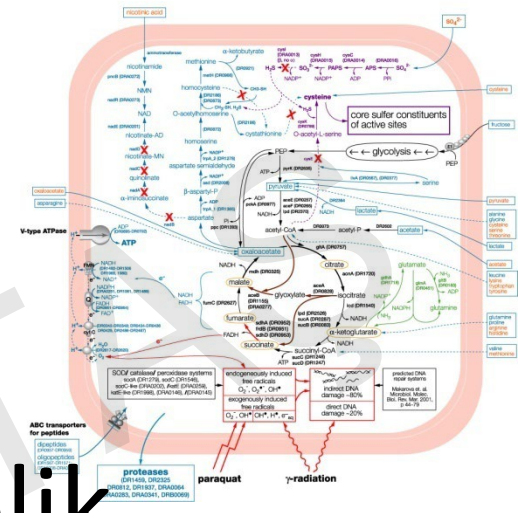




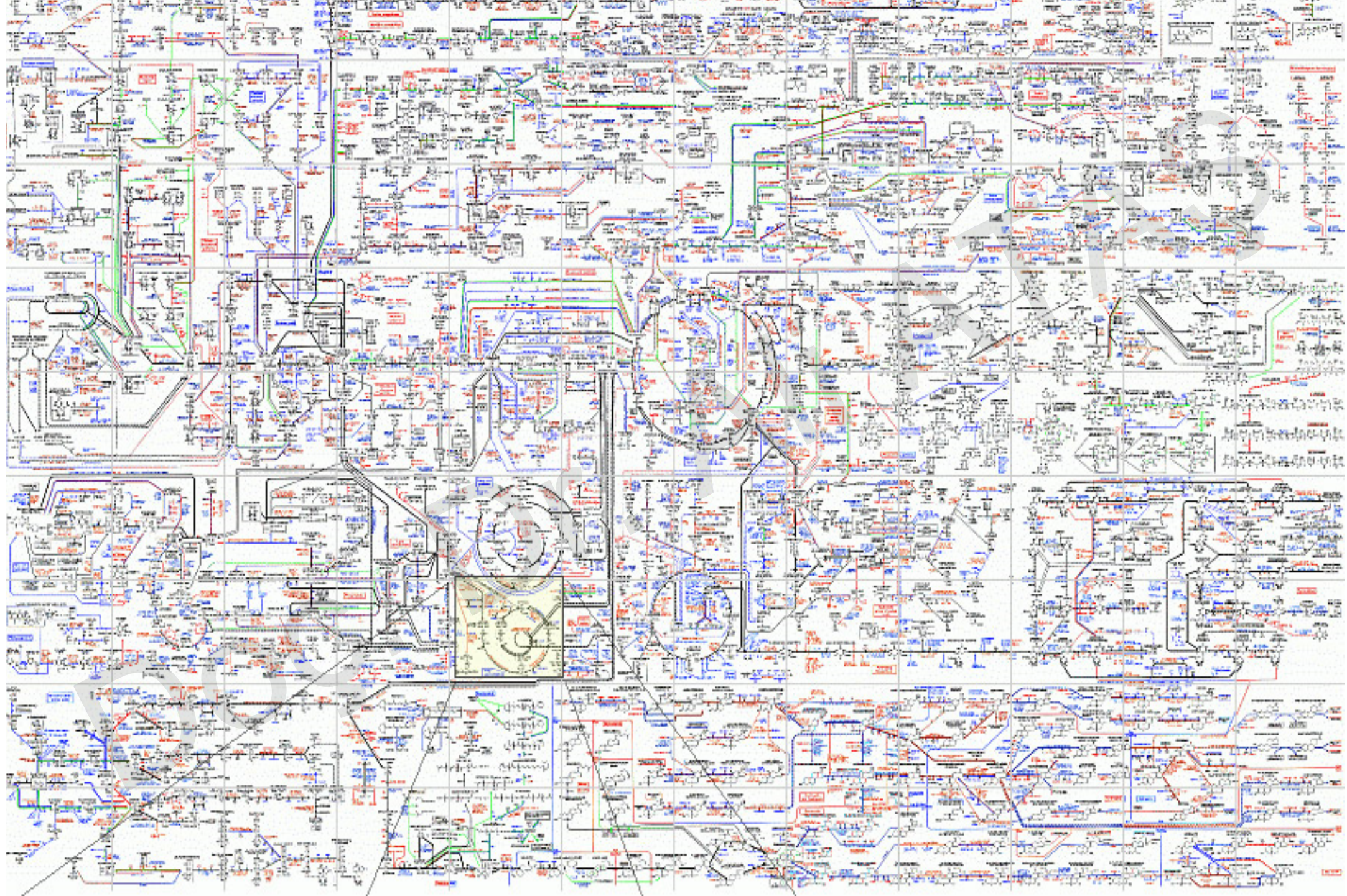
Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.

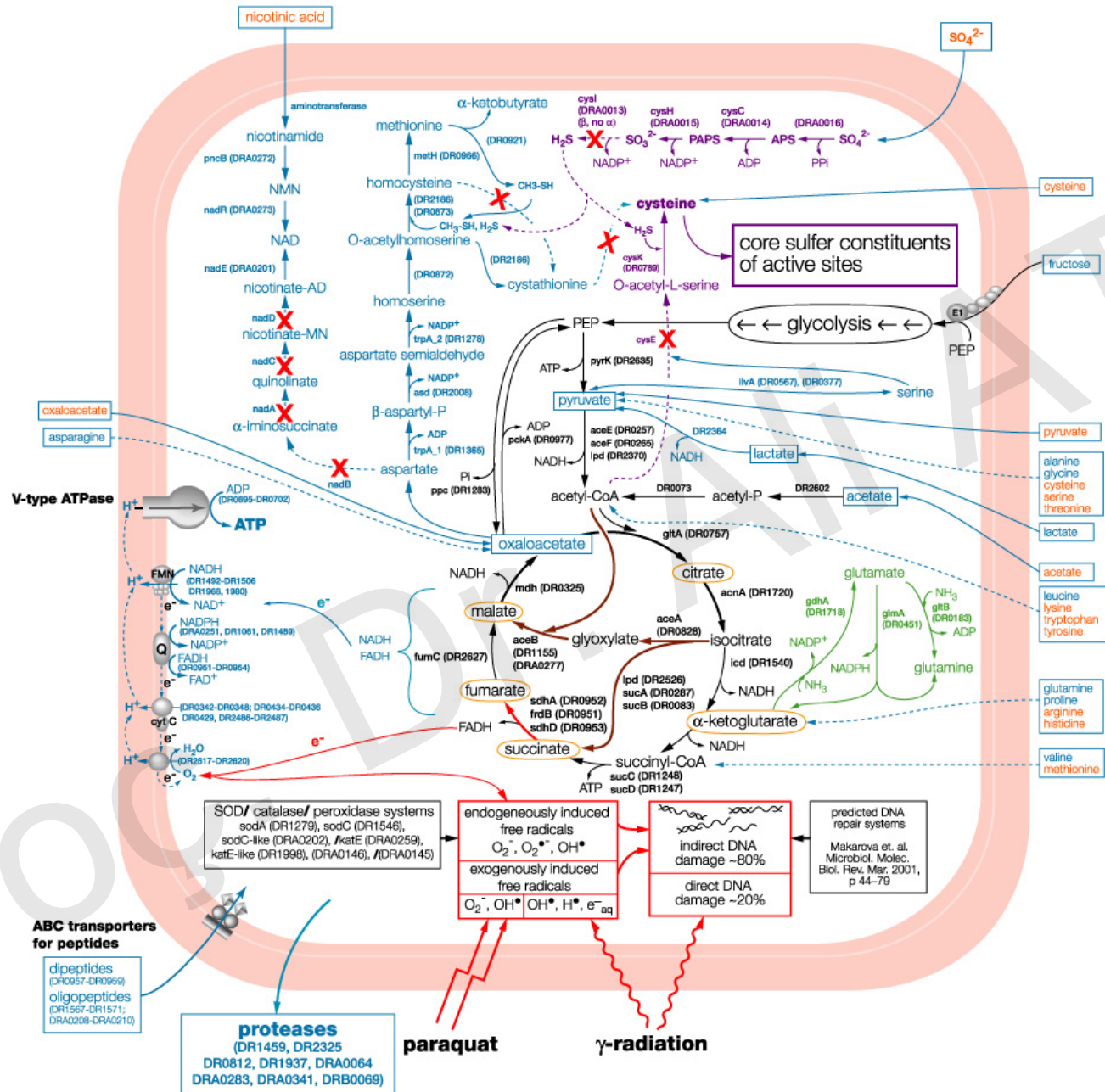


Doğumsal Kalıtsal Metabolik Hastalıklar

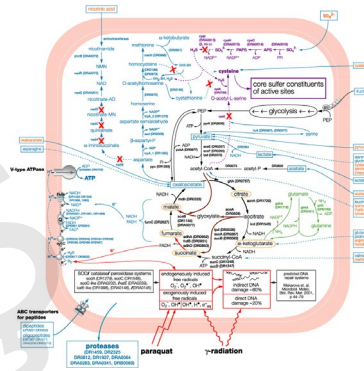
Doç. Dr. Ali ATAŞ

Doç. Dr. Ali ATAŞ





Doğumsal Metabolik Hastalıklar

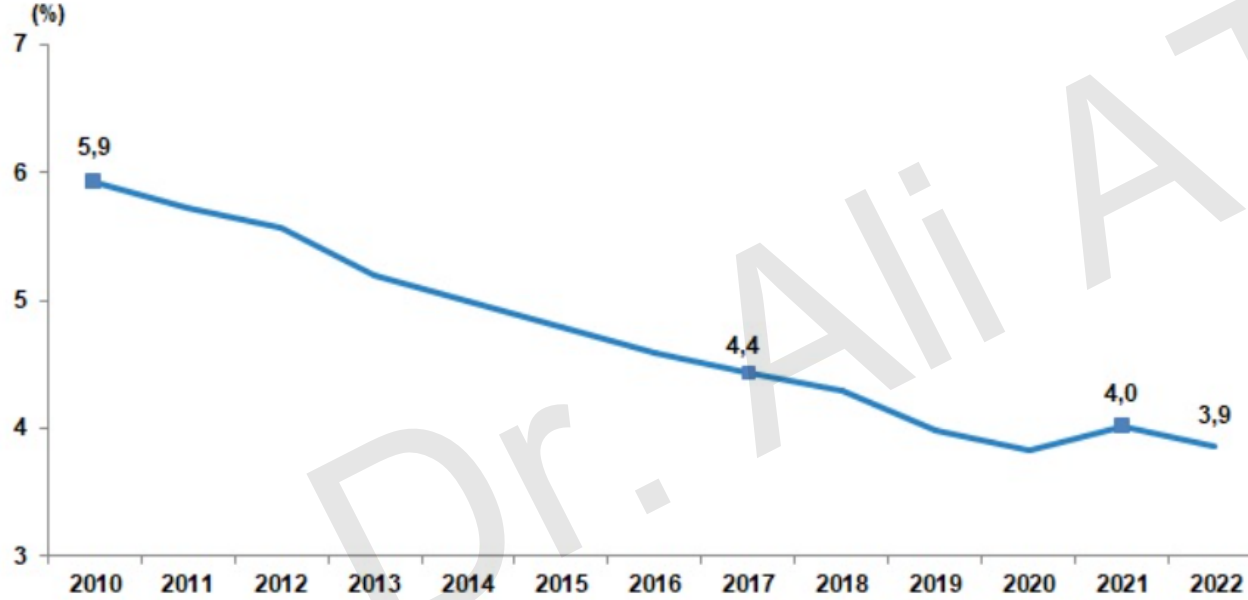


- Fenilketonüri, orta zincir acyl-CoA-dehidrogenaz (MCAD) eksikliği hariç çoğu metabolik hastalık nadirdir (<1/100.000)
- Birkaç istisna dışında genellikle OR geçiş gösterirler.
 - **Ornitin transkarbamilaz eksikliği** X linked
 - **Fabry hastalığı** X linked
 - **Hunter Hastalığı (MPS II)** sendromu X linked resessif
- Genelde 1:10 000 sıklıkla görülen fenil ketonüri ülkemizde 1:4500, genelde 1:60 000 sıklıkla görülen biotinidaz eksikliği ülkemizde 1:11 000 oranında görülmektedir.
- Ülkemizde **akraba evliliği** ve doğum oranının yüksek olması nedeniyle doğumsal metabolik hastalıklar sık görülmektedir.

Akraba evliliği oranı 2022 yılında %3,9 oldu

Evlenme istatistikleri sonuçlarına göre, 2010 yılında gerçekleşen resmi evlenmelerin %5,9'unun akraba evliliği olduğu ve bu oranin sonraki yıllarda sürekli düşüş göstererek 2017 yılında %4,4, 2022 yılında ise %3,9 olduğu görüldü.

Akraba evliliği oranı, 2010-2022



Kaynak: TÜİK, Evlenme İstatistikleri, 2010-2022

Akraba evliliği oranının en yüksek olduğu il %18,4 ile Şanlıurfa oldu

Akraba evliliği oranı illere göre incelendiğinde, 2022 yılında akraba evliliği oranının en yüksek olduğu ilin %18,4 ile Şanlıurfa olduğu görüldü. Bu ili, %13,7 ile Mardin ve %12,9 ile Muş izledi. Akraba evliliği oranının en düşük olduğu iller %0,7 ile Burdur, Edirne ve Bolu oldu. Bu illeri %0,8 ile Balıkesir, Düzce ve Karabük izledi.

Doğumsal Metabolik Hastalıklar

Aminoasidopatiler % 31,3

Organik asidüriler % 27

Hiperamonyemiler % 20,8

Hiperlaktikasidemi % 12

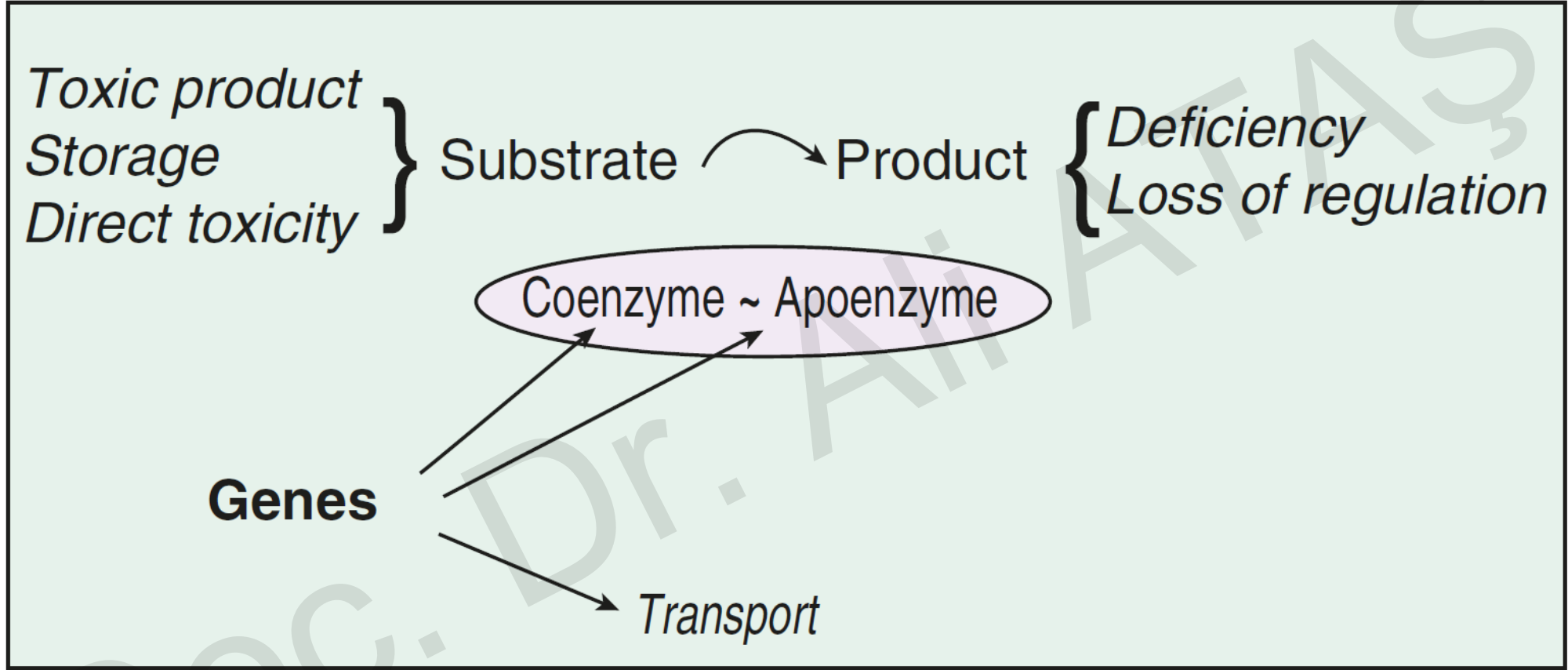
Glikojen depo hst. % 8,3

Yağ asit oksidasyon % 8,3

Peroksizomal hastalıklar. % 4,6

Vakaların birçoğuna
tanı
Konulamamaktadır.

Doğumsal Metabolik Hastalıklar



Bu mekanizmalardan **hangisinin** söz konusu olduğunu ve etkilerin **sistemik mi yoksa lokal dokuyla sınırlı mı olduğunu** anlamak, tanı, tedavi ve yönetime rasyonel bir yaklaşım sağlar.

Metabolik Hastalıklar

- Metabolik hastalıklar doğumsal olmakla birlikte klinik belirtilerin ortaya çıkma yaşı, metabolik bozukluğun derecesine göre farklı olur.
- Erişkin yaşa göre belirti vermeyen vakalar vardır.
- Metabolik hastalıklar akut epizotlarla seyredebilir.

Metabolik Hastalıkarda Öykü

- **Akrabalık** olması
- Kardeşlerde **benzer** özellikte hastalık
- **Sık** hastaneye yatış
- Enfeksiyon veya bazı besinlere karşı tahammülsüzlük
- Hafif geçirilmesi beklenen çocukluk hastalıklarında yada aşı sonrası irritabilite, konvulziyon, ataksi görülmesi
- Beslenme bozukluğu
- Gelişme geriliği, tartı alamama
- Makrosefali-mikrosefali

- **Tekrarlayan** asidoz
- Hipoglisemi
- Hiperamonyemi
- Akut ensefalopati
- İzah edilmemiş bebek ölümü
- Psikomotor gerilik
- Serebral hareket bozukluğu
- Mental retardasyon
- Kazanılmış becerilerin kaybı

Metabolik Hastalıklar

I. Metabolik yola ilişkin bozukluklar

- *İntoksikasyon tipi*
- *Enerji üretimi veya kullanımı ile ilgili bozukluklar*

II. İntraselüler metabolizma bozuklukları.

Metaboik yola ilişkin bozukluklar: İntoksikasyon tipi metabolik hastalıklar

Aminoasit metabolizma bozuklukları

- Fenilketonüri
- Akçağaç şurubu idrarı hastalığı (MSUD)
- Homosistinüri
- Tirozinemi

Organik asit metabolizma bozuklukları

- Metilmalonik asidemi
- Propionik asidemi
- İzovalerik asidemi

Üre döngüsü bozuklukları

Şeker intoleransı

- Galaktozemi
- Herediter fruktoz intoleransı

Klinik:

- Kusma
- Letarji
- Kc yetmezliğı
- Koma

Biyokimyasal:

- Asidoz
- Ketoz
- Hiperamonyemi
- Hipoglisemi

Enzim veya kofaktör eksikliğı sonucu metabolik yolun proksimalinde substrat ve metabolitlerin birikimine neden olur.

Metaboik yola ilişkin bozukluklar:

Enerji üretimi veya kullanımı ile ilgili bozukluklar

- Yağ asidi oksidasyon defektleri
- Mitokondrial solunum zincir hastalıkları
- Karbohidrat metabolizma bozuklukları

✓ Özellikle enerji kullanımı fazla olan dokular ile ilgili disfonksiyonlar dikkati çeker:

- Beyinle
- Kas
- Karaciğer,

- SSS disfonksiyonu:
 - İntellektüel yetersizlik
 - Ataksi
 - Konvulziyon
- Hipotoni/Miyopati/Kardiyo miyopati
- Hipoglisemi
- Kusma
- Renal tübüler asidoz

Depo hastalıkları

- Hücre içinde metabolize edilmeyen **makromoleküllerin birikimi** sonucu oluşan hastalıklardır.
- Bu hastalıklar sıklıkla subselüler organellerde (*lizozom, peroksizom gibi*) ortaya çıkar.

GM1 gangliositoz, Gaucher hastalığı, Mukopolisakkaridozlar, Sialidoz, Niemann pick hastalığı, ...

- ✓ Metabolik dengesizlik olmaksızın depolanma ile karakterizedir.
- ✓ Kalıcı ve ilerleyici özelliğe sahiptir.
- ✓ Bu tür metabolizma hastalıkları protein yüklenmesi ve infeksiyon gibi araya giren olaylardan etkilenmezler.
- ✓ Hastalığın gidişi besin alımından bağımsızdır.

Klinik bulgular

İntoksikasyon tipi metabolik bozukluklarda sorunsuz bir dönemi izleyerek bebeğin beklenmedik şekilde kliniğinin bozulması ve metabolik stres tablosunun gelişmesi karakteristik bir bulgudur.

Enerji eksikliği oluşturan metabolik hastalıklarda genellikle semptomsuz bir dönem yoktur.

- ✓ Jeneralize hipotoni
- ✓ Hipertrofik kardiyomiyopati
- ✓ Hızlı ilerleyen nörolojik kötüleşme
- ✓ Hipoglisemi
- ✓ Bazen görülen dismorfik görünüm ve malformasyonlar dikkati çeker.

Entoksikasyon tipinden farklı olarak nadiren letarji ve koma ilk belirtidir. Ancak laktik asidemi sık rastanan bir bulgudur.

Metabolik Hastalıklarda Klinik (Yenidoğan)

- Yenidoğan döneminde sıklıkla:
 - **Sepsis benzeri tablo,**
 - **Konvulziyon,**
 - **Ani infant ölümü ve**
 - **Nörolojik bozukluklara neden olur.**

- Letarji
- Hipotoni
- Zayıf beslenme
- Hipotermi
- İritabilite
- Konvulziyonu olan tüm yenidoğanlarda metabolik hastalık olasılığı düşünülmelidir.

Metabolik Hastalıklarda Klinik (Yenidoğan)

- Spesifik organlarda hasar şeklinde bulgu verebilir:
 - Kardiyomiyopati
 - Miyopati
 - KC disfonksiyonu
 - Konvulziyon
 - Katarakt

Tablo 11.1.6. İdrar kokusunda değişiklik yapan durumların değerlendirilmesi

<i>Koku</i>	<i>Bileşik</i>	<i>Hastalık</i>
Küf, fare idrarı	Fenilasetat	Klasik fenilketonüri
Karamela, baharat, akçaağaç şurubu	2-oksoizovalerik asit 2-oksoizokaproik asit 2-okso-3-metilvalerik asit	Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı
Terli ayak	İzovalerik asit	İzovalerik asidemi 3-hidroksi-3-metilglutarik asidemi
Kedi idrarı	3-hidroksiizovalerik asit	3-metilcrotonilglisinüri Mütipl karboksilaz eksikliği
Lahana	2-hidroksibütirik asit	Metiyonin malabsorbsiyonu Tirozinemi tip I
Acımış yağ	2-okso-4-metilbütirik asit	Tirozinemi tip I
Balık	Trimetilamin	Trimetilaminüri
Asitli	Metilmalonik asit	Metilmalonik asidemi
Kükürt	Hidrojen sülfid	Sistinüri

Tablo 11.1.5. İdrarda renk değişikliğinin yorumlanması

<i>Renk</i>	<i>Bileşik</i>	<i>Hastalık</i>
Mavi	İndikan	Mavi çocuk bezi sendromu
Mavi/kahverengi	Homogentisik asit	Alkaptonüri
Kahverengi	Methemoglobin	Miyoglobinüri
Kırmızı	Eritrosit	Hematüri
Kırmızı	Porfirinler	Porfiri
Kırmızı	Pirazolonlar	İlaçlar
Kırmızı	Fenolftalein	Kimyasallar
Açık kırmızı	Üratlar	Fizyolojik, hiperürikozüri
Kırmızı	Pancar	Beslenme kaynaklı

Tablo 11.1.7. İdrar FeCl₃ testi sonuçlarının yorumlanması

<i>Renk</i>	<i>Bileşik</i>	<i>Hastalık</i>
Mavi-yeşil	Fenilpirüvik asit İmidazolpirüvik asit Katekolaminler Ksantürenik asit	Klasik fenilketonüri Histidinemi Feokromositoma Ksantürenik asidüri (B ₆ eksikliği)
Geçici mavi-yeşil Yeşil-gri	Homogentisik asit Dallanmış zincirli	Alkaptonüri Akçağaç şurubu idrarı hastalığı
Yeşil Gri-siyah Koyu yeşil	Oksoasitler p-hidroksifenilpirüvik asit Melanin	Tirozinemi tip I ve II Melanoma Direkt bilirubinüri
Kiraz kırmızısı	Bilirubinler	Diyabetik ketoasidoz
Mor, kızıl-kahve	Asetoasetik asit	3-oksoiyolaz eksikliği
Mor	2-oksobütirik asit	Metiyonin malabsorpsiyonu
Mor, yeşil	Keton cisimler Salisilatlar Fenotiyazinler	3-oksoiyolaz eksikliği

Tablo 11.1.8. İdrarda indirgen madde varlığı

<i>Bileşik</i>	<i>Hastalık</i>
Galaktoz	Galaktozemiler Ağır karaciğer hastalıklarına sekonder olarak
Früktoz	Früktoz intoleransı Esansiyel früktozüri
4-hidroksifenilpirüvik asit	Tirozinemi Tip I ve II
Homogentisik asit	Alkaptonüri
Ksiloz	Pentozüri
Glükoz	Diabetes mellitus Fanconi sendromu
Oksalik asit	Hiperoksalüri
Ürik asit	Hiperürikozüri
Hippürik asit	Sodyum benzoat tedavisi
Salisilatlar	
Askorbik asit	

Tablo 11.1.9. İdrarda dinitrofenilhidrazin (DNPH) testi ve ketostik sonuçlarının değerlendirilmesi

<i>DNPH</i>	<i>Ketostik</i>	<i>Bileşik</i>	<i>Hastalık</i>
+	-	Fenilpirüvik asit	Klasik fenilketonüri
+	-	2-oksoizovalerik asit	Akçağaç şurubu idrarı hastalığı
+	-	2-oksoizokaproik asit	
+	-	2-okso-3-metilvalerik asit	
+	-	İmidazolpirüvik asit	
+	+	Aseton	Histidinemi
-	+	2-metilasetoasetik asit	3-oksoiyolaz eksikliği
-	+	Butanon	Propiyonik asidemi
+	-	4-hidroksifenilpirüvik asit	Metilmalonik asidemi
+	-	2-oksobütirik asit	Karaciğer hastalıkları, tirozinemiler
+	+	Pirüvat	Metiyonin malabsorpsiyonu
			Laktik asidoz

Yenidoğan Metabolik Hastalıklarında Değerlendirme

TABLE 51.7

Initial Diagnostic Evaluation for a Suspected Inborn Error of Metabolism*

BLOOD AND PLASMA

Arterial blood gas
Electrolytes—*anion gap*
Glucose
Ammonia
Liver enzymes
Complete blood count, differential,[†]
and platelet count
Lactate, pyruvate
Amino acids
Acylcarnitines
Carnitine

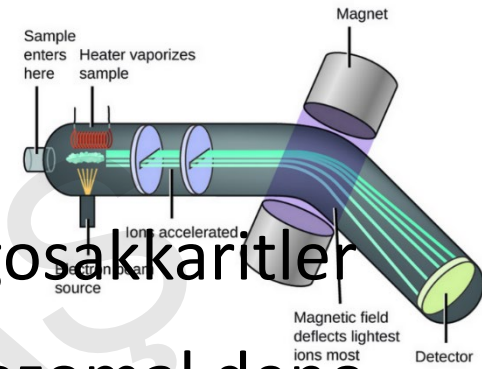
URINE

Glucose
pH
Ketones
Reducing substances
Organic acids
Acylglycines[‡]
Orotic acid[§]

İleri Tetkikler

- Aminoasitlerinin ölçümü (Plazma, idrar, BOS)
- Açilkarnitin profili (Plazma, idrar)
- **Organik asit analizi:** gas chromatography/Tandem mass spectrometry
- Çok uzun zincirli yağ asitleri
- Pürin, primidin bazları
- Biyoenerjik aminler

- Glikozaminoglikan, oligosakkaritler
- Enzimatik analizler (lizozomal depo hastalıkları)
- Proteomiks, Metabolomiks
 - NMR
 - Kütle spektrometre
- **Genetik analiz/Genetik danışma**



Metabolik hastalıklarda tanı:

KRİTİK ÖRNEK ALIMI

- Serum ve idrar **-20 santigrad derecede saklanarak** metabolik testler çalışılabilir.
- Enzim çalışması için biyopsi örneği saklanacak ise örnekler **-80 santigrad derecede** saklanmalıdır.
- Postmortem örnekler **maksimum 2 saat içinde** alınmalıdır.

Genel Acil Tedavi Yaklaşımı-1

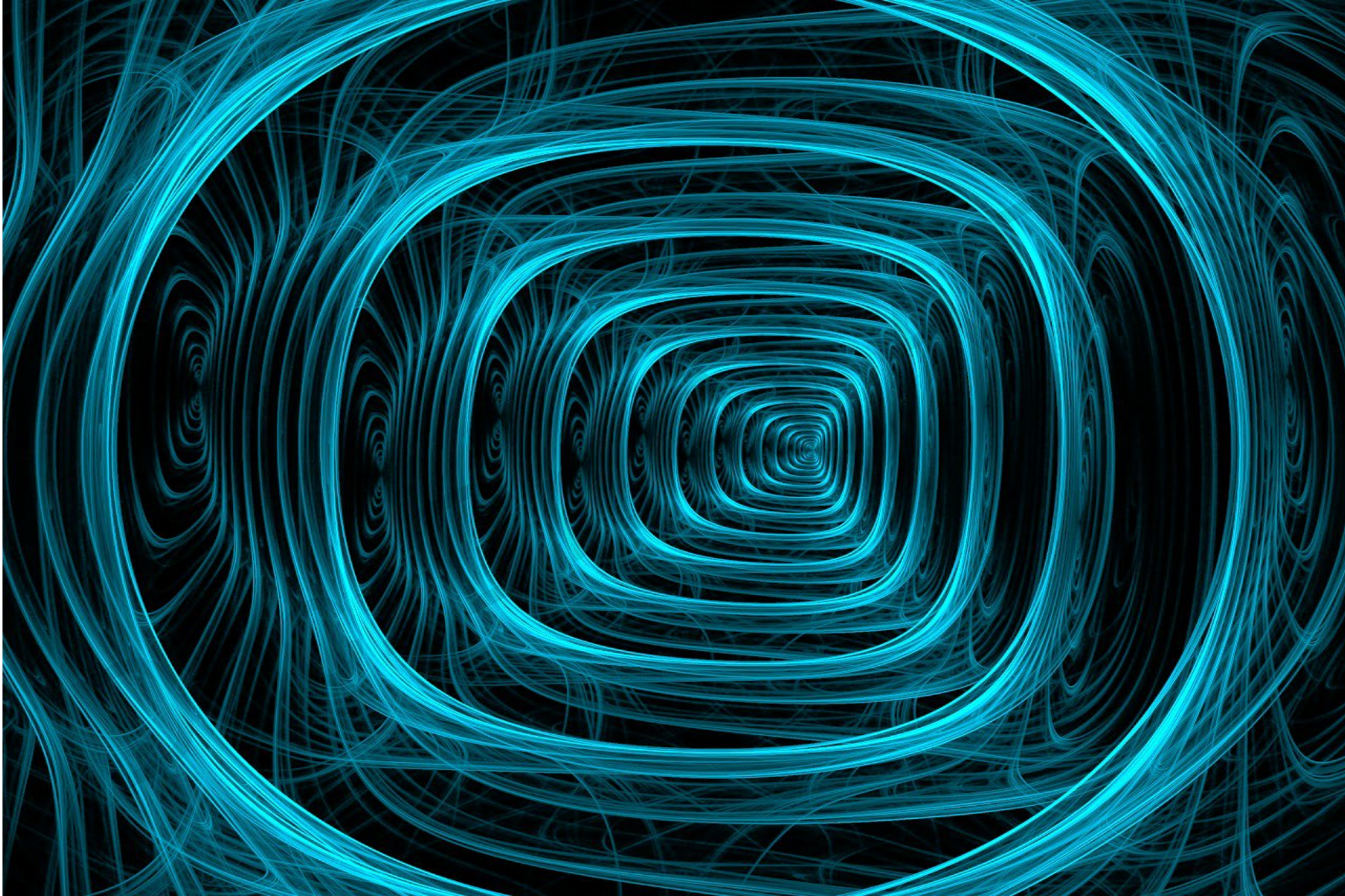
- Uygun sıvı desteği sağlanarak kayıplar yerine konulmalı,
- Elektrolit inbalansı düzeltilmeli
- Yeterli düzeyde glukoz desteği sağlanarak katabolik süreç engellenmeli
- Asidoz varlığında, alkalozu yol açmadan bikarbonat verilmelidir.

Genel Acil Tedavi Yaklaşımı-2

- **Toksik komponentler uzaklaştırılmaya çalışılır.**
 - Hemo diyaliz/periton diyalizi
 - **(Diyaliz** ile amonyak, propiyonik asit, izovalerik asit, metil malonik asit gibi küçük moleküller uzaklaştırılabilir.)
 - Diyaliz yapılamazsa **kan değişimi** yapılabilir (Yenidoğanda)
 - Toksik maddelerin idrarla atımları artırılmaya çalışılabilir:
 - Örnek: Na-benzoat, Na-fenil asetat üre siklus bozukluklarında amonyağın uzaklaştırılmasına katkı sağlayabilir.
 - **Karnitin**, birçok organik asit ile konjugatlar oluşturarak bunların atılmasını kolaylaştırır.

Genel Acil Tedavi Yaklaşımı-3

- Bazı kofaktörler verilerek ilgili defektif enzim aktivitesi artırılmaya çalışılır.
 - Pridoksin (Homosistinüride)
 - Tetrahidrobiyopterin (FKÜ'de)
- Eğer tanı konulmuş ise hasta stabil ise anabolizmayı muhafaza etmek ve hastayı katabolik duruma sokmamak için **uygun besin desteği** verilmelidir. Henüz tanı konulmamış ise yalnızca glukoz desteği (6-8 mg/kg/dakika)



EKLER

Doç. Dr. Ali ATAŞ

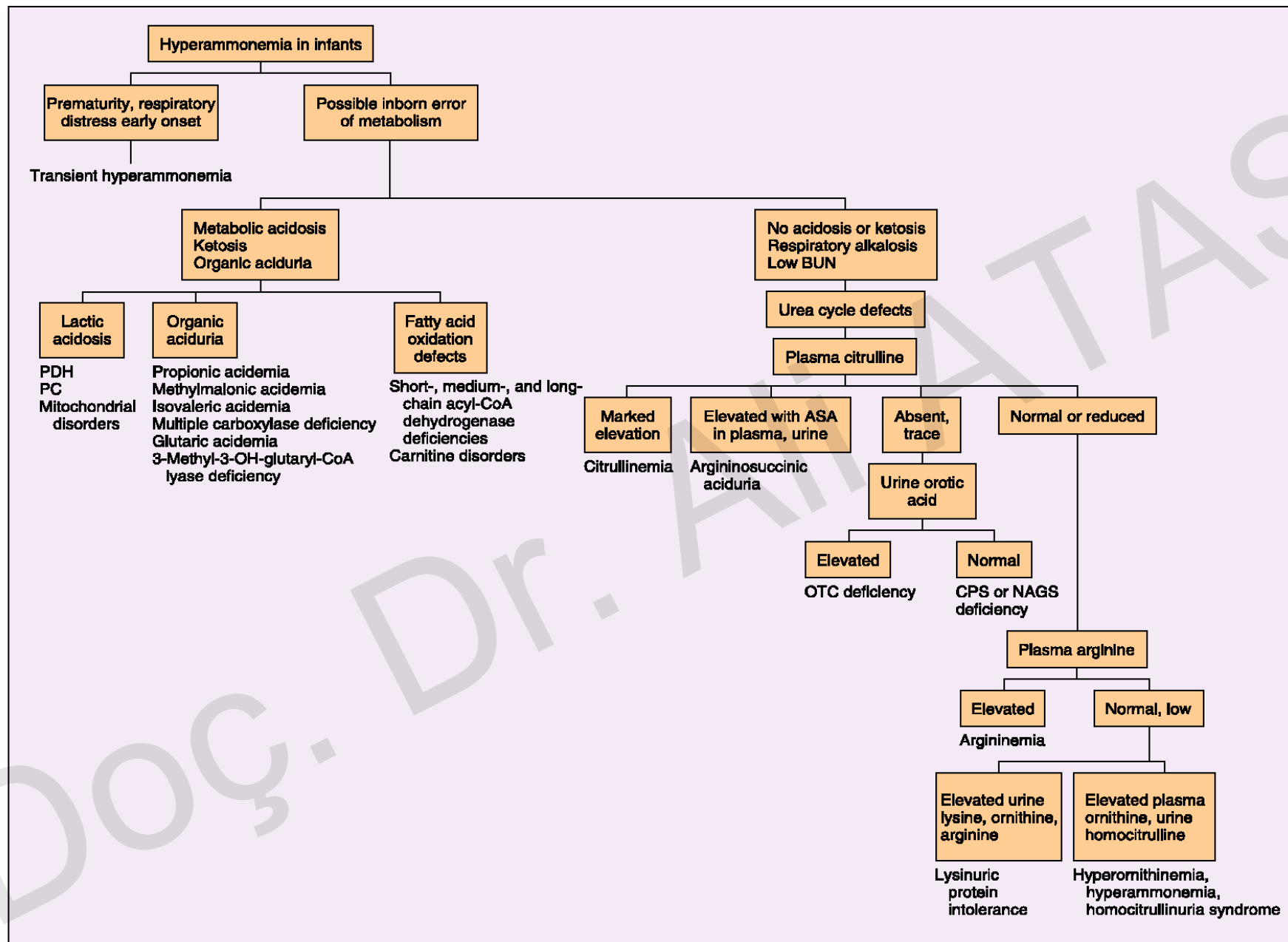


FIGURE 51.2 Algorithm for the approach to hyperammonemia infants. ASA, Argininosuccinic acid; BUN, blood urea nitrogen; CoA, coenzyme A; CPS, carbamylphosphate synthase; NAGS, N-acetylglutamate synthase; OTC, ornithine transcarbamylase; PC, pyruvate carboxylase deficiency; PDH, pyruvate dehydrogenase deficiency.