

Gaucher Hastalığı ve Oksidatif Stres İlişkisi 8

Muhammed Yusuf Akgeyik¹

Halit Demir²

İsmet Meydan³

Maşallah Ermaya⁴

Halis Gökyer⁵

Özet

Gaucher hastalığı hücrelerimizde bulunan lizozomların depo işlevinde gerçekleşen glukoserebrosidaz enzim eksikliğine bağlı olarak gerçekleşen ve nadir görülen genetik bir hastalıktır. GD karaciğer dalak kan hücreleri kemik ve sinir sisteminde çeşitli bozukluklara yol açar. Oksidatif stres vücuda dışardan alınan veya içerde oluşan reaktif oksijen türlerinin vücuttaki biyomoleküllerle etkileşime geçerek işlevlerini kaybetmesi sonucu vücutta yaşanan bozukluklardır. Oksidatif stresin vücutta belirteçleri ve oluşacak hasarları engelleyici enzimler ve moleküller bulunur. Bu enzim ve moleküllere bakılarak metabolizmada ki oksidatif stres düzeyleri ölçülebilir. Derlenen bu bölümümüzde GD hastalarında oksidatif stres belirteçlerine bakılarak GD ile oksidatif stres arasındaki ilişki belirtilmiştir.

- 1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye akgeyikyusuf@gmail.com Dr.Orcid; 0000-0002-3320-2018
- 2 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye halitdemir@yyu.edu.tr. Prof. Dr. Orcid; 0000-0001-5598-2601
- 3 Doç. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim dalı, Van, Türkiye ismetmeydan@yyu.edu.tr
- 4 S.B.Ü. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye masallahermaya65@gmail.com. Dr. Orcid: 0000- 0002- 8762- 6131
- 5 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

1. Giriş

Gaucher hastalığı (GD), lizozomal depo hastalıkları arasında en yaygın olanıdır ve glukoserebrosidaz enziminin eksikliği sonucu glukoserebrosid adlı lipidin lizozomlarda birikmesiyle ortaya çıkar (De Farias, 2019). Bu birikim özellikle dalak, karaciğer, kemik iliği ve merkezi sinir sistemi gibi organlarda fonksiyonel bozukluklara yol açar. Klinik bulgular arasında hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni ve kemik ağrıları yer alır. Hastalığın farklı klinik tipleri olsa da, son yıllarda bu tiplerin bir hastalık spektrumu olarak değerlendirilmesi yaygınlaşmıştır (Mistry, 2010). GD' nin üç farklı tipi vardır. Erişkin tipi en yaygın formudur. Bu formda karaciğer ve dalakta hacim artışı, kemik hastalıkları ve kan hücrelerinin miktarında azalma gözlenebilir. İnfanil tip GD' nin en ağır çeşididir ve genellikle doğumun 6. Ayından itibaren görülür (Dasgupta, 2015). Sinir sistemi rahatsızlıkları eşliğinde hasta 2 yaşına kadar yaşayabilir. Juvenil formda ise hem organ büyümeleri hem de sinirsel hastalıklar görülürken 2. Tıp kadar ağır geçirilmez. Dolayısıyla hastalar daha uzun süre yaşayabilir (Özdemir, 2022). GD sadece bir depo hastalığı olmayıp, hücresel düzeyde kompleks biyokimyasal değişiklikleri ve patolojik süreçleri beraberinde getirir. Bu süreçlerde oksidatif stresin rolü giderek daha fazla önem kazanmıştır (Balwani, 2016).

2. Oksidatif Stresin Tanımı ve Relevansı

Oksidatif stres, hücre içinde reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan savunma mekanizmalarının dengesi bozulduğunda ortaya çıkar (Di Rocco, 2004). Normal fizyolojik koşullarda ROS, hücre sinyalizasyonu ve immün yanıt gibi işlevlerde rol oynar ancak fazla ROS, DNA, protein ve lipid yapılarında hasara neden olur. Gaucher hastalığında glukoserebrosid ve metabolitlerin lizozomda birikimi, lizozomal fonksiyonları bozarak mitokondriyal stres ve disfonksiyona yol açar. Bu durum mitokondri kaynaklı ROS üretimini artırır ve hücresel oksidatif dengenin bozulmasına neden olur (Yıldız, 2025). Ayrıca, lizozom ve mitokondri arasındaki iletişimin kesintiye uğraması, hücrede enerji metabolizmasını etkiler ve inflamatuvar yanıtları tetikler. Bu mekanizmalar, GD'nin klinik tabloda sadece depo hastalığı olmaktan çıkıp sistemik bir hastalığa dönüşmesinde kritik rol oynar (Guerrini, 2015).

3. Gaucher Hastalığı

Gaucher hastalığı, Glukoserebrosidaz (GBA1) geninde meydana gelen mutasyonların neden olduğu otozomal yani vücut kromozomlarında meydana gelen çekinik bir hastalıktır. Doğuştan gelir ve lizozomal depo hastalıklarının

en sık görülen formudur. Lizozomal depo hastalıkları genel olarak lizozomal hidrolazların eksikliği sonucunda canlılarda lizozomların içinde sfingolipid, mukopolisakkarit (glikozaminoglikan), glikolipid veya oligosakkaritlerin birikmesiyle meydana gelen otozomal resesif hastalıklardır (Uyanıkoğlu, 2025).

Gaucher hastalığı hastanın etnik kökenine, klinik bulgulara ve hastalığın seyrine göre 3 gruba ayrılmıştır.

TİP 1 GH: Yetişkin tipi olan ve en yaygın biçimde görülen türüdür. TİP1 GH' de esasen iç organlar hastalığa tutulur. Belirtileri arasında splenomegali, hepatomegali, trombositopeni, anemi, kemik hastalığı ve yorgunluk bulunur.

TİP 2 GH: Gaucher hastalığının infantil formu olan TİP2 en şiddetli formudur ve 2 yıldan az bir yaşam süresi vardır. Belirtilerini doğumdan 6 ay kadar sonra gösterir. Bu formda nörolojik tutulum vardır. Göz hareket bozukluklarıyla başlayan bu hastalık hızlı bir şekilde kaslarda aşırı kasılma ve sertlik, yutma ve emme güçlüğü, nöbetler, gelişim geriliği ve solunum nöbetleriyle kendini gösterir. Santral sinir sisteminin etkilenmesi ile bebek sürekli huzursuz ve ağlar haldedir.

TİP 3 GH (Jüvenil form): Bu hastalarda hem visseral hem de nörolojik tutulum gözlenir. Ancak tip 2 ye göre daha yavaş bir ilerleme vardır ve hastalar daha uzun süre hayatta kalabilir. Nörolojik bulgular tip 2 ye göre daha hafiftir. Yaşam süresi hastalığın alt tipine, tedavinin kapsamına ve komplikasyonlara bağlı olarak değişiklik gösterir. Yani hastalar 60 yaşına kadar yaşayabilirler. Ancak genel olarak yaşam süresi 30 ile 60 yıl arasındadır. Ancak nörolojik tutulumun erken başladığı veya şiddetlendiği durumlarda erken ölüm görülebilir (Özdemir, 2022).

Tip1 GH çocukluk döneminde çok erken yaşlarda ve ağır bir şekilde ortaya çıkabilirken bazı bireylerde hayat boyu hiçbir belirti göstermeden sessizce seyredebilir. Tip1 GH için enzim replasman tedavisi (ERT) ve substrat azaltma tedavisi (SRT) olmak üzere iki farklı tedavi uygulanabilir. ERT makrofajlara yönelik olup biriken Glikolipidlerin parçalanmasını hızlandırır. Hastalığın iç organlar ve hematolojik belirtilerinin tedavisinde oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (Pastores, 2009).

4. Gaucher Hastalığında Oksidatif Stres Bulguları

GD hastalarında yapılan klinik ve laboratuvar çalışmaları, sistemik oksidatif stres göstergelerinin anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. Özellikle 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), DNA'ya yönelik oksidatif hasarın biyobelirteci olarak yükselmiştir (El-Beshlawy, 2023). Bunun yanı sıra, hücre

içi önemli bir antioksidan olan glutatyon (GSH) düzeylerinde azalma ve oksitlenmiş formu olan GSSG'nin artışı dikkat çekicidir. Bu parametrelerin oranı olan GSH/GSSG, hücrel oksidatif durumun hassas bir göstergesidir ve GD hastalarında bu oran anlamlı olarak düşüktür (Stirnemann, 2017). Enzim replasman tedavisi (ERT) uygulanan hastalarda bu değerlerde kısmi düzelme görülse de, tam normale dönmemektedir (Tekoah, 2013). Bu durum, ERT'nin hastalığın tüm patofizyolojik süreçlerini tam olarak düzeltemediğine işaret etmektedir. Ayrıca, oksidatif stres parametrelerinin hastalığın progresyonunun izlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılması gündemdedir.

5. Antioksidan Sistem ve Takip Edilen Parametreler

Antioksidan savunma mekanizması, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimleri içerir ve bunlar hücreyi oksidatif hasardan korur (Zahran, 2021). GD hastalarında bu enzimlerin aktivitesi azalmış bulunmuştur. İn vitro olarak GD fibroblastlarında yapılan incelemeler, artmış ROS seviyeleri, lizozomal şişkinlik, mitokondriyal membran potansiyelinde düşüş ve endoplazmik retikulum (ER) stresini ortaya koymuştur (Vitner, 2010). Bu biyokimyasal değişiklikler, hücrede protein katlanma bozuklukları, apoptoz ve otofaji mekanizmalarında bozulmalara yol açar. Ayrıca, iz elementlerin (çinko, selenyum, bakır gibi) dengesindeki bozukluklar da oksidatif stres sürecini etkileyerek hastalık seyrini komplike hale getirir. Bu durum, hastalarda hem metabolik hem de inflamatuvar süreçlerin birbirine bağlı olduğunu gösterir.

6. Klinik Sonuçlar ve Tedaviye Etkiler

Oksidatif stresin GD patogenezindeki önemi anlaşıldıkça, tedavi stratejilerinde antioksidan yaklaşımlar da ön plana çıkmıştır. Koenzim Q10 (CoQ10), N-asetilsistein (NAC) gibi mitokondriyi hedefleyen antioksidanlar hem hücrel enerji metabolizmasını destekler hem de ROS üretimini azaltır (Guerrini, 2015). Bu bileşiklerin in vitro ve hayvan modellerinde GD hücre fonksiyonlarını iyileştirdiği ve apoptozu azalttığı gösterilmiştir. Enzim replasman tedavisinin yanına bu tür destekleyici tedavilerin eklenmesi, hastaların yaşam kalitesini artırma ve hastalık ilerlemesini yavaşlatmada potansiyel vaat etmektedir (Tekoah, 2013). Ancak, bu tedavi yaklaşımlarının klinik uygulamaya tam entegrasyonu ve uzun dönem etkinlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

7. Sonuç

Gaucher hastalığı, tarihsel olarak sadece bir lizozomal depo hastalığı olarak değerlendirilmiş olsa da, günümüzde bu yaklaşım yetersiz kalmaktadır. Artan kanıtlar, hastalığın oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, kronik inflamasyon ve hücrel sinyal yollarında bozulmalar gibi karmaşık biyokimyasal ve moleküler süreçleri içerdiğini göstermektedir. Bu bakış açısı, Gaucher hastalığını sistemik bir patoloji olarak ele almayı zorunlu kılmakta ve sadece enzim replasman tedavilerine dayalı yönetim stratejilerinin ötesine geçilmesini önermektedir. Bu bağlamda, hastalığın patogeneğinde kritik rol oynayan oksidatif stres ve hücrel enerji metabolizması bozukluklarını hedef alan özelleştirilmiş antioksidan ve mitokondri destekleyici terapilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, inflamatuvar yanıtı modüle eden ajanların eş zamanlı kullanımı, hastalığın progresyonunu yavaşlatabilir ve organ hasarının önlenmesine katkıda bulunabilir. Bu tür çok boyutlu yaklaşımlar, hastalığın moleküler temel mekanizmalarını hedefleyerek yalnızca semptomların yönetilmesini değil, aynı zamanda yaşam kalitesinin artırılmasını ve uzun vadeli komplikasyonların azaltılmasını sağlayabilir. Gelecek araştırmalar, hem in vitro hem de in vivo modellerde bu kombinasyon terapilerin etkinliğini ve güvenliğini doğrulamaya odaklanmalı, böylece Gaucher hastalığı için daha bütüncül ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirilebilmelidir. Sonuç olarak, Gaucher hastalığının yönetiminde multidisipliner, mekanizma odaklı ve hastaya özel yaklaşımların önemi daha belirgin hale gelmektedir.

Kaynakça

- Balwani, M. et al. (2016). *Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with gaucher disease type 1 in the united states*. Molecular Genetics and Metabolism. 117,2. 95-103.
- Dasgupta N, et al. (2015). Systemic oxidative stress in treated and untreated patients with Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep*.
- De Farias FP, et al. (2019). Redox status and mitochondrial dysfunction in GD fibroblasts. *Cell Biochem Funct*.
- Di Rocco M, et al. (2004). Evidence of DNA damage in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*.
- El-Beshlawy A, et al. (2023). Oxidative stress markers in patients with GD: before and after ERT. *J Pediatr Hematol Oncol*.
- Guerrini V, et al. (2015). Coenzyme Q10 improves mitochondrial respiration in GD cells. *J Inherit Metab Dis*.
- Mistry PK, et al. (2010). Gaucher disease: progress and ongoing challenges. *Mol Genet Metab*.
- Özdemir GN, Gündüz E. (2022). Gaucher disease for hematologists. *Türk J Hematol* 2022;39:136-139
- Pastores, G. M. et al. (2009). *Goal- oriented therapy with miglustat in gaucher disease*. Current Medical Research and Opinion. 25. 23-37.
- Stirnemann J, et al. (2017). A review of Gaucher disease pathophysiology and current treatment options. *Ther Adv Hematol*.
- Tekoah Y, et al. (2013). N-acetylcysteine mitigates oxidative stress in Gaucher models. *Pharmacol Res*.
- Uyanıkoğlu, A. et al. (2025). *Nadir hastalıklar gerçekten nadir mi? nedeni bilinmeyen hepatosplenomegalili hastalarda gaucher hastalığı taraması*. Journal of Harran University Medical Faculty 22,2.251-254
- Vitner EB, et al. (2010). Oxidative stress in lysosomal storage disorders. *Biochim -Biophys Acta---*.
- Yıldız, H. E. (2025). Investigation of photon interaction parameters of some premedication drugs. *Journal of Scientific Reports-A*, (061), 88-99.
- Zahran AM, et al. (2021). Oxidative stress and trace elements in patients with Gaucher disease. *Redox Rep*.