



TÜRKİYE MİLLİ PEDİATRİ DERNEĞİ VE YANDAL DERNEKLERİ İŞBİRLİĞİ İLE

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARINDA
TANI VE TEDAVİ KILAVUZLARI
2024**



Türkiye Milli Pediatri Derneği
1958



ÇOCUK BESLENME VE METABOLİZMA DERNEĞİ KILAVUZU 2024

ÖNSÖZ

Degerli Meslektaşlarımız,

Türkiye Milli Pediatri Derneği, 2014 yılında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yandal Dernekleri ile iş birliği yapmış ve Derneğimizin geniş ve yaygın pediatrist ağına ulaşması amacıyla “*Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları*” oluşturulmuştur. Bu kılavuzlar halen çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında çalışan hekimlerin bilimsel açıdan yararlandığı kaynaklar olarak kullanılmaktadır.

Derneğimiz, ilgili Yandal Dernekleri ile işbirliğini devam ettirmiş ve sizlerin her an başvurabileceğiniz, bilimsel açıdan hepimizin ortak kaynağı olan bu kılavuzlar yeni bilgiler ışığında 2026 yılında güncellenmiştir. Güncellenen bu kılavuzlar Türkiye Milli Pediatri Derneği web sayfasında yer almaktadır. Bu girişimin oluşturulmasında derneğimiz çatısı altında çalışan arkadaşlarımıza, ilgili Yandal Dernek başkanlarımıza, Dernekler adına kılavuzların yazılmasında katkısı olan yazarlara ve emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Hekimlik sanatının en doğruyu bulmak, çağdaş bilgiye ulaşmayı başarmak ve bunu uygun şekilde uygulamak olduğunu hatırlayarak, kanıta ve deneyime dayalı olarak hazırlanan bu kılavuzların bu alanda çalışan hekimler için yol gösterici olacağı ile ilgili inancımızı paylaşıyoruz. Bu paylaşım sayesinde bu değerli bilgilerin daha fazla hekime ulaşmasını hedefliyoruz.

Türkiye Milli Pediatri Derneği Yönetim Kurulu adına

Dernek Başkanı

Prof. Dr. Ayhan Dağdemir



ÇOCUK BESLENME VE METABOLİZMA DERNEĞİ KILAVUZU (2024)

EDİTÖR

Prof. Dr. Nur Arslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

İÇİNDEKİLER

1. Metabolik hastalıklarda tedavi stratejileri

Prof. Dr. Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

2. Metabolik asidoza yaklaşım

Uzm. Dr. Tuğba Akbey Koçak, Doç. Dr. Şahin Erdöl

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

3. Hiperamonyemiye yaklaşım

Uzm. Dr. Merve Koç Yekedüz, Prof. Dr. Fatma Tuba Eminoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

4. Metabolik hastalıklara eşlik eden hipoglisemiler

Uzm. Dr. Tarık Yıldırım, Prof. Dr. Hasan Önal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, İstanbul

5. Kolestazla gelen hastaya metabolik hastalıklar açısından yaklaşım

Prof. Dr. Ertuğrul Kıyıkım

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

6. Otizm spektrum bozukluğunda kalıtsal metabolik hastalık taraması

Uzm. Dr. Kübra Çilesiz, Prof. Dr. İlyas Okur

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara

7. Fenilketonuri

Uzm. Dr. Emel Yılmaz Gümüş, Doç. Dr. Burcu Öztürk Hişmi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

8. Biotinidaz eksikliği

Uzm. Dr. Aliye Gülbahçe, Prof. Dr. Fatih Kardaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri

9. Yenidoğanda kalıtsal metabolik hastalık tarama programı

Uzm. Dr. Gülhan Karakaya Molla¹, Doç. Dr. Özlem Ünal Uzun¹, Doç. Dr. Mehmet Gündüz²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Çocuk Hastanesi, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi, Ankara

* Metin içerisinde geçen alıntı yapılmış resim, tablo ve şekiller ile ilgili izin durumu ve bilimsel içerikle ilgili sorumluluk konu yazarlarına aittir.

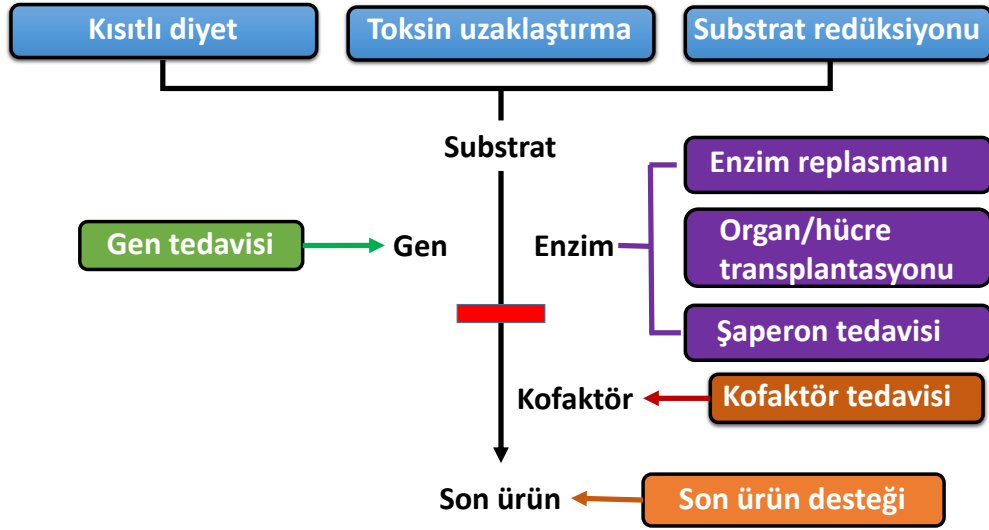
METABOLİK HASTALIKLARDA TEDAVİ STRATEJİLERİ

Prof. Dr. Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Ankara

I. Giriş

Kalıtsal metabolik hastalıklarda (KMH) tedavi yaklaşımı akut metabolik krizin yönetilmesi ve hastalığa yönelik spesifik tedavi yaklaşımını içerir (Şekil 1). Hastalığa spesifik tedavi yaklaşımlarına örnekler Tablo I'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Kalıtsal metabolizma hastalıklarında tedavi yaklaşımları

Tablo I. SSIEM sınıflamasına göre kalıtsal metabolik hastalıklar kategorilerinde spesifik tedavi örnekleri

SSIEM sınıflamasına göre KMH kategorisi	Bozukluk	Tedavi
Aminoasit ve protein metab. boz.	Üre döngüsü* bozuklukları	Özel diyet, arjinin
	Organik asidemiler (PA, MMA, IVA*)	Kofaktör desteği (PA'da biotin 10 mg/gün, MMA'da B12 vitamini 1 mg/hafta), karnitin ^b 100 mg/kg/gün, glisin ^b 150 mg/kg/gün (IVA'da)
	Aminoasit metabolizması bozuklukları (MSUD*, Fenilketonüri [#] , Homosistinüri [#])	Özel diyet, kofaktör desteği
	Serin sentez bozukluğu	Serin 500 mg/kg/gün
	Molibden kofaktör eksikliği (Tip I)	Siklik piranopterin monofosfat (cPMP) 80-160 mg/kg/gün
Karbonhidrat metab. boz.	Galaktozemi*	Galaktozsuz diyet
	Fruktoz-1,6-difosfataz eksikliği	Fruktoz içermeyen diyet ^o
	Glikojen depo hastalığı	Çiğ mısır nişastası ^o
	Hiperinsulinizm hiperamonemi sendromu	Diazoksit 15 mg/kg/gün
Yağ asidi ve keton cismi metab. boz.	Yağ asidi oksidasyon*/ transport bozuklukları	Özel diyet, karnitin 100 mg/kg/gün
	MADD eksikliği/ Glutarik asidüri tip II	Riboflavin 100 mg/gün
Enerji metab. boz.	Piruvat dehidrogenaz kompleks eksikliği	Tiamin 10-100 mg/gün, ketojenik diyet ^o
	CoQ10 eksikliği	Koenzim Q10 100-300 mg/gün
	Etilmalonik ensefalopati	N-asetil sistein ve metranidazol 7.5-20 mg/gün
	Kreatin eksikliği [@]	Kreatin 300 mg/kg/gün
	Karbonik anhidraz VA (CAVA) eksikliği [@]	Bikarbonat 2-4 mEq/kg/gün
Pürin, primidin ve nükleik asit metab. boz.	Üridine yanıtı ensefalopati [@] (primidin 5'nükleotidaz süperaktivitesi)	Üridin desteği 100-150 mg/kg/gün
Sterol katabolizması boz.	Safra asidi sentez bozuklukları	Kolik asit 8 mg/kg/gün
	Smith-Lemli-Opitz	Kolesterol 20-40 mg/kg/gün
Porfirin ve hem metab. boz.	Konjenital eritropoietik porfiri	Kök hücre transplantasyonu
Lipid ve lipoprotein metab. boz.	Sjögren-Larson sendromu	Düşük yağlı, orta zincirli yağ asitleri içeren diyet ve esansiyel yağ asitleri desteği
CDG	CDG IIb (MPI CDG)	Mannoz 1 gr/kg/gün
Lizozomal boz.	Gaucher hastalığı	Enzim replasman tedavisi ve kök hücre transplantasyonu
Peroksizomal boz.	Zellweger spektrumu [§] (Zellweger sendromu ve neonatal adrenolökodistrofi)	Destek tedavi ve yağda eriyen vitamin desteği
Nörotransmitter metab. boz.	Pterin bozuklukları, biyopterin eksikliği, tirozin hidroksilaz eksikliği	Pterin 1-3 mg/kg/gün, L-Dopa 1-2 mg/kg dozda başlayıp 10 mg/kg/gün dozlarına çıkılabilir
Vitamin ve kofaktör metab. boz.	Biotinidaz eksikliği*, holokarboksilaz sentetaz eksikliği*	Biotin 5-20 mg/gün, 100 mg/gün dozuna çıkılabilir
	Santral folat reseptör eksikliği, folinik asit yanıtı nöbetler	Folinik asit 5-15 mg/gün
	Kobalamin bozuklukları	Vitamin B12 (hidroksikobalamin), 1 mg/gün i.m. veya 10 mg/gün oral
	Pridoksin yanıtı epilepsi	Pridoksin 15-30 mg/kg/gün
	Pridoksin-5'-fosfat oksidaz (PNPO) eksikliği	Pridoksal fosfat 30-50 mg/kg/gün
	Riboflavin transport bozuklukları	Riboflavin 100 mg/gün
Metal metab. boz.	Menkes hastalığı, oksipital horn sendromu	Bakır histidin 100 µg/gün
Ksenobiyotik metab. boz.	Trimetilaminüri	Riboflavin 100 mg/gün

*Tarama ile bulunabilen aynı zamanda yenidoğan döneminde belirti veren hastalıklar

^bDetoksifiye edici ajanlar

[#]Yenidoğan döneminde belirti vermeden tarama ile bulunan hastalıklar

[§]Destek tedaviye karşın ilerleme gösteren hastalıklar

^oYenidoğan dönemi sonrası tedavi yaklaşımı

[@] Son yıllarda tanımlanan hastalıklar

IVA izovalerik asidemi; MMA metilmalonik asidemi; PA propiyonik asidemi; SSIEM Society for the Study of IEM; CDG konjenital glikozilasyon bozuklukları

II. Akut metabolik kriz tedavisi

Akut tablo ile başvuran KMH’de mortalite ve morbiditenin önlenmesi için akut tedavi önemlidir ve KMH’lerden şüphe edildiğinde vakit geçirmeksizin akut tedavi başlatılmalıdır. Kalıtsal metabolizma hastalıkları tedavisi; çocuk metabolizma hastalıkları uzmanı, deneyimli bir diyetisyen ve yoğun bakım uzmanından oluşan bir ekiple yürütülmelidir. Tanı için laboratuvar incelemeleri sürdürülürken hastaya destek tedavisi de verilmelidir (Tablo II ve III). Yenidoğan döneminde akut tabloyla başvuran KMH’lerin çoğu mekanik ventilatör tedavisi gerektirir. Elektrolit dengesizlikleri, dehidratasyon ve vücut sıcaklığındaki oynamalar kontrol altına alınmalıdır. Sepsis düşünülüyorsa, gerekli örnekler alındıktan sonra antibiyotik tedavisi verilmelidir. İlk klinik ve laboratuvar verileri dikkate alınarak uygun diyet tedavisi başlatılmalıdır.

Tablo II. Kalıtsal metabolizma hastalıklarında destek tedavisi

- Solunum ve dolaşım desteği
- Elektrolit denge bozukluğunun düzeltilmesi
- Rehidratasyon tedavisi ve hidrasyonun devamlılığının sağlanması
- Asidozun düzeltilmesi
- Eşlik eden enfeksiyonların kontrolü
- Beslenme desteği

Tablo III. Kalıtsal metabolizma hastalığı şüphesi olan bir hastada çeşitli yaklaşımların eş zamanlı olarak yürütülmesi

- Tanı için gerekli tüm örnekler toplanmalı
- Tedavi için plan yapılmalı
- Yakın klinik ve biyokimyasal izlem yapılmalı

Üre döngüsü bozuklukları ve organik asidemiler gibi bazı KMH’ler yenidoğan döneminde akut metabolik kriz ile ortaya çıkar. Akut metabolik krizin yönetilmesi büyük önem taşır.

1. Ağız yolu ile beslenme 24-48 saat süre ile durdurularak toksik metabolit oluşumunun azaltılması amaçlanır. Katabolizmanın durdurulması ve anabolik yöne çevrilmesi için;
 - a. Enerji alımı artırılır (normal enerji gereksiniminin %20 veya daha fazlası olacak şekilde). Yeterli enerji alımı için intravenöz glukoz ve lipidlerden ve KMH’lerde kullanılan özel diyet mamalarından yararlanılır. KMH şüphesi veya tanısı olan yenidoğanda başlıca protein ve lipid kaynağı olan ağızdan beslenme kesilmelidir.
 - b. Katabolik durumu düzeltebilmek için dekstroz dozu yükseltilerek (lipid eklenebilir) intravenöz yolla yüksek enerji alımı sağlanmalıdır. İntravenöz lipid verilmeden önce yağ asidi oksidasyon bozukluğu olasılığı dışlanmış olmalıdır.
2. Hipoglisemi için 0.5-1 gr/kg glukoz intravenöz yolla verilmeli, 5-7 gr/kg/dak dozunda devamı sağlanmalıdır. Kan glukoz düzeyleri izlenerek devamlı glukoz infüzyonu ile birlikte insülin (0.05-0.1 ünite/kg/saat) verilebilir.
3. Yeterli hidrasyon sağlanmalı, enfeksiyonlar kontrol altına alınmalıdır.

4. Ağız yolu ile beslenmenin kesildiği süre 24-48 saati geçmemelidir. Enteral yolla beslenme olabildiğince erken başlatılmalıdır. Bu süreden sonra düşünülen KMH'lere uygun özel diyet maması ile beslenmeye geçilebilir.
5. Toksik metabolitler vücuttan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmalıdır.
 - a. İdrarla atılabilen toksik metabolitler için intravenöz hidrasyon sağlandıktan sonra diüretik kullanılabilir (zorunlu diürez).
 - b. Toksik metabolitlerin uzaklaştırılması için yan yollardan da yararlanılabilir. Örneğin, karnitin organik asit metabolitlerini bağlayarak atılımlarını artırır. Ancak, uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında karnitin kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Glisin ensefalopatisi ve üre döngüsü bozukluklarında verilen sodyum benzoat glisini bağlayarak hippürik asit oluşturur ve idrarla atılır. Üre döngüsü bozukluklarında bir molekül sodyum benzoat (500 mg/kg/gün) ile bir mol azot, üre döngüsüne girmeden idrarla atılır. Fenilbütirat (600 mg/kg/gün) ise glutamat ile bağlanarak fenilasetilglutamin oluşturur ve iki mol azot üre döngüsüne girmeden vücuttan uzaklaştırılmış olur.
 - c. Ciddi hiperamonemi (kan amonyak düzeyi: >500 µg/dL), asidoz ve ensefalopati varlığında toksik metabolitlerin hızlı bir şekilde vücuttan uzaklaştırılması gerekir. Bu amaçla hemodiyaliz ve hemodiyafiltrasyon uygulanır. Periton diyalizi, hemodiyaliz kadar etkin değildir. Teknik olanakların bulunmadığı merkezlerde kan değişiminden de (exchange transfusion) yararlanılabilir.
6. N-asetilglutamat sentaz eksikliği ve dallı zincirli organik asidürlere ikincil hiperamonemide karbamilglutamat 50 mg/kg/gün dozunda ağız yolu ile kullanılır. Arjinaz eksikliği dışındaki üre döngüsü bozukluklarında arjinin 300 mg/kg/gün intravenöz yolla verilmektedir.
7. Asidoz tedavisi için sodyum bikarbonat kullanılır. Formül yardımı ile ne kadar sodyum bikarbonat verilmesi gerektiği hesaplanabilir. İdame 0.5-1 mEq/kg/gün dozu ile sağlanır. Tedavi sırasında hipernatremi, beyin ödemi ve kanamalar açısından dikkatli olunmalıdır.

$\text{Bikarbonat açığı (mEq/L)} = 0.5 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} \times [(\text{istenilen plazma bikarbonat düzeyi, mEq/L}) - (\text{hastada saptanan plazma bikarbonat düzeyi, mEq/L})]$

8. Vitamine yanıtı KMH'ler için farmakolojik dozlarda kofaktör vitaminler verilir. Bazı KMH'ler yüksek doz (mega, farmakolojik doz) kofaktör tedavisine yanıtıdır. KMH şüphesi olan hastalarda vitamin kokteyli kullanılır: Vitamin B12 (hidroksikobalamin) 1 mg/gün i.m., tiamin 50 mg/gün, biotin 10 mg/gün, riboflavin 50 mg/gün, folik asit 10 mg/gün ve karnitin 100 mg/kg/gün dozlarında oral yolla verilir.
9. KMH'si olan yenidoğanlarda bilinç durumu, elektrolit dengesi, kanamalar olup olmadığı (trombositopeni), enfeksiyon semptom ve bulguları (nötropenik ise) yakından izlenmelidir. İzlenmesi gerekli biyokimyasal parametreler arasında ise kan elektrolit, glukoz düzeyleri, kan gazları, tam kan sayımı ve idrar ketonu vardır.
10. Akut krizde olup KMH düşünülen bir hasta, acil olarak bir metabolizma merkezine yönlendirilmelidir. Transfer işlemleri sürerken metabolik hastalık tipinden bağımsız olarak bazı önlemler de alınmalıdır. Toksik metabolit birikimini önlemek için beslenme durdurulmalı ve katabolizmanın kontrolü için 5-10 gr/kg/saat hızında glukoz verilmelidir. Bu yaklaşımla serum laktat düzeyleri yükseliyorsa mitokondriyal bir hastalık olasılığı akla gelmeli ve glukoz infüzyon hızı düşürülmelidir (%10 konsantrasyonda dekstroz alıyorsa %5 konsantrasyon ile dekstroz infüzyonuna devam edilebilir).

- 11. Tıbbi tedavi:** Belirli hastalıklarda biriken toksik substratı azaltmak amacıyla ilaçlar kullanılabilir. Metilmalonik ve propiyonik asidemide bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanan tekli sayıda karbon içeren yağ asitlerinden gelen organik asitleri azaltmak amacıyla her ay yedi gün süreyle metranidazol kullanılabilir. Uzun zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluklarında alternatif substrat olarak anaplerotik bir molekül olan triheptanoinden yararlanılır. Nitisinon (NTBC) tirozin yıkım yolağında enzim bloğu yaratarak toksik substrat azalması sağlar.
- 12. Uzun süreli izlem:** Akut kriz kontrol altına alındıktan sonra uzun süreli tedavi planları yapılmaya başlanır. Esansiyel aminoasit eksikliği endojen doku yıkımı ve toksik metabolit oluşumunu arttırdığından proteinsiz beslenme 24-48 saatten fazla sürdürülmemelidir. Günlük protein gereksiniminin %25'i ile başlanır ve ilerleyen günlerde kademeli olarak artırılır. Özgül tanı konulduğunda ise içinde esansiyel aminoasitler olan ve hastanın metabolize edemediği aminoasit(ler) bulunmayan özel tıbbi mamalar kullanılır. Hastanın durumu stabilize olunca ölçülü miktarlarda anne sütü ve özel tıbbi mama içeren diyet rejimine geçilir. KMH'lerin çoğunda anne sütü ile beslenme kontrendike değildir, besleyici olarak üstünlüğü gözönünde bulundurulduğunda ölçülü miktarlarda anne sütü ile tedaviye devam edilebilir.

III. Hastalığa yönelik tedavi yaklaşımları

III.I. Substrat azaltma yaklaşımı

III.I.I. Diyetle kısıtlama

Enzim bloğu önündeki substratın birikimini azaltmak diyet uygulamaları ile başarılabilir. Toksik substratın diyetle alımı kısıtlanır veya tümüyle diyetten çıkarılır (Tablo IV). Üre döngüsü bozukluklarında protein alımı kısıtlanır. Galaktozemide laktoz ve galaktozun, hereditör fruktoz intoleransında fruktozun diyetle alımı durdurulur. Fenilketonüride ise fenilalanin esansiyel bir aminoasit olduğundan, protein alımının azaltılması ile birlikte diyetle fenilalanin alımını günlük minimum gereksinimi karşılayacak şekilde düzenlenir.

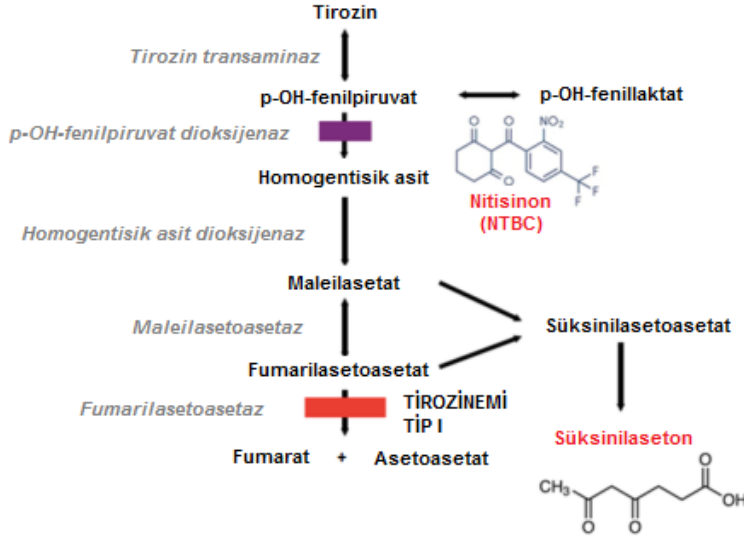
Tablo IV. Çeşitli kalıtsal metabolizma hastalıklarında diyet tedavisi

Hastalık	Diyet
Aminoasidopatiler	
Fenilketonüri	Fenilalanin kısıtlaması, tirozin desteği
MSUD (Akçağaç şurubu kokulu idrar hastalığı)	Lösin, izölösin ve valin kısıtlaması
Homosistinüri	Metiyonin kısıtlaması
Üre döngüsü bozuklukları	
Arjinosüksinik asit sentetaz eksikliği	Sitrüllin kısıtlaması, arjinin desteği
Arjinosüksinik asit liyaz eksikliği	Sitrüllin kısıtlaması, arjinin desteği
Arjinaz eksikliği	Arjinin kısıtlaması
Organik asidemiler	
Metilmalonik ve propiyonik asidemi	İzölösin, valin, metiyonin, treonin kısıtlaması
Karbohidrat metabolizması bozuklukları	
Klasik galaktozemi	Laktozsuz
Hereditör fruktoz intoleransı	Fruktozsuz
Glikojen depo hastalığı tip 1a	Laktoz ve fruktoz kısıtlaması

III.I.II. Substrat inhibisyonu

Bazı KMH'lerde çalışmayan yolakta istemli olarak bloktan önceki basamakların birinde yeni bir blok yaratılarak toksik substrat birikimi önlenmeye çalışılır. Bu yaklaşıma substrat inhibisyon/azaltma tedavisi adı verilir. Örneğin, tirozinemi tip 1'de fumarilasetoasetat hidrolaz

eksikliği nedeni ile süksinilaseton birikir, karaciğer ve böbreklere toksik etki gösterir. Tedavide NTBC [2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione] kullanılarak yolakta primer bloğun daha üst kısımlarında 4-hidroksi-fenilpiruvat dioksijenaz kademesinde blok yaratılır ve süksinil aseton birikimi önlenir (Şekil 2).



Şekil 2. Tirozinemi tip I’de süksinilaseton oluşumunu azaltmaya yönelik nitisinon kullanımı

Üre döngüsü bozukluklarında toksik substratları bağlayıp, toksisitesini azaltan ve eliminasyonunu sağlayan yaklaşım, sodyum benzoat ve sodyum fenilbütirat kullanımıdır. Lizozomal depo hastalıklarında substratın endojen sentezini inhibe etme (substrat azaltma tedavisi) tedavileri uygulanır. Gaucher ve Niemann Pick hastalığında bir iminoşeker olan miglustat kullanılarak glikosfingolipid sentezinde anahtar enzim olan glukozilseramid sentaz inhibe edilir. Niemann Pick tip C hastalığında da miglustat kullanılarak gangliozid sentezi inhibe edilir. Benzer şekilde akut intermitan porfiride delta-aminolevulinat sentetaz 1 messenger RNA’sının RNA interferansı sağlayan tedavi verilmesi ile hem prekürsörlerinin birikimini önlenir.

III.II. Sentezlenemeyen ürünün yerine konulması

Otozomal dominant genetik geçişli GTP (guanozin trifosfat) siklohidrolaz eksikliğinde L-dopa desteği verilerek son ürün yerine konulmuş olur. Bu şekilde tedavi edilen hastalıklar Tablo V’te verilmiştir.

Tablo V. Sentezlenemeyen son ürün verilerek tedavi edilen kalıtsal metabolizma hastalıkları

Hastalık(lar)	Verilen son ürün
ASS, ASL, OTC, CPS eksiklikleri	Arjinin
CPS, OTC eksiklikleri, lizinürik protein intoleransı	L-sitrülin
İzoverik asidemi, HMG-CoA liyaz eksikliği, 3-metilkrotonil glisinüri	Glisin
Primer ve sekonder karnitin eksiklikleri	L-karnitin
Remetilasyon bozuklukları	Metiyonin
Glikojen depo hastalığı	Glukoz
5-PGDH eksikliği, PSAT eksikliği, PSPH eksikliği	L-serin

ASS: Arjininosüksinat sentetaz; ASL: arjininosüksinat liyaz; OTC: ornitin transkarbamilaz; CPS: karbamoil sentetaz; HMG: hidroksimetil glutaril; PGDH: fosfoglisarat dehidrogenaz; PSAT: fosfoserin aminotransferaz; PSPH: fosfoserin fosfataz

III.III. Rezidüel enzim aktivitesinin artırılması

III.III.I. Kofaktör tedavisi

Kofaktörün kendi metabolizmasındaki bozukluk bazı KMH'lere neden olabilir. Bu durumda eksik olan kofaktör verilerek hasta tedavi edilir. Örnekleri arasında biotinidaz eksikliği ve multipl karboksilaz eksikliğinde biotin; kobalamin bozukluklarında hidrosikobalamin; tiamin yanıtı MSUD'de tiamin verilmesi sayılabilir (Tablo I).

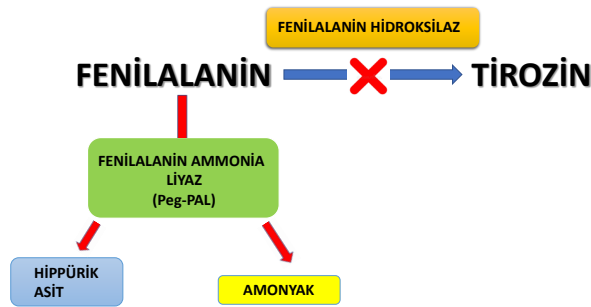
III.III.II. Şaperon tedavisi

Bazı KMH'lerde enzim aktivitesi eksikliğinin nedeni, bu enzimin hatalı katlanmış olmasıdır. Hatalı katlanmış olan enzim endoplazmik retikulumda hızla yıkılır. Farmakolojik şaperonlar genellikle küçük imino şekerlerdir, hatalı katlanmış enzimin katlanmasını düzelterek yıkımını önler. Bir grup fenilketonürlü hastada fenilalanin hidrosilazın kofaktörü olan tetrahidro-biyopterin (BH4) kullanımı fenilalanin hidrosilaz enziminin üç boyutlu yapısında düzelme sağlar ve fenilalanin düzeylerini düşürür. Hastaların doğal protein toleransı artar veya hastalar serbest diyet alabilecek durumu gelir.

III.IV. Eksik olan enzimin yerine konulması (ERT)

Mukopolisakkaridoz tip I, II, IV, VI, Gaucher hastalığı, Fabry hastalığı ve Pompe hastalığında uygulanmaktadır. Enzim, intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Enzimler, kan-beyin engelini geçemediğinden santral sistemi belirtileri üzerinde etkili olamamaktadır. Bu nedenle, enzimlerin intratekal yolla verilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

Fenilketonürde eksik olan enzim fenilalanin hidrosilaz yerine fenilalanini metabolize etmek üzere başka bir enzim fenilalanin ammonia liyaz kullanılmaktadır (Peg-PAL). Bu yaklaşıma enzim substitüsyon tedavisi adı verilmektedir. Bu enzimin intramusküler uygulaması ile fenilalanin tirozine değil; transsinnamik asit ve amonyağa dönüştürülür, hippürik asit şeklinde idrarla atılır (Şekil 3).



Şekil 3. Fenilalanin hidrosilaz eksikliğinde fenilalanin ammonia liyaz (Peg-PAL) ile enzim substitüsyon tedavisi

III.V. Hücre/organ transplantasyonu

Transplantasyon uygulamaları, bazı KMH'lerde eksik olan enzimi yerine koymak amacıyla kullanılır. Tip I mukopolisakkaridoz ve metakromatik lökodistrofide kemik iliği nakli uygulanır. Kemik iliği nakli ile santral sinir sistemi üzerinde de etkili olunur. Tirozinemi tip I, metilmalonik ve propiyonik asidemide, üre döngüsü bozukluklarında ve bazı glikojen depo hastalıklarında karaciğer nakilleri yapılmaktadır. Üre döngüsü bozuklukları ve fenilketonürde hepatosit infüzyonları ile tedavi çalışmaları devam etmektedir.

III.VI. Gen tedavisi

Son yıllarda bazı genetik hastalıklarda gen tedavileri onay almıştır. Gen tedavisi, “gene editing”, hücre transplantasyonu ve hücre programlanması gelecekte uygulanabilecek ve umut veren tedavi yaklaşımlarıdır.

Kaynaklar

1. Balakrishnan U. Inborn errors of metabolism-approach to diagnosis and management in neonates. Indian J Pediatr 2021;88:679-689.
2. Fukao T, Nakamura K. Advances in inborn errors of metabolism. J Hum Genet 2019;64:65. doi: 10.1038/s10038-018-0535-7.
3. Guilder LL, Kronick JB. Organic acidemias. Pediatr Rev 2022;43:123-134.
4. Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 1: overview. Pediatr Rev 2009;30:131-137.
5. Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 2: specific disorders. Pediatr Rev 2009;30:e22-28. doi: 10.1542/pir.30-4-e22.
6. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn errors of metabolism overview: pathophysiology, manifestations, evaluation, and management. Pediatr Clin North Am 2018;65:179-208.
7. Vernon HJ. Inborn errors of metabolism: advances in diagnosis and therapy. JAMA Pediatr 2015; 69:778-782.

METABOLİK ASİDOZA YAKLAŞIM

Doç. Dr. Şahin Erdöl, Uzm. Dr. Tuğba Akbey Koçak

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

I. Tanım ve sınıflama

Metabolik asidoz, pediatrik yaş grubunda çok yaygın görülen ve acil tedavi edilmesi gereken durumlardandır. Vücutta asit-baz dengesinin korunmasında; akciğerler, böbrekler ve karmaşık bir tampon sistemi rol oynar. Optimal organ işlevleri için arteriyel kanın normal pH'sı (7.35-7.45) korunmalıdır. 7.35'ten düşük arteriyel pH değerleri *asidemi* olarak adlandırılırken, 7.45'in üzerindeki değerler *alkalemi* olarak kabul edilir. Kan pH'sını 7.35'in altına düşüren bir bozukluk *asidoz*, 7.45'in üzerine çıkaran ise *alkaloz* olarak adlandırılır. Sistemik pH'yı düzenleyen metabolik ve solunum bileşenleri Henderson-Hasselbalch denklemi ile tanımlanır:

$$\text{pH}=6.1+\log\left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{(0.03\times\text{pCO}_2)}\right)$$

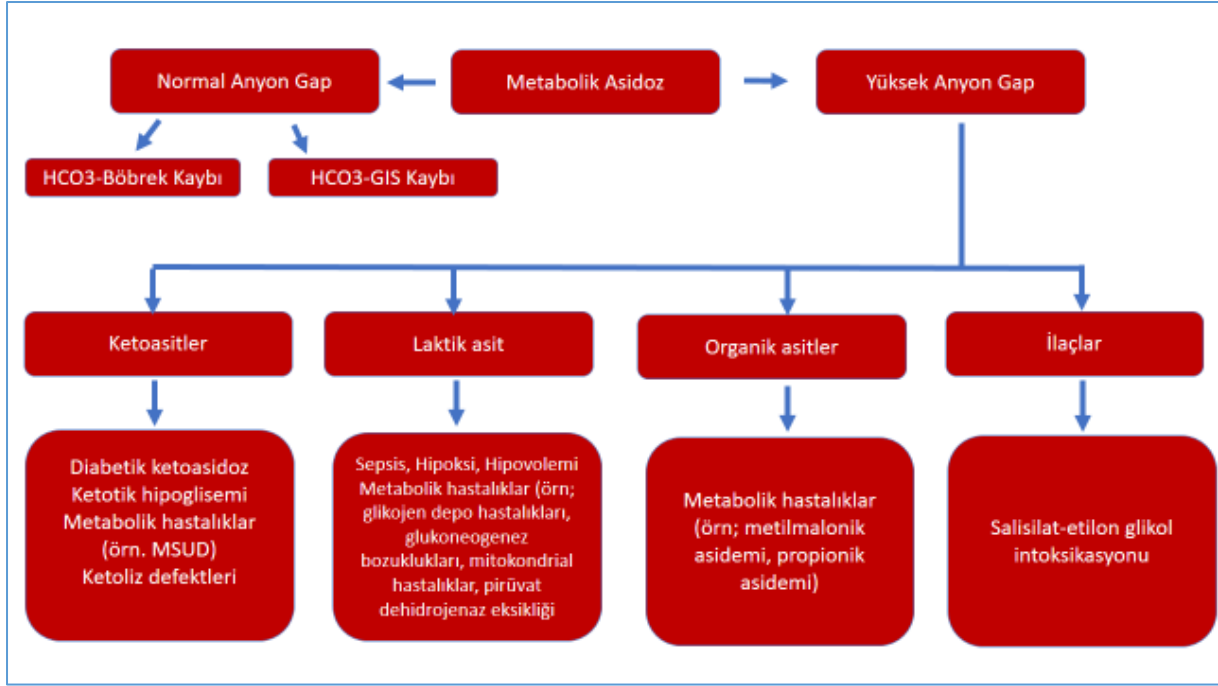
Denklem, pH'yı mutlak değerlerin değil, bikarbonat (HCO_3^-) ve karbondioksit (CO_2) oranının belirlediğini gösterir. Metabolik asidozun çok sayıdaki nedenleri 4 ana başlık altında toplanabilir;

- 1) Asit metabolit üretiminin artması
- 2) Asit metabolit atılımının azalması
- 3) Asidik madde alımı
- 4) Böbreklerden veya gastrointestinal sistemden bikarbonat kayıpları

Plazmada; anyonların katyonları dengelemesi gerekir. Bu nedenle, birincil plazma katyonu olan sodyum (Na), anyon boşluğunu temsil eden ölçülmemiş anyonlara ek olarak bikarbonat ve klorür anyonlarının toplamı ile dengelenir. Ölçülmemiş anyonlar arasında bulunan laktat ve asetoasetat metabolik asidoza katkıda bulunan başlıca anyonlardır. Hastanın metabolik asidozu varsa, bir sonraki adım anyon açığının hesaplanması olmalıdır. Metabolik asidozu olan olgularda anyon açığı etiyolojiyi belirlemede önemli olmakla birlikte her zaman geçerli olmayabilir, hasta tüm klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirmelidir (Şekil 1).

$$\text{Anyon açığı (AG)} = [\text{Na}] - ([\text{Cl}] + [\text{HCO}_3])$$

Normal anyon açığı, 10 ± 2 mEq/L'dir.



Şekil 1. Metabolik asidoza yaklaşım MSUD: Akçaağaç şurubu kokulu idrar hastalığı, GIS: Gastrointestinal sistem (Jones SA, Walter JH. Paediatr Child Health 2007)

Yüksek anyon açıklı asidozlar çoğunlukla ketoasidoz, laktik asidoz, kronik böbrek yetmezliği, bazı toksin alımları ya da kalıtsal metabolik hastalıklardan kaynaklanır (Tablo I). Enfeksiyonlar, şiddetli katabolik durumlar, doku anoksisi, ağır dehidratasyon ve intoksikasyon dâhil olmak üzere birçok durum metabolik asidoza yol açabilir ve bunların tümünün dışlanması gerekir. Ancak bu durumlar, kalıtsal metabolik hastalıkların akut dekompanseasyonunu da tetikleyebilir. Kalıtsal metabolik hastalıklarda artmış anyon açığı, ketoasitler, laktik asit veya metilmalonik asit gibi anormal metabolitlerin varlığından kaynaklanabilir.

Tablo I. Artmış anyon açığı (<https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis>)

1) Laktik asidoz: -Hipoperfüzyon: Kalp yetmezliği, septik şok, hipovolemi -Mitokondriyal bozukluklar: MELAS, MERRF, Kearn-Sayre sendromu, kazanılmış bozukluklar (HIV'de antiretroviral tedavi) -Karbonhidrat metabolizması bozuklukları: Fruktöz 1-6 bifosfataz eksikliği, glikojen depo hastalığı tip 1, pirüvat dehidrojenaz eksikliği, pirüvat karboksilaz eksikliği
2) Ketoasidoz: Diyabetik ketoasidoz
3) Metabolik hastalıklar: - Organik asidemiler (propionik asidemi, metilmalonik asidemi, ketotiyolaz eksikliği, multipl karboksilaz eksikliği) - Yağ asidi oksidasyon defektleri
4) Zehirlenmeler: - Siyanür, etanol, metanol, etilen glikol, demir, metformin, non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, salisilat
5) Böbrek yetmezliği
6) Ciddi rabdomiyoliz
7) Tümör lizis sendromu

MELAS: Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz, stroke-benzeri epizodlar, MERRF: Miyoklonik epilepsi, "ragged red fibers"

Normal anyon açıklı asidozlar serum klor düzeylerinde artışa eşlik eden serumdan bikarbonat kaybıyla oluşur (hiperkloremik metabolik asidoz). Çoğunlukla gastrointestinal sistem veya böbreklerden HCO_3^- kaybı ya da böbreklerden asit metabolit atılımının azalmasından kaynaklanır (Tablo II).

Tablo II. Normal anyon açığı (<https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis>)

1) HCO_3^- kaybı:kısaltmalar - Gastrointestinal sistemden kayıp: İshal, kronik laksatif kullanımı, enterik fistül vb - Böbreklerden kayıp: *Proksimal (tip 2) renal tübüler asidoz *Proksimal tübülde karbonik anhidraz aktivitesini inhibe eden ilaçlar: asetazolamid, metazolamid, diklorfenamid, topiramid *Proksimal tübüler zedelenme yapan ilaçlar: Aminoglikozid, sisplatin, ifosfamid, tenofovir, sidofovir, ağır metaller (kurşun, civa, kadmium vb.)
2) Azalmış asit (H^+) atılımı: *Distal (tip 1) renal tübüler asidoz *Böbrek yetmezliği-erken dönem

Normal anyon açıklı metabolik asidoz ile başvuran bir çocukta aşağıdaki nedenler düşünülmelidir:

- Gastrointestinal sistemden bikarbonat kaybına yol açan ishal, kronik laksatif kullanımı, ince bağırsak veya pankreas fistülleri, üreterosigmoidostomi gibi durumlar.
- Böbreklerden bikarbonat kaybı nedenleri arasında proksimal renal tübüler asidoz, karbonik anhidraz inhibitörleri kullanımı veya proksimal tübülopati yapan durumlar bulunmaktadır. Proksimal tübüler asidozda idrarın asitleştirilememesi hiperkloremik metabolik asidoza yol açar. Asetazolamid, topiramid gibi karbonik anhidraz inhibitörleri, renal tübüllerde karbonik asidin suya ve karbondioksit'e dönüşümünü azaltarak bikarbonat kaybına ve ardından metabolik asidoza neden olur. Proksimal tübülopati yapan aminoglikozit, sisplatin, ifosfamid gibi ilaçlar yine aynı şekilde normal anyon açıklı hiperkloremik metabolik asidoza neden olur.
- Distal renal asidozda ve erken böbrek yetmezliğinde azalmış asit atılımı söz konusudur.
- Ağır ishali olan çocuklarda; HCO_3^- kaybı nedeniyle normal bir anyon açığı vardır fakat şiddetli hipovolemi gelişirse, zayıf doku perfüzyonu nedeniyle artan laktik asit üretimi ve böbrekten asit atılımının bozulması nedeniyle yüksek anyon açıklı metabolik asidoz gelişebilir. Hipovolemik şoku olan bu hastalarda doku perfüzyonunu düzeltmek için sıvı resüsitasyonu gerekir.

II. Etiyoloji ve klinik bulgular

Asidoz bulguları özgül değildir, akut ve kronik metabolik asidoz olgularında farklılık gösterir. Çocuklarda *akut metabolik asidozun* en yaygın belirtileri **takipne** ve/veya metabolik asidozun solunum kompanzasyonuna bağlı **hiperpnedi**r. **Solunum sıkıntısı ile gelen her olguda mutlaka kan gazı ölçümü yapılmalıdır.** Şiddetli akut metabolik asidozlu hastalarda, beyin pH'sında küçük değişiklikler olduğunda dahi konfüzyon ve letarji gözlemlenebilir. Akut asideminin kardiyak işlevler üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır. Hayvan ve doku çalışmalarından elde edilen veriler, pH 7.1'in altına düştüğünde miyokardiyal depresyon ve aritmilerin varlığını göstermiştir. *Kronik metabolik asidozda* ise altta yatan bozukluğun süresine ve şiddetine bağlı olarak olgular asemptomatik olabilir veya çoklu sistem belirtileri gösterebilir. Uzun süre boyunca düzeltilmemiş metabolik asidozu (örn. renal tübüler asidoz) olan çocuklarda yetersiz büyüme, iskelet kası kaybı, raşitizm, nefrolitiazis ve nefrokalsinozis riski artmıştır.

Metabolik asidozun tedavi edilebilmesi için etiyojisinin belirlenmesi ve tedavinin etiyojiiye yönelik olarak düzenlenmesi çok önemlidir. Etiyojinin belirlenmesinde iyi bir öykü ve fizik muayene büyük önem taşır. Örneğin normal anyon açıklı, hiperkloremik metabolik asidozu olan bir olguda gastrointestinal ve renal nedenler gözden geçirilmelidir. Böyle bir olguda ishal varlığı, laksatif kullanımı, karbonik anhidraz inhibitörü ya da proksimal tübülopati yapan antibiyotikler başta olmak üzere ilaç kullanımı olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Anyon açığı artmış metabolik asidozda keton yüksekliği ön planda ise diyabetik ketoasidoz dışlanmalı, varsa diyabete yönelik tedavi acilen başlanılmalıdır. Anyon açığı artmış olguda laktik asidoz ön planda ise öncelikle doku perfüzyonunu bozabilecek bütün patolojiler dışlanmalıdır. Örneğin sepsis, şok, kalp yetmezliği, hipovolemi, ağır anemi, ağır pnömoni varsa acilen tedavilerine başlanılmalıdır. Anyon açığı artmış metabolik asidozda non-steroid anti-inflamatuvar, salisilat, metanol, etanol, siyanid gibi maddelerin alımı da sorgulanmalıdır.

Yukarıda belirtilen nedenlerin olmadığı anyon açığı artmış metabolik asidozu olan bir olguda; asidozun tekrarlayıcı olması, ebeveynler arasında akrabalık bulunması, benzer şikâyetleri olan kardeş öyküsü, nörolojik ve diğer sistem tutulumlarının olması altta yatan bir kalıtsal metabolizma hastalığına işaret edebilir. Metabolik asidozu olan bir hastada kalıtsal bir metabolizma hastalığından şüpheleniliyorsa; mutlaka atak anında kan şekeri, keton, amonyak, laktat, amino asit, Tandem MS ile açilkarnitin ve idrar organik asit analizi için örnekler alınmalı, bir çocuk metabolizma uzmanı ile iletişime geçilmelidir.

Metabolik asidozla başvuran bir olguda anyon açığından sonra en önemli klinik ipucu ketonürinin varlığı veya yokluğudur. Metabolik asidozu olan bir olguda keton negatif ise; pirüvat dehidrogenaz eksikliği, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, ketogenez bozuklukları ön planda düşünülmelidir. Ketonu pozitif ise, kan şekeri ölçüm sonucuna göre ön tanımlar şekillendirilmelidir. Hiperglisemi varlığında ön planda diyabetik ketoasidoz düşünülür. Bununla birlikte propiyonik asidemi (PA), metilmalonik asidemi (MMA), izovalerik asidemi (IVA) gibi organik asidemiler ve ketoliz kusurları da benzer tablo ile gelebilir. Diyabetik ketoasidozda hiperglisemi, insülin infüzyonundan birkaç saat sonra düzelmeye başlar.

Kan amonyak düzeyi de etiyojiiyi belirlemede yol göstericidir. Amonyak, metabolik asidoz yapan kalıtsal metabolik hastalıklar arasında en sık organik asidemilerde artar. Keton pozitif, artmış anyon açıklı metabolik asidozu olan olgularda hipoglisemi var ise glikojen depo hastalıkları ve glukoneogenez bozuklukları ön planda düşünülür. Bu grubu düşündüren ana bulgular hepatomegali ve laktat yüksekliğidir. Hipoglisemi ve ketoasidoz varlığında ayırıcı tanımlar arasında mutlaka adrenal yetmezlik olmalıdır. Keton pozitif, artmış anyon açıklı metabolik asidozu olan olgularda kan şekeri normalse mitokondriyal solunum zincir hastalığı, organik asidemiler, multipl karboksilaz eksikliği, ketoliz defektleri öncelikle dışlanmalıdır.

III. Tedavi

Metabolik asidoz tedavisinin temelini etiyojiiye yönelik tedavinin acilen başlanması oluşturur. Metabolik asidozun nedeni olarak kalıtsal metabolik hastalıktan şüpheleniliyorsa çocuk metabolizma uzmanı ile iletişime geçilip, atak anında gerekli tanısal örnekler alınarak olgunun acil tedavisi planlanmalıdır. Acil tedaviye yanıt vermeyen ya da diyaliz gerektirebilecek olguların diyaliz uygulama imkânı ve çocuk metabolizma uzmanı olan ileri bir merkezde tedavilerinin devamı önerilir.

Asideminin olumsuz klinik etkileri arasında kalp debisinde azalma, hipotansiyon, kemikten kalsiyum salınımında ve protein katabolizmasında artış yer alır. Akciğer kompanzasyonu birkaç dakika içinde başlar. İntravenöz sodyum bikarbonat (Na HCO_3^-)

desteği, asidoz böbreklerden ya da gastrointestinal sistemden bikarbonat kaybına bağlı olduğunda (normal anyon açıklı hiperkloremik asidoz) endikedir. Yüksek anyon açıklı asidozda intravenöz sodyum bikarbonat tedavisi tartışmalıdır ve pH < 7.10 olduğunda verilir. Sodyum bikarbonat tedavisi asidemiye geçici olarak düzeltebilir, ancak metabolik asidozun nedeni üzerinde etkili değildir. Altta yatan neden tedavi edilmezse, metabolik asidoz derinleşir ve daha sonra H⁺'in yeniden birikmesiyle sonuçlanır. Bikarbonat tedavisi ile metabolik asidozun hızlı düzeltilmesi hipokalemiye neden olabilir. Potasyum elektronötraliteyi korumak için hücre içine hareket eder, pH'da 0.1 birimlik bir artış serum potasyumunda 0.4 mEq/L'lik bir azalmaya neden olabilir. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda rutin bikarbonat kullanımı serebral ödem, hipokalemi ve ketozisin düzelmesini geciktirdiği için önerilmemektedir. Deney hayvanlarında yürütülen çalışmalar, sodyum bikarbonatın hızlı infüzyonunun olumsuz kardiyovasküler etkilerle ilişkili olduğunu göstermiştir. Primer böbrek kaynaklı, anyon açığı normal, hiperkloremik kronik metabolik asidozlu çocuklarda, asidozun düzeltilmesi ve böylece kronik asidozun klinik belirtilerinin önlenmesi için ağız yolu ile alkali preparatlar düzenli olarak uygulanabilir.

Metabolik asidozun acil tedavisi ve kalıtsal metabolizma hastalıklarına yönelik özgül tedaviler Bölüm I'de anlatılmıştır.

Kaynakça:

1. Adrogue H, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *New Engl J Med* 1998;338:26–34.
2. DuBose TD. Acidosis and alkalosis. *Harrisons Principles of Internal Medicine* 2005;16:263.
3. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85:16–22.
4. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis>
5. Green J, Maor G. Effect of metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-I endocrine axis in skeletal growth centers. *Kidney Int* 2000;57:2258–2267.
6. Jones SA, Walter JH. Diagnosis and treatment of severe metabolic acidosis. *Paediatr Child Health* 2007;17:260–265.
7. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nature Reviews: Nephrology* 2010;6:274–285.
8. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Trans* 2019;34:981–991.
9. McMullin ST, Hall TG, Kleiman-Wexler RL. Acid-base disorders. In: MA Koda-Kimble, LY Young, eds. *Applied Therapeutics*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001: 9-1–9-15.
10. Orchard CH, Cingolani HE. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res* 1994;28:1312–1319.
11. Osther PJ, Bollerslev J, Hansen AB, Engel K, Kildeberg P. Pathophysiology of incomplete renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers: evidence of disturbed calcium, bone and citrate metabolism. *Urologic Res* 1993;21:169–173.
12. Pandey DG, Sharma S. Biochemistry, Anion Gap. In *StatPearls*. StatPearls Publishing 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539757/>
13. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Editors). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (6th ed), Springer Berlin, Heidelberg; 2016:3-69.
14. Weiner DL. Metabolic Emergencies. In: *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*, 5th ed, Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.1193.

HİPERAMONYEMİYE YAKLAŞIM

Uzm. Dr. Merve Koç Yekedüz, Prof. Dr. Fatma Tuba Eminoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

I. Hiperamonyemi mekanizması ve genel bilgiler

Amino asit katabolizması sonucu, amonyak ortaya çıkmakta ve üre siklusu (döngüsü) enzimleri ile detoksifiye edilmektedir. Üre, amonyak metabolizmasının son ürünüdür. Nitrojen içeren bileşenlerin %90'ı üre olarak vücuttan uzaklaştırılır. Hiperamonyemi, amonyağın artmış üretimi veya azalmış detoksifikasyonu sonucu ortaya çıkar. Yüksek amonyak düzeyleri, hipotoni, kusma, ensefalopati, beyin ödemi ve komaya yol açar. Hiperamonyemi bir metabolik acildir ve erken tedavisi yaşamsal önem taşır. Normal amonyak düzeyleri prematüre yenidoğanlarda <150 µmol/L, zamanında doğmuş yenidoğanlarda <100 µmol/L, süt çocuğu ve büyük çocuklarda <50 µmol/L'dir.

II. Primer ve sekonder hiperamonyemiler

Altta yatan mekanizmaya göre hiperamonyemiler, primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılır. Üre döngüsü bozuklukları primer hiperamonyemileri oluştururken; organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, ilaçlar, hiperinsülinizm hiperamonyemi sendromu, mitokondriyal hastalıklar, karaciğer hastalıkları gibi nedenlerle sekonder hiperamonyemiler oluşur.

III. Üre döngüsü bozuklukları, kalıtımı ve semptomları

Üre döngüsü bozuklukları, hiperamonyemilerin en önemli nedenidir. Hiperamonyemik ensefalopati, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Gerçek sıklığı net olarak bilinmemekle beraber 1/8.000-1/45.000 şeklinde bildirilmiştir. Üre döngüsü bozuklukları; N-asetilglutamat sentaz (NAGS) eksikliği, karbamoilfosfat sentetaz 1 (CPS1) eksikliği, ornitin transkarbamilaz (OTC) eksikliği, argininosüksinat sentetaz (ASS) eksikliği, argininosüksinat liyaz (ASL) eksikliği ve arginaz 1 (ARG1) eksikliğidir. Üre döngüsünde görev alan enzimlerden birisinin aktivitesinin hiç olmadığı durumlarda, klinik bulgular yenidoğan döneminde ortaya çıkar ve koma, ölüm gibi ağır tabloların görülmesi çok olasıdır. Kısmi enzim eksikliği durumunda ise hastalık daha geç başlangıçlı olabilir, herhangi bir yaşta semptom verebilir ve mortalite oranı, tam enzim eksikliğinde olduğundan daha düşüktür. Üre döngüsünde proksimal enzimlerdeki bozukluklar (CPS1 ve OTC) daha ciddi seyirlidir ve tedaviye daha dirençlidir. X'e bağlı olarak kalıtım gösteren OTC eksikliği dışındaki üre döngüsü bozuklukları otozomal resesif genetik geçişlidir. Ornitin transkarbamilaz eksikliğinde random X kromozomu inaktivasyonuna bağlı olarak kadınlarda da hiperamonyemi atakları gelişebilmekte, özellikle postpartum dönem artmış katabolik durum nedeniyle risk taşımaktadır.

Plasentanin toksik metabolitleri temizlemesi nedeniyle üre döngüsü bozukluğu olan bebekler intrauterin dönemde ve hayatın ilk birkaç gününde asemptomatiktir. Hayatın ilk haftalarında anne sütü ve/veya formül mamayla beslenme ile protein almaya başlaması sonucu amonyak birikmeye başlar. İlk bulgular beslenme güçlüğü, irritabilite, letarji, kusma ve takipnedir. Uygun ve yeterli tedavi alamayan yenidoğanlarda nöbet, derin koma ve vazomotor instabilite ile ölüm görülebilir. Hastalık, yenidoğan döneminde kritik derecede hasta olan yenidoğanların ayırıcı tanısında hatırdan tutulmaz ise kolaylıkla yenidoğan sepsisi ile karışabilir.

IV. Hangi hastalarda üre döngüsü bozukluğundan şüphe etmeliyiz?

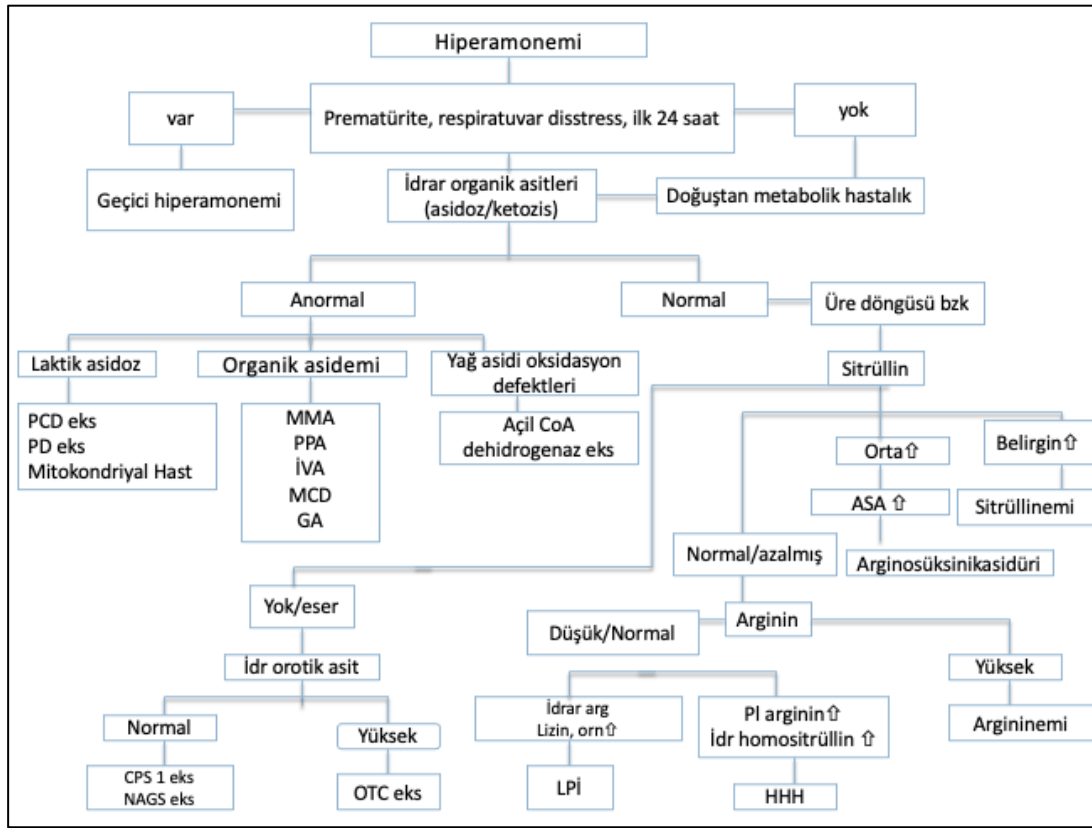
Zamanında ve sağlıklı doğmuş, birkaç gün içinde beslenme güçlüğü, kusma, halsizlik yakınmaları başlayan, akraba evliliği öyküsü olan, enfeksiyöz taramaları normal saptanan ve kan biyokimyasında üre düşüklüğü, kan gazında respiratuvar alkaloz olan hastalarda üre döngüsü bozukluğu akla gelmelidir. Daha ileri yaşlarda açıklanamayan ensefalopati ve bilinç değişikliği olan, proteinli besinlerden kaçınan, iştah kaybı ve siklik kusma atakları öyküsü veren hastalar da plazma amonyak düzeyi bakılması gereken diğer bir grubu oluşturur. Amonyak yüksekliğinin derecesi ve süresi kötü prognoz ile ilişkili olduğundan tanıdan şüphe edildiği anda, zamanla yarış başlamalıdır. Tanının doğrulanması beklenmeden laboratuvar incelemeleri ve tedavi süreci eş zamanlı olarak yürütülmeli, biyokimyasal ipuçları doğrultusunda hızla hayat kurtarıcı tedavi başlanmalıdır.

V. Amonyak ölçümü için kan örneği alım teknikleri, sonuçların yorumlanması ve ek laboratuvar incelemeleri

Amonyak ölçümü için merkezler arası birim farklılıkları olabilmektedir. Plazma amonyak düzeyi birimlerinin dönüştürülmesinde $\mu\text{mol/L} = \mu\text{g/dL} \times 0.59$ formülü kullanılır. Kan amonyak düzeylerinin yenidoğan döneminde 200 $\mu\text{mol/L}$ 'nin, bir yaşından sonra 100 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olması kuvvetle metabolik nedenli hiperamonyemi şüphesi oluşturur. 500 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeki düzeyler ise ön planda üre döngüsü bozukluklarını düşündürür. Ancak, yüksek değerlerin bir kısmının uygunsuz örnek alınması ve taşınmasına bağlı olduğu da akılda bulundurulmalıdır. Hemolizli kan örneği, örneğin uzun süre oda sıcaklığında beklemesi, kan alımı sırasında kolun çok sıkılması gibi durumlar yalancı yüksek düzeylerin elde edilmesine neden olur. Amonyak ölçümü için kan örneğinin alınacağı tüp, kan alınmadan önce soğutulmalı, laboratuvara transferi esnasında buz aküleri kullanılmalıdır. Örnekten hemen çalışma yapılmayacaksa plazma -70°C 'de saklanmalıdır. Ancak amonyak düzeyi 200 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeyse aksi ispat edilene kadar kalıtsal metabolik hastalık düşünülmeli, eş zamanlı glukoz, kan gazı, elektrolitler, üre, laktat, transaminazlar, plazma amino asitleri, karnitin-açilkarnitin analizi, insülin, idrar amino asitleri, orotik asit, idrar organik asitleri, hastanın bilinç durumu kötü ise EDTA'lı tüpe DNA ayrılması için kan örneği alınmalıdır.

VI. Hiperamonyemi ayırıcı tanıları ve ek bulgular

Hiperamonyemi için önemli ayırıcı tanıları ve özellikleri Şekil 1 ve Tablo I'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Hiperamonyemi ayırıcı tanı şeması

Kısaltmalar: ASA: argininosüksinik asit, CPS1: karbamoil fosfat sentetaz 1, GA: glutarik asidüri, HHH: Hiperamonyemi-Hiperornitinemi-Homositrüllinemi sendromu, IVA: izovalerik asidemi, LPI: lizinürik protein intoleransı, MCD: multipl karboksilaz eksikliği, MMA: metilmalonik asidemi, NAGs: NAG sentetaz, OTC: ornitin transkarbamilaz, PCD: pirüvat karboksilaz eksikliği, PD: pirüvat dehidrogenaz eksikliği, PPA: propiyonik asidemi.

Tablo I. Hiperamonyemi ile seyreden hastalıkların temel laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması

Parametre	Üre döngüsü bozuklukları	Organik asidüriler	Yağ asidi oksidasyon bozukluğu	Hiperinsülinizm hiperamonyemi sendromu	Pirüvat karboksilaz eksikliği
Asidoz	+/-	+	+/-	-	+
Ketonüri	-	+	-	-	++
Hipoglisemi	-	+/-	+	+	+
Laktik asit yüksekliği	+/-	+	+/-	-	+
AST-ALT yüksekliği	+/-	-	+	-	+/-
CK yüksekliği	-	-	+	-	-
Bisitopeni-pansitopeni	-	+	-	-	-

Bazı üre döngüsü bozuklukları alt tiplerinde, tanıya özgü bulgular yol göstericidir. Arginaz eksikliğinde, ilerleyici spastik dipleji, irritabilite ve kas tonusu artışı, konvülsiyonlar, ataksi, tremor, koreatetozis, dizartri görülebilir. ASL1 eksikliğinde, trikorekzis nodoza ve karaciğer fibrozisi görülebilir. Sitrüllinemi tip II (sitrin eksikliği) tanısında da neonatal intrahepatik kolestaz, hepatik steatoz ve ileri dönemde psikiyatrik semptomlar görülebilir.

VII. Hiperamonyemi tedavisi

VII.I. İlk basamak tedavi

Hiperamonyeminin ilk basamak tedavisinde, protein alımının durdurulması, katabolizmayı önlemek için yeterli kalori desteği verilmesi, sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, ilk laboratuvar incelemeleri ile yağ asidi oksidasyon defekti dışlandıktan sonra intravenöz beslenmeye lipid solüsyonlarının eklenmesi yer almaktadır. Önerilen glukoz infüzyon hızları 0-2 yaş için: 10 mg/kg/dk, 2-6 yaş için: 8 mg/kg/dk, 6 yaş üzeri <30 kg için: 6 mg/kg/dk, 6 yaş üzeri 30-50 kg için: 4.5 mg/kg/dk, 6 yaş üzeri >50 kg için: 3 mg/kg/dk şeklindedir.

VII.II. Ekstrakorporeal detoksifikasyon

Ağır hiperamonyemili (>500 $\mu\text{mol/L}$) hastalar için olabildiğince erken dönemde ekstrakorporeal detoksifikasyon hazırlıkları başlatılmalıdır. Ekstrakorporeal detoksifikasyon için hemofiltrasyon, hemodiafiltrasyon ve periton diyalizi yöntemleri kullanılabilir. Seçilecek detoksifikasyon yöntemi için ekibin deneyimi ve hastane koşulları göz önünde bulundurulmalıdır. Yenidoğanlarda amonyak düzeyi >500 $\mu\text{mol/L}$ ise veya amonyak düzeyi 250-500 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan bebekte farmakolojik amonyak düşürücü tedavilere yanıt yoksa hemodinamisi stabil olmayan yenidoğanlarda devamlı venovenöz hemodiafiltrasyon hemen başlanmalıdır. Uygun şartlar sağlanamıyorsa periton diyalizi denenmelidir. Amonyak ve toksik maddeler en hızlı olarak hemodiyaliz yöntemi ile düşmektedir ve vücut ağırlığı 10 kilogramın üzerinde olan çocuklarda ilk tercihtir. Amonyak konsantrasyonu 200 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına düşene kadar devam edilmelidir. Hastanın laboratuvar ve klinik açıdan stabil olduğu görülünceye kadar en az 24 saat diyaliz kateteri yerinde tutulmalıdır.

VII.III. Farmakolojik amonyak düşürücü tedaviler

a. Sodyum benzoat ve sodyum fenilasetat: Sodyum benzoat, glisini bağlayarak hippurat oluşumunu, sodyum fenilasetat glutamini bağlayarak fenilasetilglutamin oluşumunu sağlar. Hippurat ve fenilasetilglutamin idrarla atılabilen bileşiklerdir, böylece nitrojen üre siklusuna girmeden vücuttan uzaklaştırılmış olur.

b. Arjinin ve sitrüllin: Arjinin ve/veya sitrüllin tedavisi döngünün devamlılığının sağlanması üzerinde etkili olur. Organik asidemilerde ve arginaz eksikliğinde kullanımı önerilmemektedir.

c. Kofaktörler: N-karbamilglutamat, CPS1 için zorunlu kofaktördür. NAGS eksikliğinde, CPS1 enziminin kısmi eksikliğinde ve organik asidemilerde etkilidir.

Akut hiperamonyemi tablosunda verilmesi gereken farmakolojik amonyak düşürücü ilaçların dozları Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II. Hiperamonyemi tedavisinde akut dönemde kullanılan ilaçlar ve dozları

Bozukluk	Sodyum benzoat	Sodyum fenilbütirat/sodyum fenilasetat	L-arginin HCL	N-karbamil glutamat
Spesifik tanı yok	250 mg/kg 90-120 dk bolus, İdame: 250-500 mg/kg/g (>20 kg 5.5 g/m2/g)	250 mg/kg 90-120 dk bolus, İdame: 250-500mg/kg/g (1.2 mmol/kg/g)	250-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) 90-120 dk bolus, İdame: 250 mg/kg/g (1.2 mmol/kg/g)	100 mg/kg bolus NG tüp ile Sonra 25-62.5 mg/kg 6 saatte bir
NAGS eksikliği	Aynı	-	250/kg (1-2 mmol/kg) 90-120 dk bolus, İdame: 250 mg/kg/g (1.2 mmol/kg/g)	Aynı
CPS1-OTC eksikliği	Aynı	Aynı	Aynı	-
ASS-ASL eksikliği	Aynı	Aynı	200-400 mg/kg (1-2 mmol/kg) 90-120 dk bolus, İdame: 200-400 mg/kg/g (1.2 mmol/kg/g)	-
Arginaz eksikliği	Aynı	-	Verilmemelidir.	-
Hiperamonyemi-Hiperornitinemi-Homositrülinemi Sendromu	Aynı	250 mg/kg 90-120 dk bolus, İdame: 250 mg/kg/g	-	-

Akut dönem tedavisi verildikten sonra uzun dönem tedavide proteinden kısıtlı diyet, farmakolojik amonyak düşürücü tedavilerin ağızdan alınan şekilleri kullanılmaktadır.

VII.IV. Tedavide dikkat edilmesi gereken noktalar

Hastalarda kan değişiminden kaçınılmalıdır, ilaçların tekrarlayan bolus uygulaması yapılmamalıdır, sodyum benzoat ve sodyum fenilbütirat kullanımı sırasında yüksek sodyum ve düşük potasyumdan kaçınılmalıdır, arginaz eksikliğinde arjinin tedavisi verilmemelidir.

Sonuç olarak, hiperamonyemi tıbbi bir acildir. Hastaların hızlı ve etkin tedaviye erişmesi için en kısa sürede üçüncü basamak hastaneye ulaştırılması yaşamsal önem taşır. Hastanın genel durumu tüm girişimlere karşın kötü yönde ilerliyorsa mutlaka 10-20 mL kan örneği alınmalı, serum ve plazma örnekleri 1-2 mL'lik kısımlar halinde -20°C'de saklanmalıdır. Karnitin/açıl karnitin incelemesi için Guthrie kartı üzerine kan örneği alınmalı, 20-30 mL idrar örneği dondurularak -20°C'de tutulmalıdır. Saklanan örnekler arasında DNA incelemesi için örnekler de bulunmalıdır. Bu örnekler kullanılarak yapılacak incelemeler hasta kaybedilse de tanının konulmasına ve ailenin sonraki gebeliklerinde sağlıklı çocuk sahibi olmaları için genetik danışma verilmesine olanak sağlar.

Kaynaklar

1. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı Eğitim Materyalleri
2. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2019;42:1192–1230.
3. Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda İzlenen Üre Döngüsü Bozukluğu Olan 85 Hastanın Klinik Ve Laboratuvar Özelliklerinin Geriye Dönük İncelenmesi. Dr. Özlem Sarıtaş Nakip Uzmanlık Tezi. Tez Danışmanı. Prof. Dr. Ayşegül Tokatlı Ankara 2017.
4. Lichter-Konecki U. Defects of the urea cycle. *Transl Sci Rare Dis* 2016;1:23–43.
5. Rodan LH, Aldubayan SH, Berry GT, Levy HL. Acute illness protocol for urea cycle disorders. *Pediatr Emerg Care* 2018;34:e115-e119. doi: 10.1097/PEC.0000000000001298.
6. Summar ML, Tuchman M. Urea Cycle Disorders Overview. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
7. Summar ML, Mew NA. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia-urea cycle defects and related disorders. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:231–246.
8. The Physician's Guide to Urea Cycle Disorders. *NORD Guides for Physicians*.2012.
9. Vara R, Durward A. Hyperammonaemia and IEM. In: Deep S, Goldstein L (eds.), *Critical Care Nephrology and Renal Replacement Therapy in Children*. Springer International Publishing AG, Springer Nature 2018. doi:10.1007/978-3-319-90281-4_27

METABOLİK HASTALIKLARA EŞLİK EDEN HİPOGLİSEMİLER

Uzm. Dr. Tarık Yıldırım, Prof. Dr. Hasan Önal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Metabolizma Kliniği, İstanbul

I. Giriş

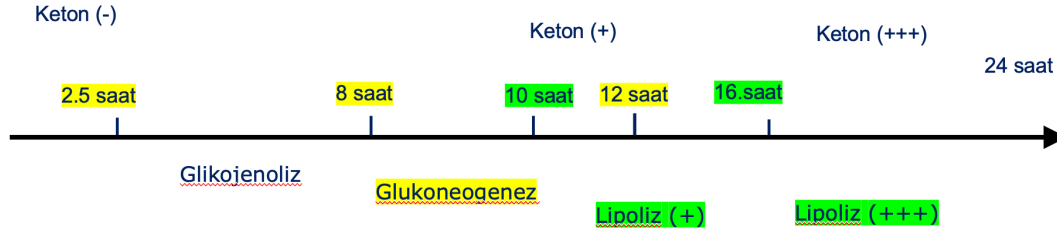
Hipoglisemi, kalıtsal metabolik hastalıkların tanısı açısından önemli bir ipucu olabilmektedir. Tanısal gecikmeler nöromotor geriliklere, öğrenme güçlüklerine ve ölüme neden olabilir. Hipoglisemik metabolik bozuklukların birbirinden ayrımı için sistematik bir yaklaşım uygulanmalıdır. Bu yaklaşım için doğumdan itibaren açlık dönemlerinde metabolik ve hormonal sistemin nasıl çalıştığını bilmek önemlidir. Doğumla birlikte glukagon ve epinefrin düzeyi yükselirken insülin düzeyinin düşmesi glikojenolizi başlatır. İlk 24 saat içinde glikojen deposu tükenir. Yenidoğan; glukoz gereksiniminin %50'sini glikojenolizden, %20-30'unu glukoneogenez ile piruvattan, %20'sini ise lipoliz ile gliserolden sağlar. İntrauterin gelişme geriliği ile doğan bebeklerin glikojen depoları azalmış olup ilk 24 saat içerisindeki hipoglisemi beklenilenden fazladır. Bu bebekler, dış ortama adaptasyonda geride kalır ve yaşamın ilk birkaç günü sürebilen geçici hiperinsülinizm yaşayabilir. Prematürelerde yeterli glikojen birikiminin olmaması ve enzim sistemlerinin olgunlaşmamış olması hipoglisemi riskini artırır. Diyabetik anne bebeklerinde veya perinatal dönemi yoğun stres altında geçiren bebeklerde doğumdan sonra insülin düzeyinde azalma olmaz ise glikojenoliz ve lipoliz bozulur, hipoglisemi riski artar. İlk 24 saat içerisindeki fizyolojik glukoz düşüşüne geçiş hipoglisemisi adı verilir. Semptomsuz bir yenidoğanda yaşamın ilk 2 saatinde glukoz düzeyi 30 mg/dL, 2-24. saatinde 40 mg/dL, 24-48. saatinde 50 mg/dL'nin altındaki glukoz değerlerinde intravenöz dekstroz solüsyonu ile girişimde bulunulmalıdır. **Bir yenidoğanda kan şekeri ortalama olarak 60 mg/dL düzeyinde seyrediyor ise hipoglisemi ile ilgili bir metabolik hastalığı olmadığı söylenebilir.**

Yenidoğan, süt çocuğu ve çocuklarda hipoglisemi; açlığa uyum mekanizmalarında bir sorun olduğuna işaret edebilir. Açlığa uyum için devreye giren hormonal ve metabolik sistemleri bilmemiz, hipoglisemi nedenini bulmak ve tedavisini yapabilmek için önemlidir. Açlığa fizyolojik yanıtı düzenleyen üç metabolik sistem vardır (Şekil 1):

1. Hepatik glikojenoliz
2. Hepatik glukoneogenez
3. Hepatik ketogenez

Bu üç metabolik sistem, endokrin sistem tarafından koordine edilir. Açlık durumunda insülin düzeyi baskılanır, karşıt düzenleyici hormonlar olan glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu salınımı artar. Birden fazla hormonal sistemin devreye girmesi ek güvenlik alanı yaratır. Tek bir karşıt düzenleyici hormonun devre dışı kalması diğerleri tarafından tamamlanır.

Açlık



Şekil 1. Açlık durumunda fizyolojik yanıt

Glikojen deposunun kapasitesi yaşa göre değişir. Açlık durumunda glikojen deposu tükendikten sonra glukoz gereksinimi; amino asitler, gliserol ve laktat gibi öncüllerden hepatik glukoneogenez ile karşılanır. Kas proteini havuzu büyük olmasına karşın vücut fonksiyonu için gereklidir ve bu nedenle açlık sırasında tüketilecek glikojen ve yağ depolarının aksine bir “protein rezervi” yoktur. Uzun süre aç kalma sırasında esansiyel protein kullanımını korumak için yağ asitleri trigliserit depolarından serbestleşerek okside olur, keton cisimleri ve gliserol üretilerek glukoz tüketimi azaltılır. Açlığa uyumun asıl görevi beyin için yakıt sağlamaktır.

Açlığın başlangıcında glukoz, glikojenoliz ve kas protein “turnover”ı sırasında serbestleşen amino asitlerden gerçekleşen glukoneogenez ile sağlanır. Süt çocukluğu döneminde açlığın 8-12’inci saatlerinde rezervlerin tükenmesi (erişkinde 24-36 saat) ile glukoz üretimi azalır. Bu aşamadan sonra vücut için en büyük enerji kaynağı yağlar olacaktır. Yağ dokusundan lipoliz ile yağ asitleri serbestleşirken, kas dokusu ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ve karaciğerde ketogenez gerçekleşir. Lipoliz, glukoneogenez için önemli bir madde olan gliserol üretir. Yağ asitleri kan beyin bariyerinden geçemediği için beyin tarafından kullanılamamaktadır. Bununla birlikte beyinde glukoz tüketiminin yerini, karaciğer yağ asidi oksidasyonunun son ürünü olarak salınan ketonlar (asetoasetat ve beta hidroksibutirat) alır.

II. Hipoglisemili hastaya klinik yaklaşım

Hipoglisemi nedeni olan hastalıklar araştırılırken 1) Hipoglisemi zamanlaması nedir? 2) Hipoglisemiye hepatomegali eşlik ediyor mu? 3) Keton üretimi var mı? 4) Hipoglisemiye laktik asidoz eşlik ediyor mu? 5) Hipoglisemi sırasında glukagona yanıt var mı ve 6) Hastalıklara özel bulgular mevcut mu? şeklindeki altı farklı soruya yanıt aranmalıdır. Hastalara klinik yaklaşım bu altı başlık altında tartışılacaktır.

II.I. Hipoglisemi zamanlaması nedir?

Kısa açlık (2.5 saat ile 8 saat) ile gelişen hipoglisemi, glikojen depo hastalığı tip 0, I, III düşündürürken; orta süreli açlık (8 saat ile 24 saat) ile gerçekleşen hipoglisemi, glukoneogenez defekti, yağ asidi oksidasyon defekti, keton sentez defekti ve solunum zincir defektini düşündürür (Tablo I). Öngörülemez veya postprandial (yemekten hemen sonraki 2.5 saat içerisinde) gerçekleşen hipoglisemi ise hiperinsülinizm veya “Munchausen by Proxy”i akla getirmelidir. Hipoglisemi açlık ile ilgili değilse tetikleyici faktörün ne olduğunu bulmak gerekir. Bu faktör; ilaçlar (terbutalin, beta-bloker, alkol), galaktoz (galaktozemi), sukroz (sukraz izomaltaz eksikliği), fruktoz (fruktoz intoleransı), glukoz (hiperinsülinizm), protein (kısa zincirli hidroksi açıl dehidrogenaz eksikliği (SCHAD)) ve egzersiz (Monokarboksilat taşıyıcı 1 (MCT1) eksikliği) olabilir.

Tablo I. Hastalıklara göre açlık durumunda hipoglisemi gelişme zamanı

Hastalık / durum	Açlığa dayanma süresi (saat)
Normal	24 - 36
Hiperinsulinizm	0 - 2.5
Glikojen depo hastalığı tip 0,I,III	2.5 - 8
Glukoneogenez bozuklukları	8 - 12
Glikojen depo hastalığı VI, IX Yağ asidi oksidasyon defekti Kortizol eksikliği Büyüme hormonu eksikliği Panhipopituitarizm	10 - 16

II.II. Hipoglisemiye hepatomegali eşlik ediyor mu?

Pediyatrik hastalıklarda hepatomegali dört klinik durumu akla getirir. Bunlar depo hastalığı (glikojen, nötral lipit, kompleks lipit birikimi vb.), kolestaz, fibrozis/siroz ve inflamatuvar veya immün yanıttır. Fizik bakıda ele gelen çok sert bir karaciğer siroza, sert karaciğer fibrozis veya kolestaza, normal veya yumuşak karaciğer depo hastalığına işaret eder. Karaciğer yetersizliği yapmadan hepatomegali ve hipoglisemi, glikojen depo tip I ve III hastalığında görülür. Fruktoz 1,6 bifosfataz (FBaz) eksikliği ve yağ asidi oksidasyon defektlerinde hepatomegali, hipoglisemi atağı sırasında ortaya çıkar. Bu hastalarda hepatosteatoz görülebilir. Hepatik fibroz, siroz ve hipoglisemi ile seyreden hastalıklardan birisi tirozinemi tip I'dir. Fazla protein alımı sonrası tetiklenen hipoglisemiye hepatik fibroz, mental gerilik ve belirgin hipermetioninemi eşlik ediyor ise S-adenozil homosistein hidrolaz eksikliği düşünülmelidir. Geç başlangıçlı kalıtsal fruktoz intoleransına (HFI) seyrek olarak rastlanır. Hastalarda meyveden kaçınma öyküsü vardır ve hipoglisemi atağı öncesi fruktoz alımı saptanır (Tablo II). Karaciğer yetersizliğine neden olabilen diğer tüm etiyolojilerde de hipoglisemi bulunabileceği unutulmamalıdır.

Tablo II. Hepatomegali ve hipoglisemi birlikteliğinin görüldüğü metabolik hastalıklar

İzole hepatomegali	Karaciğer yetersizliği	Hepatosteatoz
Glikojen depo hastalıkları	Tirozinemi tip I Galaktozemi Fruktoz intoleransı Hemokromatozis Mitokondriyopati	Yağ asidi oksidasyon defekti Fruktoz intoleransı Glukoneogenez bozuklukları

II.III. Keton üretiminin değerlendirilmesi

Ketoze asidoz, hiperlaktatemi ve hipoglisemi eşlik etmiyor ise keton varlığı beslenme durumunu (açlık, kusma, orta zincirli yağlar ile beslenme, ketojenik diyet) yansıtır. Ketonüri yenidoğan döneminde görülmez ve tespit edilmesi her zaman patolojik olarak kabul edilirken, süt çocukluğu, çocukluk ve adolesan dönemde artmış katabolizmanın bir sonucu olabilir. Bununla birlikte, plazma keton düzeyi 6 mmol/L'yi geçerse metabolik asidoza neden olur ve bu durum patolojik olarak kabul edilir. Keton yıkım defekti (Suksinil-KoA transferaz ve 3-ketotiolaz eksikliği) bozukluklarında ise hastanın beslenmesine rağmen kalıcı ketonüri saptanabilir. Paradoksal olarak yemek sonrası ketozis oluşuyor ise Krebs döngüsü bozukluğu veya piruvat karboksilaz eksikliği akla gelmelidir. Asidoz olmaksızın açlıkta ketonüri, sıklıkla glikojen depo hastalığı tip 0 ve glikojen depo hastalığı tip III'te görülür. Her iki hastalıkta da açlıkta ketotik hipoglisemi ve normal laktat düzeyi, toklukta hiperglisemi ve hiperlaktatemi

karakteristiktir. Açlık ve katabolik durumlarda (kusma, anoreksia veya enfeksiyon) gelişen hipoglisemiye ketonüri eşlik etmemesi yağ asidi oksidasyon bozukluğu (Tablo III) veya keton sentez defekti tanısı için önemli bir ipucudur. Aynı bulgu hiperinsulinizmde herhangi bir yaşta, büyüme hormonu eksikliğinde ise süt çocukluğu döneminde de görülebilir (Tablo III). Fruktoz bisfosfataz eksikliği klasik olarak ketoasidoz ve bazı hastalarda hipoketotik olmak üzere hipoglisemi ile seyredebilir. Bununla birlikte, kısa ve orta zincirli yağ asidi oksidasyon defektlerinde tekrarlayan ketotik hipoglisemi atakları olabilir. Bu hastalıklara plazma açıl karnitin profili ile tanı konulur (Tablo IV).

Tablo III. Hastalıklara göre keton üretimi

Açlık sırasında hiperketonemi	Sürekli hiperketonemi	Beslenme sonrası hiperketonemi	Hipoketonemi
-Diğer tüm hastalıklar	-Keton yıkım defekti	-Krebs döngüsü bozuklukları -Piruvat karboksilaz eksikliği	-Yağ asidi oksidasyon defekti -Keton sentez defekti -Hiperinsulinizm -Glikojen depo hastalığı tip I

Tablo IV. Yağ asidi oksidasyon defektlerinde plazma açıl karnitin profili

Hastalık adı	Plazma açıl karnitin profili	İdrar organik asit profili
MCAD eksikliği	C8, C10	Dikarboksilik asidüri
HMG-CoA liyaz eksikliği	C5-OH, C6DC	3-OH-izovalerik asit 3-metil-glukonat 3-OH-3-metil glutarat
Glutarik asidüri tip II (MADD)	C4-C8	Dikarborboksilik asidüri, glutarik asit, etilmalonik asit
HMG-CoA sentaz eksikliği		Dikarboksilik asidüri
VLCAD	C14, C14:1	Dikarboksilik asidüri
CPT2	C16, C18	Dikarboksilik asidüri
LCHAD/TFP	3-OH-C16	Dikarboksilik asidüri
CTD	Serbest karnitin düşük	Dikarboksilik asidüri
CPT1A	Serbest karnitin düzeyi yüksek	
SCHAD	3-OH-C4	3-OH-glutarik asit

II.IV. Hipoglisemiye laktik asidoz eşlik ediyor mu?

Sitoplazmadaki glikoliz ile mitokondrial tüketim arasında bir denge bulunmaktadır. Laktattan piruvata doğru olan reaksiyon için hidrojen alıcısı olarak NAD kullanılır. Laktat/Piruvat oranı hücrenin redoks durumunu (NADH/NAD oranı) yansıtır. Dolaşım kollapsı, hipoksi gibi durumlarda NAD tüketimine bağlı olarak kan laktat düzeyi yükselir. Hiperlaktatemi ayrıca ishal, üriner enfeksiyon, hiperventilasyon ve karaciğer yetersizliği gibi doğumsal metabolik hastalık olmayan durumlarda da görülebilir. Ketozis yokluğunda hiperlaktatemi doku hipoksisine ikincil olup çok yüksek düzeylerde olabilir. Laktat-piruvat metabolizması bozukluklarında ise laktat yüksekliği orta düzeydedir. Laktik asidoza neden olan metabolik hastalıklar Tablo V’te özetlenmiştir.

Tablo V. Hiperlaktatemiye yol açan metabolik hastalıklar

Hipoglisemiye yol açan sitoplazmik defektler
• Glikojen depo hastalıkları • Glukoneogenez hastalıkları
Nörolojik bozukluklar ile kendini gösteren mitokondrial bozukluklar
• Mitokondriyal piruvat taşıyıcı defekti (MPC) • Piruvat dehidrogenaz kompleks eksikliği (PDH) • Piruvat karboksilaz eksikliği (PC) • Krebs döngüsü bozukluğu • Solunum zincir defekti

Hiperlaktatemi varlığında öncelikle laktat yüksekliğinin beslenme ile ilişkisine bakılmalıdır (Tablo VI). Açlık durumunda üretilen laktat, glukoneogenez ile glukoz dönüşür. Glukoneogenez bozukluklarında (fruktoz bifosfat ve glukoz-6-fosfat eksikliği) ise plazma laktat düzeyi açlık hipoglisemisi durumunda 15 mmol/L düzeyine kadar çıkabilir ve asidoz oluşturur. Glikojen depo hastalığı tip III ve VI'da karbonhidratlı beslenme sonrası depolanamayan glukoz dönüşerek laktat düzeyini yükseltir, hiperlaktatemi 6 mmol/L'yi geçmediğinden kan gazı ölçümlerine asidoz olarak yansımaz. Piruvat karboksilaz eksikliğinde ciddi hiperlaktatemi hem beslenme, hem de açlık durumunda görülür. Ancak, postprandial dönemde azalma eğilimindedir. Mitokondriyal piruvat taşıyıcı defekti (MPC), piruvat dehidrogenaz kompleks eksikliği (PDH), alfa-ketoglutarat dehidrogenaz eksikliği ve solunum zinciri defektlerinde en yüksek laktat yükseklikleri beslenme ile oluşur. Bu nedenle, gece boyunca aç kaldıktan sonra kahvaltıda önce inceleme yapılırsa hiperlaktatemi gözden kaçabilir. Yemekten önce ve sonra laktat/piruvat (L/P) ve keton cisim oranları saptanması mitokondriyal hiperlaktatemi düşünülen durumlarda faydalıdır. L/P oranı sitoplazmik, 3-OH bütirik asit/ asetoasetik asit (3OHB/AA) oranı ise mitokondriyal redoks durumunu yansıtır. Bu ölçümlerin hasta başında hızlı ve dikkatlice sonuçlandırılması gerekir. Hiperpiruvatemi (>0.3 mmol/L) ile ilişkili olarak hiperketonemi olmaksızın normal veya düşük L/P oranı PDH eksikliği veya MPC defektine işaret eder. L/P oranı çok yüksek (>30) ve paradoksal olarak postprandial hiperketonemi ve normal veya düşük 3OHB/AA (<1.5) piruvat karboksilaz (PC) eksikliği (sekonder olarak biyotinidaz veya halokarboksilaz sentaz eksikliği) veya alfa-ketoglutarat dehidrogenaz eksikliğini düşündürür. Hiperamonyemi, yüksek sitrüllin ve düşük glutamin PC eksikliği tanısı için karakteristiktir. Yükselmiş L/P ve 3OHB/AA oranı ve postprandial hiperketonemi durumunda solunum zincir defekti şüphesi oluşur. PDH eksikliği, yağ asidi oksidasyon bozukluğu ve glukoneogenez hastalıklarının bazılarında ketozis olmadan orta-ciddi derecede hiperlaktateminin eşlik ettiği bir asidoz görülür.

Tablo VI. Serum laktat yüksekliğinin beslenme ile ilişkisine göre hastalıklar

Açlıkta yüksek laktat	Toklukta yüksek laktat
Glikojen depo hastalığı tip I Glukoneogenez defekti	Glikojen depo hastalığı tip 0, III, VI Piruvat dehidrogenaz kompleks eksikliği Alfa-ketoglutarat dehidrogenaz eksikliği Solunum zincir defekti Mitokondriyal piruvat taşıyıcı defekti

II.V. Glukagon testine yanıt

Hastaya 1 mg glukagon uygulandıktan yarım saat sonra kan glukoz değerinin 20 mg veya iki kat yükselmesi glukagona yanıt olarak kabul edilir. Glukagon uygulamasına abartılı glukoz artışı hiperinsulinizme işaret eder. Glukoneogenez hastalıklarında ve glikojen sentaz eksikliğinde açlık veya hipoglisemi sırasında glukagona yanıt alınmaz.

II.VI. Hastalıklara özel bulgular

Hipoglisemi ile seyreden hastalıklara ait farklı bulgular tanı için önemli bir ipucu olabilir (Tablo VII). *TANGO2* mutasyonu, bir Golgi organizasyon bozukluğudur ve yeni tanımlanmış hastalıklardan birisidir. Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde ataklar halinde rabdomiyoliz, hipoglisemi, hiperamonyemi ve yaşamı tehdit eden yağ asidi oksidasyon defektini hatırlatan kardiyak taşiaritmi ile seyreder.

Glikojen sentaz eksikliğinde (Glikojen depo hastalığı tip 0) glukozun glikojen olarak depolanması bozulmuştur. Hepatomegali görülmez. Gece beslenmesi kaldırıldıktan sonra sabaha doğru hipoglisemi oluşur. Beslenme aralarında sürekli keton üretimi vardır. Bu durum gelişme geriliğine neden olur. Karbonhidratlı beslenme ile hiperglisemi ve laktik asidoz oluşabilir. Tokluk sırasında glukagona yanıt görülürken, açlıkta glukagona yanıt oluşmaz.

Gliserol kinaz eksikliği, X'e bağlı kalıtılan, konjenital adrenal hipoplazi ve/veya Duchenne muskuler distrofisi ve entellektüel yetersizlik ile karakterize bir hastalıktır. İzole gliserol kinaz eksikliği olan infantil hastalar hipoglisemi ve hiperketonemi riski taşır. Juvenil hastalarda ataklar halinde kusma, metabolik asidoz ve koma durumu oluşabilir. Erişkin şeklinde herhangi bir klinik bulgu ortaya çıkmamaktadır. Kanda artmış olan gliserol yalancı hipertrigliseridemi tablosu oluşturur. İdrar organik asit analizinde gliserol atılımının bulunması ve plazmada yalancı hipertrigliseridemi tanı koydurucudur. Semptomatik hastalarda tedavi olarak düşük yağlı beslenme uygulanır. Egzersiz ve enfeksiyon durumlarında lipolizi önlemek için sık aralıklarla kompleks karbonhidrat alınması önerilir. Erişkin döneminde özel bir diyet gereksinim yoktur.

Fosfomannomutaz (PMM2) ve fosfomannoz izomeraz eksikliği (MPI-CDG) hastalıklarında, süt çocukluğu döneminde hipoglisemiye hepatik fibrozis ve enteropati eşlik eder. Ağızdan mannoz tedavisi uygulanır. Fosfoglukomutaz 1 (PGM1-CDG), glikojen sentezi için anahtar enzimlerden birisidir. Açlık sırasında glikolizin gerçekleşmesi için önemlidir. Eksikliğinde iki farklı klinik tablo oluşabilir. Bunlardan birincisi miyopatik glikojen depo hastalığı tip XIV'tür. Diğer ise, büyüme hormonu eksikliği, malformasyon (yarık uvula, yarık damak), karaciğer, kardiyak ve endokrin sorunlar ile seyreden birçok sistemi etkileyen bir klinik tablodur. PGM1 eksikliğinde diğer CDG tiplerinden farklı olarak nörolojik tutulum kural değildir. Ağızdan galaktoz tedavisi ile klinik tablo düzelir.

Tablo VII. Hastalıklara özel bulgular

İlave bulgu	Hastalık
Glukozuri, hipofosfatemik rikets	Fanconi Bickel sendromu
Kreatin kinaz (CK) yüksekliği	Glikojen depo hastalığı tip III Yağ asidi oksidasyon bozukluğu Gliserol kinaz eksikliği
Ürik asit yüksekliği	Glikojen depo hastalığı tip I Yağ asidi oksidasyon bozukluğu Fruktoz metabolizması bozuklukları
Nefromegali	Glikojen depo hastalığı tip I Fosfoenolpiruvat karboksikinaz eksikliği
Hepatik fibrozis ve ishal	Doğumsal glikozilasyon bozuklukları (PMM2 ve MPI-CDG)
Hipoglisemi-hiperglisemi	Fanconi Bickel sendromu Glikojen depo hastalığı tip 0

Kaynaklar

1. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, et al. Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns. *Am J Perinatol* 2006;23:115-119.
2. Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990;150:80-85.
3. Chang IJ, He M, Lam CT. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Translational Med* 2018;6:477.
4. De Leon DD, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in neonates and infants. In: Sperling MA (Editor). *Pediatric Endocrinology* (3rd ed). Philadelphia: Saunders Elsevier Co; 2008:165-197.
5. Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, et al. Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. *Neuromuscular Dis* 2013;23:540-548.
6. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1993;68:269-273.
7. Hellerud C, Wramner N, Erikson A, Johansson A, Samuelson G, Lindstedt S. Glycerol kinase deficiency: follow-up during 20 years, genetics, biochemistry and prognosis. *Acta Paediatr* 2004;93:911-921.
1. Kalhan SC, Parimi P, Van Beek R, et al. Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E991-7. doi: 10.1152/ajpendo.2001.281.5.E991
2. Kremer LS, Distelmaier F, Alhaddad B, et al. Bi-allelic truncating mutations in *TANGO2* cause infancy-onset recurrent metabolic crises with encephalocardiomyopathy. *Am J Human Genet* 2016;98:358-362.
3. Morava E. Galactose supplementation in phosphoglucomutase-1 deficiency; review and outlook for a novel treatable CDG. *Mol Genet Metab* 2014;112:275-279.
4. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clinical Chem* 2008;54:256-263.
5. Patel D, Kalhan S. Glycerol metabolism and triglyceride-fatty acid cycling in the human newborn: effect of maternal diabetes and intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1992;31:52-58.
6. Saudubray JM, De Lonlay P, Touati G, et al. Genetic hypoglycaemia in infancy and childhood: Pathophysiology and diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:197-214.
7. Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Editors). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (6th ed), Springer Berlin, Heidelberg; 2016:3-69.
8. Sjarif DR, Ploos van Amstel JK, Duran M, Beemer FA, Poll-The BT. Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders: a review. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:529-547.
9. Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *New Engl J Med* 2014;370:533-542.
10. Weinstein DA, Correia CE, Saunders AC, Wolfsdorf JL. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab* 2006;87:284-288.

KOLESTAZLA GELEN HASTAYA METABOLİK HASTALIKLAR AÇISINDAN

YAKLAŞIM

Prof. Dr. Ertuğrul Kıyıkım

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul

I. Tanım

Sarılık, yaşamın ilk iki haftasında anne sütüyle beslenen bebeklerin %15'inde görülür ve derinin, mukozal membranların ve vücut sıvılarının sarı-yeşil renk değişimi olarak tanımlanır. Olguların çoğunda sarılık indirekt hiperbilirubinemi karakterindedir ve fizyolojik sarılık, anne sütü sarılığı, hemolitik nedenler ve seyrek olarak Gilbert sendromu gibi genetik nedenlere bağlı olarak gelişir. İndirekt hiperbilirubinemi sıklıkla kendiliğinden veya fototerapi ile düzelir. Daha küçük bir hasta grubunda ise direkt hiperbilirubinemi görülür, kolestaz (safra asitlerinin yapım veya akış bozukluğu) karaciğer hastalığının veya doğumsal metabolik hastalığın erken bir bulgusu olabilir. İki haftadan uzun süreli sarılığı olan her yenidoğanda beslenme durumuna (anne sütü veya mama ile beslenme) bakılmaksızın kolestaz açısından direkt-indirekt bilirubin ayrımı yapılmalıdır. Ayrıca, sarılığa ek olarak, hepatomegali veya splenomegali, akolik gaita, ishal, kilo alım azlığı veya nörolojik etkilenme olan her yaştaki hastada direkt-indirekt bilirubin ayrımı yapılmalıdır. Biyokimyasal olarak kolestaz total bilirubin <5 mg/dL iken direkt bilirubin değerinin >1 mg/dL veya total bilirubin ≥ 5 mg/dL iken direkt bilirubinin total bilirubinin %20'sinden fazla olması olarak tanımlanır. Ek olarak yaşamın ilk 5 gününde direkt bilirubinin 0.3-0.4 mg/dL'nin üzerinde olması veya total bilirubinin %10'undan daha yüksek olması durumunda kolestazdan şüphelenilmeli ve ek araştırmalar yapılmalıdır.

II. Kolestaz nedeni olarak metabolik hastalıklar

Kolestatik sarılık, zamanında doğan çocuklarda 1/2500 sıklıkta görülür. Kolestatik sarılığın en sık görülen nedenleri biliyer atrezi (%40) ve metabolik hastalıkların da aralarında olduğu genetik nedenlerdir (%25-50). Kolestatik sarılık yapan nedenler Tablo I'de verilmiştir. Doğumsal metabolik hastalıklarda kolestatik sarılık, hastalığın erken bulgusu olabilir ve çoğunlukla tedavi edilebilen hastalıklar olduğu için akılda bulundurulmalıdır. Kolestaz bulgusu gösterebilen doğumsal metabolik hastalıklar için tanı ve tedavi ipuçları Tablo II'de özetlenmiştir.

Tablo I. Neonatal kolestaz nedenleri

Hastalık grubu	Etiyoloji
Enfeksiyonlar	Virusler, bakteriler, spiroketler ve parazitler
Toksinler	İlaçlar, endotoksinler, total parenteral nütrisyon tedavisi ile ilişkili kolestaz
Endokrin hastalıklar	Hipotiroidi ve panhipopituitarizm
İmmun hastalıklar	Gestasyonel alloimmun karaciğer hastalığı
Anatomik obstrüksiyon	Biliyer atrezi, koledok kisti, kolelitiyazis, safra çamuru, tümör
Diğer	İdiyopatik neonatal hepatit, geçici neonatal kolestaz, kardiyovasküler nedenler ve dolaşım bozuklukları, hemofagositik lenfhistiositoz, konjenital lupus, malignensi
Genetik ve metabolik hastalıklar	α 1-antitripsin eksikliği Alagille sendromu Ailevi progresif intrahepatik kolestaz Caroli hastalığı Kistik fibrozis Galaktozemi Glikojen depo hastalığı tip IV Hereditör fruktoz intoleransı Kromozomal bozukluklar Mitokondriyal hastalıklar Neonatal sklerozan kolanjit Niemann Pick tip C Peroksizomal hastalıklar Safra asit konjugasyon bozuklukları (<i>BAAT</i> ve <i>SLC27A5</i>) Safra asit sentez bozuklukları (<i>AKR1D1</i> , <i>AMACR</i> , <i>CYP7B1</i> , <i>HSD3B7</i> , <i>CYP7A1</i> , <i>CYP27A1</i>) Sitrin eksikliği Tirozinemi tip 1 Yağ asidi oksidasyon defektleri

Tablo II. Kolestazı olan bir hastada doğumsal metabolik hastalıklar düşündürülen ipuçları

	Klinik bulgular	Laboratuvar bulguları	Tedavi
Tirozinemi tip 1	Karaciğer yetersizliği, Fanconi tübülopatisi, raşitizm	İdrar/kanda süksinilasteon pozitifliği, alfa fetoprotein (AFP) artışı	NTBC
Galaktozemi	Karaciğer yetersizliği, katarakt, <i>E. coli</i> sepsisi	GALT aktivitesi düşüklüğü, idrarda redüktan madde (+)	Laktozsuz beslenme
Niemann Pick tip C	Hepato/splenomegali, nörolojik tutulum	Oksisteroller ve lysosfingomiyelin 509 yüksekliği	Substrat redüksiyon tedavisi
Wolman hastalığı	Karaciğer yetersizliği, malabsorpsiyon-ishal	Yüksek/normal/düşük kan kolesterol düzeyleri, sürrenal kalsifikasyon, LAL enzim aktivitesi eksikliği	Enzim replasman tedavisi
Sitrin eksikliği	<1 yaş kolestaz	Hipoglisemi, yüksek amonyak, jeneralize aminoasidemi (Metiyonin, tirozin, sitrüllin, lizin, treonin, arjinin), galaktozüri	Yüksek protein, düşük galaktozlu diyet tedavisi
Serebrotendinoz ksantomatozis	<1 yaş kolestaz	Kolestanol yüksekliği	Kenodeoksikolik asit
Mitokondriyal hastalıklar	Nörolojik tutulum, multi-organ tutulumu	Laktat yüksek/normal Alanin yüksek/normal	
Zellweger spektrum bozuklukları	Nörolojik tutulum, hepatomegali, karaciğer yetersizliği	VLCFA yüksek	Kolik asit
Üre döngüsü defektleri	Koma	Amonyak yüksek, glutamin yüksek	Düşük proteinli diyet tedavisi
Safra asidi sentez /konjugasyon defektleri		Normal GGT	Kolik-kenodeoksikolik asit
Konjenital glikozilasyon bozuklukları	Nörolojik etkilenme var/yok, multi-sistem tutulum, ishal	Transferrin izoelektrik odaklamada bazı tiplerinde bozukluk	
Hereditör fruktoz intoleransı	Hepatomegali, karaciğer yetersizliği, tübülopati		Fruktoz-sukroz içermeyen diyet

Kolestaz düşünülen tüm hastalarda birinci basamak testleri olarak; tam kan sayımı, total ve direkt bilirubin, koagülasyon profili (PT, aPTT, INR), aminotransferazlar, ALP ve GGT düzeyi ölçülmelidir. Özellikle GGT tanı için yardımcı olabilmektedir. Yüksek GGT düzeyi birçok kolestatik hastalıkta görülebilmekte iken, düşük veya normal GGT düzeyleri özellikle safra asidi metabolizması bozukluklarında (serebrotendinoz ksantomatozis gibi), PFIC 1-2 ve 4-6, ve panhipopituitarizmde önemli bir ipucu olabilir. Hastalarda serum safra asit düzeyi ölçümü tanı için yardımcı olabilir; safra asit metabolizması bozukluklarında serum safra asitleri düşük saptanırken, diğer nedenlere bağlı kolestazlarda yüksek bulunur. Hasta ursodeoksikolik asit tedavisi alıyorsa testten beş gün önce kesilmelidir. Hipoalbuminemi, hipoglisemi ve INR yüksekliği özellikle karaciğerin sentez fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir.

Hastalar tedavi edilebilir kolestaz nedenlerinden olan tirozinemi tip 1 ve galaktozemi için mutlaka değerlendirilmelidir. Tirozinemi tip 1’li hastalarda genetik tanı beklenmeden idrar ve/veya kan süksinilaseton düzeyi ölçümü yapılarak hızlıca tanıya gidilmeli ve tedaviye başlanmalıdır. Karaciğer sentez fonksiyonlarının ciddi bozukluğu ve yüksek AFP düzeyleri tanı için ipuçlarıdır. Kolestazlı bir hastada katarakt varlığı ve idrarda redüktan maddenin pozitifliği

kuvvetle galaktozemiye düşündürmelidir, enzimatik ve genetik tanı öncesi galaktozemi düşünülen hastada anne sütünün kesilmesi ve laktoz içermeyen özel mamaya geçilmesi planlanmalıdır. İdrarda redüktan maddenin pozitifleştiği durumlar Tablo III’te verilmiştir. Galaktozemi tanısı için galaktoz-1- fosfat üridil transferaz aktivitesinin eritrositlerde ölçülmesinden dolayı, enzim düzeyi ölçülmesi planlanan hastalara önceden eritrosit transfüzyonu yapılmamış olduğundan emin olunmalıdır. Kolestazı olan hastalarda istenmesi gereken testler Tablo IV’te verilmiştir. Kendiliğinden düzelen kolestazı olan hastalar düzenli aralıklarla izlenmelidir ve Niemann-Pick tip C, serebrotendinöz ksantomatozis ve sitrin eksikliğinde kolestazın erken dönem bulgusu olduğu ve çoğunlukla tedavi edilmeksizin düzeldiği unutulmamalıdır.

Tablo III. İdrarda redüktan madde testinin pozitif saptandığı durumlar

Galaktoz	Galaktozemi Galaktokinaz eksikliği Sitrin eksikliği Fanconi-Bickel sendromu
Fruktoz	Hereditör früktoz intoleransı Esansiyel fruktozüri
P-hidroksifenil purivik asit	Tirozinemi tip 1 ve tip 2
Homogentisik asit	Alkaptonüri
Ksiloz	Pentozüri
Glukoz	Diyabet, hiperglisemi
Oksalik asit	Oksalüri
Ürik asit	Hiperürikozüri
Hippürik asit	Na-benzoat tedavisi, ciddi malabsorpsiyon
Askorbik asit	Yüksek doz C vitamini tedavisi
Salisilat	

Tablo IV. Kolestazlı hastalarda yapılması önerilen laboratuvar incelemeleri

Test grupları	Testler
Birinci basamak tetkikler	Tam kan sayımı Kan biyokimyası: Glukoz, bilirubin (direkt, indirekt), ALT, AST, ALP, GGT, albümin, prealbümin, BUN, kreatinin, ürik asit, kolesterol, trigliserit Amonyak Serbest T4 ve TSH Koagülasyon paneli: PT, aPTT, INR Viral seroloji İdrar analizi, idrar kültürü
İkinci basamak tetkikler	Plazma/Serum/Kan: Laktat, piruvat, 3-OH butirat, asetoasetat Serum demir ve ferritin Amino asitler Serbest ve total karnitin, açıl karnitin profili α -fetoprotein α_1 -antitripsin aktivitesi, Pi fenotipi Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (galaktozemi), total galaktoz, galaktoz-1-fosfat Kromozomlar (özellikle karaciğer hastalığı ile birlikte trisomi 13 veya 18 düşündüren malformasyon varsa) Çok uzun zincirli yağ asitleri (peroksizomal hastalıklar) Serbest yağ asitleri Transferrin izoelektrik odaklama testi (CDG için) Lizozomal enzimler İdrar: Amino asitler, keton cisimleri, redüktan madde, şekerler (galaktoz, fruktoz), organik asitler (özellikle orotik asit ve suksinilaseton) Safra asitleri (safra asidi sentez bozuklukları) Ter testi (kistik fibrozis)

Kaynaklar

1. Amendola M, Squires JE. Pediatric genetic cholestatic liver disease overview. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; September 15, 2022.
2. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, et al. Molecular genetics of 3beta-hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:1833-41.
3. Croffie JM, Gupta SK, Chong SK, et al. Tyrosinemia type 1 should be suspected in infants with severe coagulopathy even in the absence of other signs of liver failure. Pediatrics 1999;103:675-678.
4. Ellaway CJ, Silinik M, Cowell CT, et al. Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. J Paediatr Child Health 1995;31:51-3.
5. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:154-168.
6. Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: Updates on diagnostics, therapeutics, and prevention. Neoreviews 2021;22:e819-e836. doi: 10.1542/neo.22-12-e819
7. Feldman A, Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Bezerra JA, Mack CL, Shneider BL, eds. Liver Disease in Children. 5th ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2014:107-115
8. Kriegermeier A, Green R. Pediatric cholestatic liver disease: review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. Front Med (Lausanne) 2020;7:149. doi:10.3389/fmed.2020.00149

9. Lu FT, Wu JF, Hsu HY, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:695-701.
10. Phaneuf D, Labelle Y, Be'rube' D, et al. Cloning and expression of the cDNA encoding human fumarylacetoacetate hydrolase, the enzyme deficient in hereditary tyrosinemia: assignment of the gene to chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991;48:525-535.
11. Reichardt JK, Woo SL. Molecular basis of galactosemia: mutations and polymorphisms in the gene encoding human galactose-1-phosphate uridylyltransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:2633-2637.
12. Schiff L, Schubert WK, McAdams AJ, et al. Hepatic cholesterol ester storage disease, a familial disorder. I. Clinical aspects. *Am J Med* 1968;44:538-546.
13. Tamamori A, Okano Y, Ozaki H, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: severe hepatic dysfunction in an infant requiring liver transplantation. *Eur J Pediatr* 2002;161:609-613.
14. Vance JE. Lipid imbalance in the neurological disorder, Niemann-Pick C disease. *FEBS Lett* 2006;580:5518-5524.

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞUNDA KALITSAL METABOLİK HASTALIK TARAMASI

Uzm. Dr. Kübra Çilesiz, Prof. Dr. İlyas Okur

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, Ankara

I. Otizm spektrum bozukluğu tanım ve klinik bulgular

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), doğuştan gelen ya da yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan, bireyler arası sosyal ilişki, iletişim ve etkileşimi sağlayan bilişsel yetilerin kazanımında gecikmenin olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu bozukluk yaygın olarak sosyalleşmede yetersizlik, dil gelişiminde ve iletişimde problem, sınırlı davranış ve ilgiler ile kendini gösterir.

Bireylerde bu hastalık, bebeklik çağından itibaren başlayan dikkat ve işaret etmede yetersizlik, isteksizlik, beslenme problemleri, sözel becerileri kazanmada yavaşlık ve kayıp, işlevsellikte ve işitmede yetersizlik, sosyal ilgi azlığı, göz kontağı kuramama, yüz ifadelerinde yoksunluk, farklı korkular, oyun kuramama, öfke nöbetleri, aynılığı sürdürmede ısrarcılık, uyku problemleri, tekrarlı hareketler, cinsel gelişim sorunları ile kendini gösterebilir. Hasta bireyler, Çocuk Psikiyatri hekimlerinin ‘ruhsal bozuklukların tanısı ve sayımsal otizm ölçütlerine’ (DSM’ye) göre değerlendirmesi ile tanı alırlar.

II. Etkileyen faktörler ve kalıtsal metabolik hastalık insidansı

Otizm spektrum bozukluğunda genetik ve çevresel etkenler rol oynamaktadır. Nedenleri arasında intrauterin enfeksiyonlar, hipoksik/iskemik ensefalopati, intrakraniyal kanama ve prematürite, çevresel faktörler (ilaç maruziyeti), ilgi azlığı ve enfeksiyonlar sık bilinenler olarak sayılabilir. Otizm spektrum bozukluğu hasta grubunda kalıtsal metabolik hastalıkların kesin sıklığı bilinmemekle birlikte, metabolik hastalıkların taranması önem arz etmektedir. Bu durum için iki görüş vardır. Birinci görüş, OSB'lerin tedavi edilebilir nedenleri içinde kalıtsal metabolik hastalıkların da olması nedeniyle bu hastalıkların taranmasının tedavinin etkinliğini arttıracığından, gereklilik yönündedir. Diğer bir görüş ise sadece otizm semptomları varsa taramaya gerek olmadığı yönündedir. Kabul edilen görüş ise otizm bulgularına eşlik eden hareket bozukluğu, gelişimsel gerilik ve konuşma problemlerinde kalıtsal metabolik hastalıkların ayırıcı listede olmasının daha uygun olacağı yönündedir.

Kalıtsal metabolik hastalıklar toplumsal olarak nadiren görülmekle birlikte, OSB hastalık grubu olarak ele alındığında görece daha sık görülürler ve toplam sıklıkları 1:800 – 1:2500 doğum arasında değişmektedir. Doğumsal metabolik hastalıkların büyük çoğunluğu otozomal resesif geçişli olduğu için Türkiye gibi akraba evliliklerinin yüksek olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir. OSB sıklığının kalıtsal metabolik hastalığı olan çocuklarda %5 olduğu ve Türkiye’de bu oranın çocuklarda %3 olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye’de OSB’ler ile kalıtsal metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, eksik tanı konulan ve sadece OSB ile başvuran hastaların da metabolizma kliniklerinde takip edilmesi ve hekimlerin bu hastalıklar konusunda bilinçlendirilmesi önemlidir.

III. Klinik ve laboratuvar bulguları

OSB ile başvuran bireylerde eşlik eden diğer klinik bulgulara ve bazen otizm bulgularının daha ön planda olması sonucu maskelenen bazı özelliklere dikkat edilmelidir.

Bunlar metabolik asidoz, hipoglisemi, deri döküntüleri, ensefalopati, kusma, dismorfik özellikler ve lens dislokasyonu gibi bulgulardır; bunların muayenede ve tetkiklerde dikkatlice araştırılması hastaya tanı konulmasında ve tedavinin başarısında önemlidir. OSB'ye eşlik eden diğer sistemik tutulumlar glikojen depo hastalıkları, biotinidaz eksikliği, üre döngüsü bozukluğu, homosistinüri ve mitokondriyal bozuklukları akla getirmelidir. Tek klinik bulgusu otizm olabilecek durumlara örnek olarak serebral kreatin eksikliği ve fenilketonüri verilebilir. Ayrıca hastaların somatometrik değerleri (baş çevresi, ağırlık, boy) ile OSB'li hastaların diyet alışkanlıkları da hastalığın özel bir türünden şüphelenilmesi için çok önemlidir. Anormal değerler ve spesifik bir besin grubundan kaçınılması kalıtsal metabolik hastalık şüphesini güçlendirebilir.

OSB'de eşlik eden bulgulara göre kalıtsal metabolik hastalık araştırmasında istenecek tetkikler kısaca hastalık isimlerine göre Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. Otizm spektrum bozukluğuna neden olabilecek kalıtsal metabolik hastalıkların kliniği ve istenecek tetkikler ile tedavi özeti

Kalıtsal metabolik hastalık	Klinik bulgular	İstenen tetkikler	Tedavi
Fenilketonüri ve tetrahidrobiyopterin eksikliğine bağlı nörotransmitter bozukluğu	Ciddi mental gerilik Nöbet Otizm	Kan fenilalanin düzeyi, Pterin analizi Genetik analiz	Fenilalaninden kısıtlı diyet BH4 tedavisi
Süksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği	Beslenme sorunları, Hipotoni Dil gelişim bozukluklar Ataksi Nöbet Otistik davranışlar	İdrar organik asit analizinde yüksek 4 hidroksibutirik asit atılımı Genetik analiz	Semptomatik
Biotinidaz eksikliği	İlerleyici nörolojik semptomlar Otizm İşitme kaybı Saç dökülmesi Dermatit İmmün yetmezlikler	Biotinidaz enzim aktivitesi İdrar organik asit analizi Genetik analiz	Biotin
Organik asidemi	Beslenme problemleri Kusma Halsizlik Hipotonisite, Enfeksiyona yatkınlık Sepsisle karışan klinik Otizm Nöbet Koma	Tam kan sayımı Kan amonyak ve laktat düzeyi Arteriyel kan gazı analizi Kantitatif aminoasit analizi Kantitatif idrar aminoasit analizi Açilkarnitin analizi İdrar organik asit analizi Enzim analizi Genetik analiz	Diyet L-karnitin desteği Vitamin desteği Gerekli durumda 'hiperamoniemi' tedavisi için karglumik asit Toksik madde uzaklaştırmaya yönelik tedaviler Nöbet kontrolü

Üre siklus defekti	Beslenme problemleri Solunum sıkıntısı Kusma, siklik kusma Dehidratasyon Hepatomegali Sepsisle karışan bulgular Büyüme gelişme geriliği Halüsinasyon Otistik davranışlar Saldırganlık Baş ağrısı Bilinç değişikliği, Hipertansiyon, Spastisite, nöbet	Kan amonyak ve laktat düzeyi Üre, elektrolit Karaciğer fonksiyon değerleri Kantitatif plazma aminoasit analizi Kantitatif idrar aminoasit analizi Açıl karnitin analizi İdrar organik asit analizi Genetik analizi	Diyet Amonyak oluşumunu ve uzaklaştırma amaçlı tedaviler*, nitorjen bağlayıcı tedaviler L-arginin Nöbet kontrolü Akut katabolizmayı engellemek **
Sistatyonin beta sentaz eksikliği	Marfan benzeri bulgular Epilepsi Otizm Progresif miyopi Lens dislokasyonu Osteoporoz, Tromboembolizm	Homosistein Kantitatif plazma aminoasit analizi Genetik analiz	Diyet Pridoksin Betain Hidroksikobalamin Vitamin C
Kreatin metabolizma bozukluğu	Zihinsel gelişim bozuklukları Otistik davranışlar Dil gelişim problemleri Epilepsi Hareket bozuklukları Miyopati Kas hipertrofisi İstemsiz hareketler	Kan kreatin düzeyi İdrar kreatin/kreatinin oranı Kranial manyetik rezonans spektroskopisi görüntülemesinde serebral kreatinde düşük pik Genetik analiz	Kreatin replasman tedavisi Ornitin, glisin, gerekli durumda arginin desteği ya da kısıtlı diyet
Pürin-pirimidin metabolizma bozukluğu	Büyüme gelişme geriliği Böbrek yetmezliği Gut artriti Sensorinöral sağırılık Hipotoni Ataksi Otizm	Kan ürik asit düzeyi İdrar organik asit analizi Genetik analiz	Allopurinol Böbrek yetmezliği yönetimi Nöbet tedavisi D-riboz Ksilitol Üridin Splenektomi Enzim tedavisi Kemik iliği- kök hücre nakli
Mitokondriyal enerji metabolizma bozukluğu	Merkezi sinir sistemi disfonksiyonu Davranış bozukluğu, Bilişsel bozukluk Motor bozukluk Nöbetler Hipotoni Egzersiz intoleransı Otizm	Kan amonyak, laktat düzeyleri, Elektrolitler Karaciğer fonksiyon testleri Açıl karnitin analizi İdrar organik asit analizi Mitokondriyal kompleks analizi Kantitatif plazma aminoasit analizi, Kantitatif idrar aminoasit analizi Genetik analiz	Semptomatik

Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (G6PD)	Anemi Sarılık Ekstremit ve karın ağrıları Splenomegali	Tam kan sayımı Bilirubin düzeyleri G6PD aktivitesi ölçümü Genetik analiz	Oksidan stres (ilaç, enfeksiyon, bakla) kaçınmak Kan ransfüzyonu Semptomatik tedavi
Serebral folat eksikliği	Ağır gelişim bozuklukları Hareket bozukluğu Epilepsi Otizm	Serebrospinal sıvıda düşük folat düzeyi (özellikle 5 metiltetrahidrofolat), Genetik analiz	Folinik asit
Safra asidi sentez bozukluğu	İntrahepatik kolestaz Organomegali İshal Sarılık Katarakt Ksantom Otizm Ateroskleroz, Nöropsikiyatrik bozukluklar	Kolestanol düzeyi Genetik analiz	Oral safra asitleri, Kenodeoksikolikasit, HMG CoA redüktaz inhibitörleri
Smith-Lemni- Opitz sendromu (SLOS)	Kraniofasiyal anomallikler Sindaktili Multisistemik problemler Fotosensivite Beslenme problemleri Otizm	Total kolesterol düşüklüğü 7-dehidrokolesterol yüksekliği Genetik analiz	Diyet, Kolesterol ve safra asit destekleri HMG CoA redüktaz inhibitörleri, Antioksidan vitamin destekleri
Mukopolisakkaridoz (özellikle MPS tip III)	Hafif kaba yüz Kazanılmış becerilerin gerilemesi Hipertrikoz Hiperaktivite Agresif davranışlar İşitme bozuklukları Otistik davranışlar	İdrar glikozaminoglikan Spesifik enzim analizi Genetik analiz	Semptomatik
Glikojen depo tip IX	Hepatomegali Karaciğer problemleri Kognitif ve konuşmada gerilik Otizm Renal tubuler asidoz Puberte ve büyümede gecikme	Kan glukoz- keton Karaciğer transaminaz değerleri Lipid profili Abdominal görüntüleme Enzim analizi Genetik analiz	Semptomatik
Ailevi hipobetalipoproteinemi	Malnutrisyon Hipertiroidi Kronik karaciğer hastalığı Malabsorbsiyon Kalp hastalıkları Davranış bozuklukları Otizm	Tam kan sayımı Kan lipid profili Tiroid değerleri ApoB Karaciğer transaminaz değerleri A, D, E ve K vitamin düzeyleri	Diyet Esansiyel yağ asitleri A, D, E ve K vitamin desteği

		Abdominal görüntülemeler Genetik analiz	
X'e bağlı iktiyozis	Mental gerilik Korneal opasite Otizm Sırt ve extremitelerin dış yüzeylerinde kahverengi pullanma Nadiren inmemiş testis, Epilepsi	Lipoprotein elektroforezi Enzim analizi Göz muayenesi Deri biyopsisi Genetik analiz	Topikal tedaviler (krem, losyon)
Konjenital glikozilasyon defektleri	Sinir sistemi, yağ dokusu, hematolojik sistem, karaciğer, işitme, göz, iskelet, bağırsak etkilenmeleri, Dismorfizm Meme başı çöküklüğü Nörokognitif gerilik Gonad ve immün sistem etkilenmesi Hipoalbumemi Böbrek etkilenmesi Davranış bozuklukları Otizm	Transferrin izoelektrik odaklanması analizi Genetik analiz Hematopoetik sistem ve kas boyamaları ile protein ekspresyon analizi	Semptomatik D galaktoz, Laktoz Fukoz Diazoksit

*1 hiperamonemi tedavisi için nitrojen bağlayıcılar karglumik asit, L-arginin, Na benzoat, Na fenilbutirat,

*2 Katabolik süreçten uzaklaşmak için enfeksiyon ve açlığı yönetmek (glukoz infüzyonu, lipid infüzyonu, insülin)

IV. Korunma ve tedavi

Yenidoğan tarama programlarında fenilketonüri ve biotinidaz eksikliğine bakılması bu hastalıkların OSB'ye sebep olması açısından da önemlidir. OSB olarak takip edilen hastaların kendilerini yeteri kadar ifade edememeleri, sosyal ilişkilerde ve uyumda zorlanmaları sonucu gelişen bulguların (ensefalopati, hipoglisemi, metabolik asidoz, diyet alışkanlığı bozukluğu, somatometrik değerlerinin geriliği) kalıtsal metabolik hastalığı gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu hastalığa iki yönden de bakmak gerekir; pediatrik metabolizma kliniklerinde takip edilen hasta gruplarında OSB, hastalıkların komplikasyonu olarak karşımıza çıkabileceği gibi, ilk başvurusu çocuk psikiyatri kliniğine olan hastalarda etyolojide genetik, nörolojik hastalıklar dışında doğuştan metabolik hastalıkların da olabileceği akla gelmelidir. Bu hasta grubunun multidisipliner değerlendirilmesi önemlidir.

Kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisi açısından bakıldığında hastalığın akut ataklarını kontrol altına almak, eksik olan enzim desteğini vermek (intravenöz veya serebrospinal sıvıya geçiş için intraserebroventriküler enzim tedavisi), toksik olan substratı uzaklaştırmak ya da oluşumunu engellemek, hastalığa özel diyet vermek, gen tedavisini değerlendirmek tedavi seçenekleri arasındadır. Tedavi alternatifleri, kalıtsal metabolik hastalık tanısına göre güncel tedavi yöntemleri ile çocuk metabolizma ve beslenme bölümünde değerlendirilmelidir.

V. Sonuç ve özet

OSB'yi geniş bir bakış açısıyla değerlendirmek, etyolojiyi araştırmak amacıyla doğuştan gelen metabolik hastalıkları taramak için çocuk metabolizma ve beslenme bölümlerine hastaları yönlendirmek ve bu alanda çalışmalarını genişletmek tanı ve tedavi başarısını arttıran önemli bir unsurdur. Öncelikle bu hastalığı düşündüren klinik bulgular,

sadece aile şikayetiyle değil rutin pediatri takiplerinde de hekimler tarafından çocukların mental yetilerinin ve motor hareketlerinin yaşa uygunluğu değerlendirilmelidir. Tıbbi destek, etiyolojinin aydınlatılması, multidisipliner yaklaşım ve diyet yönetimi ile erken teşhis ve erken müdahale, hayat kurtarıcı sonuçlara sahip olmanın, otizm ve zeka geriliğini önlemenin temel taşlarıdır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing, (2013).
2. Brunetti-Pierri N, Parenti G, Andria G. Inborn errors of metabolism. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M (Eds.), Neonatology: A practical approach to neonatal diseases, Springer 2012;949-966.
3. Campistol J, Diez-Juan M, Callejon L, et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. Dev Med Child Neurol 2016;58:842-847.
4. Geschwind DH, State MW. Gene hunting in autism spectrum disorder: On the path to precision medicine. Lancet Neurol 2015;14:1109-1120.
5. Inci A, Özaslan A, Okur I, et al. Autism: Screening of inborn errors of metabolism and unexpected results. Autism Res 2021;14:887-896.
6. Kiykim E, Zeybek CA, Zubarioglu T, et al. Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders. Autism Res 2016;9:217-223.

FENİLKETONÜRİ

Uzm. Dr. Emel Yılmaz Gümüş, Doç. Dr. Burcu Öztürk Hişmi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

I. Giriş ve genel bakış

Fenilketonüri (FKU), fenilalanini (FA) tirozine (TİR) dönüştüren fenilalanin hidroksilaz (FAH) enziminin eksikliğinden kaynaklanan kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Günümüzde ulusal yenidoğan tarama programı ile hiperfenilalaninemi şüphesi olan yenidoğan bebekler yaşamın ilk günlerinde belirlenebilmektedir. Şüpheli bebeklerin yönlendirildiği çocuk metabolizma hastalıkları kliniğinde, aynı gün plazma amino asit analizi ile tanı doğrulanır ve izlemde *PAH* geninde her iki allelde patojenik mutasyon saptanması ile kesinleştirilir. Yenidoğan tarama programı ile **yaşamın ilk 15 gününde erken tanı alan ve zihinsel gelişimin devam ettiği ilk 12 yaşta iyi tedavi edilen fenilketonürlü bireyler** normal zihinsel kapasitelerine ulaşırlar. Tedavide, diyetle alınan protein miktarı, kan FA düzeylerini hedef aralıkta tutacak ve normal büyümeyi sağlayacak ölçüde kısıtlanır. Bu diyet tedavisi, ayrıca L-amino asitler şeklinde FA dışındaki diğer amino asitleri ve eksik kalan mikro- ve makro besin öğelerini sağlayan tıbbi besinler ve düşük proteinli ekmek, düşük proteinli makarna gibi özel ürünlerin tüketilmesini de gerektirir. Diğer tedavi yaklaşımları arasında; tıbbi mama içeriğinde daha kaliteli bir protein kaynağı olarak glikomakropeptid kullanımı, FAH enziminin kofaktörü ve bir tetrahidrobiyopterin (BH4) şekli olan sapropterin dihidroklorür ile farmakoterapi, fenilalanin ammonia liyaz (pegvalias) ile enzim “ikame” tedavisi ve büyük nötral amino asit desteği yer almaktadır.

Sağlıklı bireylerde proteinden zengin bir öğün (süt, et, yumurta, bakliyat) sonrasında kan FA düzeyleri hiçbir zaman 120 $\mu\text{mol/L}$ 'yi (2 mg/dL) geçmez. Fenilketonürlü bireylerde ise, FAH enziminin yetersiz işlevi nedeniyle kan FA düzeyleri yükselir, 360 $\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) üzerindeki yüksek düzeylere sürekli maruz kalınması beyin gelişimini olumsuz etkiler. Tedavi edilmediğinde, fenilketonürlü bireylerde zihinsel yetersizlik, epilepsi, hareket bozuklukları, nörobilişsel ve davranışsal problemler görülür. FKU, önlenabilir bir zihinsel engellilik nedenidir. Toplumda taranmamış ya da taramanın atladığı bireyler olabileceği düşünülerek, nedeni bilinmeyen zihinsel engellilik, epilepsi, hareket bozukluğu, otizm, öğrenme güçlüğü gibi özgül olmayan nöropsikiyatrik yakınmaları olan her yaştaki birey FKU açısından plazma amino asitleri ile (postprandiyal 4-5 saatte alınan) taranmalıdır (Tablo I).

Tablo I. Bir bakışta fenilketonürinin özellikleri

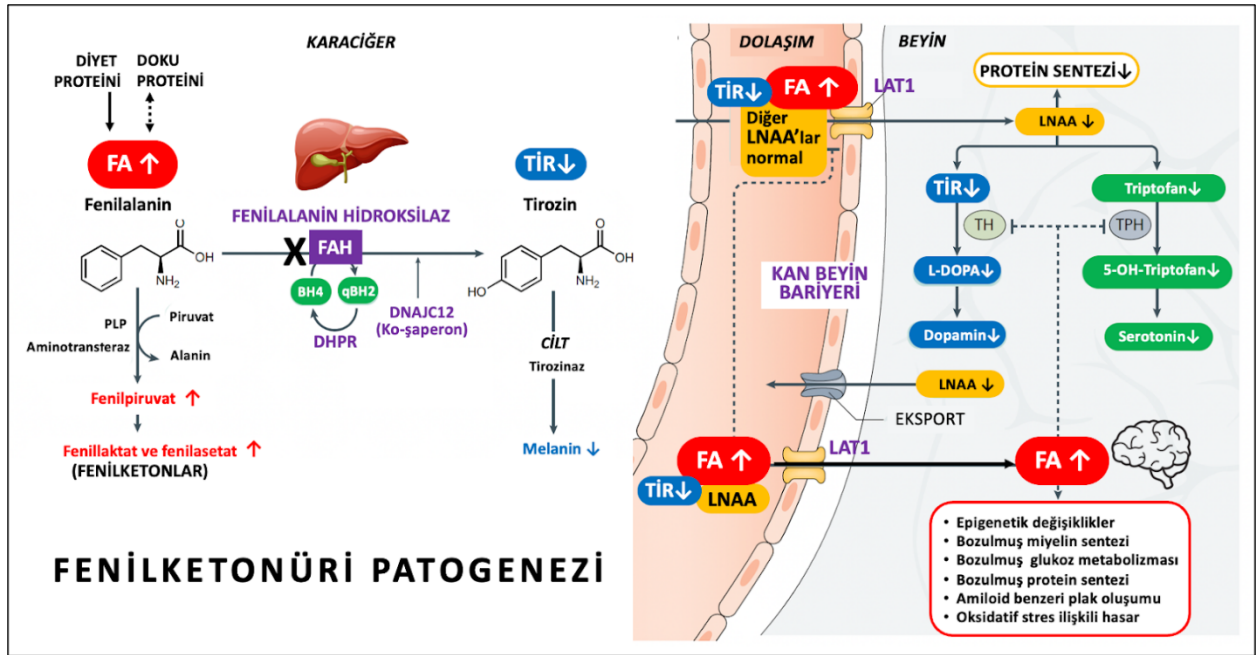
Fenilalanin (FA)	• Esansiyel bir amino asittir (Diyet ile alınması zorunludur). • Fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzimi ile tirozine dönüştürülür. • Sağlıklı bireylerde kan fenilalanin düzeyi 120 µmol/L'nin (2 mg/dL) altındadır. • Gelişen beyin için nörotoksik kabul edilen kan düzeyi 360 µmol/L'nin (6 mg/dL) üzeridir.
Tirozin (TİR)	• Esansiyel olmayan bir amino asittir (Diyet ile alınır ve fenilalaninden sentezlenir). • Dopamin (nörotransmitter), melanin başta olmak üzere protein sentezi için gereklidir.
Fenilalanin hidroksilaz (FAH)	• Fenilalanini tirozine dönüştürür (karaciğer ve bağırsaklarda) • <i>PAH</i> geni tarafından kodlanır • Kofaktör olarak tetrahidrobiyopterin (BH4), ko-şapron olarak DNAJC12 gereklidir.
Tetrahidro-biyopterin (BH4)	• FAH enziminin ve diğer bazı enzimlerin kofaktörüdür • Sentezinde çok sayıda farklı enzim görev alır, bunların eksikleri "BH4 metabolizması bozuklukları" olarak adlandırılır ve bazılarında hiperfenilalaninemi görülmez.
FAH eksikliği	• Fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliği ile sonuçlanan ve otozomal resesif kalıtılan bir genetik hastalıktır • Klasik FKU, hafif FKU, HFA gibi ağırdan hafife değişen spektrumda klinik fenotipleri kapsar
Hiper-fenilalaninemi (HFA)	• <i>Biyokimyasal olarak:</i> Kan fenilalanin düzeyinin normalden yüksek olması (FA>120 µmol/L ya da >2 mg/dL). Fenilalanin hidroksilaz eksikliği, BH4 metabolizması bozuklukları gibi birincil nedenler (TİR normal/düşüktür) ya da karaciğer zedelenmesi, parenteral amino asit ile beslenme gibi ikincil nedenlere (sıklıkla TİR de yüksektir) bağlı olabilir. • <i>FAH eksikliği fenotipi olarak:</i> Çocuk metabolizma hastalıkları pratiğinde, tedavi edilmeyen ancak izlem gerektiren FAH eksikliği olguları için kullanılır (serbest diyet ile kan FA düzeyleri en yüksek 120-360 µmol/L ya da 2-6 mg/dL)
Fenilketonüri (FKU)	• <i>Biyokimyasal olarak:</i> İdrarda fenilketonların varlığı (FAH eksikliğine özgü değildir, karaciğer hasarında da görülebilir) • <i>FAH eksikliği fenotipi olarak:</i> Çocuk metabolizma hastalıkları pratiğinde, tedavi gerektiren düzeyde FAH eksikliği olan bireyleri ifade eder (serbest diyet ile kan FA düzeyleri >360 µmol/L ya da >6 mg/dL). • Klasik FKU, kan FA düzeyleri 1200 µmol/L (20 mg/dL) üzerinde olan, tedavi edilmediğinde ağır zihinsel engellilik gelişen en ağır FAH eksikliği fenotipidir. • Yenidoğan taraması ile yaşamın ilk 15 günü içinde erken tanı alan ve zihinsel gelişimin devam ettiği ilk 12 yaşta iyi tedavi edilen FKU'lu bireyler normal zihinsel kapasitelerine ulaşır (Bakınız Tarama algoritması) • Tedavide altın standart, özel diyet tedavisidir. Diyet ile alınan FA miktarı büyümeyi sağlayacak miktarlar ile kısıtlanır, vitamin, mineral, eser elementler, enerji gereksinimi düşük proteinli özel ürünler ve FKU'lu bireyler için özel üretilmiş FA içermeyen amino asit karışımları tıbbi besinler ile diyet desteklenir. • FKU tedavisi yaşam boyudur. Tedavide temel hedef; diyetle alınan FA miktarını, kan FA düzeylerini 120-360 µmol/L aralığında tutacak ve normal büyümeyi sağlayacak ölçüde sınırlandırmaktır.
Maternal FKU sendromu	• FKU'lu bir annenin bebeğinde, yüksek kan FA düzeylerinin yarattığı teratojenite nedeniyle fetal anomaliler görülmesidir. • Mikrosefali, doğuştan kalp hastalığı ve düşük doğum ağırlığı en sık görülür. • FKU'lu kadınların prekonsepsiyonel ve gebelik sırasında yakın izlemi ile önlenabilir bir durumdur.

II. Fenilalanin metabolizması ve patogenezi

Fenilalanin, diyet ile mutlaka alınması gereken, protein sentezi için esansiyel olan bir amino asittir. Gerektiğinde kas proteinlerinin yıkımı ile dokulardan açığa çıkan FA, alternatif bir enerji kaynağı olarak da kullanılır. Fenilalanin metabolizmasındaki ilk adım, tirozin sentezlenmesi ile sonuçlanan geri dönüşsüz bir hidroksilasyon basamağıdır. Ağırlıklı olarak karaciğerde ve az miktarda da böbreklerdeki proksimal renal tübüllerde gerçekleşen bu reaksiyon FAH enzimi tarafından katalize edilir ve kofaktör olarak BH₄, ferröz demir (Fe³⁺) ve oksijen gereklidir. Tirozin, ister FA'dan üretilsin ister diyet ile alınsın, anabolik süreçlerde (protein sentezi), bir nörotransmitter olan dopamin sentezinde ve deriye rengini veren bir protein olan melanin sentezinde kullanılır veya enerji üretimi için katabolize edilir. FAH kofaktörü olan BH₄ ayrıca dopamin ve serotonin biyosentezinde bulunan tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilazın da kofaktörüdür. Bu nedenle, BH₄ eksikliğinde, hem kan FA düzeyi yükselir, hem de dopamin ve serotonin eksikliğine bağlı nörolojik bulgular görülür.

FAH enzimi ya da BH₄ eksikliğine bağlı olarak, günlük diyetle alınan FA metabolize edilemediğinde, kan FA düzeyleri yükselir (hiperfenilalaninemi). FA'nın deaminasyonu ile oluşan ve hastalığa tarihsel olarak ismini veren fenilketonlar (fenilpirüvat, fenilasetat, vb) idrarla bol miktarda atılır (Şekil 1).

Kan beyin bariyerinden (KBB) amino asit taşınması dinamik bir süreçtir. KBB, her biri bir grup özgül amino asit taşınmasından sorumlu taşıyıcı sistemler barındırır. Fenilalanin, diğer büyük nötral amino asitler (LNAA) (valin, izolösin, lösin, metiyonin, treonin, triptofan, tirozin, histidin) ile birlikte LAT-1 (large neutral amino acid type-1 transporter) adı verilen bir taşıma sistemi ile beyine taşınır. FA en düşük K_m değerine sahip olduğu için çok daha düşük kan düzeylerinde de diğer LNAA'lardan daha güçlü olarak LAT-1'e bağlanır. Kan FA düzeyi yükseldiğinde yarışmalı inhibisyon ile FA dışındaki LNAA'ların LAT-1 aracılı beyine geçişleri azalır (Şekil 1). Fenilalanin, beyindeki tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilazın aktivitelerini yarışmacı bir şekilde baskılayarak dopamin ve özellikle serotonin eksikliklerine yol açar. Bu mekanizma hiperfenilalaninemili bireylerde sık görülen kaygı ve duygudurum bozuklukları ile ilişkili görülmektedir. Ayrıca yüksek FA düzeyleri, beyinde gen ekspresyon paternlerinde epigenetik değişikliklere, miyelin sentezinde bozulmaya, serebral glukoz metabolizmasında azalmaya, amiloid plak benzeri fibrillerin oluşumuna ve artmış oksidatif strese neden olur.



Şekil 1. Fenilketonüri patogenezi (van Spronsen FJ, et al. Nat Rev Dis Primers 2021). BH4, tetrahidrobiopterin; DHPR, dihidrobiopteridin redüktaz; FA, fenilalanin; FAH, fenilalanin hidroksilaz; LAT1, kan beyin bariyerindeki LNAA taşıyıcı proteini; LNAA, büyük nötral aminoasitler; PLP, pridoksal 5-fosfat; TH, tirozin hidroksilaz; TİR, Tirozin; TPH, triptofan hidroksilaz

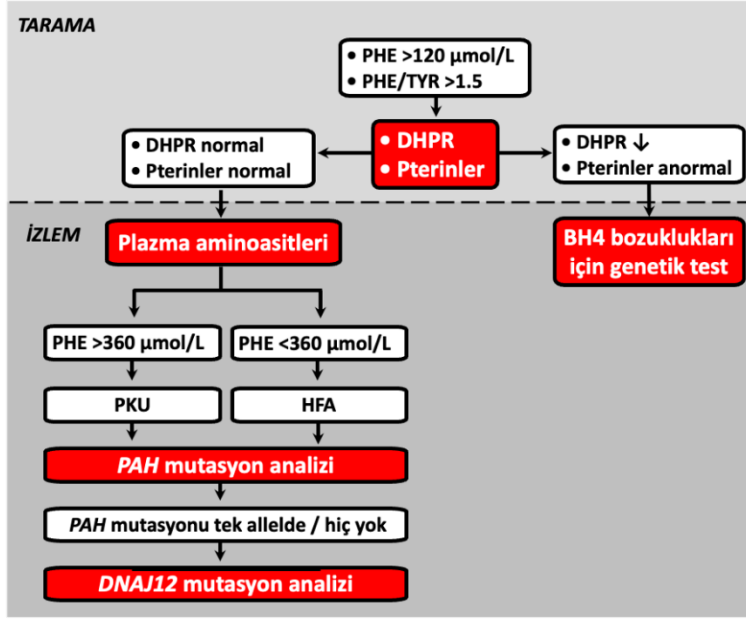
III. Genetik

Fenilketonüri, *PAH* geninin her iki kopyasında hastalık yapıcı mutasyon taşınması sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. *PAH* geni, 12. kromozom q23.2 bölgesinde bulunur ve yaklaşık 100 kb genomik DNA içerir. *PAH* geninde günümüzde 900'den fazla patojenik varyant tanımlanmıştır, yaklaşık 6 tanesi Avrupa ve Asya'daki mutasyonlarının çoğundan sorumludur. *PAH* genotipi, fenilketonürlü bir bireyin diyet ile tolere edilebilecek FA miktarı ve kofaktör tedavisine yanıt verme durumunu öngörebileceğimiz en önemli faktördür. Sapropterin tedavisine yanıtı öngörmek gibi, uzun vadeli yönetimi için yararlı bilgiler sunabilir.

IV. Tanı

Yenidoğan tarama programı sonucunda FKU şüphesi olan bebekler, doğrulayıcı test için aile hekimleri tarafından en yakın çocuk metabolizma hastalıkları kliniğine sevk edilir. Hastalara yaşamın ilk 15 günü içinde tanı konulması ve tedavi başlanması hedeflenmektedir. Plazma amino asit analizi ile kan FA ve tirozin düzeyleri test edilir. Normal bir amino asit profiline sahip bir kişide kan FA düzeyi 360 µmol/L'den yüksek ve tirozin düşük/normal, FA/TİR >3 ise FKU tanısı konur.

Hiperfenilalaninemide (HFA) sahip olduğu tespit edilen bireylerin yaklaşık %2'sinde BH4 metabolizması bozukluğu vardır. Bu olası kalıtsal pterin bozukluklarını dışlamak için, yüksek FA ve FA/TİR oranına sahip tüm bireylerde idrar pterinleri ve kan dihidropteridin redüktaz aktivitesi ölçülür (Şekil 2). Tarama pterin kusurları için pozitifse, ortaya çıkan BH4 eksikliğinin nedenini belirlemek için daha fazla doğrulama testi yapılır. *PAH* gen analizi, FKU teşhisi için gerekli olmasa da yapılması önerilir, enzim eksikliğinin derecesini ve sapropterin tedavisine yanıtı yanıtını öngermeye yardımcı olabilir.



Şekil 2. FKU için önerilen tarama, tanı ve ayırıcı tanı algoritması (Camp KM, et al. Mol Genet Metab 2014). BH4, tetrahidrobiopterin; DHPR, dihidropteridin redüktaz; HFA, hiperfenilalaninemi; TİR, tirozin

V. Klinik bulgular

Yenidoğan tarama sonucunda FKU şüphesi olan bebekler, metabolizma polikliniklerine başvurduklarında asemptomatiklerdir. Klinik bulgular; tanı almamış ve/veya tedavi edilmemiş bireylerde ortaya çıkar. Eğer FKU şüphesi ile gelen bebek hasta gözükiyorsa, kan fenilalanin düzeyinin artmasına sebep olabilecek diğer hastalıklar (karaciğer yetmezliği, galaktozemi gibi) düşünülmeli ve hasta bu nedenler için ayrıca tetkik edilmelidir. Fenilketonüri hastalığı tedavi edilmediğinde, etkilenmiş bireylerde ağır zihinsel yetersizlik, epilepsi, davranışsal ve psikiyatrik sorunlar, hareket bozuklukları, hipopigmentasyon (saçlar ve iris), kortikal körlük ve egzema gelişir. Doğumdan hemen sonra başlanan diyet tedavisi ile tüm bu olumsuz etkiler önlenabilmektedir. Bununla birlikte, uzun süreli olarak tedaviye uyumsuzluk olduğunda da FKU’lu ergen ve yetişkinlerde alt ekstremitte spastisitesi ve serebellar ataksi, tremor, ensefalopati ve görme anormallikleri gibi sorunlar gelişebilir. Erken başlanan ve yaşam boyu sürdürülen diyet tedavisine karşın, daha yüksek bilişsel fonksiyonları düzenleyen yürütücü işlevlerde bozulma, dikkat eksikliği-hiperaktivite ve özgül öğrenme güçlüğü prevalansı FKU’lu bireylerde sağlıklı yaşlılarına göre daha yüksektir.

Ülkemizde FKU hastalığı taranmasına karşın, tanı almamış ve tedavisiz kalmış bireyler olabileceği unutulmamalıdır. Gelişim geriliği, otizm, epilepsi, hareket bozukluğu gibi nörolojik yakınmaları olan her hastada mutlaka kan fenilalanin düzeyi bakılmalıdır.

VI. Tedavi

VI.I. Beslenme tedavisi

Fenilketonüri hastalığının altın standart tedavi yöntemi beslenme tedavisidir ve belirli hedefleri bulunmaktadır (Tablo II). FKU’lu bireylerin tedavisi yaşam boyu sürmektedir. FA, esansiyel bir amino asit olduğu için hastanın beslenmesinden tamamen çıkarılamamaktadır. FKU’lu bireyin “FA toleransı”na göre, beslenme ile alacağı FA miktarı sınırlandırılır. Bebeklik döneminde, günlük FA gereksinimi ölçülü miktarlarda anne sütü veya normal bebek mamaları ile karşılanabilir. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde ise, doğal protein kaynağı olarak aynı

miktarlarda FA içeren katı besinler tüketilmektedir. Farklı besinler farklı miktarlarda FA içerir. Klasik FKU'lu bireyler genellikle günde 200-500 mg/gün FA tolere edebilirken, klasik FKU'lu olmayanlar 500 mg/gün'den daha fazla FA tolere edebilirler.

Tablo II. Fenilketonurili hastalarda diyet tedavisinin hedefleri

1. Diyetteki FA miktarını anabolizma için gerekli miktar ile sınırlayarak nörotoksik metabolitleri azaltmak
2. Kan FA düzeylerini 120-360 µmol/L aralığında tutmak
3. Kan tirozin düzeylerini normal aralıkta tutmak
4. Endojen protein katabolizmasını en aza indirmek ve yeterli protein sentezini desteklemek
5. Klinik, biyokimyasal ve beslenme durumunu izlemek
6. Sağlıklı büyüme, gelişme ve yaşam için, değişen gereksinimlere göre diyet önerilerini kişiselleştirmek
7. Bakım veren anne-babaları ve PKU'lu bireyleri tedavi uyumu ve tedavinin ömür boyu sürdürülmesi için teşvik etmek

Tedavi ile kan FA düzeylerinin 120-360 µmol/L arasında tutulması hedeflenir. İlk yaşta en az haftada bir, 1-12 yaş arası en az 2 haftada bir, sonrasında ise yaşam boyu ayda 1 kez kan FA ve TİR ölçümü yapılmalıdır. FKU'lu bir bireyin izlemdeki kan FA ölçüm sıklığının potansiyel zihinsel kapasitesine ulaşmasını sağlayacak olan en önemli unsur olduğu unutulmamalıdır. Kan FA düzeyi ardışık olarak ölçülen 3 kan örneğinde de yüksek seyrediyorsa, hedef kan FA düzeyine gelinceye kadar diyetle FA alımı 50 mg/gün azaltılarak diyet tedavisi düzenlenmelidir.

FA'nın aşırı kısıtlanmasına bağlı olarak kan FA düzeyinin belirgin şekilde düşmesi sonucu iştahsızlık, alopesi, perianal kaşıntı, büyüme geriliği, osteopeni ve hatta ölümle sonuçlanabilen durumlar görülebilir. Diyetle alınan FA miktarı, hedef kan FA düzeyine gelinceye kadar 50 mg/gün artırılarak diyet tedavisi düzenlenmelidir. Normal şartlar altında çocuklarda günlük alınması gereken FA miktarı 150 mg'dan az olmamalıdır. Yetişkinler için alınması gereken en az FA miktarı henüz belirlenmemiştir. Diyetle değişiklik yapıldığında haftalık olarak kan FA düzeylerini izlemek önemlidir.

Fenilalanin içeren besinler kısıtlı tüketileceğinden; günlük gereksinimi karşılayabilecek protein miktarı L-amino asitler şeklinde FA içermeyen tıbbi mamalar ile sağlanır. Ayrıca yeterli enerjinin sağlanabilmesi için FA içeriği ihmal edilebilecek kadar düşük olan sebze, meyveler ve düşük proteinli temel besinler de tüketilmelidir (Şekil 3).



Şekil 3. FKU beslenme piramidi

VI.II. Farmakolojik tedavi

VI.II.I. Sapropterin dihidroklorid (BH4) tedavisi: Fenilalanin hidroksilazın kofaktörü olan sentetik sapropterin dihidroklorid (BH4) tedavisi, BH4'e yanıt veren hastalarda FAH aktivitesini artırarak, hastaların diyetle almış oldukları doğal proteinin artmasını sağlamaktadır. BH4 verildikten sonra hastaların kan FA düzeyi başlangıca göre %30 ve daha fazla düşüyorsa BH4'e yanıtı olarak kabul edilir. BH4 dozu 5-20 mg/kg/gün olacak şekilde verilir. Dört yaşın altındaki hastalar da dahil bütün yaş gruplarında kullanılabilir. BH4 tedavisi ile bazı hastalar serbest diyetle beslenirken, bazı hastalarda FA toleransında artış sonrası kullanmış oldukları amino asit karışımlarının miktarı azalır, bu durumda hastalar mutlaka vitamin-mineral eksiklikleri bakımından izlenmelidir.

VI.II.II. Büyük nötral amino asit desteği: LNAA desteği, standart diyet tedavisine uyumu iyi olmayan FKU'lu ergen ve erişkinlerde kullanılmakta ve tedavi hedefleri, beyin FA ve kan FA düzeylerinin azaltılması, serebral nörotransmitter sentezinin ve/veya beyinde FA dışındaki diğer LNAA düzeylerinin artırılmasıdır.

VI.II.III. Pegvaliase tedavisi: Enzim "ikame" tedavisi olarak verilen Pegvaliase, kandaki fazla FA'yı düşük düzeylerde amonyak ve toksik olmayan trans-sinamik asite dönüştürür. Pegvaliase FA'yı FAH rezidüel aktivitesinden bağımsız olarak metabolize eder. Ciddi allerjik reaksiyonlar, aşırı düşük kan FA düzeyleri nedeniyle gelişen alopesi gibi deri bulguları ve 18 yaş altında kullanılmaması tedavinin mevcut kısıtlılıklarıdır.

VII. Maternal fenilketonüri

Fenilketonüri kadını bireylerin gebeliği sırasındaki yüksek kan FA düzeyleri, bebek için teratojeniktir. İntrauterin büyüme geriliği, konjenital mikrosefali, zihinsel yetersizlik, konjenital kalp hastalığı, anensefali, özefagus atrezisi, anal atrezi gibi anomalilere neden olur.

Kan FA düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan ve herhangi bir tedavi almayan HFA'lı bireyler için gebelik planlarken ya da gebelikte, FA düzeyini düşürmek için bir girişime gerek yoktur. FKU'lu bireylerin ise, gebelik öncesi ve gebelik süresince kan FA düzeyleri 120-360 $\mu\text{mol/L}$ olacak şekilde tedavilerine devam etmeleri gerekmektedir. İntrauterin büyüme geriliğinden kaçınmak için kan FA düzeyi 120 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde tutulmalıdır. Gebelik öncesi en az haftada 1 kez, gebelik süresince en az haftada 2 kez kan FA ölçümü yapılmalıdır. Ülkemizde gebelik çağındaki kadınların büyük kısmının FKU için taranmadığı düşünülürse, zihinsel yetersizlik, konjenital mikrosefali, orta hat defekti, konjenital kalp hastalığı olan hastaların annelerinin maternal FKU açısından kan FA düzeyleri ölçülmelidir.

Kaynaklar

1. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014;112:87-122.
2. Koch R, Hanley W, Levy H, et al. The maternal Phenylketonuria international study: 1984–2002. *Pediatrics* 2003;112:1523–1529.
3. Lenke RR, Levy HL. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 1980;303:1202–1208.
4. Longo N, Dimmock D, Levy H, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med* 2019;21:1851-1867.
5. MacDonald A, Van Wegberg AMJ, Ahring K, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:1-21.
6. Muntau AC, Adams DJ, Bélanger-Quintana A, et al. International best practice for the evaluation of responsiveness to sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.004> 27.
7. Rocha JC, Bausell H, Bélanger-Quintana A, et al. Development of a practical dietitian road map for the nutritional management of phenylketonuria (PKU) patients on pegvaliase. *Mol Genet Metab Rep* 2021;28:100771.
8. Ross. (2001). Nutrition Support Protocol. The Ross Metabolic Formula System Fourth Edition. Columbus, OH: Ross Laboratories.
9. Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab* 2016;118:72–83.
10. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, et al. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):36.
11. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):162. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles>
12. van Spronsen FJ, De Groot MJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ, Van Rijn M. Large neutral amino acids in the treatment of PKU: From theory to practice. *J Inher Metab Dis* 2010;33:671–676.

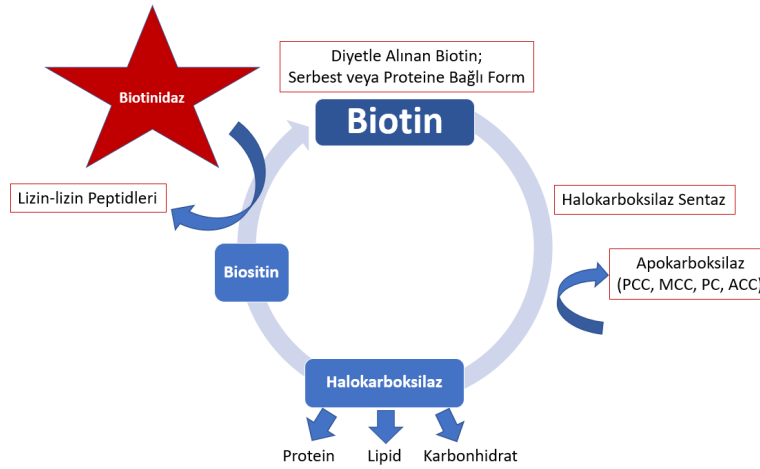
BIOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ

Uzm. Dr. Aliye Gülbahçe, Prof. Dr. Fatih Kardaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, Kayseri

I. Giriş ve patogenezi

Biotinidaz eksikliği otozomal resesif geçişli, kalıtsal bir metabolizma hastalığıdır. Dünya genelinde hastalık 1/60.000 sıklıkla görülürken, ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması nedeni ile görülme sıklığı 1/11.614 olarak saptanmıştır. Biotin diyet ile vücuda alınan, suda çözünebilen ve vücutta depolanmayan bir vitamindir. Serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formu vardır. Serbest formdaki biotin protein katabolizması (propiyonil-CoA karboksilaz ve β -metilkrotonil-CoA karboksilaz), yağ asidi sentezi (asetil CoA karboksilaz) ve glukoneogenezde (piruvat karboksilaz) rol alan karboksilaz enzimlerinin kofaktörü olarak görev alır. Proteine bağlı olan biotin formu ise biositindir; biotinidaz tarafından ayrılarak serbest biotine dönüştürülür ve vücutta kullanılır. Biotin başlıca yumurta sarısı, tahıllar ve et gibi besinlerden temin edilir. Biotinidaz, sitozolik bir enzim olup karboksilaz reaksiyonları sonrası biotine bağlanan biotinil peptitlerini ve lizin rezidülerini uzaklaştırır (Şekil 1). Oluşan serbest biotin vücutta yeniden kullanılır. Enzim DNA üzerinde *BTD* olarak adlandırılan 4 ekzon ve 1 introndan oluşan tek gen bölgesinde kodlanır. Serum, lökositler, karaciğer ve fibroblastlarda ölçülebilen glikoprotein yapıdaki bir moleküldür.



Şekil 1. Biotin döngüsü

II. Biotinidaz eksikliği

Biotinidaz enzimindeki eksiklik ile biotin vücutta geri dönüşümü bozulur ve serbest biotin düzeylerindeki azalma sonucu karboksilaz enzimlerinin işlevleri olumsuz etkilenir. Böylece yağ asidi, protein, karbonhidrat metabolizması etkilenerek klinik bulgular ortaya çıkar.

II.1. Tanı

Biotinidaz enzim aktivitesi fibroblast, lökosit ve diğer doku örneklerinde çalışılabilir. Sıklıkla serum veya plazmada yapılan ölçümler tanıda kullanılır. Enzim düzeyi, serum veya plazma örneğinden spektrofotometre veya florometre aracılığıyla ölçülür. Florometrik yöntemin duyarlılığı daha yüksek olmasına rağmen ülkemizde, maliyeti ve uygulaması daha uygun olan, spektrofotometrik yöntem kullanılmaktadır. Laboratuvarların belirlemiş olduğu

referans değerlerine göre hastanın enzim aktivitesinin %10'un altında saptanması tam eksiklik, %10-30 arasında saptanması ise kısmi eksiklik olarak değerlendirilir. Aktivitenin %30'un üzerinde olması ise normal olarak kabul edilmektedir. Moleküler analizler ile *BTD* genindeki varyantların gösterilmesi de tanıyı doğrulamada kullanılmaktadır.

II.II. Klinik bulgular

Tedavi edilmemiş olgular değişken cilt ve nörolojik bulgular ile seyredebilir. Erken başlangıçlı tedavi edilmemiş olgularda semptomlar ortalama 3.5 ayda (1 hafta-10 yaş) ortaya çıkmaktadır. En yaygın bulgu nöbet ve hipotonidir. Tam eksikliği olan tedavi edilmemiş erken başlangıçlı olgular hipotoni, gelişme geriliği, nöbet, hiperventilasyon, laringeal stridor, apne gibi metabolik hastalıklarda yaygın görülen bulgular ile seyredebilir. Geç başlangıçlı hastalığa sahip daha büyük çocuklarda veya yetişkinlerde kas gücü kaybı, ilerleyici spastik paraparezi, ataksi, skotom, işitme kaybı, optik atrofi görülebilir. Egzematöz deri döküntüsü, alopesi, konjonktivit, immünolojik disfonksiyona bağlı olarak viral ve mantar enfeksiyonu gibi cilt bulguları ortaya çıkabilir. Kısmi eksiklikte ise semptomlar hafif olabilir ve uzun süreli enfeksiyon gibi strese neden olabilecek durumlarda bulgular ortaya çıkabilir.

Tedavi sonrası ataksi, nöbet gibi bulgular saatler ve günler içinde düzelirken, cilt bulguları haftalar-aylar içinde düzelmektedir. Optik atrofi, işitme kaybı gibi bulgular tedavi ile geri dönmemektedir.

II.III. Tedavi ve takip

Günlük olarak besinler ile alınan biotin miktarı hastalığın tedavisi için yeterli olmayacağından, hastalara biotin takviyesi verilir. Tedavide oral yol ile 5-20 mg/gün biotin kullanılır. Genellikle kısmi eksiklik olgularında 5 mg, tam eksiklik olgularında 10 mg günlük dozlar yeterli gelmektedir.

Hastalar metabolik asidoz, laktik asidoz, hiperamonyemi açısından takip edilmelidir. Karboksilaz enzimlerinin fonksiyonlarında bozulma olabileceği için kontrollü olmayan hastaların idrar organik asit analizinde 3-hidroksi izovalerik asit, 3-hidroksi laktik asit, 3-hidroksi propionik asit, 3-metil krotonilglisin atılımı, plazma açıl-karnitin analizinde 3-hidroksi izovaleril karnitin yüksekliği görülebilir. Ayrıca idrar organik asit ve tandem açıl-karnitin analizi hastalığın klinik takibinde kullanılabilir.

Oftalmolojik ve odiyolojik değerlendirmelerin tam eksikliği olan hastalarda yılda iki kez, kısmi eksikliği olanlarda yılda bir kez yapılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Canda E, Kalkan Uçar S, Çoker M. Biotinidase deficiency: Prevalence, impact and management strategies. *Pediatric Health Med Ther* 2020;11:127-133.
2. Forny P, Wicht A, Rüfenacht V, Cremonesi A, Häberle J. Recovery of enzyme activity in biotinidase deficient individuals during early childhood. *J Inher Metab Dis* 2022;45:605-620.
3. Wolf B. Biotinidase deficiency. 2000 Mar 24 [Updated 2016 Jun 9]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1322/>
4. Wolf, B. Biotinidase deficiency: "If you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med* 2012;14:565–575.

YENİDOĞANDA KALITSAL METABOLİK HASTALIK TARAMA PROGRAMI

Uzm. Dr. Gülhan Karakaya Molla¹, Doç. Dr. Özlem Ünal Uzun¹, Doç. Dr. Mehmet Gündüz²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli

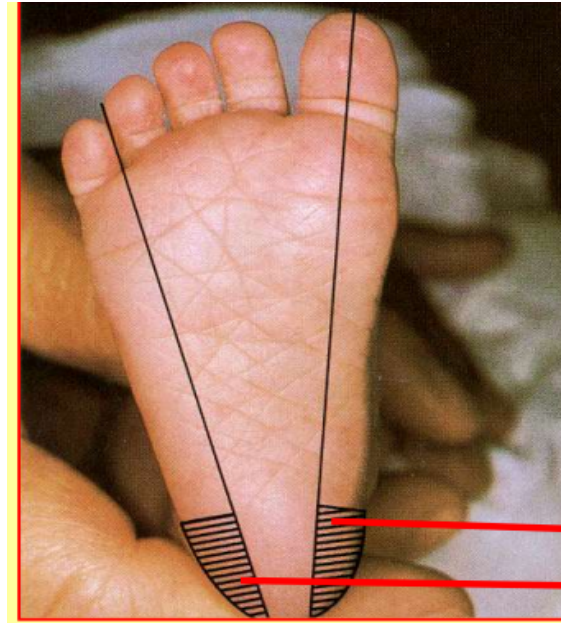
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Çocuk Hastanesi, Beslenme ve Metabolizma Ünitesi, Ankara

I. Giriş

Metabolik hastalıklar nadir görülen, çoğu otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıklardır. Özellikle akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda ciddi halk sağlığı sorunudur. Hastalıkları erken veya semptomsuz dönemde yakalamak için her ülkenin sağlık sistemine uyacak, toplumda sık görülen hastalıklara yönelik tarama programları geliştirilmiştir. Yenidoğan tarama programları tüm dünyada halk sağlığı programları içerisinde önemli yer tutan koruyucu sağlık hizmetidir. Taramanın amacı, doğumsal metabolik hastalıkların, görülme oranları yüksek olanlarını tarayıp, hastalığın erken dönemde tanınması ve müdahale edilmesidir. Türkiye’de yenidoğan tarama programı kapsamında topuk kanı alınarak taranan hastalıklar, fenilketonüri (FKÜ), konjenital hipotiroidi, biotinidaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), kistik fibrozis (KF) ve spinal musküler atrofidir (SMA). Bu hastalıkların taranması için doğum sonrasında, bebek beslenmeye başladıktan sonra ve genelde taburcu olmadan önce, 48-72 saat içerisinde sağlık personeli tarafından topuk kanı alınmaktadır. Tarama testi bebeğin topuğundan alınan birkaç damla kanın özel olarak hazırlanmış bir filtre kâğıdı (Guthrie kâğıdı/kuru kan kâğıdı) üzerine damlatılmasıyla yapılmaktadır (Resim 1). Tarama tanısal değildir, pozitif tarama sonucundan sonra doğrulayıcı testlere ihtiyaç vardır. Tarama yanlış pozitif ve/veya yanlış negatif sonuçlar sağlayabilir.



Resim 1. Guthrie kâğıdı üzerine kan alınması



Resim 2. Kan alma bölgeleri

II. Tarama yapılacak hastalık kriterleri

Bir hastalığı tarama programına almak için kolay uygulanır, ucuz, tüm toplumun taraması için kullanılabilecek, güvenilir bir tarama testi bulunmalıdır. Test sonuçları kısa zamanda alınmalı, yalancı negatiflik oranı düşük olmalıdır. Hastalık tanı konduğunda tedavi edilebilmelidir. Erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltmalıdır. Tarama ile tanı almadan, semptom verdiğinde tanı konursa önemli kalıcı sağlık sorunları oluşturan bir hastalık olmalıdır.

III. Topuk kanı ile taranabilen metabolik hastalıklar

Dünya genelinde topuk kanı tarama ölçütlerine uygun olan, organik asidemiler (15 bozukluk), yağ asidi oksidasyon defektleri (13 bozukluk), aminoasidopatiler (FKÜ dâhil 14 bozukluk), biotinidaz eksikliği, klasik galaktozemi, Pompe hastalığı, mukopolisakkaridoz tip 1, X'e bağlı adrenolökodistrofi, Krabbe hastalığı, metakromatik lökodistrofi gibi çok sayıda metabolik hastalık taranabilmektedir. Dünya çapında yenidoğan taramalarının değerlendirildiği 2015 yılında yapılan bir çalışmada genişletilmiş yenidoğan taraması ile Amerika Birleşik Devletleri'nde 32, Kanada'da 23, Avrupa'da 23, Latin Amerika'da 3 adet doğuştan metabolik hastalığın tarandığı bildirilmiştir. Kritik konjenital kalp hastalıkları ve ağır kombine immün yetmezlik için taramalar da bazı ülkelerde başlatılmıştır; ayrıca biliyer atrezi, serebrotendinöz ksantomatozis, Duchenne musküler distrofi, guanidinoasetat metiltransferaz eksikliğinin tarama programı kapsamına alınması planlanmaktadır.

IV. Topuk kanı örneği ile yapılan yenidoğan tarama testinin ülkemizdeki tarihçesi

ABD'de Massachusetts eyaleti 1963'te yenidoğan döneminde FKÜ taramasını zorunlu hale getiren ilk bölge olmuştur. Türkiye'de ise yenidoğan taraması 1983'te pilot çalışma olarak Prof. Dr. İmran Özalp'in öncülüğünde başlamıştır. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu aracılığıyla yapılan projede, Türkiye'de yenidoğanlarda FKÜ sıklığının beklenenden daha yüksek bulunmasını takiben, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Fenilketonüri Tarama Programı 1987 yılında başlamış, 1993 yılında tüm Türkiye'ye yaygınlaştırılmıştır. Ulusal Yenidoğan Tarama Programı ise FKÜ taramasına konjenital hipotiroidi taramasının eklenmesi ile 25.12.2006 tarihinde başlatılmıştır. Biotinidaz eksikliği Ekim 2008'de, kistik fibrozis taraması ise Ocak 2015'te panele eklenmiştir. Konjenital adrenal hiperplazinin pilot taraması 2017 yılında başlatılmış, 2018 yılında ulusal tarama programı içine alınmıştır, 2022 yılında ise 81 ile yaygınlaştırılmıştır. Tarama paneline 09.05.2022 tarihi itibarıyla spinal müsküler atrofi (SMA) eklenmiştir. İl genelindeki tüm sağlık birimlerinde Yenidoğan Tarama Programı için alınacak topuk kanları, İl Sağlık Müdürlüğünde toplanarak, Ankara ve İstanbul Tarama Laboratuvarlarına gönderilmektedir. Tarama laboratuvarında her bir hastalık için çalışılan kan sonuçları Yenidoğan Tarama Programı Web Uygulaması üzerinden illere iletilmekte, tarama sonucu şüpheli çıkan bebekler ilgili kliniklere yönlendirilmektedir. Tarama programında her bir hastalık için kurulan bilimsel komisyonlar, izleme ve değerlendirme çalışmalarına destek olmaktadır. Tarama çalışmaları sayesinde yılda yaklaşık 4500 çocuğun var olan hastalıklarının sonuçlarından korunması sağlanabilmekte, engelliliğin önüne geçilmektedir. Tarama paneline eklenebilecek hastalıklar konusunda çalışmalar sürdürülmektedir.

V. Topuk kan örneğinin alınma zamanı ve alınma yöntemi

Fenilketonüri taraması için bebeğin en az 24 saat beslenmiş olması gerektiğinden, ideal olan kan örneğinin doğumdan sonraki 48-72. saatten sonra alınmasıdır. Pratik uygulamada taburculuğun hemen öncesinde alınmaktadır. Bebeklerden doğum sonrası hastaneden taburcu olmadan ve ilk hafta içerisinde olmak üzere iki farklı kan örneği alınmaktadır. Bazen alınan kan miktarının yetersizliği, şüpheli sonuçlarda test tekrarı veya benzeri nedenlerle daha çok kez

kan alınması gerekebilir. Bu testler tarama amaçlı olup kesin tanı için ileri tetkik ve klinik değerlendirme gerekir.

Tüm topuk kanı örnekleri 5'li daire içeren standart kan örneği kâğıdına alınmalıdır. Kan alınması için bebeklerin topuğunun plantar yüzlerinin medial veya lateral kısımları kullanılmalıdır (Resim 2). Yenidoğan taraması için toplanan toplam kan hacmi genellikle 200-500 µL arasında değişir. Taramaya uygun kuru kan örneğinin çapı 6 mm'den küçük olmamalı ve kâğıdın arka yüzüne geçmiş olmalıdır.

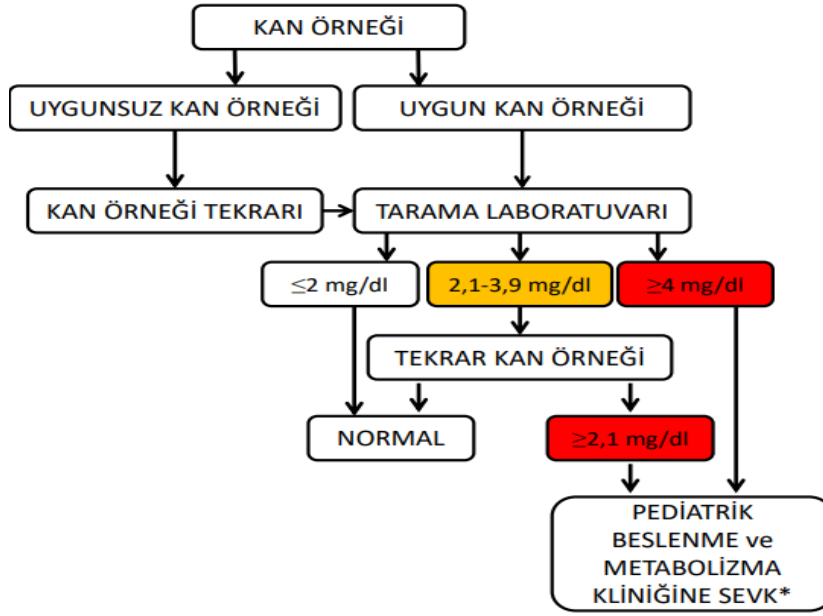
VI. Yenidoğan tarama testlerinin değerlendirilmesi

Yenidoğan tarama testleri kesin tanı koydurucu testler değildir. Anormal sonuçlar görüldüğünde tanısal testlerin derhal başlatılması gerekir. Tanısal testler taranan hastalığı doğruladıysa test sonucu gerçek pozitif, test sonuçları normal bulunduyorsa yanlış pozitif, tarama testi normal olup bireyde hastalık varsa yanlış negatif olarak adlandırılır. Normal ve anormal sonucu belirlemede testlerin kesim “cut off” değerleri vardır. “Second-tier testing” (ikincil tarama testi), aynı örnekten farklı bir yöntemle çalışma yapılarak spesifisitenin artırılması yaklaşımıdır. Tarama programında olmayan farklı bir metot kullanılarak yapılabilir veya aynı metabolitin düzeyi daha özgül başka bir hassas yöntemle ölçülebilir. Biotinidaz ve galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz aktiviteleri sıcaklık ve nem gibi çevresel koşullardan etkilenir. Anormal sonuçlar, annedeki eksiklikten veya örnek alma zamanının uygun olmamasından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle, tanıyı dışlama veya doğrulama için tanı koydurucu diğer testlere gereksinim vardır.

Test sonucu pozitif çıkan bebekler iki büyük grupta toplanabilir: 1) Metabolik dekompanasyon riski olanlar [organik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), üre döngüsü bozuklukları ve galaktozemi gibi], 2) Metabolik dekompanasyon riski bulunmayanlar (fenilketonüri ve biotinidaz eksikliği gibi). Birinci grupta daha hızlı hareket edilip tanı doğrulanmalı ve dekompanasyon gelişmeden tedavi başlatılmalıdır.

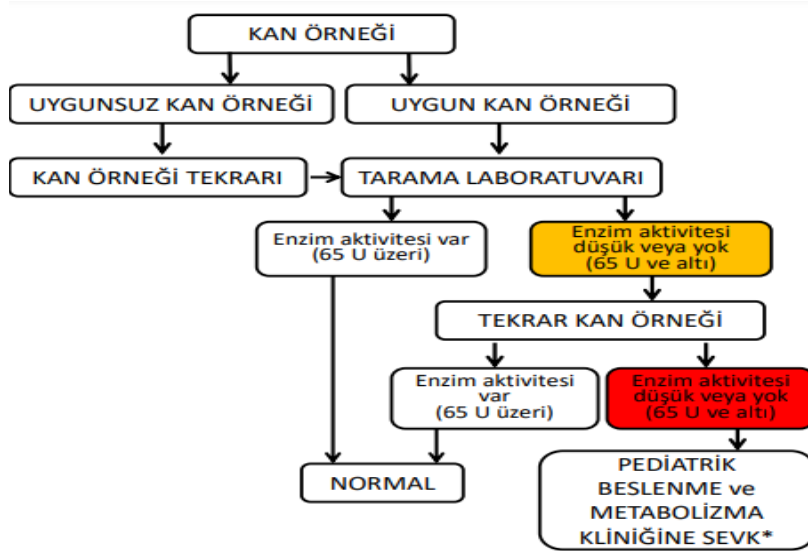
Ülkemizde uygulanan Ulusal Yenidoğan Tarama Programı'nın FKÜ ve biotinidaz enzim eksikliği için tanısal akış şeması Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

Fenilketonüri Sonuç Değerlendirme



*Sonuçların ardından bebeğin tarama sonucu şüpheli ise aile, pediatrik beslenme-metabolizma kliniklerinden kendileri için uygun olanına "Yenidoğan Tarama Programı Web uygulamasında yer alan laboratuvar sonucunu içeren çıktıyla birlikte standart sevk formu" doldurularak yönlendirilir ve aile hekimine bilgi verilir ya da aile hekimince yönlendirilmesi sağlanır. Aile hekimini, aile ile temasa geçerek bebeğin pediatrik beslenme-metabolizma kliniğine gidip gitmediğini, gitti ise tedavisini izlemek ve kayıt tutmak ile yükümlüdür. Bebeğin akıbeti ile ilgili bilgi aile hekiminden alınarak web uygulamasına il Sağlık Müdürlüğü tarafından "Klinik Tanı Girişi" bölümünden kaydedilir.

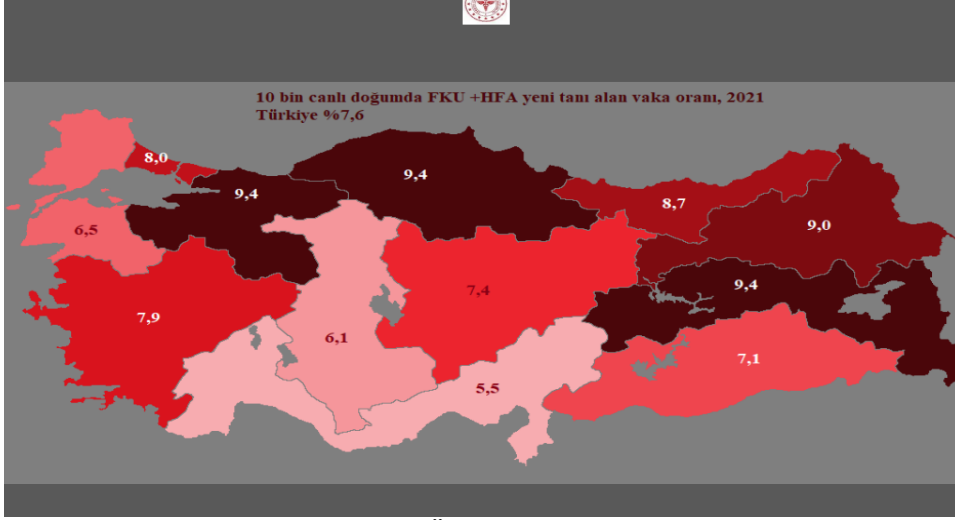
Şekil 1. Fenilketonüri için tanısal akış şeması



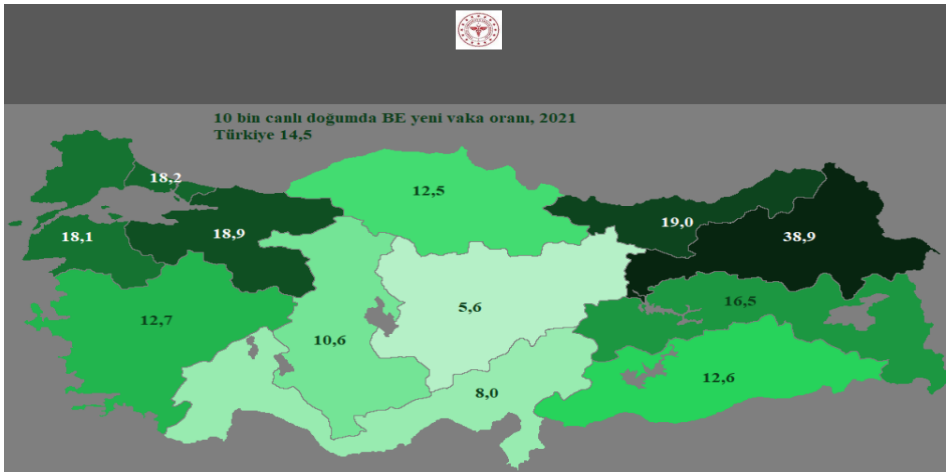
* Sonuçların ardından bebeğin tarama sonucu şüpheli ise aile, pediatrik beslenme-metabolizma kliniklerinden kendileri için uygun olanına "Yenidoğan Tarama Programı Web uygulamasında yer alan laboratuvar sonucunu içeren çıktıyla birlikte standart sevk formu" doldurularak yönlendirilir ve aile hekimine bilgi verilir ya da aile hekimince yönlendirilmesi sağlanır. Aile hekimini, aile ile temasa geçerek bebeğin pediatrik beslenme-metabolizma kliniğine gidip gitmediğini, gitti ise tedavisini izlemek ve kayıt tutmak ile yükümlüdür. Bebeğin akıbeti ile ilgili bilgi aile hekiminden alınarak web uygulamasına il Sağlık Müdürlüğü tarafından "Klinik Tanı Girişi" bölümünden kaydedilir.

Şekil 2. Biotinidaz eksikliği için tanısal akış şeması

Türkiye’de 2021 yılında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yapılan istatistiklere göre hiperfenilalaninemi için 10 bin canlı doğumda yeni vaka oranı 7.6’dır (Şekil 3). Biotinidaz eksikliği sıklığı ise aynı istatistiklerde 10 bin canlı doğumda 14.5 bulunmuştur (Şekil 4).



Şekil 3. Türkiye’de 2021 yılı FKÜ ve hiperfenilalaninemi vaka oranı



Şekil 4. Türkiye’de 2021 yılı biotinidaz eksikliği vaka oranı

VII. Preterm, düşük doğum ağırlıklı ve hasta yenidoğanlarda yenidoğan taraması

Semptomlar ortaya çıkmadan ve kalıcı hasar meydana gelmeden önce pek çok metabolik hastalığın teşhis ve tedavi edilebileceği uygun bir tarama penceresi vardır. Prenatal dönemde annedeki hastalıklar ve uygulanan tedaviler, yenidoğan dönemindeki hastalıkların etkileri ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde verilen tedaviler, doğumdan sonra saatler içinde başlanabilen antibiyotikler ve parenteral beslenme tarama sonuçlarını etkileyebilmektedir. Parenteral beslenme yüksek aminoasit konsantrasyonlarına ve beslenmeye eklenen orta zincirli trigliserit (MCT), orta zincirli yağ asitlerinin yükselmesine ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Antibiyotikler, fenobarbital, valproik asit gibi ilaçlar, aminoasit ve açılarnitin analizini bozabilir. Ancak preterm bebeklerde de metabolik hastalıklar açısından tarama için önerilen zaman term bebeklerle aynıdır ve 48-72. saatte tarama testinin alınması önerilmektedir. Sonuç normal değilse, 7. günde ve taburcu olurken tekrarlanabilir, sonuca ve metabolizma uzmanının izlem sürecine göre kontrol kanlarının alınma zamanı planlanmalıdır.

Kaynaklar:

1. Coşkun T. Yenidoğan taramaları. Ergin H, editör. Yenidoğan Taramaları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-9.
2. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidogan_tarama_programi.html
3. Newborn Screening in Preterm, Low Birth Weight, and Sick Babies, *Laboratory Medicine*, Volume 40, Issue 11, November 2009, Pages 653–655.
4. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001;43:97-101.
5. Tezel B, Dilli D, Bolat H, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. *J Clin Lab Anal* 2014;28:63-69.
6. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ, Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015;39:171-187.
7. Uslu HS, Zübarioğlu AU, Bülbül A. Neonatoloji perspektifinden selektif metabolik tarama testleri. *JAREM* 2015;5:39-46.
8. Yıldız S, Balcı S, Görak G. Guthrie tarama testi için örnek alma uygulamalarının ve test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2006;9:17-28
9. Zeybek ÇA. Fenilketonüri tarama programı. *Sağlam Çocuk İzlemi Sempozyum Dizisi* 2003;35:65-71.



Türkiye Milli Pediatri Derneği
1958

