



ISSN: 2757-6817

**Unika Sağlık Bilimleri Dergisi**  
*Unika Journal of Health Sciences*



*Olgu Sunumu/Case Report*

## **Uzun Süre Takipli Glutarik Asidüri Tip 1 Olgusunda Beslenme Programının Önemi: Olgu Sunumu**

***Importance of Nutrition Program in a Case of Glutaric Aciduria Type 1 with Long-Term Follow-up: A Case Report***

**Büşra DEMİRER<sup>1</sup>, Hülya YARDIMCI<sup>2</sup>, Nevra KOÇ<sup>3</sup>**

**Öz:** Glutarik asidüri tip 1 otozomal resesif geçişli kalıtsal bir nörometabolik hastalıktır. Lizin, triptofan ve hidrosilizin katabolizmasında etkili olan glutaryl CoA dehidrogenaz enzim aktivite eksikliği ya da enzim eksikliği ile karakterizedir. Katabolize olamayan amino asitlerin metabolizması sonucu çeşitli dokularda ve beyinde glutarik asit, 3-OH glutarik asit, glutaryl karnitin gibi toksik metabolitler birikir. Beynin bazal gangliyonlarına etki ederek çeşitli hasarlara yol açabilmektedir. Prevalansı bölgelere göre değişmekle birlikte genel popülasyonda 1:110.000 olarak belirlenmiştir. Hastalığın erken teşhisi kalıcı nörolojik hasarları önleyebilirken aynı zamanda hastalığa bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltabilmektedir. Hastalığın tedavisinde ise düşük proteinli beslenme programı ve karnitin takviyesi bulunmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisinin düzenli takibinin distonik hareket bozukluklarının, ensefalopatik kriz riskinin ve nörolojik hasarların azalmasında etkili olduğu belirtilmektedir. Hastaların yaşam boyu kullanacakları beslenme programının hastaya bütün detayları ile anlatılması hayati önem taşımaktadır. **Anahtar Kelimeler:** Glutarik asidüri, Mental retardasyon, Lizin, Triptofan, Nöroloji.

**Abstract:** Glutaric aciduria type 1 is an autosomal recessive inherited neurometabolic disease. It is characterized by glutaryl CoA dehydrogenase enzyme activity deficiency or enzyme deficiency, which is effective in the catabolism of lysine, tryptophan and hydroxylysine. As a result of the metabolism of non-catabolizable amino acids, toxic metabolites such as glutaric acid, 3-OH glutaric acid, and glutaryl carnitine accumulate in various tissues and in the brain. It can cause various damages by affecting the basal ganglia of the brain. Although its prevalence varies according to regions, it was determined as 1:110,000 in the general population. Early diagnosis of the disease can prevent permanent neurological damage, while reducing mortality and morbidity associated with the disease. In the treatment of the disease, there is a low protein diet and carnitine supplementation. It is stated that regular follow-up of medical nutrition therapy is effective in reducing dystonic movement disorders, risk of encephalopathic crisis and neurological damage. It is vital that the patient is told all the details of the nutrition program that they will use throughout their lives.

**Keywords:** Glutaric aciduria, Mental retardation, Lysine, Tryptophan, Neurology.

<sup>1</sup>Sorumlu yazar: Arş. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0003-1945-0485, busrademirer1@gmail.com

Research Assistant, Karabük University, Faculty of Health Sciences

<sup>2</sup>Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0002-2664-4176, hulyardimci@gmail.com

Associate Professor, Ankara University, Faculty of Health Sciences

<sup>3</sup>Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID: 0000-0002-4358-4443, nevrakoc@sbu.edu.tr

Associate Professor, University of Health Sciences, Faculty of Health Sciences

## Giriş

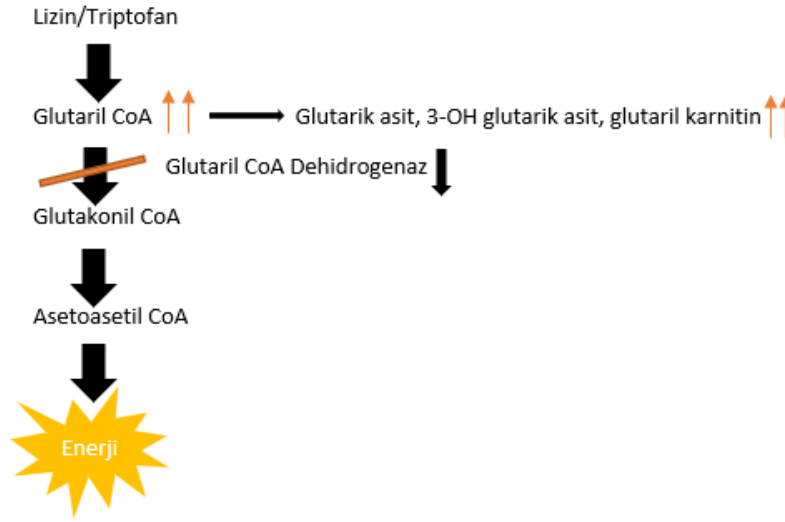
Glutarik asidüri tip 1 (GA1) vücutta proteinlerin yapıtaşlarından olan aminoasitlerden lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizması bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif geçişli organik asidürüdür. Lizin, hidroksilizin ve triptofan metabolizmasında etkili olan glutaril CoA dehidrogenaz enziminin eksikliği ya da işlev bozukluğu söz konusudur (Tsai vd., 2017). Glutaril CoA dehidrogenaz enzimi lizin, hidroksilizin, triptofan katabolizmasında etkili glutaril CoA'nın krotonil CoA ve CO<sub>2</sub>'e dehidrojenasyonunda ve dekarboksilasyonunda görev alır (Şekil 1) (Dwyer, Rao, Goodman ve Frerman, 2000). Dünyada sıklığı 1:110.000 olarak bildirilmektedir (Boy vd., 2017). Glutarik asit, 3-OH glutarik asit, glutakonik asit, glutaril karnitin GA1'in nörotoksinleridir. Çeşitli dokularda, beyin omurilik sıvısında biriken toksinler özellikle beynin motor fonksiyonlarına etki eden bazal ganglionlarına (striatal nekroz) zarar vererek motor becerileri etkilemektedir. Biyokimyasal olarak idrarla atılan glutarik asit düzeyine göre yüksek ve hafif atıcı olarak iki alt gruba ayrılır (Kölker vd., 2006; Hoffman vd., 1996).

Birçok durumda bireylerde bebeklik ya da erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Klinik olarak genellikle yaşamın ilk altı ayı ile üç yaşına kadar gelişmiş distonik hareket bozuklukları, makrosefali, diskinezi ve akut bilinç bozuklukları, infeksiyon ya da diğer katabolik durumlardan sonra gelişen ensafalopati, kazanılmış motor becerilerin kaybı, akut bilinç bozuklukları görülebilmektedir (Funk vd., 2005; Boy vd., 2019; Heringer vd., 2010). Hastalığın tedavisinde düşük proteinli beslenme tedavisi, katabolik durumları azaltmak amacı ile karnitin, riboflavin takviyesi ve acil durum (metabolik kriz) tedavileri kullanılmaktadır. Düşük proteinli diyet tedavinin temel noktasıdır. Diyetisyen tarafından hastanın gereksinimlerine ve metabolik durumuna uygun olacak şekilde besinlerle düşük lizin ve triptofan alınması gerekmektedir. Beslenme tedavisi genellikle ömür boyu devam etmesi gereken bir tedavidir. Dolayısıyla hastanın bu beslenme şeklini hayatına adapte etmesi önem taşır (Kölker vd., 2007).

## Olgu Sunumu

1997 doğumlu erkek hasta bir yaşındayken anne sütünü kabul etmeme şikayeti ile hastaneye sevk edilmiş ve formula bebek maması önerilmiş ancak hasta formula mamaları da tüketmeyi reddetmiştir. Bunun üzerine anne kısa süreli çözüm olarak tereyağı ve un karışımı kullanmıştır. iki yaşına kadar tereyağı ve un karışımı ve azar azar normal besin verilen hasta, iki yaşının sonlarına doğru evde ateşli havale geçirmiştir. Havale sırasında durumu anlayamayan aile hastayı hastaneye birkaç gün sonrasında besin tüketmeme ve ateş şikayeti ile

getirmiştir. Nöroloji kliniğinde ateşli havale teşhisi ile birkaç gün tedavi edildikten sonra hasta taburcu edilmiştir.



**Şekil 1.** Lizin/triptofan Metabolizması Bozukluğu

Üç yaşına kadar herhangi bir hastalık teşhisi konulmayan hastanın sık sık kusma, besin tüketmeme, yaşitlarının gösterdiği motor becerileri gösterememe, konuşmada aksaklık gibi şikayetlerle tekrar merkeze getirilmiştir. Alınan anamnezde hastanın iki yaşında yürümeye başladığı, 2,5 yaşında konuşmaya başladığı, vücudunun sağ tarafında güçsüzlük olduğu belirtilmiştir. Ayrıca anne ve babanın 1. dereceden kuzen oldukları öğrenilmiştir. Metabolizma kliniğinde takibe alınan hastanın tandem kütle spektrometre ve idrar organik asit analizi yapılmış ve idrar C5 DC glutaril karnitin ve glutarik asit seviyesinin olması gerekenden oldukça fazla olduğu tespit edilmiş, yapılan klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular sonrasında glutarik asidüri tip 1 teşhisi konulmuştur. Bu dönemde antropometrik ölçümleri alınan hastanın boy uzunluğu ve vücut ağırlığının 3-15. persentil arasında olduğu belirlenmiştir. Yaklaşık dört yaşlarında teşhis konulan hastanın tıbbi beslenme tedavisine başlanmıştır. Bu süreçte eş zamanlı olarak mental gelişimi takibe alınan hastanın altı yaşında iken ‘hafif düzeyde mental retardasyon’ teşhisi konulmuş, St. Binet zeka testi yapılmış ve IQ: 75 olarak bulunmuştur. Zorunlu eğitim çağı dışında kalan hasta yaşitlarına göre bir yıl geç ilkokula başlamıştır. Lise dönemine kadar özel eğitim desteği almıştır. Hastanın teşhis aldıktan sonra uygulanan beslenme tedavisi ise; lizin ve triptofandan kısıtlı beslenme programıdır. Hasta besinlerle vücut ağırlığı ve boy uzunluğuna göre belirlenmiş miktarda protein almakta eksik kalan enerji ve besin öğelerini ise hastalığa özgü geliştirilmiş GA2 tıbbi mama ve özel olarak hazırlanmış düşük proteinli içecek ile tamamlamaktadır. Bunun dışında hastaya 100 mg/kg/gün karnitin takviyesi

de yapılmaktadır. Hasta takip edildiği merkezde GA1 teşhisinin konulduğu ilk hastadır. Düzenli aralıklar ile metabolik profil ve mental gelişim takibi yapılmaktadır. Teşhisin konulduğu andan itibaren tıbbi beslenme tedavisine düzenli olarak devam eden ve karnitin takviyesi alan hastanın mental durumunda bir gerileme söz konusu olmamıştır. Liseye başladığında özel eğitim desteğine gerek duyulmayan hasta şu anda düzenli tıbbi beslenme tedavisi ve karnitin tedavisi ile mental durumunda bir değişiklik olmadan yaşamına devam etmektedir.

### **Tartışma ve Sonuç**

GA1 nadir görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal nörometabolik bir hastalıktır. Hastalığın prevalansı çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bunun sebeplerinden birinin de akraba evliliklerinin fazla yaşandığı bölgelerde sıklığın artması olarak gösterilmiştir (Morton, Bennett, Seargeant, Nichter ve Kelley, 1996; Greenberg vd., 1995). Glutaril CoA dehidrogenaz geni, 19p13.2 kromozomuna eşlenir ve L-lizinin, L-hidroksilizin ve L-triptofanın katabolizmasında rol alan bir flavin adenin dinükleotidine bağlı mitokondriyal matris proteinini kodlar. Bugüne kadar genin tanımlanmış birçok farklı mutasyona yol açabileceği belirtilmektedir (Govender, Mitha ve Mubaiwa, 2017). Klinik olarak diğer organik asidemilerden farklı olarak distonik hareket bozuklukları yaygındır. Dolayısıyla diskinetik serebral palsy ile klinik semptomları benzetmek ve ilk teşhis konmakta zorlanılabilmektedir. Ayrıca diğer organik asidemilerde gözlenen metabolik ketoasidoz, hiperamonyemi, hipoglisemi, serum transaminazlarında artış GA1'de görülmez. Hastaların yaşamlarının ilk üç ayı ile üçüncü yılında genellikle belirtiler ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmemiş hastaların büyük bir kısmı geçirdikleri herhangi bir enfeksiyon ya da ateşli hastalık sonrası ensefalopatik kriz geçirir ve kazanılan motor becerilerde kayıplar ve kalıcı nörolojik hasarlar meydana gelir. Hastaların bir kısmının ise kriz sonrası yaşamını yitirebilecekleri bildirilmiştir (Boy vd., 2019; Renner vd., 1997). Olguda ise geçirilen ateşli hastalık sonrası hasta tedavi merkezine geç getirilmiştir. Mental olarak geri dönüşümsüz hafif düzeyde bir retardasyon söz konusu olmuştur. Hastalığın erken teşhisi ve ensefalopatik kriz geçirmeden tedaviye başlanması durumunda nörolojik hasarların oldukça düşük olduğu, distonik hareket bozukluklarının hafif olduğu gözlenmekle birlikte düşük proteinli diyet tedavisinin hastalığın seyrindeki önemi unutulmamalıdır. Hastaların büyük bir kısmına L-karnitin takviyesi de yapılmaktadır. L-karnitin takviyesi, GA1 hastalarına, intramitokondriyal glutaril-CoA'yı azaltmanın ve glutarik asit ve 3-hidroksiglutarik asit sentezi olmadan hücre dışı salınımını sağlamanın bir yolu olarak rutin olarak sağlanmaktadır. Bu özellikle katabolik durumların nörolojik hasarları ilerletmesini

engelleyecek bir yaklaşımdır (Kölker, Ahlemeyer, Krieglstein ve Hoffmann, 2000). Olguya teşhis konulduktan sonra 100 mg/kg/gün karnitin takviyesi yapılmıştır ve takviye aynı dozda devam etmektedir. Riboflavin ise glutaryl CoA dehidrogenaz enziminin kofaktörü olması sebebi ile farmakolojik dozlarda (100-200 mg/gün) takviye edilebilmektedir. Ancak tedaviye etkinliği konusunda görüş farklılıkları bulunmaktadır (Christensen, 1993). Olguya riboflavin takviyesi yapılmamıştır. Bunun dışında pantotenik asit takviyesinin tedavide pozitif etki yaptığı da düşünülmektedir (Christensen, 1993).

Lizin ve triptofandan kısıtlı diyet ise hastalığın nörolojik hasarların azalmasında, akut ensefalopatik krizlerin ve distonik hareket bozukluklarının sıklığının önemli ölçüde azalmasında etkilidir. Olguda lizin ve triptofan kısıtlı beslenme programından sonra hastanın distonik hareket bozukluklarının azaldığı, vücut ağırlığının normal düzeye yaklaştığı görülmüştür. Akut bir sorunu olmayan normal bir hasta genellikle enerji, vitamin ve mineraller bakımından yaşlılarının gereksinimine sahiptir. Lizin ve triptofan içermeyen tıbbi formülalar ile hastanın gereksinim duyduğu ancak besinlerle sağlayamadığı protein ve enerji gereksinimi sağlanmış olur. Hastanın takibinde lizin ve triptofanla birlikte arjinine de bakılması önerilmektedir. Çünkü arjinin kan beyin bariyeri boyunca lizin ile aynı yolağı takip eder. Diyetle arjinin lizinden 1,5-2 kat daha fazla verilmelidir (Strauss vd., 2011). GA1 hastaları malnutrisyon bakımından ciddi risk altındadır. Bu durum distonik hareket bozuklukları devam eden hastalar için daha da önemlidir. Çünkü kas kontraksiyonlarının artması ile birlikte artmış enerji harcanması ve besin reddi sık görülür. Bu hastalarda akut tablo düzelene kadar enteral beslenme yöntemleri denenebilir. Bu süreçte diyetle alınan ve kandaki lizin/arjinin oranının takip edilmesi faydalı olabilir. Protein kısıtlı bir beslenme düzeninin yol açabileceği protein yetersizlikleri, anemi, vitamin ve mineral yetersizlikleri gibi patolojik durumlara karşı dikkatli olunmalı ve gerekli takipler düzenli olarak yapılmalıdır. Tıbbi beslenme tedavisinin erken tanı alan hastaların mortalite ve morbidite prevalansının azalmasında oldukça etkili olduğu unutulmamalıdır (Bernstein, 2015).

Sonuç olarak; diğer metabolizma hastalıklarında olduğu gibi glutarik asidüri tip 1 tedavisinde beslenme tedavisi hayati önem taşımaktadır. Erken tanı ve doğru beslenme tedavisi ile hastaların fizyolojik, biyolojik ve psikolojik gelişimlerinin en az etkilenmesi mümkün olabilmektedir.

**Araştırmanın Etik Yönü:** Bahsi geçen olguya aydınlatılmış gönüllü onam formu imzalatılmış ve onayının ardından yazı hazırlanmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Fikir: BD, HY; Tasarım/Dizayn: BD, HY; Denetleme: HY, NK; Veri toplanması ve/veya işleme: BD, NK; Yazıyı yazan: BD, HY.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

## Kaynaklar

- Bernstein, L (2015). *Nutrition Management of Glutaric Acidemia Type 1*. L.E. Bernstein et al. (eds.), Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University, Chapter 19. p: 211-220.
- Boy, N., Garbade, S. F., Heringer, J., Seitz, A., Kölker, S., & Harting, I (2019). Patterns, evolution, and severity of striatal injury in insidious- vs acute-onset glutaric aciduria type 1. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 42(1), 117–127. <https://doi.org/10.1002/jimd.12033>.
- Boy, N., Mühlhausen, C., Maier, E. M., Heringer, J., Assmann, B., Burgard, P., ..., Kölker, S (2017). Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J Inherit Metab Dis*, 40(1):75–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>.
- Christensen, E (1993). A fibroblast glutaryl-CoA dehydrogenase assay using detritiation of 3H-labelled glutaryl-CoA: application in the genotyping of the glutaryl-CoA dehydrogenase locus. *Clin Chim Acta*, 1993; 220: 71-80.
- Dwyer, T. M., Rao, K. S., Goodman, S. I., & Frerman, F. E (2000). Proton abstraction reaction, steady-state kinetics, and oxidation–reduction potential of human glutaryl-CoA dehydrogenase. *Biochemistry*, 39: 11488- 11499. <https://doi.org/10.1021/bi000700g>.
- Funk, C. B., Prasad, A. N., Frosk, P., Sauer, S., Kölker, S., Greenberg, C. R., & Del Bigio, M. R (2005). Neuropathological, biochemical and molecular findings in a glutaric acidemia type 1 cohort. *Brain*, 128(Pt 4):711-22. <https://doi.org/10.1093/brain/awh401>.
- Govender, R., Mitha, A., & Mubaiwa, L (2017). A review of patients with glutaric aciduria type 1 at Inkosi Albert Luthuli Central Hospital, Durban, South Africa. *SAMJ*, 107 (3): 201-204. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i3.11332>.
- Greenberg, G. R., Reimer, D., Singal, R., Triggs-Raine, B., Chudley, A. E., ..., Goodman, S. I (1995). A G-to-T transversion at the +5 position of intron 1 in the glutaryl CoA dehydrogenase gene is associated with the Island Lake variant of glutaric acidemia type 1. *Hum Mol Genet*, 4: 493-5.
- Heringer, J., Boy, S. P., Ensenauer, R., Assmann, B., Zschocke, J., ..., Kölker, S (2010). Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol*, 68:743-752. <https://doi.org/10.1002/ana.22095>.
- Hoffmann, G. F., Athanassopoulos, S., Burlina, A. B., Duran, M., de Klerk, J. B., ..., Christensen, E (1996). Clinical course, early diagnosis, treatment, and prevention of disease in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics*, 1996; 27:115
- Kölker, S., Ahlemeyer, B., Kriegelstein, J., & Hoffmann, G. F (2000). Maturationdependent neurotoxicity of 3-hydroxyglutaric and glutaric acids in vitro: a new pathophysiologic approach to glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*, 47: 495-503. <https://doi.org/10.1203/00006450-200004000-00014>.
- Kölker, S., Garbade, S. F., Greenberg, C. R., Leonard, J. V., Saudubray, J. M., ..., Hoffmann, G. F (2006). Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res*, 59(6):840-7. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000219387.79887.86>.
- Kölker, S., Garbade, S. F., Boy, N., Maier, E. M., Meissner, T., ..., Hoffmann, G. F (2007). Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res*, 62: 357– 363. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318137a124>.
- Morton, D. H., Bennett, M. J., Seargeant, L. E., Nichter, C. A., & Kelley, R. I (1996). Glutaric aciduria type 1: A common episodic encephalopathy and spastic paralysis in the Amish of Lancaster Country, Pennsylvania. *AM J Med Genet*, 59:1006-11.
- Renner, C., Razeghi, S., Uberall, M. A (1997). Clinically asymptomatic glutaric aciduria type 1 in a 4 5/12 year old girl with bilateral temporal arachnoid cysts. *J Inherit Metab Dis*, 20: 840-1.
- Strauss, K. A., Brumbaugh, J., Duffy, A., Wardley, B., Robinson, D., ..., Morton, D. H (2011). Safety, efficacy and Physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: focus on cerebral amino acid influx. *Mol Genet Metab*, 104(1–2): 93–106. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.07.003>.
- Tsai, F. C., Lee, H. J., Wang, A. G., Hsieh, S. C., Lu, Y. H., Lee, M. C., ..., Niu, D. M (2017). Experiences during newborn screening for glutaric aciduria type 1: Diagnosis, treatment, genotype, phenotype, and outcomes. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80(4): 253–261. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.07.006>.