösterilmiştir. Bu tedavi, dünyada binlerce hastanın yaşam kalitesini arttırmış, daha uzun yaşam beklentisi ile dolu ve üretken bir yaşam geçirmelerini sağlamıştır. Ancak enzim replasman tedavisi yüksek maliyetler nedeni ile uzun süre boyunca sadece gelişmiş ülkelerdeki hastalara ulaşabilir olmuş, gelişmekte olan ülkelerde ilerleyen yıllarda kullanıma girebilmiştir. Enzim replasman tedavisinin kişi başı yıllık maliyeti ortalama iki yüz bin Amerikan dolarıdır (121). Gaucher hastalığında enzim replasman tedavisinin maliyet-yarar analizini inceleyen çalışmalarda, tedavinin yıllık maliyetinin kabul edilebilir bir maliyet-yarar sınırını on kat aştığı sonucuna varılmıştır. Ancak nadir hastalıklar için ilaç üretimini teşvik eden yasalar ile GH'nda enzim replasman tedavisi kullanıma girmiştir (122).

Enzim replasman tedavisi intravenöz yol ile uygulanmaktadır. Enzimin farmakokinetiğinin araştırıldığı bir çalışmada, antekübital vene bolus enjeksiyon sonrası enzimin 20. saniyede karaciğer tarafından alındığı gözlenmiştir (123). Karaciğeri hızla dalak izlemekte ve enzim kısa sürede karaciğer ve dalaktaki depo hücrelerine ulaşmaktadır. Dolaşımdaki enzimin yarı ömrü 2.5 dakikadır ve bu nedenle immün sistemin uyarılma riski sınırlıdır (123,124) Ancak enzim karaciğer ve dalaktaki depo hücrelerine ulaştıktan sonra, üç gün ile bir-iki hafta arasında kalabilir. Bu nedenle iki haftada bir verilen tedavinin uygun olduğu düşünülmektedir (124).

Enzim replasman tedavisi ile ilişkili yan etkiler çoğu zaman ciddi değildir. Anafilaktik reaksiyon ender sayıda olguda bildirilmiştir. Hastaların %5'inde kaşıntı,

döküntü, yüzde kızarıklık, anjiyoödem nadiren laringospazm gibi aşırı duyarlılık semptomları bildirilmiştir. İnfüzyon öncesinde antihistaminik ve/veya kortikosteroid uygulanması, infüzyon hızının azaltılması gibi önlemler ile hastaların çoğu tedavilerine devam edebilmektedir. Bu tür reaksiyonlar ile sıklıkla tedavinin ilk yılında karşılaşılmaktadır. Bu nedenle tedavinin ilk yılında infüzyonların tedaviyi yöneten doktorun gözleminde yapılması önerilmektedir. Bir yıl sonunda, tedavinin evde hemşire yardımıyla veya bölgesel sağlık kuruluşunda da yapılabileceği belirtilmektedir (76). Enzim replasman tedavisi alan Gaucher hastalarının %13'ünde çoğunlukla ilk yıl içinde enzime karşı antikor gelişebilmektedir ve bu hastaların da yarısında allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir (5,6). Genel olarak antikor gelişiminin terapötik etkinliği azaltmadığı düşünülmektedir (125,126). Antikor geliştiren hastaların %90'ından fazlasında tedavinin 24-48. aylarında tolerans gelişmektedir (125). Ancak nadir de olsa enzime karşı gelişen antikorların tedavi etkinliğini azalttığını gösteren vaka bildirimleri mevcuttur (127-130).

Çocuk hastalar için hazırlanan tedavi önerilerinde, tip I GH belirti ve bulgularını gösteren tüm çocuklara enzim replasman tedavisi önerilmektedir (76). Erken başlangıçlı hastalıkta klinik gidişin daha ilerleyici olduğu ve uygun dozlarda erken tedavi ile komplikasyonların önlenebileceği bilinmektedir. Özellikle iskelet sistemi immatür iken uygun tedavi ile çocukların zirve kemik kütlelerine ulaşabilecekleri açıktır. Enzim dozuna her hastanın hastalık ciddiyetine göre karar verilmesi gereklidir. Başlangıç dozu olarak iki haftada bir 30-60 U/kg önerilmektedir (76). Yüksek riskli hastalarda (semptomatik hastalık, büyüme geriliği, kemik tutulumu, trombosit sayısının  $<60 \times 10^3 / \text{mm}^3$  olması ve/veya kanama epizodları, hemoglobin değerinin yaşa göre en alt normal değerden 2 gr/dl veya daha fazla farkla az olması) başlangıç dozu iki haftada bir 60 U/kg olmalı, izlem değerlendirmelerine göre ayarlamalar yapılmalıdır (76).

Artan dozlar ile maliyetin belirgin olarak artması, araştırmacıları düşük doz tedavinin etkinliğini araştırmaya yöneltmiştir. Erişkinlerde iki haftada bir 7.5-15 U/kg gibi düşük dozlarda etkinliğin iyi olduğu bildirilmiştir (131,132). Çocuklarda ise idame tedavide iki haftada bir 10-15 U/kg gibi düşük dozlarda hematolojik ve viseral yanıtların iyi olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, 60U/kg'dan daha düşük dozlarda yanıtın yeterli olmadığını öne süren yayınlar da mevcuttur (133-135).

Yakın zamanda Tip I Gaucher hastası erişkinlerde yapılmış bir çalışmada, doz ile cevap ilişkisinin doğru orantılı olduğu, 48-75 U/kg doz aralığında daha düşük dozlara oranla hematolojik ve viseral cevapların daha iyi olduğu görülmüştür (136).

Intravenöz tedavinin kan beyin bariyerini geçmediği bilinmektedir, ancak enzim tedavisine verilen sistemik cevaplar tip III GH'nda da enzim replasman tedavisine başlanmasında büyük motivasyon sağlamıştır (28). Algluseraz (Ceredase®) ilk olarak 1995 yılında tip III GH'nda uygulanmıştır (137). Hastalarda nörolojik hastalığın ilerleyişinin yavaşladığı bildirilmiştir, ancak elde edilen sonuçlar pek ümit verici olmamıştır. Şu anda dünyada pek çok ülkede tip III Gaucher hastaları da imigluseraz (Cerezyme®) ile tedavi edilmektedir. Nörolojik semptomların engellendiğine dair net sonuçlar elde edilmemekle birlikte, yayınlanmış olan gözlemler ve bildirimlerde tip III GH'nda tedavi ile IQ yükselmesi olduğu, ataksi ve distoni gibi bulgularda azalma olduğu, epilepsinin kontrol altına alınabildiği belirtilmiştir (113). Gaucher hastalığı Avrupa çalışma grubu tip III GH'nda tedavi konusunda bir rehber hazırlamış ve endikasyonları belirlemiştir (113). Tip III hastalığa sahip kişilere, kardeşinin nöronopatik GH olduğu kesinleşen Gaucher hastalarına, genotipi L444P/L444P, D409H/D409H veya L444P/D409H olan hastalara tanı konulduktan sonra en kısa zamanda enzim tedavisinin başlanması önerilmektedir. Bu önerilere göre, tedaviye iki haftada bir 120 U/kg dozu ile başlanmalı, eğer nörolojik tutulum ilerlemeye devam ederse dozun 240 U/kg'a yükseltilmesi düşünülmelidir. Eğer doz artışına rağmen, nörolojik tutulum devam eder ise enzim dozu GH'nın sistemik belirtilerini kontrol edebilecek doza indirilmelidir. Nörolojik tutulum bulgusu olmayan ancak tip III GH riski taşıyan tüm hastalar da en az 60 U/kg iki haftada bir dozunda enzim almalıdır (113). Avrupa'da "European Medicines Agency" 2003 yılında imigluseraz (Cerezyme®) endikasyonlarının tip III GH'nı da kapsamına ilişkin olumlu görüş bildirmiş ve bunun ardından ürünün Avrupa Birliği ruhsatı genişletilmiştir. Ülkemizde ise imigluseraz (Cerezyme®) 2004 yılında, tip I ve tip III Gaucher hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır.

### **Enzim Replasman Tedavisinin Klinik Etkinliği**

**Viseral Değişiklikler:** Enzim replasman tedavisi ile karaciğer ve dalak boyutlarında belirgin azalma olmaktadır (4-10). Enzim replasman tedavisinin ilk altı

ay- bir yıllık döneminde karaciğer volümünde %16-22, dalak volümünde ise yaklaşık %30 oranında azalma görülmektedir (4-7). Karaciğer volümlerindeki azalmanın splenektomi olan hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (8). Daha uzun süre izlenen hastalarda karaciğer ve dalak volümlerinde toplam %40-50 oranında azalmalar izlenmektedir (8,9). Uzun süre tedavi alan hastalarda tedavi etkisinin yarısı ilk bir yıl sonunda gözlenmiştir (10). Tüm hastalarda enzim replasman tedavisi ile hepatosplenomegaliye bağlı semptomlar kaybolmaktadır.

**Hematolojik Değişiklikler:** Enzim replasman tedavisi ile sitopenide düzelme üç ile 12 ay içerisinde görülmeye başlanmaktadır. Splenektomize hastalarda, tedavi ile trombosit değerlerindeki düzelmenin splenektomize olmayan hastaya göre daha erken olduğu görülmüştür (8). Hemoglobün değişimlerinde ise iki grup arasında belirgin fark izlenmemiştir (5,8). Hemoglobün konsantrasyonunda fark edilir düzelmeler üç-dört ay içinde görülmeye başlar, hastaların %50'sinde altıncı ayda, çoğu hastada da tedavinin birinci yılında hemoglobün seviyeleri normale gelmektedir (4,8,11,12) Trombosit sayısının hemoglobüne göre tedaviye daha geç yanıt verdiği bilinmektedir (4). Trombosit sayıları, ancak %20-50 hastada ortalama 18-24 ayda normal düzeylere ulaşabilmektedir (8,10-12) Enzim replasman tedavisinin GH'nda görülebilen koagülasyon ve trombosit agregasyon bozukluklarına etkisi de çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Giona ve arkadaşlarının çalışmasında (13) tedavi öncesi düşük olan koagülasyon faktör düzeylerinin ortalama 28 ay sonra normal düzeylere geldiği, trombosit agregasyonunun ise ortalama 23 ay sonunda düzeldiği gözlenmiştir.

**Kemik Tutulumu:** Enzim replasman tedavisine kemik tutulumunun yanıtı kemik iliği tutulumu, kemik mineral dansitesi ve kemik ağrısı/kemik krizi başlıkları altında incelenmektedir. Enzim replasman tedavisine kemiğin cevabı organ volümleri veya hematolojik parametreler ile kıyaslandığında, daha geç ortaya çıkmaktadır. Tedaviye kemik cevabı ile ilgili ilk çalışmalarda, kemik iliği tutulumu incelenmiş ve kemik iliği yanıtı çoğu çalışmada MRG ile değerlendirilmiştir. Rosenthal ve arkadaşlarının (14) 1995 yılındaki ilk çalışmasında enzim replasman tedavisinin altıncı ayından sonra kemik iliğinin lipid kompozisyonunun direkt kimyasal analiz ile artmış olduğu gösterilmiştir. Kemik iliği bulgularındaki değişimin invaziv olmayan incelemeler ile gösterilmesi ise 42. ayda mümkün olmuştur. Aynı çalışmada

kortikal ve trabeküler kemik kütlesinde de artış olduğu gösterilmiştir. İlerleyen yıllarda çeşitli ülkelerden Gaucher kemik hastalığının enzim tedavisine cevabına ilişkin veriler toplanarak yayınlanmış ve kemik iliği cevabının ilk bir yıl içinde gözlenebildiği, ilerleyen yıllarda iyileşmenin devam ettiği ve normal duruma erişmek için tedavi süresinin uzun olması gerektiği sonuçları çıkarılmıştır (15). Kemik iliği hastalığında, yüksek doz enzim replasman tedavisi (ortanca ayda 80 U/kg) ile düşük doza (ortanca 15-30 U/kg) oranla daha iyi cevaplar alınmakla birlikte, iki yıllık tedavi sonunda yüksek doz tedavi alanların bile sadece %33'ünde terapötik hedeflere ulaşılabilirdiği görülmüştür (69). Kemik mineral dansitesinde artış da ilk yıl içinde gözlenmiş ancak kayda değer klinik yanıt ancak 4.5 yıllık tedavi sonunda ulaşılmıştır (15,16). Literatürde enzim tedavisinin kemik mineral dansitesinin üzerine etkisi ile ilgili farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur (17,18). Normal kemik mineral dansitesine ulaşmak için iki haftada bir en az 60 U/kg dozunda enzimin gerekli olduğu gözlenmiştir (19). Enzim replasman tedavisinin olumlu sonuçlarından biri de kemik ağrısı ve kemik krizlerinde iyileşmenin sağlanmasıdır (8,20). Enzim replasman tedavisiyle kemik bulguları olan erişkin hastalarda yaşam kalitesinde belirgin artış olduğu bildirilmektedir (21). Tüm bu olumlu sonuçlara rağmen, erişkinlerde gelişmiş olan fokal hastalığı tedavi etmek geri dönüşümsüz hasarın oluşmuş olması nedeni ile mümkün olmamaktadır (15).

Çocuklarda enzim replasman tedavisine kemik cevaplarının daha hızlı olduğu gözlenmiştir (22). Çocuk hastalarda kemik tutulumunun enzim tedavisine yanıtı, üç ülkenin çalışmaları kullanılarak derlenmiş ve olumlu sonuçlar çıkarılmıştır. Dual enerji X-ışını absorpsiyometresi ile değerlendirilen kemik mineral dansitesindeki artış çocukların yarısından fazlasında gözlenmiştir ve üç çalışmada da iki yıl içinde kemik mineral dansitesinde kayda değer artış olduğu bildirilmiştir. Üç çalışmada da tedavi sırasında kemik krizi bildirilmemiştir (22). Çocuklarda sekiz yıllık enzim replasman tedavisi sonuçlarının bildirildiği çalışmada da kemik mineral dansitesinde artış ve kemik krizi sıklığında azalma olduğu görülmektedir (10). Çocuk hastalarda komplikasyonlardan kaçınmak ve kemik bulgularında iyileşme görebilmek için enzim dozunun iki haftada bir en az 60 U/kg olması gerektiği vurgulanmıştır (23).

**Akciğer Tutulumu:** Enzim replasman tedavisinin Gaucher akciğer hastalığına etkisi net olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde enzim replasman

tedavisi ile solunum fonksiyon testlerinde ve klinik parametrelerde iyileşme sağlanan vakalar mevcuttur (138-140). Ancak tedavi öncesinde akciğer tutulumuna ait klinik bulgusu olmayan ve enzim tedavisi altında ortaya çıkan ciddi pulmoner hipertansiyon nedeni ile kaybedilmiş vakalar da bildirilmiştir (141,142). Benzer şekilde tedavi altında pulmoner hipertansiyon geliştiren başka hastaların da bildirilmesi enzim replasman tedavisinin pulmoner hipertansiyona yol açabileceği düşüncesini tartışmaya açmıştır (107). Enzim tedavisi alan ve almayan hastalarda pulmoner hipertansiyon sıklığı araştırılarak bu soruya cevap aranmış, ancak net bir sonuca varılamamıştır. Bu çalışmada 134 hastadan dokuzunda pulmoner hipertansiyona rastlanmıştır, bu hastaların ikisinde bulgular tedavi öncesi başlamış ve enzim replasman tedavisi ile gerilemiştir. Tedavi öncesi değerlendirmesi olmayan ve enzim tedavisi alan iki hasta akciğer transplantasyonu beklerken kaybedilmiştir. Üç hastada ise tedavi öncesinde pulmoner hipertansiyon tesbit edilmiş, tedavi altında iken TR gradiyentinde artış kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda, tedavi öncesi ve izlemde pulmoner hipertansiyon değerlendirilmesi açısından ekokardiyografinin önemi vurgulanmış, tedavi altında iken pulmoner hipertansiyonda progresyon gösteren hastalarda yaşamı tehdit edecek ek tutulum yok ise tedavinin kesilmesi önerilmiştir (107). Akciğer tutulumuna enzim replasman tedavisinin etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada dört çocuk ve dört erişkin vaka tartışılmıştır. Tüm çocuklarda enzim replasman tedavisi ile akciğer kompliansında artış gözlenmiş ancak sadece bir vakada radyolojik düzelme görülmüştür. Hastaların tümünde akciğer tutulumunun klinik bulgularında iyileşme gözlenmiş ve hastalar kendilerini daha iyi hissettiklerini bildirmişlerdir (143). Erişkin tip I Gaucher hastaları ile yapılmış başka bir çalışmada, enzim tedavisi almayan hastalarda sağ ventrikül sistolik basıncı yüksekliğinin tedavi alan hastalara oranla daha fazla olduğu görülmüştür. Ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda ise enzim tedavisi ve vazodilatör/antikoagülan tedaviler ile sağ ventrikül sistolik basınçlarında belirgin azalma kaydedilmiştir (106).

**Büyüme ve Puberte:** Gaucher hastası çocuklarda, ilk bir-iki yılda büyüme hızının normal olduğu ancak sonradan azaldığı bilinmektedir (2). Tedavi öncesi değerlendirmelerde hastaların büyük çoğunluğunda büyüme geriliği olduğu tesbit edilmiştir (2,25). Yapılan çalışmalarda enzim replasman tedavisinin lineer büyümeyi



normale getirdiği gösterilmiştir (2,25). Gaucher hastası 884 çocukta enzim replasman tedavisinin sekiz yıl sonundaki sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, tedavi öncesinde hastaların %42'sinin beş persentilin altında olduğu görülmüştür. Tedavi öncesinde ortalama boy z skoru -1.4 iken, sekizinci yılda 0.3 'e yükselmiştir (10). Gaucher hastalığında tedaviden bağımsız olarak pubertede kompensatuvar bir büyüme olduğu gösterilmiştir (25). Diğer kronik hastalıklardan farklı olarak Gaucher hastası çocukların bu kompensatuvar büyüme ile beklenen boy potansiyeline ulaştıkları bildirilmektedir (25,144). Bu nedenle büyüme geriliğinin tedavi endikasyonu olup olmadığı tartışılmaktadır (144). Ciddi hastalıkta daha belirgin olmak üzere gecikmiş pubertenin de prevalansı yüksektir (25). Enzim replasman tedavisi puberteden önce başladığında normal zamanda puberteye girildiği gözlenmektedir (25). Gaucher hastası 53 kadın ile yapılmış bir çalışmada, hastaların %66'sında gecikmiş puberte olmakla birlikte, menarş başlangıcının normal olduğu ve infertilitenin görülmediği bildirilmiştir (145).

**Biyokimyasal Belirteçler ve Hiperimmünoglobulinemi:** Gaucher hastalığında biyokimyasal izlem amacı ile en sık kullanılan belirteçler kitotriyosidaz, ACE ve ASF'dir. Bu üç belirtecin de enzim replasman tedavisi sırasında düşüş gösterdiği bildirilmiştir (146-148). Her üç belirtecin, enzim replasman tedavisi alan pediatrik hasta grubunda karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği bir çalışmada kitotriyosidazın düşüş eğiliminin en fazla olduğu, ACE'nin kitotriyosidaz ile benzerlik gösterdiği, ASF'nin ise değişkenlik gösterdiği ve bilgi vermekten uzak olduğu sonucuna varılmıştır. Kitotriyosidazın tedavi etkinliğinin direkt bir belirteci olmadığı ancak hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek amacı ile kullanılabileceği önerilmektedir (148). Makrofaj inflamatuvar protein 1 $\beta$  düzeylerinin de enzim replasman tedavisi ile belirgin olarak azaldığı, yüksek doz tedavi ile MIP-1 $\beta$  ve kitotriyosidazın düşüşünün daha belirgin olduğu, tedavinin ilerleyen dönemlerindeki düşüşün ise enzim dozu ile ilişkili olmadığı görülmüştür (74).

Enzim replasman tedavisi ile immünoglobulin seviyelerinde de azalmalar olduğu bildirilmektedir (149-151). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda her üç immünoglobulin (Ig) izotipinde düşüş olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, sadece IgM'de düşüşün olduğu, IgA ve IgG'nin sabit kaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (149,151). Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada ise, enzim replasman

tedavisi ile IgA ve IgM'nin normal düzeylere indiği, IgG'de ise düşüşün olmadığı gözlenmiştir (150).

**Tip 3 Gaucher Hastalığında Enzim Replasman Tedavisi Etkinliği:** Tip III GH'nda uygulanan enzim replasman tedavisi ile viseral, hematolojik bulgular ve kemik hastalığı ile ilgili iyi sonuçlar alınmaktadır (26). Ancak enzim replasman tedavisinin var olan nörolojik bulgular ve bu bulguların ilerleyişı ile ilgili etkileri çok açık değildir. İntravenöz verilen enzim tedavisinin kan beyin bariyerini geçemediği bilinmektedir. Ancak perivasküler alanda depolanan Gaucher hücrelerinin de nörolojik bulgularda rol oynadığı düşünölmektedir. Enzimin, kan beyin bariyeri dışında depolanan Gaucher hücrelerine ulaşarak nörolojik bulgularda iyileşmeyi sağladığı düşünölmektedir (27). Enzim replasman tedavisinin var olan nörolojik bulgulara pozitif etkilerinin olduğu ve hastalığın ilerlemesini durdurduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi etkisinin olmadığını ve ilerleyişı engelleyemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Erikson ve arkadaşları (27), sekiz tip III Gaucher hastasının on yıllık tedaviye cevapları değerlendirdikleri çalışmada, nörolojik deteriorasyonun yavaşlatılabildiği, ancak tamamen durdurulamadığı sonucuna varmışlardır. Bu hastalar içerisinde tedavi öncesinde epilepsisi olan iki hastanın hastalıklarının ilerlediği, iki hastanın tedavi sırasında epilepsi geliştirdiği, iki hastada ise tedavi ile tremor ve atakside iyileşme olduğu görölmüştür. Tedavi öncesi ile sonrası psikometrik değerlendirme ile karşılaştırıldığında ise beş hastada skorlarda artış, üç hastada ise azalma gözlenmiştir. Tüm hastaların yaşam kalitesi belirgin artmış, viseral ve hematolojik parametreleri düzelmiştir. İki yıllık enzim replasman tedavisi sonunda değerlendirilen beş hastalık başka bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Okulomotor apraksisi olan iki hastanın birisinde tedavi sonunda tam düzelme olurken diğerinde kötüleşme kaydedilmiştir. Tedavi sonunda IQ test sonuçları değerlendirildiğinde ise verbal skorlarda iyileşme olduğu saptanmıştır (28). Ancak tedavi almakta olan hastalarda da halen kognitif anormallikler mevcuttur. Bu anormalliklerin genotip, hastalığın sistemik yaygınlığı, tedavi dozu, başlangıç yaşı ve tedavi süresi ile ilişkisi gösterilememiştir (29).

### **Enzim Replasman Tedavisinin Hedefleri**

Gaucher hastalığı tedavisi konusunda klinik deneyime sahip uzmanların katıldığı uluslararası bir panelde terapötik hedefler ile ilgili görüş birliğine

varılmıştır. Organ tutulumları ve yaşam kalitesi ile ilgili her bir alan için spesifik hedefler ve bu hedeflere ulaşmak için öngörülen tahmini zaman çizelgeleri belirlenmiştir (152). Bu terapötik hedefler Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.2.** Enzim replasman tedavisinde terapötik hedefler (152)

	<b>Zaman çizelgesi</b>
<b>HEMATOLOJİ</b>	
Hemoglobin düzeyini erkekler için 12 gr/dl ve üzerine, kadınlar için 11gr/dl ve üzerine, çocuklar için 11 gr/dl ve üzerine çıkarmak	1-2 yıl
Trombosit sayısı tedavi öncesi $60-120 \times 10^3/\text{mm}^3$ arasında veya üzerinde ise $120 \times 10^3/\text{mm}^3$ üzerine çıkarmak ve stabil tutmak, $60 \times 10^3/\text{mm}^3$ altında ise bu değerin iki katından fazlasına yükseltmek, splenektomi yapılmış vakalarda normal trombosit sayısına ulaşmak	1.yıl
<b>VİSERAL</b>	
Karaciğer hacminin azaltılması	
%20- %30 oranında	1-2 yıl
%30- %40 oranında	3-5 yıl
Dalak hacminin azaltılması	
%30- %50 oranında	1. yıl
%50- %60 oranında	2-5 yıl
<b>KEMİKLER</b>	
Kemik ağrılarının azaltılması ya da ortadan kaldırılması	1-2 yıl
Kemik krizlerinin engellenmesi	1-2 yıl
Osteonekroz ve subkondral eklem destrüksiyonunun engellenmesi	1-2 yıl
Çocuklarda zirve kemik kütlelerine ulaşılması	2.yıl
Erişkinlerde kemik mineral dansitesinin artırılması	3-5 yıl
<b>PEDİATRİK</b>	
Büyümenin normale dönmesi	3.yıl
Pubertenin zamanında başlaması	3.yıl
<b>DİĞER</b>	
Pulmoner hastalık gelişiminin önlenmesi ve splenektomiden kaçınılması	
Pulmoner hastalığın hızla kötüleşmesinin engellenmesi	
Hepatopulmoner sendromun ve oksijen ihtiyacının tersine çevrilmesi	1.yıl
Pulmoner hipertansiyonun iyileştirilmesi	
Fonksiyonel sağlık ve iyilik halinin sağlanması	
Plazma kitotriyosidaz aktivitesinin %15’ten fazla azaltılması	

### 2.9.2. Splenektomi

Enzim replasman tedavisinin kullanıma girmesinden önce masif organomegali ve hipersplenizm bulguları nedeni ile splenektomi yapılmaktaydı ve hematolojik iyileşme sağlanmaktaydı. Ancak yıllar içinde splenektomi sonrasında glikolipid depolanmasının karaciğer ve kemik iliği gibi farklı bölgelere yönelmesi splenektomiyi tartışılır hale getirmiştir. Splenektomi ile şiddetli kemik hastalığının ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (97,153). Splenektomili hastalarda portal ve pulmoner hipertansiyon riskinin artmış olduğu da düşünülmektedir (81,106). Parsiyel splenektomi bir dönem tartışılmıştır ancak dalağın tekrar büyümesi ve cerrahi komplikasyonlar nedeni ile kullanımından vazgeçilmiştir. Enzim replasman tedavisinin kullanıma girmesi sonrasında splenektomiden kaçınılması gerektiği bildirilmektedir (154). Ancak ciddi fibrozis gibi nadir durumlarda ve enzim replasman tedavisi sonucunda dalak boyutunun küçülmediği ve persistan hipersplenizmin devam ettiği durumlarda splenektomi gerekli olabilmektedir. Nöronopatik GH'nda da, splenektomi sonrasında nörolojik bulgular ve kemik bulgularında kötüleşme olduğunu ve enzim replasman tedavisine yanıtın azalmış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (113).

### 2.9.3. Kemik İliği Transplantasyonu

Nöronopatik GH'nda kemik iliği transplantasyonu 11 hastada yapılmıştır. Bir vaka dışında, hiçbir hastada kötüleşme olmamış, bir hastada da nörolojik ve nöroradyolojik anormalliklerin geriye döndüğü gözlenmiştir. Bu kanıt, kemik iliği transplantasyonunun nöronopatik GH tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, tedavi ile ilişkili mortalite ve morbidite nedeni ile şu an için GH'nın güncel tedavisinde kemik iliği transplantasyonunun yeri yoktur (113,155).

### 2.9.4. Substrat Azaltıcı Tedavi

Substrat azaltıcı tedavide amaç, GH'nda biriken sfingolipidlerin oluşumunu engellemektir. Miglustat (Zavesca®), glukozilseramid sentaz enzimini inhibe ederek glukozilseramid oluşumunu azaltmakta ve şu anda GH tedavisinde kullanılmaktadır (156). Substrat azaltıcı tedavinin en önemli avantajı oral yol ile kullanılabilir olmasıdır. Tedavinin etkinliğine ilişkin çeşitli çalışmalar mevcuttur ve hematolojik parametrelerde düzelmeye, karaciğer ve dalak volümlerinde azalma ile

yaşam kalitesinde artış olduğu gösterilmiştir (157,158). Miglustat molekülünün dağılım hacminin geniş olması ekstrasvasküler dokulara ulaşımı kolaylaştırmaktadır. Hayvan çalışmaları kemik gibi derin dokulara ulaşılabilirliği göstermiştir (159). Miglustatin kemik tutulumuna olumlu etkileri olduğu bilinmektedir ve bu olumlu etki osteoklastogenezin inhibisyonu ve kemiğe ulaşılabilirliğin iyi olması ile açıklanmaktadır. Erişinlerde splenektomi ve osteoporoz öyküsüne sahip riskli hastalarda bile altı ay gibi kısa bir süre içinde KMD z skorlarında anlamlı artış kaydedilmiş, iki yıllık tedavi sonunda kemik ağrısı olan hasta kalmadığı görülmüştür (160). Tip I GH'nda enzim replasman tedavisi ile kombine substrat azaltıcı tedavinin kullanılmasının ek yarar getirmediği gösterilmiştir (161). Ancak substrat azaltıcı tedavinin kan beyin bariyerine geçebilmesi nedeni ile tip III Gaucher hastalarında enzim replasman tedavisi ile birlikte kullanılması tartışılmaktadır. Tip III GH'nda kombine tedavinin nörolojik bulgular üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren vakalar bildirilmektedir (162,163). Bu konu ile ilgili yapılmış randomize kontrollü 30 hastalık bir çalışmada ise kombine tedavinin nörolojik bulgular üzerine kayda değer bir yararının olmadığı ancak sistemik bulgular üzerine pozitif etkisinin olduğu görülmüştür (164). Teorik olarak uzun dönem glikosfingolipid sentez inhibisyonunun negatif sonuçları olabileceğinden endişe edilmektedir ancak şu ana kadar ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Kilo kaybı, hafif tremor, ishal ve gastrointestinal semptomlar bildirilen yan etkiler arasındadır. Substrat azaltıcı tedavi (miglustat) 2003'de "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almıştır ancak kullanımı şu an için sadece enzim replasman tedavisini tolere edemeyen erişkin tip I Gaucher hastaları ile sınırlıdır. Ülkemizde ise miglustat (Zavesca®) Mart 2008'de enzim replasman tedavisi alamayan hastalar ile hafif-orta hastalık endikasyonlarında kullanılmak için onay almıştır.

### **2.9.5. Gelecekte Gaucher Hastalığı Tedavisi**

Şu anda uygulanmakta olan enzim replasman tedavisi, rekombinan olarak üretilen ve 'Chinese hamster ovary' hücrelerinde eksprese edilen GBA ile yapılmaktadır. Memeli hücrelerindeki glikanlarda mannoz rezidüleri olmaması nedeni ile imigluseraz (Cerezyme®) üretimi için mannoz rezidüleri açığa çıkarmak amacıyla in vitro glikan modifikasyonu gerekli olmaktadır. Bu nedenle de maliyetler artmaktadır. Son yıllarda glikanlarında mannoz rezidülerini kendiliğinden içeren

bitki kaynaklı GBA üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Havuç hücre süspansiyon kültüründen ve transgenik tütün tohumlarından üretilen rekombinan GBA'nın enzimatik olarak aktif olduğu görülmüştür (165,166). Bitki kaynaklı GBA ile ilgili tek doz toksisite çalışmaları tamamlanmış ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Şu anda yürütülmekte olan klinik çalışmaların sonuçlanması ile Gaucher hastalarına maliyeti daha düşük alternatif bir tedavi sunulabilecektir.

Gen tedavisi, eksik genomun sağlıklı genoma değişiminin sağlanmasını amaçlamaktadır ve GH'nda tam iyileşme sağlayacak tedavi biçimi olacaktır. Bu konu ile ilgili yürütülen hayvan deneylerinde sağlıklı genom vektörü olarak virüsler kullanılmış ve ileriye dönük yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır (167,168). Enzim replasman tedavisi ve substrat azaltıcı tedavi ile her dokuda kan-beyin bariyeri gibi engellere bağlı olarak mükemmel sonuçlar alınamamaktadır. Gen tedavisinin avantajı spesifik olarak hedeflenmiş hücelere etkiyle, tüm vücutta enzim seviyelerini yükseltmek olacaktır.

Şaperonlar, hedeflenen enzimin yarı ömrünü, yıkımını engelleyip stabilizasyonunu sağlayarak uzatan kimyasallardır. İmino şekerlerin GBA'nın etki gücünü arttırdığı Sawkar ve arkadaşları (169) tarafından gösterilmiştir. Şaperon tedavisi şu an için tek tedavi yöntemi olarak kullanılma amacından uzaktır ancak kombinasyon tedavisi içinde bir seçenek olabilir.

## **2.10. İzlem**

### **2.10.1. Tip I Gaucher Hastalığında İzlem**

Tip I GH tanısı alan her hasta tedavi altında olsun veya olmasın en az altı ay-bir yıl aralıklar ile değerlendirilmelidir (76). Özellikle çocuklarda lineer büyüme, kilo ve boy persentilleri, midparental boy kayıt altına alınmalıdır. Fizik incelemede karaciğer ve dalak büyüklüğü, kalp ve akciğerler, kemik ve eklem muayenesi ve nörolojik muayeneye önem verilmelidir. N370S mutasyonu taşımayan hastaların sonradan nörolojik bulgularının ortaya çıkması ile tip III GH tanısı aldıkları bilinmektedir (76). Tablo 2.3.'de tip I GH tanısı alan çocuk hastalarda önerilen temel incelemeler, Tablo 2.4.'de ise izlemde önerilen incelemeler özetlenmiştir (76,77).

**Tablo 2.3.** Tip I Gaucher hastalığı tanısı almış çocuklarda önerilen temel incelemeler (76)

<p><b>Kan tetkikleri</b></p> <p><u>Birincil incelemeler</u></p> <p>Hemoglobin</p> <p>Trombosit sayısı</p> <p>Biyokimyasal belirteçler (kitotriyosidaz, ACE, ASF)</p> <p><u>Ek incelemeler</u></p> <p>Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)</p> <p>Alkalen fosfataz</p> <p>Kalsiyum</p> <p>Fosfor</p> <p>Protrombin zamanı</p> <p>Parsiyel trombin zamanı</p> <p>Beyaz küre sayısı</p> <p>Total ve konjuge bilirubin</p> <p>Serum immünoelektroforez</p> <p>Demir ve demir bağlama kapasitesi</p> <p>Vitamin B12</p>
<p><b>Viseral değerlendirme</b></p> <p>Karaciğer volümü incelemesi (MRG veya BT)</p> <p>Dalak volümü incelemesi (MRG veya BT)</p>
<p><b>Kemik değerlendirilmesi</b></p> <p>Düz radyografi</p> <p>DEXA</p> <p>MRG (sajital T1 ağırlıklı omurga incelemesi, koronal T1 ağırlıklı femur incelemesi)</p>
<p><b>Akciğer değerlendirilmesi</b></p> <p>HRCT, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri</p>

**Tablo 2.4.** Tip I Gaucher hastası çocuklarda izlem önerileri (77)

	Tüm hastalar	Tedavi almayan hastalar		Tedavi alan hastalar		
	Tanı anında <sup>¶</sup>	Yılda bir	Bir-iki yılda bir	Üç ayda bir*	Yılda bir*	Doz değişikliği yapıldığında
<b><u>Hematolojik:</u></b>						
Hemoglobin	X	X		X		X
Trombosit sayısı	X	X		X		X
ASF	X	X		X		X
ACE	X	X		X		X
Kitotriyosidaz	X	X		X		X
<b><u>Viseral</u></b>						
Karaciğer volümü	X		X		X	X
Dalak volümü	X		X		X	X
<b><u>Kemik tutulumu</u></b>						
MRG (femur)	X		X		X	X
Radyografi	X		X		X	X
DEXA	X		X		X	X
<b><u>Yaşam kalitesi</u></b>						
Hastanın bildirdiği fonksiyonel sağlık ve iyilik hali	X	X			X	

\* Terapötik hedeflere ulaşılmış ve doz değişikliği gerekmeyen hastalarda izlem 12-24 ay aralıklar ile yapılabilir.

<sup>¶</sup>Tanı anında yapılması gereken diğer tetkikler tablo 2.3.de özetlenmiştir. Bu tetkiklerde anormal bulgular varlığında izlemde kontrolleri yapılmalıdır.

### 2.10.2. Nöronopatik Gaucher Hastalığında İzlem

Avrupa Gaucher çalışma grubu, 1999 yılında toplanarak nöronopatik GH ile ilgili tedavi ve izlem protokollerini yayınlamışlardır (113). Bu öneriler doğrultusunda, GH'nda nörolojik tutulumun varlığında ve risk grubundaki hastalara (Tablo 2.5.) tanı anında ve izlemde yapılması gereken incelemeler Tablo 2.6. ve Tablo 2.7.'de özetlenmiştir.



**Tablo 2.5.** Nöronopatik Gaucher hastalığı açısından risk grubundaki hastalar (113)**Risk grubu hastalar**

Kanıtlanmış nöronopatik tip Gaucher hastalığı olan kardeşe sahip olmak  
 Yüksek riskli genotipler (L444P/L444P, D409H/D409H veya L444P/D409H)  
 Ciddi sistemik Gaucher hastalığı iki yaş altında başlayan hastalar

**Tablo 2.6.** Nöronopatik Gaucher hastalarında ve risk grubu hastalarda tanı anında yapılması önerilen incelemeler (113)**Gaucher hastalığında nörolojik tutulumun ilk değerlendirilmesi****1. Klinik değerlendirme**

- Nöronopatik Gaucher hastalığında deneyimli bir nörolog tarafından nörolojik muayene yapılmalıdır.
- Oftalmolog tarafından göz hareketleri muayenesi yapılmalıdır. (DC elektro-okulografi ile objektif değerlendirme tercih edilmektedir.)
- Ek nörooftalmolojik değerlendirme (direkt oftalmoskopiye içermelidir.)
- Periferik işitmenin değerlendirilmesi (küçük çocuklarda elektroakustik emisyon, daha büyük hastalarda ‘pure tone’ odyometri)

**2. Beyin görüntülemesi**

- MRG tercih edilir, ulaşamadığı durumlarda BT çekilebilir.

**3. Nörofizyolojik çalışmalar**

- EEG
- Uyarılmış beyin sapı potansiyeli

**4. Nöropsikometrik değerlendirme**

- IQ ölçümleri yapılmalıdır. (WISC-III ile değerlendirme önerilir.)

**Tablo 2.7.** Gaucher hastalığında nörolojik tutulumun izlemi (113)

---

**Gaucher hastalığında nörolojik tutulumun izlemi****1. Klinik değerlendirme**

- Nörolojik muayene: ilk yıl üç ayda bir, sonra altı ayda bir
- Göz hareketleri muayenesi: altı ayda bir
- Ek nörooftalmolojik değerlendirme: yılda bir
- Periferik işitme: yılda bir

**2. Beyin görüntülemesi**

- Klinik olarak endikasyon var ise yapılır.

**3. Nörofizyoloji**

- EEG: klinik olarak endikasyon var ise yapılır.
- Uyarılmış beyin sapı potansiyelleri: yılda bir

**4. Nöropsikometrik değerlendirme**

- Yılda bir
-

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesinde tip I ve tip III GH tanısı ile izlenen ve en az altı ay enzim replasman tedavisi almış olan, son değerlendirmede yaşları 2.8-23 yıl arasında değişmekte olan iki erkek, 10 kız toplam 12 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların enzim replasman tedavisi ile karaciğer ve dalak büyüklükleri, hematolojik parametreleri, kemik semptom ve bulguları, biyokimyasal incelemeleri ile semptom ciddiyet skorlarındaki değişimlerin incelenmesi planlanmıştır.

Hastaların 10'una öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile GH düşünülerek kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve Gaucher hücresi görülerek tanı konulmuştu. Dış merkezde tanı alan hastalardan biri karaciğer biyopsi ile diğeri karaciğer biyopsisi ve kemik iliği aspirasyonu ile GH tanısı almıştı. Tüm hastalarda GBA enzim aktivitesi ve GBA gen mutasyonları çalışılarak tanı kesinleştirilmişti. Onbir hasta nörolojik bulguların olmaması nedeni ile tip I Gaucher, bir hasta ise nörolojik yakınma ile başvurduğu için tip III GH olarak tanımlanmıştı.

Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları, anne-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, tanı anındaki fizik inceleme bulguları, hangi inceleme ile tanı aldıkları, GBA gen mutasyonları, GBA enzim aktivitesi, kemik semptomu varlığı ve kemik tutulumu değerlendirmesi, tam kan sayımı ve biyokimyasal çalışmaları, immünoglobulin düzeyleri, splenektomi yapılıp yapılmadığı, yapıldı ise yaşı, enzim replasman tedavisi başlama yaşı, tanı ve tedavi başlanması arasında geçen süre, tedavi başlama dozu ve toplam tedavi süresi, tedavi süresince aksama olup olmadığı kaydedildi. Hastaların tanı aldığı ve tedavi başlandığı dönemdeki ağırlık ve boy değerleri kullanılarak ağırlık ve boy persentilleri hesaplandı, yaş ve cinsiyetlere göre boy ve vücut ağırlığı için hazırlanan çizelgelerden yararlanılarak hastaların ağırlık ve boy z skorları (standart sapma skorları) hesaplandı, puberte evreleri kaydedildi. Hastaların tanıda ve tedavi başlanmadan önceki semptom ciddiyet skorları hesaplandı.

Enzim replasman tedavisi başlanmadan önce karaciğer ve dalak büyüklükleri kaydedildi, boyutları USG ile veya volüm olarak BT ile ölçüldü. Kemik tutulumları

çoğunlukla direkt radyografi ile değerlendirildi, KMD DEXA ile z skoru hesaplanarak ölçüldü. Bir hasta dışında tüm hastalar enzim replasman tedavisi aldıkları süre boyunca üç ayda bir kontrollerle değerlendirildi. Bir hasta ise tedavisini İstanbul'da aldığından yılda bir hastanemizde değerlendirildi. Üç aylık kontrollerde fizik inceleme, antropometrik ve pubertal değerlendirme ile tam kan sayımı yapıldı, yakınmaları açısından detaylı sorgulandı. Tedavinin altıncı ayında ve ardından yılda bir olmak üzere organ volümleri, kemik tutulumu, semptom ciddiyet skoru ve biyokimyasal incelemeleri ile immünoglobulin düzeylerinin değerlendirmeleri yapıldı. Tedavi başlangıcından önce serumu ayrılmış hastalarda tedavi öncesi ve izlemde, diğer hastaların izlemlerinde serum kitotriyosidaz aktivitesi çalışıldı. Hastaların kontrollerde, akciğer tutulumu açısından semptom sorgulaması yapıldı, yılda bir çekilen akciğer grafisi ve izlemlerinde yapılan yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile akciğer tutulumu araştırıldı. Ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon varlığı ve kapak tutulumları araştırıldı.

Tip III Gaucher hastasında ek olarak, EEG, uyarılmış beyin sapı potansiyeli incelemesi ve işitsel değerlendirme yapıldı. Tedavi başlanmadan önce ve tedavinin birinci yılı sonunda nörooftalmolojik muayene ve Denver gelişimsel tarama testi yapıldı.

Hastaların son değerlendirme verileri, tedavisi yeni başlananlarda altı aylık, uzun süredir tedavi almakta olan hastalarda son düzenlenen yıllık değerlendirme sonuçları kullanılarak oluşturuldu.

### **3.2. Tedavi Protokolü**

Enzim replasman tedavisi başlanan hastaların ilk tedavisi hastanemizde yatırılarak, izleyen tedavileri iki haftada bir lokal sağlık kuruluşunda yapıldı. Tedavi protokolü, New York Mount Sinai Hastanesi Gaucher Hastalığı Tedavi Merkezi protokolü örnek alınarak oluşturuldu. Lokal sağlık kuruluşlarındaki ilgili doktora yazılan yönerge ile tedavi uygulaması standardize edildi. Tedavi protokolü örneği Tablo 3.1.'de görülmektedir. Doz belirlemesi hastalığın klinik tipine ve bulguların şiddetine göre yapıldı. Yıllık değerlendirmeler sonucunda tedavi cevabı iyi olmayan hastalarda doz arttırıldı, diğerlerinde ise doz sabit kaldı ya da azaltıldı.

**Tablo 3.1.** Gaucher hastalığında enzim replasman tedavisi protokolü**Örnek tedavi protokolü**

1. Damar yolu açılacak.
2. Cerezyme® bir ampul (400 mg) 10 ml steril su ile sulandırılacak.
3. Sulandırılmış enzim, 100 ml %0.9 serum fizyolojik (SF) veya %5 dekstroz ile tamamlanacak.
4. Hastaya oral antihistaminik verilecek.
5. Serum fizyolojik veya %5 dekstroz 20 ml gönderilecek.
6. Enzimin 20 ml'si 30 dakikada gönderilecek.
7. Onbeş dakika beklenecek, allerjik reaksiyon olmazsa;
8. Hazırlanmış olan enzimin kalan 90 ml'si 1.5 saatte gönderilecek.
9. Enzim verilmesi bitince 20 ml serum fizyolojik veya %5 dekstroz gönderilecek.

**Allerjik reaksiyon gözlenirse,**

1. İnfüzyon kesilecek.
2. Vital bulgular yakın izlenecek.
3. Anafilaksi varlığında; 0.1 ml 1:1000'lik epinefrin intramusküler uygulanacak.
4. Allerjik reaksiyon geliştiren hastaya diğer tedavileri öncesi premedikasyon uygulanacak.

**Premedikasyon**

SAAT	İLAÇ
- 13. SAAT	PREDNİZON 50 mg IV
- 7. SAAT	PREDNİZON 50 mg IV
- 1. SAAT	PREDNİZON 50 mg IV DİFENHİDRAMİN 1 mg/kg RANİTİDİN 4 mg/kg

**3.3. Semptom Ciddiyet Skoru**

Hastaların tanı anında, tedavi öncesinde ve tedavi dönemi altıncı ay kontrolü ve ardından yılda bir olmak üzere izlemlerinde semptom ciddiyet skorları hesaplandı. Semptom ciddiyet skoru (SSI), 1989 yılında tip I GH'nın fenotipik ekspresyonunu objektif olarak değerlendirebilmek için geliştirilmiştir (170). Ardından 1992 yılında skorlama kriterleri değiştirilmiş ve tüm GH tiplerinde kullanılabilirliği mümkün olmuştur (171). Biz çalışmamızda bu modifiye semptom ciddiyet skorunu kullandık.

Tablo 3.2.'de semptom ciddiyet skorunun değerlendirilmesinde kullanılan kriterler ve skorları görülmektedir.

**Tablo 3.2.** Gaucher hastaları için semptom ciddiyeti skorlama indeksi (171)

Sitopeni	Splenektomi yapılmamış	1
	Splenektomi yapılmış;	
	Lökopeni	1
	Anemi	1
	Trombositopeni	1
Splenomegali*	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Masif	3
Splenektomi		3
Hepatomegali*	Yok	0
	Hafif	1
	Orta	2
	Masif	3
Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, LDH, $\gamma$ -GT) <sup>¶</sup>	Normal	0
	Kısmen anormal	1
Karaciğer hastalığının klinik bulguları	Yok	0
	Var	4
SSS <sup>¶</sup> tutulumu	Yok	0
	Var	20
Diğer organ tutulumları	Yok	0
	Var	4
<b><u>Kemik bulguları için her kategoriden bir madde seçilecek</u></b>		
Objektif	Belirti veya bulgu yok	0
	Radyografi bulgusu var	1
Subjektif	Ağrı yok	0
	Hafif / aralıklı ağrı var	2
	Kronik ağrı var (kırık ile ilişkisiz)	3
Kırıklar	Yok	0
	Post-travmatik kırık var	1
	Aseptik nekroz veya patolojik kırık var	5

\* Organomegali; organ alt ucu umbilikus üstünde ise hafif, umbilikus ile pelvis girişi arasında ise orta, pelvis girişini geçiyorsa masif olarak tanımlanır.

<sup>¶</sup>AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, ALP: alkalin fosfataz, LDH: laktik dehidrogenaz,  $\gamma$ -GT: gama glutamil transferaz, SSS: santral sinir sistemi

### 3.4. Glukoserebrosidaz Enzim Aktivitesi

Glukoserebrosidaz enzim aktivitesi tayini, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında, substrat olarak 4-metilumbeliferil  $\beta$ -glukozid kullanılarak yapıldı. Sentetik substrat 4-metilumbeliferil  $\beta$ -glukozid varlığında, GBA enzimi sodyum taurokolatla uyarıldı. Substrata bağlı 4-metilumbeliferil, 4-metilumbeliferon (4-MU) şeklinde substrattan koparıldı. Açığa çıkan floresan 4-MU, 365 nm eksitasyon ve 448 nm emisyon dalga boylarında spektrofloremetrede okundu. Sonuçlar nmol/mg pr/saat olarak ifade edildi (172). Normal değerler 5 -13 nmol/mg pr/saat olarak kabul edildi.

### 3.5. Glukoserebrosidaz Geni Mutasyon Analizi

Tüm hastaların GBA gen mutasyonları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı. DNA izolasyonu, periferal lökosit hücrelerinden amonyum asetat tuz çöktürme yöntemi kullanılarak yapıldı (173). Mutasyon analizi için reverz hibridizasyon tekniği temeline dayanan “Vienna Lab Gaucher Strip A assay” kiti kullanıldı. Bu inceleme ile iki rekombinant allel (RecNci-I, RecTL) ve sekiz mutasyon (84GG, IVS2+1, N370S, V394L, D409H, L444P, R463C, R496H) tesbit edilebilmektedir. Bu mutasyonların gösterilemediği iki hastada ve diğer allelinde sıklıkla görülen mutasyonların saptanamadığı hastalarda DNA dizi analizi yapıldı ve D399N ve S366T mutasyonları ile yeni tanımlanan L296V homozigot mutasyonu gösterildi.

### 3.6. Tam kan sayımı

Hastaların tanı anında, tedavi öncesinde ve tedavi döneminde üç ay ara ile yapılan kontrollerindeki tam kan sayımı değerleri kaydedildi. Tedaviye hematolojik yanıt hemoglobin ve trombosit sayısı üzerinden değerlendirildi. Hemoglobin için normal değerler kadınlar için 12-15 gr/dl, erkekler için 14-18 gr/dl, çocuklar için 10.5-14.2 gr/dl kabul edildi. Trombosit değerleri  $130 \times 10^3/\text{mm}^3$  altında ise trombositopeni, beyaz küre değerleri ise  $4500/\text{mm}^3$  altında ise lökopeni olarak tanımlandı (171).

### 3.7. Biyokimyasal İncelemeler

Hastaların tanı anında, tedavi öncesinde ve tedavi dönemi altıncı ay kontrolü ve ardından yılda bir olmak üzere izlemlerinde biyokimyasal değerlendirmeleri

yapıldı. Aspartat aminotransferaz (AST) (normal: < 40 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) (normal < 40 U/L),  $\gamma$ - glutamil transferaz (GGT) (5-40 U/L), ASF (normal: < 6.5 U/L), ACE (normal: 8-52 U/L) düzeyleri rutin biyokimyasal yöntemler ile çalışıldı. (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany ve Trinity Biotech, USA)

Tedavi başlangıcından önce serumu ayrılmış hastalarda tedavi öncesi ve izlemede, diğer hastaların ise izlemlerinde serum kitotriyosidaz aktivitesi çalışıldı. Serum kitotriyosidaz aktivitesi (normal değerler: 2-90 nmol/ml/saat), substrat olarak 4-MU kitotriyoz kullanılarak mikropleyt florimetrik metodla Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Anabilim Dalı Metabolizma Laboratuvarında ölçüldü (174).

Serum immünoglobulin düzeyleri nefelometrik yöntem ile çalışıldı. Değerler, yaşa göre normal değerler ile karşılaştırıldı ve yüksek olan değerler, en yüksek referans değere oranlanarak ifade edildi.

### **3.8. Organ Büyüklüklerinin Değerlendirilmesi**

Hastaların tanı anında, tedavi öncesinde ve tedavi dönemi izlemlerinde karaciğer ve dalak büyüklükleri fizik incelemede midklaviküler hatta kosta kenarını geçtiği uzunluk olarak kaydedildi. Objektif değerlendirme ise kontrastsız çekilen BT ile organ volümleri ölçümü yapılarak veya USG ile organ longitudinal uzunlukları ölçülerek yapıldı. Karaciğer için 'normalin katı' ölçülen volüm(cm<sup>3</sup>)/ ağırlık(kg) X 25, dalak için 'normalin katı' ise ölçülen volüm(cm<sup>3</sup>)/ ağırlık(kg) X 2 formülleri kullanılarak hesaplandı (75). Hepatomegali, ölçülen karaciğer volümü normalin 2.5 katından fazla ise ciddi, 1.25 ile 2.5 kat arasında ise orta, 1.25 kattan daha az ise hafif olarak sınıflandı. Splenomegali, ölçülen dalak volümü normalin 15 katından fazla ise ciddi, beş kat ile 15 kat arasında ise orta, beş kattan daha az ise hafif olarak sınıflandı.

### **3.9. Kemik Tutulumunun Değerlendirilmesi**

Hastaların tanı anında, tedavi öncesinde ve tedavi dönemi altıncı ay kontrolü ile ardından yılda bir olmak üzere izlemlerinde kemik tutulumu değerlendirmesi yapıldı. Her kontrolde hastalar kemik ağrısı ve kemik krizi varlığı, ortopedik kontrol sonuçları, varsa geçirdikleri ameliyatlardan açısından sorgulandı. Kemik tutulum değerlendirme kısıtlı sayıda hastada kemik iliği MRG incelemesi ile, çoğu hastada ise direkt radyografi ile yapıldı. Direkt radyografi bulguları; tabulasyon bozukluğu,



osteopeni, Erlenmeyer deformitesi, aseptik nekroz (osteonekroz), patolojik kırık, litik lezyon varlığı açısından değerlendirildi. Kemik mineral dansitesi ölçümü DEXA (Hologic QDR 4500, Lunar 301518 General Electric) ile lumbal 1-4. vertebralardan yapıldı ve z skorları kaydedildi. Tip III GH olan hastada ise kemik mineral içeriği (KMİ) ve KMD değerleri karşılaştırıldı. KMİ ‘gram’ olarak, KMD ise KMİ değerinin ölçüm alanına bölünmesi ile ‘gr/cm<sup>2</sup>’ olarak elde edildi. Bu inceleme çoğu hastada tedavi öncesi ve takip eden kontrollerde yapılabilirken, bazı hastalarda sadece kontrollerde yapıldı.

### **3.10. Akciğer-Kalp Tutulumunun Değerlendirilmesi:**

Hastaların tanı anında, tedavi öncesinde ve tedavi dönemi altıncı ay kontrolü ve ardından yılda bir olmak üzere izlemlerinde akciğer tutulumu açısından semptom sorgulaması ve akciğer grafisi kontrolleri yapıldı. İzlemlerde yapılan HRCT ile akciğer tutulumu olup olmadığı detaylı olarak incelendi, ayrıca ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon ve kapak tutulumları araştırıldı.

### **3.11. Büyüme ve Puberte Durumunun Değerlendirilmesi**

Hastaların tanı anında, tedavi öncesinde ve tedavi döneminde üç ay ara ile yapılan kontrollerinde boy ve ağırlık ölçümleri yapıldı, puberte evreleri değerlendirildi. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık tablolarından yararlanılarak boy ve ağırlık persentilleri kaydedildi. Tanıda, tedavi öncesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde, yaş ve cinsiyetlere göre boy ve vücut ağırlığı için hazırlanan çizelgelerden yararlanılarak 24 aydan büyük hastaların z skorları (standart sapma skorları) hesaplandı (175). Tedavi süreci içinde veya son değerlendirmede erişkin olan hastaların ağırlık ve boy z skorları 240.5 ay değerleri kullanılarak hesaplandı. Hastaların puberte evreleri Tanner-Marshall yöntemine göre değerlendirildi (176,177). Yaşları uygun olan hastaların mensturasyon yaşı ve düzenli mensturasyon görüp görmedikleri kaydedildi.

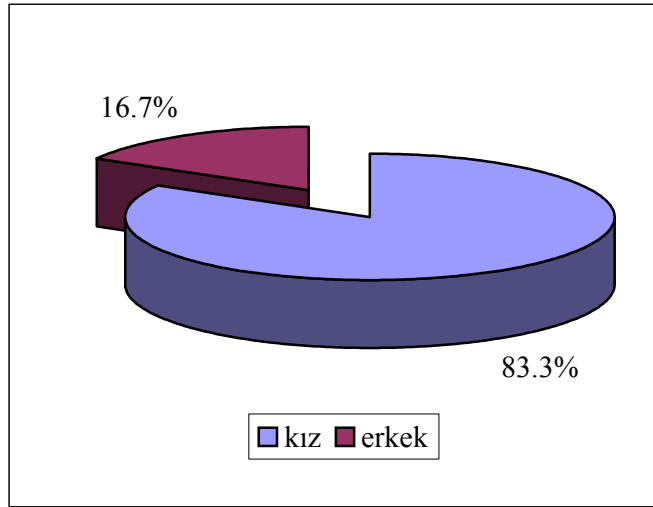
### **3.12. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analizler bilgisayar yardımı ile ‘SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows sürüm 15.0’ kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç ‘ortalama ± standart sapma’ ve ortanca olarak verilirken, nominal değerler ‘%’ olarak ifade edildi. Tedavi öncesinde ve son kontrolde değişkenlerin arasında fark

olup olmadığı ‘Paired Sample T-test’ ve ‘Wilcoxon Signed Rank Test’ ile splenektomi geçiren ve geçirmeyen iki grup arasında fark olup olmadığı ise ‘Mann-Whitney U Test’ ile değerlendirildi, p değeri  $< 0.05$  ise anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmada yer alan hastalar, 1992-2007 yılları arasında hastanemize başvurmuştu. Toplam 12 hastanın 10'u kız (%83.3), ikisi (%16.7) erkek olup, kız/erkek oranı 5/1 idi (Şekil 4.1.). Hastaların tanı aldıkları andaki yaşları 1-10 yaş arasında (ortalama  $4.5 \pm 3.1$  yıl, ortanca 3.7 yıl) değişiyordu. Hastalarımızın %66.6'sı beş yaş altında tanı almıştı.



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.

Hastaların tanı alması ile enzim replasman tedavisi başlanması arasında geçen süre ortalama  $4.2 \pm 4.4$  yıl (sınırlar: 0.16-15 yıl, ortanca 3 yıl) idi. Hastalara enzim replasman tedavisinin başlandığı andaki yaşları 1.8-22 yıl (ortalama  $8.8 \pm 6.4$  yıl, ortanca 6.9 yıl) arasında değişiyordu. Ortalama tedavi süresi  $36.5 \pm 26.8$  ay (sınırlar: 6-102 ay, ortanca 39 ay) idi. Hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontroldeki yaşları ise 2.8-23 yıl (ortalama  $11.9 \pm 6.4$ , ortanca 11.8 yıl) arasında değişmekteydi.

Hastaların ikisinde (%16) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu. Çalışmamızda iki kardeş yer almakta iken iki hastada da GH olan kardeş öyküsü vardı ve biri bu nedenle kaybedilmişti.

Hastaların geldikleri bölgelere göre ayrımı yapıldığında, ikisinin (%16.7) Marmara, ikisinin (%16.7) Akdeniz, üçünün (%25) İç Anadolu, birinin (%8.3) Doğu

Anadolu, üçünün (%25) Güneydoğu Anadolu, bir hastanın (%8.3) ise Ege Bölgesi'nden olduğu görüldü.

Hastaların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde, altısının (%50) karın şişliği, ikisinin (%16.7) solukluk, bir hastanın (%8.3) karın ağrısı, bir hastanın (%8.3) eklem ağrısı ve çabuk yorulma, bir hastanın (%8.3) gözlerde titreme nedeni ile başvurduğu görüldü. Bir hasta (%8.3) ise kardeşinde GH olması nedeni ile yapılan incelemeler sonucu yakınması yok iken tanı almıştı. Hastaların başvuru yakınmaları ve temel özellikleri Tablo 4.1.'de görülmektedir.

**Tablo 4.1.** Hastaların cinsiyetleri, başvuru yaşı ve yakınmaları, glukoserebrosidaz gen mutasyonu ve glukoserebrosidaz enzim aktiviteleri.

Hasta no	Cinsiyet	Başvuru yaşı (yıl)	Başvuru yakınması	GBA gen mutasyonu	GBA enzim aktivitesi*	Klinik sınıflama
I.	K	8.4	Karın şişliği	S366T/S366T	0	Tip I
II.	K	10.0	Karın ağrısı	N370S/?	1.7	Tip I
III.	K	8.6	Karın şişliği	N370S/?	2.7	Tip I
IV.	K	4.1	Solukluk	N370S/?	1.1	Tip I
V.	K	1.0	Kardeş öyküsü	N370S/?	1.06	Tip I
VI.	E	3.4	Solukluk	N370S/D399N	0	Tip I
VII.	E	1.75	Gözlerde titreme	D409H/D409H	1.0	Tip III
VIII.	K	7.0	Karın şişliği	R463C/?	0	Tip I
IX.	K	3.0	Karın şişliği	L296V/L296V	0.4	Tip I
X.	K	2.0	Karın şişliği	L444P/L444P	1.5	Tip I
XI.	K	4.0	Eklem ağrısı	N370S/?	0	Tip I/Tip III
XII.	K	1.58	Karın şişliği	L444P/?	0.9	Tip I/Tip III

\* nmol/mg pr/saat

Hastaların başvuru anındaki fizik incelemesinde 12 hastanın tümünde hepatosplenomegali olduğu görüldü. Karaciğer orta klavikular hatta kosta altında ortalama  $4.4 \pm 2.5$  cm (sınırlar; 2-10 cm), dalak ise orta klavikular hatta kosta altında ortalama  $11.7 \pm 6.1$  cm (sınırlar; 3-20 cm) ele gelmekte idi. Tanı anındaki antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde, beş hastanın (%41.7) vücut ağırlığı ve boyu üç persentilin altında idi. Tüm hastaların puberte evresi Tanner evre I idi.

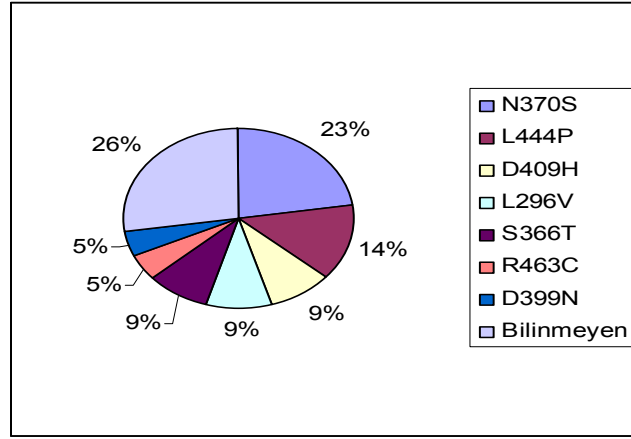
Hastaların tanı anındaki fizik inceleme bulguları, vücut ağırlık ve boy persentilleri Tablo 4.2.'de görülmektedir. Bir hasta dışında hastaların nörolojik muayenelerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Gözlerde titreme yakınması ile başvuran hastada okulomotor apraksi saptandı.

**Tablo 4.2.** Hastaların tanı anındaki fizik inceleme bulguları, vücut ağırlığı ve boy persentilleri.

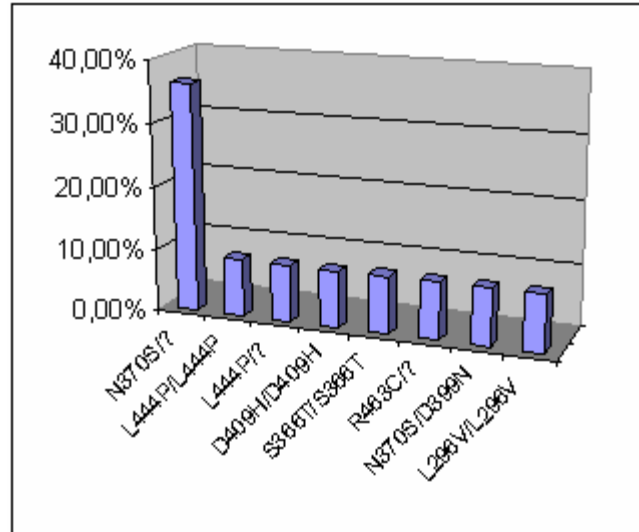
Tanı anındaki özellikler	Hasta (n=12) (%)
Hepatomegali	12 (100)
Splenomegali	12(100)
Ağırlık persentilleri	
< 3 persentil	5(41.7)
3-97 persentil	7(58.3)
> 97 persentil	-
Boy persentilleri	
< 3 persentil	5(41.7)
3-97 persentil	6(50)
> 97 persentil	1(8.3)

Tanı anında ağırlık z skorları hesaplanan dokuz hastanın ortalama ağırlık z skoru  $-0.91 \pm 1.29$  (sınırlar:  $-2.71 - 0.73$ , ortanca  $-0.34$ ) idi. Boy z skorları ortalaması ise  $-1.56 \pm 1.74$  (sınırlar:  $-4.4 - 0.5$ , ortanca  $-0.75$ ) bulundu.

Hastalarda GBA geninin mutasyon analizi sonucunda, kardeş hastalar tek olarak değerlendirildiğinde en sık gösterilen mutasyonlar N370S (%23) ve L444P (%14) olmuştur (Şekil 4.2). Ayrıca birer hastada D409H, S366T ve L296V homozigot olarak saptanmıştır. Diğer gösterilebilen mutasyonlar R463C ve D399N'dir. Beş hastanın en az bir allelinde N370S mutasyonu taşıdığı görülmüştür. Altı hastanın ikinci allelindeki mutasyon gösterilememiştir. En sık görülen genotipin N370S/? (%36.3) olduğu görülmüştür. Hastaların genotip analiz sonuçları Şekil 4.3.'de görülmektedir.



**Şekil 4.2.** Hastaların glukoserebrosidaz gen mutasyonlarının allel sıklığı



**Şekil 4.3.** Hastaların genotip analizi sonuçları.

Hastaların, belirti ve bulgularına göre klinik sınıflamaları yapıldığında bir hastanın tip III Gaucher hastası, diğer 11 hastanın da tip I Gaucher hastası olduğu görüldü. Ancak bir hastanın L444P homozigot olması, bir diğerinin bir allelinde L444P taşıyıp diğer allelindeki mutasyonunun bilinmemesi ve her ikisinin de yaşlarının küçük olması nedeni ile bu hastaların şu anda tip I GH kliniği göstermekle birlikte daha sonra nörolojik bulgular ortaya çıkarak tip III GH tanısı alma olasılıklarının olduğu düşünüldü.

Tanının 10 hastada (%83.3) kemik iliği aspirasyonu incelemesi ile dış merkezde tanı alan iki hastanın biri (%8.3) karaciğer biyopsisi, diğeri (%8.3)

karaciğer biyopsisi ve kemik iliği aspirasyonu incelemesi ile tanı almıştı. Ardından tüm hastalarda çalışılan GBA enzim aktiviteleri, 0-2.7 nmol/mg pr/saat (ortalama  $0.86 \pm 0.84$ , ortanca 0.95) arasında değişmekte idi. Hastaların GBA enzim aktiviteleri Tablo 4.1.'de görülmektedir.

Tanı anında, hastaların kemik ile ilgili semptom sorgulaması sonucunda üç hastanın (%25) kemik ağrısı yakınması olduğu görüldü. Yedi hastada (%75) tanı anında kemik tutulumu saptandı, iki hasta ise kemik tutulumu açısından değerlendirilmemişti. Kemik tutulumuna yönelik değerlendirme sonucunda ise iki hastada (%16.7) osteopeni, dört hastada Erlenmeyer flask deformitesi (%33.3), bir hastada ise (%8.3) litik lezyonlar görüldü. Kemik mineral dansitesi tanı anında sadece bir hastada değerlendirilmişti ve z skoru - 1.94 idi. Hastaların tanı anındaki kemik semptom ve bulguları Tablo 4.3.'de görülmektedir.

Hastalar ek hastalık varlığı açısından değerlendirildiğinde, bir hastanın (%8.3) daha önceden Ailevi Akdeniz Ateşi tanısıyla izlendiği, bir diğer hastaya (%8.3) ise GH ile eş zamanlı olarak dermatomiyozit tanısı konmuş olduğu görüldü.

Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde 10 hastanın (%83.3) anemik olduğu görüldü. Hemoglobin düzeyi ortalama  $9.1 \pm 2.02$  g/dl (sınırlar; 4.2-11.4 gr/dl) idi. Beş yaş altında tanı alan hastaların hemoglobin düzeylerinin ortalaması  $8.7 \pm 2.1$  iken, beş yaşın üzerinde tanı alan hastaların hemoglobin ortalamasının  $9.8 \pm 1.7$  olduğu görüldü. Trombosit sayısı çalışılan on hastanın ortalama trombosit sayıları ise  $137\,800 \pm 80\,688/\text{mm}^3$  (sınırlar; 16 000-300 000/ $\text{mm}^3$ ) idi. İki hastada trombosit sayısının yeterliliği periferik yayma ile değerlendirilmiş ve yeterli bulunmuştu. Trombositopenisi olan altı hasta (%50) olduğu görüldü. Tanı anındaki beyaz küre sayısı ortalama  $5500 \pm 3150/\text{mm}^3$  (sınırlar: 2200-13400/ $\text{mm}^3$ ) idi. Lökopenisi olan altı hasta (%50) mevcuttu. Hastaların tanı anındaki hemoglobin, trombosit ve beyaz küre değerleri Tablo 4.4.'de görülmektedir.

**Tablo 4.3.** Hastaların tanı anındaki kemik semptom ve bulguları.

<b>Tanı anında kemik semptomları</b>	<b>Hasta sayısı (n)</b>	<b>Hasta yüzdesi (%)</b>
Kemik ağrısı varlığı	3	25
Kemik krizi varlığı	-	-
Kemik semptomu yok	9	75
<b>Tanı anında kemik bulguları</b>		
Osteopeni	2	16.7
Osteonekroz	-	-
Erlenmeyer flask deformitesi	4	33.3
Litik lezyon	1	8.3
Kemik bulgusu yok	3	25
Değerlendirme yok	2	16.7

Gaucher hastalığı ile dermatomiyozit tanısını birlikte almış olan ve tanı anında ALT düzeyi 321 U/L, AST düzeyi ise 146 U/L olan hasta dışarıda bırakıldığında, hastaların tanı anındaki ALT ortalaması  $23.9 \pm 17.4$  U/L (sınırlar: 8-73 U/L), AST düzeylerinin ortalaması ise  $37 \pm 13.3$  U/L (sınırlar: 7-55 U/L) idi. Gaucher hastalığı ile eş zamanlı dermatomiyozit tanısı almış olan hasta dışarıda bırakıldığında ALT yüksekliği %9, AST yüksekliği ise %36.3 oranında saptandı. Tanı anında ACE çalışılmış olan hastaların değerlerinin ortalaması  $204,1 \pm 90.4$  U/L (sınırlar; 72-374 U/L) idi ve tüm bu değerler normal sınırların üzerindeydi. Asit fosfataz değerlerinin ortalaması ise  $28.5 \pm 20.3$  U/L (sınırlar; 10.5-71.7U/L) idi ve yine tüm hastaların değerleri normal sınırların üzerindeydi (Tablo 4.4.).



**Tablo 4.4.** Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri.

<b>Tanı anında laboratuvar testleri (Normal değerler)</b>	<b>Ortalama ± SD (Dağılım)</b>
Hemoglobin ( <i>n</i> =12) (gr/dl)	9.1 ± 2.02 (4.2-11.4)
Trombosit sayısı ( <i>n</i> =10) (/mm <sup>3</sup> )	137 800 ± 80 688 (16 000-300 000)
Beyaz küre sayısı ( <i>n</i> =12) (/mm <sup>3</sup> )	5500 ± 3150 (2200-13400)
ALT ( <i>n</i> =11) (U/L)	23.9 ± 17.4 (8-73)
AST ( <i>n</i> =11) (U/L)	37 ± 13.3 (7-55)
ACE ( <i>n</i> =10) (8-52 U/L)	204.1 ± 90.4 (72-204.1)
ASF ( <i>n</i> =11) (< 6.5 U/L)	28.5 ± 20.3 (10.5-71.7)

\* Hasta sayısı *n* olarak ifade edilmiştir.

Tanı anında immünoglobulin düzeyleri çalışılmış olan dokuz hastanın yedisinde (%77.7) hiperimmünglobulinemi mevcuttu. Bu hastaların altısında (%66.6) IgG yüksekliği (ortalama 1.5 kat), dördünde (%44.4) IgM yüksekliği (ortalama 1.5 kat), dördünde (%44.4) de Ig A yüksekliği (ortalama 2.1 kat) mevcut idi, iki hastanın immünoglobulin sonuçları ise normal sınırlar içinde idi. İki hastada her üç immünoglobulin düzeyi artmış iken, iki hastada sadece IgG, bir hastada IgA ve IgM, bir hastada IgM ve IgG, bir hastada da IgA ve IgG değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Hastaların tanı anında yüksek bulunan immünoglobulin izotipleri Tablo 4.5.'de görülmektedir.

**Tablo 4.5.** Tanı anında yüksek bulunan immünoglobulin izotiplerinin dağılımı.

<b>İmmünoglobulin izotipleri</b>	<b>Hasta sayısı</b>
Sadece IgG	2
IgG ve IgM	1
IgA ve IgG	1
IgA ve IgM	1
IgG, IgA ve IgM	2
Total	7

Tip I Gaucher hastalarının tanı anındaki semptom ciddiyet skorları değerlendirildiğinde ortalama semptom ciddiyet skorunun  $6.8 \pm 1.9$  (sınırlar; 4-11) olduğu görüldü. Tip III Gaucher hastasının semptom ciddiyet skoru ise 22 idi.

Tip I Gaucher hastalarında enzim replasman tedavisinin başlangıç dozu iki hafta ara ile ortalama  $53.6 \pm 11.2$  U/kg idi. Onbir tip I Gaucher hastasından bir hastaya (%9.1) 30 U/kg, iki hastaya (%18.2) 40 U/kg, sekiz hastaya (%72.7) 60 U/kg, tip III Gaucher hastasına ise 120 U/kg dozunda tedavi başlandığı görüldü. Son kontrolde bir hastanın (%8.3) enzim dozunun iki katına çıkarıldığı, iki hastada dozun (%16.7) sabit kaldığı, sekiz hastada (%66.6) ise dozun azaltılmış olduğu gözlemlendi. Son kontrolde tip I Gaucher hastalarının aldığı enzim dozu ortalama  $45.2 \pm 26.1$  U/kg idi. Bir hastada (hasta XII) ilaç teminindeki problemler nedeni ile tedaviye yaklaşık altı ay ara verildiği, bir hastada (hasta VI) ise yine benzer sorunlar nedeni ile tedavinin ilk yıllarında tedavide aksamalar olduğu, son iki-üç yıl içinde ise zaman zaman iki haftada bir alması gereken dozu ayda bir alabildiği öğrenildi.

Enzim replasman tedavisi başlanmadan önce dört hastaya (%33.3) splenektomi yapılmıştı. Bir hastaya (hasta XII) ise dirençli pansitopeni ve masif organomegali nedeni ile enzim replasman tedavisinin ikinci yılında splenektomi yapıldı. Ortalama splenektomi yaşı  $5.1 \pm 2.5$  (sınırlar: 2.75 - 8.6 yaş) idi.

Tedavi öncesi antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde, beş hastanın (%41.7) vücut ağırlığı ve boyu üç persentilin altında idi. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise tüm hastaların ağırlık ve boy persentilleri 3-97 persentil arasındaydı. Tedavi öncesinde ağırlık z skoru hesaplanan 11 hastanın ortalaması  $-1.24 \pm 1.25$  (sınırlar: -3.29 – 0.74, ortanca -1.34) iken, boy z skorlarının ortalaması ise  $-2.0 \pm 1.76$  (sınırlar: -4.72 – 0.88, ortanca -2.06) idi. Tedavi sonunda ağırlık z skorlarının ortalaması  $-0.17 \pm 1.05$  (sınırlar: -1.37 – 1.98, ortanca -0.4), boy z skorları ortalaması ise  $-0.93 \pm 0.96$  (sınırlar: -2.16 – 0.92, ortanca -0.84) olmuştu. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontroldeki ağırlık ve boy z skorları Tablo 4.6.'da görülmektedir.

**Tablo 4.6.** Hastaların tedavi öncesi ve son kontroldeki ağırlık ve boy z skorları.

Hasta no	Tedavi öncesi		Son kontrol	
	Ağırlık z skoru	Boy z skoru	Ağırlık z skoru	Boy z skoru
<b>I</b>	-2.44	-4.14	-1.25	-2.16
<b>II</b>	-0.25	-0.45	0.06	-0.66
<b>III</b>	-3.29	-4.00	-1.02	-0.66
<b>IV</b>	-0.16	-0.48	1.30	-0.22
<b>V</b>	0.74	0.88	0.54	0.35
<b>VI</b>	0.21	-2.06	-0.32	-0.87
<b>VII</b>	-	-	1.98	0.92
<b>VIII</b>	-1.14	-0.82	-0.48	-0.82
<b>IX</b>	-1.62	-2.24	0.30	-1.75
<b>X</b>	-2.02	-4.72	-0.86	-1.73
<b>XI</b>	-1.34	-1.47	-0.98	-1.62
<b>XII</b>	-2.33	-2.58	-1.37	-2.00
<b>Ortalama</b>	-1.24±1.25	-2 ±1.76	-0.17±1.05	-0.93±0.96

Tedavi öncesi beş kız hastada puberte evresi I iken, dört hastada evre III, bir hastada da evre V idi. Enzim replasman tedavisi öncesinde puberte evresi V olan hasta 16 yaşında mensturasyon görmüş idi (hasta VIII). Tedavi öncesi puberte evresi III olan hastalar ise tedaviye başladığı ilk yıllar içinde 12.6, 14 ve 14 yaşında iken mensturasyon görmüşlerdi (hasta I, II ve IX). Tedavi başladığı dönemde 16.9 yaşında olan hasta III, tedavinin üçüncü yılında 20 yaşında iken mensturasyon görmüştür. Tedaviden bağımsız olarak hastaların ortalama  $14.9 \pm 2.8$  yaşta (sınırlar: 12.6-19) mensturasyonlarının başladığı görüldü. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde 14 yaşında olan erkek hastanın da puberteye girdiği ve sekonder seks karakterlerinin geliştiği gözlemlendi.

Hastaların tedavi başlanmadan önceki özellikleri Tablo 4.7.'de görülmektedir.

**Tablo 4.7.** Hastaların tedavi öncesi özellikleri.

Hasta no	Tanı yaşı	Tedavi başlama yaşı	Tedavi öncesi bulgular										
			Splenektomi	Hemoglobin (gr/dl)	Trombosit ( $10^3/mm^3$ )	ACE (U/L)	ASF (U/L)	Kitotriyosidaz (nmol/ml/saat)	Karaciğer volümü (Nk*)	Dalak volümü (Nk)	Vücut ağırlığı (z skoru)	Boy (z skoru)	SSI
I.	8.4	13.5	Yok	8.7	133	326	26.3	2419	2.3	21	-2.44	-4.14	9
II.	10.0	12.6	Yok	11.7	88	188	18.4	-	1.4	4.1	-0.25	-0.45	3
III.	8.6	16.9	Var	10.5	342	326	12.4	-	-	-	-3.29	-4.00	16
IV.	4.1	4.5	Yok	12.6	156	97	12.5	-	-	-	-0.16	-0.48	7
V.	1.0	4.6	Yok	11.5	140	198	16	-	1.4	8.1	0.74	0.88	5
VI.	3.4	5.8	Yok	10.1	70	-	-	-	-	-	0.21	-2.06	9
VII.	1.75	1.8	Yok	11.7	185	75	10.5	657	1.0	3.9	-	-	22
VIII.	7.0	22	Var	8.4	283	290	-	4939	3.7	-	-1.14	-0.82	20
IX.	3.0	11.6	Var	11.4	411	321	18.2	16210	-	-	-1.62	-2.24	14
X.	2.0	3	Var	12.1	670	-	-	22742	-	-	-2.02	-4.72	10
XI.	4.0	8.1	Yok	11.4	67	280	33.8	15242	1.9	26.8	-1.34	-1.47	16
XII.	1.58	2	Yok	6.6	27	-	-	14516	3.2	61.5	-2.33	-2.58	8

\*Nk: Normalin katı

Tedavi öncesi splenektomi yapılmış olan dört hastanın (%33) hepsinde fizik incelemede hepatomegali, diğer hastaların birinde (%8.3) splenomegali, yedisinde ise (%58.3) hepatosplenomegali saptandı. Hastaların tedavi öncesi değerlendirmelerinde karaciğer uzunluğu orta klavikular hatta kosta altında ortalama  $6.8 \pm 5.0$  (sınırlar: 0-16 cm), dalak uzunluğu ise orta klavikular hatta kosta altında ortalama  $11.3 \pm 5.5$  cm (sınırlar: 3-17 cm) ele geliyordu. Tedavi öncesinde karaciğer volümleri yedi hastada değerlendirilmişti. Hastaların karaciğer volümlerinin normalin ortalama  $2.1 \pm 0.9$  katı (sınırlar: normalin 1.02-3.7 katı, ortanca 1.9 kat) olduğu görüldü. Bu hastalar içinde ikisinde ciddi hepatomegali (%28.5), dört hastada (%57.1) orta derecede hepatomegali, bir hastada (%14.2) ise hafif hepatomegali mevcuttu. Tedavi öncesi dalak volümleri ise altı hastada değerlendirilmişti. Dalak volümleri normalin ortalama  $20.9 \pm 21.9$  katı (sınırlar: normalin 3.9-61.5 katı, ortanca 14.5 kat) idi. Bu hastalar içinde üçünde (%50) ciddi splenomegali, birinde (%16.6) orta derecede splenomegali, iki hastada (%33.3) ise hafif splenomegali mevcuttu.

Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise fizik incelemede karaciğer orta klavikular hatta kosta altında ortalama  $1.4 \pm 2.8$  cm (sınırlar: 0-10 cm), dalak uzunluğu ise orta klavikular hatta kosta altında ortalama  $0.8 \pm 1.4$  cm (sınırlar: 0-3 cm) ele gelmekte idi. Hastaların yedisinin (%58.3) tedavi sonunda karaciğer ve dalakları palpe edilemez olmuştu, dört hastada (%33.3) küçülme olmakla birlikte hepatomegalinin, bir hastada (%8.3) ise hepatosplenomegalinin devam ettiği görüldü. Karaciğer volümleri son değerlendirmede tüm hastalarda değerlendirildi ve normalin ortalama  $1.3 \pm 0.3$  katı (sınırlar: normalin 0.9-2.3 katı, ortanca 1.2 kat) bulundu. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ciddi hepatomegalisi olan hasta kalmazken, altı hastada (%50) orta derecede hepatomegali, altı hastada (%50) ise hafif hepatomegali olduğu görüldü. Dalak volümleri değerlendirilen yedi hastada ise ortalama volüm normalin  $6.4 \pm 1.8$  katı (sınırlar: normalin 3.3-9.3 katı, ortanca 6.7 kat) idi. Son kontrolde ciddi splenomegalinin olduğu hasta kalmazken, beş hastada (%71.4) orta derecede splenomegali, iki hastada (%28.5) da hafif splenomegali olduğu görüldü. Hastaların enzim replasman tedavisi altında iken karaciğer ve dalak volümlerindeki yüzde azalma ve normalin katı olarak azalma Tablo 4.8. ve Tablo 4.9. ile Şekil 4.4., Şekil 4.5., Şekil 4.6 ve Şekil 4.7.'de görülmektedir.

**Tablo 4.8.** Hastaların karaciğer volümlerinin normalin katı olarak ve tedavi öncesi ölçüme göre yüzde olarak değişimi.

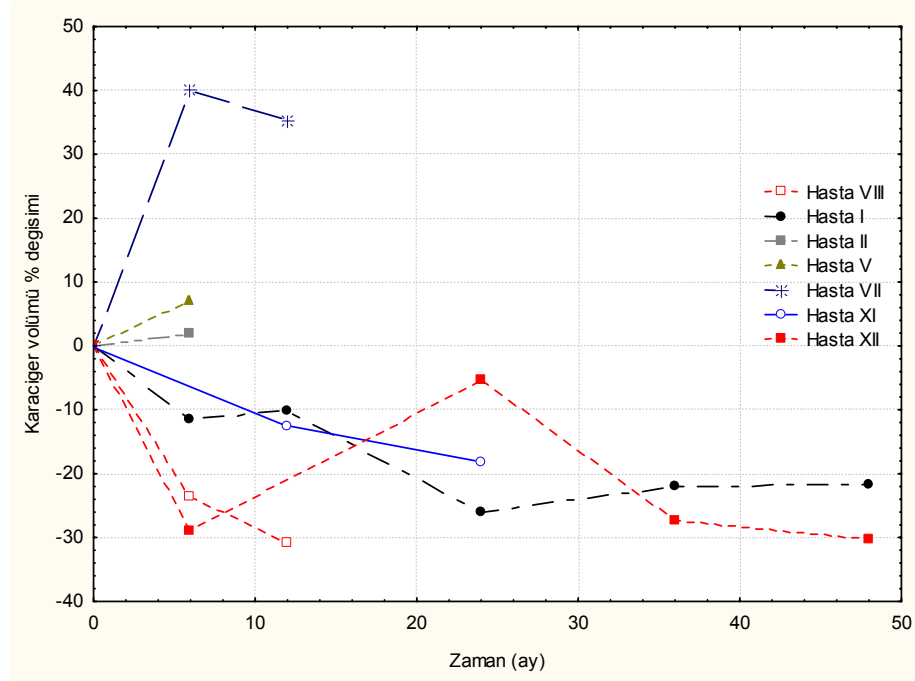
Hasta no	Tedavi öncesi karaciğer volümü (Nk*)	6.ay karaciğer volümü (Nk)/yüzde değişim	1.yıl karaciğer volümü (Nk)/yüzde değişim	2.yıl karaciğer volümü (Nk)/yüzde değişim	3.yıl karaciğer volümü (Nk)/yüzde değişim	4.yıl karaciğer volümü (Nk)/yüzde değişim	8.yıl karaciğer volümü (Nk)
I.	2.3	1.8 (-%11.6)	1.7 (-%10.2)	1.1 (-%26)	1.1 (-%22)	1.1 (-%21.7)	
II.	1.4	1.3 (+%1.89)					
III.	-	3.6	2.8	2.2	1.4		
IV.	-	1.3	-	1.3	0.9	0.9	
V.	1.4	1.5 (+%7.1)					
VI.	-	-	-	-	-	-	1.1
VII.	1.0	1.2 (+%39.9)	1.1 (+%35.1)				
VIII.	3.7	2.7 (-%23.7)	2.3 (-%30.9)				
IX.	-	-	1.6	1.3	0.9	1	
X.	-	2.1	2.1	1.8	1.7		
XI.	1.9	-	1.4 (-%12.4)	1.3 (-%18.1)			
XII.	3.2	2.1 (-%29)	-	2.4 (-%5.3)	1.4 (-%27.4)	1.2 (-%30.2)	

\* Nk: Normalin katı

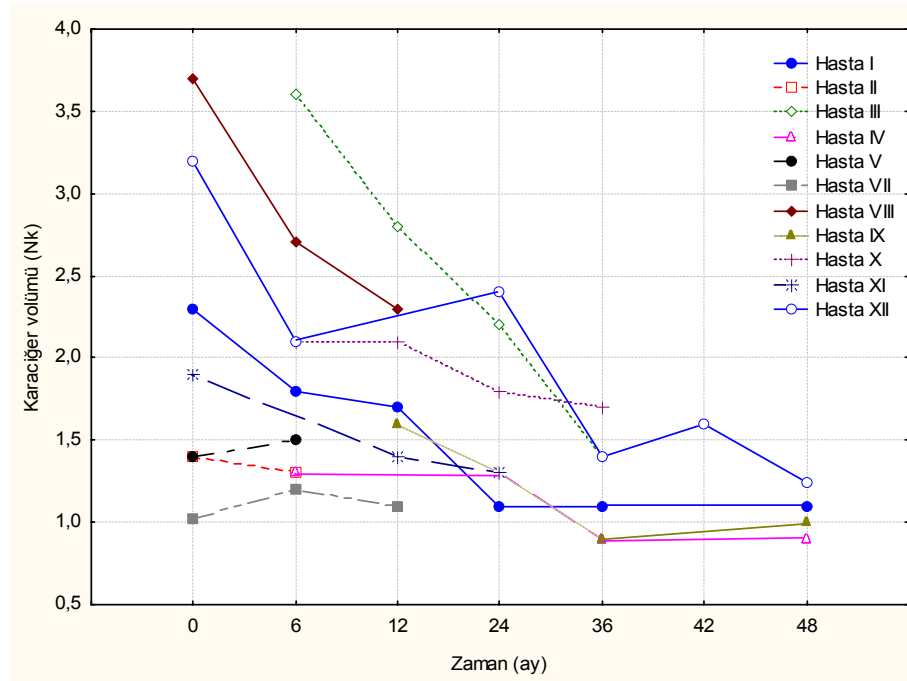
**Tablo 4.9.** Hastaların dalak volümlerinin normalin katı olarak ve tedavi öncesi ölçüme göre yüzde olarak değişimi.

Hasta no	Tedavi öncesi dalak volümü (Nk*)	6.ay dalak volümü (Nk)/yüzde değişim	1.yıl dalak volümü (Nk)/yüzde değişim	2.yıl dalak volümü (Nk)/yüzde değişim	3.yıl dalak volümü (Nk)/yüzde değişim	4.yıl dalak volümü (Nk)/yüzde değişim	8. yıl karaciğer volümü (Nk)
I.	21	16.2 (-%14.6)	10.9 (-%24.7)	8.1 (-%44)	7.2 (-%44.5)	6.7 (-%48.6)	
II.	4.1	6.9 (+%83.5)					
III.	S**	S	S	S	S	S	
IV.	-	7.2	-	4.1	1.7	3.3	
V.	8.1	6.6 (-%15.2)					
VI.	-	-	-	-	-	-	9.3
VII.	3.9	5 (+%55.5)	4.9 (+%51.1)				
VIII.	S	S	S	S	S	S	
IX.	S	S	S	S	S	S	
X.	S	S	S	S	S	S	
XI.	26.8	-	9.02 (-%59.9)	7.3 (-%66.2)			
XII.	61.5	43.5 (-%25.3)	-	51.4 (+%7.9)	S	S	

\* Nk: Normalin katı, \*\*S: Splenektomi



**Şekil 4.4.** Hastaların karaciğer volümlerinin ( $\text{cm}^3$ ) tedavi süresince yüzde olarak değişimi.



**Şekil 4.5.** Hastaların karaciğer volümlerinin tedavi süresince normalin katı olarak değişimi.

*Nk: Normalin katı*



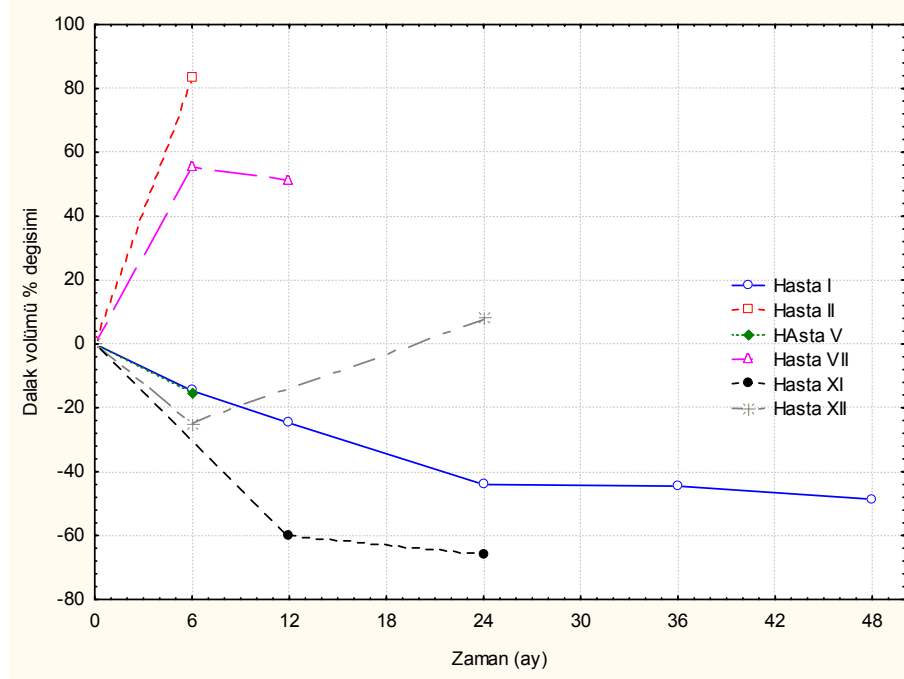
Tedavi süresince hasta II, hasta V ve hasta VII'nin karaciğer volümlerinde sırasıyla %1.89, %7.1 ve %35.1 oranında artış olduğu görüldü. Ancak karaciğer volümleri normalin katı olarak ifade edildiğinde, hasta II'de artış olmadığı Şekil 4.5.'de izlenmektedir. Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında son değerlendirmede hasta I, hasta VIII, hasta XI ve hasta XII'nin karaciğer volümlerinde sırasıyla %21.7, %30.9, %18.1, %30.2 oranlarında azalma olduğu izlenmektedir.

Tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki karaciğer volümlerinin normalin katı olarak değişimi istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu ( $p=0.056$ ). Karaciğer volümleri normalin katı olarak ifade edildiğinde de iki hastanın ilk altı ay içinde (hasta V ve VII) karaciğer volümlerinde artış olduğu, hasta XII'de ilk altı ayda azalma olmakla birlikte altıncı aydan sonra tekrar artış olduğu görüldü. Hasta I, hasta II, hasta VIII, hasta XI ve hasta XII'nin karaciğer volümlerinde sırasıyla 1.2, 0.1, 1.4, 0.6 ve 1.96 kat azalma olduğu izlenmektedir.

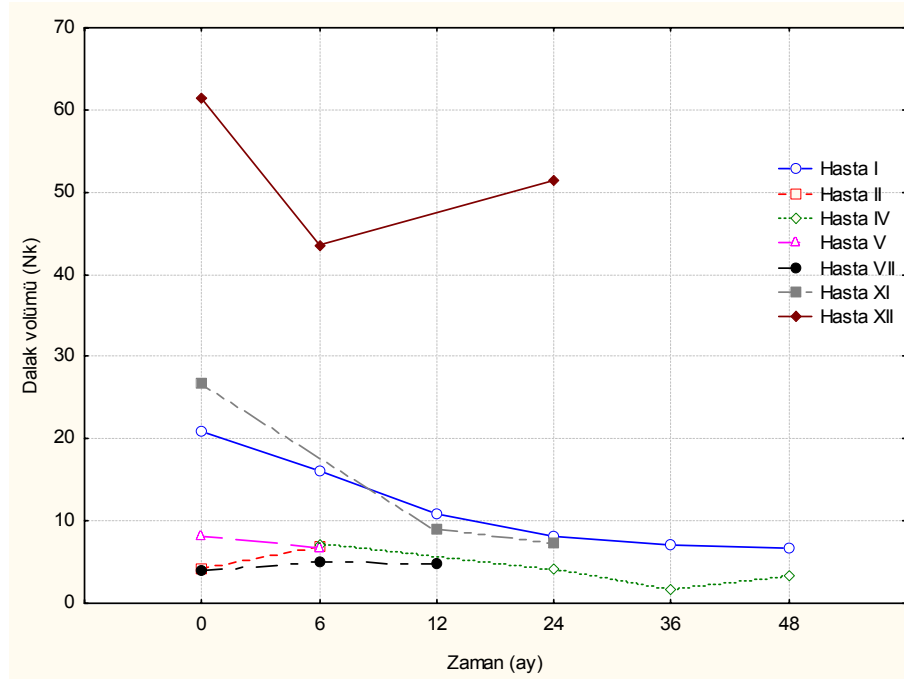
Sonuç olarak son değerlendirmede karaciğer volüm değişimleri izlenebilen 11 hastanın dokuzunda (%81.8) volümlerde normalin katı olarak azalma olduğu görülmektedir.

Tedavi öncesinde splenektomi olan ve olmayan hastaların karaciğer volüm değişimi açısından istatistiksel karşılaştırılması hasta sayısı yetersiz olduğu için yapılamamıştır.

Tedavi öncesi ile son değerlendirmede dalak volümlerinin değişimi incelenen beş hastadan hasta II ve hasta VII'nin dalak volümlerinde sırasıyla %83.5, %51.1 oranında artış olduğu görüldü (Şekil 4.6.). Hasta XII'nin dalak volümü ise tedavinin altıncı ayında %25.3 azalma kaydetmiş iken, ikinci yılda tekrar artış göstermiş (%7.9) ve beraberinde pansitopeni geliştirmiş olması nedeni ile splenektomi yapılmıştı. Hasta I, hasta V, hasta XI'un dalak volümlerinde ise sırasıyla %48.6, %15.2 ve %66.2 oranında azalma olduğu görüldü (Şekil 4.6.).



Şekil 4.6. Hastaların dalak volümlerinin ( $\text{cm}^3$ ) tedavi süresince yüzde olarak değişimi



Şekil 4.7. Hastaların dalak volümlerinin tedavi süresince normalin katı olarak değişimi

*Nk: Normalin katı*

Tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki dalak volümlerinin normalin katı olarak değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.715$ ). Dalak volümleri normalin katı olarak ifade edildiğinde iki hastanın (hasta II ve VII) dalak volümlerinde artış olduğu, hasta XII'de ilk altı ayda azalma olmakla birlikte izlemde tekrar artış olduğu görüldü. Tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki dalak volümleri karşılaştırıldığında hasta I, hasta V ve hasta XI'de sırasıyla 14.3, 1.5 ve 19.5 kat azalma olduğu izlendi.

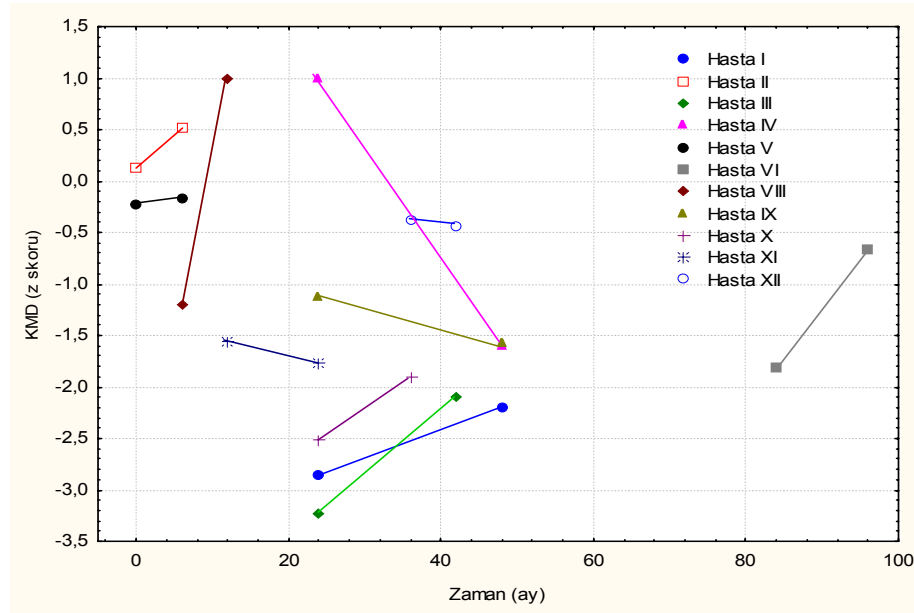
Sonuç olarak son değerlendirmede dalak volüm değişimleri izlenebilen altı hastanın dördünde (%66.6) volümlerde normalin katı olarak azalma olduğu görüldü.

İzleminde karaciğer ve dalak boyutları ölçümünün sadece USG ile yapıldığı hasta VI'nın tedavinin birinci yılında yapılan incelemesinde karaciğer normal büyüklükte saptandı, dalak longitudinal uzunluğu ise 163 mm olarak ölçüldü. Tedavinin dördüncü, beşinci, altıncı, yedinci ve sekizinci yıl kontrollerinde karaciğer longitudinal uzunluğunun sırasıyla 138 mm, 131 mm, 145 mm, 143 mm ve 170 mm ölçüldüğü, dalak longitudinal uzunluğunun ise 185 mm, 179 mm, 200 mm, 153 mm ve 165 mm olduğu görüldü. Bu hastada son kontrolde karaciğer ve dalak volümü BT ile hesaplandı. Karaciğer volümünün normalin 1.1 katı olduğu, dalak volümünün ise normalin 9.3 katı olduğu görüldü.

Tedavi başlanmadan önce kemik semptomu olan hastaların oranının %50 olduğu görüldü. Tablo 4.10.'da tedavi öncesindeki ve son değerlendirmedeki kemik semptom ve bulguları görülmektedir. Tanı ve tedavi başlanması arasında geçen süre içerisinde kemik semptomu olan hasta oranı %25'den %50'ye yükselmişti. Bir hastada (%8.3) tanı ve tedavi başlanması arasında geçen sürede bir kemik krizi epizodu olduğu görüldü. Tanı anında kemik bulgusu olan hasta oranı %75 iken, tedavi öncesinde bu oran %91.5'e yükselmişti. Tanı anında osteonekroz olan hasta yok iken, tedavi öncesi değerlendirmede üç hastada (%25) osteonekroz ve iki hastada (%16.7) patolojik kırık saptandı. Bu hastaların ikisine (%16.7) ortopedik cerrahi yapılmış olduğu öğrenildi.

Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde kemik semptomu (kemik ağrısı veya kemik krizi) olan hasta yoktu. Tedavi öncesinde kemik ağrısı olan hastalarda kemik ağrısının ortalama  $2.6 \pm 2.1$  yılda (sınırlar: 1-6.5 yıl, ortanca 1.8 yıl) tamamen kaybolduğu görüldü. Tedavi sürecinde iki hastada yeni kemik bulgusu

geliştiği görüldü. Bu hastalardan biri tedaviye en geç yaşta başlanmış olan ve tedavi öncesi patolojik kırıkları olan hasta VIII iken, diğerleri enzim replasman tedavisine yanıt vermeyen ve bu nedenle splenektomi yapılmış olan hasta XII idi. Hastalarda gelişmiş olan kemik patolojisinin devam ettiği, radyolojik olarak osteopeni ve osteoporozu saptanan hastalarda bu bulguların kaybolduğu, iki hasta dışında kemik hastalığında ilerleme olmadığı izlendi. Tedavi öncesi z skorları değerlendirilen iki hastanın KMD z skorları 0.13 ve -0.23 idi (Hasta II ve V). Son kontrolde KMD değerlendirilmesi yapılan 11 hastanın ise KMD z skorları ortalaması  $-0.9 \pm 1.1$  (sınırlar:  $-2.2 - 1.0$ ) idi. Tedavi öncesi ve son kontrolde saptanan kemik semptomları ve bulguları ile KMD z skorları Tablo 4.10.'da, KMD z skorlarının değişimi Şekil 4.8.'de görülmektedir.



**Şekil 4.8.** Hastaların tedavi öncesi veya tedavi sırasında ve son değerlendirmede ölçülen KMD z skorlarının değişimi.

İlk kez tedavi altında ikinci yılda KMD z skoru değerlendirilen ve -2.00'nin altında bulunan üç hastanın z skorlarında yükselme eğilimi olduğu, ancak iki hastanın dördüncü yıl değerlendirmesinde z skorlarının halen -2.00'nin altında olduğu görüldü. Bu iki hastadan birine splenektomi yapılmıştı (hasta III). Kemik mineral dansite z skorları incelenebilen 11 hastanın yedisinde KMD z skorlarında artış olduğu izlenmektedir.

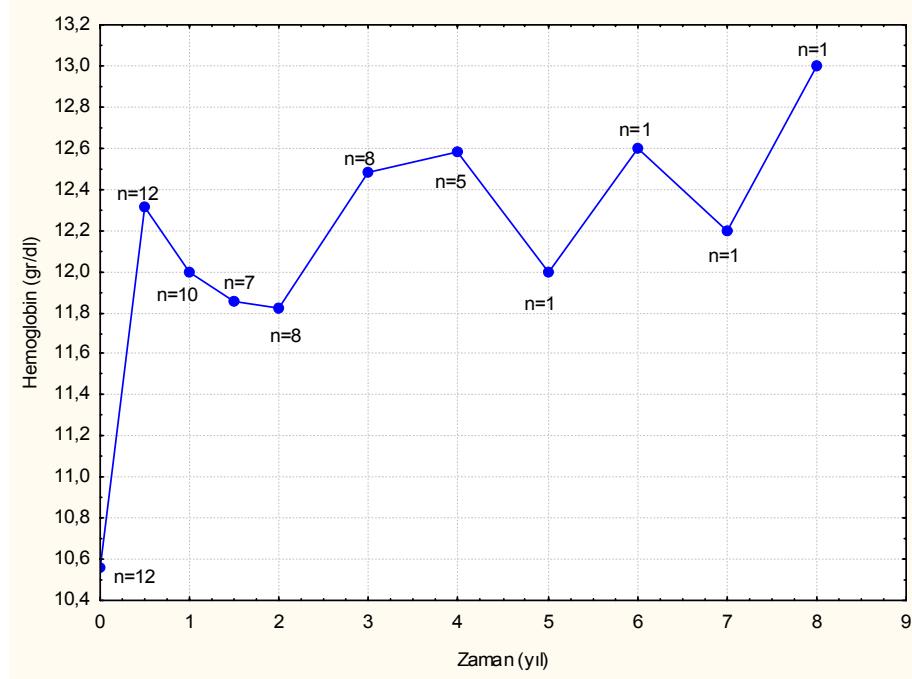
**Tablo 4.10.** Hastaların tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki kemik semptom ve bulguları, KMD z skorları

Hasta no	Tanı yaşı	Tam kemik semptomu	Tam kemik bulgusu	Tedavi başlama yaşı	Tedavi öncesi kemik semptomu	Tedavi öncesi kemik bulgusu	Tedavi öncesi KMD z skoru	Son kontrol yaşı	Son kontrol kemik semptomu	Son kontrol kemik bulgusu	Son kontrol KMD z skoru
I.	8.4	Kemik ağrısı	Osteopeni	13.5	Kemik ağrısı	Erlenmeyer deformitesi		17.5	–	Erlenmeyer deformitesi	-2.2
II.	10	Kemik ağrısı	Erlenmeyer deformitesi	12.6	–	Erlenmeyer deformitesi	0.13	13	–	Erlenmeyer deformitesi	0.51
III.	8.6	–	Değerlendirme yok	16.9	Kemik ağrısı	Erlenmeyer deformitesi, bilateral femur başı aseptik nekrozu		20.4	–	Erlenmeyer deformitesi, bilateral femur başı ve asetabulumda osteonekroza sekonder deformasyon	-2.1
IV.	4.1	–	Erlenmeyer deformitesi	4.5	–	Erlenmeyer deformitesi		8.5	–	Osteoporoz	-1.6
V.	1.0	–	Normal bulgular	4.6	–	Erlenmeyer deformitesi	-0.23	5.1	–	Erlenmeyer deformitesi	-0.17
VI.	3.4	–	Erlenmeyer deformitesi	5.8	Kemik ağrısı	Osteopeni		14.3	–	Normal bulgular	-0.66
VII.	1.7	–	Normal bulgular	1.8	–	Normal bulgular	0.524 *	2.8	–	Normal bulgular	0.664*
VIII.	7.0	–	Erlenmeyer deformitesi	22	Kemik ağrısı	Erlenmeyer deformitesi, patolojik kırık (T5 ve T7 vertebralar)		23	–	Erlenmeyer deformitesi, patolojik kırık (T4, T5 ve T7 vertebralar)	1.0
IX.	3.0	–	Değerlendirme yok	11.6	Kemik ağrısı	Erlenmeyer deformitesi, sol femur başı aseptik nekrozu, T8 vertebrada patolojik kırık		15.6	–	Erlenmeyer deformitesi, osteoporoz, sol femur başında irregüler kontürler, torakal bölgede skolyoz, T8 vertebrada patolojik kırık, T9-10 ve T11-12 intervertebral disklerde kalsifikasyonlar	-1.58
X.	2.0	–	Osteopeni	3	–	Osteoporoz		6	–	Normal bulgular	-1.90
XI.	4.0	Kemik ağrısı	Normal bulgular	8.1	Kemik ağrısı, kemik krizi	Bilateral femur başı aseptik nekrozu, litik lezyonlar, tabulasyon bozukluğu		10.6	–	Bilateral femur başında kollaps, aseptik nekroz sekeli, femur diyafizlerinde sinyal değişiklikleri	-1.77
XII.	1.5	–	Femurda litik lezyonlar	2	–	Erlenmeyer deformitesi		6	–	Erlenmeyer deformitesi, humerus, vertebra ve tibiada litik lezyonlar	-0.44

\* z skoru yerine KMD gr/cm<sup>2</sup> olarak ifade edilmiştir.

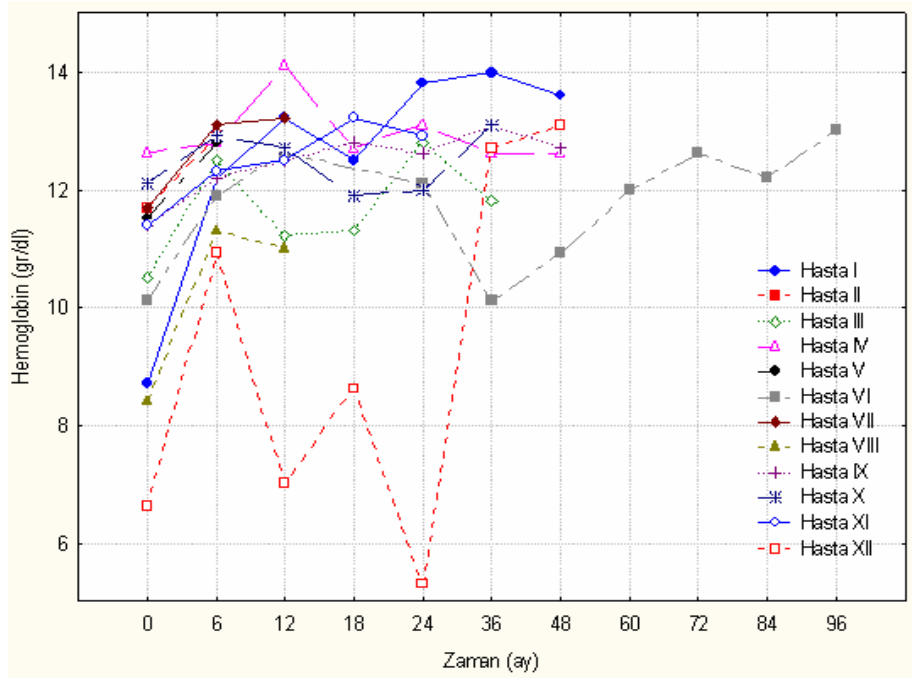
Hastaların tedavi öncesi hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde beş hastanın (%41.6) anemik olduğu görüldü. Hemoglobin düzeyi ortalama  $10.5 \pm 1.79$  gr/dl (sınırlar: 6.6-12.6 gr/dl) idi. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise iki hastanın (%16.6) anemik olduğu görüldü. Hemoglobin düzeyi ortalama  $12.7 \pm 0.73$  gr/dl (sınırlar: 11-13.6 gr/dl) idi. Tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki hemoglobin değerleri değişimi istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.002$ ). Hastaların zaman içindeki hemoglobin değerlerinin değişimi Şekil 4.9. ve Şekil 4.10.'da görülmektedir.

Tedavinin ilk altıncı ayında tüm hastaların hemoglobin değerlerinde belirgin artış olduğu ve ortalamanın 12.3 gr/dl'ye ulaştığı izlenmektedir. Hastaların %91.6'sında altıncı ay sonunda normal değerlere ulaşılmıştır. Altıncı ay ve birinci yıl arasında dört hastada aynı şekilde hemoglobin artışının devam ettiği (hasta I, hasta IV, hasta VI ve hasta IX), birinde plato çizdiği (hasta VII), iki hastada hafif (hasta VIII, hasta X), bir hastada ise belirgin olarak azaldığı izlenmektedir (hasta XII).



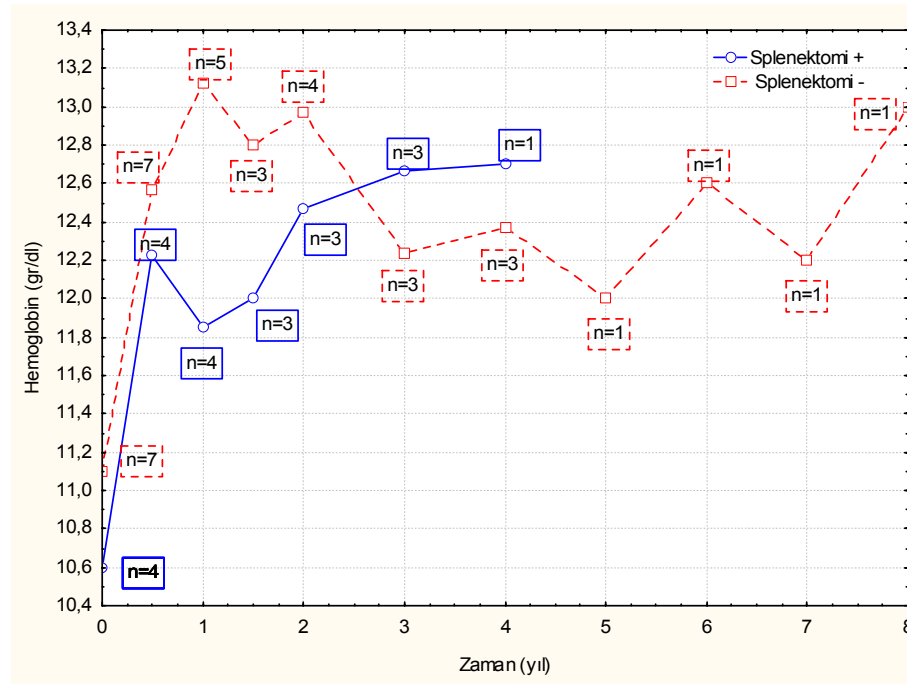
Şekil 4.9. Hastaların tedavi süresince hemoglobin değerlerinin değişimi I.

\* Hasta sayısı n olarak ifade edilmiştir.



Şekil 4.10. Hastaların tedavi süresince hemoglobin değerlerinin değişimi II.

Tedavi öncesinde splenektomi olan ve olmayan hastalar hemoglobinin değerlerinin değişimi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı ( $p=0.394$ ). Bu karşılaştırmaya tedavi sırasında splenektomi yapılan hasta XII dahil edilmedi. Splenektomi olan ve olmayan hastaların hemoglobinin değerlerinin değişimi Şekil 4.11.'de görülmektedir.

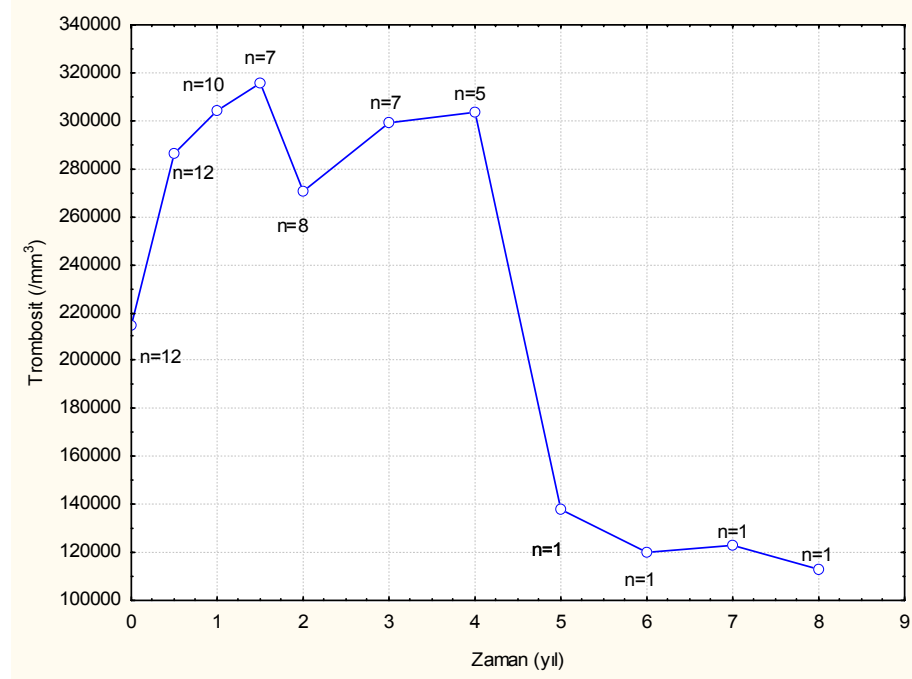


**Şekil 4.11.** Splenektomi olan ve olmayan hasta gruplarında tedavi süresince hemoglobinin değerlerinin değişimi.

\* Hasta sayısı  $n$  olarak ifade edilmiştir, hasta XII tedavi süresi içinde splenektomi olması nedeni ile grafiğe dahil edilmemiştir.

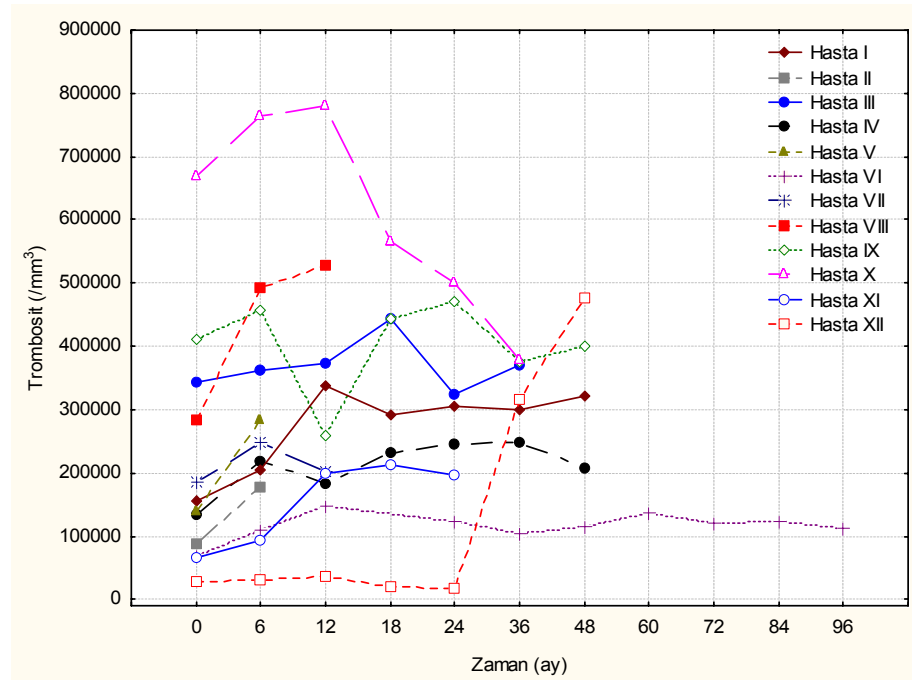
Tedavi öncesi trombosit sayısı ortalama  $214\ 333 \pm 185\ 207/\text{mm}^3$  (sınırlar: 27 000-670 000/ $\text{mm}^3$ ) idi. Trombositopenisi olan dört hasta (%33.3) olduğu görüldü. Trombosit sayısı yeterli olan sekiz hastanın dördü daha önceden splenektomi geçirmiş olan hastalardı. Tedavi sonu değerlendirmede ise trombosit sayısı ortalama  $300\ 083 \pm 128\ 906/\text{mm}^3$  (sınırlar: 113 000-528 000/ $\text{mm}^3$ ) idi ve trombositopeni sadece bir hastada (%8.3) mevcuttu. Hastaların tedavi süresince trombosit değerlerinin değişimi Şekil 4.12. ve Şekil 4.13.'de görülmektedir.





Şekil 4.12. Hastaların tedavi süresince trombosit değerlerinin değişimi I.

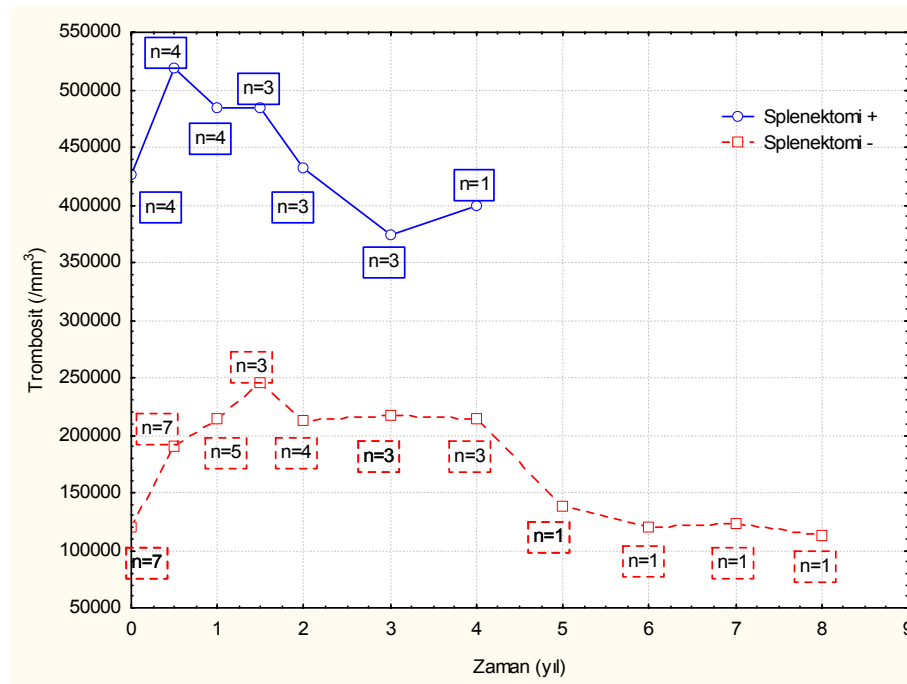
\* Hasta sayısı n olarak ifade edilmiştir.



Şekil 4.13. Hastaların tedavi süresince trombosit değerlerinin değişimi II.

Hasta XII dışında tüm hastalarda ilk altı ay içinde trombosit değerleri artış göstermiş ve ortalama trombosit sayısı  $286.416/\text{mm}^3$ 'e ulaşmıştır. Ancak tedavi öncesinde trombositopenisi olan hastaların seyrine bakıldığında hasta II'nin altıncı ayda normal değere ulaştığı, hasta VI ve IX'da normal değerlere birinci yılda ulaşıldığı görülmektedir. Hasta XII'nin ise iki yıl boyunca enzim replasman tedavisi almasına rağmen trombositopenisinin devam ettiği ancak ikinci yılda yapılan splenektomi sonrasında normal değerlere ulaştığı izlenmektedir. Hasta VI'da normal trombosit değerlerine birinci yılda ulaşılmış olmasına rağmen izlemde yeniden trombositopenik değerlere düştüğü görülmektedir.

Hastaların tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki trombosit değerlerinin değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.163$ ). Tedavi öncesinde splenektomi olan ve olmayan hastalar trombosit değerlerinin değişimi açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı ( $p=0.186$ ). Bu karşılaştırmaya tedavi sırasında splenektomi yapılan hasta XII dahil edilmedi. Splenektomi olan ve olmayan hastaların trombosit değerlerinin değişimi Şekil 4.14.'de görülmektedir.



**Şekil 4.14.** Splenektomi olan ve olmayan hasta gruplarında tedavi süresince trombosit değerlerinin değişimi.

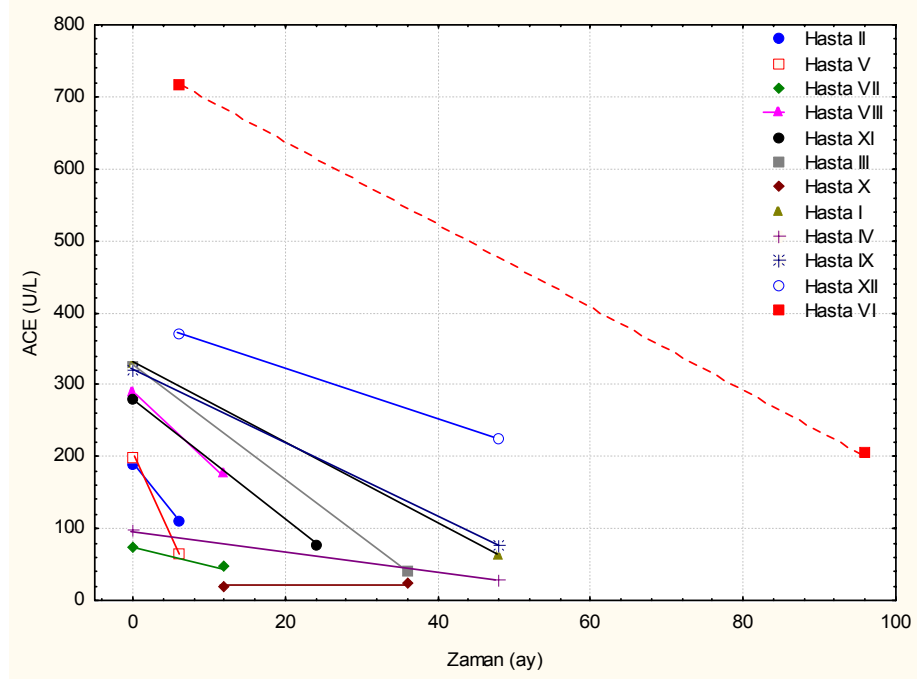
\* Hasta sayısı n olarak ifade edilmiştir, hasta XII tedavi süresi içinde splenektomi olması nedeni ile grafiğe dahil edilmemiştir.

Tedavi öncesi beyaz küre ortalaması  $8650 \pm 6338/\text{mm}^3$  (sınırlar: 2500-20800/ $\text{mm}^3$ ) idi. Tedavi sonu değerlendirmedeki beyaz küre ortalaması ise  $8358.3 \pm 3645/\text{mm}^3$  (sınırlar: 3800-16 800/ $\text{mm}^3$ ) bulundu. Tedavi öncesinde beş hastada (%41.6) lökopeni var iken, tedavi sonunda sadece bir hastada (%8.3) lökopeni olduğu görüldü.

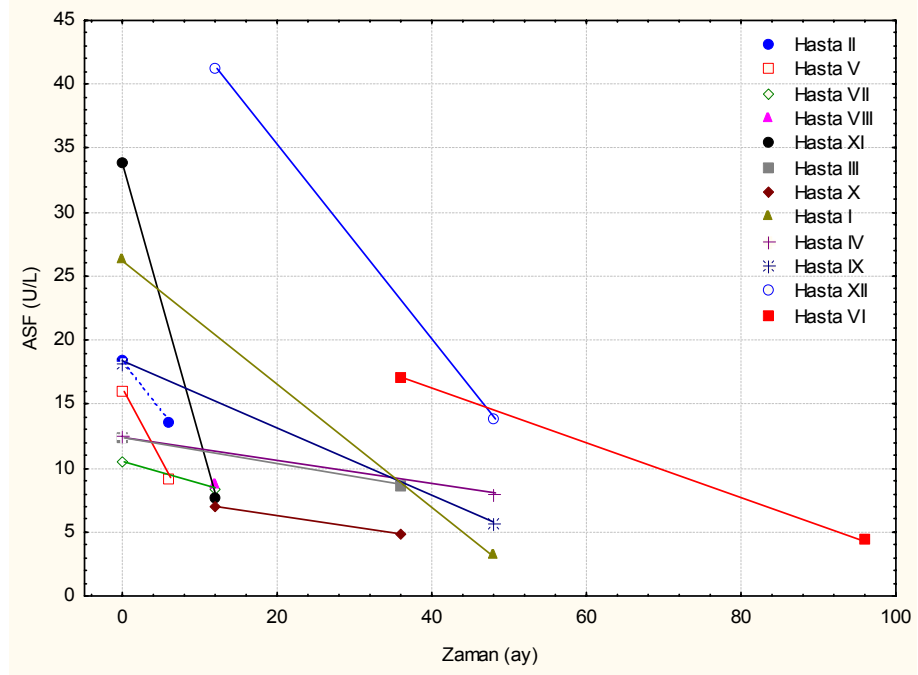
Hastaların tedavi öncesi ALT değerlerinin ortalaması  $32.5 \pm 16.2$  U/L (sınırlar: 12-65 U/L), AST değerlerinin ortalaması ise  $47.9 \pm 22.6$  U/L (sınırlar: 30-104 U/L) idi. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ALT değerlerinin ortalaması  $20.6 \pm 8.0$  U/L (sınırlar: 9-35 U/L), AST değerlerinin ortalaması ise  $28.9 \pm 8.9$  U/L (sınırlar:18-50 U/L) idi. Tedavi öncesinde iki hastada (%16.6) ALT yüksekliği, beş hastada (%41.6) AST yüksekliği varken, tedavi sonunda ALT yüksekliği olan hastanın kalmadığı, AST yüksekliği olan ise sadece bir hasta (%8.3) olduğu görüldü.

Hastaların tedavi öncesi ACE değerlerinin ortalaması  $233.4 \pm 98.2$  U/L (sınırlar: 75-326 U/L) idi ve tüm hastaların değerleri normal sınırların üzerindeydi. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise ACE değerlerinin ortalaması  $94.8 \pm 69.2$  U/L (sınırlar: 24-224 U/L) idi ve dört hastanın (%33.3) ACE düzeylerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Tedavi öncesi ACE değerleri, tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrol ile karşılaştırıldığında ortalama  $\%63.6 \pm 19$  oranında düşüş izlendi. Tedavi süresince hastaların ACE değerlerinin değişimi Şekil 4.15.'de görülmektedir.

Hastaların tedavi öncesindeki ASF değerlerinin ortalaması ise  $18.5 \pm 7.9$  U/L (sınırlar: 10.5- 33.8 U/L) idi ve yine tüm hastaların değerleri normal sınırların üzerindeydi. Son kontroldeki ASF değerlerinin ortalaması ise  $8.0 \pm 3.2$  (sınırlar: 3.2-13.8 U/L) idi ve dört hastanın (%33.3) ASF değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Tedavi sürecinde ASF değerlerinde ortalama  $\%48.6 \pm 25.6$  düşüş gözlemlendi. Tedavi süresince hastaların ASF değerlerinin değişimi Şekil 4.16'de görülmektedir.



Şekil 4.15. Hastaların tedavi süresince ACE değerlerinin değişimi.



Şekil 4.16. Hastaların tedavi süresince ASF değerlerinin değişimi.

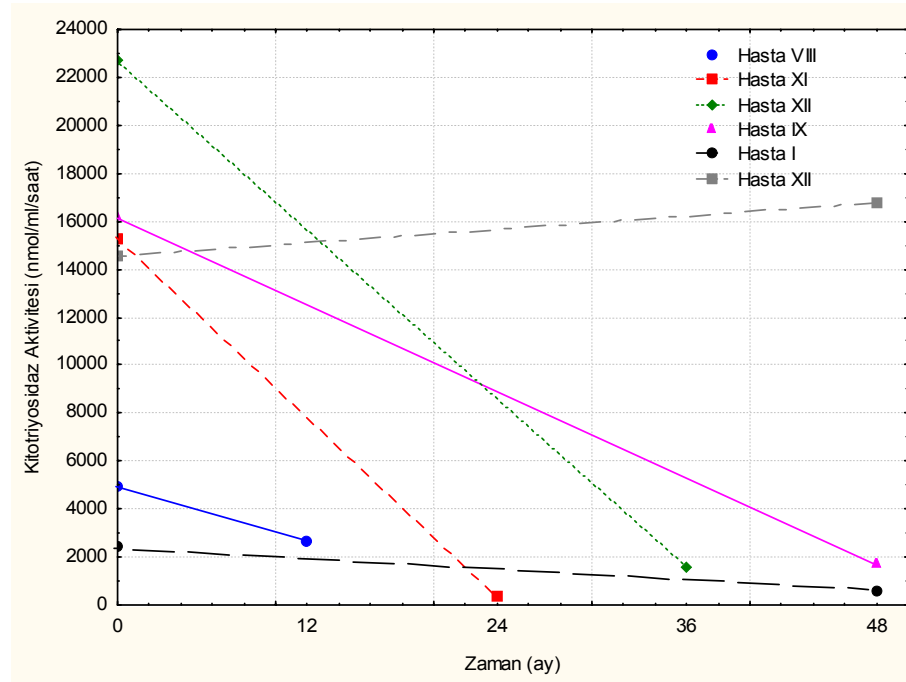
Tedavi öncesinde immünoglobulin düzeyleri çalışılmış olan on hastanın ise altısında (%60) hiperimmünoglobulinemi olduğu görüldü. Bu hastaların dördünde immünoglobulin düzeyleri normal iken, altısında (%60) IgG yüksekliği (ortalama 1.4 kat), ikisinde (%20) IgM yüksekliği (ortalama 1.6 kat), üçünde de (%30) Ig A yüksekliği (ortalama 1.7 kat) mevcut idi. Bir hastada her üç immünoglobulin düzeyi artmış iken, iki hastada sadece IgG, iki hastada IgA ve IgG, bir hastada da IgM ve IgG'nin her ikisinin de yüksek olduğu görüldü.

Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise 12 hastanın yedisinde (%58.3) hiperimmünoglobulinemi saptandı. Bu hastaların altısında IgG yüksekliği (ortalama 1.2 kat), bir hastada (%8.3) IgM yüksekliği (1.1 kat), bir hastada (%8.3) ise IgA yüksekliği (1.0 kat) olduğu görüldü. Son kontrolde her üç immünoglobulin düzeyi artmış olan hastanın kalmadığı, sadece bir hastada IgA ve IgG yüksekliğinin olduğu, beş hastada sadece IgG, bir hastada da sadece IgM yüksekliği olduğu görüldü. Tedavi öncesi ve son kontrolde immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılabilen hastalarda IgG'nin hastaların %33.3'ünde, IgM'nin %100'ünde, IgA'nın ise %66.6'sında normale döndüğü görüldü. Tedavi öncesinde hiperimmünoglobulinemisi olan altı hastanın tedavi ile immünoglobulin düzeylerinin değişimleri Tablo 4.11.'de görülmektedir.

#### 4.11. Tedavi öncesi hiperimmünoglobulinemisi olan hastaların tedavi ile immünoglobulin düzeylerinin değişimi

Tedavi öncesi hiperimmünoglobulinemi	Hasta sayısı (n)	Ig izotipi	Tedavi ile normale dönüş (n)	
			Var	Yok
IgG, IgA ve IgM	1	IgG	-	1
		IgA	-	1
		IgM	1	-
IgG ve IgA	2	IgG	-	2
		IgA	2	-
IgG ve IgM	1	IgG	-	1
		IgM	1	-
Sadece IgG	2	IgG	2	-

Tedavi başlamadan önce ve son kontrolde kitotriyosidaz çalışılmış olan altı hastada tedavi öncesi kitotriyosidaz aktivitesi ortalama  $12678 \pm 7600$  nmol/ml/saat (sınırlar: 2419-22742 nmol/ml/saat) ölçüldü. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise kitotriyosidaz aktivitesi ortalama  $3939 \pm 6338$  nmol/ml/saat (sınırlar: 308-16762 nmol/ml/saat) idi. Tedaviye yanıtızsız olduğu için izlemde splenektomi yapılan ve karında kitle geliştiren hasta XII'nin kitotriyosidaz aktivitesinde %15.4 oranında artış, diğer hastalarda ise ortalama %80.2  $\pm$  21.2 oranında düşüş mevcuttu. Diğer yedi hastada ise yalnızca tedavi sırasında (6.ay - 8.yıl) elde edilen kitotriyosidaz sonuçları mevcut olup ortalaması  $1125.3 \pm 911.7$  nmol/ml/saat (sınırlar: 308-2622 nmol/ml/saat) idi. Tedavi süresince hastaların kitotriyosidaz değerlerinin değişimi Şekil 4.17.'de görülmektedir.



**Şekil 4.17.** Tedavi öncesinde kitotriyosidaz aktivitesi çalışılmış hastaların, tedavi ile kitotriyosidaz aktivitelerinin değişimi.

Tip I Gaucher hastalarının tedavi öncesi semptom ciddiyet skorları değerlendirildiğinde ortalama semptom ciddiyet skorunun  $10.6 \pm 5.2$  (sınırlar: 3-20) olduğu görüldü. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise ortalama semptom ciddiyet skoru ortalama  $5.8 \pm 4.9$  (sınırlar: 1-16) idi. Tip III Gaucher

hastamızda ise tedavi öncesi semptom ciddiyet skoru 22 iken, bir yıllık tedavi sonunda 20'ye düşmüştü.

Hastaların tedavi öncesi ve son kontroldeki klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.12. ve 4.13.'de görülmektedir.

**Tablo 4.12.** Hastaların tanı, tedavi öncesi ve son kontroldeki fizik inceleme ve laboratuvar bulguları

Özellikler	Tanı (Ortalama± SD)	Tedavi öncesi (Ortalama± SD)	Son kontrol (Ortalama± SD)
Yaş	4.5 ± 3.1	8.8 ± 6.4	11.9 ± 6.4
Semptom ciddiyet skoru*	6.8 ± 1.9	10.6 ± 5.2	5.8 ± 4.9
Karaciğer boyutu			
Uzunluk <sup>†</sup> (cm)	4.4 ± 2.5	6.8 ± 5.0	1.5 ± 2.9
Volüm (Nk)	-	2.1 ± 0.9 (n= 7)	1.3 ± 0.3 (n=12)
Dalak boyutu			
Uzunluk <sup>†</sup> (cm)	11.7 ± 6.1	11.3 ± 5.5 (n=8)**	0.8 ± 1.4 (n=7)
Volüm (Nk)	-	20.9 ± 21.9 (n=6)	6.4 ± 1.8 (n=7)
Hemoglobin (gr/dl)	9.1 ± 2.0	10.5 ± 1.79	12.7 ± 0.73
Beyaz küre sayısı (/mm <sup>3</sup> )	5500 ± 3150	8650 ± 6338	8358.3 ± 3645
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	137 800 ± 80 688	214 333 ± 185 207	300 083 ± 128 906
ALT (U/L)	23.9 ± 17.4	32.5 ± 16.2	20.6 ± 8.0
AST (U/L)	37 ± 13.3	47.9 ± 22.6	28.9 ± 8.9
ACE (8-52 U/L)	204.1 ± 90.4	233.4 ± 98.2	94.8 ± 69.2
ASF (< 6.5 U/L)	28.5 ± 20.3	18.5 ± 7.9	8.0 ± 3.2
Kitotriyosidaz (n=6) (2-90 nmol/ml/saat)	-	12678 ± 7600	3939 ± 6338

<sup>†</sup>Fizik incelemede midkalvikular hatta kosta altında ele gelen uzunluk, \*\* Tedavi öncesi dört hasta splenektomi olmuştur.

\* Tip I Gaucher hastaları için ortalama hesaplanmıştır.Nk: Normalin katı, n: Hasta sayı

**Tablo 4.13.** Hastaların tedavi ile ilgili özellikleri, tedavi öncesi ve son kontroldeki bulguları.

Hasta no	Tedavi başlama yaşı	Tedavi süresi (ay)	Tedavi dozu (U/kg)	Son kontrol yaşı	Son tedavi dozu (U/kg)	Tedavi öncesi bulgular / Son kontroldeki bulgular															
						Hemoglobin (gr/dl)		Trombosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		ACE (U/L)		ASF (U/L)		Kitotriyosidaz (nmol/ml/saat)		Karaciğer volümü (Nk*)		Dalak volümü (Nk)		SSI	
I.	13.5	48	60	17.5	34	8.7	13.6	133	207	326	62	26.3	3.2	2419	606	2.3	1.1	21	6.7	9	1
II.	12.6	6	30	13	30	11.7	12.9	88	178	188	110	18.4	13.6	-	-	1.4	1.3	4.1	6.9	3	1
III.	16.9	42	60	20.4	32	10.5	11.6	342	336	326	43	12.4	8.6	-	-	-	1.4	-	-	16	9
IV.	4.5	48	60	8.5	40	12.6	12.6	156	321	97	28	12.5	8	-	-	-	0.9	-	3.3	7	1
V.	4.6	6	40	5.1	40	11.5	12.8	140	283	198	65	16	9.1	-	-	1.4	1.5	8.1	6.6	5	3
VI.	5.8	102	60	14.3	32	10.1	13	70	113	-	205	-	4.4	-	-	-	1.1	-	9.3	9	1
VII.	1.8	12	120	2.8	115	11.7	13.2	185	202	75	47	10.5	8.4	-	-	1.0	1.1	3.9	4.9	22	20
VIII.	22	12	60	23	55	8.4	11	283	528	290	176	-	8.7	4939	2690	3.7	2.3	-	-	20	16
IX.	11.6	48	60	15.6	28	11.4	12.7	411	399	321	77	18.2	5.7	16210	1727	-	1.0	-	-	14	10
X.	3	36	40	6	33	12.1	13.1	670	378	-	24	-	4.9	22742	1545	-	1.7	-	7.3	10	9
XI.	8.1	30	60	10.6	54.2	11.4	13.3	67	181	280	77	33.8	7.7	15242	308	1.9	1.3	26.8	-	16	6
XII.	2	48	60	6	119	6.6	13.1	27	475	-	224	-	13.8	14516	16762	3.2	1.24	61.5	-	8	7

\*Nk: Normalin katı



Hastalar akciğer ve kalp tutulumu açısından ekokardiyografi, ön arka akciğer grafisi ve HRCT ile değerlendirildi. Sağ ventrikül basıncı bir hastada (hasta IV) sınırdan yüksek olarak değerlendirilerek izleme alındı diğer hastalarda pulmoner hipertansiyon bulgusuna rastlanmadı. D409H mutasyonu homozigot olan hasta (hasta VII) kapak hastalığı açısından incelendi ve kalsifikasyon saptanmadı. Hastaların ekokardiyografik değerlendirme sonuçları Tablo 4.14.'de görülmektedir. Hastalarda akciğer grafisi ile patoloji saptanmadı, HRCT ile yapılan değerlendirmede bir hastada (hasta XII) fokal buzlu cam alanları görüldü diğer hastalarda ise GH tutulumuna ait bulgu izlenmedi.

**Tablo 4.14.** Hastaların ekokardiyografi sonuçları

<b>Ekokardiyografi bulguları</b>	<b>Hasta (n) / Yüzde (%)</b>
Normal bulgular	8 (%66.7)
Küçük atrial septal defekt	1 (%8.3)
Mitral kapak prolapsı, mitral yetmezlik	2 (%16.7)
Normalin üst sınırında sağ ventrikül basıncı	1 (%8.3)

Bir hasta dışında enzim replasman tedavisi altında yeni sistem tutulumu olan hasta yoktu. Tedavinin ikinci yılında ağır pansitopeni ve masif organomegali nedeni ile splenektomi yapılmış olan hasta XII tedavi altında izlemde iken dev abdominal kitle geliştirdi ve yapılan tetkik ve patolojik inceleme sonucunda kitlenin Gaucher hücreleri ile infiltre lenfadenopatilerden oluştuğu görüldü. Kitlenin yerleşiminin büyük damarlara yakın olması nedeni ile rezeksiyon uygulanamadı. Hastada tedaviye yanıt alınamamış olması nedeni ile enzime karşı antikor varlığı Genzyme Boston Laboratuvarları'nda araştırıldı ve sonuç negatif bulundu. Enzim dozu iki katına çıkarılan hastanın altı ay sonraki kontrolünde kitle boyutlarının stabil olduğu izlendi.

Tip III Gaucher hastasının tedavi öncesi ve bir yıllık tedavi sonundaki değerlendirmesinde okulomotor apraksi açısından nörooftalmolojik muayenesi aynı hekim tarafından yapıldı ve son değerlendirmede okulomotor aprakside iyiye gidiş görüldü. Bu hastanın gelişim değerlendirmesi Denver gelişimsel tarama testi ile yapıldı ve yaşına uygun gelişim gözlemlendi. Klinik nöbet veya ek nörolojik yakınması olmayan hastanın yapılan EEG, uyarılmış beyin sapı potansiyeli incelemesi ve işitsel

değerlendirmesi normal bulundu. Tip I GH olarak sınıflanmış ancak biri homozigot olarak, diğeri ise tek allelinde L444P mutasyonu taşıyan iki hastada da izlem boyunca nörolojik bulguya rastlanmadı.

Enzim replasman tedavisi sırasında, bir hastada tek bir infüzyon sırasında öksürük nöbeti olduğu öğrenildi. Hastanın öksürüğe eşlik eden nefes darlığı ve /veya anjiyoödem bulgusu yoktu. Bu hastanın izleyen tedavileri premedikasyon ile verildi, enzim infüzyon hızı azaltıldı ve kısa süreli olarak enzim dozu azaltıldı. Diğer hastalarda, tedavi sırasında yan etki izlenmedi.

Hastaların yaşam kalitesine yönelik sorgulanmasında, tedavi sonrasında yaşam kalitesinde belirgin artış olduğu, günlük aktiviteleri yapmakta zorluk çeken hasta olmadığı ve kemik ağrılarının azalarak kaybolduğu öğrenildi. Okul çağında olan hastaların yaşlarına uygun sınıflara devam ettiği, çalışmakta olan hastaların da işlerinde hastalık dolayısıyla zorluk çekmedikleri öğrenildi.

## 5. TARTIŞMA

Gaucher hastalığında enzim replasman tedavisi 1991 yılından bu yana çeşitli ülkelerde kullanılmış ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir. Ancak maliyetinin yüksek olması nedeni ile Türkiye'nin de içinde bulunduğu birçok ülkede kullanıma girmesi gecikmiştir. Ülkemizde 2004 yılında imigluseraz (Cerezyme®) ile enzim replasman tedavisine başlanmıştır. Kliniğimizde bu tarihten önce GH tanısı almış ve izlenen veya izlemenden çıkmış olan hastalara ulaşılmış ve uygun hastalar tedavi için çağrılmıştır. Bu çalışma ile kliniğimizde 2004 yılından bu yana verilmekte olan enzim replasman tedavisinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

En sık lizozomal depo hastalığı olduğu bilinen GH'nın Batı Avrupa toplumlarındaki prevalansı 1:57 000 ile 1:110 000 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir ancak ülkemizdeki prevalansı ile ilgili bir çalışma yoktur. Akriba evliliği oranının yüksek olduğunun bilindiği ülkemizde, otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalığın görülme sıklığı daha fazla beklenmektedir (178). Çalışmamızda yer alan hastaların sadece %16'sında anne-baba akrabalığının olması şaşırtıcı bir bulgu olmuştur. Ancak bölümümüzden daha önce yapılmış bir çalışmada GH tanısı alan hastalar değerlendirildiğinde akrabalık oranının %25 olduğu görülmüştür (179).

Literatürde GH'nda kız/erkek oranının 1.13/1 olduğu bildirilmiştir (180). Bölümümüzden daha önce yapılmış olan 60 vakalık çalışmada da kız/erkek oranı 1.14/1 bulunmuştur (181). Ülkemizdeki diğer merkezlerden yapılan çalışmalarda ise erkek hastaların çoğunlukta olduğu izlenmektedir (179,182,183). Çalışmamızda kız/erkek oranını 5/1 olarak daha yüksek saptadık. Benzer şekilde kız/erkek oranının daha yüksek bulunduğu çalışmalar mevcuttur (12). Ancak çalışmamızda sadece tedavi alan Gaucher hastalarını değerlendirdiğimiz için bu veri yanıltıcı olabilir.

Tip I GH'nda tanı yaşı erken çocukluktan erişkinliğe kadar herhangi bir yaş olabilir. Dünyada en geniş Gaucher hastası verilerine sahip Gaucher kayıt sistemine göre hastaların yarısı tanılarını 10 yaş altında almaktadır, 10 yaş altında tanı alan vakaların %68'inin ise beş yaş altında tanı aldığı bildirilmiştir (41). Bölümümüzden yapılan 60 vakalık çalışmada ise tanı yaşının ortalama 3.6 yaş olduğu görülmüştür (181). Çalışmamızda yer alan hastaların ortalama tanı yaşı  $4.5 \pm 3.1$  yaş (ortanca 3.7

yaş) idi. En küçük hastamıza kardeşinde GH olması nedeni ile bir yaşında tanı konulmuştu, en büyük hastamız ise karın ağrısı yakınması ile başvurmuş ve splenomegali saptanarak 10 yaşında tanı almış idi. Hastalarımızın %66.6'sı beş yaş altında tanı almıştı.

Tip I GH'nda yakınmalar genellikle splenomegali ilişkilidir. Hastalar organomegaliye ikincil olan karın şişliği ve/veya hipersplenizm sonucu gelişen anemi, trombositopeni ve nötropeniye bağlı şikayetler ile doktora başvurabilir. Halsizlik, solukluk, kolay morarma ve kanama en sık yakınmalardır. Çalışmamızda en sık başvuru yakınmalarının karın şişliği (%50) ve solukluk (%16.7) olduğu görüldü. Tip III GH'nda başvuru yakınmaları okulomotor apraksi, nöbetler ve entelektüel fonksiyonlarda bozulma gibi nörolojik kaynaklıdır. Organomegaliye bağlı yakınmalar da eşlik edebilir. Çalışmamızda yer alan tip III Gaucher hastasının yakınması gözlerde titreme idi ve fizik incelemede okulomotor apraksi saptanmıştı.

Gaucher hastalığında hepatomegali ve özellikle de splenomegali beklenen bulgulardır. Hastalarımızın tanı anındaki fizik incelemelerinde karaciğer orta klavikular hatta, kosta altında ortalama  $4.4 \pm 2.5$  cm (sınırlar: 2-10 cm), dalak ise orta klavikular hatta kosta altında ortalama  $11.7 \pm 6.1$  cm (sınırlar: 3-20 cm) ele gelmekte idi. Tüm hastalarda hepatosplenomegali mevcuttu.

Gaucher hastalığı olan çocuklarda büyümenin etkilendiği bilinmektedir (2). Çocukluk çağı Gaucher hastalarında büyüme geriliği sık rastlanılan bir bulgudur. Doğumda ve erken çocukluk döneminde boy persentilleri normal sınırlar içerisinde olabilir, ancak çocukluk çağında büyüme hızı azalır ve Gaucher hastaları boy açısından yaşlılarının gerisinde kalırlar. Ek olarak Gaucher hastası çocukların, puberteye yaşlılarından daha geç girdiği ve bu dönemi daha geç tamamladığı bilinmektedir. Bu anormalliklerin temelinde kronik anemi ve hepatosplenomegali ile birlikte istirahatte harcanan enerjinin artmış olması da yatmaktadır (93). Tedavisiz veya düzensiz tedavi ile geçen yıllar içerisinde çocuk hastalarda malnutrisyon prevalansının arttığı gösterilmiştir (184). Çalışmamızda tanı anında hastaların %41.7'sinde ağırlık ve boy ölçümleri üç persentilin altında idi. Tanı anındaki ortalama ağırlık z skoru  $-0.91 \pm 1.29$  (sınırlar:  $-2.71 - 0.73$ , ortanca  $-0.34$ ) idi. Boy z skorları ortalaması ise  $-1.56 \pm 1.74$  (sınırlar:  $-4.4 - 0.5$ , ortanca  $-0.75$ ) bulunmuştu. Tanı ve tedavi başlanması arasında geçen ortalama 4.2 yıl içinde ağırlık ve boyu üç

persentilin altında olan hasta sayısı aynı oranda iken, ortalama ağırlık z skorunun -0.91'den -1.24'e, boy z skorunun ise -1.56'dan -2.0'ye gerilemiş olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda GH tanısı hastaların %83.3'üne kemik iliği aspirasyonu yapılarak konulmuştur. Günümüzde GH düşünülen hastalarda tanı amacıyla GBA enzim aktivitesinin çalışılması önerilmektedir (1). Ülkemizde GBA enzim aktivitesinin kolaylıkla yapılan bir tetkik olmaması nedeni ile kemik iliği aspirasyonu ile "Gaucher hücreleri"nin görülerek tanı konulması bizim merkezimizde öncelikli olarak seçilen bir yol olmuştur. Hastalarımızda GH tanısı konulduktan sonra enzim aktivitesi çalışılarak tanı doğrulanmıştır.

Gaucher hastalarında GBA gen mutasyonunun bilinmesi hastalığın fenotipi ve prognozu üzerine fikir vermekte, aynı zamanda etkilenmiş kişinin ailesine genetik danışma verilmesi ve aile taraması açısından da önem taşımaktadır. N370S mutasyonunun tip I GH ile, L444P mutasyonu homozigotluğunun nöronopatik GH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. D409H mutasyonu homozigotluğu ise aort ve mitral kalsifikasyonlar ile karakterize kardiyovasküler tutulumun ön planda olduğu, okulomotor apraksi ile korneada görülen opasitelerin eşlik ettiği bir klinik tipe yol açmaktadır. N370S homozigot olan, bir allelinde N370S diğer allelinde bilinmeyen bir mutasyon, L444P veya nadir mutasyonlardan biri olan hastaların tanılarını 10 yaşından sonra aldığı, L444P/L444P, L444P/?, N370S/84GG veya N370S/IVS2+1 genotipi olan hastaların ise tanılarını 10 yaşından daha erken aldığı bildirilmiştir (41). L444P homozigot olan hastaların iki yaşından daha küçük iken tanı aldıkları görülmüştür (41,185). Çalışmamızda N370S/? genotipi olan dört hastanın ve N370S/D399N genotipi olan bir hastanın tanı yaşları 3.4-10 yaş arasında idi. Genotipi L444P/L444P ve L444P/? olan iki hastanın tanı yaşlarının ise sırasıyla 2 ve 1.58 yaş olduğu görüldü ve bu bulgular literatür ile uyumlu idi.

Farklı populasyonlarda mutasyon çeşitliliği de farklılık göstermektedir. Ülkemizde iki farklı merkezden GBA gen mutasyonlarını inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Ezgu ve arkadaşlarının (50) çalışmasında 28 Gaucher hastası incelenmiş, en sık mutasyon %54 oranı ile N370S, ikinci sıklıkta %14 oranı ile L444P ve D409H, üçüncü sıklıkta ise %6 oranı ile IVS2 bulunmuştur. En sık genotip ise N370S/N370S (%25), ikinci sıklıkta N370S/? (%17.85), üçüncü sıklıkta ise L444P/L444P (%14.28) olmuştur. Hastanemizden yapılan Emre ve arkadaşlarının

(51) çalışmasında ise 57 hasta incelenmiş, %42 oranında L444P, %30 oranında N370S, %4.38 oranında ise D409H mutasyonu saptanmıştır. En sık gösterilen genotip %33.3 oranı ile L444P/L444P, ikinci sıklıkta %17.5 oranı ile N370S/N370S, üçüncü sıklıkta ise %10.5 oranı ile N370S/L444P olmuştur. Çalışmamızda en sık gösterilen mutasyon N307S (%23), ikinci sıklıkta ise L444P (%14) olmuştur. Hastaların genotipleri değerlendirildiğinde en sık N370S/? (%33.3) genotipi saptanmıştır. L444P homozigot olan ve bir allelinde L444P mutasyonu taşıyıp diğer mutasyonu bilinmeyen iki hastanın klinik olarak tip I GH olarak sınıflanmakla birlikte mutasyonları nedeni ile daha sonra nörolojik bulgular ortaya çıkararak tip III tanısı alma ihtimali, izlem açısından dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymuştur. Aynı şekilde homozigot D409H mutasyonu taşıyan hastanın da kardiyak tutulum açısından incelenmesi gerekliliği görülmüştür.

Gaucher hastalığında kemik tutulumu önemli bir morbidite nedenidir. Kemik ağrısı ve kemik krizleri nedeni ile yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenmektedir. Çalışmamızda tanı anında kemik ağrısı sadece üç hastada (%25) mevcuttu, kemik krizi olan hasta yoktu.

Kemik patolojisinin temelinde kemik iliğinin Gaucher hücreleri ile infiltrasyonu yatmaktadır. Erlenmeyer deformitesi ve kemik yoğunluğunda azalma Gaucher hastalarının büyük çoğunluğunda mevcuttur (95). Enzim replasman tedavisi almayan hastalarda kemik patolojisi ilerleyerek osteonekroz ve patolojik kırıklar gibi geri dönüşümsüz komplikasyonlar ortaya çıkarır. Gaucher hastalığında kemik tutulumunun MRG ile değerlendirilmesi önerilmektedir (101). Magnetik rezonans görüntülemesi kemik iliği infiltrasyonunu ve osteonekrozu göstermede, kemik krizlerini diğer akut kemik patolojilerden ayırt etmede oldukça duyarlıdır. Ancak MRG'nin özellikle Gaucher hastalarında deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda kemik tutulumunu düz radyografi ile değerlendirdik. Hastalarımızın tanı anındaki kemik tutulumu değerlendirmesi sonucunda en sık gösterdiğimiz bulgu Erlenmeyer deformitesi (%33.3) idi, osteonekroz saptanmış olan hasta yoktu. Hastaların yaklaşık %75'inde radyolojik olarak kemik tutulumu bulgusu saptadık. Literatürde de çocukluk çağında GH tanısı almış çocukların %80'inde pozitif radyolojik bulgunun olduğu bildirilmektedir (185). Tanı anında hastaların %25'inde kemik tutulum bulgusu görülmemesinin, tanı

yaşlarının küçük olması ile açıklanabileceği düşünüldü. Tanı ve tedavi başlanması arasında geçen süre içerisinde kemik tutulum bulgusu olan hasta oranının %91.7'ye yükselmiş olması, tedavisiz geçen yıllar içinde kemik komplikasyonlarının arttığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların ikisinde GH dışında ek hastalık mevcuttu. Bir hasta GH tanısı öncesinde Ailevi Akdeniz Ateşi nedeni ile izlenmekte idi, bir diğer hastaya da GH ile eş zamanlı olarak dermatomiyozit tanısı konulmuştu. Literatürde bildirilen başka vaka raporu olmadığından Ailevi Akdeniz Ateşi ile GH'nın rastlantısal olarak bir arada olduğu düşünüldü. Literatürde, GH tanısı almış olan hastalarda miyopati bulgularının görülebileceğini bildiren bir inceleme mevcuttur. Ancak yedi Gaucher hastasında tanımlanan ve GH'nın bir bulgusu olabileceği düşünülen miyopatik bulguların, serum kreatinin kinaz yüksekliğine yol açmaması nedeni ile yapısal değil fonksiyonel bir zedelenme sonucunda ortaya çıktığı düşünülmüştür (186). Hastamızda kas güçsüzlüğü yakınmasına serum kreatinin kinaz yüksekliği de eşlik etmekte idi ve steroid tedavisi ile bulgularında düzelme görülmüştü. Bu nedenle tanının dermatomiyozit olduğu ve bulguların GH ile ilişkili olmadığı düşünüldü.

Erken yaşta tanı alan çocuk Gaucher hastalarında aneminin daha ağır olduğu bilinmektedir (185). Çalışmamızda hastaların tanı anında %83.3'ünün anemik olduğu görüldü. Beş yaş altında tanı alan hastaların hemoglobin düzeylerinin ortalaması  $8.7 \pm 2.1$  iken, beş yaşın üzerinde tanı alan hastaların hemoglobin ortalaması  $9.8 \pm 1.7$  idi. Tanı anında hastaların %50'sinde ise trombositopeni mevcuttu. Literatürde de tanı anında çocuk Gaucher hastalarının %50'sinde trombositopeni olduğu bildirilmiştir (185). Tanı anında hastalarımızın %50'sinde de lökopeni olduğu görülmüştür.

Gaucher hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilmektedir. İspanya GH kayıt verilerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %43'ünde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmıştır (187). Çalışmamızda GH ile eş zamanlı dermatomiyozit tanısı almış olan hasta dışarıda bırakıldığında ALT yüksekliği %9, AST yüksekliği ise %36.3 oranında saptandı. Gaucher hastalarında ACE ve ASF gibi belirteçlerin de yüksek olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda da tanı anında tüm hastalarda bu belirteçlerin düzeyleri normal sınırların üzerinde idi.

Gaucher hastalığında plazma hücreleri tarafından aşırı miktarda immünoglobulin üretiminden kaynaklanan hiperimmünoglobulinemi sık karşılaşılan bir bulgudur. Bu sürecin makrofajlarda depolanan glukoserebrozidin immün sistemi kronik olarak uyarmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (114) Erişkin Gaucher hastaları ile yapılmış çalışmalarda immünoglobulin anormalliklerinin sıklığının %51 gibi yüksek oranlarda görülebileceği bildirilmektedir (149,188). Erişkin hastalarda her üç immünoglobulin düzeyinde artış olma oranı %15-20 iken, çocuk Gaucher hastaları ile yapılmış olan tek çalışmada bu oran %38 bulunmuştur (150). Çocuk hastaların %71'inde bir veya birden fazla immünoglobulin yüksekliği olduğu, bu yüksekliklerin IgG'de 3.2 kat, IgA'da 4.3 kat, IgM'de 5.1 kat olduğu gösterilmiştir. Hastaların tedavi almadıkları süreç içinde IgM düzeylerinde azalma olduğu, IgA ve IgG yüksekliklerinin devam ettiği görülmüştür (150). Çalışmamızda tanı anında immünoglobulin düzeyleri çalışılmış olan dokuz hastanın yedisinde (%77.7) hiperimmünglobulinemi mevcuttu. Bu hastaların altısında (%66.6) IgG yüksekliği (ortalama 1.5 kat), dördünde (%44.4) IgM yüksekliği (ortalama 1.5 kat), dördünde (%44.4) de Ig A yüksekliği (ortalama 2.1 kat) mevcut idi, iki hastanın immünoglobulin sonuçları ise normal sınırlar içinde idi. İki hastada (%22) her üç immünoglobulin düzeyi artmış iken, iki hastada sadece IgG, bir hastada IgA ve IgM, bir hastada IgM ve IgG, bir hastada da IgA ve IgG değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Literatür ile kıyaslandığında hastalarımızdaki hiperimmünoglobulinemi oranının benzer olmakla birlikte, yüksekliklerin kat olarak daha az olduğu görülmüştür.

Semptom ciddiyet skoru, Zimran ve arkadaşları tarafından 1989 yılında Tip I GH'nın fenotipik ekspresyonunu objektif olarak değerlendirebilmek amacı ile geliştirilmiştir (170). İlk geliştirilen bu skorlama sisteminde hastanın tanı yaşı da göz önüne alınmakta idi ve kemik tutulumu ile ilgili ayrıntı mevcut değildi. Ardından 1992 yılında skorlama kriterleri değiştirildi, karaciğer enzimleri değerlendirilmesi ve kemik tutulumu ile ilgili yakınmalar ve objektif değerlendirmeler eklendi, tanı yaşı skorlamadan çıkarıldı (171). Bu modifiye semptom ciddiyet skorlaması, santral sinir sistemi tutulumunu da değerlendirmeye aldığı için tüm GH tiplerinde semptom



ciddiyet skoru hesaplanabilir olmuştur. Semptom ciddiyet skoru ile o anki hastalık ciddiyeti hakkında bilgi edinilebilir ancak prognoz hakkında yorum yapılamamaktadır. Gaucher hastalığında yıllar içinde klinik heterojenitenin görülmesi, enzim tedavisine her organın farklı cevaplarının olması, yeni görüntüleme tetkiklerinin ve hastalık yükünü gösteren belirteçlerin kullanılması nedeni ile yeni skorlama kriterlerine ihtiyaç duyulmakta ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır (189). Çalışmamızda objektif bir değerlendirme ve tedavi sonucunda karşılaştırma yapabilmek için modifiye edilmiş semptom skorlaması kullanıldı. Hastalarımızın tanı anındaki semptom ciddiyet skorları ortalaması  $6.6 \pm 1.9$  idi.

Çocuklarda semptomatik GH'nda, tedaviye hemen başlanması önerilmektedir (77). Özellikle iskelet sisteminin çocuklarda immatür olması nedeni ile ancak uygun zamanda başlanan tedavi ile erişkin hayattaki yeterli iskelet kitlesine erişmek mümkün olabilmektedir. Hastalarımızın çoğunda tanı ve tedavi arası süre, tedavinin ülkemizde enzim replasman tedavisinin onaylanma tarihinin geç olması nedeni ile uzundur. Hastaların tanı alması ile enzim replasman tedavisi başlanması arasında geçen süre ortalama  $4.2 \pm 4.4$  yıl (sınırlar: 0.16-15 yıl) idi. Bu nedenle, tanı ile tedaviye başlanma arasında geçen sürenin uzun olduğu hastalarda özellikle kemik bulgularında ilerleme olmuştur ve enzim tedavisi ile ancak kemik tutulumunun sınırlandırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu geçen süre içinde hastalarımızın dördüne masif splenomegali ve hipersplenizm nedeni ile splenektomi yapılmak zorunda kalınmıştı. Enzim tedavisi çağında, hastalık seyri üzerine olumsuz etkileri olan splenektomiden kaçınılması gerektiği özellikle vurgulanmaktadır (154).

Çocuk Gaucher hastalarında tedavi dozunun iki haftada bir 30-60 U/kg olması önerilmektedir (76). Ancak yüksek riskli hastalarda (semptomatik hastalık, büyüme geriliği, kemik tutulumu, trombosit sayısının  $<60 \times 10^3/\text{mm}^3$  olması ve/veya kanama epizodları, hemoglobin değerinin yaşa göre en alt normal değerden 2 gr/dl veya daha fazla farkla az olması) başlangıç dozunun iki haftada bir 60 U/kg olması gerektiği, izlem değerlendirmelerine göre ayarlamalar yapılabileceği vurgulanmaktadır (76). Nörolojik tutulumu olan hastalarda ise iki haftada bir 120 U/kg gibi yüksek dozlar önerilmektedir (113). Erişkin tip I Gaucher hastalarında tedavinin iki haftada bir 7.5-15 U/kg gibi düşük dozlarda sürdürülerek de iyi viseral ve hematolojik yanıtlar alınabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (131,132).

Çocuklarda ise idame tedavide iki haftada bir 10-15 U/kg gibi düşük dozlarda hematolojik ve viseral yanıtların iyi olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, 60U/kg'dan daha düşük dozlarda yanıtın yeterli olmadığını ve kemik bulgularında kötüleşme olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (133-135,147).

Çalışmamızda yer alan 11 tip I Gaucher hastasının %72.7'sinde başlangıç enzim dozu 60U/kg idi ve tüm hastalara iki haftada bir aralığında uygulanmıştı. Hasta II'ye trombositopenisinin hafif olması, eşlik eden kemik yakınmasının olmaması ve hemoglobin değerinin normal olması nedeni ile 30 U/kg dozunda tedavi başlanmıştı. İki hastada (%18.2) ise başlangıç enzim dozu 40U/kg idi. Tip III Gaucher hastasına da tedavi 120 U/kg olarak uygun dozda başlanmıştı.

Tedavi öncesi değerlendirmelerde çocuk Gaucher hastalarının büyük çoğunluğunda büyüme geriliği olduğu ve enzim replasman tedavisinin lineer büyümeyi normale getirdiği gösterilmiştir (2,25). Hastalarımızın tedavi öncesinde ve tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontroldeki antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında, tedavi öncesinde hastaların %41.7'sinin boy ve ağırlığının üç persentilin altında olduğu, son değerlendirmede ise ağırlık ve boyu üç persentilin altında olan hastanın kalmadığı görüldü. Ağırlık z skoru ortalaması -1.24 'den -0.17'ye, boy z skoru ortalaması ise -2.0'den -0.93'e yükselmişti. Literatürde 884 çocuk hastada enzim replasman tedavisinin sekiz yıl sonundaki sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, tedavi öncesinde hastaların %42'sinin beş persentilin altında olduğu görülmüştür. Tedavi öncesinde ortalama boy z skoru -1.4 iken, sekizinci yılda 0.3 'e yükselmiştir (10). Bizim hastalarımız içinde tedavi öncesinde boy z skoru -2.0'nin altında olan altı hastanın, en az üç yıllık tedavi sonunda, boy z skorlarında belirgin artış olmuş ancak iki hastada boy z skorunun halen -2.16 ve -2.0 olduğu görülmüştür. Bu hastalardan biri enzim tedavisine cevap vermeyen XII no'lu hastadır.

Ciddi hastalıkta daha belirgin olmak üzere GH'nda gecikmiş pubertenin de prevalansı yüksektir (25). Enzim replasman tedavisi puberteden önce başladığında normal zamanda puberteye girildiği gözlenmektedir (25). Çalışmamızda tedavi öncesi dönemde puberte evresi III olan üç kız hasta, tedavinin ilk yılı içinde sırasıyla 12.6, 14 ve 14 yaşlarında mensturasyon görmüşlerdir. Tedavi başladığı dönemde 16.9 yaşında olan hasta III ise tedavinin ancak üçüncü yılında 20 yaşında iken

menstruasyon görmüştür. Tedaviden bağımsız olarak değerlendirildiğinde kız hastaların ortalama menstruasyon yaşının  $14.9 \pm 2.8$  ile sağlıklı bireylere göre daha geç olduğu görülmektedir. Literatürde Gaucher hastası 53 kadın ile yapılmış bir çalışmada, hastaların %66'sında gecikmiş puberte olmakla birlikte, menarş başlangıcının normal olduğu ve infertilitenin görülmediği bildirilmiştir (145).

Gaucher hastalığında enzim replasman tedavisi ile karaciğer ve dalak boyutlarında belirgin azalma olmaktadır ve tüm hastalarda hepatosplenomegaliye bağlı semptomlar kaybolmaktadır (4-10). Karaciğer ve dalak boyutları yapılan çalışmaların çoğunda MRG veya BT ile volüm olarak hesaplanmış, boyutlar normalin katları şeklinde ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise tedavi öncesi ve son kontrolde karaciğer ve dalak volümü ölçümü tüm hastalarda yapılamamıştır. Her ne kadar objektif bir değerlendirme olmasa da, fizik inceleme ile midklavikular hatta kosta altında ele gelen karaciğer ve dalak uzunluklarında belirgin azalma olduğu izlenmiştir. Tedavi öncesinde karaciğerin midklavikular hatta kosta altında ortalama  $6.8 \pm 5.0$  cm, son kontrolde  $1.4 \pm 2.8$  cm ele geldiği görülmüştür. Tedavi öncesinde dalak ise midklavikular hatta kosta altında ortalama  $11.3 \pm 5.5$  cm ele gelmekte iken, son kontrolde  $0.8 \pm 1.4$  cm ele geldiği görülmüştür. Ülkemizden iki merkez kısa süreli enzim replasman tedavisi sonuçlarını yayınlamışlardır. Her iki çalışmada da karaciğer ve dalak boyutları fizik incelemede ele gelen uzunluk şeklinde ifade edilmiştir. Özbek ve arkadaşları (182), yedi hastada bir yıllık enzim replasman tedavisi ile karaciğer boyutunun ortalama 5 cm'den 3.4 cm'e, dalak boyutlarının ise ortalama 12 cm'den 6.6 cm'e gerilediğini bildirmişlerdir. Belen ve arkadaşları (190) ise sekiz hastada iki yıllık enzim replasman tedavisi sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada karaciğer boyutlarında ilk altı ayda anlamlı bir azalma olmadığı ancak 12 aydan sonra hepatomegalinin gerilediği, dalak boyutlarında ise tedavinin altıncı ayından itibaren gerileme görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesinde karaciğer volümleri ölçülen yedi hasta mevcuttur ve bu hastaların karaciğer volümleri normalin ortalama olarak  $2.1 \pm 0.9$  katıdır. Son kontrolde ise 12 hasta değerlendirilmiştir ve karaciğer volümleri normalin ortalama olarak  $1.3 \pm 0.3$  katıdır. Tedavi öncesinde ciddi hepatomegalisi (normalin 2.5 katından fazla) olan iki hastadan birincisinin bir yıllık tedavi sonunda karaciğer volümü normalin 2.3 katına gerilemiş, ikincisi ise dört yılın sonunda 1.24 kata azalmıştır ve her iki hastanın son

volümleri orta derecede hepatomegali olarak sınıflanmıştır. Orta derecede (normalin 1.25- 2.5 katı arasında olanlar) hepatomegalisi olan dört hasta içinde ise sadece birinin karaciğer volümü dört yıllık tedavi sonunda normalin 1.1 katına gerileyebilmiştir. Diğer hastaların karaciğer volümlerinin 1.25 katın altına düşmemesinin nedeninin tedavi sürelerinin kısa olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Dalak volümleri ise tedavi öncesi altı hastada değerlendirilmiştir ve bu hastaların dalak volümleri tedavi öncesinde normalin ortalama olarak  $20.9 \pm 21.9$  katıdır. Son kontrolde ise yedi hasta değerlendirilmiştir ve dalak volümleri normalin ortalama olarak  $6.4 \pm 1.8$  katıdır. Tedavi öncesinde ciddi splenomegalisi (normalin 15 katından fazla) olan üç hastadan birincisinin dalak volümü tedavinin dördüncü yılında 6.7 kata, ikincisi ikinci yılda 7.3 kata gerilemiş ve iki hastanın son volümleri de orta derecede splenomegali olarak sınıflanmıştır. Üçüncü hastanın ise iki yıllık tedavi sonunda ciddi splenomegalisinin devam ettiği görülmüş ve tedaviye yanıtız olarak değerlendirilerek splenektomi yapılmıştır (hasta XII). Gaucher kayıt sistemine kayıtlı 1028 hastanın (çocuk ve erişkin) iki-beş yıllık enzim replasman tedavisi sonrası klinik sonuçları yayınlandığı çalışmada, orta derecede hepatomegalisi olanların (normalin 1.25- 2.5 katı arasında olanlar) %50'sinin karaciğer volümlerinin 24. ayda normalin 1.25 katından azına düştüğü, ciddi hepatomegalisi (normalin 2.5 katından fazla) olan 17 hastanın ise ikisinin normalin 1.25 katından azına düştüğü görülmüştür. Bu çalışmada splenektomi olanların karaciğer volümlerinin daha büyük olduğu ve tedavi ile volüm azalmasının bu grupta daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (8). Çalışmamızdaki hasta sayısının yeterli olmaması nedeni ile splenektominin karaciğer volümlerindeki azalmaya etkisini değerlendiremedik. Son yıllar içinde yayınlanan 884 çocuk tip I Gaucher hastasının sekiz yıllık enzim replasman tedavisi sonuçlarında ise, tedavi öncesi ortalama karaciğer volümü normalin iki katı iken, sekiz yıllık tedavi sonunda 1.1 kata düşmüştür. Dalak volümü ise tedavi öncesi ortalama 23 kat iken sekiz yılın sonunda 4.8 kata gerilemiştir. Hem karaciğer hem de dalak volümlerinde tedavi etkisinin yarısı ilk bir yıl sonunda elde edilmiştir (10).

Bazı çalışmalarda karaciğer ve dalak volümlerindeki azalma yüzde olarak ifade edilmiştir. Barton ve arkadaşlarının (4) 1991 yılındaki çalışmasında, karaciğer volümünde azalmanın enzim replasman tedavisi ile altıncı ayda %16-22, dalak

volümündeki azalmanın ise %33 oranında olduğu bildirilmiştir. Pastores ve arkadaşlarının (5) çalışmasında da, altıncı ay karaciğer volümündeki azalma ortalama %22, ikinci altıncı aydaki azalma %18.5 - %15 arasında olmuştur. Karaciğer volümündeki azalmanın splenektomi, ilk büyüklük ve doz ile ilişkisi gösterilememiştir. Dalak volümündeki azalma ise ilk altı ayda ve ikinci altı ayda %32 olarak bildirilmiş, dokuz ile 24 ay tedavi alan hastalarda ortalama volüm azalmasının %62.8 olduğu görülmüştür. Dalak volümündeki azalmanın da ilk boyut ve doz ile ilişkisi gösterilmemiştir. İzleyen yıllardaki az hasta sayılı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (6,7) Çocuk hastalarda karaciğer ve dalak boyutlarında volümün yaşla birlikte artması nedeni ile volüm azalmasını sadece yüzde olarak ifade etmek yanlış yorumlara neden olabilmektedir. Bu nedenle hastanın o anki ağırlığı ile hesaplanan normalin katı olarak volüm hesaplanması daha uygundur. Çalışmamızda, dört hastanın karaciğer volümlerinde tedavi öncesi ölçüm ile karşılaştırıldığında %18.1-30.9 arasında azalma, üç hastanın karaciğer volümlerinde ise %1.89-35.1 oranında artış gözledik. Karaciğer volümünde yüzde olarak artış izlenen hasta II'nin karaciğer volüm değişimi normalin katı olarak değerlendirdiğinde ise bu hastada artış olmadığı görüldü. Karaciğer volümünde artış olan iki hastadan biri bir yıldır tedavi almakta olan tip III Gaucher hastamız idi, ancak artış hafif hepatomegali sınırını geçmemişti. Diğer hasta ise kardeş öyküsü nedeni ile tanı almış olan ve altı aydır 40 U/kg dozunda tedavi almakta olan hastamızdı (hasta V). Tip III Gaucher hastasının tedavi dozunun zaten yüksek olması nedeni ile izlenmesi, diğer hastanın ise bir yıllık değerlendirme sonunda karaciğer volümünde artış devam ediyorsa doz artırılması planlandı. Dalak volümlerinde ise üç hastada tedavi öncesi ölçüme göre %15.2-66.2 arasında azalma, iki hastada da %51 ve %83.5 oranında artış gözledik. Dalak volümünde artış olan hastaların biri altı aydır 30 U/kg dozunda tedavi almakta olan hasta II, diğeri ise tip III Gaucher hastası idi. Bir yıldır tedavi almasına rağmen karaciğer ve dalak volümünde artış gözlenen tip III Gaucher hastasında enzim replasman tedavisinin organ volümleri üzerine yeterince etkili olmadığı görülmektedir. Hasta II ve V'in izlem süreleri kısa olduğu için kontrollerde karaciğer ve dalak volümlerini değerlendirilerek tedavi dozunun arttırılabileceği düşünülmektedir. Literatürde, doz ile cevap ilişkisinin doğru orantılı olduğu, 48-75 U/kg doz aralığında daha düşük dozlara oranla hematolojik ve viseral

cevapların daha iyi olduğu görülmüştür (136). Bu nedenle doz artışı ile viseral cevapların iyiye gideceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, tanı ve tedavi arasında geçen süre içinde kemik ile ilgili semptom ve bulguların arttığını görmekteyiz. Tanı anında kemik semptomu olan hastalar %25 oranında iken tedavi öncesinde bu oranın %50'ye yükseldiğini gözledik. Bir hastada tanı ve tedavi başlanması arasında geçen zamanda kemik krizi gelişmişti. Yine tanı anında osteonekroz olan hasta yok iken tedavi öncesi değerlendirmede %25 oranında osteonekroz ve %16.7 oranında patolojik kırık olduğunu gördük. Bu veriler enzim replasman tedavisindeki gecikmenin sonucunda geri dönüşümsüz kemik bulguları ile karşılaşılabileceğini göstermektedir. Hastalarımız içinde tedavi öncesinde kemik ağrısı olanların son kontrolde bu yakınmalarının kaybolduğunu ve yeni kemik krizi yaşanmadığını izledik. Kemik ağrılarının ortalama  $2.6 \pm 2.1$  yılda tamamen kaybolduğu görüldü. Gaucher kayıt sistemine kayıtlı 1028 hastanın verilerinin incelediği çalışmada, tedavi başlangıcında kronik kemik ağrısı bildiren 229 hastanın bir yıllık tedavi sonunda %44'ünün, iki yıl sonunda ise %52'sinin ağrı çekmediği bildirilmiştir. Tedavi öncesinde ağrısı bulunmayan hastaların takip döneminin birinci yılında sadece %4'ünde, ikinci yıl ise %5 'inde yeni kemik ağrısı atağı ortaya çıkmıştır. Tedavi öncesi kemik krizi hikayesi olan hastaların ilk yılda %82'si, ikinci yılda %94'ü hiç yeni kriz bildirmemişlerdir (8). Charrow ve arkadaşlarının (20), enzim tedavisi başlangıcından önceki bir yıl içinde kemik ağrısı veya kemik krizi olan hastaları, tedavi sonrasında üç yıl izledikleri bir diğer çalışmada ise tedavi öncesi dönemde %17 olarak bildirilen kemik krizinin birinci yılda %5, ikinci yılda %1'den az, üçüncü yılda ise %3 oranında bildirildiği gözlenmiştir. Enzim replasman tedavisi öncesi %49 oranında bildirilen kemik ağrısı ise, birinci yılın sonunda %30, ikinci yılda %29, üçüncü yılda ise %30 oranında bildirilmiştir. Gaucher hastalığı olan 884 çocuk hasta ile yapılmış çalışmada, hastaların %17'si tedavi öncesinde kemik krizi bildirmiştir ve bu hastaların %16.3'ünde tedavi altında iken de kemik krizi gözlenmiştir. Enzim replasman tedavisi öncesinde kemik krizi bildirmeyen hastaların ise %2.5'inde izlemde kemik krizi görülmüştür (10). Literatür ile karşılaştırıldığında hastalarımızın kemik ağrısı yakınmalarının tamamen kaybolması ve yeni bir kemik krizi episodunun yaşanmaması olumludur.

Gaucher hastalığı kemik tutulumu değerlendirmesi, MRG veya DEXA konusunda teknik olanak veya deneyimli ekip olmadığında düz radyografi ile yapılmaktadır. Çalışmamızda düz radyografi kullanıldı. Literatürde enzim replasman tedavisine yanıtların düz radyografi ile değerlendirildiği başka çalışmalar da mevcuttur. Brezilya'dan radyolojik olarak kemik bulgusu olan 18 tip I Gaucher hastası çocuğun tedaviye yanıtının değerlendirildiği çalışmada, hastaların %72'sinin tedavi sonunda klinik ve radyolojik olarak iyileşme gösterdiği, %28'inde ise kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Ortanca tedavi süresinin 4 yıl 4 ay (aralık: 8 ay- 10 yıl 4 ay) olduğu çalışmada bulgularda kötüleşme görülen hastaların ortalama enzim dozunun daha düşük olduğu ve ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Çocuk hastalarda komplikasyonlardan kaçınmak ve kemik bulgularında iyileşme görebilmek için enzim dozunun iki haftada bir en az 60 U/kg olması gerektiği vurgulanmıştır (23). Bir diğer çalışma ise Mısırlı pediatrik Gaucher hastalarında enzim replasman tedavisine kemik cevabını bildirmektedir. Çalışmaya dahil edilen tip I ve tip III Gaucher hastalardaki kemik bulgularının bir kısmı düz radyografi, bir kısmı da MRG ile değerlendirilmiştir ve 5-26 aylık tedavi sonundaki bulgular tedavi öncesi ile karşılaştırılmıştır. Enzim tedavisi sonunda anormal radyografik bulgularda %91 iyileşme, anormal MRG bulgularında ise %56 iyileşme olduğu gözlenmiştir. Tedavi öncesinde beş hastada bildirilen kemik ağrısı tedavi sonrasında kaybolmuştur (24). Çalışmamızda iki hastada radyolojik olarak iyileşme, iki hastada ise kötüleşme mevcuttu. Radyolojik bulgularında kötüleşme görülen hastalardan biri tedaviye en geç yaşta başlanmış olan ve tedavi öncesi patolojik kırıkları olan hasta VIII, diğeri ise enzim replasman tedavisine yanıt vermeyen ve bu nedenle splenektomi yapılmış olan hasta XII idi. Her iki hastada da splenektomi yapılmış olması kemik bulgularında ilerleme olmasına katkıda bulunmuş olabilir. En uzun süre tedavi alan hasta VI'nın kemik patolojisinin olmaması uzun süreli tedavi ile kemik bulgusunun ortaya çıkmasının engellendiğine kanıt oluşturmaktadır.

Literatürde enzim replasman tedavisi ile kemik mineral dansitesinde artma ve azalma gibi farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur (17,18). Bu çalışmalarda çalışılan popülasyon (erişkin, çocuk), enzim dozları ve kemik dansitesinin değerlendirilmesi için seçilen teknik farklı olduğundan sonuçları karşılaştırmak kolay değildir. Ciana ve arkadaşları (16) DEXA kullanarak kemik mineral dansitesindeki

kayda değer artışı 4.5 yıllık tedavi sonunda gözlediklerini belirtmişlerdir. Gaucher kayıt sistemi verileri kullanılarak yapılan ve DEXA ile kemik mineral dansitesinin değerlendirildiği 342 erişkin hastanın incelenmesinde enzim replasman tedavisi ile doz bağımlı olarak lomber omurga kemik mineral dansitesindeki azalma eğiliminin önlendiği, normal kemik mineral dansitesi için sekiz veya daha fazla yıl gerektiği bildirilmiştir. Gaucher hastalığı olan 884 çocuk hasta ile yapılmış çalışmada ise tedavi öncesinde kemik mineral dansitesi z skoru ortalama -0.35 iken 12 yıllık tedavi sonunda 0.29 bulunmuştur, 6.6 yıllık tedavi sonunda ortalama z skoru normal populasyon ile aynı değere ulaşmıştır (10). Çalışmamızda, kemik mineral dansitesi çoğu hastada tedavi sırasında ve en fazla iki kez değerlendirildiği için tedavinin etkisini değerlendirmek mümkün olamamaktadır. Tedavinin ikinci yılında ölçülmüş olan z skorları -2.00'den düşük olan hastalar incelendiğinde, iki hastanın iki yıl daha tedavi almasına rağmen z skorlarının yükselmekle birlikte halen -2.00'nin altında olduğu izlenmektedir. Kemik mineral dansitesinin normale ulaşması için tedavi süresinin daha uzun olması gerektiğini düşünmekteyiz. Ülkemizden yapılan ve enzim replasman tedavisinin kemik mineral dansitesine etkisinin araştırıldığı çalışmada da iki yıllık tedavinin kemik mineral dansitesi bulgularında anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür (190).

Enzim replasman tedavisine hematolojik yanıtın altı ay gibi erken dönemde başladığı bilinmektedir. Goldblatt ve arkadaşlarının (11) enzim replasman tedavisine yanıtları araştırdıkları çalışmada, hemoglobin değerinin hastaların %76'sında altıncı ayda normale döndüğü, 12-114 ay boyunca tedavi alan hastaların ise %85'inde normal değerlere ulaşıldığı gösterilmiştir. Trombosit sayısı ise hastaların %64.7'sinde 24. ayda normale dönmüştür. Belen ve arkadaşlarının (190) çalışmasında ise hemoglobin ve trombosit değerlerinin 12. ayın sonunda anlamlı artış gösterdiği görülmüştü. Çalışmamızda, ilk altı ayda tüm hastalarda hemoglobin düzeyinde artış olmakla birlikte %91.6'sında normal değerlere ulaşılmıştır, ardından çoğu hastada plato izlenmiştir. Trombositopenisi olan dört hastanın birinde normal değere altıncı ayda, ikisinde 12. ayda ulaşılmıştır. Diğer hastaya ise iki yıl boyunca enzim replasman tedavisi altında olmasına rağmen trombositopenisi devam ettiği için splenektomi yapılmış ve ardından normal değerlere ulaşılabilmiştir. Romanya'dan enzim replasman tedavisi deneyiminin aktarıldığı bir diğer çalışmada hemoglobinin



altıncı ay sonunda, tedavi öncesi ortalaması olan 9.4 gr/dl'den 12.5 gr/dl'ye yükseldiği bildirilmiştir. Trombosit sayısı ise ancak 18. ayın sonunda tedavi öncesi ortalama olan  $65.692/\text{mm}^3$ 'den,  $147.818/\text{mm}^3$ 'e ulaşmıştır (12). Özbek ve arkadaşlarının (182) çalışmasında ise bir yıllık enzim replasman tedavisi ile hemoglobin ortalama 8.67 gr/dl'den 12.34 gr/dl'ye, trombosit sayısı ortalama  $86.000/\text{mm}^3$ 'den,  $172.000/\text{mm}^3$ 'e yükselmiştir. Çalışmamızda da hemoglobin altıncı ayın sonunda, tedavi öncesi ortalaması olan 10.5 gr/dl'den 12.3 gr/dl'ye yükselmiş, trombosit sayısı ise  $214.000/\text{mm}^3$ 'ten  $286.416/\text{mm}^3$ 'e yükselmiştir. Gaucher kayıt sistemi verilerinin incelendiği 1028 hastalık çalışmada elde edilen hematolojik yanıtlar da benzerdir. Başlangıçta anemisi olan hastalarda enzim tedavisinin ilk altı ayında hemoglobin düzeyleri hızla artış göstermiş ve ortanca hemoglobin değerleri anemik seviyelerden anemik olmayan seviyelere yükselmiştir. Altı -12. ayda daha yavaş yükselme, ardından da tedavinin 12-24. ayları arasında plato gözlenmiştir. Tedavinin birinci yılında hastaların büyük çoğunluğunda hemoglobin seviyeleri normale dönmüştür. En yüksek mutlak artışlar başlangıçta daha şiddetli anemisi olan hastalarda görülmüştür. Hemoglobin seviyeleri en düşük onuncu persentilde bulunan hastalarda yine de hafif şiddette anemi sürmüştür. Trombosit sayıları hemoglobin seviyelerinden geride kalmıştır ve splenektomi varlığından etkilenmiştir. İki yıllık tedavi sonunda başlangıç trombosit sayıları  $60\ 000 - 120\ 000/\text{mm}^3$  olanların %54'ü normal trombosit sayısına ulaşmıştır. Başlangıç trombosit sayısı  $60\ 000/\text{mm}^3$ 'ten düşük olanların değerleri iki katına çıkmış olmakla birlikte, 24. ayda hastaların %16'sında normal değerlere ulaşılabilmiştir. Splenektomi yapılanlarda ise 24 aylık tedavi sonunda hastaların %88'i normal trombosit sayısına ulaşmıştır (8). Çalışmamızda splenektomi olan ve olmayan grupta hemoglobin ve trombosit sayısındaki değişim açısından fark gözlenmedi. Son değerlendirmede anemik olan iki hastanın (hasta III ve VIII) hemoglobin değerleri 11.6 gr/dl ve 11 gr/dl ölçüldü. Bu hastaların ikisinin de splenektomili olanlar olduğu görüldü. Hasta III, dört yıldır tedavi almakta iken, hemoglobini ikinci yılda 12.8 gr/dl'ye kadar yükselmiş ancak tekrar düşmüştür. Bu hastada, demir eksikliği de anemiye katkı yapmış olabilir. Diğer hasta ise tedavinin henüz birinci yılında olup hemoglobini 8.4 gr/dl'den 11gr/dl'ye kadar yükselmiştir. Bu hastanın hemoglobininin ilerleyen aylarda normal değerlere ulaşabileceği düşünüyoruz. Trombosit sayısı, tedavi sonuçlarının

değerlendirildiği son kontrolde sadece bir hastada (hasta VI) normal düzeylere ulaşmamıştı. Splenektomi olmayan ve en uzun süre enzim replasman tedavisi almış olan bu hastada da, trombosit sayısının normal değerlere ulaşamaması tedavinin uygun aralıklar ile alınamamış olması ile ilişkilendirilebilir.

Gaucher hastalığında biyokimyasal izlem amacı ile en sık kullanılan belirteçlerden kitotriyosidaz, ACE ve ASF'nin enzim replasman tedavisi alan hastalarda düşüş gösterdiği bilinmektedir (146-148,74). Kitotriyosidaz aktivitesindeki düşüşün yüksek doz tedavi alan hastalarda daha belirgin olduğu, tedavi süresi uzadığında ise doz ile düşüşün ilişkisinin kalmadığı gösterilmiştir (74). Çalışmamızda yer alan hastaların tümünde ACE ve ASF'nin düşüş gösterdiği ancak her iki belirtecin de son kontrolde sadece hastaların %33.3'ünde normal düzeylerde olduğu gözlenmiştir. Tedavi öncesinde ve son kontrolde kitotriyosidaz aktivitesi çalışılan hastalarda da tedaviye yanıtız olan hasta XII dışında tüm hastaların kitotriyosidaz aktivitelerinde düşüş izlenmiştir. Tedaviye cevabı olmayan hastada kitotriyosidaz aktivitesinin de düşmemiş olması, kitotriyosidazın tedaviye cevabı değerlendirmede güvenilir bir tetkik olduğunun kanıtı olmuştur.

Enzim replasman tedavisi ile immünoglobulin seviyelerinde de azalmalar olduğu bildirilmektedir (149-151). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda her üç immünoglobulin izotipinde düşüş olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, sadece IgM'de düşüşün olduğu, IgA ve IgG'nin stabil kaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (149,151). Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada ise, enzim replasman tedavisi ile IgA ve IgM'nin normal düzeylere indiği, IgG'de ise düşüşün olmadığı gözlenmiştir (150). Çalışmamızda enzim replasma tedavisi ile her üç immnoglobulin düzeyinin artmış olduğu hastanın kalmadığı, sadece bir hastada IgA ve IgG yüksekliğinin olduğu, beş hastada sadece IgG, bir hastada da sadece IgM yüksekliği olduğu görüldü. Tedavi öncesi ve son kontrolde immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılabilen hastalarda IgG'nin hastaların %33.3'ünde, IgM'nin %100'ünde, IgA'nın ise %66.6'sında normale döndüğü görüldü.

Hastalarımızın çoğunda enzim replasman tedavisi sonunda hastalık ciddiyetinin azaldığını, tedavi öncesi ve son kontroldeki semptom ciddiyet skorlarını karşılaştırarak anlıyoruz. Tedavi öncesi Tip I Gaucher hastalarının semptom ciddiyet skoru ortalama  $10.6 \pm 5.2$  iken, son kontrolde ise ortalama semptom ciddiyet

skorunun  $5.8 \pm 4.9$  olduğunu görmekteyiz. Tip III Gaucher hastamızda ise tedavi öncesi skorun 22 iken bir yıllık tedavi sonunda 20'ye düştüğünü izledik. Semptom ciddiyet skorlaması enzim tedavisinin henüz kullanıma girdiği 1990'lı yılların başlarında modifiye edildiği için günümüz koşullarında bu skorlamanın enzim replasman tedavisine yanıtı değerlendirmek için uygun olmadığı düşünülmektedir (189). Ancak enzim replasman tedavisi ile semptom ciddiyet skorunun değişimi daha önce birkaç çalışmada değerlendirilmiştir. Bir çalışmada 18 aylık tedavi sonunda ortalama semptom ciddiyet skorunun 11'den dokuza gerilediği, diğer bir çalışmada ise 12 ay sonunda 14.2'den 8.1'e gerilediği görülmüştür (191,192).

Tedaviye yanıtız olarak değerlendirdiğimiz hasta XII 1.58 yaşında tanı almıştı ve tek allelinde L444P mutasyonu taşımakta, diğer allelindeki mutasyon ise bilinmemekteydi. Tedaviye iki yaşında iken başlanan hastada ilk altı ay içinde hemoglobin düzeyinde yükselme izlendi, karaciğer ve dalak volümlerinde de azalma kaydedildi. Ancak izleyen 1.5 yıl içinde enzim tedavisine, ilacın temini ile ilgili sorunlardan dolayı yaklaşık altı ay ara verildiği öğrenildi. Bu dönem içinde karaciğer ve dalak boyutları arttı ve hemoglobin tekrar düşmeye başladı. Tedavi almakta iken masif organomegali ve pansitopenisi gelişen hastaya tedavinin ikinci yılında splenektomi yapıldı. Ardından hematolojik parametreleri düzelen ve karaciğer volümü azalan hastanın tedavi altında izlemde iken karnında dev kitle gelişti ve yapılan patolojik inceleme sonucunda kitlenin Gaucher hücreleri ile infiltrasyonlu lenfadenopatiler olduğu görüldü. Tedavi dozu iki katına çıkarılan hastanın (120 U/kg) bu doz ile altı aylık izleminde kitle boyutunda değişiklik görülmedi. Bu hastanın altıncı ay sonrasında enzim replasman tedavisine cevapsız olmasının, tedaviye ara verilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde enzim replasman tedavisine kişisel veya ekonomik nedenler ile ara verilen vakaların büyük bir çoğunluğunda tedavi ile elde edilmiş kazanımların kaybedildiği belirtilmektedir (193-196). Özellikle çocuk hastalarda 12-18 ay tedavisiz süre içerisinde karaciğer ve dalak büyüklüklerinde tedavi öncesine göre belirgin artış olabilmekte, kemik bulgularında kötüleşme görülebilmektedir (195,196). N370S homozigot olmayan hastaların tedavi kesilmesi/ara verilmesi sonrasında tedavi ile elde ettikleri kazanımları daha hızlı kaybettikleri düşünülmektedir (195). Tedavi kesilmesi sonrasında relapsları erken tanımanın yakın kitotriyosidaz ölçümleri ile mümkün

olabileceği belirtilmektedir (194,197). Bu hastada tedaviye yanıtızlığın enzime karşı gelişen antikor nedeni ile de olabileceği düşünöldü. Enzim replasman tedavisi alan Gaucher hastalarında azalmış klinik cevap veya bulgularda kötüye gidiş var ise nötralizan antikor varlığından şüphelenilmesi gerektiği düşünölmektedir (127). Genel olarak antikor gelişiminin terapötik etkinliği azaltmadığı düşünölmekle birlikte, nadir de olsa enzime karşı gelişen antikorların tedavi etkinliğini azalttığını gösteren vaka bildirimleri mevcuttur (127-130). Nötralizan antikor varlığında tek başına yüksek doz enzim tedavisi, immünosupresif ilaçlar ve yüksek doz enzim tedavisinin birlikte verilmesi veya plazma değişimi ile intravenöz immünoglobulin, siklofosfamid ve yüksek doz enzim tedavisinin kombine kullanılması gibi tedavi seçenekleri ile nötralizan antikorların azaltılabildiği ve enzim replasman tedavisinde yeniden başarı sağlandığı gösterilmiştir (127,128,130). Hastamızda enzime karşı antikor varlığı Genzyme Boston Laboratuvarı'nda araştırıldı ancak negatif bulundu. Bu hastamızda tedavi yanıtızlığı dışındaki diğer beklenmeyen bulgu ise izlemde abdominal kitle gelişmesi idi. Literatürde benzer şekilde mezenterik ve mediastinal yerleşimli Gaucher hücreleri ile infiltre lenfadenopatiler saptanan dört hasta bildirilmiştir (116-118). Bildirilen hastaların ortak yönleri, tanı yaşlarının erken olması (9-24ay) ve tanı anında ciddi viseral tutulumlarının olmasıdır. Bildirilen iki hastanın tip III Gaucher, ikisinin de muhtemelen Tip I Gaucher hastası olduğu görölmüştür. Bizim hastamız tek allelinde L444P mutasyonu taşımakta idi, ancak izlem boyunca nörolojik bulgu saptanmadı ve bu nedenle kliniğinin Tip I GH ile uyumlu olduğu düşünöldü. Ancak bu kadar erken tanı alan, ciddi viseral tutulumu olan hastamızın izleminde nörolojik bulgularının ortaya çıkabileceğini düşünöyoruz. Sonuç olarak hastamızda ve bildirilen diğer vakalarda enzim replasman tedavisi altında lenfadenopatilerin oluşturduğu kitle gelişimi, enzim tedavisinin lenf noduna ulaşamadığını göstermektedir. Bizim hastamızda kitle gelişiminde splenektominin de katkısının olduğunu düşünmekteyiz.

Tip III Gaucher hastalarında uygulanan enzim replasman tedavisi ile viseral, hematolojik bulgular ve kemik hastalığı ile ilgili iyi sonuçlar alındığı, nörolojik ilerlemenin yavaşlatılabildiği bildirilmektedir (26). Çalışmamızda yer alan tek hastada ise tedavi altında karaciğer ve dalak volümünde artış izlendi. Hematolojik parametrelerde tedavi öncesinde patoloji yoktu ve bir yıllık tedavi döneminde

değişiklik izlenmedi. Literatürde hastamız ile benzer şekilde D409H homozigot olan hastaların enzim replasman tedavisine hematolojik ve viseral cevaplarının iyi olduğu görülmektedir (198-200). Denver gelişimsel tarama testi ile değerlendirilen hastanın bir yıllık tedavi süreci içinde gelişimi yaşıtları ile uyumluydu. Okulomotor aprakside ise iyiye gidiş olduğu görüldü. Klinik nöbet veya ek nörolojik bulgu gelişmedi.

Gaucher hastalarında akciğer parankim ve vasküler tutulumunun, klinik bulgu olsun veya olmasın incelenmesi önerilmektedir (103). Bu nedenle enzim replasman tedavisi almakta olan hastalarımızı akciğer tutulumu açısından değerlendirdik. Sadece bir hastada (hasta XII) HRCT ile yapılan akciğer parankim değerlendirmesinde fokal buzlu cam alanları görüldü. Bu hastada izlem boyunca akciğer enfeksiyonu hikayesinin olmaması ve diğer sistemlerde de tedaviye yanıtın iyi olmaması nedeni ile bu bulgunun GH akciğer tutulumu bulgusu olarak yorumlanabileceği düşünüldü. Hastalarımızda ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyon araştırıldı ve sadece bir hastada (hasta IV) normalin üst sınırında sağ ventrikül basıncı olduğu görüldü ve bu hasta izleme alındı. D409H homozigot olan hastada ise kapak hastalığı saptanmadı. Literatürde Gaucher hastası çocukların on yıllık ekokardiyografik izlemlerinin sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada 72 hasta içinden dört hastada tek incelemede anormal ekokardiyografik bulguların (TR gradiyenti >30 mmHg) olduğu görülmüş, altı ay sonrasında tekrarlanan incelemede ise bu bulguların normale döndüğü izlenmiştir (201). Tedavi altında pulmoner hipertansiyon geliştiren hastaların bildirilmesi enzim replasman tedavisinin pulmoner hipertansiyona yol açabileceği düşüncesini tartışmaya açmıştır (107). Enzim tedavisi alan ve almayan hastalarda pulmoner hipertansiyon sıklığı araştırılarak bu soruya cevap aranmış, ancak net bir sonuca varılamamıştır. Bu çalışmada 134 hastadan dokuzunda pulmoner hipertansiyona rastlanmış, bu hastaların da ikisinde bulgular tedavi öncesi başlamış ve enzim replasman tedavisi ile gerilemiştir (107). Çalışmamızda tedavi başlanmadan önce ekokardiyografik değerlendirme yapmadığımız için tek hastamızda saptanan üst sınırdaki sağ ventrikül basıncının tedavi ile ilişkili olup olmadığı konusunda yorum yapamıyoruz.

Gaucher hastalığında imigluseraz tedavisinin on yıllık uluslararası güvenlik deneyiminin analizi yapılmış ve yan etkilerin düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bildirilen çoğu yan etkinin infüzyon ilişkili olduğu ancak kendini sınırladığını ve

tedavinin kesilmesini gerektirecek nitelikte olmadığı görülmüştür (202). Çalışmamızda sadece bir hastada tek bir seferde infüzyon sırasında öksürük nöbeti gözlenmiş ancak nefes darlığı veya anjiyoödem eşlik etmemiştir. Şu ana kadar imigluseraz infüzyonu sırasında öksürük 32 kez bildirilmiştir (202).

Sonuç olarak kliniğimizde izlenen Gaucher hastalarının çoğunda enzim replasman tedavisi ile viseral ve hematolojik parametrelerde iyileşme gözlenmiştir. Büyüme geriliği olan hastalarda büyüme hızı artmış ve tedavi sonunda normal persentil değerlerine ulaşılmıştır, puberte sürecinde olan hastaların ise bazılarında gecikme olmakla birlikte süreç tamamlanabilmiştir. Çoğu hastada kemik bulgularında stabilizasyon sağlanabilmiştir. Hastaların hepsinde tedavi sonrasında yaşam kalitesinde belirgin artış olmuş, kemik ağrısı nedeni ile günlük aktivitelerde zorluk çeken hasta kalmamıştır.

Kemik bulguları gelişmeden ve splenektomi yapılmadan önce başlanacak olan uygun dozda enzim replasman tedavisi ile hastaların kalıcı hasarlardan korunabilecekleri ve topluma yararlı bireyler olarak yaşama ve üretme şansı bulabilecekleri düşünülmektedir. Enzim replasman tedavisinin çok pahalı bir tedavi olması nedeni ile hastalığın ilerlemesini kontrol edebilecek en düşük dozun ara verilmeden kullanılması gerekmektedir. İndeks vakalar tanı aldıktan sonra, aileye verilecek genetik danışma ve prenatal tanı imkanı ile ülke ekonomisine yük getiren bu pahalı tedaviyi kullanma ihtiyacında olacak hastaların doğmamasına çalışılmalıdır.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi'nde izlenen ve en az altı ay enzim replasman tedavisi verilen 11 tip I ve bir tip III Gaucher hastasının tedaviye cevapları araştırılmıştır. Bu hastaların enzim replasman tedavisi sonrası karaciğer ve dalak büyüklükleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri, kemik semptom ve bulguları, büyüme ve puberte durumları ile semptom ciddiyet skorlarındaki değişimler incelenmiştir. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1. Çalışmada yer alan 12 hastanın 10'u kız (%83.3) olup, kız/erkek oranı 5/1 idi. Hastaların tanı aldıkları andaki yaş ortalaması  $4.5 \pm 3.1$  yıl (1-10 yıl) olup, hastalarımızın %66.6'sı beş yaş altında tanı almıştı.

2. Hastaların ikisinde (%16) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu.

3. Hastaların en sık başvuru nedenleri karın şişliği (%50) ve solukluk (%16.7) idi.

4. Hastaların GBA geninin mutasyon analizi sonucunda, kardeş hastalar tek olarak değerlendirildiğinde en sık gösterilen mutasyonlar N370S (%23) ve L444P (%14) idi. En sık görülen genotip ise N370S/? (%36.3) olmuştu.

5. Hastaların belirti ve bulgularına göre klinik sınıflamaları yapıldığında bir hastanın tip III Gaucher hastası, diğer 11 hastanın da tip I Gaucher hastası olduğu görüldü.

6. Tanının hastaların çoğunluğunda (%83.3) kemik iliği aspirasyonu incelemesi ile konulduğu görüldü. Ardından tüm hastalarda çalışılan GBA enzim aktivitesi, 0- 2.7 nmol/mg pr/saat (ortalama  $0.86 \pm 0.84$ ) arasında idi.

7. Hastaların tanı alması ile enzim replasman tedavisi başlanması arasında geçen süre ortalama  $4.2 \pm 4.4$  yıl idi. Hastaların enzim replasman tedavisinin başladığı andaki yaşları 1.8-22 yıl arasında değişmekte idi. Ortalama tedavi süresi ise  $36.5 \pm 26.8$  ay idi. Hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontroldeki yaşları ise 2.8-23 yıl arasında değişmekteydi. Tanı ve tedavi başlanması arasında geçen süre içinde dört hastaya (%33.3) splenektomi yapılmıştı.

8. Tip I Gaucher hastalarında enzim tedavisinin başlangıç dozu iki hafta ara ile ortalama  $53.6 \pm 11.2$  U/kg idi. Tip III Gaucher hastasına ise 120 U/kg dozunda

tedavi başlandığı görüldü. Son kontrolde bir hastanın (%8.3) enzim dozunun iki katına çıkarıldığı, iki hastada dozun (%16.7) sabit kaldığı, sekiz hastada (%66.6) ise dozun azaltılmış olduğu gözlemlendi.

**9.** Tanı anındaki ve tedavi öncesinde antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde, beş hastanın (%41.7) vücut ağırlığı ve boyu üç persentilin altında idi. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise büyüme geriliği olan hastalarda büyüme hızının arttığı ve tedavi sonunda normal persentil değerlerine ulaşıldığı, puberte sürecinde olan hastaların ise bazılarında gecikme olmakla birlikte sürecin tamamlanabildiği görüldü.

**10.** Hastaların başvuru anındaki fizik incelemesinde 12 hastanın tümünde hepatosplenomegali olduğu görüldü. Tedavi öncesi değerlendirmede splenektomi yapılmış olan dört hastanın (%33) hepsinde hepatomegali, diğer hastaların birinde (%8.3) splenomegali, yedisinde ise (%58.3) hepatosplenomegali saptandı. Tedavi sonrasında ise hastaların yedisinin (%58.3) karaciğer ve dalakları palpe edilemez olmuştu, dört hastada (%33.3) küçülme olmakla birlikte hepatomegalinin, bir hastada (%8.3) ise hepatosplenomegalinin devam ettiği görüldü.

**11.** Karaciğer ve dalak boyutlarının tedavi sonundaki objektif değerlendirmesinde ise ciddi hepatomegali ve splenomegalisi olan hastanın kalmadığı, karaciğer volümlerinin hastaların %50'sinde normalin 1.25 katının altında, dalak volümlerinin ise hastaların %28.5'inde normalin beş katının altında ölçüldüğü görüldü. Tedavi sonunda karaciğer volüm değişimleri izlenebilen 11 hastanın dokuzunda (%81.8), dalak volüm değişimleri izlenebilen altı hastanın da dördünde (%66.6) volümlerde normalin katı olarak azalma olduğu görüldü. Karaciğer volümlerinde normalin katı olarak azalma istatistiksel olarak sınırda anlamlı iken ( $p=0.056$ ), dalak volümlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.715$ ).

**12.** Tanı anında hastaların %25'inde, tedavi öncesi ise %50'sinde kemik semptomu olduğu görüldü. Hastaların %75'inde tanı anında radyolojik kemik tutulumu bulgusu varken, tanı ve tedavi başlangıcı arasında geçen süre içinde bu oranın %91.5'e yükseldiği ve geri dönüşümsüz komplikasyonların geliştiği görüldü. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde kemik ağrısı veya kemik krizi olan hasta olmadığı, tedavi öncesinde kemik ağrısı olan hastalarda kemik ağrısının



ortalama  $2.6 \pm 2.1$  yılda tamamen kaybolduğu görüldü. Tedavi sonunda iki hastada radyolojik olarak saptanmış bulgular kaybolurken, iki hastada ilerleme olduğu, diğer hastalarda ise stabilizasyon sağlandığı görüldü.

**13.** Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde 10 hastanın (%83.3), tedavi öncesinde ise beş hastanın (%41.6) anemisi olduğu görüldü. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise iki hastanın (%16.6) anemisi mevcuttu. Tedavi öncesinde hemogloblin düzeyi ortalama  $10.5 \pm 1.79$  gr/dl iken, son kontrolde  $12.7 \pm 0.73$  gr/dl'ye yükselmişti. İlk altı ayda tüm hastalarda hemogloblin düzeyinde artış olmakla birlikte %91.6'sında normal değerlere ulaşılmıştı. Tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki hemogloblin değerleri değişimi istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.002$ ).

**14.** Tanı anında trombositopenisi olan altı hasta (%50) olduğu görüldü. Tedavi öncesinde ise trombositopenisi olan dört hasta (%33.3) mevcuttu. Tedavi öncesi trombosit sayısı ortalama  $214\ 333 \pm 185\ 207/\text{mm}^3$  iken son kontrolde  $300\ 083 \pm 128\ 906/\text{mm}^3$ 'e yükselmişti ve trombositopeni sadece bir hastada (%8.3) mevcuttu. Tedavi öncesinde trombositopenisi olan dört hastanın üçünde altı ay-birinci yılda normal değerlere ulaştığı görüldü. Tedavi öncesi ve son değerlendirmedeki trombosit değerleri değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.163$ ).

**15.** Tanı anında lökopenisi olan altı hasta (%50) mevcuttu. Tedavi öncesinde beş hastada (%41.6) lökopeni var iken, tedavi sonunda sadece bir hastada (%8.3) lökopeni olduğu görüldü.

**16.** Tanı anındaki değerlendirmede, GH ile eş zamanlı dermatomiyozit tanısı almış olan hasta dışarıda bırakıldığında ALT yüksekliği %9, AST yüksekliği ise %36.3 oranında saptandı. Tedavi öncesinde iki hastada (%16.6) ALT yüksekliği, beş hastada (%41.6) AST yüksekliği varken, tedavi sonunda ALT yüksekliği olan hastanın kalmadığı, AST yüksekliği olan ise sadece bir hasta (%8.3) olduğu görüldü.

**17.** Hastaların tanı anındaki ve tedavi öncesindeki ACE değerleri tüm hastalarda normal sınırların üzerindeydi. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise hastaların ACE değerlerinde ortalama %63.6 oranında düşüş mevcuttu ve dört hastanın (%33.3) ACE değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü.

**18.** Hastaların tanı anındaki ve tedavi öncesindeki ASF değerleri tüm hastalarda normal sınırların üzerindeydi. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son

kontrolde ise hastaların ASF değerlerinde ortalama %48.6 oranında düşüş mevcuttu ve dört hastanın (%33.3) ASF değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü.

**19.** Tanı anında immünoglobulin düzeyleri çalışılmış olan dokuz hastanın yedisinde (%77.7) hiperimmünglobulinemi mevcuttu. Tedavi öncesinde immünoglobulin düzeyleri çalışılmış olan on hastanın ise altısında (%60) hiperimmünoglobulinemi olduğu görüldü. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde ise 12 hastanın yedisinde (%58.3) hiperimmünoglobulinemi saptandı. Tedavi öncesi ve son kontrolde immünoglobulin düzeyleri karşılaştırılabilen hastalarda IgG'nin hastaların %33.3'ünde, IgM'nin %100'ünde, IgA'nın ise %66.6'sında normale döndüğü görüldü.

**20.** Tedavi başlamadan önce ve tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde kitotriyosidaz aktivitesi çalışılmış olan altı hastanın beşinde ortalama %80.2 düşüş, tedaviye yanıtız olduğu için izlemde splenektomi yapılan ve karında kitle geliştiren hasta XII'nin ise kitotriyosidaz aktivitesinde ise %15.4 oranında artış olduğu görüldü.

**21.** Tip I Gaucher hastalarının tanı anındaki semptom ciddiyet skorları değerlendirildiğinde ortalama semptom ciddiyet skorunun  $6.8 \pm 1.9$  olduğu, Tip III Gaucher hastasının semptom ciddiyet skorunun ise 22 olduğu görüldü. Tedavi sonuçlarının değerlendirildiği son kontrolde, Tip I Gaucher hastalarının semptom ciddiyet skorlarının tedavi öncesi ortalama olan  $10.6 \pm 5.2$ 'den  $5.8 \pm 4.9$ 'a indiği görüldü. Tip III Gaucher hastasında ise tedavi öncesi semptom ciddiyet skoru 22 iken, bir yıllık tedavi sonunda 20'ye düşmüştü.

**22.** Tanı ardından enzim replasman tedavisine başlanan tip III Gaucher hastasında bir yıllık enzim replasman tedavisi sonunda okulomotor aprakside düzelme olduğu görüldü, yaşına uygun gelişim gözlendi, ek nörolojik yakınma veya bulguya rastlanmadı. Organ volümlerinde ise beklenen azalma olmadı.

**23.** Enzim replasman tedavisi altında sadece bir hastada karında Gaucher hücreleri ile infiltrate lenf nodlarından oluşan kitle gelişti. Bu hasta dışında tedavi altında yeni sistem tutulumu olan hasta olmadı.

**24.** Hastaların tedavi altında izlemde iken pulmoner hipertansiyon ve kalp tutulumu açısından değerlendirilmesinde, sağ ventrikül basıncı bir hastada sınırdan yüksek olarak değerlendirilerek izleme alındı, diğer hastalarda pulmoner

hipertansiyon bulgusuna rastlanmadı. D409H homozigot olan hastada (hasta VII) kapak hastalığı saptanmadı.

**25.** Hastaların tedavi altında izlemde iken HRCT ile yapılan akciğer parankim değerlendirmesinde ise bir hastada fokal buzlu cam alanları görüldü, diğer hastalarda ise GH tutulumuna ait bulgu izlenmedi.

**26.** Enzim replasman tedavisi sırasında hiçbir hastada ciddi yan etki gözlenmedi.

**27.** Hastaların yaşam kalitesine yönelik sorgulanmasında, tedavi sonrasında yaşam kalitesinde belirgin artış olduğu, günlük aktiviteleri yapmakta zorluk çeken hasta olmadığı öğrenildi. Okul çağında olan hastaların yaşlarına uygun sınıflara devam ettiği, çalışmakta olan hastaların da işlerinde hastalık dolayısıyla zorluk çekmedikleri öğrenildi.

**28.** Tedavinin geri dönüşümsüz kemik bulguları ve nörolojik bulgular oluşmadan önce başlanmasının, yeterli dozda ve ara vermeksizin kullanılmasının uzun dönem komplikasyonları engelleyeceği ve yaşam kalitesini arttıracığı düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18: 221- 225.
2. Kaplan P, Mazur A, Manor O, et al. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 1996; 129: 149-153.
3. Vellodi A and Schiffmann R. The neurological forms of Gaucher disease. In: "Glycolipid Storage Disorders" (Ed. Zimran A), Adis Communications, United Kingdom 2004; 27-37.
4. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency—macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Eng J Med* 1991; 324: 1464-1470.
5. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type I: Dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993; 15: 408-416.
6. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type I Gaucher disease: comparative efficacy of mannose terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122: 33-39.
7. Hollak CE, Corssmit EP, Aerts JM, et al. Differential effects of enzyme supplementation therapy on manifestations of type I Gaucher disease. *Am J Med* 1997; 103: 185-191.
8. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher registry. *Am J Med* 2002; 113: 112-119.

9. Wilson C, Spearing R, Teague L, Robertson P, Blacklock H. The outcome of clinical parameters in adults with severe type I Gaucher disease using very low dose enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 131-136.
10. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type I. *Pediatrics* 2008; 122: 1182-1190.
11. Goldblatt J, Szer J, Fletcher JM, McGill J, Rowell JA, Wilson M. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease in Australia. *Intern Med J.* 2005; 35: 156-161.
12. Grigorescu Sido P, Drugan C, Cret V, et al. Outcome of enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type I. The Romanian experience *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 783-789.
13. Giona F, Palumbo G, Amendola A, Santoro C, Mazzuconi MG. Platelet function and coagulation abnormalities in type I Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1831-1833.
14. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995; 96: 629-637.
15. Poll LW, Maas M, Terk MR, et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. *Br J Radiol.* 2002; 75: Suppl 1:A25-A36.
16. Ciana G, Addobbatti R, Tamaro G, et al. Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 723-732.
17. Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, et al. Decreased bone density in splenectomised Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 288-296.
18. Lebel E, Dweck A, Foldes AJ, et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 597-601.

19. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type I Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 119-126.
20. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type I Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205-211.
21. Weinreb N, Barranger J, Packman S, et al. Imiglucerase (Cerezyme®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 576-588.
22. Bembi B, Ciana G, Mengel E, Terk MR, Martini C, Wenstrup RJ. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1: A37- A43.
23. Mota RM, Mankin H. Use of plain radiography to optimize skeletal outcomes in children with type I Gaucher disease in Brazil. *J Pediatr Orthop* 2007; 27: 347- 350.
24. El-Beshlawy A, Ragab L, Youssry I, et al. Enzyme replacement therapy and bony changes in Egyptian paediatric Gaucher disease patients. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 92-98.
25. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type I: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J* 2000; 2:158-163.
26. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001; 38: 539-547.
27. Erikson A, Forsberg H, Nilsson M, Aström M, Månsson JE. Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type III) Gaucher disease. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 312-317.
28. Tyłki- Szymańska A, Czartoryska B. Enzyme replacement therapy in type III Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 203-204.

29. Goker-Alpan O, Wiggs EA, Eblan MJ, et al. Cognitive outcome in treated patients with chronic neuronopathic Gaucher disease. *J Pediatr* 2008; 153: 89-94.
30. Gaucher PCE. De l'épithélioma primitif de la rate. MD Thèse, Faculté de Médecine de Paris; 1882.
31. Brill NE, Mandelbaum FS, Libman E. Primary splenomegaly- Gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J of Med Science* 1905; 129: 491-504.
32. Oberling C, Woringer P. La maladie de Gaucher chez la nourrisson. *Revue Française de Pédiatrie* 1927; 3: 475-532.
33. Hilborg PO. Morbus Gaucher: Norbotten. *Nordisk Medicin* 1959; 61: 303-306.
34. Aghion H. La maladie de Gaucher dans l'enfance. Thèse, Faculté de Médecine, Paris France 1934.
35. Barneveld RA, Keijzer W, Tegelaers FPW, et al. Assignment of the gene coding for human glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Human Genetics*.1983; 64: 227-231.
36. Beutler E, Gelbart T. Glucocerebrosidase (Gaucher disease). *Human Mutations* 1996; 8: 207-213.
37. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, et al. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Gen* 1991; 49: 855-859.
38. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
39. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 87-92.
40. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-156.

41. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher Registry. Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-2843.
42. Eto Y, Ida H. Clinical and molecular characteristics of Japanese Gaucher disease. *Neurochem Res* 1999; 24: 207-211.
43. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease- Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Ped* 1980; 133: 107-118.
44. Tyłki- Szymańska A, Millat G, Maire I, Czartoryska B. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 334-337.
45. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene structure and evolution. *Genomics* 1989; 4: 87-96.
46. Beutler E, Gelbart T. Gaucher disease mutations in non- Jewish patients. *Brit J Haem* 1993; 85: 401- 405.
47. Beutler E, Gelbart T, Kuhl W, Zimran A, West C. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood* 1992; 79: 1662-1666.
48. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 1995; 346: 1000-1003.
49. Goker- Alpan O, Hruska KS, Orvisky E, et al. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet* 2005; 42: e37
50. Ezgu F, Hasanoglu A, Okur İ, et al. Rapid screening of 10 mutations in Turkish Gaucher patients using electronic DNA microarray. *Blood Cells Mol Dis.* 2008; 40: 246-247.
51. Emre S, Gurakan F, Yüce A, et al. Molecular analysis of Turkish Gaucher disease patients: Identification of novel mutations in glucocerebrosidase (GBA) gene. *Eur J Med Genet.* 2008; 51: 315-321.



52. Reiner O, Horowitz M. Differential expression of the human glucocerebrosidase coding gene. *Gene* 1988; 73: 469-478.
53. Conradi NG, Sourander P, Nilsson O, Svennerholm L, Erikson A. Neuropathology of the Norrbottnian type of Gaucher disease. Morphological and biochemical studies. *Acta Neuropath* 1984; 65: 99-109.
54. Nilsson O, Svennerholm L. Accumulation of glucosylceramide and glucosylsphingosine in cerebrum and cerebellum in infantile and juvenile Gaucher disease. *J Neurochem* 1982; 39: 709-718.
55. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Gen Metab* 2002; 76: 262-270.
56. Wong K, Sidransky E, Verma A, et al. Neuropathology provides clues to the pathophysiology of Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2004; 82: 192-207.
57. Cox Timothy M, Schofield J.Paul. Gaucher's disease: clinical features and natural history. In: "Bailliere's Clinical Haematology International Practice and Research Gaucher's Disease" (Ed: Zimran A.), W B Saunders Company, United Kingdom 1997; 657-687.
58. Stone DL, Carey WF, Christodoulou J, et al. Type II Gaucher disease: the collodion baby revisited. *Arch Dis Childhood Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: 163-166.
59. Adachi Y, Kobayashi Y, Ida H, et al. An autopsy case of fetal Gaucher disease. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 374-377.
60. Patterson MC, Horowitz M, Abel RB, et al. Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease. *Neurology* 1993; 43: 1993-1997.
61. Clarke TR J. Gaucher disease: differential diagnosis. In: Special edition to "Gaucher clinical perspectives, Molecular Medicine & Therapeutics", Adverceutics, Maryland 1997; 5: 6-12

62. Alterini R, Rigacci L, Stefanacci S. Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with centrocytic nodular non-Hodgkin's lymphoma. *Haemat* 1996; 81: 282-283.
63. Mistry PK, Abrahamov A. A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease. In: "Bailliere's Clinical Haematology International Practice and Research Gaucher's Disease" (Ed: Zimran A.), W B Saunders Company, United Kingdom 1997; 817-838.
64. Aerts JM, Hollak CE. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher disease. In: "Bailliere's Clinical Haematology International Practice and Research Gaucher's Disease" (Ed: Zimran A.), W B Saunders Company, United Kingdom 1997: 691-709.
65. Tuchman LR, Goldstein G, Clyman M. Studies on the nature of the increased acid phosphatase in Gaucher's disease. *Am J Med* 1959; 27: 959-962.
66. Li CY, Chuda RA, Lam WK, Yam LT. Acid phosphatases in human plasma. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 446-460
67. Malaguarnera L. Chitotriosidase: the ying and yang. *Cells. Mol. Life. Sci* 2006; 63: 3018-3029.
68. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288- 1292.
69. de Fost M, Hollak CE, Groener JE, et al. Superior effects of high dose enzyme replacement therapy in type I Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2- center retrospective analysis. *Blood* 2006; 108: 830-835.
70. Hollak C, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutics endpoints in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 97-105.
71. Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, et al. The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem* 1998; 273: 25680-25685.

72. Deegan PB, Moran MT, McFarlane I, et al. Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2005; 35: 259-267.
73. van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JS, et al. Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$  and MIP-1 $\beta$  levels in type I Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 788-796
74. van Breemen MJ, de Fost M, Maas M, et al. Different dose-dependent correction of MIP-1 $\beta$  and chitotriosidase during initial enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis (Electronic Journal)* 2009 March 4.
75. International Collaborative Gaucher Group: Gaucher Registry 2004 Annual Report. [http:// www.lsdregistry.net/ gaucherregistry/](http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry/).
76. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: Consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144: 112-120.
77. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assesment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 58-66.
78. Neudorfer O, Hadas-Halpern I, Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients. *Am J Hematol.* 1997; 55: 28-34.
79. Beutler E, Grabowski G. Gaucher Disease. In: "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease" (Ed: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Vale D), McGraw-Hill, New York 2001; 3636-3668.
80. Volk BW, Wallace BJ. The liver in lipidosi: An electron microscopic and histochemical study. *Am J Pathol* 1966; 49: 203-209.
81. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinicopathological and radiological features. *Q J Med* 2000; 93: 237-244.

82. Rosenbaum H, Sidransky E. Cholelithiasis in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 21-27.
83. Xu R, Mistry P, Mckenna G, et al. Hepatocellular carcinoma in type I Gaucher disease: a case report with review of the literature. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 226-229.
84. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36: 53-58.
85. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Zimran A. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005; 10: 151-156.
86. Zhang B, Lewis SM. Splenic hematocrit and splenic plasma pool. *Br J Haematol* 1987; 66: 97-102.
87. Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH. Coagulation abnormalities in type I Gaucher disease are due to low grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Brit J Haem* 1997; 96: 470-476.
88. Deghady A, Marzouk I, El-Shayeb A, Wali Y. Coagulation abnormalities in type I Gaucher disease in children. *Ped Hemat Onc* 2006; 23: 411-417.
89. Zimran A, Elstein D, Abrahamov A, Dale GL, Aker M, Matzner Y. Significance of abnormal neutrophil chemotaxis in Gaucher's disease. *Blood* 1994; 84: 2374-2375.
90. Cremin BJ, Davey H, Goldblatt J. Skeletal complications of type I Gaucher disease: The magnetic resonance features. *Clinical Radiology* 1990; 41: 244-247.
91. Belmatoug N, Duursma SA, Einhorn TA, Mankin H, Niederau C, Terk MR. "Skeletal Manifestations of Gaucher Disease Diagnosis, Evaluation and Treatment", Garnier-Caldwell Communications, United Kingdom 1996: 5-28.

92. Katz K, Cohen IJ, Ziv N, Grunebaum M, Zaizov R, Yosipovitch Z. Fractures in children who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 1361-1370.
93. Barton DJ, Ludman MD, Benkov K, Grabowski GA, LeLeiko NS. Resting energy expenditure in Gaucher's disease type I: effect of Gaucher's cell burden on energy requirements. *Metabolism* 1989; 38: 1238-1243.
94. Karabulut N, Ahmetoglu A, Ariyürek M, Erol C, Gürakan F. Obliteration of maxillary and sphenoid sinuses in Gaucher's disease. *Br J Radiol* 1997;70: 533-535.
95. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg* 2001; 5:748-762.
96. Katz K, Horev G, Grunebaum M, Yosipovitch Z. The natural history of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg* 1996; 78:14-19.
97. Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, Zurakowski D, Mankin HJ. Risk factors for osteonecrosis in patients with type I Gaucher disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1999; 362: 201-207.
98. Ozturk H, Unsal M, Aydingoz U, Koçak N, Gurakan F. Pseudotumor formation in tibia in Gaucher's disease. *Eur J Radiol* 1998; 26: 284-286.
99. Ida H, Rennert OM, Ito T, Maekawa K, Eto Y. Type I Gaucher Disease: Phenotypic expression and natural history in Japanese patients. *Blood Cells Mol Dis.* 1998; 24: 73-81.
100. DeMayo RF, Haims AH, McRae MC, Yang R, Mistry PK. Correlation of MRI-based bone marrow burden score with genotype and spleen status in Gaucher's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 115-123.
101. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 Suppl 1:A13-24.
102. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95: 177-217.

103. Santamaria F, Parenti G, Guidi G, et al. Pulmonary manifestations of Gaucher disease: an increased risk for L444P homozygotes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 985-989.
104. Gurakan F, Koçak N, Yüce A, Ozen H. Gaucher disease type I: analysis of two cases with thalassemic facies and pulmonary arteriovenous fistulas. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 237-242.
105. Chen CA, Tang NL, Chien YH, Zhang WM, Wang JK, Hwu WL. Type I Gaucher disease with exophthalmos and pulmonary arteriovenous malformation. *BMC Med Genet* 2005; 6: 25.
106. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, et al. Pulmonary hypertension in type I Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 91-98
107. Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998; 351: 1544-1546.
108. Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Resp J* 1996; 9: 340-345.
109. Biegstraaten M, van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE. Non neuronopathic Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and systemic review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 337-349.
110. Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: Clinical and pathological aspects. *Neurology* 2003; 61: 99-101.
111. Goker-Alpan O, Schiffmann R, LaMarca ME, Nussbaum RL, McInerney-Leo A, Sidransky E. Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet* 2004; 41: 937- 940.
112. Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, Kolodny EH. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 641-645.

113. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: A European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 319-327.
114. Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Q J M* 1997; 90: 19-25.
115. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005; 17: 17.
116. Lim AK, Vellodi A, McHugh K. Mesenteric mass in a young girl – an unusual site for Gaucher disease. *Pediatr Rdiol*. 2002; 3: 674-676.
117. Burrow AT, Cohen MB, Bokulic R, et al. Gaucher Disease: Progressive mesenteric and mediastinal lymphadenopathy despite enzyme therapy. *J Pediatr* 2007; 150: 202-206.
118. Fowler DJ, Weber MA, Anderson G, Malone M, Sebire NJ, Vellodi A. Ultrastructural features of Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy presenting as mesenteric mass lesions. *Fetal Pediatr Pathol* 2006; 25: 241-248.
119. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, et al. Life expectancy in Gaucher disease type I. *Am J Hematol* 2008; 83: 896-900.
120. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1974; 291: 989-993.
121. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 208-215.
122. Connock M, Burls A, Frew E, et al. The clinical effectiveness and cost effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, ix-136.

123. Friedman B, Vaddi K, Preston C, Mahon E, Cataldo JR, McPherson JM. A comparison of the pharmacological properties of carbohydrate remodeled recombinant and placental-derived beta-glucocerebrosidase: implications for clinical efficacy in treatment of Gaucher disease. *Blood* 1999; 93: 2807-1816.
124. Mistry P, Germain DP. Therapeutic goals in Gaucher disease. *Rev Med Interne* 2006;27 Suppl 1: S30-S33.
125. Rosenberg M, Kingma W, Fitzpatrick MA, Richards SM. Immunosurveillance of alglucerase enzyme therapy for Gaucher patients: Induction of humoral tolerance in seroconverted patients after repeat administration. *Blood*. 1999; 93: 2081-2088.
126. Richards SM, Olson TA, McPherson JM. Antibody response in patients with Gaucher disease after repeated infusions with macrophage-targeting glucocerebrosidase. *Blood*. 1993; 82: 1402-1405.
127. Zhao H, Bailey LA, Grabowski GA. Enzyme therapy of Gaucher disease: clinical and biochemical changes during production of and tolerization for neutralizing antibodies. *Blood Cells Mol Dis*. 2003; 30: 90-96.
128. Ponce E, Moskovitz J, Grabowski G. Enzyme therapy in Gaucher disease type I: effect of neutralizing antibodies to acid  $\beta$ -glucosidase. *Blood*. 1997; 90: 43-48.
129. Germain DP, Kaniski CR, Brady RO. Mutation analysis of the acid  $\beta$ -glucosidase gene in a patient with type III Gaucher disease and neutralizing antibody to alglucerase. *Mutat Res* 2001; 483: 89-94.
130. Brady RO, Murray GJ, Oliver KL, et al. Management of neutralizing antibody to ceredase in a patient with type III Gaucher disease. *Pediatrics* 1997; 100:E11.
131. Zimran A, Elstein D, Beutler E. Low dose therapy trumps high-dose therapy in the treatment of Gaucher disease. *Blood* 2006; 108: 802-803.
132. Wilson C, Spearing R, Teague L, Robertson P, Blacklock H. The outcome of clinical parameters in adults with severe type I Gaucher disease using very low dose enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 131-136.



133. Brunel-Guitton C, Rivard GE, Galipeau J, et al. Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: What should we use as maintenance dosage? *Mol Genet Metab* 2009; 96: 73-76.
134. Zimran A, Hades-Halpern I, Zevin S, Levy-Lahad E, Abrahamov A. Low dose high frequency enzyme replacement therapy for very young children with severe Gaucher disease. *Br J Haematol* 1993; 85: 783-786.
135. Heitner R, Arndt S, Levin JB. Imiglucerase low-dose therapy for paediatric Gaucher disease- a long term cohort study. *S Afr Med J*. 2004; 94: 647-651.
136. Grabowski GA, Kacena K, Cole JA, et al. Dose response relationship for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type I. *Genet Med*. 2009; 11: 92-100.
137. Erikson A, Bembi B, Schiffmann R. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 711- 723.
138. Beutler E, Kay A, Saven A, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 1991; 78: 1183-1189.
139. Pelini M, Boice D, O'Neil K, LaRocque J. Glucocerebrosidase treatment of type I Gaucher disease with severe pulmonary involvement. *Ann Intern Med* 1994; 121: 196-197.
140. Banjar H. Pulmonary involvement of Gaucher's disease in children: a common presentation in Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 55-59.
141. Harats D, Pauzner R, Elstein D, et al. Pulmonary hypertension in two patients with type I Gaucher disease while on algucerase therapy. *Acta Haematol* 1997; 98: 47-50.
142. Dawson A, Elias DJ, Rubenson D, et al. Pulmonary hypertension developing after algucerase therapy with type I Gaucher disease complicated by the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1996; 125: 901-903.
143. Goitein O, Elstein D, Abrahamov A, et al. Lung involvement and enzyme replacement in Gaucher's disease. *Q J Med* 2001; 94: 407-415.

144. Zimran A, Abrahamov A, Elstein D. Children with type I Gaucher disease: Growing into adulthood with and without enzyme therapy. *IMAJ* 2000; 2: 80-81.
145. Granovsky-Grisaru S, Aboulafia Y, Diamant YZ, Horowitz M, Abrahamov A, Zimran A. Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: A survey of 53 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1284-1290.
146. Vellodi A, Foo Y, Cole TJ. Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *J Inherit Metab. Dis.* 2005; 28: 585-592.
147. Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese Paediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 21-25.
148. Czartoryska B, Tylki-Szymańska A, Górka D. Serum chitotriosidase activity in Gaucher patients on enzyme replacement therapy (ERT). *Clin Biochem* 1998; 31: 417-420.
149. Brautbar A, Elstein D, Pines G, Abrahamov A, Zimran A. Effect of enzyme replacement therapy on gammopathies in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 214-217.
150. Wine E, Yaniv I, Cohen IJ. Hyperimmunglobulinemia in pediatric-onset type I Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 451-457.
151. Deibener J, Kaminsky P, Jacob C, Klein M, Duc M. Enzyme replacement therapy decrease hypergammoglobulinemia in Gaucher's disease. *Haematologica* 1998; 83: 479-480.
152. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004; 41: 4-14.
153. Fleshner PR, Aufses AH Jr, Grabowski GA, Elias R. A 27- year experience with splenectomy for Gaucher's disease. *Am J Surg* 1991; 161: 69-75.
154. Cox TM, Aerts JMFG, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy,

- biphosphanate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31: 319-336.
155. Somaraju UR, Tadepalli K. Haematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 8: CD006974.
156. Elbein AD. Glycoside inhibitors: inhibitors of N-linked oligosaccharide processing. *FASEB J* 1991; 5: 3055-3063.
157. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open label noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther* 2005; 27: 1215-1227.
158. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 757-766.
159. Treiber A, Morand O, Clozel M. The pharmacokinetics and tissue distribution of the glucosylceramide synthase inhibitor miglustat in the rat. *Xenobiotica* 2007; 37: 298-314.
160. Pastores GM, Elstein D, Hrebicek M, Zimran A. Effect of miglustat on bone disease in adults with type I Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clin Ther*. 2007; 29: 1645-1654.
161. Elstein D, Dweck A, Attias D, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood* 2007; 110: 2296-2301.
162. Cox-Brinkman J, van Bremen MJ, van Maldegem BT, et al. Potential efficacy of enzyme replacement and substrate reduction therapy in three siblings with Gaucher disease type III. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 745-752.
163. Capablo JL, Franco R, de Cabezon AS, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. Neurological improvement in a type 3 Gaucher Disease patient treated with imiglucerase/miglustat combination. *Epilepsia* 2007; 48: 1406-1408.
164. Schiffmann R, FitzGibbon EJ, Haris C, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. *Ann Neurol* 2008; 64: 514-522

165. Shaaltiel Y, Bartfeld D, Hashmueli S, et al. Production of glucocerebrosidase with terminal mannose glycans for enzyme replacement therapy of Gaucher's disease using a plant cell system. *Plant Biotechnol J* 2007; 5: 579-590.
166. Reggi S, Marchetti S, Patti T, et al. Recombinant human acid  $\beta$ -glucosidase stored in tobacco seed is stable, active and taken up by human fibroblasts. *Plant Mol Biol* 2005; 57: 101-113.
167. McEachern KA, Nietupski JB, Chuang WL, et al. AAV8-mediated expression of glucocerebrosidase ameliorates the storage pathology in the visceral organs of a mouse model of Gaucher disease. *J Gene Med* 2006; 8:719-729.
168. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13819-13824.
169. Sawkar AR, Cheng WC, Beutler E, Wong CH, Balch WE, Kelly JW. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta-glucosidase: a therapeutic strategy for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15428-15433.
170. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. *Lancet* 1989; 2: 349-352.
171. Zimran A, Kay A, Gelbart T, et al. Gaucher Disease: clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992; 71: 337-353.
172. Suzuki K. Enzymatic diagnosis of sphingolipidosis. In: "Methods in Enzymology" (Ed: Ginsburg V), Academic Press Florida, 1987; 137: 727-763.
173. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl. Acids Res.* 1998; 16: 1215.
174. Guo Y, He W, Boer AM, et al. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 717-722.
175. [www.cdc.gov/growthchart](http://www.cdc.gov/growthchart).

176. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
177. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
178. Tunçbilek E. Ülkemizde akraba evliliklerinin demografik özellikleri. *Katki Pediatri Dergisi* 1991; 12: 113-124
179. Gurakan F, Kocak N, Terzioğlu M, Yüce A, Özen H, Emre S. Natural history of Gaucher disease type I in Turkish children. Personal communication.
180. International Collaborative Gaucher Group: Gaucher Registry 2005 Annual Report.
181. Gurakan F, Emre S, Kocak N, Yuce, A, Ozen H. Mutation analysis of 60 Gaucher patients: results of Hacettepe University, Ankara Turkey. European Working Group on Gaucher Disease. Sixth EWGGD Workshop; 2004 Oct 14-16; Barcelona, Spain, p 4.
182. Özbek MN, Mungan ÖN, Biberöglü G ve ark. Gaucher hastalığında Cerezyme® ile enzim replasman tedavisinin erken dönem sonuçları. *Lizozomal Depo Hastalıkları Dergisi*. 2008; 1:36-37.
183. Tayfun AG, Hasanoğlu A, Ezgü SF ve ark. Gaucher hastalarında genotipik ve fenotipik özelliklerin araştırılması. *Lizozomal Depo Hastalıkları Dergisi*. 2008; 1: 74-76.
184. Oliveira MC, Oliveira BM, Queiros E, Viana MB. Clinical and nutritional aspects of Gaucher disease: prospective study of 13 children at a single center. *J Pediatr (Rio J)*. 2002; 78: 517-522.
185. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher Disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 2006; 160: 603-608.
186. Tsai LK, Chien YH, Yang CC, Hwu WL. Myopathy in Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis (Electronic Journal)* 2008 Jan 16.

187. Giraldo P, Pocoví M, Pérez-Calvo J, Rubio-Félix D, Giralt M. Report of Spanish Gaucher's Disease Registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica* 2000; 85: 792-799.
188. Hughes DA, Duke VM, Baker RJ, Wright F, Foroni L, Atul MB. High prevalence of B-cell clonality in patients with Gaucher disease. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104: 2391.
189. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, et al. A new severity index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica* 2008; 93:1211-1218.
190. Belen FB, Küçükçongar A, Koca S ve ark. Tip I Gaucher hastalarında enzim replasman tedavisinin hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi. *Lizozomal Depo Hastalıkları Dergisi*. 2008; 1: 65-68.
191. Alfonso P, Cenarro A, Perez-Calvo JI, Puzo J, Giralt M, Giraldo P. Effect of enzyme replacement therapy on lipid profile in patients with Gaucher's disease. *Med Clin(Barc)* 2003; 120: 641-646.
192. Caubel I, Billette de Villemeur T, Belmatoug N; Comité d'étude du traitement de la maladie de Gaucher. Gaucher's disease in children: first clinical signs, natural course and benefits of enzyme replacement therapy. *Arch Pediatr* 2003; 10: 681-688.
193. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Haematol* 2000; 110: 488-492.
194. vom Dahl S, Poll LW, Haussinger D. Clinical monitoring after cessation of enzyme replacement therapy in M.Gaucher. *Br J Haematol* 2001;113: 1084-1087.
195. Grinzaid KA, Geller E, Hanna SL, Elsas LJ 2nd. Cessation enzyme replacement therapy in Gaucher disease. *Genet Med*. 2002; 4: 427-433.
196. Drelichman G, Ponce E, Basack N et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type I Gaucher disease. *J Pediatr* 2007; 151: 197-201.

197. Czartoryska B, Tyłki-Szymńska A, Lugowska A. Changes in serum chitotriosidase activity with cessation of replacement enzyme (cerebrosidase) administration in Gaucher disease. *Clin Biochem* 2000; 33: 147-149.
198. Michelakakis H, Skardoutsou A, Mathioudakis J, et al. Early-onset of severe neurological involvement and D409H homozygosity in Gaucher Disease: Outcome of enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2002; 28:1-4.
199. Chabás A, Gort L, Mantfort M, et al. Recurrence of the D409H mutation in Spanish Gaucher disease patients: Description of a new homozygous patient and haplotype analysis. *J Med Genet.* 1998; 35: 775-777.
200. Castelló Girona F, Domínguez Luengo C, del Toro Riera M, Chábas Bergon A. Gaucher's disease with D409H/D409H genotype, evolution with enzyme replacement therapy. *An Esp Pediatr.* 2001; 54:310-312.
201. Rosengarten D, Abrahamov A, Nir A, et al. Outcome of ten years' echocardiographic follow-up in children with Gaucher disease. *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 549-551.
202. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2007; 90: 157-163.

**EK**

	<b>Hasta</b>	<b>Dosya No</b>	<b>Cinsiyet</b>	<b>Klinik tip</b>
1	Ö.M.	2002693	Kız	Tip I
2	E.N.C.	2682951	Kız	Tip I
3	Ş.B.	1078160	Kız	Tip I
4	D.D.	2655433	Kız	Tip I
5	D.D.	2658857	Kız	Tip I
6	F.M.A.	204806	Erkek	Tip I
7	S.E.S.	2872922	Erkek	Tip III
8	F.E.	2237051	Kız	Tip I
9	L.M.	1000602	Kız	Tip I
10	M.Y.	2494828	Kız	Tip I
11	İ.Z.K.	2664524	Kız	Tip I/III
12	S.G.	2662300	Kız	Tip I/III