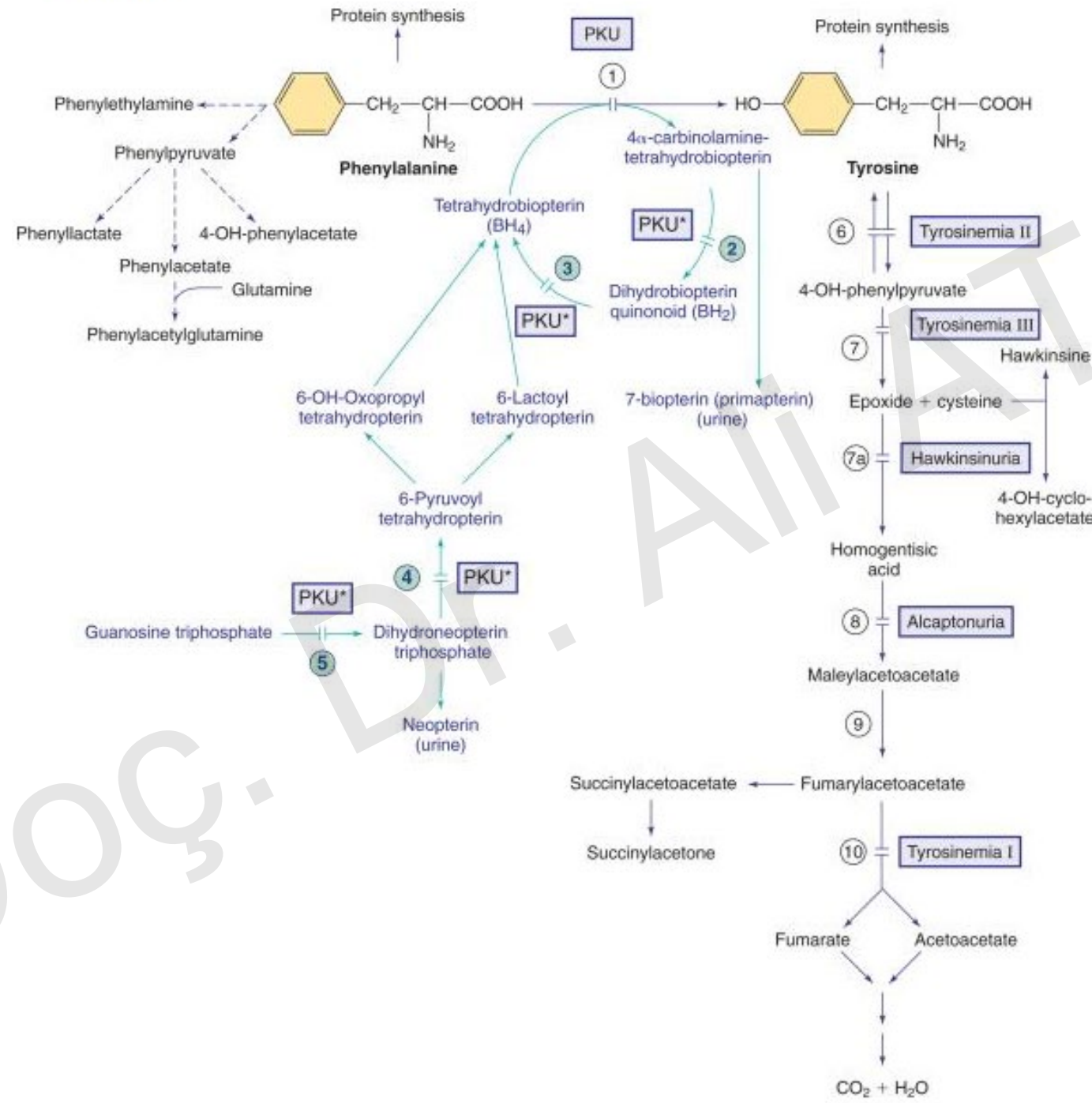
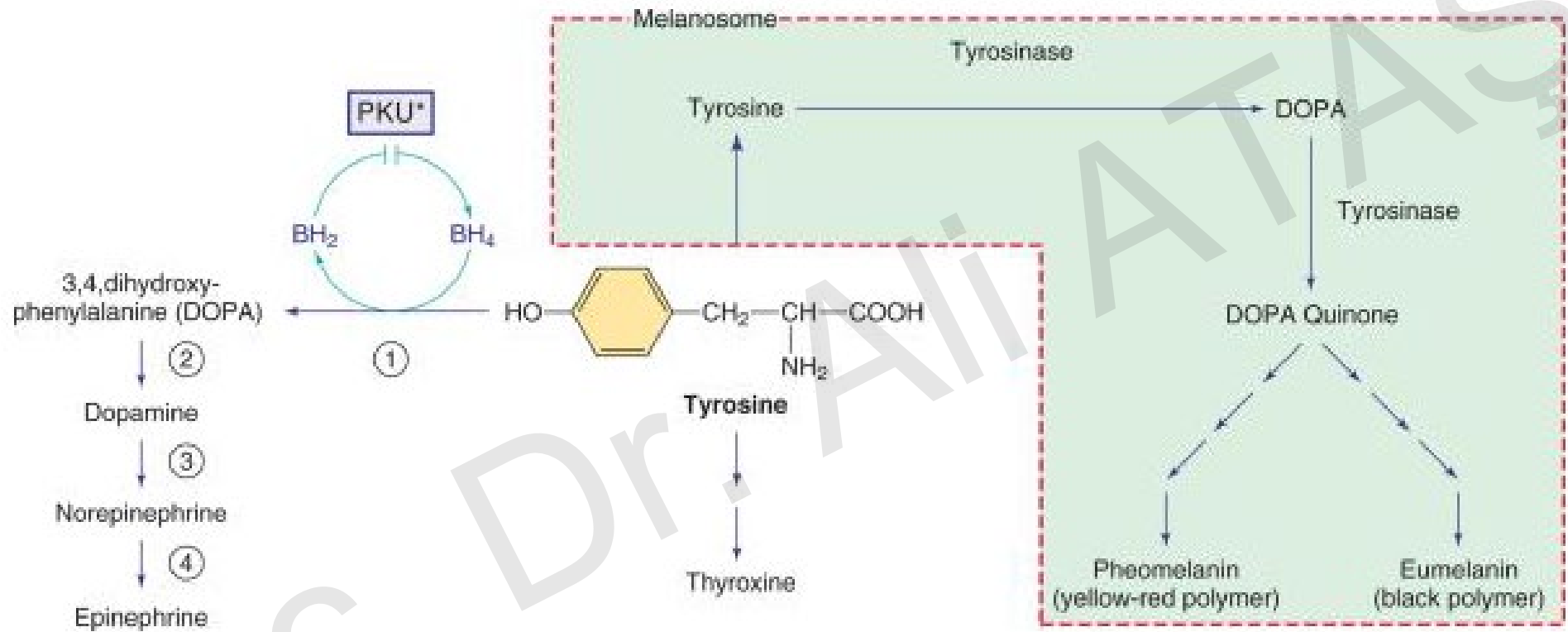


# Tirozin metabolizması bozuklukları

Doç. Dr. Ali ATAŞ



DOÇ. DR. AYLA AS



DOÇ. Dr. Ali ATAS

- Tirozinden:
  - Dopa/Dopamin
  - Norepinefrin
  - Epinefrin
  - Melanin
  - Tiroksin

oluşur.

DOĞ. Dr. Ali ATAŞ

# Tirozinemi tip 1

- FAH (Fumarilasetoasetat hidrolaz) eksikliği sonucu oluşur.
- 15q'daki ilgili delasyon sonucu oluşur.
- 
- İnsidansı 1/100.000-120.000'dir.

DOĞ. DR. Ali ATAŞ

# Tirozinemi tip 1

Tiroizin metabolitlerinin özellikle "süksinil aseton"un birikmesi sonucu Böbrek, Kc ve periferik sinirler etkilenir.

- Hepatik kriz,
  - Ateş,
  - Kusma,
  - Hemoraji,
  - Hepatomegali,
  - Sarılık,
  - Kc enzimlerinde artış,
  - Hipoglisemi
- sık görülür.

# Tirozinemi tip 1

- Yaş ilerledikçe **hepatoselüler kanser** gelişme riski vardır. Özellikle 2 yaşından önce.
- Vakaların %40'ında periferik nöropati vardır.
- Böbrekte fankoni benzeri sendrom gelişir.
- Normal anyon gapli metabolik asidoz,
- Hiperfosfatüri,
- Hipofosfatemi,
- Vitamin D rezistan rikets,
- Nefromegali,
- Nefrokalsinozis görülebilir.
- 
- Haşlanmış lahana (metionin metaboitlerinin artışına bağlı olarak) kokusu duyulur.

# Tirozinemi tip 1

- **Laboratuvar:**
- Kanda tirozin seviyesi artmış bulunur. Kan ve idrarda süksinil aseton düzeyleri bakılabilir. Süksinil kolin seviyesi bakılması daha diyagnostiktir.
- Prenatal diyagnoz amnion sıvısında süksinil kolin düzeyine bakılarak veya spesifik genetik analiz yapılarak konulabilir.
- 
- Semptomlar ne kadar erken görülürse, mortalite o kadar fazladır. Örneğin 2 aydan önce semptomları görülen hastalarda mortalite %60 kadardır.



# Tirozinemi tip 1

- **Tedavi:**
- Fenilalanin ve tirozinden fakir diyet
- Nitisinone
- KC transplantasyonu
- İzlemede hepatoselüler karsinom açısından izlenmelidir.

# Tirozinemi tip II.

(RICHNER-HANHART SYNDROME, OCULOCUTANEOUS TYROSINEMIA)

- 16q
- ***Tirozinaminotransferaz*** enzim eksikliği sonucu ortaya çıkan hastalıktır.
- 
- Palmar ve plantar hiperkeratoz
- Herpetiform korneal ülserler
- Mental retardasyon vardır.

# Tirozinemi tip II.

(RICHNER-HANHART SYNDROME, OCULOCUTANEOUS TYROSINEMIA)

- **Lab:**
  - Hipertirozinemi (20-50 mg/dl)
  - Tiroilüria
  - Sürpriz olarak 4-hidroksifenilprüvik asit ve metabolitlerinin düzeyi de artmıştır.
- **Tanı:**
  - Kc'de Tirozin aminotransferaz enzim eksikliği,
  - DNA analizi
- **Tedavi:**
  - Fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet.

# Tirozinemi tip III

- 12q24
- 4-HPPD (**4 hidroksifenil pruvik asit dioksijenaz**) enzim eksikliği sonucu oluşur.
- Gelişme geriliği,
- Konvulziyon,
- İntermitan ataksi,
- Kendine zarar verme görülür. KC ve böbrek fonksiyonları normaldir.

# Tirozinemi tip III.

- **Lab:**

- Tirozin seviyeleri artmış bulunur (3-6 mg/dl).
- 4 hidroksifenil prüvik asit ve metabolitleri artmış bulunur.
- 4 hidroksifenil prüvik asit dioksijenaz enzim aktivitesi düşük bulunur.

- 

- **Ted:**

- Fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet.
- C vit.

# Yenidođanın geçici tirozinemisi

- Yenidođan (1-2 hafta) geçici tirozinemisi olan hastaların çođunluđu prematüre ve yüksek protein ile beslenen bebeklerdir.
- Letarji
- Zayıf beslenme
- Azalmış motor aktivite görülebilir. Ancak çođu infant asemptomatiktir.

# Yenidođanın geçici tirozinemisi

- 4-HPPD (*4 hidroksifenil prüvik asit dioksijenaz*) enziminin geç maturasyonu suçlanır.
- Tirozin seviyeleri 60 mg/dl düzeyindedir. Fenilalanin düzeyleri de orta derecede artmış bulunur.
- 
- Hipertirozinemi düzeyleri spontan olarak genellikle 1 ay içinde düzelir.
- 
- **Tedavi:**
  - Protein alımı düzenlenmelidir (2 gr/kg/gün).
  - C vitamini (200-400 mg/24 saat) nerilir.
- Bu hastalarda uzun dönemde hafif intellektüel defisit rapor edilmiřtir.

# HAWKINSINURIA

- İlk tespit edilen aileye atfen bu isim verilmiştir.
- 4-HPPD (**4 hidroksifenil pruvik asit dioksijenaz**) enzim eksikliği vardır.
- - Ciddi metabolik asidoz
  - Ketoz
  - Gelişme geriliği
  - Orta derecede hepatomegali vardır.
- 
- Yüzme havuzu kokusu duyulur. Mental durum normaldir.



# HAWKINSINURIA

- **Tedavi:**
- Anne sütü
- Düşük fenilalanin ve tirozin diyeti
- C vitamini (1000 mg/gün) önerilir.
- 
- İlk bir yıldan sonra tedavi gerekmez.

# Alkaptonüri

- 3q
- Homojentisik asit oksidaz enzim eksikliği sonucu oluşur. İnsidansı 1/250.000 dir.
- 
- **Klinik:**
- Ochronosis (deri, kulak ve sklerada koyu lekelenmeler).
- Artritis görülür.
- Kalp hastalığı riski artmıştır.
- Valvulitis (mitral ve aort)
- Valv kalsifikasyonu
- Miyokard infarktüsü

# Alkaptonüri

- **Laboratuvar:**
- Homojentisik asit düzeyi artar. İdrarla atılımı da artmıştır.
- *İdrar bekletilince rengi koyulaşır.*
- 
- **Tedavi**
- Nitisinone homojentisik asidin üretimini azaltır.

# ALBİNİZM (Okulokutanöz albinizm)

Tirozin metabolizma bozukluğudur.

- Jeneralize hipopigmentasyon
  - Gözlerde strabismus
  - Fotofobi
  - Azalmış görme aktivitesi
  - Kırmızı refle
  - Stereoskopik görmek yoktur.
  - Körlük ve deri kanseri majör geç sekellerdir.
- Melanin koklea'da da bulunur. Albinolar ototoksik ajanlara daha duyarlıdır.

# ALBİNİZM (Okulokutanöz albinizm)

- Albinizmin 3 türü vardır.
- OCA1 (11q)
  - a:Tirozinaz negatif. Bronzlaşma, çil veya ben yoktur.
  - b:Tirozinaz pozitif: Zamanla bir miktar pigment olabilir. Çil ve ben görülebilir.
- OCA2: (15q). En yaygın görülen tiptir. Çil ve ben görülebilir. Ancak bronzlaşma olmaz.
- OCA3: Tirozinaz related protein ile ilgili gende mutasyonu vardır. Feomelanin pozitif. Eumelanin negatiftir.

# HERMANSKY PUDLAK SENDROMU

- 10q HPS1-7 genlerinde mutasyon vardır.
- Tirozinaz pozitif OCA vardır. Ayrıca platalet disfonksiyonu vardır. Ceroid benzeri madde birikimi sonucu:
- Restriktif akc hastalığı
- Kronik inflamatuvar barsak hastalığı
- Böbrek yetmezliği
- Kardiyomiyopati oluşur.

# CHEDIAK HIGASHI SENDROMU

- Parsiyel albinizm
- İnfeksiyonlara duyarlılık vardır.
- 
- Granülositlerde dev peroksidaza lizozomal granüller görülür.
- 
- Lenforetiküler malignensi gelişebilir. 1. kromozomda CHS1 gen mutasyonu vardır.

# WARDENBURG SENDROMU

- OD geçer.
- Göz iç kantusunun lateral yer yerleşimi vardır. Nazal köprü geniştir. Ayrıca heterokromi, sensörinöral sağırlık, saçlarda lokal albinizm vardır.

DOÇ. Dr. AHMET AŞ



# PIEBALDISM

- Saçlarda lokal depigmentasyon ve deride (yüz, göğüs ve ekstremiteler) beyaz maküller görülür.

Doç. Dr. Ali ATAS