

Doğumsal Metabolizma Bozukluklarına Yaklaşım

Approach to Inherited Metabolic Diseases

Öz

Bir kaç istisna dışında metabolik hastalıkların büyük çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösterir. Metabolik hastalıklar intrauterin dönemden başlayarak erişkin dönem dahil geniş bir zaman aralığı içinde kendini gösterebilir. Doğumsal metabolik hastalıklar entoksikasyon tipi, enerji eksikliği tipi ve karışık tip doğuştan metabolizma hastalıkları olarak 3 tipte değerlendirilir. Entoksikasyon tipinde embriyo-fetal gelişim etkilenmez, semptomsuz bir ara dönemden sonra klinik işaretler ortaya çıkar. Enerji metabolizması hastalıkları sitoplazmik ve mitokondrial enerji yetersizliği şeklinde olabilir. Bunlar doğumda klinik verir. Ara dönem yoktur. Kompleks molekül metabolizması bozukları ise Araya giren infeksiyonlardan veya besin alımından etkilenmez ve yenidoğan döneminde hidrops fetalise neden olabilirler. Metabolizma hastalıklarında öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulgularına göre oluşturulmuş algoritmalar kullanılarak tanıya varılabilir. Tandem mass spektrometri ile birçok hastalığın tanısının konması mümkündür. Hastalıktan şüphelenmek tanının birinci basamağı olup ön tanı konulduktan sonra bir metabolizma uzmanına danışmakta fayda vardır.

Abstract

With some exceptions, most of the inherited metabolic diseases follow an autosomal recessive pattern. Metabolic diseases may affect the infant starting from the intrauterine period until adulthood. Inherited metabolic diseases may be intoxication type, energy deficiency type or mixed type. In the intoxication type metabolic diseases, embryonic and fetal development is not affected and the clinical signs appear after a symptom-free interval. Energy deficiency type metabolic diseases may be either in the cytoplasm or in the mitochondria and they present immediately after birth, without a symptom-free interval. Complex metabolic diseases are not affected by the type of nutrition or an intervening infection but may present with hydrops fetalis in the neonatal period. The diagnosis of metabolic diseases may be reached by using various algorithms designed according to the history, physical examination and laboratory findings. Most of the diseases may be diagnosed by tandem mass spectrometry. Suspicion is the first fundamental step for diagnosis and after the first diagnosis a consultation with a metabolic diseases specialist is warranted.

Doç. Dr. Hasan ÖNAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği/ Küçükçekmece / İstanbul

Tel/phone: +90 212 404 15 00

E-mail: hasanonal@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Doğumsal metabolik hastalıklar, asidoz, tandem mass spektrometri

Keywords:

Inherited metabolic diseases, acidosis, tandem mass spectrometry

Geliş Tarihi - Received
15/06/2018

Kabul Tarihi - Accepted
13/07/2018

Giriş

Kalıtısal metabolik hastalıklarının genel olarak görülme sıklığı 1:4000-5000'dir. Bir kaç istisna dışında metabolik hastalıkların büyük çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösterir. Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olması metabolik hastalık olasılığını artırmaktadır. Ailede benzer bir hikayeye sahip olgu varlığı tanı açısından önemlidir. Otozomal resesif kalıtmı hasta erkek veya kız cinsiyete sahip iken X bağılı kalıtım gösteren hastalık hasta dayı veya erkek kardeş, hafif etkilenmiş ve fazla klinik vermeyen kız cinsiyette görülür. Mitokondrial hastalıklarda çoğunlukla maternal kalıtım söz konusudur (1).

Kalıtısal metabolizma hastalığı şüphesi olan bir hastada öyküde şu konulara yer verilmelidir (1):

- Tekrarlayan kusma atakları, mama intoleransı
- Açıklanamayan, sıvı ile düzelen dehidratasyon atakları
- Hipoglisemi atakları
- Akut hastalık ile orantısız şiddet ve sürede metabolik kriz
- Ailevi trombemboli hikayesi
- Kazanılmış yeteneklerin kaybı ile birlikte gelişme geriliği varlığı
- Egzersiz sonrası kas krampları
- Ailede açıklanamayan çocuk ölümleri

Metabolik krizi tetikleyici faktör sorgulanmalıdır:

- Bazı şekerlerin (früktöz, laktoz, glukoz, sukroz) alınması
- Protein alımının artırılması
- Enfeksiyon, açlık, ateş gibi katabolizma artıran durumlar
- Anestezi ve cerrahi girişimler
- Bazı ilaçlar

Metabolik hastalıklar intrauterin dönemden başlayarak erişkin dönem dahil geniş bir zaman aralığı içinde kendini gösterebilir. Kalıtısal metabolizma hastalıkları hemen her organı tutabilir (2).

Doğumsal metabolik hastalıklar değerlendirilirken üç gruba ayrılır: entoksikasyon tipi, enerji eksikliği tipi ve karışık tip doğuştan metabolizma hastalıklar (2).

Grup 1: Entoksikasyon Tipi Hastalıklar

Oluşan metabolik blok sonucu ara ürünler birikerek akut ilerleyici zehirleyici bir klinik oluşturur. Bu grupta aminoasit metabolizması bozuklukları (fenilketonuri, akça ağaç şurubu kokulu idrar hastalığı (MSUD), homosistinuri, tirozinemi vs.), pek çok organik asiduriler (metilmalonik asiduri, propionik asiduri, izovalerik asiduri vs.), doğumsal üre siklüs defektleri, şeker intoleransı (galaktozemi, herediter früktoz entoloransı), metal entoksikasyonu (Wilson, Menkes, hemokromatozis) ve porfiri yer alır (2,3).

Bu hastalık grubunun paylaştığı ortak klinikte embriyo-fetal gelişim etkilenmez, semptomsuz bir ara dönemden sonra "entoksikasyon tipi" klinik işaretler akut (kusma, koma, karaciğer yetersizliği, tromboembolik komplikasyonlar

vs.) veya kronik (organ yetersizliği, gelişme geriliği, lens ektopisi, kardiyomyopati) olarak ortaya çıkar. Semptomsuz aralığın süresi saat, gün veya hafta olarak ifade edilebilir. Katabolizma, açlık, enfeksiyon ve besin alımı atağı başlatılabilir. Klinik prezentasyon geç dönemde veya aralıklı görülebilir (Tablo 1) (2).

Nörotransmitter sentez veya metabolizması ile ilgili hastalıklar (monoaminler, GABA, glisin) patofizyolojileri biraz farklı olsa da entoksikasyon grubu hastalıklar içinde sayılır (2).

Tablo 1. Entoksikasyon tip metabolik hastalıkların ortak özellikleri

- Emriyo veya fetüsü etkilemez.
- Semptomsuz ara bir dönem vardır.
- Entoksikasyon akut veya kronik olabilir.
- Açlık, katabolizma, ateş, enfeksiyon veya besin metabolik krizi başlatır.

Grup 2: Enerji Metabolizması Hastalıkları

Bu grup hastalıklar karaciğer, kalp, kas, beyin veya diğer dokularda enerji üretimi veya tüketimindeki kısmi eksikliğe bağlı klinik oluşturur. Bu grup hastalıklar sitoplazmik ve mitokondrial enerji yetersizliği olmak üzere iki bölüme ayrılabilir. Mitokondrial hastalıklar genellikle ciddi olup tedavisi günümüzde mümkün olamamaktadır. Doğumsal laktik asidemi (piruvat taşıyıcı defekti, piruvat karboksilaz, piruvat dehidrogenaz ve krebs siklüs enzim eksiklikleri), mitokondrial solunum zincir hastalıkları (mitokondrial zincirin kendisi, taşıyıcılar, Koenzim Q10 sentez defekti), yağ oksidasyon defekti, keton cisim metabolizması bozuklukları bu kapsamda değerlendirilir. Sitoplazma enerji yetersizliği genellikle daha az ciddidir. Glikoliz, glikojen ve glukoneogenez metabolizması, hiperinsulinizm, kreatin metabolizması bozukluğu ve pentoz fosfat yolu bozuklukları bu bölümde yer alır. Bu grupta görülen yaygın semptom hipoglisemi, hiperlaktik asidemi, hepatomegali, ciddi hipotoni, myopati, kardiyomyopati, kardiyak yetersizlik, dolaşım kolapsi, ani beklenmedik ölümdür. Bazı mitokondrial hastalıklar ve pentoz fosfat yolu defektleri emriyofetal gelişimi etkileyerek dismorf, displazi ve malformasyonlara neden olabilir (Tablo 2). Tanı zordur. Enzim analizi için biyopsi, fibroblast kültürü ve moleküler analiz gerekir (2,3).

Tablo 2. Enerji metabolizması bozukluklarının ortak özellikleri

- Bazı mitokondrial hastalıklar, pentoz fosfat yolu defektleri emriyo veya fetüsü etkileyerek malformasyonlara neden olabilir.
- Doğumda klinik verir. Ara dönem yoktur.
- Enerjiyi çok kullanan organlar daha çok etkilenir (Hepatomegali, Myopati, kardiyomyopati, optik atrofi, ani ölüm)
- Katabolizma tekrarlayan krizlere neden olur.

Grup 3: Kompleks Molekül Hastalıkları

Bu grup hastalıklarda hücre organellerindeki kompleks moleküllerin sentezi veya yıkımı bozuktur. Semptomlar kalıcı, ilerleyici olup araya giren olaylardan veya besin alımından bağımsızdır. Tüm lizozomal depo hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, hücre içi trafik ile ilgili hastalıklar, alfa-1 antitripsin eksikliği, doğumsal glikozilasyon hastalıkları (CDG) ve kolesterol sentez hastalıkları bu grupta yer alır (Tablo 3) (2).

Tablo 3. Kompleks molekül metabolizması bozuklarının ortak özellikleri

- Semptomlar kalıcı, ilerleyicidir.
- Araya giren infeksiyonlardan veya besin alımından etkilenmez.
- Yenidoğan döneminde hidrops fetalise neden olabilirler.
- Pek çok sistemi (iskelet, kalp, beyin, göz) etkileyebilir.

Klinik Prezantasyon

Kalıtısal metabolik hastalıklar sıklıkla ensefalopati ile seyreden akut kriz üreten hastalıklar, daha çok kronik ve sesiz seyreden hastalıklar olmak üzere iki gruba ayrılır (4).

Akut Başlangıç

Kalıtısal metabolik hastalığa sahip çocuklar çoğunlukla doğumda normal gözükür. Bunun nedeni hastalıktan sorumlu metabolik molekül boyutunun küçük olup plasentadan geçebilmesi ve anne metabolizması tarafından ortadan kaldırılabilesidir. Böyle bir çocuk doğduğunda farklı periyotlarda (günler, haftalar, aylar ve nadiren yıllar içinde) metabolik birikim oluşarak semptomlar ortaya çıkar (4).

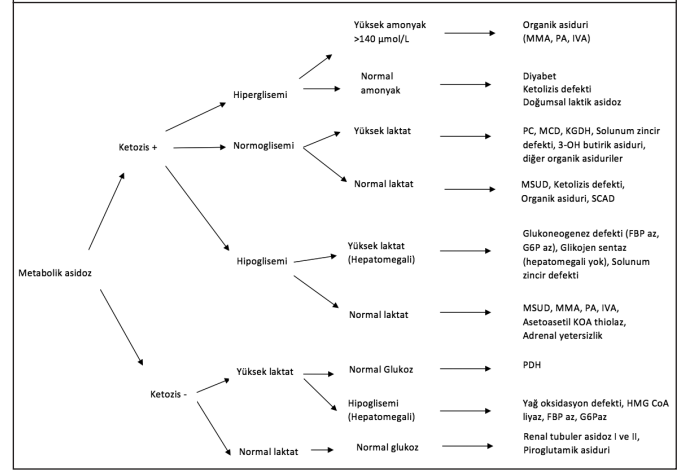
Akut başlangıç süt çocukluğu ve çocukluk döneminde çok sık görülür. Süt çocukluğu döneminde emmede azalma ve huzursuzluk şeklinde kendini gösterir. Bu belirtiler ile kalıtısal metabolik hastalığı genel çocukluk hastalıklarından ayırmak güçtür. Kusma, solunum sıkıntısı ve hatta koma durumu çoğunlukla infeksiyon veya sepsisa bağlanır, metabolik hastalıklar pek akla gelmez. Rutin kan testleri, kültürler ve göğüs radyografileri önemli olmayan sonuçlar verir. Bu aslında önemli bir ipucudur. Klinisyen için önemli bir diğer ipucu da standart tedaviye rağmen düzelmenin yetersiz olmamasıdır (4).

Organik asidemi, üre siklüs defekti ve bazı aminoasit metabolizması bozuklukları akut ensefalopati ile sonuçlanabilir. Akut ensefalopatisi olan bir çocukta klinisyen pH, laktat, elektrolit konsantrasyonu, karaciğer fonksiyonları, glukoz düzeyini değerlendirmeye almalıdır. Açıklanamayan letarji ve kusması olan hasta görünümü her çocukta amonyak düzeyi ölçülmelidir. İdrarda keton varlığı önemli olabilir, bakılmalıdır. Bu basit testler metabolik hastalıklar arasında ayrıcı tanı yapmamıza olanak verecektir (4). Yazının sonunda ileri metabolik testlerin nasıl yorumlandığına dair ek tabloları (Ek1-4) görebilirsiniz.

Asidoz

Asidoz varlığı infeksiyon, dehidratasyon, zehirlenme, hipoksi veya metabolizmanın doğuştan gelen bir hata ile bozulduğuna işaret eder. Organik asit hastalıkları asidik metabolitlerin vücutta birikimi ile asidoz üreten metabolik hastalık grubudur. Hipoglisemi, laktik asidoz, ketozis, hafif veya orta derecede amonyak yüksekliğinin birlikte veya tek tek tabloya eşlik ettiğinin belirlenmesi organik asidemilerin ayrıcı tanısında yardımcı olur (Şekil 1) (4).

Şekil 1. Metabolik asidoza tanısal yaklaşım (2)
IVA=izovalerikasidemi;KGDH=ketoglutarat dehidrogenaz;
MMA=metilmalonik asidemi; transferaz;PA=propionik asidemi)

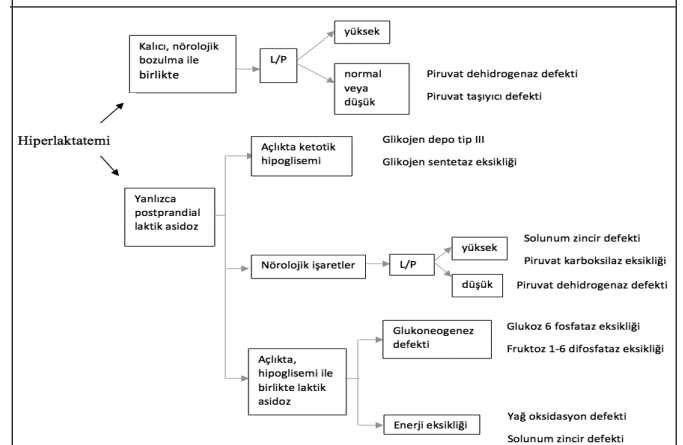


Hipoglisemi ve laktik asidoz birlikteliğine anlamlı ketozisin eşlik etmemesi glukoneogenez hastalıklarını araştırmayı düşündürür. Anlamlı laktik asidoz, enerji üretiminde bir sorun olduğu anlamına gelir. Mitokondrial oksidatif fosforilasyon defekti, piruvat dehidrogenaz eksikliği ve alfa ketoglutarat dehidrogenaz eksikliği bu tür hastalıklara örnek verilebilir. Asidozlu bir hastada anyon açığı normal ise renal tubuler asidoz düşünülmelidir (4).

Laktik Asidoz

Glikojen depo hastalıkları, piruvat metabolizması bozukluğu (PDD, PCD, KGDH), früktoz 1,6 difosfataz eksikliği ve mitokondrial oksidatif fosforilasyon defekti laktik asidoza doğrudan neden olurken organik asit hastalıkları sekon-

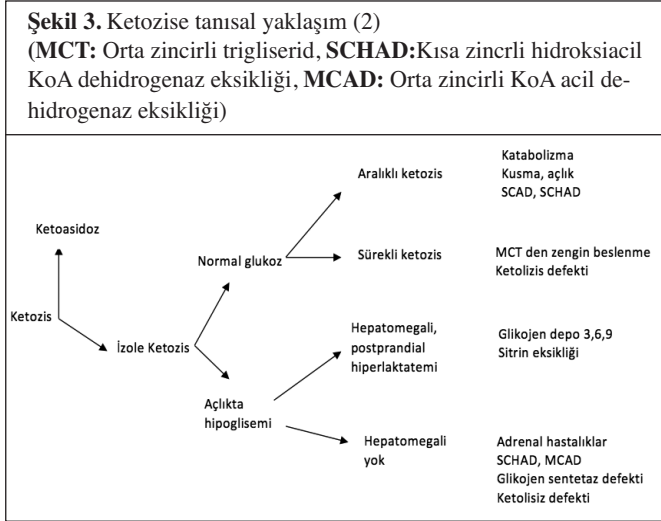
Şekil 2. Primer laktik asidemide tanısal yaklaşım (2).



der olarak laktik asid yüksekliğine neden olabilir. Laktik asidozlu hastalarda piruvat ölçümü önemlidir (Şekil 2). Ancak bu ölçümün hasta başında yapılması gerekmektedir. Laktat: Piruvat oranı 25 in altında ise normaldir. Bu oranın yükselmesi piruvat dehidrogenaz eksikliği veya glukoneogenez bozukluklarında görülür. Laktat: Piruvat oranı 30 un üzerine çıkarsa bu durum piruvat karboksilaz eksikliği, KGDH eksikliği veya oksidatif fosforilasyon defektlerine işaret eder. Keton cisimciklerini ölçümü de bazen önemli olabilir. Örneğin: oksidatif fosforilasyon defektlerinde birer keton cisimciği olan 3-hidroksibutiratın asetoasetik asite oranı: 2 ve üzerindedir (4).

Ketozis

Ketozis bazı koşullarda fizyolojik bir olaydır. Ancak asidoza neden olacak şiddette ise normal değildir. Yenidoğanlarda idrarda keton görülmesi her zaman için patolojiktir. Organik asidurilerin çoğunda ketoasidoz görülür. Açlıkta ve toklukta süregelen ketozis keton yıkım defekti adını verdiğimiz metabolik hastalıklara işaret eder (Şekil 3) (4).



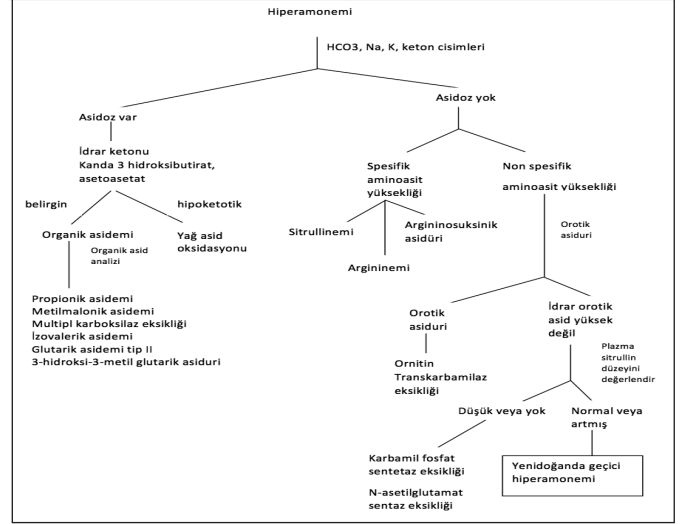
Hiperamonemi

Amonyak üre siklüs defekti, bazı organik asidemiler ve yağ oksidasyon defekti gibi pek çok metabolik hastalık grubunda görülebilir. Organik asidemilerde genelde asidoz, yağ oksidasyon defektlerinde ise hipoglisemi eşlik eder. Üre siklüs defektlerinde hipoglisemi veya asidoz bulunmaz (Şekil 4) (3).

Hipoglisemi

Hipoglisemi tirozinemi, glikojen depo hastalığı tip IV, galaktozemi, Neiman Pick Tip C gibi hastalıklarda karaciğer yetersizliği ile ilişkili olabilir. Hipoglisemiye izole hepatomegali eşlik ederse glikojen depo hastalıkları (tip 1, 3,6,9) ve früktoz 1,6 difosfataz eksikliği düşünülmelidir. Hipoglisemi ile birlikte ketozis ve/veya asidoz varlığında muhtemelen neden organik asiduridir. Yenidoğan dönemi dışında ketozis olmaksızın hipoglisemi ile karşılaşırsa yağ oksidasyon defekti araştırılmalıdır. Son olarak hipoglisemi, hiponatremi ve hipotansiyon birlikteliği adrenal yetersizliğe işaret eder (4).

Şekil 4. Üre siklüs defektinde ayırıcı tanı (2,3).



Tedavi

Metabolik koma durumunda 48-72 saat içinde testler sonuçlandırılarak hastalığa yönelik uygun tedavinin yapılması mortalite ve morbite açısından önemlidir. Tedavi çoğunlukla tanıya ulaşılmadan başlatılabilir (3,4).

Asidoz olmaksızın hiperamonemi üre siklüs defektinin belirtisidir. Artmış Amonyak, ilaçlar (sodyum benzoat ve sodyum fenilasetat, argini) ile düzeltilemez ise hemodiyaliz ile uzaklaştırılır. Üre siklüs defekti veya protein intoleransı ile ilgili diğer hastalıklarda (organik asiduri) tedavi başlangıcında hastanın protein alımı kesilir. Yeterli enerji intravenöz yoldan karbohidrat (%10 glukoz) ve yağ emülsiyonları ile sağlanır (3,4).

Metabolik hastalıklarda enzimlerin kofaktörü olan vitaminleri vermek fayda sağlayabilir. Kokteyl olarak isimlendirilen vitamin karışımı: vitamin B12 (1 mg/gün intramüsküler), tiamin (50 mg oral), biotin (10 mg oral), riboflavin (50 mg), folik asit (10 mg) ve karnitin (100 mg/kg) den oluşur (3,4).

Hipoglisemi ile başvuran hastalarda glukoz düzeyini normal aralıkta tutmak amaçlanmalıdır.

Kronik Seyir

İkinci grup hastalıklar kronik seyir gösterir. Doğumdan erişkin döneme kadar herhangi bir dönemde çok sayısız işaret ve semptomlar ile kendini gösterebileceği için tanı zordur. Bu tür hastalıkların en büyük grubunu nörolojik bozukluk yaratan hastalıklardır. Spesifik belirli organları etkileyen hastalıklar ikinci grup, dismorfik bulgular oluşturan hastalıklar ise üçüncü grupta yer alır (4).

Nörolojik Bulgu Veren Hastalıklar

Nörolojik bulgular içinde psikomotor gecikme veya gerilik, nöbetler, hareket hastalıkları, sağırılık ve körlük sayılabilir. Psikomotor gerilik metabolik hastalıklarda en yaygın görülen bulgudur. Kalıtsal metabolik hastalıklardaki gelişme gecikmesi izole (konuşma gecikmesi) olmaktan çok globaldir ve kazanılan fonksiyonların kaybı şeklindedir (4).

Nöbetler (sıklıkla myoklonik veya parsiyel kompleks nöbetler) sıklıkla antikonvülzan tedaviye dirençlidir (3,4).

Distoni ve kore gibi hareket hastalıkları kalıtsal metabolik hastalıklar ile ilişkili olabilir. Bazen çakışmalar olsa da hastalıklar ya gri maddeyi ya da beyaz cevheri etkilerdir. Hastalıklar gri maddeyi yaşamın erken döneminde etkiler. Nörolojik gelişimdeki duraksamaya nöbetler, hareket hastalığı, işitme kaybı veya körlük eşlik edebilir. Beyin MR incelemesinde yalnızca serebral atrofi görülebilir veya normal olarak değerlendirilir. Bazı mitokondrial hastalıklar ve nörolojik lizozomal hastalıklar bu gruba örnek verilebilir (3,4).

Beyaz cevheri etkileyen hastalıklar hipotoni veya hipertoni şeklinde tonus değişikliğine, motor fonksiyonlarda gecikme veya kayıp şeklinde kendini gösterir. Bu grup hastalıklara Canavan hastalığı, Aleksander hastalığı gibi lökodistrofiler ve bazı lizozomal hastalıklar örnek verilebilir (3,4).

Bazı kalıtsal metabolik hastalıklar nöronal migrasyon defektlerine neden olur. Peroksizomal hastalıklar ve doğumsal glikozilasyon hastalıklar bu grupta yer alır (3,4).

İnme çocuklarda alışılmadık bir durum olup, homosistinüri ve MELAS (mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizot) akla getirmelidir. Fabry hastalığı ve bazı doğumsal glikozilasyon hastalıklarında inme ile ilişkilidir (3).

Spesifik Organları Etkileyen Hastalıklar

Karaciğer veya Dalak

Karaciğer hastalığı hipoglisemi, kolestaz veya karaciğer yetersizliği ile siroza neden olabilir. Tirozinemi, galaktozemi, herediter früktoz intoleransı, Zelweger spektrumu peroksizomal hastalıklar, CDG, alfa 1-antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı ve mitokondrial hastalıklar siroza neden olur. Hipoglisemi glikojen depo hastalığı veya yağ oksidasyon defektinin bir işareti olabilir. Lizozomal depo hastalıkları, özellikle mukopolisakaridozlar hepatosplenomegali, dismorfik özellikler, entelektüel dengesizlik ve kısa boy ile karakterizedir (4).

Kalp

Bazı yağ oksidasyon defektleri ciddi kardiomyopati şeklinde belirti verir. Karnitin metabolizması bozukları, Pompe hastalığı, Fabry hastalığı, GM1 gangliosidoz, CDG ve bazı mitokondrial hastalıklar diğer kardiyak tutulum yapabilen hastalıklardır (4).

Böbrek

Glutarik asidüri tip II mikrokistler içeren genişlemiş bir böbreğe sebep olabilir. Galaktozemi ve kalıtsal früktoz intoleransı tedavisiz hastalarda proksimal tubuler disfonksiyona ve böbrek yetersizliğine neden olur. Tirozinemi tip 1 de tubuler disfonksiyon hipofosfatemik rikets şeklinde kendini gösterir. Sistinoz glomerüler fonksiyonda azalma ve son dönem böbrek yetersizliğine neden olan hastalıklardan birisidir. Fankoni sendromuna (aminoasidüri) bazı mitokondrial hastalıklar sebep olabilir (4).

Kas

Kas güçsüzlüğü glikojen depo hastalıklarının myopatik formunda görülebilir. Mitokondrial hastalıklar laktik asidoz ile birlikte veya değil kas güçsüzlüğüne neden olabilir (4).

Göz

Katarakt, galaktozemi, peroksizomal hastalıklar, Lowe sendromu, alfa manosidoz, galaktokinaz eksikliği, mitokondrial solunum zincir hastalıkları, sialidoz, lizinurik protein intoleransı, Sijögren Larsson sendromu ve Wilson hastalığının bir bulgusu olabilir. Korneal opasite MPS I ve MPS6, Wilson hastalığı, galaktosialidoz, sistinoz, Fabry hastalığı ve tirozineminin oküler formunda görülür. Homosistinüri ve Marfan sendromu, molibden kofaktör eksikliği, sülfid oksidaz eksikliği, Marshall sendromu gibi lens dislokasyonu ile ilişkilidir. Kiraz kırmızı makula belirli lizozomal hastalıklarda retinada metabolik birikim sonucu oluşur. Bu hastalıklara örnek olarak Tay Sachs hastalığı, GM1 gangliosidoz, sialidoz, Neiman Pick Hastalığı, Farber hastalığı, galaktosialidoz ve metakromatik lokodistrofi verilebilir (3,4).

Mitokondrial hastalıklar (Leigh sendromu, Kearns Sayre sendromu) kronik eksternal oftalmopleji ve retinitis pigmentosa ile ilişkili olabilir. Doğumsal glikozilasyon bozuklukları, seroid lipofusinoz ve peroksizomal hastalıklar retinitis pigmentozanın görülebildiği diğer metabolik hastalıklardır (3,4).

Deri

Biotinidaz eksikliği sıklıkla alopesi ve ekzema benzeri döküntü oluşturur. Fabry hastalığında anjiokeratom karakteristik olarak görülür. Ancak spesifik değildir. Fukosidoz, beta mannosidoz, galaktosialidoz ve aspartilglukozaminüri de de görülür. Menkes sendromu anormal saç (yün saç) görüntüsüne neden olur. Ancak arginik asidüri ve sitrullinemide de kırılmalı saç görülebilir. Farber hastalığı eklem çevrelerinde subkutanöz nodüller ve kontraktür ile karakterizedir (3,4).

Dismorfik Özellikler

Dismorfik özellikler önemli bir ipucu olabilmektedir. Mukopolisakaridozlarda gene olarak kaba yüz, hepatosplenomegali ve kısa boy görülür. Mannosidoz, galaktosialidoz, aspartilglukozaminüri, sialidoz, I cell hastalığı Mukopolisakaridoz benzeri görünüme neden olur (3,4).

Zelweger sendromu, yüksek ve geniş alın, düz oksiput, büyük geniş ön fontanel, basık burun kökü, hipoplastik supra-orbital halka, epikantus, mikrognat ve öne bakan burun delikleri şeklinde görüntü verir. CDG hastalıkları büyük kulak, saçılık, anormal yağ dağılımı ile fenotip oluşturabilir (3,4).

Doğumsal metabolik hastalık gruplarından kısaca bahsedelim:

Doğumsal metabolik hastalık grupları

Aminoasit hastalıkları

Aminoasit metabolizması hastalıklarında tek tip prototip olacak bir hastalık yoktur. Her hastalıkta klinik kendi

ne özgüdür. Bu gruba dört hastalık örnek olarak verilebilir.

Fenilketonüri, fenil alanin metabolizması bozukluğudur. Tedavi edilmediğinde entelektüel yıkıma neden olur (5).

Akça Ağaç Şurubu Kokulu idrar hastalığı (MSUD) dalı zincili aminoasitlerin yıkım bozukluğudur. Hastalığın beş alt tipi olmakla beraber yenidoğan döneminde başlayan klasik formu tedavi edilmez ise koma ve ölümle sonuçlanır (5).

Tirozineminin pek çok çeşidi vardır. Hepatorenal Tirozinemi (Tip 1), karaciğer yetersizliği (yükselmiş transaminaz konsantrasyonu, hiperbilirubinemi, koagulopati, asit ve gastrointestinal kanama) böbrek (tubuler disfonksiyon) ve periferik sinir tutulumu (ağrılı kriz, güçsüzlük veya paralizi) ile prezente olabilir. Tip 2 tirozinemi hastalığın okülökutanöz formu olup korneada lezyon ve deride belirti verir (2,3,5).

Homosistinüri sistasyon beta sentetaz eksikliği sonucu oluşan bir hastalıktır. Marfanoid özellikler (araknodaktili), vasküller (tromboemboli) ve santral sinir sistemi anormallikleri (mental retardasyon, inme ve nöbetler) ile belirti verir (2).

Üre Döngüsü Bozuklukları

Aminoasitlerin yıkımı sırasında deaminasyon sonucu amonyak oluşur. Üre döngüsü aşırı amonyağı üreye dönüştürerek idrar ile uzaklaştırır. Üre döngüsü bozukluklarının klasik formu doğumdan birkaç gün sonra beslenmede azlık, kusma, taşipne (solunumsal alkaloz) ve huzursuzluk şeklinde başlar ve komaya dönüşür. Üre döngüsü bozukluklarının geç formu da mevcuttur. Ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTC) X bağlı kalıtım gösterir, erkeklerde çok yaygındır. Ancak taşıyıcı olan kızlar bazen yaşam süreleri içinde semptomatik hale gelebilirler. Üre döngüsü bozuklukları içinde sadece arginaz eksikliği hiperamonemi ile klinik vermez, onun yerine ilerleyici spastik quadripleji, tremor, koreatetoz, ataksi, nöbetler, gelişimde yavaşlama şeklinde bulgu verir. Üre döngüsü bozukluklarının tanısındaki en büyük güçlük rutin tetkikler içerisinde amonyağın yer almasındandır. Üre döngüsü bozukluğu olan pek çok hasta başlangıçta sepsis sanılır. Amonyak ve plazma aminoasitlerinin ölçümü ile tanıya ulaşılır. Orotik asit düzeyi ölçümü bazen üre döngüsü bozukluklarının ayırıcı tanısından gerekebilir. Karbamil Fosfat Sentetaz ve N-asetil glutamat sentetaz eksikliğinde orotik asit düzeyi normal veya düşük, OTC eksikliğinde yüksek bulunur (2,3, 5).

Organik Asit Hastalıkları

Bu grup hastalıklar aminoasit yıkım yollarındaki enzim eksikleri sonucu oluşur. Metabolitlerin birikimine bağlı asidoz bu hastalıkların doğasında görülür. Hipoglisemi, laktik asidoz ve ketozis birlikte veya ayrı ayrı görülür. İdrar organik asit analizi ve acil karnitin profili tanıya yardımcıdır (2).

Karbohidrat Hastalıkları

Glikojen Depo Hastalıkları

Bu grup hastalıklarda primer karaciğer, karaciğer ve kas veya primer kas etkilenir. Glikojen depo hastalığı tip 1,3,6,9 da hipoglisemi ve hepatomegali görülür. Glikojen depo has-

talığı tip 3 kası etkilemeyen 3b, kası etkileyen 3a olmak üzere iki tipe ayrılır. Glikojen depo hastalığı tip 4 te karaciğer anormal yapıda glikone birikir, yaşamın ilk aylarından itibaren siroza neden olacak ciddi karaciğer hastalığına neden olur. Glikojen depo tip 2,5, 7 primer kasları etkiler. Glikojen depo hastalığı tip 2 erken dönemde ilerleyici kardiomyopati ve hipotoni oluşturan bir lizozomal hastalıktır. Glikojen depo hastalığı tip 5 ve 7 adolesan dönemde egzersiz intoleransı ve myoglobulinuriye neden olur (2,5).

Hipoglisemi ve hepatomegali glikojen depo hastalığı şüphesi oluşturur. Bu durumda glukoz, urik asit, transaminaz, kolesterol ve trigliserid düzeyi ölçümü faydalı olur. Glikojen depo tip 1, açlıkta belirgin laktat, urik asit ve kolesterol yüksekliği ile diğer tiplerden ayrılır. Glikojen depo tip 3 normal veya hafif artmış laktik asit düzeyi, normal ürik asit, glikojen depo tip 1 den daha yüksek trigliserid ve kolesterol düzeyi gösterir. Kreatinin fosfokinaz (CPK) ileri çocukluk veya adolesan düzeyde yüksek bulunursa kas tutulumu olduğuna işaret eder. Glikojen depo tip 6 ve 9 daha sevimlidir. Hipoglisemi hafif sevimlidir, karaciğer büyüklüğü puberteden sonra geriler. Glikojen depo tip 4'te karaciğer yetersizliği ve portal hipertansiyon görülür (2,5).

Glikojen depo tanısı konulan bir hastada hangi tip olduğu artık genetik analizler ile mümkün olmaktadır (2).

Galaktozemi

Galaktoz metabolizmasının üç hastalığı vardır. Klasik galaktozemide az kilo alma, zayıf beslenme, kusma, huzursuzluk, katarakt, sarılık ve hepatomegali görülür. Hastaların çoğunluğunda E.coli sepsisi oluşur. Tedavi edilmez ise portal hipertansiyon, asit ve siroz gelişir. Tanı için eritrosit içi enzim düzeyi ölçümü gereklidir (2,5).

Kalıtımsal Fruktoz Entoleransı

Fruktoz meyva şekeridir. Çay şekeri olan sukroz (früktoz ve glukoz) da früktoz içerir. Fruktoz ile karşılaşma hastada kusma ve beslenme sorunu oluşturur. Fruktoz alımına devam edilirse hipoglisemi, hepatomegali, sarılık, karaciğer yetersizliği ve renal disfonksiyona neden olur. Fruktoz alımı durdurulursa tablo hızla geriler. Tanı genetik analiz ile mümkündür (5).

Fruktoz 1,6 Bifosfat Eksikliği

Bu enzim eksikliği glukoneogenez kusuruna neden olur. Hipoglisemi, laktik asidoz, ketozis ve hepatomegali sık görülen bulgularıdır (5).

Protein Glikozilasyon Hastalıkları

Vücuttaki proteinlerin % 50 sin şeker zinciri (glikan) ile şekillendirilmiştir. Glikan zinciri protein fonksiyonlarını modüle eder, proteinin yarı ömrünü belirler, yeni yapılar (kolajen ve proteoglikan gibi) oluşturmaya yardım eder, antikor tanımı için gereklidir. Proteinler ile şeker zinciri arasında 3 tip (N, C, O) bağlantı vardır (5).

N tipi glikozilasyon defekti pek çok organ sistemini etkiler, doğumsal glikozilasyon defekti olarak adlandırılmıştır. Mental retardasyon, hipotoni, nöbet, hepatik disfonksiyon, kusma, tekrarlayan infeksiyon ve serebellar hipoplazi bu grubun ana özellikleridir (5).

Ehler Danlos sendromunun progeroid varyantı, multipl ekzostos sendromu, Walker Warburg sendromu, kas-göz beyin hastalığı, kavşak kas distrofisi ve birkaç doğumsal kas distrofisi O tipi glikozilasyon defektine örnek verilebilir (5).

N tipi glikozilasyon defektlerinin tanısında transferin elektroforezi kullanılır. O tipi glikozilasyon defektlerinin tanısı güçtür, bu test faydalı değildir. Kas biyopsisinde distroglikan anormalliklerine mannoz bağı açısından immunokimyasal olarak bakılabilir. Apolipoprotein C-III elektroforezi proteoglikan ile ilgili O tipi glikozilasyon defektlerinde kullanılabilir (5).

Lizozomal Hastalıklar

Lizozom kompleks molekülleri parçayabilen çok sayıda enzimi içeren hücre içi organelidir. Enzim eksikliği sonucu ara metabolik ürünler lizozomda birikir. Zamanla depolanan materyal hücreye zarar verir ve hastalık semptomları ortaya çıkar. Burada 3 grup lizozomal hastalıktan bahsedilecektir (5).

Birinci grupta polisakarid zincirin (glikozaminoglikan) yıkımından sorumlu olan enzimlerin eksikliği sonucu mukopolisakaridoz oluşur. İkinci grup daha az komplek polisakarid ile glikoproteinlerin yıkımından sorumlu enzim eksikliği ile oluşur, oligosakaridozlar adını alır. Oligosakaridoz grubu hastalıklar içinde mannosidoz, sialidoz, fukosidoz ve aspartilglukozaminuri yer alır. Üçüncü grup sfingolipidoz olarak adlandırılan hastalık grubudur. Sfingolipidoz grubu içinde Fabry, Farber, Gaucher, Krabbe, Neiman Pick, GM1 gangliosidoz, GM2 gangliosidoz ve metakromatik lokodistrofi yer alır (5).

Mukopolisakaridozlar (MPS)

MPS li çocuklar doğumda normaldir. Hastalık tiplerinin çoğu ilerleyici olup nörolojik gerileme yaratır. Hastaların çoğu mental retardedir. Hepatosplenomegali bulunur. Kemik tutulumu kısa boya ve karakteristik radyolojik bulgulara (dizostosis multipleks) neden olur. MPS li çocuklarda otitis media infeksiyonu sık görülür (3,5).

MPS hastalığının 7 tipi vardır. Bunlardan I, II ve VII santral sinir sistemini ve somatik tutulum (Kaba yüz, hepatosplenomegali, kısa boy) oluşturur. MPS VI santral siniri sistemini minimal etkiler. MPS tip III ün somatik bulguları hafif, ancak santral siniri sistemi tutulumu belirgindir. MPS IV ve IX ise sadece kemik ve eklemleri tutar (3,5).

İdrarda artmış glikozaminoglikan düzeyi tanıya yardımcıdır. Kesin tanı enzim analizi ile dir (2).

Oligosakaridozlar

Bu grup hastalıklar MPS lere benzer. Kaba yüz, hepatosplenomegali, retinal (kiraz kırmızısı makula) veya kor-

neal tutulum görülür. Gerileme bu hastalık grubunda da görülür (2).

İdrar analizinde glikozaminoglikanlar görülmez iken, oligosakaridler tespit edilir. Radyografide oligosakaridozların çoğunda dizostosis multipleks adı verilen görünüm vardır. Beta mannosidozda işitme kaybı, sialidozda kiraz kırmızısı makula ve myoklonus, fukosidozda sık tekrarlayan alt solunum yolu infeksiyonu ve anjiokeratom ayırıcı tanıda önemlidir. Tanı için enzim analizi gerekir (5).

Sfingolipidozlar

Hepatosplenomegali (Neiman Pick, GM1 gangliosidoz, Gaucher hastalığı), demyelinizasyon (Krabbe hastalığı, Metakromatik lokodistrofi, GM1 ve GM2 gangliosidoz) ve nöronal depolanma (GM1 ve GM2 gangliosidoz) görülür. Bu grupta yer alan hastalıkların çoğunda nörolojik gerileme vardır (5).

Nörolojik gerileme lizozomal hastalıkları mutlaka akla getirmelidir. İdrarda glikozaminoglikan veya oligosakaridozların bulunmaması sfingolipidozları düşündürür. MR incelemesinde demyelinizasyon, göz muayenesinde kiraz kırmızısı makula görülebilir. Tanı enzim analizi ile mümkündür (2,5).

Peroksizomal Hastalıklar

Peroksizomlar çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyon, fitanik asitin alfa oksidasyon ile yıkımının ve plasmalojen sentezinin yapıldığı bir hücre içi organelidir. Peroksizomal hastalıklar iki gruba bölünebilir: peroksizom biogenez hastalıkları (Zelweger spektumu bozuklukları), peroksizom içindeki enzimlerin eksikliği giden hastalıklar (3).

Zelweger Spektumu Bozuklukları

Bu grupta Zelweger sendromu, infantil refsom ve neonatal adrenolokodistrofi yer alır. Zelweger sendromu bu grubun prototipidir. Karakteristik yüz görünümü (geniş alın, düz oksiput, büyük geniş ön fontanel, hipoplastik süperior orbital halka, basık burun kökü, mikrognați), beyinde migrasyon anomalisi (mikrogri, pakigri ve dismyelinizasyon), nöbetler, karaciğer hastalığı (disfonksiyon veya siroz), adrenal yetersizlik ve renal mikrokistler başlıca özellikleridir. Yaşamın ilk yıllı içinde nörolojik gerileme ve pek çok farklı sorun ile hayatlarını kaybederler (3,5).

Biogenez defektlerinde tüm peroksizomal enzimler eksiktir. Hastalarda çok uzun zincirli yağ asitleri artmış, fitanik asit düzeyi yüksek, plazmalogen düzeyi düşüktür (3,5).

Rizomelik Kondrodisplazia Punktata

Sitozol içerisindeki önemli bir proteinin peroksizom içerisinde girişi ile ilgili peroksizom biogenez hastalığıdır. Bu hastalıkta fitanik asitin alfa oksidasyonu ve plasmalojen sentezi etkilenmiştir. Hastalığın birbirine benzeyen üç klinik tipi vardır. Tip 1 peroksizomal biogenez bozukluğu tip 2 ve 3 peroksizomal enzim eksikliği sonucu oluşur. Hastalarda femurdan çok humerusda kısalık dikkat çekicidir. Eklem kontraktürü, konjenital katarakt, kalsifik noktalanmış epi-

fiz, büyüme ve gelişme geriliği görülür (5).

VLCFA düzeyi normaldir. Eritrosit içi plazmalojen düzeyi düşük ve fitanik asit düzeyi yüksektir. Tip 2 ve 3 te eritrosit içi plazmalojen düzeyi düşük, fitanik asit düzeyi normaldir (2,5).

Peroksizomal Enzim Eksiklikleri

Çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu ile ilgili enzim eksiktir. Bu grupta yer alan bir diğer hastalık rasemaz eksikliğidir. Rasemaz eksikliğinde geç başlangıçlı nöropati görülür (2,5).

Adrenolökodistrofi

Peroksizom içerisine uzun zincirli yağ asitlerinin (VLCFA) taşınmasından sorumlu taşıyıcı proteindeki patoloji sonucu VLCFA (C22:0 ve C24:0) birikir. İki fenotip tanımlanmıştır. Birincisi ilk dekatta (ortalama 7 yaşlarında) başlar. İlk belirtiler okulda hiperaktivite, duygusal labilite ve okulda başarısızlıktır. Başlangıç belirtilerini adrenal yetersizlik izler ve nörolojik bulgular hızla ilerler. Oluşan enflamasyona bağlı parietookspital alanda demyelinizasyon ve gliozis oluşur (2,5).

Adrenomyelonöropati (AMN)

Hastalığın geç başlangıçlı hafif formudur. Yavaş ilerleyici paraparezi 20-30 lu yaşlarda başlar, sıklıkla adrenal yetersizlik ile ilişkilidir. AMN başlangıçta beyini etkilemez (5).

Peroksizomal Alfa Oksidasyon

Fitanik asit dallı zincirli yağ asitleridir, sadece besinler ile alınabilir. Fitanik asitin alfa oksidasyonunun bozulması Refsum hastalığına neden olur. Klinik retinitis pigmentosa, periferik nöropati, serebellar ataksi ve beyin omurilik sıvısında hücre olmaksızın protein artışı ile karakterizedir. Semptomlar sıklıkla 20 yaşından önce ortaya çıkar. İlk belirti körlüktür. Koku duyusu ve işitmenin kaybı da yaygındır (3,5).

Refsum hastalarında sadece plazma fitanik asit düzeyi yüksek, diğer uzun zincirli yağ asit düzeyleri normaldir (3,5).

Mitokondrial Yağ Oksidasyon Defektleri

Dört enzimatik reaksiyon ile doymuş yağ asitlerinden iki karbonlu parçalar (asetil CoA) enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere koparılır. Bu döngü sürekli tekralanır (5).

Mitokondrial yağ oksidasyon bozukluklarının en önemli özelliği hipoketotik hipoglisemidir. Yağ oksidasyon bozukluğu düşünüldüğünde glukoz, elektrolitler, amonyak, transaminazlar, CK, Laktat ve urik asit düzeyleri ölçülmelidir. Myoglobulin açısından idrar, kardiomyopati açısından kalp değerlendirilmelidir (5).

Karnitin Taşınma Defektleri

Karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içerisine taşınmasına yardım eder. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri bu iş için karnitine ihtiyaç duymaz. Karnitin palmitoil trans-

feraz I (CPTI) uzun zincirli yağ asit moleküllerini karnitine bağlar. Karnitin Acilkarnitin Translokaz (CACT) oluşan birleşik molekülün mitokondrial iç membrandan geçmesini sağlar. CPT II ise birleştiği karnitinden ayıklayarak çözer. Karnitin Taşınma Defektlerinde (CPTI, CACT, CPTII) klinik yağ oksidasyon defektlerinin bazı özelliklerini taşır. Hipoketotik hipoglisemi, Reye like sendromu (hepatomegali, yükselmiş transaminaz ve amonyak düzeyi) görülür. CPT II nin erişkin formu uzun süreli egzersizden sonra rabdomyoliz, yükselmiş CK düzeyleri ve kas güçsüzlüğü ile klinik verir. Tanı açıl karnitin profili ile konulabilir (5).

Mitokondrial Hastalıklar

Mitokondrinin yağ oksidasyonu, üre siklüsü, krebs döngüsü ve oksidatif fosforilasyonda önemli rolleri vardır. Her mitokondrinin kendi DNA sı (mtDNA) vardır ve mitokondrial pek çok proteinin sentezinde rol oynarlar. Mitokondriiler annelerimizden gelir. Bu nedenler mtDNA hastalıkları anne kalıtmıdır. Hücrelerin nükleer DNA sındaki bazı mutasyonlarda mitokondrial hastalıklara neden olabilir. Nükleer DNA hastalıklarında kalıtım otozomal resesif, dominant veya X bağlıdır (5).

Kearn Sayre sendromu, Pearson sendromu ve kronik progresif eksternal oftalmopleji (CPEO) mt DNA duplikasyonu ve delesyonuna bağlıdır. MELAS (mitokondriopati, laktik asidoz ve inme), MERRF (miyoklonik epilepsi ve parçalanmış kırmızı kas fibrilleri), MILS (maternal kalıtmı Leigh sendromu), LHON (Leberin Herediter Optik Atrofisi) ve SNHL (non sendromik aminoglikozide bağlı duysal işitme kaybı) mtDNA daki nokta mutasyonlara bağlıdır (5).

Bir hastada aynı anda birkaç sistem etkilendiğinde mitokondrial hastalıklar düşünülmelidir. Sıklıkla kas güçsüzlüğü, inme, kardiyomiyopati, işitme kaybı mitokondrial hastalık şüphesi taşır (5).

Sonuç

Metabolik hastalıktan şüphelenmek tanının birinci basamağı olup ön tanı konulduktan sonra bir metabolizma uzmanına danışmakta fayda vardır.

Kaynaklar

1. Çoşkun T. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar. Eds: Yurdakök M. Yurdakök Pediatri Kısım 9. Güneş Tıp Kitapevi, 2018. pp.11-39.
2. Saudubray JM, Charpentier C. Diagnostik approach. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8.st.ed. Newyork, McGraw-Hill, 2001. pp.1-158.
3. Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Saudubray JM, Berghe GB, Walter JH, editors. Inborn Metabolic Disease. 5.st ed. Verlag Berlin Heidelberg, Springer, 2012. pp.3-52
4. Levy PA. Inborn Errors of Metabolism : Part 1: Specific Disorders. Pediatr Rev. 2009 Apr;30(4):131-7
5. Levy PA. Inborn Errors of Metabolism : Part 2: Specific Disorders. Pediatr Rev. 2009 Apr;30(4):e22-8.

Ek1. Plazma aminoasit düzeylerinin değerlendirilmesi (3)

Plazma aminoasidi	Değişim	Diğer plazma aminoasitleri	Diğer araştırma	Tanı
Alanin	↑			Hiperlaktikasidemi
Arginin	↑	Gln ±↑, Sit±↓, Orn↓	İdrar ±↑	Arginaz eksikliği
	↓	Gln ±↑, Pro↓, Sit↓, Orn±↓ Orn↓, Liz↓	İdrar ±↑, İOA: orotik asit ↑	P5CS eksikliği LPI
Argininosüksinik asit	±↑	Gln±↑, Sit ±↑	İdrar ASA ↑	ASL eksikliği (geç başlangıçlı formu)
Dallı zincirli aa	↑	Diğer aa ±↓		Açlık
	↑	Diğer aa ±↑		Tokluk
	↑	Alloizolösin +++ , Ala↓	İdrar ↑	MSUD
	↑	Alloizolösin ±↑, Ala ↑, Gln↑	İOA: Lak ↑, 2KG↑	E3 eksikliği
	↓	Met↑, Tirozin↑		Karaciğer yetersizliği
	↓	Sit↑, Sistin↑, 3Mhis↑		Renal yetersizlik
	↓ ↑	Glutamine bak		Üre siklüs defekti
Sistin	↑	Sistin↑, 3Mhis↑, Dallı zincirli aa↓		Renal yetersizlik Heterozigot ASS
	↓+++	Sulfosistein↑	İdrar: Sulfosistein↑, Tau↑	Sülfiteksidaz eksikliği
	↑	Sit↑, Dallı zincirli aa↓, 3Mhis↑		Renal yetersizlik
Glutamin	N	Normal	İdrar: Lizin, arginin, ornitin ve sistin yüksek	Sistinuri
	↑	Sit↓, Arg↓, Orn↓	İOA: orotik asit↑ (OTC, OAT)	Üre siklüs defekti Neonatal OAT
		Sit↑+++	İdrar: Sit ↑↑↑	ASS eksikliği
	Sit↑, ASA↑	İdrar: Sit ve ASA↑	ASL eksikliği	
	Sit N, Arg↑	İdrar: Arg N veya ↑	Arginaz eksikliği	
	Sit↓, Orn↑, Homositrulin↑	İdrar: Orn N/↑, Homositrulin ↑	HHH	
	Sit↑, Orn↓, Liz↓, Arg↓	İdrar: Sit↑, Orn↑, Lis↑, Arg ↑,	LPI	
	N / ↓	Sit↑, Ala↑, Liz↑		PK eksikliği
		Sit↑, Treo↑, Orn↑, Liz↑, Arg↑		Sitrin eksikliği
		Sit N, Glisin↑, Ala↑, Liz↑		Organik asiduri
	↓+++		BOS: ↓+++	Glutamin sentaz eksikliği
Glisin	↑	Tekbaşına	BOS↑, İdrar↑	NKH
		Ala↑	BOS N, idrar ↑	Valproat
		Gln N, Ala↑, Liz↑	BOS N, idrar ↑, İOA	Organik asiduri
		Treo±↑	BOS: Glis↑±, Treo↑±	PNPO
Histidin	↑	Tek başına	İdrar ±↑	Histidaz eksikliği
Homosistein	↑	Metionine bak		
Lizin	↑++	Tek başına		Sakkarofine dehidrogenaz eksikliği
	↑	Gln↑, Amonyak↑		Üre siklüs defekti
	↑	Gln↓, Amonyak↑, Sitr±		PK eksikliği
	↓	Gln↑, Sitr±↑, Orn↓, Arg↓	İdrar:Sitr↑, Arg↑, Orn↑, Lis↑, İOA: Orotik' asit↑	LPI
Metionin	↓	Homosistein↑	İdrar. Homosistein↑	MTHFR eksikliği
	↑	Homosistein↑, Sistin ↓, Disulfid	İdrar: Homosistein↑	Sistationin beta sentetaz eksikliği
		Tirozin↑, Dallı zincirli aa↓		Karaciğer yetersizliği
Ornitin	↑	Tek başına	İdrar±↑	Ornitin aminotransferaz eksikliği
	↑	Gln↑, Sit↓, Homositrulin↑	İdrar: Orn±↑, Homositrulin↑	HHH sendromu
	↓	Gln±↑, Pro↓, Sitr↓, Arg↓,	İdrar:Sitr↑, Arg↑, Orn↑, Liz↑	P5CS eksikliği
		Arg↓, Liz↓	İdrar: Orotik asit↑	LPI
Fenilalanin	↑+++	Tirozin↓		FKU
	↑+	Tirozin ±↓		Biopterin sentez defekti
Pipekolic asit	↑		BOS: Pipe↑, Plazmada VLCFA BOS: Pipe↑, plazma ve idrarda alfaAASA	Peroksizomal hastalık Alfa AASADH (B6 cevaplı nöbetler)
Prolin	↑	Tek başına	İdrar : N / ↑	Hiperprolinemi tip I
		Tek başına	İdrar: N / ↑, P5C↑	Hiperprolinemi tip II
		Ala↑		Hiperlaktikasidemi
	↓	Sitr↓, Orn↓, Arg↓		P5CS eksikliği
Serin	↓		BOS ↓	Serin sentez defekti
Sulfosistein	↑	Sistin	İdrar sulfosistein 0, diğer aa normal İdrar sulfosistein↑, Tau↑	Antikoagulan etkisi Sülfiteksidaz eksikliği
Tirozin	↑+++	Tek başına	İdrarda:↑	Tirozinemi tip II
	↑	Met↑, dallı zincirli aa↓	İOA: suksinilaseton yok İOA: Suksinilaseton var	Karaciğer yetersizliği Tirozinemi tip I

aa: Amino asitler, AASA: alpha-aminoadipik semialdehid,Ala: alanin,Arg: arginin;

ASA:argininosüksinik asit,Dallı zincirli aa:valine , izolösin , alloizolösin , lösin; Sitr: sitrullin,

Gln:glutamin,Gli:glisin,2KG: 2-ketoglutarat,Liz: lizin, Lak: Laktat,

Met, metionin; 3MHis, 3-metilhistidin; MMA, metilmalonik asid, Orn:ornitin,P5C:piroline-5-karboksilat; Pip:pipekolic,

PNPO:piridoks(am)in-5-fosfat oksidaz,Pro:prolin,Sulfosist:sulfosistein, Tau:taurin,Treo:treonin,

İOA, idrar organik asid; VLCFA, çok uzun zincirli yağ asitleri.

AASADH, alfa Aminoadipik semialdehid dehidrogenaz; ARGD, arginaz eksikliği; ASLD, argininosüksinik liyaz eksikliği;

ASSD, argininosüksinik sentetaz eksikliği,HHH:tripl H sendromu (hiperammonaemi, hiperornitinemi,homositrullinuri,LPI:lizinurik protein intoleransı,MSUD:Akça şurubu kokulu idrar hastalığı,MTHFR:metilen tetrahidrofolat reduktaz,NKH: nonketotik hiperglisinemi,OAT: ornitin aminotransferaz,PK: piruvat karboksilat,P5CS:piroline-5-karboksilat sentaz,FKU:penilketonuri

Ek2. İdrar organik asitlerinin değerlendirilmesi (3)

Ana metabolit	Diğer organik asiduri	Ön tanı	Diğer araştırmalar
Adipik	3-OH butirik asit, EMA -Adipik >Sebasik -Adipik <Sebasik	Ketozis, B-oksidasyon defekti MCT ile beslenme	
Dikarboksilik asit (DCA)	Adipik, 3-OH butirik asit, EMA		
3,6-Epoksioktanedioik	Diğer epoksi(C10,C12), 2-OH-sebasik asit, DCA ile adipik >suberik asit Adipik < Suberik asit	Peroksizomal hastalık MCT ile beslenme	
Etilmalonik asit	>20 µmol/mmol kre	SCAD	Acilkarnitin profili
	>20 µmol/mmol kre ± IBG, 2MBG, IVG	Valproat, RC, GAI	
	>100 mol/mmol C + IBG, nBG, 2MBG, IVG, HG, SG, 2OHG, DCA, Glut	ETHE1	
	>100 mol/mmol C + nBG	GAI, SCAD	
Fumarik	Yüksek suksinat, malat	Fumaraz eksikliği	
	± diğer KC ürünleri +laktat	RC	
Glutarik	3-OH glutarik asit	Glutarik asiduri tip I	
	EMA, 2-CH3suksinik , IBG, nBG, 2MBG, IVG, HG, SG, DCA, 2-OHG	Glutarik asiduri tip II	
Gliserik	D-izomer	Gliserat kinaz eksikliği	
	L-izomer	D-gliserat dehidrogenaz veya glioksalat reduktaz eksikliği (hiperoksaluri tip II)	
Glikolik	Oksalik	Tip I oksaluri	
	4HB	SSADH eksikliği	
	Laktik asit, etilenglikol	Etilenglikol entoksikasyonu	
Heksanoilglisin	Yüksek± ve SG±	Hafif ve asemptomatik MCAD eksikliği	Acilkarnitin
	Yüksek+SG+DCA	MCAD eksikliği	
	Yüksek + SG + DCA + EMA + Glut + IBG + EMBG + IVG + nBG	GAI	
Homjentsik asit	Tek başına	Alkaptonüri	
3-OH butirik asit	Yüksek++, AcAc, DCA	Ketozis (açlık, diyabet)	AACp
	Yüksek±, DCA, 3HDC	Karaciğer yetersizliği	AACp
	düşük, DCA, 3HDC, ± acilglisin	Yağ oksidasyon defekti	Redoks, acil karnitin
4-hidroksibutirik asit	Tek başına	İlaç etkisi	
	4,5 diOH-heksanoik lakton ve asit, 3,4-diOH-butirik, 2,4-diOH-butirik, glikolik	Suksinik semialdehid dehidrogenaz eksikliği	
2-hidroksiglutarik	Çok yüksek	D veya L-2-OH glutarik asiduri	Acilkarnitin
	Yüksek±acilglisin	Glutarikasiduri tip II	
	Orta derecede yüksek	Solunum zinciri	
3-hidroksiglutarik	Glutarik normal veya yüksek	Glutarik asiduri tip I	
	3-OH butirik asit	Ketozis	
3-OH izobutirik asit	2-Etilhidrakrilik	3-OH izobutirik dehidrogenaz eksikliği	
2-OH izovalerik asit	2-OH-3-CH3Val, 2-OH-izocaproik , 2-oksoizovalerik , 2-okso-3-CH3Val , 2-oxo-izokaproik, AcLeu, AcIle	MSUD	AACp
3-Hidroksizovalerik	Hafif yüksek	Valproat tedavisi	
3-Hidroksipropionik	Tek başına	Bakteriyel enfeksiyon	AACa
	PG, TG, MC, (2M3KB, 2M3HB, 3HIV)	Propionik asidemi	
	PG, TG, MC, 3MCG, (2M3KB, 2M3HB, 3HIV)	Biotinidaz eksikliği veya halokarboksilaz sentaz eksikliği	
	MMA, PG, TG, MC, (2M3KB, 2M3HB, 3HIV)	Metilmalonikasiduri	AACp+u
İzovalerilglisin	3-OH-izovalerik asit	İzovalerik asidemi	Acilkarnitin
	Diğer acilglisimler, glutarik, EMA	GAI, ETHE1	
Laktik asit	Tek başına	Bakteriyel enfeksiyon	AACp
	2HIB, 2HB, Piruvat, Krebs siklüs ürünleri	Solunum zinciri	Laktat (Redoks)
	Krebs siklüs ürünleri + 3MG	Pearson, solunum zincir defekti	AACp
	Diğer organik asitler	Organik asiduri	AACp + idrar
Malonik asit	Tek başına	Malonik KOA dekarboksilaz eksikliği	
3-Metil-krotonilglisin	3-OH-izovalerik	3-CH3-krotonil-CoA karboksilaz eksikliği	Acilkarnitin
3-Metilglutakonik	Çok yüksek +3-CH3-glutarik	3-CH3-glutakonil-CoA hidrataz eksikliği	
	3-CH3-glutarik, laktat, Krebs siklüs ürünleri	Pearson, solunum zincir	
	3-CH3-glutaric, 3-OH-3-CH3-glutaric, 3HIV	HMG-KoA liyaz eksikliği	
2-Methyl-3-hidroksi-butirik	3-OHProp, PG, TG, MC	Propionat metabolizma defekti	
	3-OH-nBut, AcAc, 2-CH3-3-oxo-But, TG	-Ketothiolaz eksikliği	
3-Hidroksi-3- metill-glutarik	3HIV, 3MG, 3-CH3-glutarik	HMG-CoA liyaz eksikliği	
Metilmalonik asit	15-250 mol/mmol kreat, izole	SUCLA2/SUCLG1	
	>250 mol/mmol kreat	MMA rasemaz, Metilmalonik asiduri: Mutaz eksikliği, CblA, Cblb	
		IF, TCII, CblC, D, F, B12 eksikliği	AACp (Met↓, Hct +)
Mevalonolakton	Mevalonik	Mevalonat kinaz eksikliği	

N-Asetilaspartat	Tek başına	Canavan hastalığı (Aspartoacilaz eksikliği)	
Orotik		Üre siklüs defekti, UMP sentaz eksikliği (Herediter orotik asiduri)	AACp
Fenillaktik asid	Fenilasetik, mandelik, fenilpiruvik, 4-OH-penilasetik, 4-OH-fenillaktik, 4-OH-penilpiruvik	Fenilketonuri	AACp
	fenilpiruvik, 4-OH-fenilasetik, 4-OH-fenillaktik, 4-OH-fenilpiruvik, N-AcTirozin	Karaciğer yetersizliği	
Piroglutamik (oksoprolin)	Tek başına, çok yüksek ± yüksek	Glutasyon sentaz veya oksoprolinaz eksikliği Sekonder: aminoasid perfüzyonu, USD, parasetamol entoksikasyonu	
Suksinil aseton	suksinilasetoasetik, 4-OH-fenillaktik, 4-OH-fenilpiruvik, N-AcTirozin	Fumarilasetoasetat liyaz eksikliği (tirozinemi tip I)	AACp: not spesifik
Urasil	PyroGlu, Orotat	USD	AACp
	Timin	Dihidroprimidin dehidrogenaz eksikliği	
Vanillaktik asid	Vanil piruvik asit	-Yenidoğanda geçici, -Dopa tedavisi -Aromatik aminoasit, dekarboksilaz eksikliği	BOS ta nörotransmitter

AcAc: asetoasetik, AcLe: asetilölösün, AcLeu: asetillösün, Ad: adipik, DCA: dikarboksilik asid (adipik, suberik,

sebasik, dodekanedioik, tetradekanedioik), EMA: etilmalonik asid, Glut: glutarik; 2HB: 2-hidroksi-n-butirik; 2HIB: 2-hidroksi-izobutirik, 3HDC: 3-hidroksidikarboksilik asid (3-OH-adipik, 3-OH-suberik, 3-OH-dodekanedioik, 3-OH-tetradekanedioik), 3HIV: 3-hidroksi-izovalerik;

4HB: 4-hidroksi-butirik, HG: heksanoilglisin, HMG: 3-hidroksi-3-metil-glutarik; IBG: izobutirilglisin, IVG: isovalerilglisin, 2MBG: 2-metilbutirilglisin, MC: metilsitrat, 3MCG: 3-metil-krotonilglisin, 3MG: 3-metilglutakonik, 2M3HB: 2-metil-3-hidroksibutirik, 2M3KB: 2-metil-3-ketobutirik, MMA: metilmalonik asid; N-AcTirozin: N-asetiltirozin, nBG: n-butirilglisin, 2-OH-3CH3Val: 2-hidroksi-3-metilvalerik, 2OHG: 2-hidroksiglutarik, 2-OH-izokaproik: 2-hidroksi-izokaproik, 3-OH-n-But: 3-hidroksi-n-butirik, 3-OHProp: 3-hidroksipropionik,

PG: propionilglisin, PiroGlu: piroglutamik (veya oksoprolin), Seb: sebasik, SG: suberilglisin, TG: tiglilglisin,

USD, urea siklüdefekti, MCT: orta zincirli trigliserid, AAC: aminoasid kromatografisi (p, plazma; u, idrar); SUCLA

suksinil CoA sentetaz; SUCLG suksinil-CoA ligaz

Ek4. Yağ oksidasyon hastalıklarında tandem MS ile tanı (3)

Hastalık	Acil karnitin	Kontrol referans	Hasta aralığı	Organik asit
MCAD	C6	0.12	0.12-2.14	Heksanoil, suberil, fenilpropionil
	C8	0.22	1.28-12.24	
	C8/C8:1	2.32	6.49-46.49	
	C10:1	0.22	0.26-1.84	Dikarboksilikasiduri
LCHAD	C16/C18:1	2.89	10.8-258.96	3-OH dikarboksilik, dikarboksilik asiduri
	C16OH	0.02	0.12-0.60	
	C18:1OH	0.01	0.14-0.86	
VLCAD	C14:1	0.18	0.76-13.28	Dikarboksilikasiduri
	C14:1/C8:1	1.48	8.26-427.05	
	C14:2	0.08	0.30-3.48	
SCAD/EMA	C4/C3	0.98	0.71-9.0	Etilmalonik, metilsuksinik asiduri, butiril glisin
	C4	0.32	0.62-1.28	
	C5/C3	0.80	0.19-4.52	
	C5	0.22	0.16-0.64	
CPT1	CO/C16+C18	2-32	63-291	
CPTII	C14:1/C8:1	1.48	2.50-42.79	
	C16/C8:1	2.89	101.24-221.65	
	C16:1	0.08	0.50-0.86	
	C18	0.10	0.64-1.411	
	C16+C18/C2	0.011-0.095	0.08-0.56	
Multipl AcilCoA dehidrogenaz eksikliği	C4/C3	0.98	0.70-8.19	İzobutiril, izovaleril, 2-metil-butiril glisin, glutarik asid, dikarboksilik asiduri
	C5/C3	0.80	1.39-2.01	
	C6	0.12	0.04-0.08	
	C5DC	0.06	0.04-0.08	
Karnitin transporter	C0	-	↓	
	Cester	-	↓	
Karnitin translokaz	C16	2.06-3.94	8.85	
	C18	0.64-1.44	↑	
HMG CoA liyaz	C5OH	1.06	0.08-1.42	
	Metil glutaril	0.02	0.08-0.62	

Ek 3. Tandem MS ile karnitin profilinin değerlendirilmesi (3)

Önemli markır	Birincil tanı	İkincil tanı	Diğer durumlar			
Karnitin (C0)	Karnitin taşıyıcı defekti (CUD)	CPT-1	Tedavisiz anne (CUD, GAI, 3MCC)	C0/C16+C18	-	Pkarn, PAC
Propionil karnitin (C3)	PA, MCD, MUT, Cbl A/B	Cbl C/D	SUCLA2, maternal B12 eksikliği	C3/C2	MMA, MCA, Homosistein	Pkarn, PAC, IOA
Butiril/İzobutiril karnitin (C4)		SCAD, IBG, GAI	EE, FIGLUasiduri		EMA	İAG, İOA, PAC, İAC
Tiglikarnitin (C5:1)	BKT	2M3HBA				C5OH ye bak
Izovaleril-/2-metilbutiril karnitin (C5)	IVA	2MBG, GAI	EE			İAG, İOA, PAC
OH Butiril karnitin (C4-OH)	BKT	2M3HBA, S/MCHAD				İOA, PAC
Heksanoil karnitin (C6)	MCAD	GAI				C8 e bak
OH İzovaleril karnitin (C5-OH)	3MCC, HMG, BKT, MCD	2M3HBA, 3MGA	Parsiyel biotinidaz eksikliği	C5-OH/C0, C5-OH/C8		İOA, PAC, İAC
Oktaoilkarnitin (C8)	MCAD	GAI, MCKAT	-	C8/C2		İAG, İOA, PAC
Malonil-/OH Oktaoilkarnitin (C3DC)		MAI, MCKAT		C3DC/C10		İOA, PAC
Dekadienoilkarnitin (C10:2)		DE-RED				PAC, PAA
Dekenoilkarnitin (C10:1)	MCAD	GAI				C8 e bak
Dekanoylcarnitine (C10)	MCAD	GAI				C8 e bak
Suksinil-/metilmalonil karnitin (C4DC)	MUT, Cbl A, B		SUCLA2		MMA, MCA, Homosistein	İOA, PAC
Glutaril-/OH Dekanoilkarnitin (C5DC)	GAI	GAI		C5DC/C5OH		İOA, PAC, İAC
Dodekenoilkarnitin (C12:1)	VLCAD					C14:1' e bak
Dodekanoilkarnitin (C12)	VLCAD					C14:1'e bak
Metilglutaril karnitin (C6DC)	HMG					C5OH
Tetradekanedioilkarnitin (C14:2)	VLCAD, LCHAD/TFP	GAI				C14:1
Tetradekenoilkarnitin (C14:1)	VLCAD, LCHAD/TFP	GAI		C14:1/C2, C14:1/C16	PAC, İOA	
Tetradecanoylcarnitine (C14)	VLCAD, LCHAD/TFP	CACT, CPT II				C14:1'e bak
Palmitoilkarnitin (C16)	VLCAD	CPT I (düşük), CACT, CPT II				Pkarn, PAC, IOA
OH Heksadekenoil karnitin (C16:1-OH)	LCHAD/TFP					C16-OH e bak
OH Palmitoilkarnitin (C16-OH)	LCHAD/TFP			C16-OH/C16		Pkarn, PAC, IOA
Linoleilkarnitin (C18:2)	LCHAD/TFP	CPTII				C16 'a bak
Oleilkarnitin (C18:1)	VLCAD, LCHAD/TFP	CPT I (düşük), CACT, CPT II, GA II				C16 'a bak
Stearilkarnitin (C18)	VLCAD	CPT I (düşük), CACT, CPT II, GA II				C16 'a bak
OH Oleilkarnitin (C18:1-OH)	LCHAD/TFP					C16OH' bak
OH Stearilkarnitin (C18-OH)	LCHAD/TFP					C16OH' bak

CPT I: Karnitin palmitoiltransferaz tip I eksikliği, CPT II: Karnitin palmitoiltransferaz tip II eksikliği, CUD: Karnitin uptake defekt, DE-RED: 2,4-dienoil-CoA reduktaz eksikliği, EE: etilmalonik ensepalopati, EMA: etilmalonik asid, GA I: glutarik asiduri tip I, GA II: glutarik asiduri tip II, HMG: 3-hidroksi metil-glutaril-CoA sentaz eksikliği, IBG: izobutiril-CoA dehidrogenaz eksikliği, IVA: izovalerik asidaemi, LCHAD/TFP: Uzun zincirli 3-hidroksi acil-CoA dehidrogenaz eksikliği, trifonksiyonel protein eksikliği, MAL: malonil-CoA dekarboksilaz eksikliği, 2MBG: 2-metilbutirilglisinuri, MCA: metilsitrik asid, MCAD: Orta zincirli acil-CoA dehidrogenaz eksikliği, 3MCC: 3-metilcrotonil-CoA karboksilaz eksikliği, MCD: multipl karboksilaz eksikliği, MCKAT: orta zincirli 3-ketoacil-CoA thiolaz eksikliği, 3MGA: 3-metilglutakonik asiduri type I, 2M3HBA: 2-metil-3-hidroksibutirik asiduri, MMA: metilmalonik asid, PAA, plazma amino asid, PAC: plazma acilkarnitin, PKarn: plazma karnitin, PDH (E3): piruvat dehidrogenaz component E3 eksikliği (dihidrolipoamid dehidrogenaz eksikliği), SCAD: kısa zincirli acil-CoA dehidrogenaz eksikliği, S/MCHAD, kısa/orta zincirli acil-CoA dehidrogenaz eksikliği, SUCLA2: suksinil-CoA sentaz eksikliği, İAA: İdrar aminoasitleri, İAC: idrar acil karnitin, İAG, İdrar acil glisin, İOA: idrar organik asit