



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAUCHER HASTALIĞINDA BEYİN PARANKİMİ
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIĞIN ALT TİPLERİ ARASINDAKİ
FARKLILIKLARIN RADYOMİKS ANALİZİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu ÖZGÜL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer KAYA**

ADANA-2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAUCHER HASTALIĞINDA BEYİN PARANKİMİ
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
HASTALIĞIN ALT TİPLERİ ARASINDAKİ
FARKLILIKLARIN RADYOMİKS ANALİZİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Duygu ÖZGÜL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer KAYA**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini sabır ve özveriyle aktaran, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyeleri olan tüm değerli hocalarıma,

Tez çalışmasını yürüttüğümüz zorlu süreçte kafamdaki her soru işaretini rahatlıkla paylaşabildiğim, tecrübeleriyle beni yönlendiren değerli abim, tez danışmanım, Doç. Dr. Ömer KAYA'ya,

Değerli fikirlerini, zamanlarını benimle paylaşan, çalışmaya olan inanç ve heyecanlarıyla beni motive eden, her kafam karıştığında sorularımı cevaplayan Dr. Öğr. Üyesi Fatma Derya BULUT başta olmak üzere, Doç. Dr. Deniz KOR, Prof. Dr. Halise Neslihan ÖNENLİ MÜNGAN ve diğer tüm Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı üyelerine,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, 5 yıllık eğitim sürecinde yabancısı olduğum bu şehirde ikinci ailem gibi olan, değerli çalışma arkadaşlarım ve tüm ÇÜTF Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tüm zorluklara rağmen fedakarlıkla beni yetiştiren, hep yanımda ve destekçim olan sevgili annem, babam, kardeşim ve aramızdan erken ayrılan abime,

İlk tanıştığımız günden beri sevgisini, güvenini, desteğini benden esirgemeyen, yıllardır olduğu gibi bu süreçte de hep yanımda olup her konuda bana yol gösteren, sevgili eşim Uzm. Dr. Toygün Anıl ÖZESEN'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Duygu ÖZGÜL

Adana, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gaucher Hastalığının Tanımı, Tarihçesi ve Epidemiyolojisi	2
2.2. Gaucher Hastalığının Patofizyolojisi ve Genetik Altyapı	3
2.2.1. Gaucher Hastalığı ve Nörodejeneratif Hastalıklar Arasındaki İlişki	8
2.3. Gaucher Hastalığında Tanı: Klinik, Patolojik, Biyokimyasal ve Genetik	9
2.4. Gaucher Hastalığı Alt Tipleri: Klinik ve Radyolojik Bulguları ile	12
2.4.1. Tip 1/ Kronik Non-Nöronopatik/Erişkin Tip Gaucher Hastalığı	14
2.4.2. Tip 2/Akut Nöronopatik Gaucher Hastalığı	19
2.4.3. Tip 3/Kronik Nöronopatik Gaucher Hastalığı	21
2.5. Radyomiks	22
2.5.1. Nörogörüntüleme ve Radyomiks	24
2.5.2. Radyomiks İş Akışı	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Etik Kurul Onayı	30
3.2. Hasta Seçimi ve Görüntü Eldesi	30
3.3. Segmentasyon ve Özellik Çıkarımı	31
3.4. Özellik Seçimi ve Makine Öğrenme Yöntemleri	31
3.5. Konvansiyonel İstatiksel Analiz	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
EKLER	45

Ek-1. Etik Kurul Onayı	45
KAYNAKLAR	46



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Gaucher Hastalığının klinik formları, alt tipleri ve klinik bulguların dağılımı	13
Tablo 2. GH’da en sık görülen klinik bulgular ve görülme sıklıkları	13
Tablo 3. Tip 2 GH alt tipleri ve klinik özellikleri	21
Tablo 4. Radyomiks semantik ve agnostik özellikleri	28
Tablo 5. Özellik azaltımı ve model oluşturulması sonrası seçilen 5 özellik	35
Tablo 6. GH Tip 1 ve Tip 3 gruplarına ait yaş dağılımı ve yaş ortalamalarının karşılaştırması	36
Tablo 7. GH Tip 1 ve Tip 3 gruplarının cinsiyet dağılımı ve karşılaştırması	36
Tablo 8. GH Tip 1 ve GH Tip 3 gruplarına ait serebral MRG bulguları	37
Tablo 9. Makine modellemelerine ait başarı ve karşılaştırma parametreleri	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Glikosfingolipid katabolizması, GH patogenezi (A) ve Gaucher hücreleri (B).....	4
Şekil 2. GBA1 geni lokusu	5
Şekil 3. Fare modellerinde tanımlanan glukozilserebrozid alternatif metabolizması	6
Şekil 4. GBA1 geni üzerindeki farklı mutasyonlar.....	7
Şekil 5. Normalde (A) ve GBA1 gen mutasyonu varlığında (B) glukoserebrozid ile alfa-sinüklein proteini yıkımı arasındaki ilişki, Lewy cisimciklerinin oluşumu.....	9
Şekil 6. Kronik myeloid lösemi tanılı hastada Psödo-Gaucher hücresi.....	11
Şekil 7. Tip 1 GH'da masif SM'yi gösteren aksiyel (A) ve koronal (B) yağ baskılı T2 üst abdomen MRG kesitleri	15
Şekil 8. Akut karın ağrısı ile başvuran tip 1 GH tanılı hastada yeni gelişen dalak enfarktları (A 1 ay önce, B başvuru anındaki aksiyel IV kontrastlı BT kesitleri)	15
Şekil 9. Tip 1 GH'da HSM, sağ alt kadranda akut apandisit (ok başı), kolelitiazis (ok), dalak üst polde <i>Gaucheroma</i> (yıldız) lezyonu (Koronal IV ve oral kontrastlı BT kesitinde)	16
Şekil 10. Koronal yağ baskılı T2 kalça MRG kesitlerinde bilateral femur başı (A) ve sağ humerus başı (B) AVN.	17
Şekil 11. Erlenmeyer Flask Deformitesi.....	18
Şekil 12. Tip 1 GH tanılı 2 farklı hastanın aksiyel BT görüntülerinde interstisyel tutulum bulguları	19
Şekil 13. Radyomiks İş Akış Şeması.....	26
Şekil 14. Aksiyel FLAIR (A-D) görüntülerde sol hipokampus (A ve B), sol posterior peritrigonal beyaz cevher (C ve D) düzeyinden, aksiyel T2 görüntülerden ise sol putaminal VOI segmentasyonu öncesi (A, C ve E ve sonrası (B, D, F) görüntüleri	33
Şekil 15. Orange makine öğrenme programındaki iş akış şeması ve araçların kurulumu	34
Şekil 16. Model oluşturmada başarılı 5 özneteliğe ait ısı-sıcaklık haritası	37
Şekil 17. Nöral ağ algoritmasına ait konfüzyon matrisi	38
Şekil 18. Tüm makine öğrenme modellerinin ROC eğrileri.....	39

KISALTMALAR

AVN	: Avasküler Nekroz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DICOM	: <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
EAKA	: Eğri altında kalan alan
ERT	: Enzim Replasman Tedavisi
FDG	: 18F-Florodeoksiglukoz
GBA	: Glukozil seramidaz beta/Asit β -glukosidaz
GH	: Gaucher Hastalığı
HM	: Hepatomegali
HSK	: Hepatosellüler karsinom
HSM	: Hepatosplenomegali
IV	: İntravenöz
kb	: Kilobaz
LCD	: Lewy Cisimcikli Demans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OR	: Otozomal Resesif
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PH	: Parkinson Hastalığı
PSAP	: Prosaposin protein
ROI	: <i>Region of interest</i>
SM	: Splenomegali
USG	: Ultrasonografi
VOI	: <i>Volume of interest</i>

ÖZET

Gaucher Hastalığında Beyin Parankimi Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi ve Hastalığın Alt Tipleri Arasındaki Farklılıkların Radyomiks Analizi ile Karşılaştırılması

Amaç: Gaucher Hastalığı, en sık görülen lizozomal depo hastalığı olup 3 klinik alt tipe ayrılmaktadır. Bu tez çalışmasında Gaucher Hastalığı alt tipleri arasındaki farklılıkların ve serebral tutulumun, serebral manyetik rezonans görüntüleri üzerinden gerçekleştirilen radyomiks analizleri ile tespit edilebilirliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından takip ve tedavileri yürütülen 25 tip 1, 26 tip 3 Gaucher hastasına ait, mart 2016 ve ocak 2023 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı ve çevre illerde farklı merkezlerde elde olunmuş serebral manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde sol putamen, FLAIR aksiyel görüntülerde sol hipokampus ve sol posterior peritrigonal beyaz cevher segmentasyonu sonrası özellik çıkarımı ile radyomiks verileri elde olunmuş, her hasta için toplam 333 nicel parametre elde edilmiştir. Gini indeks ile özellik azaltımı sonrası en anlamlı 5 parametre tespit edilmiştir. 5 farklı makine öğrenme yöntemi ile yapılan analizler eğri altında kalan alan, doğruluk oranı, duyarlılık, özgüllük, F1 skoru, kesinlik, çalışma karakteristiği eğrisi ve hata/konfüzyon matrisi gibi parametreler ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 3-62 arasında değişen toplam 51 hasta dahil edilmiştir. Vakaların 24'ü (% 47,1) kadın, 27'si (% 52,9) erkekti. Vakaların yaş ortalaması $21,2 \pm 13,7$ idi. Vakaların 25'i (% 49) tip 1, 26'sı (% 51) tip 3 Gaucher hastası idi. Yaş ve cinsiyete göre tip 1 ve tip 3 Gaucher hasta grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. ($p > 0,05$) Özellik azaltımı sonrası elde edilen 5 parametreden 3'ü hipokampal radyomiks analizlerine aitti. Makine öğrenme yöntemleri ile gerçekleştirilen modellemelerde en yüksek başarı 0,808 EAKA, 0,725 doğruluk oranı, 0,727 F1 skoru, 0,727 pozitif kestirim, 0,725 duyarlılık, 0,750 özgüllük değerleri ile nöral ağ modelinde elde edilmiştir. Nöral ağ algoritması 25 tip 1 Gaucher hastasının % 76'sını ($n=19$), 26 tip 3 Gaucher hastasının % 69'unu ($n=18$) doğru sınıflandırabilmiştir. Ayrıca varyans analizler sonucunda tip 1 Gaucher hastalarında da hipokampal etkilenimin olduğu dikkati çekmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre serebral manyetik rezonans görüntüleme üzerinden gerçekleştirilen radyomiks analizleri, Gaucher hastalığı alt tipleri arasında yüksek başarı ile ayırım sağlayabilmektedir. Hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalara göre en anlamlı özellikler hipokampus düzeyinden elde edilmiş olup hipokampusün hastalık için seçici etkilenim lokalizasyonu olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gaucher Hastalığı, Hipokampus, Radyomiks, Makine Öğrenme Yöntemleri, Nöral Ağ

ABSTRACT

Evaluation of Brain Parenchyma Magnetic Resonance Imaging Findings in Gaucher Disease and Comparison of Differences Between Subtypes of the Disease with Radiomics Analysis

Objective: Gaucher Disease is the most common lysosomal storage disease and is divided into 3 clinical subtypes. In this thesis, it was aimed to investigate the detectability of differences between Gaucher Disease subtypes and cerebral involvement by radiomics analyzes performed on cerebral magnetic resonance images.

Materials and Methods: Cerebral magnetic resonance imaging of 25 type 1 and 26 type 3 Gaucher patients, whose follow-up and treatment was carried out by Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Child Nutrition and Metabolism, obtained between March 2016 and January 2023 in Cukurova University Faculty of Medicine Department of Radiology and in different centers in the surrounding provinces images were included in the study retrospectively. After segmentation, radiomics data was obtained by feature extraction after segmentation from the left putamen on T2-weighted axial images, left hippocampus and left posterior peritrigonal white matter on FLAIR images, and a total of 333 quantitative parameters were obtained for each patient. After feature reduction with Gini index, the 5 most significant parameters were determined. Analyzes made with 5 different machine learning methods were compared with parameters such as area under the curve, accuracy, sensitivity, specificity, F1 score, precision, operating characteristic curve and error/confusion matrix.

Results: A total of 51 patients aged between 3-62 years were included in the study. Twenty-four (47.1%) cases were female and 27 (52.9%) were male. The mean age of the cases was 21.2 ± 13.7 years. Twenty-five (49%) of the cases were type 1 and 26 (51%) were type 3 Gaucher patients. There was no significant difference between type 1 and type 3 Gaucher patient groups according to age and gender. ($p > 0.05$) Three of the 5 parameters obtained after feature reduction belonged to hippocampal radiomics analyses. The highest success in modeling with machine learning methods was obtained in the neural network model with 0,808 AUC, 0,725 accuracy rate, 0,727 F1 score, 0,727 positive prediction, 0,725 sensitivity, and 0,750 specificity values. The neural network algorithm was able to correctly classify 76% (n=19) of 25 type 1 Gaucher patients and 69% (n=18) of 26 type 3 Gaucher patients. In addition, as a result of analysis of variance, hippocampal involvement was noted in type 1 Gaucher patients.

Conclusion: According to the results of our study, radiomics analyzes performed on cerebral magnetic resonance imaging can differentiate between Gaucher disease subtypes with high success. According to the comparisons made between the patient groups, the most significant features were obtained from the hippocampus level, and it is thought that the hippocampus is the localization of selective involvement for the disease.

Keywords: Gaucher Disease, Hippocampus, Radiomics, Machine Learning Methods, Neural Network

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gaucher Hastalığı (GH), en sık görülen lizozomal depo hastalığı olup görülme sıklığı 1/75.000-100.000 olarak bildirilmiştir.^{1,2} Otozomal resesif (OR) kalıtımı temelinde Aşkenazi Yahudileri gibi izole toplumlarda görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranları daha yüksektir.³⁻⁵

Nöronopatik ve non-nöronopatik olarak iki majör klinik form altında 3 alt tipe ayrılan GH, klinik bulguların görüldüğü sistemler, görülme yaşı ve klinik seyre göre sınıflandırılmaktadır. Tip 1 GH, erişkin tip veya non-nöronopatik form olarak bilinmekte olup en sık görülen alt tiptir.¹ Tip 2 GH akut/fulminan nöronopatik formdur. Tip 3 GH ise kronik veya subakut nöronopatik form olarak adlandırılmaktadır. GBA1 (Glukozil seramidaz beta/Asit β -glikosidaz) gen mutasyonu temelinde gelişen hastalık, bazı mutasyonların tespiti ile de alt tiplere ayrılabilceği gibi; hastalığa neden mutasyonların çeşitliliği nedeniyle genellikle nörolojik sistem bulgularının bulunup bulunmaması ile birbirinden ayrılmaktadır.^{6,7} Ancak nörolojik sistem bulgularının ilerleyen yıllarda görülmesi tip 1 ve tip 3 GH arasında yanlış tiplendirmelere neden olabilmektedir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar non-nöronopatik olarak bilinmesine rağmen erken yaşta Parkinson hastalığı (PH) gelişimi ve periferik nöropati gibi nörolojik sistem tutulumlarının görüldüğünü ortaya konmuştur.^{8,9}

Radyomiks, radyolojik görüntülerden elde edilen nicel ve yüksek verimli verilerin analizi ile girişim olmaksızın hastalık/tümör patolojisi ve mikroçevresi hakkında önemli sonuçlar sağlayan, yeni gelişen bir alandır.¹⁰ Bu çalışmanın amacı, serebral MRG (manyetik rezonans görüntüleme) radyomiks analizi ile GH alt tipleri arasındaki farklılıkların tespit edilebilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gaucher Hastalığının Tanımı, Tarihçesi ve Epidemiyolojisi

GH, 45'ten fazla hastalıktan oluşan lizozomal depo hastalıkları grubu içerisinde en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır.¹ GH ilk kez 1882 yılında Fransız bir dermatolog olan Philippe Charles Ernest Gaucher'nin doktora tezinde, lösemi olmadan karın ağrısı, kanama, kaşektik vücut yapısı ve çocukluktan beri var olduğu bilinen masif hepatosplenomegali (HSM) ile başvuran 32 yaşında kadın hasta üzerinden tanımlanmıştır. Bu vakada postmortem dalak dokusu örneklerinde mevcut malign, büyük, epitel hücreleri görülmesi üzerine hastalık primitif epitelyoma olarak adlandırılmıştır. Premortem klinik bulgularla tanımlanan ilk vakada ise Nathan Edwin Brill tarafından 1905 yılında, "Gaucher Hastalığı" ismi ve "Gaucher Hücresi" tanımlanmıştır.¹¹ GH'na özgü hücreler olarak tanımlanan Gaucher hücreleri içerisinde, bir lipid olan serebrozit birikiminin olduğu 1924 yılında Epstein tarafından tanımlanmış ve böylece hastalığın bir lipid depo bozukluğu olduğu ortaya konmuştur.¹² Bunu takip eden 1925, 1927 ve 1959 yıllarında ise ağırlıklı klinik bulgular temelinde hastalığın 3 alt tipi tanımlanmıştır.^{13,14} Aghion tarafından GH'da hücre içinde biriken lipid türevinin "glukozilseramid" olduğu anlaşılmıştır.¹⁵

GH'nın genetik mekanizmasını açıklamak amacıyla çalışmalar yapan Groen, 1948 yılında hastalığın OR kalıtım gösterdiği fikrini öne sürmüştür.³ GH patogenezinde β -glukozidaz/glukoserebrozidaz (metnin devamında β -glukozidaz olarak bahsedilecektir) enzim eksikliğinin bulunduğu ve enzim eksikliğine bağlı glukozilseramid maddesinin retiküloendotelial sistem lizozomlarında birikiminin klinik bulgularla ilişkili olduğu 1960 yılında Brady ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur.¹⁶ İlerleyen yıllarda GH ile ilgili çalışmalar, söz konusu yıllarda yükselen genetik alanında genişlemeye devam etmiş ve β -glukozidaz enzim eksikliğinin, enzimi kodlayan gen lokusundaki mutasyonla ilişkili olduğunu, GBA1 geninin birinci kromozomda yer aldığını göstermiştir.¹⁷ Bu temelde devam eden çalışmalar ışığında, gen klonlama teknolojisi sonucunda enzim replasman tedavisi (ERT) gündeme gelmiş ve GH ilk ERT uygulanan metabolik hastalık olarak tarihte yerini almıştır.¹⁸

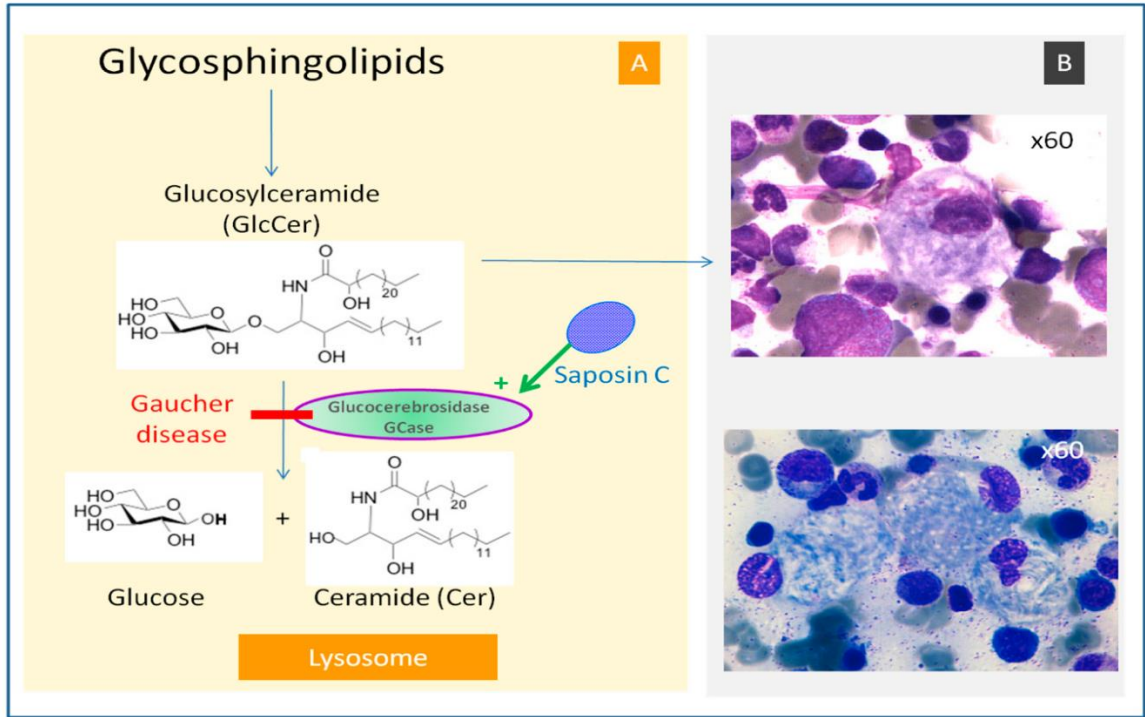
GH görülme sıklığı, genel popülasyonda 1/75.000-100.000 olarak bildirilmiştir.² Tip 1 GH, hastalığın Avrupa, İsrail, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın görülen formudur. Aşkenaz/Aşkenazi (Doğu ve Orta Avrupa) Yahudi toplumunda ise tip1 GH belirgin artmış sıklığı ile 1/855 olarak bildirilmiştir. GH taşıyıcılık prevelansı da benzer şekilde ve OR kalıtım temelinde bekleneceği gibi Aşkenazi Yahudilerinde daha yüksek olup % 6 iken, genel toplumda % 0,8 olarak bilinmektedir.^{4,5} Tip 2 ve 3 GH ise daha nadir olup tip 1 GH'nın aksine Aşkenazi Yahudilerinde artmış sıklığı söz konusu değildir. Bu formların Mısır, Hindistan, Japonya, Polonya ve İsveç gibi bazı bölgelerde Tip 1 GH'dan daha yaygın olabileceğini bildiren çalışmalar söz konusudur.

Türkiye'de GH prevelansının akraba evliliği sıklığı nedeniyle daha yüksek olabileceği öngörülmektedir. Türkiye'de GH ile ilgili yapılan lokal bir çalışmada görülme sıklığı 2.3/1.000.000 olarak belirtilmiştir. Ancak gerçek değerlerin hesaplanabilmesi için ülke genelinde yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.¹⁹

2.2. Gaucher Hastalığının Patofizyolojisi ve Genetik Altyapı

β -glukozidaz enzimi, eritrosit ve lökosit hücre membranında fizyolojik olarak bulunan glukozilseramidin, yapısını oluşturan glukoz ve seramid arasındaki β glikozit bağının hidrolizi sonucu yıkımını katalize etmekle görevli lizozomal bir enzimdir²⁰ (Şekil 1). GH'nın β -glukozidaz enzimini kodlayan gen olan GBA1'de meydana gelen ve OR kalıtılan farklı mutasyonlar sonrasında enzim aktivitesi ve/veya miktarında eksiklik sonucunda ortaya çıktığı bilinmektedir.⁶ GBA1 geni 11 ekson ve 10 introna sahip olup 7.5kb uzunluğu ile 1q21'de (birinci kromozomun q kolunun 21.lokusunda) yer almaktadır²¹ (Şekil 2). Katalitik enzimin aktivatörü olan Saposin C proteini, Prosaposin adlı proteinden derive olmaktadır. Nadir olarak GH patogenezinde prosaposin proteinini kodlayan gen olan PSAP genindeki ve prosaposin aktivatör geni olan SAP-2 genindeki mutasyonların da yer aldığı bilinmektedir. Katalitik enzim ve/veya aktivitesinde eksiklik sonucunda glukoserebrozid substratı lizozomlarda birikerek hastalık için patognomonik olan Gaucher hücrelerini oluşturur.²² Gaucher hücreleri kemik iliğinde makrofajlarda, karaciğerde kupffer hücrelerinde, dalakta histiyositlerde, beyinde Virchow Robin aralığındaki periadventisyal makrofajlarda

glukoserebrozid birikimi ile meydana gelir. GH bu zeminde özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki makrofaj lizozomlarında glukoserebrozid birikimi ile karakterize multisistemik bir hastalıktır.^{23,24} Masif splenomegaliye sahip hastalarda dalağın yalnızca % 2'sinde glukosilcerebrozid birikimi gösterilmiş olması organomegaliye farklı mekanizmaların (inflamasyon veya hiperplastik hücre yanıtı) neden olduğunu düşündürmüştür.²⁵

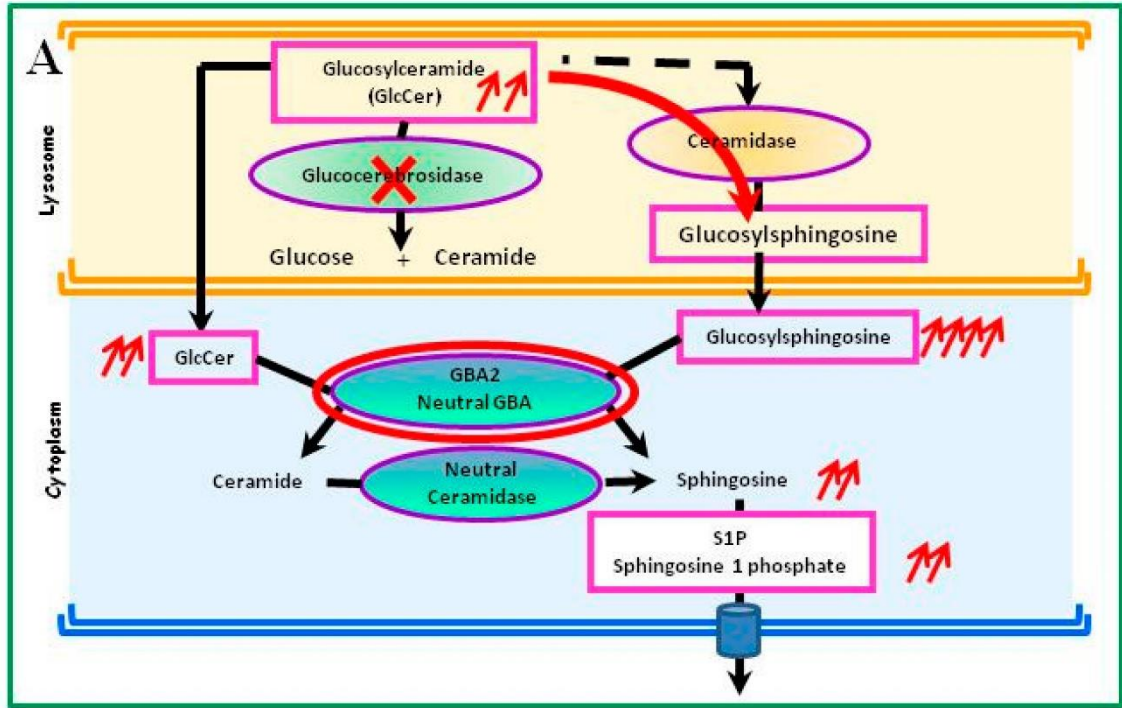


Şekil 1. Glikosfingolipid katabolizması, GH patogenezi (A) ve Gaucher hücreleri (B)⁸



Şekil 2. GBA1 geni lokusu

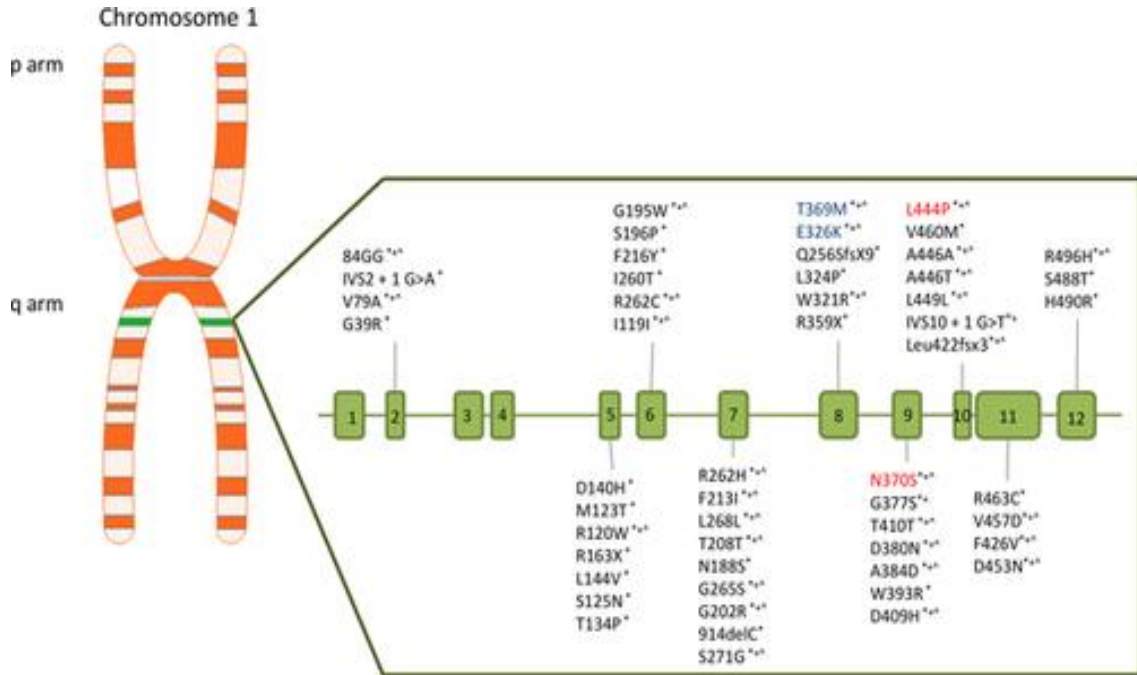
Fare modelleri üzerinden tanımlanan farklı bir metabolik yolda ise β -glukozidaz eksikliğinde lizozomda biriken glukoserebrozid seramidaz enzimi tarafından, daha az hidrofobisiteye sahip glukozilsfingosine dönüştürülmektedir. Glukozilsfingosin sitoplazmaya geçerek, biriken sitoplazmik glukoserebrozidlerle birlikte nötral pH'da aktive olan β -glukozidaz 2 enzimi ile aktif metabolitler olan sfingosin ve sfingosin-1-fosfata indirgenir.²⁶⁻²⁸ Şekil 3'te alternatif glukoserebrozid metabolizması şematize edilmiştir. Sfingosin kemik için toksik olup β -glukozidaz 2 enzimini kodlayan GBA2 genindeki delesyonlar kemik bulguları ile giden GH fenotipini engelleyebilir. Glukozilsfingosin birikimi ise GH ilişkili nörolojik bulgularla ilişkilidir ve nöronal disfonksiyon ve/veya nöronal ölüme neden olabilir.²⁹ Nörolojik bulguları olan Gaucher hastalarında, Gaucher hücreleri görülmezken bile normalde nöronlarda bulunmayan glukozilsfingosin gösterilebilmektedir. Glukozilsfingosinin bu özellikleri nedeniyle GH'da biyobelirteç olarak kullanılabileceği savunulmaktadır.^{27,30}



Şekil 3. Fare modellerinde tanımlanan glukozilserebrozid alternatif metabolizması²⁶

Bu bilgiler ışığında β -glukozidaz enzim eksikliğinin hematopoetik progenitör hücre, eritrositler, mezenkimal hücreler, hepatositler ve nöronlar başta olmak üzere birçok hücre üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.³¹⁻³⁴

GH'na neden olan mutasyonların tümünün PSAP ve SAP-2 genindeki nadir mutasyonlar dışında GBA1 genini etkilediği bilinmektedir. GBA1 geni üzerinde bu güne dek 200'e yakın farklı mutasyon tanımlanmıştır.³⁵ En sık görülen mutasyonlar şekil 4 üzerinde gösterilmiştir. Tanımlanan mutasyonlar eksonik yanlış anlamlı (missense), anlamsız (nonsense), *splice junction* mutasyonları, nükleotid insersiyon veya delesyonu gibi geniş bir spektrumda dağılım göstermektedir. GBA1 genindeki en sık mutasyonlar N370S, L444P, 84GG, R463C, recTL ve IVS2'dir. Ayrıca belli mutasyonların farklı popülasyonlarda sıklık gösterdiği bilinmektedir. Aşkenazi Yahudilerinde N370S en sık mutasyon iken ülkemizde N370S ve L444P mutasyonları tüm mutasyonların % 61,8'ini oluşturmaktadır.³⁶ En yaygın dört mutasyon olan *c.84dupG*, *c.115+1G>A*, *p.Asn409Ser*, *p.Leu483Pro* mutasyonları Aşkenazi Yahudilerinde GH ilişkili mutasyonların % 90'ını, diğer toplumlarda ise yaklaşık % 50-60'ını oluşturmaktadır. Öncesinde sırasıyla 84GG, IVS2+1, p. N370, P. L444P olarak tanımlanmışlardır.



Şekil 4. GBA1 geni üzerindeki farklı mutasyonlar²⁸

Farklı mutasyonların enzim aktivitesi üzerine farklı oranlarda etkileri olduğu bilinmekte olup rezidüel enzim aktivitesine göre 3 alt tip olarak sınıflanan fenotipik özellikler açığa çıkmaktadır. N370S tüm dünyadaki en yaygın mutasyon olup Gaucher hastalarının % 75'i en az bir allelede bu mutasyonu taşımaktadır ve mutasyonun hafif hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu mutasyon nöronopatik hastalık formları olan tip 2 ve 3 GH'ını dışlamaktadır. Kronik nöronopatik form olan tip 3 ise L444P mutasyonu ile sıklıkla ilişkilidir. D448H mutasyonu nöronopatik GH ile ilişkili olmakla birlikte tip 2 ve 3 arasında ayrım oluşturmamaktadır. Bu mutasyonun ağır klinik tablo (kardiyovasküler tutulum, korneal opasite, okülomotor apraksi) ile seyrettiği bilinmektedir.³⁷⁻³⁹ Ancak hastalıkta genotip-fenotip korelasyonu birebir uyumlu olmayıp nedeni tam açıklanamamakla birlikte mikroçevresel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin; L444P mutasyonunun kronik nöronopatik form ile korele olduğu söylene de homozigot L444P mutasyonuna sahip hastaların % 25'inde klinik bulgular tip 1 GH ile benzerlik göstermektedir.⁴⁰

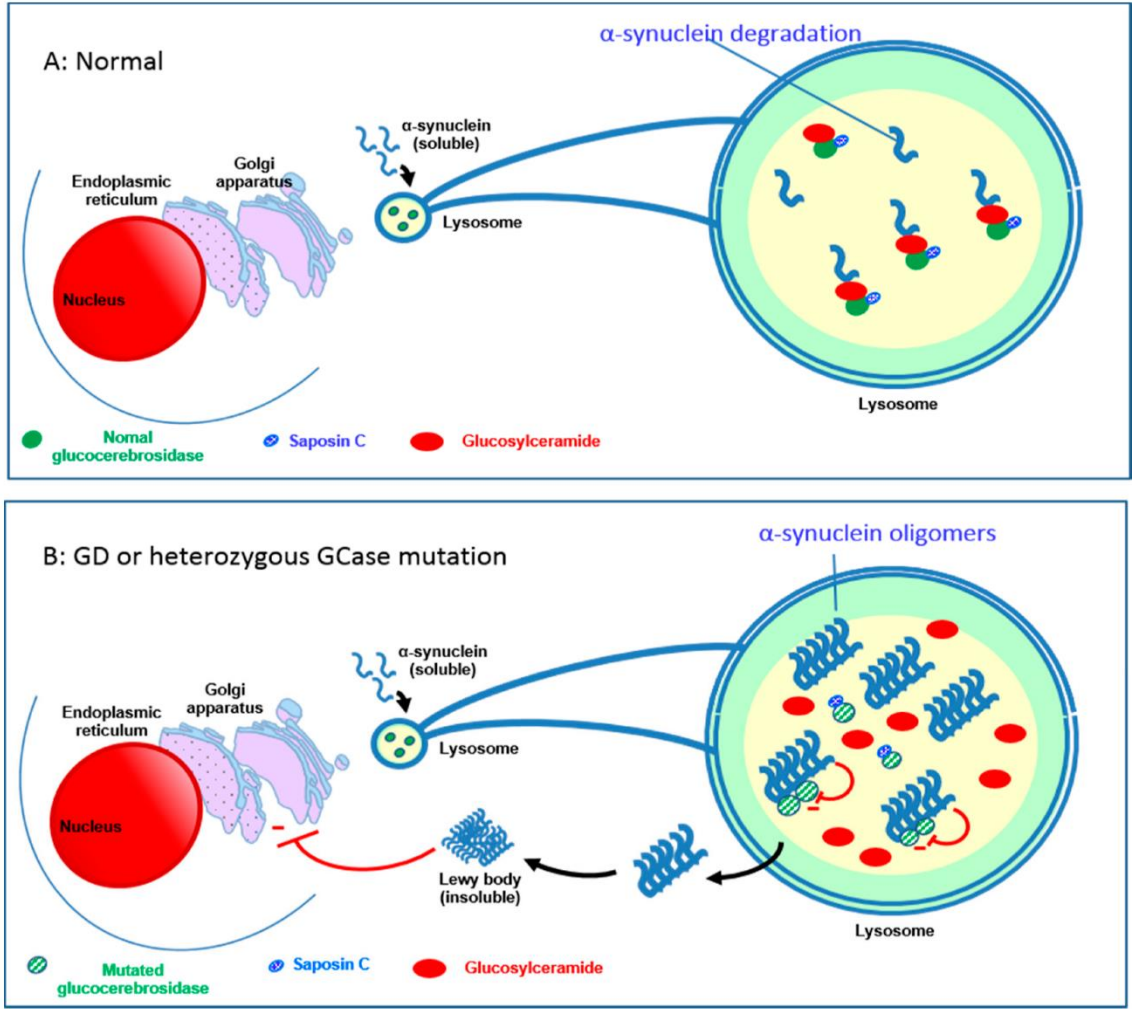
GH klinik prezentasyonu, aynı GBA1 mutasyonuna sahip hastalarda bile eşlik eden diğer moleküler anormallikler nedeniyle asemptomatikten yaşamı tehdit eden/letal bulgulara dek değişen geniş bir yelpazede gerçekleşebilmektedir.

2.2.1. Gaucher Hastalığı ve Nörodejeneratif Hastalıklar Arasındaki İlişki

GH'nın 3 alt tipi içerisinde tip 2 ve tip 3 nöronopatik olarak bilinmesine karşın tip 1 GH tanılı hastalarda da parkinsonizm benzeri bulguların gözlemlenmesi GBA1 gen mutasyonunun nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkisine dair kuşklar uyandırmış ve bu alandaki çalışmaların başlangıç noktasını oluşturmuştur.⁴¹ Bu zeminde devam eden çalışmalar sonucunda bugün, GH patogeneğinde homozigot (her iki gen çiftinde bulunan) mutasyona uğrayan GBA1 genindeki heterozigot (tek gen çiftinde bulunan) mutasyonların Parkinson Hastalığı (PH) ve Lewy cisimcikli demans (LCD) için en yaygın genetik risk faktörleri arasında yer aldığı bilinmektedir.^{42,43} PH ve LCD'nin yüksek sıklıkta nöropsikiyatrik semptomlara, debiliteye ve hayat kalitesinde düşüşe neden olmaları, bu hastalıkların altında yatan mekanizmaların anlaşılmasını kritik öneme sahip hale getirmektedir.^{44,45}

GBA1 genindeki mutasyonlardan özellikle c.1226A>G (N370S), c.1448T>C (L444P), c.84dup, c.115+1G>A (IVS2+1G) >A), c.1297G>T (V394L) ve c.1604G>A (R496H) mutasyonlarının PH için risk faktörü olduğu bilinmektedir.⁴⁶⁻⁴⁸ Öte yandan GH'na neden olmayan ya da klinik fenotipi bilinmeyen E326K ve T369M mutasyonlardan E326K'nın PH ile ilişkili olduğu bilinirken T369M'nin rolü netleştirilememiştir.⁴⁹ Bu nedenle GH'na neden olan GBA1 mutasyonlarının haricinde genişletilen çalışmalarda tüm GBA1 mutasyonlarının PH riskini artırdığını gösterilmiştir.⁴⁷ PH klinik bulgularının GBA1 mutasyonu taşıyan bireylerde daha erken yaşta başlangıç göstermeye eğilimli olduğu ve GBA1 genindeki c. 1448T>C (L444P) gibi nöronopatik mutasyonların daha kötü klinik seyirle ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{9,50,51}

GBA1 gen mutasyonları beklendiği ve bilindiği gibi β -glukozidaz enzim aktivitesinde azalmaya yol açmakta ve enzim eksikliğinin glukoserebrozid katabolizması ile birlikte alfa-sinüklein proteinin degradasyonunu da olumsuz etkilediği bilinmektedir. Diğer yandan enzimin substratı olarak biriken glukoserebrozid alfa-sinüklein oligomerlerini stabilize eder. Bu oligomerler β -glukozidaz enzimine bağlanıp enzim aktivitesini daha da azaltarak kısır döngüye neden olur. Glukoserebrozid ve alfa-sinüklein yıkımı arasındaki kısır döngü Şekil 5'te gösterilmiştir. Alfa-sinüklein oligomerleri Lewy cisimciklerinin oluşumunu sağlamakta ve bu maddeler mezensefalonun *substantia nigra* bölgesinde birikerek PH temelindeki nörotoksisteye neden olmaktadır.⁵²⁻⁵⁴



Şekil 5. Normalde (A) ve GBA1 gen mutasyonu varlığında (B) glukoserebrozid ile alfa-sinüklein proteini yıkımı arasındaki ilişki, Lewy cisimciklerinin oluşumu⁸

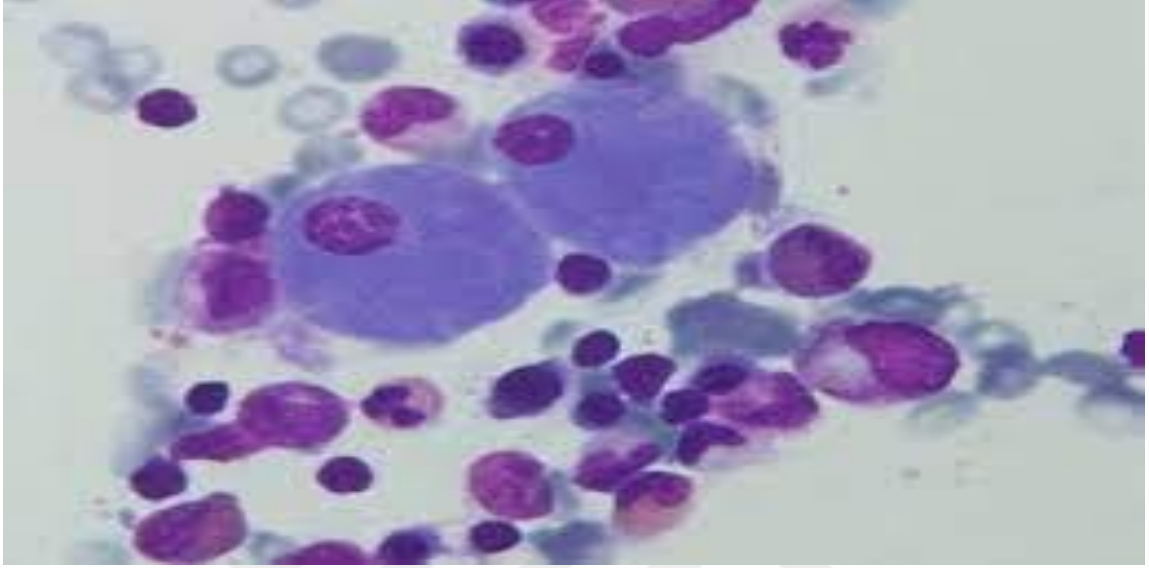
2.3. Gaucher Hastalığında Tanı: Klinik, Patolojik, Biyokimyasal ve Genetik

GH tanısı için altın standart, β -glukozidaz enzim aktivitesinin periferik kan lökositleri veya diğer çekirdekli hücrelerde direk kantitatif ölçümüdür. Lökositler dışında cilt kültürlerinden elde edilmiş fibroblastlarda da enzim aktivitesinin tespit edilebileceği bilinmektedir.¹ Bir florometrik ölçüm olan bu yöntemde 4-metilumbelliferil- β -D-glukopiranozid substratı kullanılarak kağıda emdirilmiş-kurutulmuş kan örneklerinde enzim aktivitesi ölçülür. Enzim aktivitesinin % 0-15 olduğu örnekler GH için anlamlı olup klinik bulgularla desteklenmektedir.⁵⁵⁻⁵⁷ Tip 1 GH'da enzim aktivitesi % 10-15 arasında iken tip 2 ve 3 GH'da ise kalıntı aktivite oldukça düşüktür. Kuru kan örneklerinde tespit edilen β -glukozidaz enzim aktivitesinin 4,2 IU/ml altında tespit edildiği hastalar Gaucher hastası kabul edilmekte, 10 IU/ml

üzeri değerler ise GH'nı dışlamaktadır. 4,2-10 IU/ml arası değerler ise tanı için zorlayıcı olup bu hastalar için genetik doğrulama gerekmektedir. Enzim aktivitesinin seviyesi ile hastalık şiddeti arasında korelasyon söz konusu değildir. Normal popülasyon ve heterozigot taşıyıcılarda enzim aktivitesi benzerlik gösterdiğinden taşıyıcı bireylerin normal popülasyondan ayrımı enzim aktivitesi ölçümü ile gerçekleştirilememektedir.⁵⁸ Florometrik ölçümler sonucunda β -glukozidaz enzim aktivitesindeki azalma ile birlikte ortaya çıkan ve GH'nı destekleyen bir diğer sonuç kitotriozidaz enzim miktarı ve aktivitesindeki artıştır. Kitotriozidaz enzimi insanda kitin bulunmamasına karşın kitinaz enzimi olarak yer alması ile dikkat çekmiş ve araştırma konusu olmuştur. Makrofaj lizozomlarında biriken sfingolipid ve demir, makrofaj aktivasyonunu indüklemekte olup aktiflenmiş makrofaj ve nötrofillerden kitotriozidaz enzimi sentez ve salınımı artmaktadır. Artmış kitotriozidaz enzim aktivitesi Gaucher hastalarında 100-1000 kat artarken diğer lizozomal depo hastalıkları ve makrofaj aktivasyonu ile seyreden sarkoidoz, talasemi, Alzheimer gibi hastalıklarda da ılımlı artış gösterdiği bilinmektedir.⁵⁹ Bu sebeplerle kitotriozidaz enzim miktarı ve aktivitesinin, GH tanısı ve ERT takibiyle birlikte diğer lizozomal depo hastalıklarının taranması, sarkoidoz hastalığının aktivitesi ve tedavisinin takibinde kullanılabileceği bilinmektedir.^{60,61} GH ile uyumlu klinik bulgular ile tetkik edilen ancak β -glukozidaz aktivitesi normal tespit edilen hastalarda enzim aktivatörü olan Saposin C proteinin olası eksikliği göz önünde bulundurularak PSAP gen mutasyonu araştırılmalıdır.

Sitopeni ve/veya organomegali ile başvuran/araştırılan hastalarda olası hematolojik patolojilerin değerlendirilmesi için yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde Gaucher hücrelerinin görülmesi, GH tanısı için başka bir seçenek olarak bilinmektedir. Kemik iliği dışında Gaucher hücreleri patolojik olarak karaciğer, dalak, akciğer örneklerinde de tespit edilebilmektedir. Ancak kemik iliği aspirasyon biyopsisi ve/veya başka bir patoloji temelli yöntemle Gaucher hücrelerinin görülmesi tanı için zorunlu olmayıp florometrik yöntemlerin yaygınlaşması ve kullanılabilirliği, kemik iliği aspirasyon biyopsisinin invaziv ve zahmetli bir işlem olması, spesifitesinin düşüklüğü gibi nedenler sonucunda enzim aktivitesi ölçümü altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmiştir. Kemik iliği aspirasyon biyopsisi, izole trombositopeni veya splenomegali ile başvuran ve tanının netleştirilemediği hastalarda tanı için tercih edilmektedir. Ancak patolojik olarak tanıya gidilen vakalarda; myelom, lenfoma,

Waldenstrom makroglobülinemisi, kronik myeloid lösemi, myelodisplazi hematolojik malignitelere ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarında görülebilen “Psödo-Gaucher hücreleri”nin Gaucher hücreleri ile karışabileceği akılda tutulmalıdır.⁶²⁻⁶⁶ (Şekil 6)



Şekil 6. Kronik myeloid lösemi tanılı hastada Psödo-Gaucher hücresi⁶⁷

Tanıda altın standart olan enzim aktivitesi eksikliğinin gösterilmesi sonrası, genetik doğrulama, tanı algoritmasında en doğru yöntem olarak kabul edilmektedir. Mutasyonların sıklıkla tespit edildiği GBA1 geninde 200'e yakın farklı mutasyon tanımlanmış olup genetik doğrulama amaçlı en sık görülen mutasyonlar taranmaktadır. Buna göre en sık görülen 4 mutasyon olan c.1226A> G (N370S), c.1448T> C (L444P), c.84dup ve c.115 + 1G>A (IVS2 + 1G> A) Aşkenazi Yahudileri popülasyonunda, tip 1 Gaucher hastalarında tespit edilen patolojik mutasyonların % 90'ını oluşturmakta iken Aşkenazi Yahudileri dışında kalan popülasyonda tüm patolojik mutasyonların % 60'ını oluşturmaktadır. Arap ve Asya toplumlarında ise c.1226A> G (N370S) oldukça nadir görülmekte olup mutant allellerin sıklığı değişkendir. c.1226A> G (N370S) mutasyonu tek başına Aşkenazi Yahudilerinde tüm mutasyonların % 75-80'ini oluşturmakta iken Aşkenazi Yahudileri dışındaki popülasyona ait mutasyonların yalnızca % 30'una karşılık gelmektedir.⁸

Mutasyonlar ve klinik alt tipler arasındaki ilişkiye bakıldığında c.1226A> G (N370S) mutasyonunun nöronopatik (Tip 2 ve 3) alt tipleri dışladığı bilinmektedir. L444P mutasyonu ise tip 2 ve 3 arasında ayırım yapamasa da nöronopatik GH ile

ilişkilendirilmiştir.⁸ Oldukça nadir bildirilen c.1342G>C (D409H) homozigot mutasyonunun kalp kapak hasarı ile ilişkili klinik bulgular açığa çıkardığı belirtilmiştir.⁶⁸ Biallelik boş/*null* mutasyon varlığı enzim aktivitesinin yokluğuna neden olmakta olup bu formlar yaşamla bağdaşmamakta ve perinatal dönemde ölümle sonuçlanmaktadır.⁶⁹

Hastalığın prenatal tanısı da benzer şekilde amniyotik sıvı ve koryonik villus örneklerinde enzim aktivitesi ölçümü ve genetik analizle gerçekleştirilebilmektedir. Yenidoğan taramaları ile ilgili bazı ülkelerde pilot çalışmalar yürütülmekte olup kullanılan yöntemleri benzerdir. Ancak enzim aktivitesinin optimal ölçümü için örneklerin alınacağı yaş/doğum günü-haftası konusunda net fikir birliği bulunmamaktadır.

2.4. Gaucher Hastalığı Alt Tipleri: Klinik ve Radyolojik Bulguları ile

GH, intrauterin ölümden erişkin yaşa kadar asemptomatik seyre dek değişen geniş bir spektrumda klinik bulgular göstermektedir.^{7,70} Ayrıca aynı alt tipe dahil edilen hastalar arasında dahi klinik bulguların, ortaya çıkış zamanlarının ve seyir hızlarının değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. GH'da nörolojik sistem bulgularının olup olmamasına göre nöronopatik ve non-nöronopatik olmak üzere iki majör form belirlenmiştir. Buna göre tip 1 GH non-nöronopatik form olup GH'nın en sık alt tipi iken tip 2 ve 3 GH nöronopatik alt tipler olarak bilinmektedir. Tip 2 GH, akut nöronopatik form olarak da adlandırılmaktadır. Akut nöronopatik GH'da klinik bulgular yaşamın ilk birkaç ayında başlangıç gösterip fulminan seyir göstermekte ve çoğunlukla hayatın ilk veya ikinci yılında ölümle sonuçlanmaktadır. Tip 3 GH ise kronik nöronopatik form olarak bilinmekte olup farklı fenotipik özellikler gösterebilmektedir. Tip 3 GH'da görülen farklı fenotipler 3 alt tip altında toplanmıştır. (Tip 3a, Tip3b, Tip 3c olarak adlandırılmaktadır).

GH klinik formları, alt tipleri ve bunlara göre klinik bulguların dağılım özelliği Tablo1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Gaucher Hastalığının klinik formları, alt tipleri ve klinik bulguların dağılımı⁷¹

Klinik Bulgular	Non-nöronopatik (Tip 1)	→ → → Nöronopatik Form → → →	
		Akut Nöronopatik (Tip 2)	Subakut/Kronik Nöronopatik(Tip 3)
Başlangıç	Çocukluk/Genç Erişkinlik	İnfant	Çocukluk
Visseral tutulum	+	+	+
Hematolojik Anormallikler	+	+	+
İskelet tutulumu	+	–	+
Nörolojik Tutulum	-	+++	++
Sağkalım (yaş)	6–80	<2	20–40
Sıklık	1:40,000–60,000	<1:100,000	<1:100,000

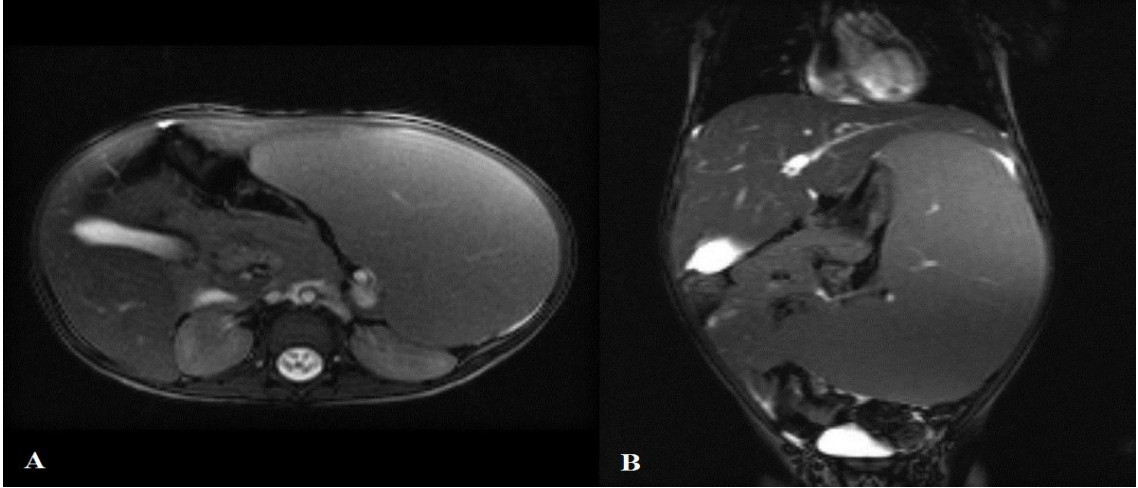
Tablo 2. GH’da en sık görülen klinik bulgular ve görülme sıklıkları⁴⁰

Splenomegali	% 85
Hepatomegali	% 63
Trombositopeni	% 68
Anemi	% 34
Kanama	Sık (Yüzde belirtilmemiş)
Osteopeni	% 55
Kemik ağrısı	% 33
Patolojik kırıklar	% 7
Kemik krizi	% 7
Büyüme geriliği	% 36

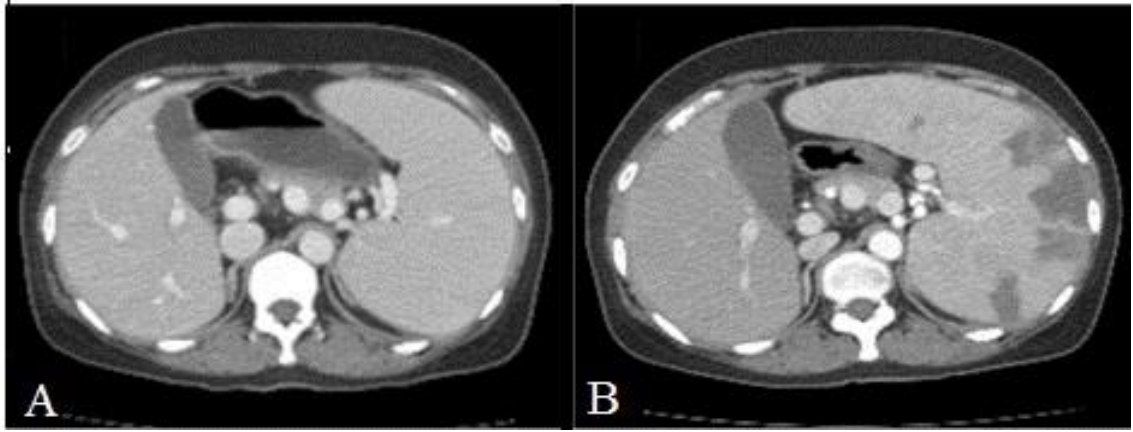
2.4.1. Tip 1/ Kronik Non-Nöronopatik/Erişkin Tip Gaucher Hastalığı

Kronik non-nöronopatik veya erişkin tip olarak da bilinen tip 1 GH, % 94 oranıyla en sık görülen alt tip olarak bilinmektedir.¹ Nöronopatik formlara kıyasla daha hafif şiddette klinik bulgular göstermesi ve yavaş seyri nedeniyle her yaş grubundan bireyleri potansiyel olarak etkileyebildiği bilinmekle birlikte; tip 1 GH klinik bulguları sıklıkla 20 yaştan önce başlangıç göstermektedir.^{72,73} Kronik non-nöronopatik GH klinik bulguları yaşam kalitesini bozan ancak nadiren hayatı tehdit edecek oranda şiddete ulaşan vasıftadır.⁷³

GH patofizyolojisinde bahsedildiği üzere makrofajlarda glukoserebrozid birikimi nedeniyle hasarın en belirgin olduğu alanlar makrofajdan zengin organlardır. Tip 1 GH'da karaciğer, dalak, kemik iliğinde mevcut makrofajlarda glukoserebrozid birikimi sonucunda sitopeni, organomegali, iskelet sistemi bulguları ortaya çıkmaktadır.⁷⁴ Splenomegali (SM) bu alt tip için en klasik ve en sık bulgu olup % 90'ın üzerinde oranda tespit edilmektedir. (Şekil 7'de masif splenomegaliye ait aksiyel ve koronal yağ baskılı T2 üst abdomen MRG kesitleri izlenmektedir). Hastalar karın ağrısı, abdominal distansiyon ve erken doyma gibi semptomlarla başvurmaktadır.^{75,76} Hepatomegali (HM) ise % 60-80 oranında tespit edilmektedir. Hepatik fibrozis, portal hipertansiyon ve sirotik değişiklikler ise oldukça nadirdir. Akut karın ağrısı ile başvuran hastalarda, HSM zemininde karaciğer ve dalak enfarktı görülebilmektedir.⁷² Daha nadir olarak dalak rüptürü gelişebilir ve acil cerrahi gereksinimi doğabilir.⁷⁷ Şekil 8'de aksiyel IV(intravenöz) kontrastlı BT (bilgisayarlı tomografi) inceleme kesitlerinde akut karın ağrısı ile başvuran Tip 1 GH tanılı hastanın 1 ay önceki (A) ve akut başvuru anındaki (B) dalak düzeyinden geçen kesitlerde SM ve yeni gelişen dalak enfarktı görülmektedir.

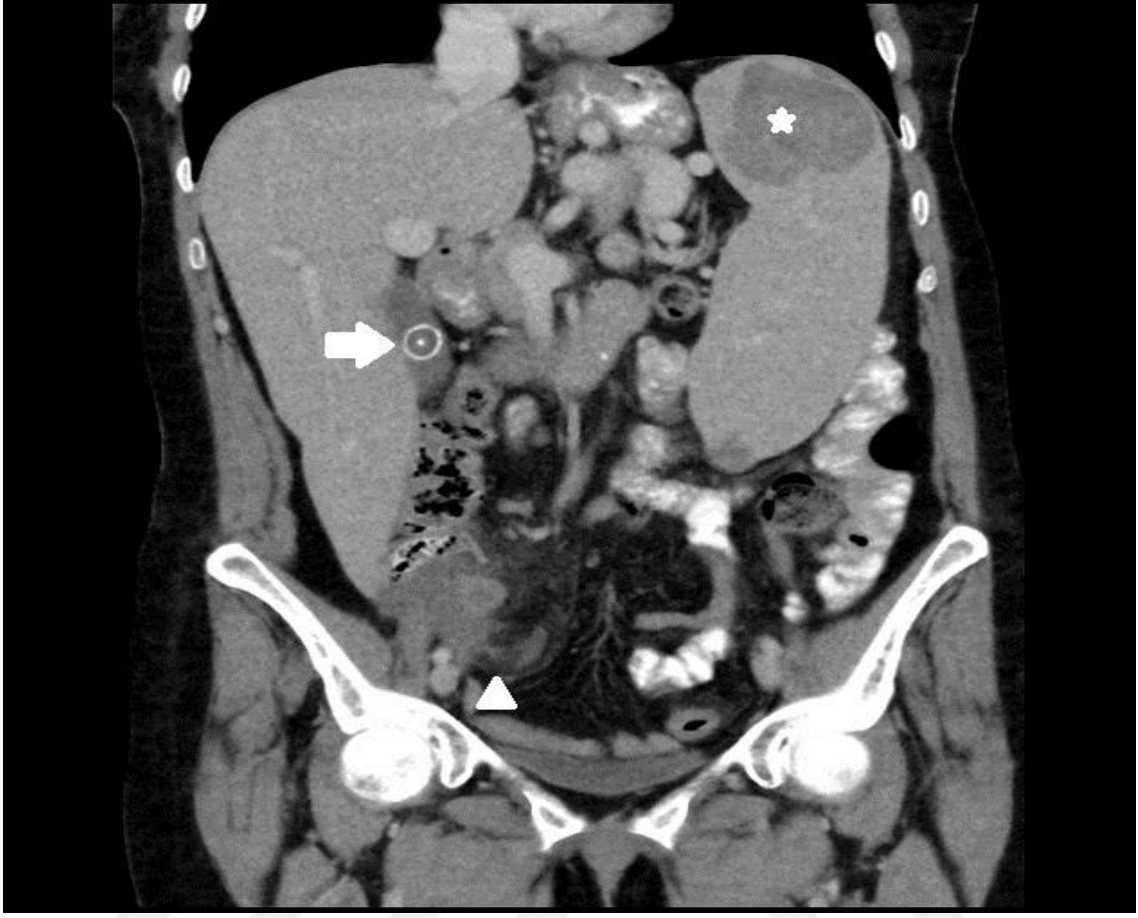


Şekil 7. Tip 1 GH'da masif SM'yi gösteren aksiyel (A) ve koronal (B) yağ baskılı T2 üst abdomen MRG kesitleri⁷⁸



Şekil 8. Akut karın ağrısı ile başvuran tip 1 GH tanılı hastada yeni gelişen dalak enfarktları (A 1 ay önce, B başvuru anındaki aksiyel IV kontrastlı BT kesitleri)

Tip 1 Gaucher hastalarının % 40'ında görülebilen “*Gaucheroma*” karaciğer ve dalakta görülen fokal yer kaplayan lezyonlardır. (Şekil 9) Bu lezyonların ayırıcı tanısında etkilenmiş karaciğerde gelişebilecek hepatosellüler karsinom (HSK), fokal nodüler hiperplazi ve lenfoma (HSM, sitopeni tanılarıyla araştırılan hastada) lezyonları yer almaktadır.⁷⁹ Hepatobiliyer sistemi ilgilendiren bir diğer bulgu ise kolelityazis olup tip 1 GH'da normal popülasyona göre artmış sıklıkta görülmektedir.³⁴ Şekil 9'da sağ alt kadranda ağrısı nedeniyle tetkik edilen tip 1 GH tanılı 5 yaşında erkek hastanın oral ve IV kontrast madde ile gerçekleştirilen abdomen BT koronal kesitinde sağ alt kadranda akut apandisit sekonder bulgular ile birlikte insidental tespit edilen ancak GH'da sıklığı arttığı bilinen kolelityazis bulgusu ve dalak üst polde *Gaucheroma* lezyonu izlenmektedir.



Şekil 9. Tip 1 GH'da HSM, sağ alt kadranda akut apandisit (ok başı), kolelitiazis (ok), dalak üst polde *Gaucheroma* (yıldız) lezyonu (Koronal IV ve oral kontrastlı BT kesitinde)

Karaciğer ve dalak dışı organ tutulumu nadir olmakla birlikte glukoserebrozid birikimi ve Gaucher hücresi infiltrasyonu ile batında psödotümör, ileal tutulum ve Menetrier benzeri hastalıklar bildirilmiştir.^{80,81} Böbrek glomerüllerinin benzer şekilde infiltrasyonu ise proteinüri ve hematüri ile prezente olmaktadır.⁸²

Kemik iliğinde mevcut makrofajlarda glukoserebrozid birikimi kemik iliği fonksiyonlarını baskılayarak sitopenilere neden olmaktadır. Diğer yandan β -glukozidaz enzim eksikliğinin hematopoetik kök hücreleri direkt etkilemesi zemininde sitopenilerin görülmesi ise bir diğer açıklama olarak literatürde yer almaktadır. Kemik iliği etkilenimi sonucunda sıklıkla anemi ve trombositopeni izlenmekte olup nötropeni nadir olarak bildirilmiştir. Anemi, tip 1 GH'da sıkça (% 50) görülen ve hayat kalitesini etkileyen, halsizlik semptomunu açıklayan patoloji olarak kabul edilmektedir.⁶⁹ Trombositopeni ve koagülopati, minör travma sonrası ekimotik lezyonlar, kanamalar, epistaksis, diş eti kanaması gibi semptomlara neden olmaktadır. Diş çekimi sonrası veya

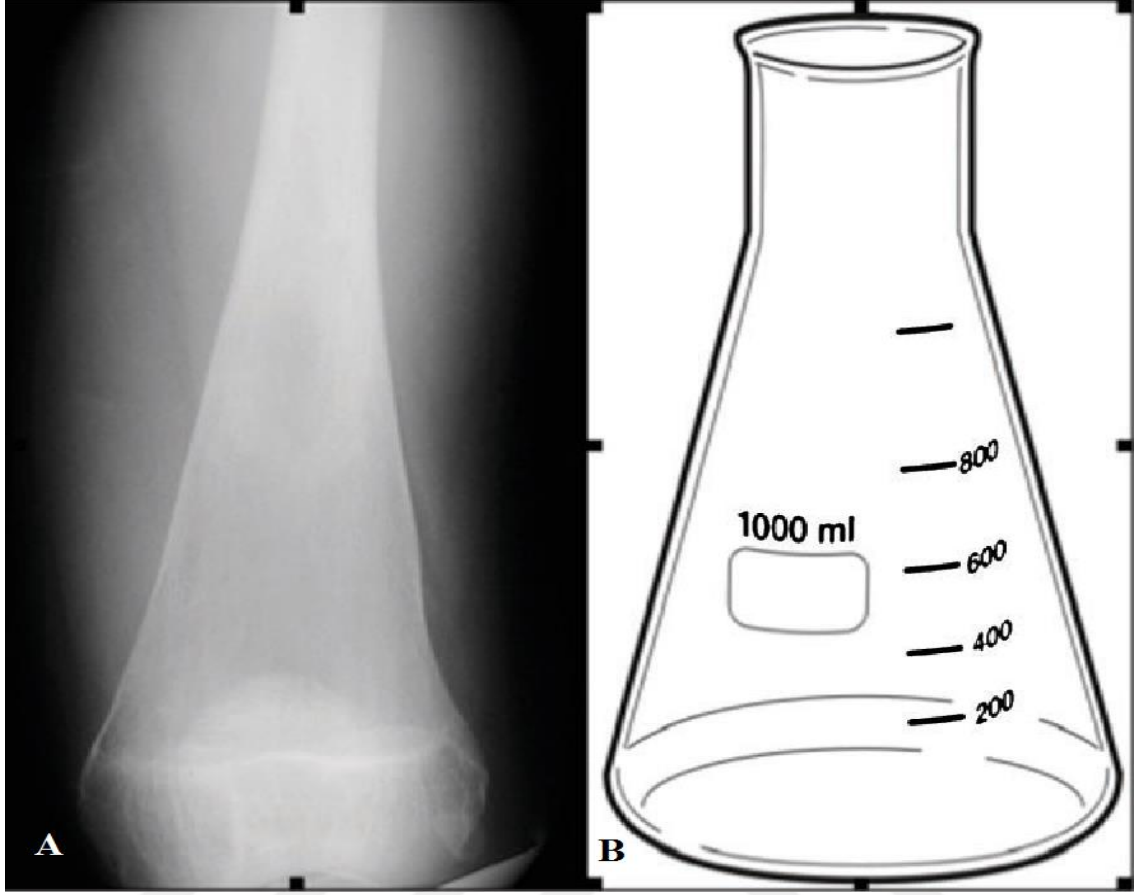
cerrahi sonrası uzamış kanama zamanı, nadiren hayatı tehdit eden diğer sistem kanamaları görülebilmektedir.

İskelet sistemi bulguları akut ağrılı kriz veya kronik pelvis-ekstremité ağrısı olarak semptom oluşturabilmekte ve hayat kalitesini belirgin ölçüde olumsuz etkilemektedir. Tip 3 GH'da iskelet sistemi bulgularının daha ağır seyrettiği belirtilmiştir. Tip 1 GH nadiren akut ağrılı kriz, femur veya humerus başında avasküler nekroz (AVN) , vertebral kompresyon fraktürleri de ile tanı alabilmektedir.⁷⁴ AVN femur ve humerus başı dışında tibia platosu, femur kondilleri, tarsal kemikler, vertebralarda da görülebilmektedir. İleri evre AVN özellikle koksofemoral eklemden osteoartrit sonrası eklem protez cerrahisi gerekliliği oluşturabilmektedir.⁸³

Osteopeni, GH'da en erken başlangıç gösteren iskelet sistemi bulgularından olup kronik semptomlar zemininde akut şiddetli ağrı ile kendini gösteren patolojik fraktürlere neden olabilir.⁸⁴ Erlenmeyer flask deformitesi ise GH'na patognomonik olmayıp Neimann Pick gibi diğer lizozomal depo hastalıkları, hemoglobinopatiler, toksikasyonlar ve kemik displazilerinde de ortaya çıkabilen iskelet sistemi bulgusudur.⁸⁵ Bu deformitede distal femur metafizinde genişleme ve kortikal incelmeye görülmekte olup direkt grafilerle takip edilmektedir (Şekil 11).

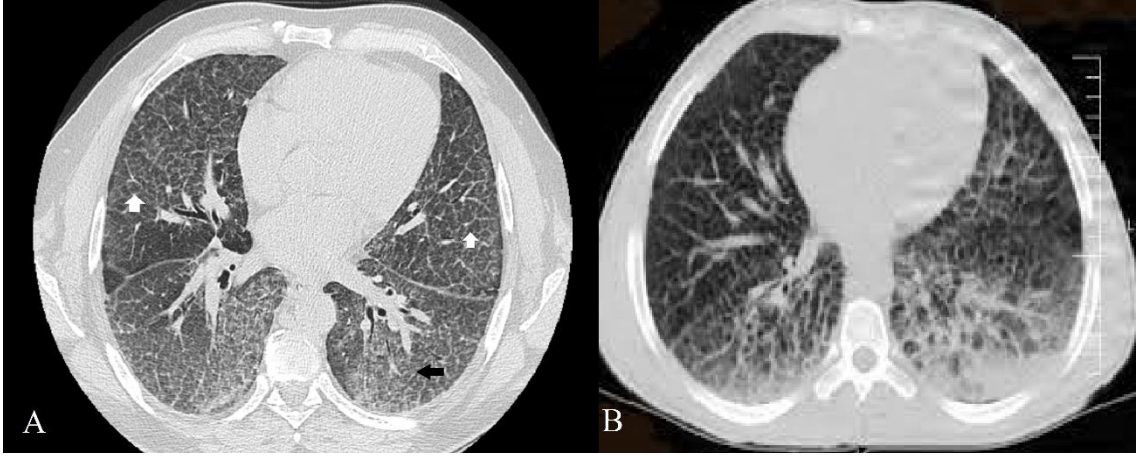


Şekil 10. Koronal yağ baskılı T2 kalça MRG kesitlerinde bilateral femur başı (A) ve sağ humerus başı (B) AVN.



Şekil 11. Erlenmeyer Flask Deformitesi

Akciğer tutulumu nadir olup L444P mutasyonu ile ilişkisi bildirilmiştir.⁸⁶ Gaucher hücrelerinin interstisyumu infiltrasyonu sonucu pulmoner fibrozis, restriktif patern, pulmoner hipertansiyon görülebilir.^{87,88} (Şekil 12) Hastalığın tüm tiplerinde görülebileceği bilinmekle birlikte tip 2 ve tip3 GH'da akciğer tutulumunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Organomegaliye bağlı diyagram hareket kısıtlılığı ve kemik tutulumuna bağlı deformitelerin akciğer hacminde azalmaya ve restriktif paterne yol açabildiği/restriktif patern gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir.



Şekil 12. Tip 1 GH tanılı 2 farklı hastanın aksiyel BT görüntülerinde interstisyel tutulum bulguları⁸⁹

Tip 1 GH, non-nöronopatik olarak bilinmesine karşın son yıllarda nörolojik sistem ilişkili bulguları da tariflenmiştir. PH ve periferik nöropati sıklığının normal popülasyona göre tip 1 GH’da arttığı bilinmektedir. PH başlangıç yaşı ise bu hastalarda daha erken bildirilmiştir.^{8,9} GH ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişki, bölüm 2.2.1’de detaylı olarak açıklanmıştır.

2.4.2. Tip 2/Akut Nöronopatik Gaucher Hastalığı

Sıklıkla 2 yaşından önce başlangıç gösteren ve hızlı nörolojik bozulma nedeniyle fatal sonuçlanabilen tip 2 veya akut nöronopatik GH < % 1 oranıyla en nadir görülen GH alt tipidir. 100.000-500.000 canlı doğumda 1 tahmini sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.⁹⁰ Ortalama sağkalım yaşı 11,7 ay olup ölüm doğum öncesi, doğum sırasında veya doğum sonrası ilk 2 yılda gerçekleşebilmektedir.⁹¹

Tip 1 GH bulgularına ek olarak akut ve hızlı ilerleyici nörolojik bulgular, mental retardasyon, dismorfizm, iktiyozis gibi tip 1 GH’na kıyasla şiddetli dermatolojik tutulum bulguları, artrogripozis, bilateral hidrotoraks, ödem, proptozis, serebral ventriküler dilatasyon, nöbetler görülebilmektedir. Beyin sapı tutulumuna bağlı şiddetli disfaji, spontan apne ve stridor, piramidal sistem tutulumuna bağlı ise spastisite, trismus, opistotonus izlenebilmektedir.⁹² Opistotonus, bulbar semptomlar ve okülomotor sinir paralizisinden oluşan triyad tip 2 GH için karakteristik kabul edilmektedir. Tip 1 ve 2 GH’nı kıyaslayan çalışmalar şiddetli nörolojik sistem bulgularını, enzimin tamamen veya tama yakın yokluğu zemininde tip 2 GH’da belirgin yüksek serebral glukoserebrozid birikimi ile ilişkilendirmiştir.⁹³ Biriken yüksek

miktarda glukoserebrozidin gelişmekte olan nörönlarda apoptozisi indüklemesi ve şiddetli nörön kaybına yol açması teöröyi desteklemektedir.

Hidrops fetalis, ekştravasküler kompartmanda şiddetli sıvı birikimi ile karakterize olup anazarka tarzı ödem, hidrotoraks, asit ve perikardiyal efüzyonla sonuçlanmaktadır. Sıklıkla immün nedenlere bağlı olmakla birlikte immün olmayan hidrops fetalis nedenlerinin % 1-15'ini lizozomal depo hastalıklarının oluşturduğu bildirilmiştir.⁹⁴ Perinatal ölümlle sonuçlanan GH'nın % 66 oranda hidrops fetalisle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.⁹¹ Hidrops fetalis gelişim mekanizması net olmayıp iki farklı teöröyle açıklanmaktadır. Gaucher hücrelerinin karaciğeri infiltrasyonu, hepatik yetmezlik ve hipoproteinemi ilk teoridir. Bir diğerinde ise Gaucher hücrelerinin vasküler oklüzyona neden olması sonrası artan basınçla vasküler sıvının ekştravasküler alana sızması sonucu hidropsa neden olduğundan bahsedilmektedir.⁹⁵

İktiyozis ve tip 2 GH arasındaki bağlantının tarihçesine bakıldığında 1988'de kollodion bebek fenotipinde dünyaya gelen ve perinatal dönemde ölen iki kardeşin tanımlanması karşımıza çıkmaktadır. Bunun ardından gelen yıllarda konjenital iktiyozisli tip 2 GH tanılı vaka raporları artış göstermiş ve birlikteliğin tesadüfi olmadığı, konjenital iktiyozisin GH klinik spektrumun parçası olduğu anlaşılmıştır. Son çalışmalarda perinatal ölümlle sonuçlanan Gaucher hastalarının % 41'inde konjenital iktiyozis bildirilmiştir.

İskelet sistemi tutulumu tip 2 GH'da bildirilmemiştir. Uzamış apne, aspirasyonlar, pulmoner hipoplazi ve karaciğer yetmezliği tip 2 GH ölümün en sık nedenleridir.⁹⁶

Nörönotatik formla ilişkilendirilen L444P mutasyonu tip 2 GH'da en sık tespit edilen mutasyondur. Akciğer tutulumu ile de güçlü ilişkisi olduğu bilinen bu mutasyon tip 2 GH'da pulmoner hipoplazi sonrası ölümler için açıklayıcı olacaktır.⁸⁶

Tip 2 GH'da prenatal, natal ve infantil olmak üzere 3 alt tip tanımlanmıştır. Prenatal formda tekrarlayan düşükler, hidrops fetalis, dermatolojik bozukluklar ve artrogriposis izlenmektedir. Natal formda hidrops fetalis, dermatolojik bozukluklar, sitopeni, splenomegali, kolestaz bildirilmiştir. Infantil formda ise splenomegali, sitopeni, anormal göz hareketleri, spastisite, disfaji ve aspirasyon dikkati çekmektedir.⁹²

Tablo 3. Tip 2 GH alt tipleri ve klinik özellikleri⁹²

	Perinatal Form	Natal Form	İnfanıl Form
Yaş	İntrauterin-3 ay	İlk 2 yaş	2-6 yaş
Cilt Bulguları	Hidrops, iktiyozis, stratum korneum bozuklukları	Stratum korneum bozuklukları	
Solunum Sistemi Bulguları	Pulmoner hipoplazi	Tekrarlayan aspirasyon	Tekrarlayan aspirasyon, restriktif akciğer hastalığı
Visseral Tutulum	HSM, sarılık, gastrointestinal sistem kanaması	HSM, sarılık, gastrointestinal sistem kanaması	HSM
Hematolojik tutulum	Purpura, anemi, trombositopeni	Anemi, trombositopeni	Anemi, trombositopeni
Nörolojik Bulgular	Artrogripozis, mikrosefali, disfaji, opistotonus, apne	Şaşılık, trismus, stridor, apne, kardiyak aritmi, myoklonik nöbet	Myoklonik nöbet, beyin sapı tutulumu
Göz Bulguları	Bildirilmemiş	Şaşılık, okülomotor apraski, yavaşlamış göz hareketleri	Şaşılık, okülomotor apraski, yavaşlamış göz hareketleri
Dismorfizm	Düşük kulak, küçük burun, antevert burun delikleri	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş

2.4.3. Tip 3/Kronik Nöronopatik Gaucher Hastalığı

Subakut veya kronik nöronopatik form olarak da bilinen tip 3 GH, akut/fulminan nöronopatik formdan daha yavaş, daha az agresif ancak progresif nörolojik sistem bulguları ile karakterizedir. Tip 1 GH ile benzer visseral bulgulara ek olarak nörolojik sistem bulguları izlenmektedir.⁹⁷ Nörolojik bulguların visseral bulgulardan birkaç yıl sonra başlaması durumunda hastalar tip 1 GH olarak tanı alabilmekte ve takip/televi görmektedir.^{98,99} Klinik bulgular sıklıkla çocukluk döneminde açığa çıkmakla birlikte bebeklik, ergenlik, yetişkinlik döneminde de başlangıç gösterebilmektedir. Nörolojik sistem bulguları heterojen dağılım göstermektedir. Bazı hastalarda tek bulgu horizontal oftalmopleji iken ilerleyici myoklonus, epilepsi (% 16), ataksi, spastisite (% 20-50), demans gibi bulgular farklı sıklıklarda görülebilmektedir.

Tip 3 GH'nın ilk tanımlandığı dönemde yalnızca Kuzey İsveç'in Norbotten ve Vasterbotten bölgelerinde görüldüğü sanılmaktaydı. Sonrasında bildirilen vakalarla daha sık olduğu ve farklı etnik gruplarda da görüldüğü anlaşılmıştır.¹⁰⁰ Bu dönemde Norrbottnian kökenli bir hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada klinik bulguların ortalama görülme yaşı 1 yaş olarak belirtilmiştir. Hastalarda HSM ve kısa boy fenotipi mevcut olup mental durum normal iken ilerleyen nörolojik sistem bulguları ile kaba ve

ince motor becerilerde sırasıyla % 30 ve % 10 oranında gerileme bildirilmiştir. Hastaların % 25'inde tanı anında strabismus veya anormal göz hareketleri not edilmiştir.⁹⁷ Göz hareketlerinde bozulma ilk semptom olarak bilinmektedir ve hasta popülasyonunun % 60'ında bildirilmiştir. İlerleyen zamanla nörolojik sistem bulguları progrese olarak myoklonus, spastisite, motor becerilerde gerileme, ataksi, nöbet, tremor gibi bulgular eklenmektedir.⁹⁸

Tip 3 GH'da ayrıca kifoza, kapak hastalıkları, korneal tutulum ve hidrosefali bildirilmiştir. Kapak tutulumu, korneal tutulum ve hidrosefalinin c.1342G>C (D409H) homozigot mutasyonuna sahip hastalarda görüldüğü bilinmektedir.^{68,101}

Tip 3 GH klinik bulguların dağılımı ve şiddetine göre 3 alt başlıkta incelenmektedir:

Tip 3a GH'da hafif visseral tutulum, belirgin nörolojik sistem tutulumu mevcut olup çocukluk döneminde myoklonus, ataksi, supranükleer bakış paralizisi gibi bulgularla kendini gösterir. Dirençli jeneralize tonik-klonik nöbetler, ilerleyici spastisite, ataksi sonrasında entelektüel işlevlerde kayıp ile sonuçlanmaktadır. Bunun devamında 2 veya 3.dekatta ölüm bildirilmiştir.

Tip 3b GH'da visseral bulgular baskın olup bebeklik veya erken çocukluk döneminde HSM, kemik tutulumu, kanamaya eğilim, akciğer tutulumu ve büyüme gelişme geriliği bildirilmiştir. Bu klinik formda nörolojik sistem bulguları supranükleer bakış paralizisi ile sınırlı olabildiği gibi nöbetler de görülebilmektedir.

Tip 3c GH'da ise korneal tutulum, hidrosefali, kapak kalsifikasyonları diğer bulgulara ek ve spesifik bulgular olarak görülmektedir. Bu bulguların D409H ve D448H mutasyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir.¹⁰²

2.5. Radyomiks

2000'li yılların başında yapılan çalışmalar, altta yatan moleküler biyolojinin görüntüleme özelliklerini de etkileyebileceğini, radyolojik görüntülerin sadece makroskopik değil mikroskopik bilgiler de verebileceği savını ortaya atmıştır.^{103,104} Bu sav temelinde gelişim gösteren radyomiks, radyolojik görüntülerden yüksek verimle, gelişmiş, gözle görülemeyen kantitatif özelliklerin eldesi, analizi ve klinik/patolojik verilerle ilişkisini araştıran, son yıllarda gelişen bir alandır.¹⁰ Radyoloji kökenine dayanan kelimeye getirilen –omiks eki moleküler biyoloji disiplinleri için kullanılmakta

olup ardına eklendiği molekülün detaylı araştırılması anlamını oluşturmaktadır.¹⁰⁵ Böylece anatomik, fonksiyonel ve metabolik bilgiler veren tıbbi görüntüleme yöntemleri, radyomiks ile girişimsel bir işlem uygulanmadan dokunun moleküler temeli ve patofizyolojisini yansıtan niceliksel verilerin eldesine imkan verir.¹⁰ Tek başına radyolojik görüntüler dokunun karmaşıklığı, heterojenitesi, hastalığın prognozu ve tedaviye yanıtı hakkında kısıtlı bilgiler verirken; radyomiks ile elde edilen niceliklerin analizi, klinik/laboratuvar parametrelerle modellenmesi sağkalım, morbidite, tedaviye yanıt gibi birçok soru için cevaplar oluşturabilmektedir. Tıbbi görüntülerden elde edilen nicel verilerin bireysel genetik fenotiplerle birleştirilmesi ise radyogenomiks olarak ifade edilmekte ve hastaları sınıflandırmak, tedavi stratejilerinde rehberlik etmek, klinik sonuçları öngörmek/değerlendirmek gibi önemli sonuçlar ortaya koymaktadır.¹⁰⁶

Biyopsilerle elde edilen örneklem doku hacminin, heterojenite nedeniyle tüm doku veya patolojik alan/tümör için paralel veriler içermemesi yüksek olasılıklıdır. Tekrar biyopsilerin uygulanabilirliğindeki kısıtlılıklar ve patolojik heterojenite; radyomiks ile daha geniş ve özellikleri daha doğru yansıtan ilgili doku hacmi (VOI: *Volume of interest*) üzerinden elde edilen 100'den fazla kantitatif parametreyi oldukça değerli kılmaktadır.¹⁰⁷ Biyopsi materyalleri ile sınırlı sayıda hücre örneklenebilirken BT, MRG, pozitron emisyon tomografisi-BT (PET-BT) veya ultrason görüntüleme (USG) modaliteleri üzerinden ilgili alan (ROI) veya hacim (VOI) örneklenerek radyomiks ile 100'den fazla kantitatif veri elde edilmektedir. Bu verilerin klinik, laboratuvar, patolojik, genetik vb. verilerle kombinasyonu/korelasyonu sonucu ilgili doku/tümör hakkında sınırsız bilgi elde olunmaktadır.¹⁰⁸ Radyomiks uygulamalarının ilk başladığı ve hala yoğun şekilde devam ettiği onkoloji alanındaki geniş hasta grubunun neredeyse tamamının; BT, MRG, PET-BT ve USG modalitelerinden bir veya birden fazlasında çoklu tıbbi görüntülemelere sahip olması, radyomiks alanındaki çalışmaların genişleyerek devamlılık göstermesine öncülük etmiştir.

Tümör biyolojisi ve karakteri, son yıllarda adından sıklıkla söz ettirmektedir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar sonucunda tümörlerin oldukça heterojen bir iç yapıya sahip olduğu ortaya konmuştur. Her hastada ve hatta aynı hastada farklı lokalizasyonlarda mevcut tümörlerin, aynı patolojik tanıya sahip olsa bile farklı genotip, tedaviye yanıt ve sağkalım özelliklerine sahip olduğu bilinmektedir.¹⁰⁹ Tümörler incelendiğinde bazı mutasyonların tümörün tüm odaklarında, bazılarının ise belli

odaklarda bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca primer tümör kaynaklı metastazlarda da mutasyonların farklılık gösterdiği gösterilmiştir. Tedavi sürecinde ise tümörde farklı mutasyonlar oluştuğu belirtilmiş ve bu durum dallanan evrim teorisiyle açıklanmıştır.¹¹⁰ Böylece hasta ve hastalık özelinde “kişiselleştirilmiş tıp” terimi ön plana çıkmaktadır.¹⁰ Radyomiks ve radyogenomiks paralel çalışmaları sonucu bu terim “kişiselleştirilmiş ve öngörülebilir tıp” olarak gelişim göstermiştir. Tıbbi görüntülerin üç boyutlu işlenerek detaylı incelenmesine ve daha geniş, kantitatif verilerin elde olunmasına izin veren radyomiks, bu doğrultuda kişiselleştirilmiş ve öngörülebilir tıp alanında önemli gelişmelere öncülük etmektedir.

Radyolojik görüntülerin üç boyutlu segmentasyon ile işlenmesinin ardından elde edilen, 100’den fazla parametreden oluşan nicel veriler; makine öğrenme yöntemleri kullanılarak hastalığın tanısı, genomik temeli, klinik seyri, tedaviye yanıtı gibi birçok konuda önemli veriler sağlamaktadır. Tıbbi görüntüleme özelliklerinin radyomiks ile birlikte yakın gelecekte kompleksleşeceği düşünülmektedir. Ancak radyomiks verilerinin tek başına hastalığın tüm özellikleri hakkında kesin sonuçlar verebileceği düşüncesi bir yanılgı olacaktır. Radyomiks verileri genetik, klinik, laboratuvar vb. verilerle korele edildiğinde daha değerli olup histopatolojik bulguların desteklenmesi ve biyopsi için doğru alan seçimi gibi konularda yardımcı olacağı düşünülmektedir.¹¹¹⁻¹¹³

2.5.1. Nörogörüntüleme ve Radyomiks

Radyomiks, onkoloji alanında ortaya çıkıp büyük oranda bu alan içerisinde gelişim gösterse de yalnızca onkoloji ile sınırlı kalmayıp herhangi bir dijital tıbbi görüntü radyomiks ile analiz edilebilmektedir. Radyomiks üzerine yapılan ilk ve çoğunluğu oluşturan çalışmalar glioblastom tanılı hastalar ve tıbbi görüntüleri üzerinden gerçekleştirilmiş olup nörogörüntüleme radyomiks alanında sıkça kullanılmıştır. Ancak onkoloji dışında nörogörüntüleme temelli radyomiks çalışmaları yeni gelişim göstermektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar, serebral kanamalar, iskemik inme, serebral anevrizmalar ve demyelinizan hastalıklar üzerine yapılmış nörogörüntüleme temelli radyomiks çalışmaları literatürde son yıllarda yerini almıştır.¹¹⁴

PH vakalarını normal kontrollerden ayırmayı amaçlayan radyomiks çalışması, 18F-Florodeoksiglukoz (FDG)-PET görüntülerinin segmentasyonu sonrası elde edilen verilerin makine öğrenme yöntemleri ile analizi ve oluşturulan veri tabanının, PH ile normal kontroller arasında yüksek doğruluk oranıyla tanıya gidebildiğini göstermiştir.¹¹⁵

Hafif bilişsel bozukluktan Alzheimer hastalığına ilerleme olasılığı yüksek vakaları seçmeyi amaçlayan bir başka radyomiks çalışmasında yine FDG-PET görüntüleri kullanılmış ve 80 farklı bölgeden ROI çalışılarak radyomiks özellikleri elde olunmuştur. Bu çalışmada da radyomiks verileriyle elde edilen modelin, Alzheimer hastalığına dönüşebilecek hafif bilişsel bozukluğa sahip vakaları klinik skorlamalara kıyasla daha iyi tahmin edebildiğini gösterilmiştir.¹¹⁶

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna sahip hastalar ve kontrol grubu arasında yapılan başka bir çalışmada, serebral MR görüntüleri üzerinden yapılan radyomiks analizleri ile elde edilen gri cevher ve beyaz cevher özellikleri; sol temporal lob, sol santral sulkus ve bilateral girus küneus düzeyinde belirgin olmak üzere anlamlı farklılıklar göstermekteydi. Buna göre hastalığı kontrol gruplarından ayırabilme oranı % 73,7 iken, hastalık alt tipleri arasındaki fark % 80,1 gibi bir oranda tespit edilebilmekteydi.¹¹⁷

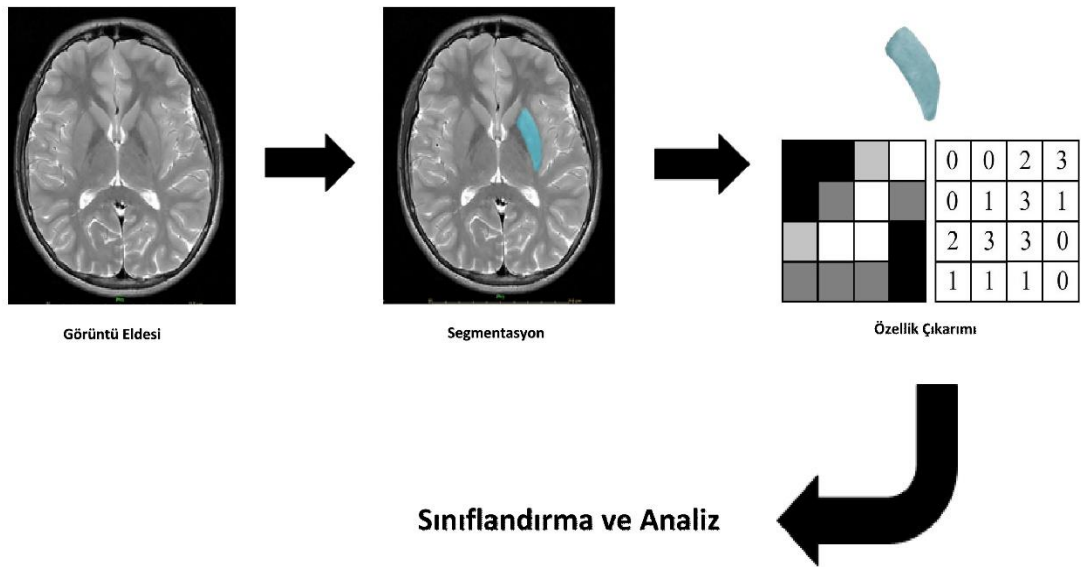
Metabolik hastalıklar özelinde bakıldığında ise radyomiks çalışmaları literatürde yapılan güncel taramada -Mayıs 2023 tarihi itibarıyla- sınırlı sayıda tespit edilebilmiştir. Bir lizozomal depo hastalığı olan aspartil glukozaminüri hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada T1 ağırlıklı serebral MRG görüntülerinden talamusa ait hacimsel veriler, duyarlılık ağırlıklı sekanslardan (SWI) doku analizi ile niceliksel özellikler, T1 ağırlıklı görüntülerden ise talamus-kaudat yoğunluk oranı verileri elde edilmiştir. Çalışmanın sonucu olarak; talamik hacimler ve SWI sekansından elde edilen doku analizi sonuçlarının, aspartil glukozaminüri hastalarını sağlıklı kontrollerden düşük hata oranıyla ayırabildiğini göstermektedir.¹¹⁸

Tip 1 GH ve normal kontroller arasında el bileği MRG radyomiks analizleri üzerinden yapılan bir çalışmada ise kemik ve kemik iliği tutulumun şiddeti ile kemik kırılabilirliği oranlarının tespiti amaçlanmıştır.¹¹⁹

GH'da serebral radyomiks çalışması ise güncel literatür taramalarına göre özgül bir çalışma konusu olarak öngörülmekte olup konusu, çalışma prensibi, iş akışı ve sonuçları itibariyle bir bütün olarak; geliştirilebilir ve önemli çalışmalara öncülük edebileceği düşünülmektedir.

2.5.2. Radyomiks İş Akışı

Radyomiks iş akış şeması; görüntü eldesi, segmentasyon, verilerin çıkartılması/seçilmesi ve sınıflandırma adı altında toplanan 4 başlıktan oluşur. (Şekil 13) Görüntü eldesi BT, MRG, direkt grafi, PET, USG gibi birçok modaliteden gerçekleştirilebilmektedir. Aynı modaliteye ait çekim protokolleri standardize olmayıp görüntüleme merkezleri arasında farklılık göstermektedir. Modaliteler için birbirinden farklı cihazlar ve protokollerin varlığı, görüntülerden elde edilecek verilerde değişkenliğe neden olmaktadır. Günlük pratikte bu farklılıklar görsel değerlendirmeleri etkilemediğinden sorun olmazken radyomiks ile kantitatif verilerin eldesi noktasında altta yatan biyolojik etkilere bağlı olmayan değişikliklere neden olabilir. Görüntüleme yöntemleri karşılaştırılırken piksel veya voksellerin boyutu, gri seviye sayısı ve değer aralığı parametreleri ele alınmaktadır.¹²⁰ Görüntüler arasındaki farklılıkların giderilmesi için önerilen standart protokoller kullanılır veya çeşitli yazılımlarla görüntüler yeniden yapılandırılarak ilgili özellikler standardize edilebilir.



Şekil 13. Radyomiks İş Akış Şeması

İkinci aşama segmentasyon olup veriler bu aşamadan elde olunacağından iş akışında kritik noktaya sahiptir. Prognostik özellikleri içerdiği düşünülen VOI bu aşamada elde edilir. Manuel, yarı otomatik ve otomatik segmentasyon söz konusudur. Otomatik segmentasyon makine öğrenme alanında devam eden çalışmalarla geliştirilmeye devam etmektedir ve büyük veri kümelerinin analizini gerektiren radyomiks çalışmaları için tercih edilmektedir.¹²¹ Manuel segmentasyonun dezavantajları, uygulayıcılar arasında değişkenlikler ve iş gücü fazlalığıdır. Cihaz destekli manuel iyileştirmenin eşlik ettiği segmentasyon yöntemi konusunda tekrar uygulanabilirliği, güvenilirliği ve zaman kazandırması nedeniyle fikir birliği söz konusudur.¹²² Segmentasyon işlemi belli yazılım programları aracılığıyla gerçekleştirilmektedir.

Segmentasyon sonrası özellik çıkarımı basamağında, sisteme giren tüm verilerin bir bütün olarak değil de bütünü oluşturan özelliklerin bireysel olarak ele alınması sağlanır. Segmente edilen VOI'lerin özellikleri kantitatif yüksek boyutlu veriler olarak elde olunur. Çıkarılan veriler semantik ve agnostik olmak üzere iki başlık altında toplanır (Tablo 4). Semantik özellikler raporlama rutininde kullanılan şekil, nekroz, morfoloji gibi özelliklerin matematiksel karşılığını içermektedir. Agnostik özellikler ise gözle ayırt edilemeyen, incelenen bölgedeki sinyal yoğunluğu ve piksel ilişkilerinin uzaysal dağılımını yansıtan matematiksel verilerdir. Agnostik özellikler birinci derece, ikinci derece ve yüksek dereceli istatistikler olarak sınıflanır.¹⁰⁸ Birinci derece istatistiksel veriler kapsamında, piksel veya voksellerin uzaysal dağılımına bakılmaksızın gri seviye değerlerinin sıklığı histogram tabanlı olarak ortaya çıkarılır. Bu şekilde voksellerin ortalama, medyan, maksimum, minimum, rastgelelik/belirsizlik (entropy), tekdüzelik (uniformity), çarpıklık (skewness), piksel histogramının yassılığı (kurtosis) gibi parametreleri ifade edilmektedir.¹²³ İkinci derece istatistikler piksel veya voksellerin birbiri ile istatistiki ilişkisini inceler ve doku özellikleri olarak da tanımlanır. Piksel veya voksellerin uzaysal konumu ve birbiri ile ilişkisini; böylece heterojeniteyi yansıtan verilerdir. Yüksek dereceli istatistiklerde ise görüntü filtreleri ve matematiksel dönüşümler kullanılarak agnostik veriler çıkarılmaktadır. Bu aşamada derin öğrenme algoritmaları kullanılabilmekte ve günümüzde kullanımı/bilinirliği artmaktadır¹²¹ (Konvolüsyonel Radyomiks).

Tablo 4. Radyomiks semantik ve agnostik özellikleri

Semantik Özellikler	Agnostik Özellikler
Şekil	Birinci Derece İstatistikler
Boyut	İkinci Derece İstatistikler
Lokalizasyon	Yüksek Dereceli İstatistikler
Vaskülarite	
Spikülasyon	
Nekroz	

Agnostik özellikler her bir VOI için yüzlerce veri sağlamakta ve bunların semantik özelliklerle birleştirilmesi büyük bir veri havuzu oluşturmaktadır. Bu büyük veri havuzu basit istatistiksel yöntemlerle değerlendirilemeyeceğinden makine öğrenme ve derin öğrenme algoritmaları devreye girmektedir.¹²⁴ Söz konusu geniş veri havuzunun değerlendirilmesi sürecinde *over-fitting* (özellik ve altta yatan patofizyoloji arasında gerçek olamayacak derecede yüksek uyum), dengesiz veri dağılımı gibi sınırlamalar olacaktır. Özelliklerde boyutsallık azaltımı, örnekleme sayısı azaltımı veya artırımı gibi müdahaleler ile bu sınırlılıklar aşılabilir. Bir diğer sınırlılık ise sınıflandırmanın yapılacağı en yüksek doğruluğa sahip algoritmanın seçilmesidir.

Özellik çıkarımı ve veri havuzunun oluşumu sonrası doğruluk oranlarını artırmak amacıyla, hasta özelliklerini barındıran modeller oluşturulur. Radyomiks analizleri için karar ağacı, *random forest*, lojistik regresyon, destek vektör makineleri gibi birçok makine öğrenme algoritması kullanılmaktadır.¹²³ En iyi sonuçlara ulaşabilmek için birden fazla model denenmelidir. Model performansını değerlendirmek için validasyon (doğrulama) gerçekleştirilir. Karar eğrisi kullanılarak nomogramların başarısı değerlendirilebilmektedir.

Çıkarılan özelliklerin patofizyolojiyi ve genetik altyapıyı öngörebilme başarısı yeterli veri ile onaylanmasına dayalıdır. Bunun için çıkarılan verilerin mutlaka veri tabanlarında saklanması gerekmektedir.

Radyomiks henüz rutin radyolojik değerlendirmelerde kullanılmadığından hedeflenen biyobelirteçlerin çalışılması için bağımsız veri setlerine ihtiyaç vardır. Biyobelirteçlerin rutin radyolojik uygulamada yerini alabilmesinin ancak prospektif, çok merkezli ve geniş hasta grubuna ait verilerin veri tabanlarına işlenmesi ile mümkün olabileceği düşünülmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Tez çalışması öncesinde, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 16 Eylül 2022 tarihli ve 125 sayılı toplantısında değerlendirme sonrası, 73 numaralı karar ile yazılı etik kurul onayı alınmıştır (Ek).

3.2. Hasta Seçimi ve Görüntü Eldesi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafınca takip edilen ve tedavisi yürütülen 112 Gaucher hastası çalışmaya dahil edilmek üzere tarandı. Aktif olarak takiplere devam eden ve tedavisini sürdüren hasta grubu hedef olarak belirlendi. Serebral MRG'ye sahip olunması çalışmaya dahil edilme kriteri olarak belirlendi. Serebral MRG'ye sahip 30 tip 1, 2 tip 2, 28 tip 3 olmak üzere toplam 60 Gaucher hastası çalışmaya dahil edilmek üzere belirlendi. 5 tip 1, 1 tip 2, 2 tip 3 Gaucher hastasına ait serebral MR görüntüleri, ilgili yazılım programında çalışmaya uygun olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Diğer tip 2 Gaucher hastası ise istatistiksel olarak heterojenite ve hatalara neden olacağından istatistiksel analize dahil edilmedi.

Sonuç olarak 25 tip 1, 26 tip 3 olmak üzere toplamda 51 Gaucher hastası çalışmaya dahil edildi. 30 hastaya ait serebral MRG görüntüleri General Electric 3.0 Tesla Signa Architect FLO 64CH MR (GE Healthcare, Milwaukee, USA) cihazında elde olundu. 21 hastaya ait MR görüntüleri ise çevre illerde farklı görüntüleme merkezlerinde, hepsi 1,5 Tesla ancak farklı markalara ait MR cihazlarında elde olunmuştu (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, metabolizma hastalıkları tanı ve takibinde bölge merkezi olup çevre illerden fazlaca hastanın takip ve tedavisini yürütmektedir).

Konvansiyonel serebral MR görüntüleri, aksiyel T2, aksiyel T1, aksiyel FLAIR sekanslarını içermektedir. Merkezimizde elde olunan MRG'ler, üç boyutlu (3D) T1 ve FLAIR sekanslarını protokolünde bulundurmaktaydı. MR görüntüleri DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) formatında, segmentasyon amacıyla Olea Sphere 3.0-SP28 (Olea Medical Solutions, La Ciotat, France) programına yüklendi.

3.3. Segmentasyon ve Özellik Çıkarımı

GH serebral tutulumu ile ilgili yapılan çalışmalarda en tutarlı bulgu periaventrisyal lipid yüklü makrofajlar olarak tespit edilmiştir.^{125,126} Bazal gangliyonlar, beyin sapı, hipotalamus ve dentat nükleusta atrofik/buruşmuş nöronlar ile nöronal kayıp belirtilmiştir.^{127,128} Serebral kortekste özellikle kalkarin korteks 4b tabakasında, paryetal korteks 3 ve 5. tabakasında laminer nekroz tespit edilmiştir. Hipokampus CA2-4 bölgesi ve kalkarin korteks 4b tabakasında tutulum ve nöronal kayıp belirgin olup çalışmalarda benzersiz bulgulara sahip olarak belirtilmiştir. Ayrıca değişken bölgelerde gliozis rapor edilmiştir.^{129,130}

Bu bulgular ve klinik özellikler ile olası patolojik zemin göz önünde bulundurularak hipokampus, posterior peritrigonal beyaz cevher ve putaminal radyomiks analizlerinin çalışılması planlandı. Hipokampus ve posterior peritrigonal beyaz cevher segmentasyonu için aksiyel FLAIR, putaminal segmentasyon için ise aksiyel T2 MRG görüntüleri DICOM formatında Olea Sphere 3.0-SP28 (Olea Medical Solutions, La Ciotat, France) programına yüklendi.

Hipokampus ve posterior peritrigonal beyaz cevher VOI'leri; aksiyel FLAIR sekanslardan, sol hemisferden, 0,5 cm³ hacminde, sferik olarak belirlendi. Putamen ise yine sol hemisferden segmente edildi. Segmentasyon manuel olarak her kesit için gerçekleştirildi ve radyomiks özellikleri çalışıldı. Şekil 14'te segmentasyon öncesi ve sonrası MR aksiyel kesitleri örneklenmiştir.

Ayrıca 51 hastaya ait serebral MR görüntülerinin rutin radyolojik değerlendirmesi gerçekleştirildi ve konvansiyonel bulgular not edildi.

3.4. Özellik Seçimi ve Makine Öğrenme Yöntemleri

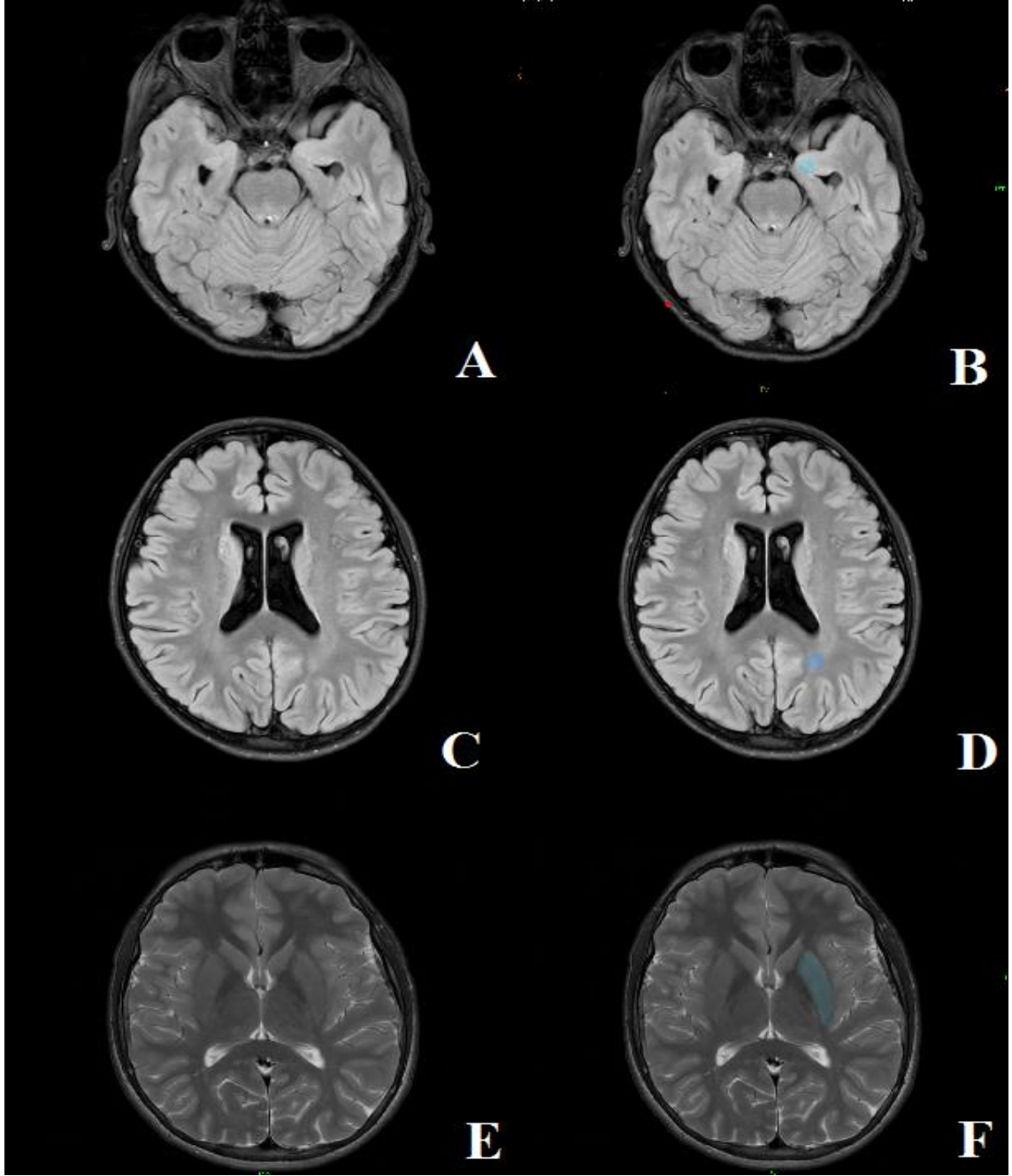
Her VOI için 36 birinci derece, 75 ikinci derece istatiklere ait olmak üzere toplamda 111 radyomiks özelliği kantitatif veriler olarak elde olundu. Her hasta için 3 VOI işlendiğinden 333 farklı parametre mevcuttu. Özellik azaltımı ve sınıflandırma modelleri için Orange Data Mining Version 3.34.0 (<https://orange.biolab.si/>) kullanıldı. Orange programı arayüzü ve araçları şekil 15'te göstermiştir.

Veri madenciliği yüksek hacimli verilerin analizini yaparak beklenmedik ilişkileri bulmak, yeni yöntemler kullanarak anlaşılabilir ve yararlı biçime sokmak olarak tanımlanmaktadır.¹³¹ Sınıflandırma ve karar verme, önemli veri sınıflarını belirleyebilir

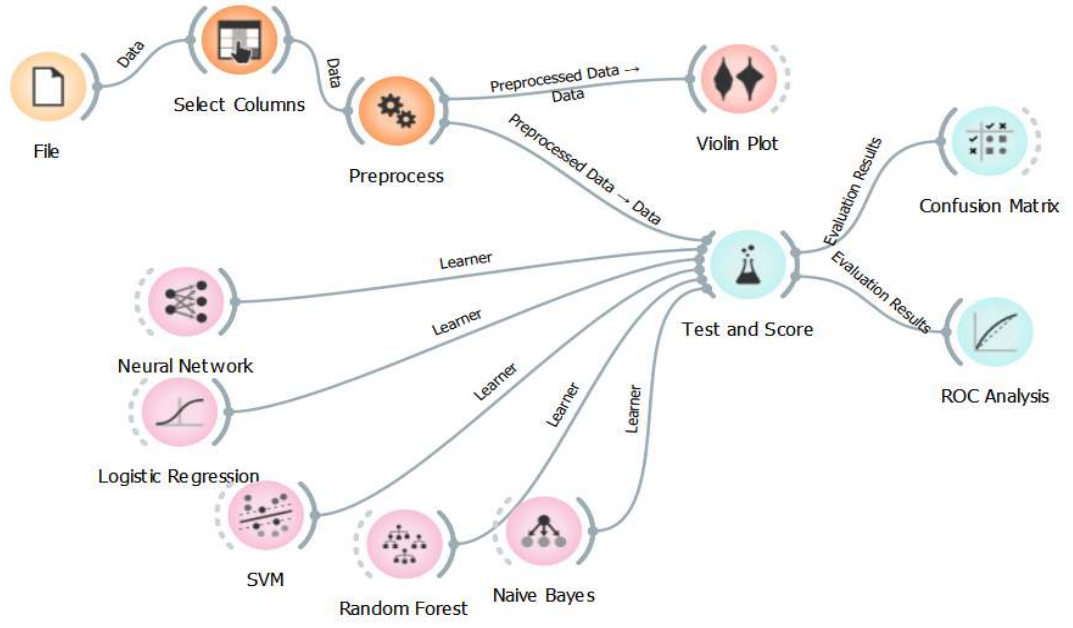
veya yapıcı modeller oluşturabilir. Sınıflandırma kategorik verilerin tahmininde kullanılır. Sınıflandırmada ise karar ağaçları, yapay sinir ağları, genetik algortimalar gibi teknikler kullanılmaktadır.¹³²⁻¹³⁴ Gini algoritması karar ağacı oluşturulması aşamasında kullanılmaktadır. Verilerin karar ağacı oluşturmak üzere ilk hangi nitelikten bölüneceği ve bölünme değeri gini indeks değerine bakılarak hesaplanır. Gini indeks değeri veri setindeki varlıkların oranı olarak tanımlanabilir.¹³⁵

Radyomiks doku analizi sonucu elde edilen geniş veri setinde özellik azaltımı için Gini İndeks kullanıldı. En başarılı 1-20 özellik için model başarısı araştırıldı. 5 özellikte en başarılı model elde edildi. (Tablo 5) Validasyon için 10 katlamalı çapraz validasyon (*stratified 10 fold cross validation*) tekniği kullanıldı.

Karar ağacı, *random forest*, lojistik regresyon, destek vektör makineleri, *naive bayes*, stokastik gradyan iniş (SGD) ve derin nöral ağlar sınıflandırmaları, makine öğrenme algoritmaları olarak kullanılmıştır. Sınıflandırmaları karşılaştırmak için eğri altında kalan alan (EAKA), sınıflandırma doğruluğu (classification accuracy, CA), duyarlılık (sensivite, SE), özgüllük (spesifite, SPE) F1 skoru, kesinlik (precision, PRE), çalışma karakteristiği eğrisi (ROC), hata matrisi gibi parametreler kullanılmıştır.



Şekil 14. Aksiyel FLAIR (A-D) görüntülerde sol hipokampus (A ve B), sol posterior peritrigonal beyaz cevher (C ve D) düzeyinden, aksiyel T2 görüntülerden ise sol putaminal VOI segmentasyonu öncesi (A, C ve E ve sonrası (B, D, F) görüntüleri



Şekil 15. Orange makine öğrenme programındaki iş akış şeması ve araçların kurulumu

3.5. Konvansiyonel İstatiksel Analiz

Çalışma sonucu elde edilen veriler veri tabanına kaydedilerek, istatiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal verilerin istatistiksel değerlendirmesinde normal dağılıma uygunluk Kolmogrov-Smirnov testi, Histogram ve P-P grafikleri ile, varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler için normal dağılıma uyması halinde ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılıma uymaması halinde ise medyan değerler ile ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki düzeyli değişkenlerle karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare analizi/Fisher's exact test ile incelenmiştir. Son olarak sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

Tablo 5. Özellik azaltımı ve model oluşturulması sonrası seçilen 5 özellik

Original Gray Level Co-occurrence Matrix Informal Measure of Correlation LHc
Original Gray Level Run Length Matrix Gray Level Variance LHc
Original Gray Level Dependence Matrix Gray Level Variance LHc
Original Gray Level Run Length Matrix Long Run Emphasis LPWM
Original First Order Robust Mean Absolute Deviation LPu

LHc: Sol hipokampus, LPWM: Sol posterior peritrigonal beyaz cevher, LPu: Sol putamen

4. BULGULAR

Çalışmaya 3-62 yaşları arasında toplam 51 olgu dahil edilmiştir. Vakaların % 47,1'i (n=24) kadın, % 52,9'u (n=27) erkekti. Vakaların yaş ortalaması 21.2 ± 13.7 olarak hesaplanmıştır. Vakaların % 49'u (n=25) Gaucher tip 1, % 51'i (n=26) Gaucher tip 3 idi. Yaş ve cinsiyete göre Gaucher tip 1 ve 3 grupları arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 6 ve 7).

Tablo 6. GH Tip 1 ve Tip 3 gruplarına ait yaş dağılımı ve yaş ortalamalarının karşılaştırması

	n	Ortalama	SS	p
				0,212
GH Tip 1	25	23,48	15,727	
GH Tip 3	26	19,00	11,153	

SS: Standart Sapma

Tablo 7. GH Tip 1 ve Tip 3 gruplarının cinsiyet dağılımı ve karşılaştırması

Cinsiyet	Grup				
	GH Tip 1 n (%)	GH Tip 3 n (%)	Toplam n (%)	χ^2	p
				0,662	0,416
Erkek	12 (48)	15 (57,7)	27 (52,9)		
Kadın	13 (52)	11 (42,3)	24 (47,1)		

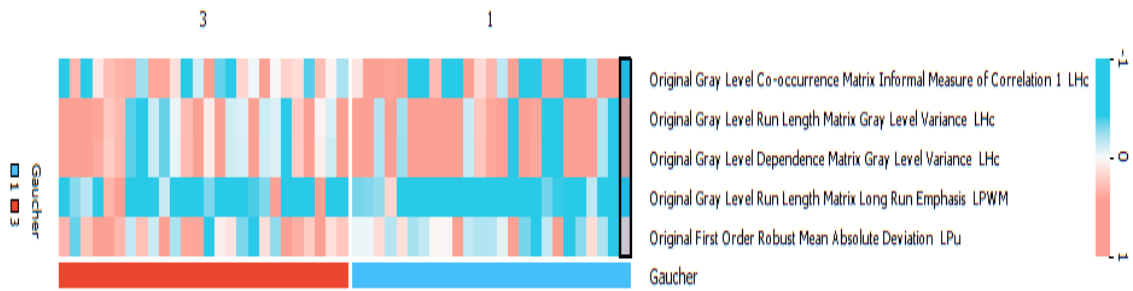
Hasta gruplarının konvansiyonel MR bulgularına ait verilere bakıldığında GH Tip 1 grubunda % 68 (n=17) oranla normal serebral MRG bulguları tespit edilmiştir. Diğer tip 1 Gaucher hastalarının % 16'sında (n=4) serebral ve/veya serebellar atrofi, % 8'inde (n=2) gliotik değişiklikler, % 8'inde (n=2) diğer insidental bulgular mevcuttu. Tip 3 GH grubunda ise hastaların % 50'sinde (n=13) normal serebral MRG bulguları not edilmiştir. Kalan tip 3 Gaucher hastalarının % 30'unda (n=8) serebral ve/veya serebellar atrofi, % 11'inde (n=3) kronik kompanse hidrocefali, % 3'ünde (n=1) gliotik değişiklikler, % 3'ünde (n=1) diğer insidental bulgular saptanmıştır. Tip 1/non-nöröpatik GH grubunda daha sıklıkla normal serebral MRG bulguları not edilmişti ve

Tip 3 GH’da farklı olarak hastaların % 11’inde kronik kompanse hidrocefali mevcuttu. Hasta gruplarına ait serebral MRG bulguları Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. GH Tip 1 ve GH Tip 3 gruplarına ait serebral MRG bulguları

MRG/Tip	Tip 1 GH n (%)	Tip 3 GH n (%)
Normal	17 (68)	13 (50)
Atrofi	4 (16)	8 (30)
Gliotik Değişiklikler	2 (8)	1 (3)
Hidrocefali	0	3 (11)
Diğer	2 (8)	1 (3)

Veri setinde özellik azaltımı sonrası elde edilen 1-20 özellik içerisinde model oluşturmada en başarılı 5 özelliğe ait ısı-sıcaklık haritası şekil 16’da gösterilmiştir. Ardından model oluşturmada en başarılı 5 özellik, 10 kat çapraz doğrulama sonrası nöral ağ, destek vektör makinesi, *naive bayes*, lojistik regresyon ve *random forest* algoritmaları kullanılarak modellenmiş ve sınıflandırılmıştır. Sınıflandırmalar EAKA, doğruluk oranı, duyarlılık, özgüllük, F1 skoru, kesinlik, çalışma karakteristiği eğrisi ve hata/konfüzyon matriksi parametreler ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 16. Model oluşturmada başarılı 5 özneliğe ait ısı-sıcaklık haritası

Karşılaştırmalar sonucunda geliştirilen modellerde en yüksek başarı 0,808 EAKA, 0,725 doğruluk oranı, 0,727 F1 skoru, 0,727 pozitif kestirim değeri, 0,725 duyarlılık, 0,750 özgüllük değerleri ile nöral ağ modelinde elde edilmiştir. Diğer modellere ait başarı parametreleri tablo 9’da belirtilmiş ve karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Makine modellemelerine ait başarı ve karşılaştırma parametreleri

MODEL	EAKA	ACC	F1	PRE	SEN	SPE
NN	0,808	0,725	0,725	0,727	0,725	0,750
RF	0,779	0,667	0,665	0,668	0,667	0,712
NB	0,764	0,745	0,745	0,749	0,745	0,703
LR	0,651	0,667	0,664	0,675	0,667	0,603
SVM	0,585	0,431	0,431	0,431	0,431	0,512

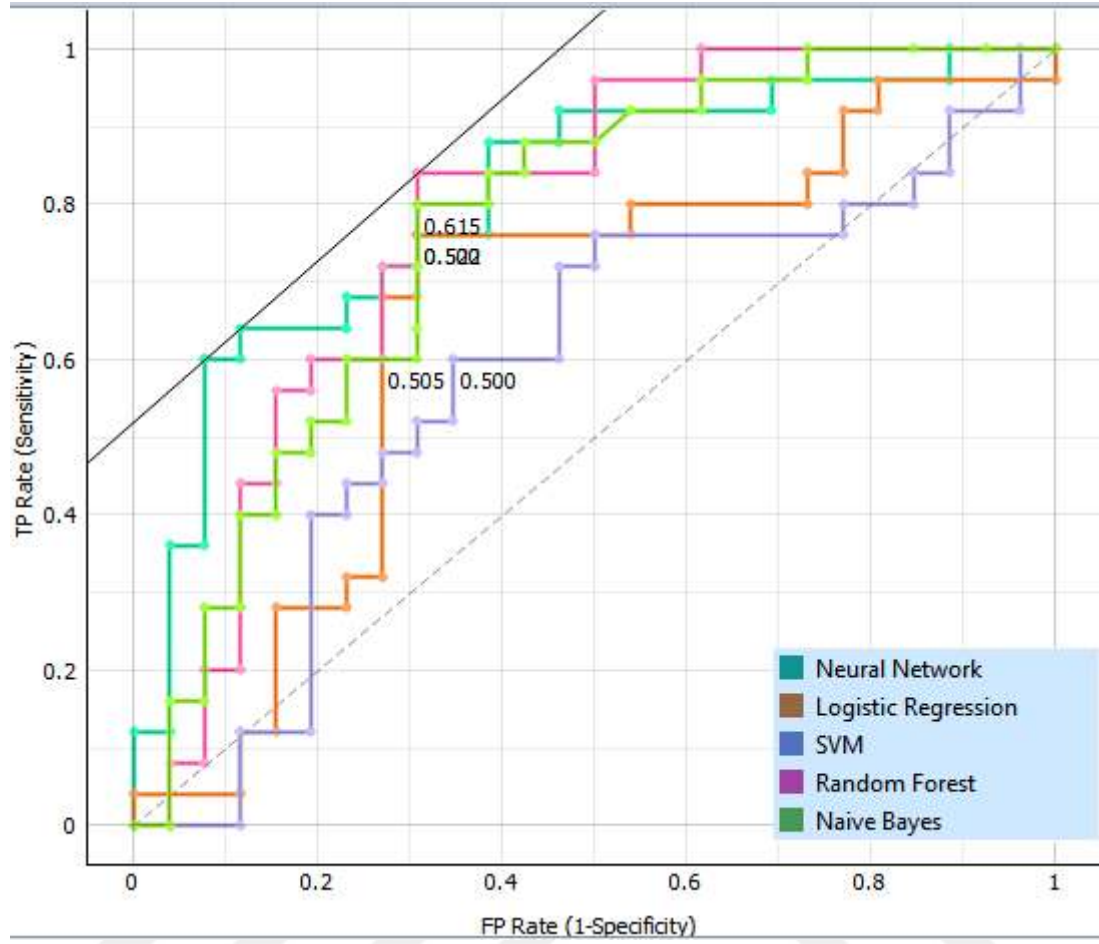
NN: Nöral ağ, SVM: Destek vektör makinesi, NB: *Naive Bayes*, LR: Lojistik regresyon, RF: *Random Forest*

EAKA: Eğri altında kalan alan, ACC: Doğruluk oranı, PRE: Pozitif kestirim değeri, SEN: Duyarlılık, SPE: Özgüllük

Nöral ağ algoritması 25 tip 1 Gaucher hastasının % 76'sını (n=19), 26 tip 3 Gaucher hastasının % 69'unu (n=18) doğru sınıflandırabilmiştir. Nöral ağ algoritmasına ait konfüzyon matrisi şekil 17'de göstermiştir. Tüm makine öğrenme modellemelerine ait çalışma karakteristiği eğrisi (ROC) grafiği ise şekil 18'de belirtilmiştir.

		Predicted		
		1	3	Σ
Actual	1	19	6	25
	3	8	18	26
	Σ	27	24	51

Şekil 17. Nöral ağ algoritmasına ait konfüzyon matrisi



Şekil 18. Tüm makine öğrenme modellerinin ROC eğrileri

5. TARTIŞMA

GH, OR kalıtılan en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır.^{6,18} GBA1 gen mutasyonları β -glukozidaz enzim miktarı ve/veya aktivitesinde eksikliğe neden olarak glukozilseramid metabolizmasını yavaşlatmakta ve lizozomlarda glukozilseramid birikimi ile karakterize Gaucher hücrelerinin oluşumuna zemin hazırlamaktadır.²² Hastalık bulguları çoğunlukla karaciğer, dalak ve kemik iliğinde Gaucher hücresi infiltrasyonu sonucu ortaya çıkmakta ve beyin nadiren etkilenmektedir. Hastalık alt tipleri klinik bulgulara göre sınıflandırılmış olup tip 1 non-nöronopatik, tip 2 ve 3 ise nöronopatik formlar olarak bilinmektedir. Tip 1 ve tip 3 GH'na kıyasla daha akut/fulminan klinik bulgular gösteren tip 2 GH, mevcut klinik tabloların karmaşıklığı ve şiddeti nedeniyle kesin tanı alamadan yaşamın ilk 2 yılında ölümlerle sonuçlanabilmektedir.

Hastalık tanısı enzim eksikliğinin periferik kandan tespiti ile konulmakta ve genetik analiz ile doğrulanmaktadır. Alt tipler arasındaki farklılıklar ise genetik mutasyonların gösterilmesi ile tespit edilebilmekle birlikte, geniş mutasyon varyasyonları nedeniyle sınırlanmaktadır. Örneğin N370S mutasyonunun nöronopatik (Tip 2 ve 3) alt tipleri dışladığı bilinmekte, L444P mutasyonunun ise nöronopatik GH ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Ancak 200'e yakın GBA1 gen mutasyonu bulunması alt tipler arasında genetik tanıya gidilmesi yolunu kısıtlamaktadır.⁸ Bu sebeple klinik pratikte alt tiplendirme klinik bulgular ve tutulan organ sistemleri temelinde gerçekleştirilmektedir. Ancak tip 1 (non-nöronopatik) GH olarak takip edilen bazı hasta gruplarının, tedavi ve takipler sırasında ilerleyen yıllarda nörolojik bulgular açığa çıkması sonrası aslında tip 3 GH'na sahip olduğu fark edilmiştir. Ayrıca son yıllarda mevcut çalışmalar non-nöronopatik olarak bilinmesine karşın tip 1 GH'da da nöronal etkilenimin tip 3 GH'da olduğu kadar agresif olmamakla birlikte bulunduğu ve tip 1 GH'da erken demans, PH geliştiğini göstermektedir.

Radyomiks ile gözle görülemeyen radyolojik mikroskopik özelliklerin, konvansiyonel radyolojik değerlendirmeler ile tespit edilebilir aşamada değilken tespit edilebildiği bilinmektedir. Radyomiks özellikle onkoloji ve tümör biyolojisi/heterojenitesi zemininde gelişim göstermekte olmasına rağmen son yıllarda

nörodejeneratif ve metabolik hastalıklarla ilgili çalışmalar da literatürde yerini almaktadır.

Çalışmamız akut fulminan nörolojik bulgular nedeniyle yaşamın ilk 2 yılında ölümle sonuçlanan tip 2 (akut nöronopatik) GH'nı dışarıda bırakarak; tip 1 ve tip 3 GH grupları arasındaki ayrımı T2 ve FLAIR aksiyal serebral MRG görüntüleri üzerinden yapılan radyomiks analizleri ile ortaya koyma hipotezi ile yola çıkmıştır. Çalışmalar sırasında tip 1 GH'da klinik ve radyolojik olarak henüz tespit edilebilir aşamada olmayan nöronal etkilenimin ortaya konulup konulamayacağı da hipotezler arasına eklenmiştir.

Konvansiyonel serebral MRG değerlendirmelerine bakıldığında tip 1 GH'da % 68, tip 3 GH'da ise % 50 oranda normal sınırlarda serebral MRG bulguları tespit edildiği gözlenmiştir. Tip 1 ve tip 3 GH gruplarına ait serebral MRG T2 aksiyel görüntülerinden sol putaminal, FLAIR aksiyel görüntülerinden sol hipokampal ve posterior trigonal beyaz cevher VOI segmentasyonu sonucu elde edilen radyomiks verilerinin veri azaltımı yöntemleri, model oluşturma ve makine öğrenme algoritmaları ile analizi sonucunda; nöral ağ algoritmasının 0,808 EAKA, % 72,5 duyarlılık, % 75 özgüllük değerleri ile tip 1 ve tip 3 GH arasında doğru sınıflama yapabilen en başarılı makine öğrenme algoritması olduğu tespit edilmiştir (Tablo 9). Veri azaltımı yöntemleri sonrası ve ısı-sıcaklık haritalarına bakıldığında her hasta için mevcut 333 parametreden elde edilen 5 parametrenin 3'ünün hipokampus, birinin posterior trigonal beyaz cevher ve birinin putamen düzeyinden elde edildiği dikkati çekmiştir (Tablo 5). Çalışmamızda elde edilen hipokampal verilerin anlamlılığı; GH'da kognitif fonksiyon kaybı, erken yaşta LCD ve PH gelişimi sonuçlarıyla korelasyon göstermekte, ayrıca GH ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Non-nöronopatik olarak kabul edilen tip 1 GH'da da hipokampal etkilenim olduğu ise varyans analizlerinden anlaşılmakta ve bu da tip 1 GH'da erken yaşta gelişebilen PH ve LCD ilişkisiyle paralellik göstermektedir.

Galvagnion ve ark. tarafından yürütülen güncel bir çalışmada GBA1 geni L444P mutasyonuna sahip parkinson hastaları, idiyopatik parkinson hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmada GBA1 gen mutasyonuna sahip grupta alfasinüklein birikiminin belirgin şekilde fazla olduğu saptanmıştır.¹³⁶

Mahoney ve ark. tarafından yine GBA1 geni L444P mutasyonuna sahip farelerde yapılan bir çalışmada ise azalmış sinaptik eksitatör protein ekspresyonu zemininde, hipokampüsün alfasinüklein birikimine daha duyarlı olduğunu gösterilmiştir.¹³⁷ Bu iki çalışma da çalışmamızda GBA1 mutasyonu zemininde hipokampal tutulum bulgusunu desteklemekte ve erken yaşta PH gelişimini açıklayıcı nitelik göstermektedir.

Ruohola ve ark. tarafından yürütülen bir çalışma; başka bir lizozomal depo hastalığı olan aspartil glukozaminüri hastaları ve sağlıklı kontrollerin serebral MRG T1 ve SWI ağırlıklı sekanslar üzerinden gerçekleştirilen radyomiks analizleri ile birbirinden ayrılabilirliğini araştırmıştır.¹¹⁸ Bu çalışmada SWI sekansı üzerinden radyomiks doku analizi sonucu elde edilen verilerin *random forest* algoritması ile analizi sonucunda 0,992 EAKA değeri ile aspartil glukozaminüri hastaları ile normal kontroller arasında yüksek başarı ile ayırım yapılabilmekteydi. Bizim çalışmamızda ise diğer algoritmalarla yapılan karşılaştırmaları değerlendirmeler ve modellemeler sonucunda; nöral ağ algoritması ile 0,808 EAKA değeri ile hasta grupları arasında ayırım başarılı bir şekilde sağlanmıştır.

GH ve serebral radyomiks analizi ise benzeri literatürde yer almaması nedeniyle özgün bir çalışma olup özellikle hipokampal verilerin anlamlılığı, verilerin klinik bulgularla örtüşmesi, literatür bilgilerini destekler nitelikte sonuçların elde edilmesi ve yüksek istatistiksel başarı oranları ile önemli sonuçlar içermektedir. Hipokampüs GH için son yıllarda keşfedilmiş ve bilinen bir hedef serebral lokasyon olarak çalışmalarda dikkat çekmektedir. Son yıllarda gelişen ve yüksek rezolüsyona sahip görüntü eldesi sağlayan MR teknolojisine rağmen; konvansiyonel serebral MRG ve hatta nörolojik sistem fizik muayene bulguları tamamen normalken serebal MRG radyomiks analizi ile hipokampal etkileniminin tespit edilebilirliği, rutin radyolojik tanısal algoritmaların yakın gelecekteki gelişimi ve yüksek öngörü gücü hakkında heyecan uyandırmaktadır.

Non-nöronopatik olarak sınıflanan tip 1 GH'nda da nöronal etkilenimin bulunması ise literatürde mevcut birkaç çalışma ile desteklenmektedir. Mevcut çalışmamızın sağlıklı bireylerle karşılaştırma eklenerek geliştirilmesi ve/veya yeni ve daha geniş hasta gruplarında bu temelde dizayn edilen çalışmaların literatüre/bilim dünyasında kazandırılması sonrası; GH klinik formları, adlandırılması ve alt tiplerine yönelik majör düzenlemelerin gerekeceği düşünülmektedir.

Retrospektif yapısı, serebral MR görüntülerinin bir kısmının farklı merkezlerde elde olunmuş olması, normal kontrollerle karşılaştırma yapılmamış olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız GH'da alt tipler arasındaki farklılıkların serebral radyomiks analizi ile tespit edilebileceği sonucunu yüksek doğruluk oranları ile ortaya koymuş olmakla birlikte; seçilmiş bölgelerden elde edilen VOI'ler arasında yapılan karşılaştırma sayesinde hipokampal etkilenimin diğer bölgelere kıyasla ön planda olduğu sonucu dikkat çekici olarak not edilmiştir. Konvansiyonel MRG bulguları etkilenen bölgelerde spesifik bulgular göstermezken non-nöronopatik olarak bilinen tip 1 GH'da da hipokampal etkilenimin bulunduğu varyans analizlerden anlaşılmaktadır. Literatür sonuçları ile çalışmamızın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; GBA1 gen mutasyonu ve hipokampal etkilenim arasındaki ilişki kuvvetlenmektedir. Ayrıca sonuçlar, tip 1 GH'da erken yaşta gelişen PH sıklığındaki artışı açıklar niteliktedir. Hipokampus düzeyine odaklanan izometrik, multiparametrik sekansların ve bu düzeye yoğunlaşan çalışmaların, GH ve PH etyopatogenezi hakkında önemli bilgiler sunacağı, radyolojik bulguların anlaşılmasını kolaylaştıracağı düşünülmektedir.

Radyomiks son yıllarda ağırlıkla onkoloji alanında gelişim gösteren, henüz genç ve gelecek vadeden bir alandır. GH ve diğer metabolik hastalıklar ise çalışmamız ve sonuçları öncülüğünde, gelecek radyomiks çalışmaları için keşfedilmemiş, merak uyandırıcı ve klinik pratiğe önemli katkılar sunacak değerli çalışmaların konusu olacaktır.

Radyomiks ile elde edilen verilerin günlük radyolojik tanı algoritmalarında kullanılabilmesi ve özellik çıkarımı ile elde edilen verilerin işlenmesinin ötesinde daha karmaşık analiz yöntemlerinin eklenmesi ile gelişen yapay zeka algoritmalarına katkı sağlanabilmesi için; radyomiks alanında yapılan çalışmaların çok merkezli ve prospektif olarak yüksek hasta sayıları ile yürütülmesi, görüntüleme ve analiz yöntemlerinde standardizasyon sağlanması ve elde edilen verilerin veri tabanlarına işlenmesi gerekecektir.

Sonuç olarak literatüre bakıldığında GH'da radyomiks oldukça özgün bir çalışma konusu olarak dikkat çekmektedir. Serebral MRG radyomiks analizi ile GH alt tipleri arasında ayırım yapılabilmekte ve nöronal etkilenim klinik bulgular ortaya çıkmadan tespit edilebilmektedir. Bu alanda gelişim sağlanabilmesi için kapsamlı, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu doğrultuda radyomiksin gelecekte, rutin radyolojik tanı algoritmaları arasında kritik bir noktada yer sahibi olacağı düşünülmektedir.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
125	16 Eylül 2022

KARAR NO 73- Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ömer Kaya yönetiminde, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Halise Neslihan Önenli Mungan'ın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Duygu Özgül tarafından yürütülmesi öngörülen "Gaucher Hastalığında Beyin Parankimi MR Bulgularının Değerlendirilmesi ve Hastalığın Alt Tipleri Arasındaki Farklılıkların Radyomiks Analizi ile Karşılaştırılması" başlıklı retrospektif tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı
	Doç Dr Zehra Hatipoğlu Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
	Doç Dr Yasemin Saygıdeğer Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
	Av Simay Sönmezates Hukukçu Üye
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye

KAYNAKLAR

1. Beutler, E.J.T.m. and m.b.o.i. disease, *Gaucher disease*. **2001**: p. 3635-3668.
2. Burrow, T.A., S. Barnes, and G.A.J.P.H.M.T. Grabowski, *Prevalence and management of Gaucher disease*. **2011**. 2: p. 59-73.
3. Groen, J.J.B., *The hereditary mechanism of Gaucher's disease*. **1948**. 3(11): p. 1238-1249.
4. Nalysnyk, L., et al., *Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature*. **2017**. 22(2): p. 65-73.
5. Zimran, A., et al., *High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews*. **1991**. 49(4): p. 855.
6. Messner, M.C., M.C.J.S.a.S. Cabot, and R. Molecules, *Glucosylceramide in humans*. **2010**: p. 156-164.
7. Sidransky, E., D.M. Sherer, and E.I.J.P.r. Ginns, *Gaucher disease in the neonate: a distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene*. **1992**. 32(4): p. 494-498.
8. Stirnemann, J., et al., *A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments*. **2017**. 18(2): p. 441.
9. Liu, G., et al., *Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's*. **2016**. 80(5): p. 674-685.
10. Lambin, P., et al., *Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis*. **2012**. 48(4): p. 441-446.
11. Iacovino, J.R., *Gaucher's Disease-An underwriting prospective*. **1993**. 25(3).
12. Weinreb, N.J. *Advances in Gaucher disease: therapeutic goals and evaluation and monitoring guidelines*. in *Seminars in hematology*. **2004**.
13. Hillborg, P.J.N.M., *Morbus Gaucher: Norbotten*. **1959**. 61(8): p. 303-306.
14. Oberling, C.J.R.F.d.P., *La maladie be Gaucher chez le nourrisson*. **1927**. 3: p. 475-532.
15. Aghion, H., *La Maladie de Gaucher Dans l'enfance (forme cardio-rénale)*. **1934**, Faculté de médecine de Paris.
16. Trams, E.G. and R.O.J.T.J.o.c.i. Brady, *Cerebroside synthesis in Gaucher's disease*. **1960**. 39(10): p. 1546-1550.
17. Barneveld, R., et al., *Assignment of the gene coding for human β -glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies*. **1983**. 64: p. 227-231.
18. Beutler, E., A. Demina, and T.J.M.M. Gelbart, *Glucocerebrosidase mutations in Gaucher disease*. **1994**. 1(1): p. 82-92.
19. Özkara, A., et al., *Prenatal diagnosis of Sandhoff disease by enzyme analysis of chorionic villus sample*. **2008**. 14(1): p. 4-6.

20. **Butt, R.N. and S.J.I.J.o.R. Ali**, *Glucocerebrosidase Deficiency: A Leading Cause of Acute Neurological Disorders in Humans*. **2015**. 1.
21. **Zlotogora, J., et al.**, *Genetic heterogeneity in Gaucher disease*. **1986**. 23(4): p. 319-322.
22. **Esplin, J.J.G.c.p.**, *Overview: Gaucher disease*. **1994**. 2: p. 1-5.
23. **Futerman, A.H. and G.J.N.r.M.c.b. Van Meer**, *The cell biology of lysosomal storage disorders*. **2004**. 5(7): p. 554-565.
24. **Vellodi, A.J.B.j.o.h.**, *Lysosomal storage disorders*. **2005**. 128(4): p. 413-431.
25. **Cox, T.J.J.o.i.m.d.**, *Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses*. **2001**. 24: p. 107-123.
26. **Mistry, P.K., et al.**, *Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage*. **2010**. 107(45): p. 19473-19478.
27. **Dekker, N., et al.**, *Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response*. **2011**. 118(16): p. e118-e127.
28. **Mistry, P.K., et al.**, *Glucocerebrosidase 2 gene deletion rescues type 1 Gaucher disease*. **2014**. 111(13): p. 4934-4939.
29. **Hong, Y.B., E.Y. Kim, and S.-C.J.J.o.h.g. Jung**, *Down-regulation of Bcl-2 in the fetal brain of the Gaucher disease mouse model: a possible role in the neuronal loss*. **2004**. 49: p. 349-354.
30. **Rolfs, A., et al.**, *Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients*. **2013**. 8(11): p. e79732.
31. **Lecourt, S., et al.**, *Bone marrow microenvironment in an in vitro model of Gaucher disease: consequences of glucocerebrosidase deficiency*. **2012**. 21(2): p. 239-248.
32. **Berger, J., et al.**, *Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an in vitro model of Gaucher disease*. **2010**. 150(1): p. 93-101.
33. **Campeau, P.M., et al.**, *Characterization of Gaucher disease bone marrow mesenchymal stromal cells reveals an altered inflammatory secretome*. **2009**. 114(15): p. 3181-3190.
34. **Taddei, T.H., et al.**, *High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease*. **2010**. 33: p. 291-300.
35. **Sidransky, E.J.M.g. and metabolism**, *Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder*. **2004**. 83(1-2): p. 6-15.
36. **Harmanci, O. and Y.J.W.J.o.G.W. Bayraktar**, *Gaucher disease: new developments in treatment and etiology*. **2008**. 14(25): p. 3968.
37. **Pastores, G.M.J.W.M.W.**, *Neuropathic Gaucher disease*. **2010**. 160(23-24): p. 605-608.
38. **Riboldi, G.M. and A.B.J.C. Di Fonzo**, *GBA, Gaucher disease, and Parkinson's disease: from genetic to clinic to new therapeutic approaches*. **2019**. 8(4): p. 364.
39. **Karaca, E., et al.**, *Analysis of the β -glucocerebrosidase gene in Turkish Gaucher disease patients: mutation profile and description of a novel mutant allele*. **2012**. 25(9-10): p. 957-962.

40. Charrow, J., et al., *The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease*. **2000**. 160(18): p. 2835-2843.
41. Neudorfer, O., et al., *Occurrence of Parkinson's syndrome in type 1 Gaucher disease*. **1996**. 89(9): p. 691-694.
42. Nalls, M.A., et al., *A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies*. **2013**. 70(6): p. 727-735.
43. Neumann, J., et al., *Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease*. **2009**. 132(7): p. 1783-1794.
44. Aarsland, D., et al., *Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress*. **2007**. 78(1): p. 36-42.
45. Todorova, A., P. Jenner, and K.R.J.P.n. Chaudhuri, *Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected*. **2014**. 14(5): p. 310-322.
46. Aharon-Peretz, J., et al., *Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson disease: phenotype-genotype correlation*. **2005**. 65(9): p. 1460-1461.
47. Sidransky, E., et al., *Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease*. **2009**. 361(17): p. 1651-1661.
48. Clark, L., et al., *Mutations in the glucocerebrosidase gene are associated with early-onset Parkinson disease*. **2007**. 69(12): p. 1270-1277.
49. Mallett, V., et al., *GBA p. T369M substitution in Parkinson disease: Polymorphism or association? A meta-analysis*. **2016**. 2(5).
50. Cilia, R., et al., *Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters*. **2016**. 80(5): p. 662-673.
51. Lesage, S., et al., *Parkinson's disease-related LRRK2 G2019S mutation results from independent mutational events in humans*. **2010**. 19(10): p. 1998-2004.
52. Mazzulli, J.R., et al., *Gaucher disease glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies*. **2011**. 146(1): p. 37-52.
53. Yap, T.L., et al., *α -Synuclein interacts with glucocerebrosidase providing a molecular link between Parkinson and Gaucher diseases*. **2011**. 286(32): p. 28080-28088.
54. Murphy, K.E., et al., *Reduced glucocerebrosidase is associated with increased α -synuclein in sporadic Parkinson's disease*. **2014**. 137(3): p. 834-848.
55. Suzuki, K., [61] *Enzymatic diagnosis of sphingolipidoses*, in *Methods in enzymology*. **1987**, Elsevier. p. 727-762.
56. Besley, G.T. and S.J.C.C.A. Gatt, *Spectrophotometric and fluorimetric assays of galactocerebrosidase activity, their use in the diagnosis of Krabbe's disease*. **1981**. 110(1): p. 19-26.
57. Neufeld, E.F.J.A.r.o.b., *Lysosomal storage diseases*. **1991**. 60(1): p. 257-280.
58. Brady, R., et al., *Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease*. **1966**. 45(7): p. 1112-1115.

59. Kurt, I.J.T.K.J.L., *Chitotriosidase: a new macrophage/phagocyte activation marker*. **2011**. 3(1): p. 8-15.
60. Guo, Y., et al., *Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders*. **1995**. 18(6): p. 717-722.
61. Hollak, C., et al., *Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease*. **1994**. 93(3): p. 1288-1292.
62. Costello, R., et al., *Gaucher disease and multiple myeloma*. **2006**. 47(7): p. 1365-1368.
63. Busarla, S.V.P., F.A. Sadruddin, and A.R.J.A.j.o.h. Sohani, *Pseudo-Gaucher cells in disseminated mycobacterial infection*. **2013**. 88(2): p. 155-155.
64. Yang, H.-S., K.S. Cho, and T.S.J.B.r. Park, *Chronic myeloid leukemia with marked splenomegaly and pseudo-Gaucher cells*. **2013**. 48(4): p. 241-241.
65. Robak, T., et al., *Lymphoplasmacytic lymphoma with monoclonal gammopathy-related pseudo-Gaucher cell infiltration in bone marrow and spleen--diagnostic and therapeutic dilemmas*. **2002**. 43(12): p. 2343-2350.
66. Stewart, A. and R.J.J.o.c.p. Jones, *Pseudo-Gaucher cells in myelodysplasia*. **1999**. 52(12): p. 917-918.
67. Maslak, P. *Pseudo-Gaucher cells - 3*. **2011** [cited 2023 07.05.2023]; Available from: <https://imagebank.hematology.org/image/3494/pseudogaucher-cells--3>.
68. Cindik, N., et al., *Gaucher disease with communicating hydrocephalus and cardiac involvement*. **2010**. 33(1): p. E26-E30.
69. Grabowski, G.A., A. Zimran, and H.J.A.j.o.h. Ida, *Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry*. **2015**. 90: p. S12-S18.
70. Berrebi, A., R. Wishnitzer, and U.J.N.r.f.d.h. Von-der-Walde, *Gaucher's disease: unexpected diagnosis in three patients over seventy years old*. **1984**. 26(3): p. 201-203.
71. Grabowski, G.A., et al., *Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements*. **2004**. 163: p. 58-66.
72. Stirnemann, J., et al., *The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients*. **2012**. 7: p. 1-13.
73. Kaplan, P., et al., *The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis*. **2006**. 160(6): p. 603-608.
74. Boot, R.G., et al., *The human chitotriosidase gene: nature of inherited enzyme deficiency*. **1998**. 273(40): p. 25680-25685.
75. Hill, S.C., et al., *Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen*. **1986**. 160(3): p. 631-634.
76. Neudorfer, O., et al., *Abdominal ultrasound findings mimicking hematological malignancies in a study of 218 Gaucher patients*. **1997**. 55(1): p. 28-34.
77. Stone, D.L., et al., *Life-threatening splenic hemorrhage in two patients with Gaucher disease*. **2000**. 64(2): p. 140-142.
78. Hill, S., et al., *Gaucher disease: abdominal MR imaging findings in 46 patients*. **1992**. 184(2): p. 561-566.

79. **Regenboog, M., et al.,** *Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease.* **2016.** 60: p. 49-57.
80. **Bijsterbosch, M.K., et al.,** *Quantitative Analysis of the Targeting of Mannose-Terminal Glucocerebrosidase: Predominant Uptake by Liver Endothelial Cells.* **1996.** 237(2): p. 344-349.
81. **Mistry, P.K., E.P. Wraight, and T.M.J.T.L. Cox,** *Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease.* **1996.** 348(9041): p. 1555-1559.
82. **Santoro, D., B.E. Rosenbloom, and A.H.J.A.J.o.K.D. Cohen,** *Gaucher disease with nephrotic syndrome: response to enzyme replacement therapy.* **2002.** 40(1): p. e4. 1-e4. 4.
83. **Stirnemann, J., et al.,** *Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment.* **2010.** 12: p. 1-11.
84. **Pastores, G.M., et al.,** *Bone density in Type 1 Gaucher disease.* **1996.** 11(11): p. 1801-1807.
85. **Faden, M.A., et al.,** *The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias.* **2009.** 149(6): p. 1334-1345.
86. **Santamaria, F., et al.,** *Pulmonary manifestations of Gaucher disease: an increased risk for L444P homozygotes?* **1998.** 157(3): p. 985-989.
87. **Amir, G. and N.J.H.p. Ron,** *Pulmonary pathology in Gaucher's disease.* **1999.** 30(6): p. 666-670.
88. **Mistry, P.K., et al.,** *Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy.* **2002.** 77(1-2): p. 91-98.
89. **Sani, M.P., K.G. Moghadam, and M.J.C.R.i.C.P. Ebrahimpur,** *Lung Involvement in Gaucher Disease.* **2019.** 4(4): p. 125-127.
90. **Tayebi, N., et al.,** *Type 2 Gaucher disease: an expanding phenotype.* **1999.** 68(2): p. 209-219.
91. **Mignot, C., et al.,** *Perinatal-lethal Gaucher disease.* **2003.** 120(3): p. 338-344.
92. **Gupta, N., et al.,** *Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity.* **2011.** 46(1): p. 75-84.
93. **Wenger, D.A., et al.,** *Synthetic substrate β -glucosidase activity in leukocytes: A reproducible method for the identification of patients and carriers of Gaucher's disease.* **1978.** 13(2): p. 145-153.
94. **Finn, L.S., et al.,** *Severe type II Gaucher disease with ichthyosis, arthrogyrosis and neuronal apoptosis: molecular and pathological analyses.* **2000.** 91(3): p. 222-226.
95. **Jevon, G.P., J.E.J.P. Dimmick, and D.** *Pathology, Histopathologic approach to metabolic liver disease: Part 2.* **1998.** 1(4): p. 261-269.
96. **Mignot, C., A. Gelot, and T.B.J.H.o.c.N. De Villemeur,** *Gaucher disease.* **2013.** 113: p. 1709-1715.
97. **Dreborg, S., A. Erikson, and B.J.E.j.o.p. Hagberg,** *Gaucher disease-norrbottnian type: I. General clinical description.* **1980.** 133(2): p. 107-118.
98. **Tylki-Szymańska, A., et al.,** *Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry.* **2010.** 33(4): p. 339-346.

99. **Kraoua, I., et al.,** *A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients.* **2011.** 33(2): p. 131-139.
100. **Patterson, M., et al.,** *Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease.* **1993.** 43(10).
101. **George, R., et al.,** *Severe valvular and aortic arch calcification in a patient with Gaucher's disease homozygous for the D409H mutation 1.* **2001.** 59(5): p. 360-363.
102. **Abrahamov, A., et al.,** *Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype.* **1995.** 346(8981): p. 1000-1003.
103. **Zhao, S., et al.,** *Biologic correlates of intratumoral heterogeneity in 18F-FDG distribution with regional expression of glucose transporters and hexokinase-II in experimental tumor.* **2005.** 46(4): p. 675-682.
104. **Van Meter, T., et al.,** *Microarray analysis of MRI-defined tissue samples in glioblastoma reveals differences in regional expression of therapeutic targets.* **2006.** 15(4): p. 195-205.
105. **Omenn, G.S., S.J. Nass, and C.M. Micheel,** *Evolution of translational omics: lessons learned and the path forward.* **2012.**
106. **Shui, L., et al.,** *The era of radiogenomics in precision medicine: an emerging approach to support diagnosis, treatment decisions, and prognostication in oncology.* **2021.** 10: p. 570465.
107. **Rose, C.J., et al.,** *Quantifying spatial heterogeneity in dynamic contrast-enhanced MRI parameter maps.* **2009.** 62(2): p. 488-499.
108. **Gillies, R.J., P.E. Kinahan, and H. Hricak,** *Radiomics: images are more than pictures, they are data.* *Radiology,* **2016.** 278(2): p. 563-577.
109. **Zhang, J., et al.,** *Characterization of cancer genomic heterogeneity by next-generation sequencing advances precision medicine in cancer treatment.* **2018.** 1(1): p. 29-48.
110. **Gerlinger, M., et al.,** *Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing.* **2012.** 366: p. 883-892.
111. **Kronz, J.D., W.H. Westra, and J.I.J.C.I.I.J.o.t.A.C.S. Epstein,** *Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital.* **1999.** 86(11): p. 2426-2435.
112. **Staradub, V.L., et al.,** *Changes in breast cancer therapy because of pathology second opinions.* **2002.** 9: p. 982-987.
113. **Wibmer, A., et al.,** *Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores.* **2015.** 25: p. 2840-2850.
114. **Sotoudeh, H., et al.,** *Emerging applications of radiomics in neurological disorders: a review.* **2021.** 13(12).
115. **Wu, Y., et al.,** *Use of radiomic features and support vector machine to distinguish Parkinson's disease cases from normal controls.* **2019.** 7(23).
116. **Jiang, J., et al.,** *Using radiomics-based modelling to predict individual progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease.* **2022.** 49(7): p. 2163-2173.
117. **Sun, H., et al.,** *Psychoradiologic utility of MR imaging for diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder: a radiomics analysis.* **2018.** 287(2): p. 620-630.

118. Ruohola, A., et al., *Detection of Aspartylglucosaminuria Patients from Magnetic Resonance Images by a Machine-Learning-Based Approach*. **2022**. 12(11): p. 1522.
119. Sharma, G.B., et al., *Machine learning based analytics of micro-MRI trabecular bone microarchitecture and texture in type 1 Gaucher disease*. 2016. 49(9): p. 1961-1968.
120. Koçak, B., et al., *Radiomics with artificial intelligence: a practical guide for beginners*. 2019. 25(6): p. 485.
121. Savadjiev, P., et al., *Demystification of AI-driven medical image interpretation: past, present and future*. **2019**. 29: p. 1616-1624.
122. Velazquez, E.R., et al., *A semiautomatic CT-based ensemble segmentation of lung tumors: comparison with oncologists' delineations and with the surgical specimen*. **2012**. 105(2): p. 167-173.
123. Rizzo, S., et al., *Radiomics: the facts and the challenges of image analysis*. **2018**. 2(1): p. 1-8.
124. Bozbuğa, N. and S. Gülseçen, *Tıp Bilişimi*.
125. Adachi, M.J.A.P., *Fine structure of central nervous system in early infantile Gaucher's disease*. **1967**. 83: p. 513-526.
126. Banker, B.Q., J.Q. Miller, and A.C.J.C.s. Crocker, Aronson, SM, Volk, BW, *The cerebral pathology of infantile Gaucher's disease*. **1962**: p. 73-99.
127. Lee, R.J.P.i.c. and b. research, *The pathology of Gaucher disease*. **1982**. 95: p. 177-217.
128. Norman, R., et al., *The neuropathology of infantile Gaucher's disease*. **1956**. 72(1): p. 121-131.
129. Kaye, E.M., et al., *Type 2 and type 3 Gaucher disease: a morphological and biochemical study*. **1986**. 20(2): p. 223-230.
130. Conradi, N., et al., *Neuropathology of the Norrbottnian type of Gaucher disease: morphological and biochemical studies*. **1984**. 65(2): p. 99-109.
131. Robu, R. and V. Stoicu-Tivadar. *Arff convertor tool for WEKA data mining software*. in *2010 International Joint Conference on Computational Cybernetics and Technical Informatics*. **2010**. IEEE.
132. Berson, A. and K. Thearling, *Building data mining applications for CRM*. **1999**: McGraw-Hill, Inc.
133. Chaudhuri, S.J.I.D.E.B., *Data mining and database systems: Where is the intersection?* **1998**. 21(1): p. 4-8.
134. Ozekes, A., Y.J.J.o.M.f.p. Camurcu, and a. sciences, *Classification and prediction in a data mining application*. **2002**. 18(2): p. 157-172.
135. Breiman, L., et al., *Classification and regression trees* (Wadsworth, Belmont, CA). 1984: p. 978-0412048418.
136. Galvagnion, C., et al., *Sphingolipid changes in Parkinson L444P GBA mutation fibroblasts promote α -synuclein aggregation*. **2022**. 145(3): p. 1038-1051.
137. Mahoney-Crane, C.L., et al., *Neuronopathic GBAIL444P mutation accelerates Glucosylsphingosine levels and formation of hippocampal alpha-synuclein inclusions*. **2023**. 43(3): p. 501-521.