

## EVCİL HAYVANLARIN LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARINDA PATOGENEZ VE PATOLOJİK BULGULAR

Güngör Çağdaş DİNÇEL<sup>1</sup>, Oguz KUL<sup>2</sup>

### ÖZET

Lizozomal depo hastalıkları (LDH) yaygın olarak lizozomal hidrolazların eksikliği sonucu memeli ve kanatlılarda, lizozomların içinde sfingolipid, glikolipid, mukopolisakkarid veya oligasakkaridlerin birikmesi ile karakterize otozomal resesif kalıtmı hastalıkları tanımlar. Bunun yanı sıra, swainsonine içeren bitkilerin yenmesi ve klorokin gibi katyonik amfifilik ilaçların kullanılması sonucu lizozomal hidrolazların inhibe edilmesi gibi bazı çevresel faktörler de LDH'na neden olabilir. Bu hastalıklardaki klinik ve patolojik bulgular ayırıcı tanıda kullanılabilmeyle birlikte, kesin tanı ancak biyokimyasal, immunohistokimyasal, elektron mikroskopik ve genetik testlerin yardımıyla konulabilir. Hayvan ve insanlardaki LDH farklı açılardan öneme sahiptir. Birçok hastalıkta patolojik, histokimyasal, biyokimyasal ve tedaviye yönelik çalışmaların büyük bir kısmının hayvan modelleri üzerinde yapıldığı dikkate alınır, hayvanlarda görülen LDH insanlardaki bu hastalıkların anlaşılabilmesi için tartışılmaz bir değere sahiptir. Türkiye'de hayvanlarda görülen bu hastalıklarla ilgili yeterli bilgi birikiminin bulunmaması ile birlikte, özellikle multidisipliner çalışmalarda zorluklar yaşanması önemli bir sorundur. Bu derleme hayvanlarda görülen LDH'nın neler olduğunun ve patogenezlerinin açıklığa kavuşması ile ilgili yapılan çalışmaların bir bütünlük içinde değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bununla beraber elektron mikroskopik bulguların da ele alınması ile insanlarda görülenlerle benzerlik gösteren depo hastalıklarının tespitini kolaylaştırıp model bulma konusundaki zorlukların da önüne geçecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Lizozomal Depo Hastalıkları, Patoloji, Patogenez

<sup>1</sup>Gumushane University, Siran Mustafa Beyaz Vocational High School, Laboratory and Vet. Health Program

<sup>2</sup>Kirikkale University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology

**İletişim / Corresponding Author:** Güngör Çağdaş DİNÇEL

**Tel:** (0456) 233 10 32 **e-posta:** gcdincel@yahoo.com.tr

**Geliş Tarihi / Received:** 29.05.2015

**Kabul Tarihi / Accepted:** 05.07.2015

## **PATHOGENESIS AND PATHOLOGICAL FINDINGS OF LYSOSOMAL STORAGE DISEASES IN DOMESTIC ANIMALS**

### **ABSTRACT**

Lysosomal storage diseases (LSD) generally define autosomal recessive genetic diseases characterized with accumulation of oligosaccharides, mucopolysaccharides, glycolipids or sphingolipids in the lysosomes of mammals and winged animals due to lysosomal hydrolases. Besides, some environmental factors such as the inhibition of lysosomal hydrolases due to consumption of plants with swainsonine content as well as chloroquine and cationic amphiphilic drug intake may also cause LSDs. Though the clinical and pathological symptoms seen in these diseases may be used for differential diagnosis, a final diagnosis may only be established by means of biochemical, immunohistochemical, electron microscopic and genetic tests. LDSs in animals and humans are important in terms of different matters. Considering most of the pathological, histochemical, biochemical and therapeutic studies are conducted on animals in many diseases; LDSs seen in animals are of vital importance for understanding these diseases in humans. In addition to the fact that the knowledge in Turkey regarding these diseases in animals is inadequate, difficulties in multidisciplinary studies also constitutes an important problem. This compilation is significant in terms of assessing the LDSs seen in animals as well as the studies conducted in order to clarify their pathogenesis as a whole. In addition, with the evaluation of electron microscopic findings, it will also prevent the difficulties related to finding models by facilitating the detection of storage diseases similar to those seen in humans.

**Keywords:** Lysosomal Storage Diseases, Pathology, Pathogenesis

## GİRİŞ

Lizozomal Depo Hastalıkları (LDH) yaygın olarak lizozomal hidrolazların eksikliği sonucu memeli ve kanatlılarda, lizozomların içinde sfingolipid, glikolipid, mukopolisakkarid (glikozaminoglikan) veya oligasakkaridlerin birikmesi ile karakterize otozomal resesif kalıtmı hastalıkları tanımlar (1,2). LDH'nda bazı klinik ve patolojik bulgular ayırıcı tanıda kullanılabilmele birlikte, kesin tanı ancak biyokimyasal, immünohistokimyasal, elektron mikroskopik ve genetik testlerin yardımıyla konulabilmektedir.

LDH'nın temelini genetik defektler oluşturur (3). Bunun yanı sıra, swainsonine içeren bitkilerin (swainsona, locoweed) yenmesi sonucu lizozomal hidrolazların inhibe edilmesi gibi sindirimi engelleyen bazı çevresel faktörler de LDH'na neden olabilir. Ayrıca, klorokin gibi katyonik amfifilik ilaçların kullanılması da etiyojide yer alabilmektedir. Klorokin, Plasmodium sp. enfeksiyonunun tedavisinde kullanılır ve gangliosidoz olarak bilinen ölümcül LDH'na neden olduğu rapor edilmiştir (4). Tripanosidal ve antifungal bir ilaç olan suramin; iduronat sülfataz ve  $\beta$ -glukoronidaz enzimlerini inhibe ederek mukopolisakkaridoza neden olabilir (3,4).

## I. LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARININ TARİHÇESİ

LDH'nın ilk örneğini oluşturan Tay-Sachs hastalığı, insanlarda 1881 yılında Werren Tay tarafından incelenmiştir (5). 1882'de Gaucher, bir kadın hastanın dalağında büyük yapılı hücreler tespit etmiş, bu hücrelere Gaucher hücresi, oluşan hastalığa ise Gaucher hastalığı adını vermiştir (6). Bunu takiben 1886 yılında, Bernard Sachs 1881 yılında Werren Tay'ın incelediği hastalıkla aynı özelliklerde bir hasta tanımlamış ve bu benzer iki sendrom Tay-Sachs hastalığı olarak isimlendirilmiştir. Bunları, 1898 yılında Fabry hastalığının tanımlanması takip etmiştir. Bu çalışmalarla, LDH'nın ilk temelleri atılmıştır. Sonraki 50 yıla kadar bu hastalıklar klinik semptomlarına göre sınıflandırılmış ve depolanan maddeler morfolojik olarak tespit edilebilmesine rağmen biyokimyasal olarak tanımlanamamıştır (5). Niemann-Pick hastalığı, ilk olarak 1914 yılında Niemann tarafından 18 aylık bir bebekte tespit edilmiş, 1927 yılında ise Pick benzer bir olguda histolojik incelemelerle Gaucher hücrelerine benzeyen ama onlardan farklı lipid yüklü hücreleri göstererek hastalığın farklı bir özellik taşıdığını açıklamıştır (7). Pompe hastalığı ilk kez 1932 yılında Pompe tarafından tanımlanmış ve 1934 yılında depolanan substratın galaktoserebrosid olduğu anlaşılmıştır (8). 1950 ve 1960 yılları arasında Pompe hastalığının galaktoserebrosidaz enzim eksikliği sonucu

şekillendiği anlaşılmış ve galaktoserebrosidoz (Globoid Hücre Lökodistrofisi) olarak isimlendirilmiştir. Hemen ardından, LDH tedavisinde eksik olan enzimi yerine koyarak yapılacak tedavinin etkili olup olamayacağı araştırılmaya başlanmıştır (7). Bu tedavi yöntemi, 1990 yılının başlarından günümüze kadar dünyada 3000'den fazla hastada uygulanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. 1957 yılında idrarda mukopolisakkaridler analiz edilmiş, 1960 yılında da mukopolisakkaridlerin fibroblasttaki birikimi gösterilmiştir. Aynı yıl içinde doku ve fibroblast kültürü ile eksik enzim tespiti yapılmıştır. 1963 yılında Herz, Pompe hastalığında eksik olan enzimi tespit etmiş ve LDH adı altında sınıflandırılan ilk hastalık olmuştur (9). 1976 yılında LDH'nın ektopik dendritogeneze neden olduğu ortaya konulmuştur. İnklüzyon cisimcikleri ilk olarak Tay-Sachs hastalığı ve takiben Nöronal seroid lipofuskinoz, Gaucher hastalığı ve Fucosidoz'da tanımlanmıştır (6,7).

## II. LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARININ ÖNEMİ

Lizozomal depo hastalıkları hayvan ve insanlarda farklılıklar gösterir ve farklı açılardan büyük öneme sahiptirler. Bu hastalıklarda patolojik, histokimyasal, biyokimyasal ve tedaviye yönelik çalışmaların büyük bir kısmını, hayvan modellerinin oluşturduğu dikkate alınır, hayvanlarda görülen LDH hem hayvan hem de insan sağlığı için tartışılmaz bir değer kazanır. Temel olarak eksik olan enzimin yerine konması ve kemik iliği trasplantasyonu gibi yöntemlerin uygulandığı hasta hayvanlarda başarılı sonuçlar alındığına dair raporlar bulunmaktadır (10).

Hayvan deneyleri, biyomedikal çalışmalar için oldukça önemlidir. Hastalıkların patogenezinin araştırılması, genetik veya sonradan oluşan hastalıkların birbirinden ayrımı ve ona göre tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi hayvan modelleri ile mümkün olabilmektedir. Sığır ve kedilerde genetik olarak meydana gelen alfa-mannosidoz araştırmalarında, indolizin alkaloidi olan swainsonine ile deneysel alfa-mannosidoz oluşturulmuştur (11). Bu sayede patogeneze ve tedavi çalışmalarına özellikle de proteinlerin glikolizasyonlarının anlaşılmasında kolaylık sağlamıştır (2).

Alfa-mannosidoz evcil hayvanlarda görülen LDH'nın, en yaygın ve ekonomik yönden de önemli bir hastalıktır. Özellikle Yeni Zelanda ve Avustralya'da sığır popülasyonlarının yaklaşık % 10'unda görülür (2). Bu oran otozomal resesif kalıtımla geçen LDH için oldukça büyük bir orandır. Ekonomik kayıplar hayvanların ölümünden kaynaklandığı gibi, hastalığın

eradikasyonu için yapılan kontrol programlarını ve heterozigot testlerin maliyetini de kapsar (12).

Lizozomların içine sfingolipid aktivatör proteini A (SAP) ve sfingolipid aktivatör proteini D birikmesi ile karakterize olan ikinci grup nöronal seroid lipofuskinoz (NSL), sadece insanların bebeklik çağında, Minyatür Schnauzer ırkı köpeklerde ve Swedish Landrace koyunlarında görülür. Doğal olarak bu iki hayvan, bebeklerdeki NSL tedavisinin ve hastalığın patogenezinin araştırılması konusunda iyi birer örnek teşkil ederler (2).

### III. LİZOZOM YAPI VE FONKSİYONLARI

Hücre organelleri arasında önemli rollere sahip olan lizozom, membranla çevrili, çoğu 0,5 µm çapında, içleri hücre komponentlerini parçalayabilen çok etkili sindirim enzimleri ile dolu keseciklerdir. Eritrositler hariç diğer bütün hayvan hücrelerinde, özellikle vücut savunmasında görev alan lökositler ve makrofajların içerisinde çok sayıda bulunur. Lizozom enzimleri golgi aparatında sentezlenir. Doğrudan endoplazik retikulum membranı ile ya da golgi aparatı yoluyla membran içine hapsedilirler (13).

Lizozom membranı canlı komponentlerini parçalayan çok kuvvetli enzimleri içinde tutmaktadır. Membranın lümene bakan yüzündeki proteinlerin yüksek oranda glikozillenerek, glikoprotein-glikokaliks yapısı oluşturması, lizozomu asit hidrolazların etkisinden korur (14,15). Lizozom membranının herhangi bir nedenle parçalanması durumunda, sitoplazmaya geçen enzimler tüm hücreyi yıkımlama yeteneğine sahiptir. Buna göre, enzimlerin lizozom içinde iken inaktif formda olmaları gerekmektedir. Bu enzimlerin büyük bir kısmı, asidik pH'da aktif olan asit hidrolazlardır ve sitoplazmik pH'da çok zayıf aktivite gösterirler. Bu sınırlama, lizozomal enzim içeriğinin sitoplazmaya çıkması durumunda sitoplazmik komponentleri kontrolsüz yıkımdan korur. Lizozomlar içindeki asidik ortamın korunmasında lizozomal membranda bulunan bir hidrojen (proton) pompası rol oynar. Proton pompası aktif transport ile sitozolden lümene hidrojen iyonlarını pompalayarak asidik ortamın sabit halde tutmasını sağlar (14,15).

Lizozom enzimlerinin 4 çeşit etki tarzı vardır:

1. Lökosit ve makrofajlar, doku harabiyeti olan yere hücum ederler. Burada hücre içine alınan partikülleri lizozomlar sindirir (13-15).

2. Lizozom enzimlerinin diğer bir etkisi otofaji olayıdır. Otofajide hücrenin zarar gören ve işlevini yapamaz hale gelen komponentleri lizozom içine alınmakta ve sindirilmektedir (13-15).
3. Lizozom etkisinin diğer bir şekli lizozom membranının açılarak hücrenin kendini parçalamasıdır (otoliz). Canlı hücreler zarar gören yapılarını mümkün olduğu kadar onarmaya çalışırlar. Bu onarım durduğu anda ilk zarar göreceği yer hiç şüphesiz lizozom membranıdır. Ölümden kısa bir süre sonra kokuşmanın başlama nedeni, lizozom membranlarının parçalanması ve enzimlerinin serbest kalmasıdır (13-15).
4. İlginç bir diğer lizozom fonksiyonu tiroid bezi hücrelerinden hormon salınma mekanizmasında görülür. Tiroid bezi hücreleri lümendeki kolloid maddeyi (tiroglobulin) pinositoz yoluyla alırlar. Pinositotik vezikül lizozom ile birleşerek lizozomun hidrolazları tiroglobulini parçalar ve tiroid hormonu sentezlenerek salınır (13,14).

**Tablo 1:** Lizozom Enzimleri

<b>Nükleik asit yıkımı</b>	
Asit Rnase	RNA
Asit Dnase	DNA
<b>Karbonhidrat yıkımı</b>	
Beta-galaktosidaz	Galaktosidler
Alfa-galaktosidaz	Glikojen
Lizozim	Bakteri hücre duvarı
<b>Mukopolisakkarid yıkımı</b>	
Beta-glukuronidaz	Mukopolisakkaridler
Lizozim	Bakteri hücre duvarı
Hyaluronidaz	Hyaluronat, kondritin sülfat
<b>Protein yıkımı</b>	
Katepsinler	Protein
Kollagenazlar	Kollegen
<b>Fosfatazlar</b>	
Asit fosfatazlar	Fosfomonoesterler
Asit fosfodiesterazlar	Oligonükleotidler
<b>Sülfataz</b>	
Arilsülfataz	Organik sülfatazlar

#### IV. LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARDA PATOGENEZ

Lizozomal depo hastalıklarında lizozomun içine depolanan sindirilememiş materyaller metabolizmada ayrı öneme sahiptir. Mukopolisakkaridler, hücreleri bir arada tutan, hidrojen ve besin maddelerinin difüzyonunda yardımcı olan jel yapısındaki hücrelerarası matriksin temel maddesidir. Sfingomyelinler ise hücre plazma membranlarında bulunmakla birlikte, nöronların aksonlarını saran ve yalıtın zarımsı kılıfta (myelin) göze çarparlar. Gangliosidler hücreler arası iletişimin anahtarıdır. Aynı zamanda hücrelerin birbirini tanınması ve birbirlerine yapışmalarında önemli rolleri vardır. Ayrıca nöronların farklılaşmasında ve nöronal sinyallerin iletilmesinde görev alırlar (16).

Birçok hücre kendine ait zar lipidlerini devamlı olarak yıkar ve yeniler. Yani sentezleme hızları ile yıkım hızları birbirleriyle uyum içindedir. Bu durum zar lipidlerinin sürekli olarak metabolik bir döngü içerisinde olduğunu göstermektedir. Lipidlerin yıkımı, lizozomda her biri sadece belli bir bağı hidrolizleyebilen hidrolitik enzimler tarafından yürütülür. Bu enzimlerden birinin eksikliği sonucu alt ünitelerine indirgenememiş materyal dokularda birikmeye başlar (16).

Birçok LDH'da hayvanlarda progresif nörolojik bozukluklar ve insanlarda buna ek olarak zeka geriliği görülür. Bunların nedeni de nöronlarda meydana gelen meganörit ve ektopik dentritogenez gibi değişikliklerdir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda, GABA'nın nöronlar tarafından nörotransmitter madde olarak kullanımının inhibisyonu aksonlarda yapısal anormallikler (aksonal sferoid formasyon) ve ektopik dentritogenez (1) oluşumu ile yakından ilişkilidir (16-18)

Bütün organların hücreleri lizozoma sahip olduklarından, tüm organları etkileyen bozukluklardır. Birçoğu nörovisseral depolanma gösterirler ve progresif özellik taşıdıkları için yaşla birlikte patolojik değişikliklere bağlı semptomlar artış gösterir (17).

Otozomal resesif hastalıklar yeni doğan hayvanların metabolizma bozukluklarının çoğunu kapsamaktadır. Bu hastalıklarda klinik bulgular, benzer özellikler gösterir. Bu kalıtımın daha çok protein ve enzim defektlerine yol açtığı görülür (18). GM2 gangliosidoz oluşum mekanizmaları incelendiği zaman kalıtımın aktivatör protein defekti oluşturan grubunun olduğu, bunun yanında lizozomal depo hastalıklarının büyük bir kısmının da ( $\beta$ -mannosidoz, galaktoserebrosidoz, sfingomyelin lipidoz gibi) enzim eksikliğinden kaynaklandığı kalıtımın ortak noktalarının anlaşılmasında yardımcı olmaktadır (17,18).

Bazı olgularda intralizozomal depo materyalin biriktiği hücrelerin özel mekanizmalarla yok olduğu tanımlanmıştır. Galaktoserebrosidoz'da, lizozomların içinde biriken galaktoserobrosidin, protein kinaz C aktivitesini inhibe ettiği görülmüştür. Bu durum hücrede programlı hücre ölümünü (apoptozis) tetikler (19). Hücre içi anormal biriken materyalin, hücre yapısına ve fonksiyonlarına şiddetli zarar verdiği bilinmektedir. Birçok depo hastalıklarında (mukopolisakkaridoz) oldukça karakteristik iskelet deformasyonları görülür. Bu durum osteoklast hücre sınırlarının bozulması ve fonksiyonlarının depolanan substrat yüzünden zarar görmesinden kaynaklanır (19).

Depolanan substratların çoğu nöron ve oligodendrositler için toksik etki gösterirler. Beyindeki atrofi ve şiddetli myelin kaybı bu hücrelerin zarar görmesi ve ölmesi sonucunda şekillenir (GM1 gangliosidoz, galaktoserebrosidoz) (2).

Nöronların çoğu şiddetli olarak etkilenir ve nörolojik bulgular meydana gelir. Bunun sebebi, bu hücrelerin birçok substrat için metabolik aktif fonksiyonudur. Ayrıca uzun ömürlü oldukları için, birikim zamanla birlikte artar (2).

## **V. LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARIN SINIFLANDIRILMASI**

Lizozomal depo hastalıklarında sınıflandırma; depolanan materyalin biyokimyasal yapısı ya da hastalığın oluşum mekanizmasına göre yapılabilmektedir. Hayvanlarda bazı olgular lizozomal depo hastalığı olarak tanımlanmış fakat incelemeler sonucu herhangi bir sınıfa dâhil edilemediği rapor edilmiştir.

### **A. SFİNGOLİPİDOZLAR**

Sfingolipidozlarda en fazla etkilenen hücreler nöronlardır. Bu durum merkezi sinir sisteminin fazla miktarda lipid kapsamasından ileri gelir ve bu yüzden nöronal depo hastalığı olarak da anılırlar (2). Hayvan ve insanlardaki LDH'da büyük ve önemli bir yere sahiptir.

#### **1. GM1 Gangliosidoz:**

GM1 gangliosidoz, lizozomal beta-galaktosidaz enziminin eksikliği sonucu şekillenen, GM1 gangliosidlerin intralizozomal birikimi ile karakterize ölümcül nörodejeneratif ve nörovisseral bir hastalıktır. Hastalığın otozomal resesif kalıtımla geçtiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (20). İlk kez 1971 yılında Siyam kedisinde tanımlanmış ve bunun çocuklarda meydana gelen GM1 gangliosidoz ile aynı özellik taşıdığı bildirilmiştir (21). GM1



gangliosidoz, kedi, köpek, koyun gibi hayvanlarda görülmekle birlikte, Amerikan Siyah Ayısı'nda 2007 yılında ilk kez rapor edilmiştir (22).

Klinik olarak şiddetli ataksi, başta tremor, yüz deformasyonları görülür. GM1 gangliosidozda lumbal vertebralarda kireçlenme ve intervertebral disk aralığında düzensizlikler önemli makroskobik bulgulardır. Bunun yanında karaciğer şişkin ve solgun görünümündedir (23).

**Tablo 2:** İnsanlardaki LDH'nın Sınıflandırılması

İNSANLARDA GÖRÜLEN LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI	
<b>A) SFİNGOLİPİDOZLAR</b>	
Glukoserebrosidoz (Gaucher hastalığı)	$\beta$ -glukoserebrosidaz
Fabry hastalığı	$\alpha$ -galaktosidaz
Schindler hastalığı	$\alpha$ -N-asetilgalaktosaminidaz
Kanzati hastalığı	$\alpha$ -N-asetilgalaktosaminidaz
Metakromatik lökodistrofi	arylsülfataz A
Multibl sülfataz eksikliği	en az 7 lizozomal sülfataz ve 1 mikrozomal sülfataz
Niemann-Pick hastalığı	sfiomyelinaz
GM1 gangliosidoz	$\beta$ -galaktosidaz
GM2 gangliosidoz	heksosaminidaz A-B veya B
Krabbe hastalığı	$\beta$ -galaktosidaz
Farber granulomatoz	seramidaz
Wolmann hastalığı	asit lipaz kolesterol esteraz
<b>B) DİĞER BİR GRUP</b>	
Nöronal seroid lipofuskinoz	palmitoly protein thioesterase
<b>C) GLİKOPROTEİNOZLAR</b>	
Aspartilglukosaminüri	aspartilglukozaminidaz
Alfa-mannosidoz	$\alpha$ -mannosidaz
Beta-mannosidoz	$\beta$ -mannosidaz
Fukosidoz	$\alpha$ -fukosidaz
Sialidoz	nörominidaz
Galaktosialidoz	$\alpha$ -nörominidaz ve $\beta$ -galaktosidaz
<b>D) GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI</b>	
Pompe hastalığı	$\alpha$ -glukosidaz
MPS I	$\alpha$ -iduronidaz
<b>E) MUKOPOLİSAKKARİDOSİS (MPS)</b>	
MPS II	iduronat sülfataz
MPS III	heparan-N-sülfataz ve $\alpha$ -N-glukosaminidaz
MPS IV	galaktoz ve 4-sülfataz
MPS VI	Arilsülfataz B
MPS VII	$\beta$ -glukoronidaz
Hiyalorinidaz eksikliği	hyaluronidaz
<b>F) DİĞER:</b>	
Piknodisostoz	katepsin K
Mukolipidoz II	N-asetilglukozamin-fosfotransferaz
Mukolipidoz III	N-asetilglukozamin-fosfotransferaz
Mukolipidoz IV	Bilinmiyor
Asit fosfataz	asit fosfataz
Sistinoz	sistin efluks mediatör
Salla hastalığı	sialik asit efluks mediatör

**Tablo 3:** Hayvanlarda LDH'nın Sınıflandırılması

HASTALIKLAR	EKSİK OLAN ENZİM VEYA ENZİMLER
<b>A) SFİNGOLİPİDOZLAR</b>	
GM1 gangliosidoz	$\beta$ -galaktosidaz
GM2 gangliosidoz	heksosaminidaz A-B veya B
Galaktoserebrosidoz (Krabbe hastalığı)	$\beta$ -galaktosidaz
Glukoserebrosidoz (Gaucher hastalığı)	$\beta$ -glukoserebrosidaz
Niemann-Pick hastalığı	sfinomyelinaz
<b>B) AYRI BİR GRUP</b>	
Nöronal seroid lipofuskinoz	palmitoyl protein tiesteraz
<b>C) GLİKOPROTEİNOZLAR</b>	
Alfa-mannosidoz	$\alpha$ -mannosidaz
Beta-mannosidoz	$\beta$ -mannosidaz
Fukosidoz	$\alpha$ -fukosidaz
<b>D) GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI</b>	
Tip II glikojen depo hastalığı (Pompe hastalığı)	$\alpha$ -glukosidaz
<b>E) MUKOPOLİSAKKARİDOZ (MPS)</b>	
MPS I	$\alpha$ -ıduronidaz
MPS II	ıduronat sülfataz
MPS III	heparan-N-sülfataz ve $\alpha$ -N-glukosaminidaz
MPS IV	galaktoz ve 4-sülfataz
MPS VI	arilsülfataz B
MPS VII	$\beta$ -glukoronidaz

Histopatolojik olarak şiddetli demyelinizasyon ve nöronal kayıp, beyin ve beyinciğin beyaz maddesinde myelinofajik makrofajlar, renal tubül hücreleri, pankreatik asiner hücreler, hepatosit ve kuppfer hücrelerinin sitoplazmik vakuoller içerdikleri oldukça belirgindir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) birçok nöron genişlemiş, granüler sitoplazmalı ve çekirdekle birlikte Nissl granüllerinin yerlerinin de değişmiş olduğu görülür (23).

Bu hücreler Sudan Black (SB) ve Luxol Fast Blue (LFB) ile purkinje hücreleri ve retinal ganglion hücre tabakası lectin histokimyası ile güçlü pozitif boyanırlar (21).

Beynin beyaz ve gri maddesinde özellikle beyinciğin dorsalindeki nükleolus ve purkinje hücrelerinin aksonlarında aksonal sferoid oluşumları dikkati çeker (24).

## 2. GM2 Gangliosidoz

GM2 gangliosidlerin lizozomal parçalanması üç gen tarafından kontrol edilmektedir. Bunlar; heksosaminidaz'ın  $\alpha$  subunitini kodlayan HEX A, heksosaminidaz'ın  $\beta$  subunitini kodlayan HEX B ve GM2 gangliosidlerin enzimatik parçalanmalarına yardım eden aktivatör proteinin sentezlenmesinden sorumlu GM2 A'dır (19). Heksosaminidaz A,  $\alpha\beta$  altunitesini, Heksosaminidaz B ise  $\beta\beta$  altunitesini içerir. Ek olarak saposin aktivatör proteini GM2 gangliosidleri bağlar ve enzimin aktive olmasında rol oynar (25).

GM2 gangliosidozların üç temel formu vardır;

1. HEX A genindeki mutasyon sonucu Heksosaminidaz A'nın eksikliği şekillenir. Fakat heksosaminidaz  $\beta$  normaldir. 1999 yılında bu hastalık mutjak geyiğinde tanımlanmıştır (26). İnsanlarda ki Tay-Sachs hastalığına karşılık gelir (2).
2. HEX B genindeki mutasyon sonucu hem heksosaminidaz A hem de heksosaminidaz B aktivitesinde eksiklik görülür. 2002 yılında Golden Retriever köpek türünde tespit edilmiştir (27). İnsanlardaki Sandhoff hastalığına karşılık gelir (2).
3. Bu formda GM2 geninde mutasyon söz konusudur ki bunun sonucunda GM2 aktivatör proteininin eksikliği görülür. Heksosaminidaz A ve Heksosaminidaz B enzimleri normal fonksiyonundadır. 1985 yılında Japon Spainel köpek ırkında tanımlanmıştır (28).

GM2 gangliosidoz'da yaygın olarak purkinje hücreleri, nöron ve astrositlerde diffuz köpüklü sitoplazmik vakuolizasyon görülür. Aynı değişiklikler perifer sinir ve retina ganglionlarında da görülür. Purkinje hücrelerinde sayıca azalma dikkat çekicidir (29).

## 3. Galaktoserebrosidoz (Globoid Hücre Lökodistrofisi)

$\beta$ -galaktoserebrosidaz enziminin eksikliği sonucu intralizozomal galaktoserebrosid birikimi ile karakterizedir. Bu birikim genellikle beyindeki kan damarlarının çevresinde veya perifer sinirlerde gözlenir. İntralizozomal biriken lipidler, sinir sisteminin koruyucu yapısı olan myelin kılıfın gelişimini etkileyerek motor kabiliyetinde şiddetli bozukluklara neden

olur. Galaktoserebrosid myelinde yoğun miktarda bulunur. Bundan dolayı da bu hastalığın en önemli sonucu şiddetli demyelinizasyon ve beyin atrofisidir (2).

Makroskobik olarak başlangıçta herhangi bir lezyon görülmezken ileri olgularda beynin gri maddesinde renk değişikliği ve lateral ventriküllerin genişlemiş olduğu görülür. Beynin beyaz maddesi myelin boyasıyla boyanma yeteneğini şiddetli demyelinizasyondan dolayı kaybeder (30).

Globoid hücreler, kan damarlarına lokalize mezodermal kökenli makrofajlardır. Beynin beyaz maddesinde çok çekirdekli makrofajların, yani hastalığa adını veren globoid hücrelerin anormal infiltrasyonu ile karakterizedir. Merkezi sinir sistemi ve perifer sinirlerde myelin kılıfını etkilediği için şiddetli demyelinizasyon şekillendiren dejeneratif otozomal resesif kalıtmı bir sinir sistemi hastalığıdır (31).

#### **4. Glukoserebrosidoz**

$\beta$ -glukoserebrosidaz aktivitesindeki eksiklikle karakterize olarak retikuloendotelial hücrelerin lizozomlarında glukoserebrosid ve polilaktoseminoglikan birikimi görülür. Lipid biriken hücrelerdeki mikroskobik görünümeler oldukça karakteristik olduğundan, kemik iliği, dalak, karaciğer ve lenf düğümlerinde sitoplazması buruşuk maviden kırmızıya değişen renklerde Gaucher hücrelerinin görülmesi kesin tanının konulmasına yardımcı olur (6). Glukoserebrosidoz da lizozomlara biriken substrat glukoserebrosiddir. Glukoserebrosid temel olarak gangliosidlerden ve globosidlerden meydana gelir. Globosidler de eritrositlerin ve lökositlerin membranlarında bulunurlar. Dolayısıyla primer lezyon dalak ve karaciğerdeki makrofajlardadır (5). Gaucher tipi hücreler myeloid lökemi, lenfoma ve çeşitli tip hemolitik anemilerde de görülür. Bu durumda retikuloendotelial hücrelere ve lökosit membranlarına bakılarak ayırım yapılabilmektedir (32).

Glukoserebrosidozda köpeklerde depolanan materyal, hepatik sinuzoidler ve lenf düğümlerindeki makrofajlarda görülür. Purkinje hücreleri ve omurilikte bu materyale rastlanmaz. Şişkin hücreler zayıf eozinofilik sitoplazmik vakuoller içerebilir (3).

#### **5. Sfingomyelin Lipidoz**

Sfingomyelin lipidoz, sfingomyelinaz eksikliği sonucu nöron ve makrofajlara sfingomyelin, kolesterol ve glikosfingolipid birikmesi ile karakterize nörovisseral bir hastalıktır. İnsanlarda sfingomyelinaz eksikliği Niemann–Pick hastalığı olarak

isimlendirilmiştir ve A, B ve C olmak üzere 3 formu vardır. Hayvanlarda sfingomyelin lipidoz'un A ve C formları tanımlanmıştır (33).

Tip A Niemann–Pick hastalığı lizozomal sfingomyelinaz enziminin eksikliği sonucu oluşur. İnsanlardaki tip A, bu hastalığın erken yaşlarda görülen formudur. Tip A hayvanlarda Siyam kedisi, kısa tüylü kedi ve Poodle ırkı köpekte görülmüştür. Tip C Niemann–Pick hastalığı ayrı bir grupta incelenmektedir (2).

Makroskobik olarak karaciğer şişkin ve sarı renkte görülür (33). Sfingomyelin lipidoz'da karaciğer, dalak, nöron, lenf düğümü, renal tubül epiteli ve akciğerlerde köpüklü makrofajlar, hepatositlerin şişkin ve vakuollü olduğu dikkati çeker (34). Ayrıca alveollerde hiperplazi veya purkinje hücrelerinde kayıplar görülebilir (35).

## **B. GLİKOPROTEİNOZLAR**

Bu grupta glikoproteinlerin karbonhidrat bileşenlerinde defekt vardır. Bu karbonhidrat bileşenleri mannoz, N–asetil glukozamin ve fukozdan zengindir (3).

### **1. Alfa – Mannosidoz**

Alfa–mannosidoz ilk defa 1980 yılında İngiltere'de kısa tüylü bir kedide tanımlanmıştır (2). İnsanlarda çok nadir görülmesine rağmen evcil hayvanlarda özellikle de sığırlarda yaygın olarak görülen ve ekonomik öneme sahip otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Yeni Zelanda ve Avustralya'da % 10'dan fazla angus ırkı sığırdan görüldüğü bildirilmiştir (2).

Alfa–mannosidaz çeşitli oligosakkaridleri katabolize eden bir enzimdir. Bu hastalık, lizozomal  $\alpha$ –mannosidaz enziminin eksikliği sonucu lizozomların içinde hibrit, kompleks ve yüksek mannoz içeren oligosakkaridler birikmesiyle tanınır (36). Alfa–mannosidozda, pankreastaki sekretorik epitelyumlarda, böbrekteki endotel hücrelerinde depo materyale rastlanır. Nöronlardaki depolanma yaygın ve şiddetlidir (3). Herbivorlardaki  $\alpha$ –mannosidaz sekonder olarak, indolizin alkaloidi olan swainsonine içeren bitkilerin sindirilmesi sonucu oluşur. Swainsona 85 farklı türe sahip, sadece *S. novae-zelandiae* (Yeni Zelanda) hariç Avustralya'da yetişen bir bitkidir. Locoweed, *Oxytropis* ve *Astragalus* bitkilerine verilen isimdir. Locoizm ise Orta Batı Amerika'da görülen nörotoksin (swainsonine) ihtiva eden bu bitkilerin özellikle sığırlar ve atlar tarafından yenmesiyle meydana gelir. Genetik olarak şekillenen  $\alpha$ –mannosidoz ile benzer olmasına rağmen eş özellikler taşımamaktadır. Sekonder olarak meydana gelen  $\alpha$ –mannosidozda ek olarak golgi mannoz II enzimi de inhibe edilir (2).

Bunu takiben lizozomlarda hibrit ve yüksek mannoz içeren oligosakkaridler birikmemektedir (37).

Makroskobik olarak lenfadenopati ve beynin lateral ventrikülüslerinin orta şiddette genişlemiş olduğu görülür. Bazı olgularda ise brahignati, karaciğer ve böbrekte büyüme (hepatorenomegali) bu hastalıkta rapor edilmiştir (28).

Histopatolojisinde nöron, makrofaj, fibroblast ve damar endotel hücrelerinde çeşitli yoğunlukta sitoplazmik vakuolasyon görülür. Merkezi sinir sisteminde özellikle purkinje hücresi, vagus siniri ve spinal motor nöronlarda intrasitoplazmik vakuoller dikkati çeker. Beyaz ve gri maddede özellikle purkinje hücre aksonlarında sferoid formasyon vardır. Bu da gümüş impregnasyon teknikleriyle gösterilebilmektedir (5).

Kedilerde görülen genetik  $\alpha$ -mannosidozda beyin ve beyinciğin beyaz maddesinde hipomyelinogenesisin görüldüğü bildirilmektedir (38). Alfa – mannosidozda etkilenen hücreler, Concanavalia ensiformis aglütinin (Con A), wheat germ aglütinin (WGA), Succinylated – WGA, LFB ve PAS boyaları ile pozitif sonuç verir (19).

Kedilerin  $\alpha$ -mannosidozu ile insanlarda meydana gelen  $\alpha$ -mannosidoz heterojenitesi oldukça benzerdir. Bu nedenle kediler, insanlardaki hastalığın incelenmesinde önemli bir model oluşturmaktadır (39). Alfa-mannosidoz Yeni Zelanda ve Avustralya'da ekonomik öneme sahip olduğu için heterozigot testle kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Heterozigot tespit programı hayvanlarda ve insanlarda genetik hastalıkların tayininde çok etkili bir uygulamadır (10).

## **2. $\beta$ -Mannosidoz**

Lizozomal  $\beta$ -mannosidaz enziminin eksikliği sonucu intralizozomal disakkaridlerin ve trisakkaridlerin birikimi ile karakterize otozomal resesif nörovisseral depo hastalığıdır (40). İlk olarak 1973 yılında Nubian keçisinde tanımlanmıştır. Lezyonlar  $\alpha$ -mannosidoza benzer, ancak şiddeti daha fazladır. Doğumun ilk anından itibaren nörolojik bulgular ve iskeletin anormal yapısı dikkati çeker (2). Makroskobik olarak tiroid ve böbrekler en çok etkilenen organlar arasındadır ve büyüme oldukça belirgindir. Palpebral aralığın daralması bu hastalık için önemli bir bulgudur (41).

Histopatolojik incelemelerde nöron, retina ve mikroglialarda çok şiddetli vakuolasyon ve kan damarlarının çevresinde bol miktarda vakuoler makrofajlar görülür. Nöronal vakuolasyon özellikle beyinin korteksinde yoğundur. Nissl granül ve nükleusların yer

değiştirdiği dikkati çeker. Şiddetli demyelinizasyon özellikle korpus kallozum ve beynin rostral bölümünde belirgindir (42).

Merkezi sinir sisteminde demyelinizasyon, proksimal renal tubül epiteli ve tiroid foliküler epitel hücresi ile birçok nöronda sitoplazmik vakuolizasyon görülür (41).

### **3. Fukosidoz**

Glikolipid ve oligosakkaridlerin içerdiği fukoz şekerinin lizozomal  $\alpha$ -L- fukosidaz enziminin aktivitesindeki eksiklik sonucu hücre içi intralizozomal fukoz şekeri, oligosakkarid ve glikozaminoglikan birikmesi ile karakterizedir (2). Fukosidoz ilk kez, 1982 yılında Avustralya'da İngiliz Springer Spaniel köpek ırkında tanımlanmıştır. Avustralya ve İngiltere'deki hayvanlarda plazma ve lökositlerdeki  $\alpha$ -L-fukosidaz enzimi ölçülerek heterozigotluğu tespiti dayanan programlarla eradike edilmiştir (2).

Makroskobik bulgular önemli derecede periferik sinir ganglionlarındadır. Vagus siniri, brakial plexus ve interkostal sinirlerde kalınlaşmalar dikkat çekicidir (43). Mikroskobik olarak özellikle beyin nöron, leptomeningeal mikrogliya ve medulla spinalisin ön bölümünde şiddetli geniş intrasitoplazmik vakuolasyon dikkat çekicidir (5). Bazı olgularda purkinje hücrelerinde kayıplar görülür (43).

### **4. Niemann-Pick Tip C**

Lizozomal sfingomyelinaz enziminin yokluğuna benzerlik göstermektedir. Fakat sfingomyelinaz aktivitesinde herhangi bir eksiklik bulunmamaktadır. Ancak patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (2).

Kolesterol esterifikasyonundaki bozukluk sonucu hücre içi serbest kolesterol birikimi vardır (44). Tip C Niemann-Pick Hastalığı'nda fibroblastlarda esterleşmemiş kolesterolün perinükleer birikimi gözlenir. Hepatositler ve kuppfer hücreleri köpüklü sitoplazmalarından dolayı genişlemiştir. Retinal ganglion ve purkinje hücreleri depo materyalinden dolayı soluk, köpüklü sitoplazmalı ve çekirdekleri yer değiştirmiş durumda görülür (44).

Tip C Neimann-Pick'de beyaz ve gri maddede özellikle serebellumun dorsalindeki nükleolus, Purkinje hücrelerinin aksonlarında aksonal sferoid formasyon dikkati çeker (1)

## C. GLİKOGENOZLAR

### Tip II Glikojen Depo Hastalığı:

Glikojen bütün hücrelerde belli bir miktarda bulunur. Enzim eksikliği ya da glikojen transportundaki hata sonucu hücrelerde glikojen birikimi görülür. Sadece Tip II glikojen depo hastalığı intralizozomal birikim gösterir. İnsanlarda bu hastalık Pompe hastalığı olarak isimlendirilmiştir (2).

Tip II glikojen depo hastalığı, ölümcül kas bozuklukları (hipertrofik kardiyomyopati) ile karakterizedir (5). Glikojen katabolizmasındaki çok sayıda enzimden sadece alfa-1,4-glukosidaz'ın yetersizliği sonucu şekillenen otozomal resesif kalıtmı bir LDH'dır (45).

Makroskobik olarak iskelet kasları solgun karaciğerde büyüme, kalpte dilatasyon ve hipertrofi önemli bulgulardır (2, 5, 18, 19).

Histopatolojik bulgularda beyinin büyük nöronlarında ve medulla spinalisin ventral kornularında yaygın fakat farklı şiddetlerde intrasitoplazmik depolanma görülür. Bu materyal Best's carmine ve PAS boyaları ile pozitif boyanır. Bu vakuoller ayrıca glia hücre sitoplazması, ependimal hücre, koroid pleksus epitel hücreleri ve arteriyel kan damarlarında görülür (8).

PAS reaksiyonu karbonhidratlar için belirleyicidir. Parafin emdirilmiş dokularda materyal pozitif boyama verir. Glikojen, PAS boyası ile oldukça spesifik boyanmaktadır. Bu nedenle Tip II glikojen depo hastalığının tespitinde yardımcı olur (19).

## D. MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

Mukopolisakkaridozlarda mezodermal kökenli hücreler (bu hücrelerin çoğu bağ dokusu hücreleridir) en fazla etkilenir. Çünkü mukopolisakkaridler bu dokularda aktif görev alırlar. Bu yüzden de başlıca iskelet ve bağdokuda değişiklikler meydana gelir (46).

Mukopolisakkaridler, karbonhidrat bakımından zengin protein bakımından ise fakirdirler (47). Bu yapıya sülfat iyonu katıldığında meydana gelen kondroitin sülfat, dermatan sülfat, heparan sülfat ve keratan sülfat spesifik enzimlerin eksikliği sonucu intralizozomal birikim gösterir (17).

Hücre yüzeyi, hücre içi ve hücre dışı olmak üzere üç çeşit proteoglikan vardır. Proteoglikanların çoğu hücre dışı yerleşim gösterir (16). Fibrilogenesisin düzenlenmesi,



hücrelerin birbirini tanması, suyun bağlanması ve hücre permeabilitesinde önemli roller üstlenmişlerdir (16).

Keratan ve dermatan sülfat iskelet dokusunda oldukça yüksek düzeyde bulunur. Yüz ve iskelet deformiteleri yani disostosis multipleks ( kıkırdak ve kemikte şiddetli deformasyon) mukopolisakkaridozlar için tanıtıcı bulgulardır (48). Dejeneratif eklem hastalıkları, korneal bulanıklık ve kalp kapaklarının kalınlaşması gibi bozukluklar hastalığın genel özelliklerini oluşturur (3).

**Tablo 5:** Hayvanlardaki Mukopolisakkaridozların Sınıflandırılması

MUKOPOLİSAKKARİDOZ	EKSİK ENZİM VEYA ENZİMLER
(MPS)	
MPS I	$\alpha$ -iduronidaz
MPS II	iduronat sülfataz
MPS III	heparan-N-sülfataz ve $\alpha$ -N-glukosaminidaz
MPS IV	galaktoz ve 4-sülfataz
MPS VI	arilsülfataz
MPS VII	$\beta$ -glukoronidaz

Makroskobik olarak karaciğer ve dalak sert-şişkin bir yapıdadır. Beynin lateral ventriküllerinde genişleme ve meninkslerde opaklaşma görülür. Korneadaki bulanıklık progresif özellik taşır ve oldukça karakteristiktir (49).

Mukopolisakkaridozlar da atrioventrikuler kapak stroması mikzomatöz görünümde ve fibrositlerin sitoplazmasında, trakea ve bronş kıkırdak hücrelerinde, hepatosit ve kuppfer hücreleri, alveoler makrofaj, perifer sinir hücre sitoplazmalarında oval, içleri boş vakuoller bulunmaktadır (50). Bu bulgulara ek olarak purkinje hücreleri şişkin ve vakuollü olup sayılarındaki azalma dikkati çeker (51). Motor nöronlarda granüler eozinofilik birikim ve soluk siyah-mavi inklüzyon cisimleri görülebilir (52).

Mukopolisakkaridozlarda göz, direkt etkilenen organlar arasındadır. Histopatolojik incelemelerde korneal fibroblast, optik sinir, iris, sklera ve oküler kas hücrelerin sitoplazmalarında çeşitli boyutlarda vakuoller içermektedir (53).

## **E. NÖRONAL SEROİD LİPOFUSKİNOZ (NSL)**

Hayvan (özellikle köpek) (54) ve insanlarda çok yaygın olarak görülen nörodejeneratif otozomal resesif kalıtmı bir hastalıktır. Bu hastalığın patogenezi hala açıklık kazanmamıştır. Bir hipoteze göre hastalığın oluşumunda nöronlarda biriken protein etkilidir. Lizozomal depo hastalıkları arasında farklı bir grup olarak sınıflandırılır. Nöronlarda ve diğer birçok hücre tiplerindeki lizozomlarda seroid ve lipofuskin lipopigmenti ile aynı boyanma ve floresans özelliği gösteren ve hidrofobik özellik taşıyan proteinlerin birikmesiyle karakterizedir (2).

İki grup NSL tanımlanmıştır;

Birinci grup NSL’de lizozomların içine mitokondrial ATP sentezinin c subünit proteini birikir. Ayrıca az miktarda SAP A ve SAP D de birikim gösterir. Bu grupta elektron mikroskopik olarak lamellar yapının görülmesi oldukça karakteristiktir (2, 54, 57)

İkinci grup NSL’de ise ağırlıklı olarak biriken materyal, iki grup sfingolipid aktivatör proteini (SAP) SAP A ve SAP D’dir. Elektron mikroskopik olarak granular ozmofilik depolanma ile karakterizedir. Minyatür Schnauzer ırkı köpeklerde ve Swedish Landrace koyunlarında görülür (5).

Nöronal seroid lipofuskinozun mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da lizozomal palmitoyl protein thioesterase enziminin eksikliğinden kaynaklanır. İkinci grup NSL’de genellikle hayvanlarda ve insanların bebeklik döneminde görülür (54).

Beyinde atrofi görülür ve başta vagal sinir olmakla birlikte periferel sinirlerde genişleme vardır. Atrofik beyin hemisferleri incelendiğinde lateral ventriküllerde genişleme her zaman görülebilir. Atrofik beyinlerde, sarı ile kahverengi arasında renk değişimi görülür ancak her olguda belirgin değildir. Bazı durumlarda beyincik atrofisi de eşlik edebilir (55).

Nöronal seroid lipofuskinozda birçok organlarda birikimlere rastlanabilmesine karşın lezyonlar genellikle beyin korteksi ve retina nöronları ile purkinje hücrelerinde meydana gelir. Retinal atrofi perivasküler makrofaj infiltrasyonu, gliosis, retinal ganglion nöronlarında otofloresans lipopigment birikimi vardır (54, 56). Bunun yanında hepatosit, kardiomyosit ve renal tübül epitellerinde vakuoller görülür (57).

## **VI. ULTRASTRÜKTÜREL PATOLOJİ**

Elektron mikroskopi, LDH’nın tanısı için oldukça önemli bir metottür. Etkilenen hücrelerde çok sayıda genişlemiş sekonder lizozomların görülmesi tanıya önemli katkı sağlar. Epoksi-Resin emdirilmiş dokular elektron mikroskopik incelemeler için uygundur.

Sfingolipid biriken hastalarda hücrede biriken materyal konsantrik membranlı lamellar yapıya sahiptir. Bu konsantrik lamellar görünüm GM1 ve GM2 gangliosidoz için de karakteristiktir (19).

Alfa-mannosidozlu hastalarda hücrenin içinde biriken depo materyal yapraksal membran şeklinde ince fibriler yapıda veya boş görülür (1,2).

Glukoserebrosidoz ve galaktoserebrosidoz olgularında hücrenin içinde biriken depo materyal anormal kıvrımlı mikrotübüler yapı ile karakterizedir (1,2). Mukopolisakkaridoz için tanıtıcı elektron mikroskopik görünüm ise zebra cisimciğidir (4).

Mannosidoz ve fukosidozda doku takip işlemleri sırasında suda çözünebilir materyal gözden silinir ve büyük-ıçi boş membranlı yapılar olarak görülürler. Tip II glikojen depo hastalıklarında membranla çevrili sitozomların içinde glikojen partikülleri şekillenmektedir (19).

Nöronal seroid lipofuskinozda, elektron yoğun sitozomların eğri çizgilerden meydana gelen parmak izi şeklinde multilamellar materyalin bulunması karakteristiktir (58). Bu da ikinci grup NSL'de granüler ozmofilik depozit (GROD) proteinlerin biriktiğinin göstergesidir. Birinci grup NSL'de tipik görünüm, lamellar profillerin şekillenmesidir (54).

## **SONUÇ VE ÖNERİLER**

LDH, hem hayvan hem de insan sağlığında önemli bir yer tutar. Türkiye'de hayvanlarla alakalı olarak bu konuda yeterli bilgi birikimi bulunmamakla birlikte, özellikle ithalat izinlerinde genetik olarak taramanın faydalı olabileceği ve ulusal düzeyde mutant bireylerin taranmasının gerekliliği önem arz eder. Bu hastalıklarla ilgili ileri düzey çalışmaların yapılabilmesi için de multidisipliner çalışmaların zorunluluğu da açık bir şekilde görülür. Hayvan modellerinin, insanlardaki hastalıkların gerek tedavide gerekse de patogenezlerinin araştırılmasında önemli bir yer tuttuğu düşünülmektedir. Dolayısıyla LDH'da hayvan modelleme yöntemleri üzerinde çalışılması gerektiği de görülüyor. Bunun için de veteriner ve tıp hekimlerinin ortak bir paydada buluşup her bir hastalığı ayrı ayrı değerlendirmeleri hem hayvan hem de insan sağlığı için gelecek nesillere ışık tutacağı açıktır.

## **KAYNAKLAR**

- 1) Walkley SU. Cellular Pathology of Lysosomal Storage Disorders. Brain Pathology 1998; 8: 175-193.

- 2) Jolly RD, Walkley SU. Lysosomal Storage Diseases of Animals: An Essay in Comparative Pathology. *Veterinary Pathology* 1997; 34: 527-548.
- 3) Milli ÜH, Hazıroğlu R. Veteriner Patoloji I. Cilt II. Baskı, Özkan Matbaacılık LTD. ŞTİ Ankara ss 2000; 257-262
- 4) Nschmann WU, Armien A, Wallace R, Wictor M, Oglesbee M. Neuronal Storage Disease in a Group of Captive Humboldt Penguins (*Spheniscus humboldti*). *Veterinary Pathology* 2006; 43: 1029–1033.
- 5) Brian AS, Cummings JF, Lahunta A. Lysosomal Storage Disease *Veterinary Neuropathology*, USA p 1995; 214-236.
- 6) Lee RE. The Fine Structure Of The Cerebroside Occurring in Gaucher's Disease. *The Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1968; 61(2): 484-9
- 7) Futerman AH, Meer GV. The Cell Biology Of Lysosomal Storage Disorders. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2004; 5: 554– 565
- 8) Geel TM, Mclaughlin PM, Leij LF, Ruiters MH, Niezen-Koning KE. Pompe Disease: Current State Of Treatment Modalities And Animal Models. *Molecular Genetics and Metabolisma* 2007; 92: 299–307.
- 9) Engel AG. Acid Maltase Deficiency In Adults: Studies In Four Cases Of A Syndrome Which May Mimic Muscular Dystrophy Or Other Myopathies. *Brain* 1970; 93: 599–616
- 10) Crawley, Allison CJ, Bonning, Lynda E, Finnie JW, Hopwood et al.  $\alpha$ -Mannosidosis In The Guinea Pig: A New Animal Model for Lysosomal Storage Disorders. *Pediatric Research* 1999; 46(5): 50.
- 11) Walkley SU, Siegel DA, Wurzelmann S. Ectopic Dendritogenesis And Associated Synapse Formation In Swainsonine-Induced Neuronal Storage Disease. *Journal of Neuroscience* 1988; 8(2): 445-57.
- 12) Jolly RD. Mannosidosis And Its Control In Angus And Murray Grey Cattle. *New Zealand Veterinary Journal* 1978; 26: 194-198.
- 13) Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. *Meteksan yayınevi* s 2004; 82-95
- 14) Nikoletopoulou M, Papandreou E, Tavernarakis N. Autophagy In The Physiology And Pathology Of The Central Nervous System. *Cell Death and Differentiation* 2015; 22, 398–407

- 15) Schwake M, Schröder B, Saftig P. Lysosomal Membrane Proteins And Their Central Role In Physiology. *Traffic* 2013; (7): 739-48
- 16) Murray R, Mayes AP, Granner DK, Rodwellwv Harper's Biochemistry, Harper'in Biyokimyası Çeviren: MENTEŞ G, ERSÖZ B, Barış Kitabevi İstanbul s 1993; 292-298.
- 17) Nelson D, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry, Lehninger Biyokimyanın İlkeleri Çeviri: KILIÇ N, Palme Yay. Ankara s 2005; 363-388.
- 18) Erer H, Kıran MM, Çiftçi MK. Veteriner Genel Patoloji I. Baskı, Bahçivanlar Basım Sanayi A.Ş. Konya s 2000; 114–116.
- 19) Warren CD, Alroy J. Morphological, Biochemical And Molecular Biology Approaches For The Diagnosis Of Lysosomal Storage Diseases. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2000; 12: 483–496.
- 20) Martin RD, Rigat BA, Foureman P, Varadajan GS, Hwang M, Krum BK et al. Molecular Consequencesof The Pathogenic Mutation In Feline GM Gangliosidosis. *Molecular Genetics and Metabolisma* 2008; 94: 212-221.
- 21) Baker HJ, Lindsey JR, Mckhann GM, Farrell DF. Neuronal GM1 Gangliosidosis In A Siamese Cat with  $\beta$ -Galactosidase Deficiency. *Science* 1971; 174(4011): 838 – 839
- 22) Kolodny E, Frankel B, Torres P. Alroy J Raghavan S GM1-Gangliosidosis In An American Black Bear. *Molecular genetics and metabolism* 2007; 161: 68-72.
- 23) Muller G, Alldinger S, Moritz A, Zurbriggen A, Kirchhof N, Sewell A, Baumgartner W GM-gangliosidosis In Alaskan Huskies: Clinical and Pathologic Findings. *Veterinary Pathology* 2001; 38: 281–290
- 24) Barker CG, Blakemore WF, Dell A, Palmer AC, Tiller PR, Winchester BG. GM1 Gangliosidosis (Type 1) In A Cat. *Biochemical Journal* 1986; 235 (1): 151–158.
- 25) Ishikawa Y, LI SC, Wood PA, LI YT. Bio-Chemical Basis Of Type AB GM Gangliosidosis In A Japanese spaniel. *J Neurochem* (1987); 48(3): 860-4.
- 26) Fox J, Li YT, Dawson G, Alleman A, Johnsrude J, Schumacher J et al. Naturally Occurring GM Gangliosidosis In Two Muntjak Deer With Pathological And Biochemical Features Of Human Classical Tay-Sachs Disease (Type B GM gangliosidosis). *Acta Neuropathologica* 1999; 97(1): 57-62.
- 27) Yamato O, Matsuki N, Satoh H, Inaba M, Ono K, Yamasaki M et al. Sandhoff Disease In A Golden Retriever Dog. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2002; 25: 319–320

- 28) Cummings JF, Wood PA, Walkley SU, de Lahunta A, DeForest ME. GM2 Gangliosidosis In A Japanese Spaniel. *Acta Neuropathologica* 1985; 67(3-4): 247-53.
- 29) Zeng BJ, Torrens PA, Viner TC, Wang ZH, Raghavan SS, Alroy J et al. Spontaneous Appearance Of Tay–Sachs Disease In An Animal Model. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008; 95: 59–65.
- 30) Hartley WJ, Blakemore WF. Neurovisceral Storage and Dysmyelinogenesis in Neonatal Goats. *Acta Neuropathologica* 1973; 25: 325-333
- 31) Wenger DA, Victoria T, Rafi MA, Luzi P, Vanier MT, Vite C et al. Globoid cell Leukodystrophy in Cairn and West Highland White Terriers. *The Journal of Heredity* 1999; 90: 138–142.
- 32) Van DE, Water NS, Jolly RD, Farrow BR. Canine Gaucher Disease--The Enzymic Defect. *Australian Journal of Experimental Biology & Medical Science* 1979; 57(5): 551-4.
- 33) June DA, Wenger MS, Stanley TK, Snyder P, Kingston RS. Niemann-Pick Disease: A Genetic Model in Siamese Cats. *Science* 1980; 208: 27.
- 34) Saunders GK, Wenger AD. Sphingomyelinase Deficiency( Niemann-Pick Disease) In A Hereford Calf. *Veterinary Pathology* 2008; 45: 201-202
- 35) Bjurulf B, Spetalen S, Erichsen A, Wanier MT, Strom E, Stromme P et al. Disease Type C2 Presenting As Fatal Pulmonary Alveolar Lipoproteinosis: Morphological Findings In Lung And Nervous Tissue. *Medical Science Monitor* 2008; 14(8): 71-75.
- 36) Hocking JD, Jolly RD, Battr D. An Inherited Lysosomal Storage Disease Deficiency Of A-Mannosidase In Angus Cattle. *Biochemical Journal* 1972; 128: 69-78.
- 37) Stegelmeie B, Molyneux RJ, Elbein AD, James LF. The Lesions of Locoweed (*Astragalus Mollissimus*), Swainsonine, And Castanospermine In Rats. *Veterinary Pathology* 1995; 32: 289–298
- 38) Vandavelde M, Fankhauser R, Bichsel P, Wiesmann U, Herschkowitz N. Hereditary Neurovisceral Mannosidosis Associated With Alpha-Mannosidase Deficiency In A Family Of Persian Cats. *Acta Neuropathol* 1982; 58(1): 64-8.
- 39) Raghavan S, Stuer G, Riviere L, Alroy J, Kolodny EH. Characterization Of Alpha-Mannosidase In Feline Mannosidosis. *J Inherit Metab Dis.* 1988; 11(1): 3-16.
- 40) Bryan L, Schmutz S, Hodges SD, Snyder FF. *Biochem Biophys Res Commun.* Bovine Beta-Mannosidase Deficiency 1990; Dec 14; 173(2): 491-5.

- 41) Margaret ZJ and Abbitt B. Bovine  $\beta$ -Mannosidosis. *American Journal of Pathology* 1993; 142: 3.
- 42) Jolly RD, Thompson KG, Bayliss SL, Vidler BM, Orr MB, Healy PJ. Beta-Mannosidosis In A Salers Calf: A New Storage Disease Of Cattle. *New Zealand Veterinary Journal* 1990; 38(3): 102-5.
- 43) Skelly B, Sargan DR, Herrtage ME, Winchester BG. The Molecular Defect Underlying Canine Fucosidosis. *Journal of Medical Genetics* 1996; 33: 284–288
- 44) Brown ED, Thrall MA, Walkley SU, Wenger DA, Mitchell WT, Royals K et al. Feline Niemann-Pick Disease Type C. *American Journal of Pathology* 1994; 144: 6.
- 45) Hout HV, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Ploeg AT. Recombinant Human Alphasglucosidase From Rabbit Milk In Pompe Patients. *Lancet* 2000; 356: 397–398.
- 46) Wilkerson MJ, Lewis DC, Marks S, Prieur DJ. Clinical and Morphologic Features of Mucopolysaccharidosis Type II in a Dog: Naturally Occurring Model of Hunter Syndrome. *Veterinary Pathology* 1998; 35: 230-233.
- 47) Mark E.Haskins Animal models For Mucopolysaccharidosis Disorders And Their Clinical Relevance. *Acta Pædiatrica* 2001; 4803–5253
- 48) Frances MP, Lachmann RH. Treating Lysosomal Storage Disorders: Current Practice And Future Prospects. *Biophysica Acta* 2008; 159: 9-34.
- 49) Vogler C, Levy B, Galvin N, Sands MS, Birkenmeier EH, Sly WS et al. A Novel Model Of Murine Mucopolysaccharidosis Type VII Due To An Intracisternal A Particle Element Transposition Into The Beta-Glucuronidase Gene: Clinical And Pathologic Findings. *Pediatric Research* 2001; 49(3): 342-348.
- 50) Schultheiss PC, Gardner SA, Owens JM, Wenger DA, Thrall MA. Mucopolysaccharidosis VII In A Cat. *Veterinary Pathology* 2000; 37: 502–505.
- 51) Karageorgos L, Hill B, Bawden MJ, Hopwood JJ. Bovine Mucopolysaccharidosis Type IIIB. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2007; 30: 358–364.
- 52) Jolly RD, Johnstone AC, Norman EJ, Hopwood JJ, Walkley SU. Pathology of Mucopolysaccharidosis IIIA In Huntaway Dogs. *Veterinary Pathology* 2007; 44: 569–578.
- 53) Muenzer J. Overview of The Mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. (2011) 5:v4-12. doi: 10.1093/rheumatology/ker394.

- 54) Rossmeisl JH, Duncan R, Fox J, Erin S, Karen D. Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis In A Labrador Retriever. *Journal Of Veterinary Diagnostic Investigation* 2003; 15: 457–460.
- 55) Cesta MF, Mozzachio K, Little PB, Olby NJ, Sills RC, Brown TT. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in a Vietnamese Pot-bellied Pig (*Sus scrofa*). *Veterinary Pathology* 2006; 43: 556–560.
- 56) Hafner S, Flynn TE, Harmon BG, Hill JE. Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis In A Holstein Steer. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2005; 17: 194–197.
- 57) Cárceles-Trullols J, Kovács AD, Pearce DA. Cell biology of the NCL proteins: What They Do And Don't Do. *Biochimica et Biophysica Acta* (2015) 925-4439(15)00145-3 doi: 10.1016/j.bbadis.2015.04.027.
- 58) Bauder B, Thalhammer J, Nowotny N, Kolodziejek J, Herout N, Furst S et al. Equine Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Acta Neuropathologica* 2001; 101: 410–414.