T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ PEDİATRİK METABOLİZMA HASTALIKLARI VE BESLENME POLİKLİNİĞİNDE TANI ALAN VEYA TAKİBE GİREN KALITSAL METABOLİK HASTALIĞI OLAN HASTALARIN TANILARININ, KLİNİK VE LABORATUAR BULGULARININ ANALİZİ İLE TAKİP SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Adem KARA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. Neslihan ÖNENLİ MUNGAN

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına asistan olarak başlamanın hayatımda aldığım en doğru karar olduğunu anlamamda emeği geçen tüm meslektaşlarıma, hocalarıma ve hastalarımıza teşekkürü bir borç bilirim. Öncelikle meslektaşlarıma teşekkür ediyorum, çünkü hocalarımız bize önce meslektaş sonra öğretmen olarak davranarak bu hayatta alabileceğimiz en güzel dersi verdiler. Hastanın karşısında sadece hekimi vardır, hoca ya da asistan, unvanımız ne olursa olsun hepimiz önce hekimiz ve meslektaşız. Böylesi yüce gönüllü hocalarıma ne kadar teşekkür etsem azdır.

Değerli dostlarım ve asistan arkadaşlarım ile canı gönülden kardeşlerimiz olan tüm hemşire arkadaşlarımıza ve personellerimize (özellikle Pediatrik Endokrin ve Metabolizma Polikliniğindeki cefakar kardeşlerim İsa Bey ve Hüseyin Bey'e) teşekkür ederim.

Hala gözlerinde küçük bir çocuktan öteye gidemediğim babam Ahmet Kara ve annem Fidan Kara'ya teşekkürden çok daha ötesini verebilmek isterdim. Sadece beni değil yavrularımı da bir an olsun yalnız bırakmadılar ki halen annemin yemeğini yemenin eşsiz ayrıcalığını yaşıyorum. .

Gözlerimin bu dünyayı güzellikle görme nedeni olan yavrularıma, asistanlık hayatım boyunca bir eşten istenebilecek birçok şeyden mahrum kalan cefakar eşim İlkay Kara'ya da teşekkür etmek istiyorum.

Bir isim var ki o olmasa bu tez tamamlanamazdı. Değerini anlatmaya kelimelerin yetmediği ve kendisine her zaman hayran olduğum sevgili dostum Dr. Sibel Acembekiroğlu'na her şey için minnettarım.

Herşeye hakettiği kadar zaman ayıramadığımız gibi herkese hakettiği kadar teşekkürü de edemediğimin farkındayım ancak hoşgörüsünü eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. H. Neslihan Önenli Mungan'ın ellerinden öpüyorum ve kendisiyle çalışmanın ayrıcalığını hiç unutmayacağıma söz veriyorum

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	**i**
İÇİNDEKİLER	**ii**
TABLOLAR LİSTESİ	**v**
ŞEKİLLER LİSTESİ	**viii**
KISALTMALAR LİSTESİ	**x**
ÖZET	**xi**
ABSTRACT	**xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**4**
2.1. Patofizyoloji	5
2.2. Tanı	6
2.3. Yenidoğan Taraması	11
2.4. Laboratuar Bulguları	13
2.5. Sık Görülen Klinik Bulgular	16
2.5.1. Mental Retardasyon	16
2.5.2. Yenidoğan Döneminde Akut Bulgularla Başvuru	16
2.5.3. Sütçocuğu ve Büyük Çocuklarda Kusma ve Ensefalopati	17
2.5.4. Hipoglisemi	17
2.5.5. Hiperamonemi	17
2.5.6. Asidoz	18
2.6. Doğumsal Metabolizma Hastalığı Düşünülen Acil Hastaya Yaklaşım	20
2.7. Metabolik Hastalıkların Sınıflandırılması	21
2.8. Aminoasit Metabolizması bozuklukları Hastalıkları	27
2.8.1. Fenilketonüri ve Hiperfenilalaninemi	27
2.8.1.1. Klasik FKU	29
2.8.1.2. Biopiterin Metabolizması Bozuklukları	33
2.8.1.3. Persistan Hiperfenilalaninemi	36
2.8.1.4. Geçici Hiperfenilalaninemi	36
2.8.1.5. Maternal Fenilketonüri	36

2.9. Lizozomal Depo Hastalıkları 37
2.9.1. Mukopolisakkaridozlar 37
2.9.1.1. Hurler sendromu (MPS I-H) 41
2.9.1.2. Scheie sendromu (MPS I-S) 42
2.9.1.3. Hurler-Scheie sendromu (MPS I-H/I-S) 43
2.9.1.4. Hunter Sendromu (MPS II) 43
2.9.1.5. Sanflippo Sendromu (MPS III) 43
2.9.1.6. Morquio Sendromu (MPS IV) 44
2.9.1.7. Maroteaux-Lamy Sendromu (MPS VI) 44
2.9.1.8. Beta-Glukuronidaz Eksikliği (MPS VII) 45
2.9.2. Mukolipidozlar 45
2.9.2.1. Fabry Hastalığı 45
2.9.2.2. Gaucher Hastalığı 46
2.9.2.3. Niemann-Pick Hastalığı 47
2.9.3. Lizozomal Membran Transport Bozuklukları 48
2.9.3.1. Sistinozis 48
2.10. Organik asidemiler 49
2.10.1.Dallanmış zincirli aminoasit metabolizması bozukluklarına bağlı organik asidemiler 49
2.10.1.1.Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (Maple Syrup Urine Disease, MSUD) 50
2.10.2. Lösin metabolizması bozuklukları 53
2.10.2.1. İzovalerik asidüri 54
2.10.3. İzolösin metabolizması bozuklukları 54
2.10.3.1 2-Metilasetoasetil-KoA (beta-ketotiyolaz) eksikliği 54
2.10.5 Propiyonik asit metabolizması bozuklukları 55
2.10.5.1. Propiyonik asidemi 55
2.10.5.2. Metilmalonik asidemi (MMA) 56
2.10.6 Multipl karboksilaz eksikliği 57
2.10.7. Holokarboksilaz sentetaz (HeS) eksikliği 57
2.10.8 Biotinidaz eksikliği (BE) 58
2.10.9 Glutarik asidemi tip 1 60

3. GEREÇ VE YÖNTEM **62**
3.1. Veri Toplama 62
3.1.1. Tarama Hasta Verileri 62
3.1.2. FKU Hasta Verileri 63
3.1.3. MPS Hasta Verileri 66
3.1.4. MSUD Hasta Verileri 69
3.1.5. Gaucher Hasta Verileri 71
3.1.6. Niemann-Pick Hasta Verileri 73
3.1.7. Fabry Hasta Verileri 75
3.1.8. Sistinozis Hasta Verileri 77
3.2. İstatistiksel Analiz 73
4. BULGULAR **80**
5. TARTIŞMA **132**
6. SONUÇLAR **150**
KAYNAKLAR **158**
ÖZGEÇMİŞ **164**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No:		Sayfa No:
Tablo 1.	Doğumsal metabolik hastalıkların ortaya çıkış şekli ve seyri	8
Tablo 2.	Doğumsal metabolizma hastalıklarının yenidoğan dönemi bulguları	10
Tablo 3.	Doğumsal metabolizma hastalıklarının sütçocukları ve çocuklardaki klinik bulguları	10
Tablo 4.	Doğumsal metabolik hastalık tanısında laboratuvar incelemeleri	14
Tablo 5.	İdrarda renk değişikliklerinin yapan durumların yorumlanması	15
Tablo 6.	Kalıtsal metabolik hastalıklarda başvurudaki klinik ve laboratuar Bulguları	19
Tablo 7.	Kalıtsal metabolik hastalıklarda örnek alma ve saklama koşulları	20
Tablo 8.	Hiperfenilalaninemi tipleri	28
Tablo 9.	Mukopolisakkaridozlar ve kalıtım	38
Tablo 10.	MPS'larda tutulum bulguları	38
Tablo 11.	Tarama verileri	62
Tablo 12.	FKU verileri 1	64
Tablo 13.	FKU verileri 2 (devam)	65
Tablo 14.	MPS verileri 1	67
Tablo 15.	MPS verileri 2 (devam)	67
Tablo 16.	MPS verileri 3 (devam)	68
Tablo 17.	MPS verileri 4 (devam)	68
Tablo 18.	MSUD hasta verileri -1	69
Tablo 19.	MSUD hasta verileri -2	70
Tablo 20.	MSUD hasta verileri -3	70
Tablo 21.	MSUD hasta verileri -4	71
Tablo 22.	Gaucher hasta verileri -1	71
Tablo 23.	Gaucher hasta verileri -2	72
Tablo 24.	Gaucher hasta verileri -3	72
Tablo 25.	Gaucher hasta verileri -4	73
Tablo 26.	Niemann-Pick hasta verileri -1	73
Tablo 27.	Niemann-Pick hasta verileri -2	74
Tablo 28.	Niemann-Pick hasta verileri -3	74
Tablo 29.	Niemann-Pick hasta verileri -4	75
Tablo 30.	Fabry hasta verileri -1	75
Tablo 31.	Fabry hasta verileri -2	76
Tablo 32.	Fabry hasta verileri -3	76

Tablo 33.Fabry hasta verileri -4 **77**
Tablo 34.Sistinozis hasta verileri -1 **77**
Tablo 35.Sistinozis hasta verileri -2 **78**
Tablo 36.Sistinozis hasta verileri -3 **78**
Tablo 37.Sistinozis hasta verileri -4 **79**
Tablo 38. Tarama sonuçları – 1 **80**
Tablo 39. Tarama sonuçları – 2 **81**
Tablo 40. Tarama sonuçları – 3 **82**
Tablo 41. Tarama sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı **83**
Tablo 42. FKÜ'lü hastaların demografik bilgileri **84**
Tablo 43. FKÜ'lü hastaların FKÜ tipleri ve takip süreleri **85**
Tablo 44. FKÜ'lü hastaların soygeçmiş bilgileri **87**
Tablo 45. FKÜ'lü hastaların ek hastalık bilgileri **88**
Tablo 46. FKÜ'lü hastaların fiziksel ve mental gelişimleri **89**
Tablo 47. FKÜ'lü hastaların FA düzeylerive tolere edilen son FA miktarları **91**
Tablo 48. MPS'li hastaların demografik özellikleri **93**
Tablo 49. MPS'li hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler **94**
Tablo 50. MPS'li hastaların tanı bilgileri **96**
Tablo 51. MPS'li hastalarda saptanan tutulumlar **98**
Tablo 52. MPS'li hastaların takip ve tedavi bilgileri **100**
Tablo 53. MPS'li hastalarda MPS tipi ile enzim tedavisi alma durumu ilişkisi **103**
Tablo54. MSUD'li hastaların demografik özellikleri **105**
Tablo 55. MSUD'li hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler **106**
Tablo 56. MSUD'li hastaların tanıları ile ilgili bilgileri – 1 **107**
Tablo 57. MSUD'li hastaların tanıları ile ilgili bilgileri – 2 **108**
Tablo 58. MSUD'li hastaların takip ve tedavileri ile ilgili bilgiler **108**
Tablo 59. MSUD'li hastaların prognoz bilgileri **110**
Tablo 60. Gaucherli hastaların demografik özellikleri **111**
Tablo 61. Gaucherli hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler **112**
Tablo 62. Gaucherli hastaların tanıları ile ilgili bilgileri **113**
Tablo 63. Gaucherli hastaların hastalığa eşlik eden diğer bulguları **114**
Tablo 64. Gaucherli hastaların takip ve tedavi bilgileri **115**
Tablo 65. Gaucherli hastaların enzim alma durumu ile prognoz arasındaki ilişki **118**
Tablo 66. Fabry hastalarının ebeveynleri ile ilgili bilgiler **119**
Tablo 67. Fabry hastalarının tanıları ile ilgili bilgileri **120**
Tablo 68. Fabry hastalarının hastalığa eşlik eden diğer bulguları **120**
Tablo 69. Fabry hastalarının takip ve tedavi bilgileri **122**
Tablo 70. Nieman Pick hastalarının ebeveynleri ile ilgili bilgileri **123**
Tablo 71. Nieman Pick hastalarının tanıları ile ilgili bilgiler **124**

Tablo 72. Nieman Pick hastalarının eşlik eden diğer bulguları 124
Tablo 73. Nieman Pickli hastaların takip ve tedavi bilgileri 126
Tablo 74. Sistinozis hastalarının demografik özellikleri 127
Tablo 75. Sistinozis hastalarının ebeveynleri ile ilgili bilgiler 128
Tablo 76. Sistinozis hastalarının tanıları ile ilgili bilgileri 129
Tablo 77. Sistinozis hastalarının eşlik eden diğer bulguları 129
Tablo 78. Sistinozis hastalarının takip ve tedavi bilgileri 131
Tablo 79: Türkiye'de merkezlere göre toplam FKU hasta sayıları-1 134
Tablo 80: Türkiye'de merkezlere göre toplam FKU hasta sayıları-2 135
Tablo 81. Türkiye'de kayıtlı BE hasta sayısı 136
Tablo 82. Enzim tanılı MPS hastalarının merkezlere göre sayıları 138
Tablo 83. Enzim tanılı MPS hastalarının merkezlere göre aktif izlenenlerin sayıları 139
Tablo 84. Enzim tanılı MPS hastalarının merkezlere göre ortalama tanı yaşları 140
Tablo 85. Enzim tanılı MPS hastalarının enzim tedavisi alanların merkezlere göre sayıları 142
Tablo 86. Fabry hastalarının enzim tanısı alanların merkezlere göre dağılımı 143
Tablo 87. Fabry hastalarının ortalama tanı yaşları 143
Tablo 88. Fabry hastalarından enzim tedavisi alanların merkezlere göre dağılımı 143
Tablo 89. Pompe hastalarının enzim tanısı alanların merkezlere göre dağılımı 144
Tablo 90. Pompe hastalarının enzim tanısı alanların merkezlere göre ortalama tanı yaşları 145
Tablo 91. Pompe hastalarından enzim tedavisi alanların merkezlere göre bilgileri 145

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 1. Yenidoğan tarama testlerinde kullanılan Guthrie kartı örneği	13
Şekil 2. Karaciğerde fenilalanin tirozin dönüşümü, (BH4 kofaktör)	27
Şekil 3. MPS hastalarında görülen radyografi bulguları 1	39
Şekil 4. MPS hastalarında görülen radyografi bulguları 2	40
Şekil 5. MPS hastalarında görülen radyografi bulguları 3	41
Şekil 6. Kan fenilalanin düzeyleri	81
Şekil 7. FKÜ'lü hastaların tanı yaşları	85
Şekil 8. FKÜ tipleri	86
Şekil 9. FKÜ'lü hastaların takip süreleri	87
Şekil 10. FKÜ'lü hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu	88
Şekil 11 FKÜ'lü hastaların boy ve kilo persentilleri	90
Şekil 12. FKÜ'lü hastaların son ölçümlerindeki kan FA aralığı	92
Şekil 13. MPS'li hastaların boy ve kilo persentilleri	94
Şekil 14. MPS'li hastaların ebeveynleri arasında akrabalık durumu	95
Şekil 15. Hastaların MPS tipleri	97
Şekil 16. MPS'li hastaların semptom başlama, ilk başvuru ve tanı yaşları	97
Şekil 17. MPS'li hastaların tutulum bulguları	99
Şekil 18. MPS'li hastaların enzim tedavisi alma durumu	101
Şekil 19. MPS'li hastaların enzim tedavisinden fayda görme durumları	102
Şekil 20. MPS'li hastaların tedaviye uyumları	102
Şekil 21. MPS tipine göre hastaların enzim alma durumları	103
Şekil 22. MSUD'li hastaların boy ve kilo persentilleri	106
Şekil 23. MSUD'li hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu	107
Şekil 24. MSUD hastalarının izlem aralığı	109
Şekil 25. Gaucherli hastaların boy ve kilo persentilleri	112
Şekil 26. Gaucherli hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu	113
Şekil 27. Gaucherli hastalarda eşlik eden diğer bulgular	114
Şekil 28. Gaucherli hastaların enzim tedavisi alma durumu	116
Şekil 29. Gaucherli hastaların enzim tedavisinden fayda görme durumları	117
Şekil 30. Gaucherli hastaların takip sonuçları	117
Şekil 31. Fabryli hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu	119
Şekil 32. Fabryli hastalarda eşlik eden diğer bulgular	121
Şekil 33. Niemanpickli hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu	123

Şekil 34. Niemanpickli hastaların hastalığı eşlik eden diğer bulgular 125
Şekil 35. Sistinozisli hastaların boy ve kilo persentilleri 127
Şekil 36. Sistinozisli hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu 128
Şekil 37. Sistinozisli hastalarda eşlik eden diğer bulgular 130
Şekil 38. Gaucher hastalarının merkezlere göre dağılımı 137
Şekil 39. Gaucher hastalarının tiplerine göre dağılımı 137
Şekil 40. Nieman Pick tip C hastaların merkezlere göre dağılımı 141
Şekil 41. Nieman Pick tip C hastalarından enzim tedavisi alanların merkezlere göre dağılım 141

KISALTMALAR LİSTESİ

NTBC **:** 2-nitro-4-triflorometilbenzoil 1,3-sikloheksandion

FeCI **:** Demir klorür

DNPH testi **:** Dinitrofenilhidrazin testi

FKU **:** Fenilketonüri

HFA/FKÜ **:** Hiperfeninalaninemi fenilketonüri

FAD **:** Kan fenilalanin düzeyi

FA **:** Fenilalanin

ATP **:** Adenozin trifosfat

BH4 **:** Tetrahidrobiyopiterin

GTP-CH **:** Guanozin trifosfat siklohidrolaz

PTPS **:** 6-pirüvoil-tetrahidropiterin sentaz

DHPR **:** Fenilalanin hidroksilaz dihidropiteridin redüktaz

PCD **:** Piterin karbinolamin dehidrataz

BHz **:** Dihidropiterin kinonoid

MPS **:** Mukopolisakkaridoz

MSUD **:** Mapple syrup urine disease

GAG **:** Glukozaminoglikan

PMR **:** Psikomotor retardasyon

HSM **:** Hepatosplenomegali

MMA :Metilmalonik asidemi

BE : Biyotinidaz Eksikliği

KİT :Kemik iliği Transplantasyonu

DEHAB :Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

YK :yeşil Kart

SSK :Sosyal Sigortalar Kurumu

ES :Emekli Sandığı

ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Polikliniğinde tanı alan veya takibe giren kalıtsal metabolik hastalığı olan hastaların tanılarının, klinik ve laboratuar bulgularının analizi ile takip sonuçlarının değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Hastalıkları ve Beslenme Polikliniğinde tanı alan veya takibe giren kalıtsal metabolik hastalığı olan hastaların tanı alma ve tedavi süreçleri ile prognozları incelendi.

Bu yolla geniş bir intervali olan ve akraba evliliğinin çok yoğun olduğu bölgemizin; kalıtsal metabolik hastalık profilini, hastaların tanı alma yaşlarını, tedavi alabilme ve tedaviye uyum oranlarını ve prognozlarını görerek; bundan sonra yapılması planlanan bölgesel veya ulusal düzeydeki tarama proğramlarına ışık tutabilmeyi hedefledik. Belli metabolik hastalık gruplarında ülke içindeki oranlarımız ile bölgemizin önemini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: 2009 yılından itibaren şüpheli ulusal yenidoğan tarama sonuçları nedeniyle polikliniğimize başvuran 1112 bebeğin, polikliniğimizde takipli 747 fenilketonüri ve 51 mukopolisakkaridoz, 48 Organik Asidemi, 21 Gaucher, 9 Fabry, 14 Nieman Pick, 16 sistinozis hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların doğum tarihi, başvuru yaşı, başvuru nedenleri, tanı yöntemleri, aile öyküleri, ebeveyn akrabalığı, takip süreleri, tedavi durumları, mental motor gelişim düzeyleri, tedaviden fayda görme oranları ve bununla ilgili olabilecek demografik özellikleri incelendi.

Bulgular: Tarama programı ile fenilketonüride erken tanının mümkün hale geldiğini gördük. Psikomotor gelişim düzeyinin ise tarama ile erken tanı alan hastalarda çok iyi olduğunu gördük. Mukopolisakkaridoz, Organik Asidemi, Gaucher, Nieman Pick, Fabry, Sistinozis tanılarının ne kadar geç ve zor olduğunu tespit ettik. Ayrıca bu hasta grubunda takip düzeyinin yetersiz olduğu, devlet politikalarıyla öncelik ve destek verilmediği sürece bu hastalara gereken bakımın yeterli düzeylere çıkamayacağı görüldü. Aktif izlediğimiz hasta sayıları açısından ülkemizdeki diğer önemli merkezlerle kıyasladığımızda kısıtlı laboratuar imkanlarımız ve hekim sayımızın az oluşuna rağmen fenilketonüri, Gaucher, Fabry ve Nieman Pick tip C açısından ikinci Mukopolsakkaridozlar için dördüncü sırada olduğumuzu gördük.

Sonuç: Çoğunluğu otozomal resesif olarak kalıtılan kalıtsal metabolik hastalıklar, ülkemizde akraba evliliği yaygın olduğu için fazladır. Bizim bölgemizde ise ülke geneline göre daha fazladır. Ülkemizdeki hekimlerin ve ailelerin bu konudaki bilgi düzeyi yetersizdir. Sağlık politikalarının kalıtsal metabolik hastalıklara yaklaşımının sadece tarama düzeyinde kalması yeterli değildir. Bu konuda sağlık politikalarının daha ileri götürülmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal metabolik hastalık, organik asidemi, lizozomal depo hastalıkları, Gaucher, Maple Syrup Urine Hastalığı, Pompe, Nieman-Pick, Sistinozis, Biotidinaz, Fenilketonüri, Mukopolisakkaridoz, yenidoğan tarama programı, Türkiye

ABSTRACT

Evaluation of diagnosis, Clinical and Laboratory Parameters and Follow-up findings of Inborn Errors of Metabolism Patients Who Get Diagnosed or Followed up in Çukurova University Medical Faculty Pediatric Metabolism Unit

Aim:In this study, inborn errors of metabolism patients in Çukurova University Medical Faculty Pediatric Metabolism Unit are analyzed in the context of how they are diagnosed and treated and how their prognosis have become.

We accompained by inborn errors metabolism profile in the consanguineous marriage of our region is intense the age of diagnosis of patients, to receive treatment and compliance of treatment's rates and prognosis; targeted to throw light on hencefort planed to regional or national screening programmes. We aimed to emphasize importance of our region with our rates in the country of certain metabolic disaeses.

Material and Method: Since 2009, 1112 patients who applied to our outpatient clinic due to suspicious results in national neonatal screening programme, 747 Phenylketonuria patients , 51 Mucopolisaccharidosis patients, 48 Organic acidemi patients, 21 Gaucher patients, 9 Fabry patients, 14 Nieman Pick patients, 16 Cystinosis patients that are followed up in our outpatient clinic are analyzed retrospectively. Patients birth dates, ages at first aplication, reasons of application, diagnosis methods, family histories, parental consanguinty, follow-up periods, treatment conditions, mental motor development status, rates of benefit from treatment and relevant demographic datas are studied.

Findings: We have detected so early diagnosis is possible with screening programme in Phenylketonuria. The level of psychomotor development are well who recieved early diagnosis. We found that diagnosis is difficult and time consuming of Mucopolisaccharidosis, Organic acidemi, Gaucher, Fabry, Nieman Pick, Cystinosis . Also we have detected on this patients level of follow-up is inadequate and it could not be posible to leave a sufficient level of care patients without administration support and priorities with state policies. If we compared as a active following number of patients our clinic with the other major centers in our country, eventhough our limited labaratory facilitie and insufficient number of doctor we have detected in second place Phenylketonuria, Gaucher, Fabry, Nieman Pick type C, in fourth place Mucopolisaccharidosis.

Conclusion: Inborn errors of metabolism is frequent in our country due to consanguineous marriage. Throughout the country our region is higher than that. In our country's doctors and families with insufficient level of knowledge on this subject. Healt policies on inborn errors of metabolism should not be only screening. Health policies should be developed.

Key Words:Inborn errors of metabolism disease, organic asidemia, Iysosomal storage diseases, Gauche, Maple Syrup Urine diseases, Pompe, Nieman-Pick, Cystinosis, Biotinidase, Phenylketonuria, Mucopolisaccharidosis, National neonatal screening programme, Turkey.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1901'de Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanan kalıtsal metabolik hastalık kavramından bugüne kadar teknik ve laboratuar olanaklarının artmasıyla yaklaşık 200'ü aşkın metabolik hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklardan bazıları son derece ender görülmekle birlikte, bir bütün olarak değerlendirildiklerinde çocuk sağlığı açısından önemli bir grup oluştururlar.[1]

Tek gen kusurunun yol açtığı ve metabolik yolaklardaki bloklar sonucunda gelişen klinik tablolar kalıtsal metabolik hastalıklar olarak adlandırılmaktadır. Günümüzde sıklığı 1/1500 olarak bildirilmektedir. Birçoğunun etkili tedavisi vardır. Tedavisi olmasa bile özgün tanının konulması ailelerin sonraki çocuklar konusunda bilgi sahibi olmalarına olanak sağlamaktadır. Akraba evliliğinin yoğunluğu nedeniyle kalıtsal metabolik hastalıkların çok sık olarak görüldüğü ülkemizde metabolik hastalıklar hem hekimler hem de sağlık yönetimince çok iyi bilinmemektedir.

Metabolik bozukluklardaki patoloji genellikle metabolik bloğun ardında biriken maddeler veya son ürünün yapılamaması nedenleriyle ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda biriken maddeler diğer dokulara da geçebildiklerinden uzak organlar da etkilenebilmektedir. Ayrıca lizozomal depo hastalıklarında olduğu gibi bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda lokal madde birikimi de söz konusudur. Kalıtsal metabolik hastalıklarda klinik bulgular her hastalıkta hafiften ağıra çok farklı ve geniş bir spektrumda seyredebilmektedir. Aynı gende etkilenme olmasına rağmen mutasyonların farklılığı nedeniyle birçok hastada klasik klinik tablo daha değişkendir. Genellikle semptomsuz bir dönem yoktur. En sık görülen bulgular jeneralize hipotoni, hipertrofik kardiyomiyopati, hızlı ilerleme gösteren nörolojik kötüleşme, hipoglisemi, bazen dismorfi veya malformasyonlardır. Bazen hastalık fenotipi saptanamayabilmektedir.[2]

Kalıtsal metabolik hastalıklar yaşamın herhangi bir döneminde bulgu verebilirler, herhangi bir organ sistemini etkileyebilirler veya daha sık görülen birçok çocukluk çağı hastalığını taklit edebilirler. Yenidoğan döneminde sorunsuz bir dönemi izleyerek kliniğin beklenmedik bir şekilde bozulması ve metabolik bir stres tablosunun gelişmesi entoksikasyon tipi doğumsal metabolizma hastalığının karakteristik

bulgusudur. Doğumdan sonra saatler ve günler içinde gelişen emme isteksizliği, solunum güçlüğü, apne, hipotoni, kusma, dehidratasyon, letarji ve konvülziyon gibi belirtilerle karşımıza çıkabilir. Bazı doğumsal metabolizma hastalıklarında ilk bulgu nörolojik sorundur.

Doğumsal metabolizma hastalıklarında tanıya ulaşmada öykü son derece yönlendiricidir. Anne ve baba arasında akrabalık bulunması ve benzer yakınmalarla kaybedilen kardeş öyküsü olması doğumsal metabolizma hastalığını düşündürmelidir. Çocuğun benzer atakları daha önce de geçirmiş olması, belirli besinlerin tüketilmesini izleyerek yada açlık sonrası veya enfeksiyonla birlikte semptom ve bulguların çıkması doğumsal metabolizma hastalığı olasılığını artırmaktadır.

Doğumsal metabolizma hastalıkları tanısında iki farklı laboratuvar yaklaşımı vardır. Bunlardan ilki bir koruyucu hekimlik hizmeti olan seçici olmadan her yenidoğana hastalık belirtileri ortaya çıkmadan uygulanan "yenidoğan taraması"dır. Diğer yaklaşım ise öykü ve/veya klinik bulguları nedeniyle "doğumsal metabolik hastalık şüphesi olan bir hastanın örneklerinin laboratuvar incelemesi"dir.

Tedavide ilk olarak yapılması gereken azalmış enzim aktivitesini arttırmaya çalışmaktır. Gen tedavisi uzun dönemdeki en önemli amaçtır. Ancak günümüzde halen gen tedavisinin hedef organlara ulaştırılması ve gen aktivitesinin tam anlamıyla kontrol edilebilmesi hedeflerine erişilememiştir. Enzimi yerine koyma tedavisi lizozomal depo hastalıklarında geliştirilen etkili bir tedavi yoludur. Organ nakli (karaciğer veya kemik iliği) bazı durumlarda iyi bir enzim kaynağı sağlamaktadır. Bazı hastalıklarda ise vitaminleri de içeren kofaktörlerin farmakolojik dozlarda verilmesi mevcut enzim aktivitesinin arttırılmasında etkili bir tedavi yöntemi olmaktadır. Rezidüel enzim aktivitesi ya farmakolojik yöntemlerle transkripsiyon arttırılarak (transkripsiyonel düzenlemenin üst düzeyde olması) ya da şaparon tedavileri ile son ürün olan proteinin daha uzun süre stabilizasyonu sağlanarak arttırılabilmektedir. Tedavide bir diğer seçenek de enzim eksikliğinin ortaya çıkardığı bulgularla mücadele etmektir. Substrat birikimini önlemeye yönelik yaklaşımlar arasında diyet ile öncü maddelerin verilmesinin kısıtlanması (örn, fenilketonüri için düşük fenilalaninli diyet verilmesi), katabolizma artışına engel olunması, prekürsör aşamasında enzim sentezinin inhibisyonu (örn, tirozinemi tip I tedavisinde NTBC verilmesi) veya farmakolojik yöntemlerle veya diyaliz ile birikimi istenmeyen maddelerin uzaklaştırılmasıdır (örn,

izovalerik asidemide glisin tedavisi verilmesi). Yetersiz üretilen bir madde için de destek tedavisi verilmektedir.[3]

Biz bu çalışmada, kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan hastalarımızın hastalık gruplarına göre klinik, laboratuar, genetik, ailesel özellikleri, tanı yaşları, tanı metodları, takip süreleri, tedavi ve prognozlarını içeren geniş bir retrospektif araştırma yaptık. Tarama sırasında eksik olan enzimatik ve genetik çalışmaların bir kısmı yurt dışındaki merkezlerle birlikte yürütülmekte olduğundan tüm sonuçları tamamlanmayan hastalar ve hastalık gruplarını çalışmaya dahil etmedik. Amacımız kalıtsal metabolik hastalıkların bölgemizdeki sıklıklarının, klinik, laboratuar ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve elde edilen bilgilerin erken tanı ve uygun tedavi sağlayarak mortalite ve morbiditenin azaltılmasına yardımcı olabilmektir. Ayrıca bu veriler tarama programları için de yol gösterici olacaktır. Bu amaçla tarama yapılan fenilketonüri ve biotinidaz ile tarama yapılamayan diğer aminoasit metabolizması hastalıklarını, organik asidemileri ve lizozomal depo hastalıklarını ele aldık. Kalıtsal metabolik hastalıklar arasında önemli oranda yer tutan bu hasta gruplarının incelenmesinin, sağlık uygulamalarının ne kadar önemli ve etkili olduğunu göstermesi açısından da faydalı olacağını ümit ediyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

Doğumsal metabolizma hastalıkları ilk kez 1908'de Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanmıştır. Vücudun biyokimyasal işlevlerindeki bozukluklar sonucu gelişen, çoğunluğu otozomal resesif geçişli kalıtsal hastalıklardır. Tek tek ele alındığında her biri nadir gibi görünse de, birlikte değerlendirildiğinde önemli bir grup oluştururlar. Değişik yakınmalarla başvurduklarından günümüzde tanı alamadan kalan çok sayıda olgu olduğu gibi, yeni tanımlanan birçok doğumsal metabolizma hastalığı da vardır.[1]

Tek gen kusurunun yol açtığı ve metabolik yolaklardaki bloklar sonucunda gelişen klinik tablolar kalıtsal metabolik hastalıklar olarak adlandırılmaktadır. Nadir oldukları düşünülen bu hastalıkların sayıları her gün hızla artmaktadır. Gelişmiş ülkelere oranla ülkemizde akraba evliliklerinin ve doğum sayısının yüksek olması sonucu doğumsal metabolizma hastalıklarına daha sık rastlanmaktadır. Genelde 1/10.000 sıklıkla görülen fenilketonüriye ülkemizde 1/4500, genelde 1/60.000 sıklıkta görülen biyotinidaz eksikliğine ülkemizde 1/11.000 oranında rastlanmaktadır. Birçoğunun etkili tedavisi vardır. Tedavisi olmasa bile özgün tanının konulması ailelerin sonraki çocuklar konusunda bilgi sahibi olmalarına olanak sağlamaktadır.

Metabolik bozukluklardaki patoloji genellikle metabolik bloğun ardında biriken maddeler veya son ürünün yapılamaması nedenleriyle ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda biriken maddeler diğer dokulara da geçebildiklerinden uzak organlar da etkilenebilmektedir. Ayrıca lizozomal depo hastalıklarında olduğu gibi bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda lokal madde birikimi de söz konusudur. Kalıtsal metabolik hastalıklarda klinik bulgular her hastalıkta hafiften ağıra çok farklı ve geniş bir spektrumda seyredebilmektedir. Aynı gende etkilenme olmasına rağmen mutasyonların farklılığı nedeniyle birçok hastada klasik hastalık fenotipi saptanamayabilmektedir.[2]

Doğumsal metabolizma hastalıklarında tanı konulamamasının ya da tanının gecikmesinin en önemli nedeni hekimlerin bu hastalıkların nadir olduğu düşüncesiyle

günlük uygulamada öncelikle daha sık rastlanılan durumları düşünmeleridir. Özellikle yenidoğanda ve süt çocuğunda sepsis, doğumsal metabolizma hastalıklarına sıklıkla eşlik eder. Ayrıca yenidoğanların ve küçük bebeklerin her tür ağır hastalık durumları, iyi emmeme, letarji, kilo alamama gibi özgün olmayan ortak belirtilerle seyrettiğinden, birçok olgu tanı konulmadan kaybedilmektedir. Bu hastalıklarda genellikle özgül otopsi bulguları da bulunmadığından ölüm nedeni enfeksiyon olarak kaydedilmekte ve altta yatan hastalık belirlenememektedir. Doğumsal metabolizma hastalıklarının yalnızca psikomotor gerilik, konvülziyon gibi klinik bulguların varlığında ve yalnızca yenidoğanda ve küçük süt çocuklarında akla gelmesi de yanlıştır. Bu hastalıklarda çok çeşitli klinik bulgularla karşılaşılabileceği bugün iyi bilinmektedir.[4] Bu hastalıklar doğumsal olmakla birlikte klinik bulguların ortaya çıkma yaşı, metabolik bozukluğun derecesine göre farklıdır. Erişkin yaşa kadar belirti vermeyen olgular vardır. Doğumsal metabolizma hastalıkları gerçekte vücutaki karmaşık biyokimyasal olayların bozukluklarını yansıtmaktadır, ancak basit birkaç tarama testi ile bu hastalıklara ilk tanısal yaklaşım kolayca yapılabilir. Diğer önemli bir nokta da birçok doğumsal metabolizma hastalığı ara ara oluşan akut ataklarla seyrettiğinden, böyle bir hastalık düşünülen çocuklarda kan ve idrar örneklerinin akut dönemde değerlendirilmesi gereğidir. Bu yapılmadığında çok sayıda olgu atlanabilmektedir.

2.1. Patofizyoloji

Doğumsal metabolizma bozuklukları, fizyopatolojik olarak metabolik yollara ilişkin bozukluklar (intermediyer metabolizma bozuklukları) ve hücre içine ilişkin bozukluklar (intraselüler metabolizma bozuklukları) olarak ayrılabilir. Metabolik yolları ilgilendiren bozuklukların önemli bir grubu, bir biyokimyasal yolu katalize eden enzim veya kofaktörün eksikliği sonucu gelişen metabolik bloğun proksimalinde substrat ve metabolitlerinin birikmesi ile bağlantılıdır. Bu maddelerin toksik etkileri ile akut veya ilerleyici bir hastalık tablosu (entoksikasyon tablosu) ortaya çıkar. Aminoasit metabolizma bozuklukları (fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, homosistinüri, tirozinemi, vb), organik asit metabolizma bozuklukları (metilmalonik, propiyonik, izovalerik asidemi, vb), üre döngüsü bozuklukları, şeker intoleransları (galaktozemi, herediter früktoz intoleransı) bu tür metabolik bozukluklara örneklerdir. Bu grupta toksik metabolitlerin birikerek bulgu vermesi için belli bir süre geçmesi

gerekmekte ve bu süre, blok derecesine göre saatlerden yıllara kadar değişebilmektedir. Bu bozuklukların birçoğu, kusma, letarji, karaciğer yetersizliği, koma gibi klinik bulgular ve asidoz, ketoz, hiperamonemi ve hipoglisemi gibi biyokimyasal bozukluklarla ortaya çıkan akut metabolik ataklarla seyretmektedir. Böyle bir tablo gösteren hastalarda plazma ve idrar amino asit kromatografisi veya organik asit incelemesi gibi yöntemlerle tanı hızla konabilir. Metabolik yollarda blok yapan intermediyer metabolizma bozukluklarında tedavi toksini vücuttan uzaklaştırmaya yöneliktir.

İntermediyer metabolizma bozukluklarının diğer bir tipi, enerji üretimi veya kullanımı ile ilgili biyokimyasal reaksiyonlarda bozukluklar sonucu gelişir. Bu hastalıklar özellikle karaciğer, kalp ve iskelet kası, beyin gibi yoğun enerji tüketen ve kimyasal reaksiyonların fazla olduğu dört ana organın tutar. Glikojen depo hastalıkları, glükoneogenez bozuklukları, primer laktik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları bu gruba örneklerdir. Klinik olarak ağır ve yaygın hipotoni, miyopati, kardiyomiyopati, gelişme geriliği, kalp yetmezliği ve dolaşım kollapsı ile ani bebek ölümü sık rastlanan belirtilerdir. Laboratuar olarak hipoglisemi ve laktik asidemi görülür.

İntraselüler metabolizma bozuklukları kompleks moleküllerin hücre içi sentez veya katabolizmasındaki bozukluklardır. Metabolik dengesizlik olmaksızın depolanma karakteristiktir. Lizozomal depo hastalıkları ve peroksizomal bozukluklar bu gruba örnek oluşturur. Bu grup hastalıklarda belirtiler kalıcı ve ilerleyici özelliktedir. Bu hastalıklar protein yükleme, enfeksiyon gibi araya giren olaylardan etkilenmez ve hastalığın gidişi akut stres durumlarıyla ilişkisizdir.[5]

2.2. Tanı

Sık görülen çocukluk çağı sorunlarının ayırıcı tanısında ne zaman kalıtsal metabolik bir hastalığı düşünmemiz gerektiği konusu önemlidir. Bu hastalıkların kesin tanıları genellikle zor ve ayrıntılı biyokimyasal incelemeler gerektirdiğinden, bu incelemelerden önce tanı yaklaşımını kolaylaştıracak basit klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin yapılması önemlidir.[6]

Doğumsal metabolizma hastalıklarında tanıya ulaşmada öykü son derece yönlendiricidir. Birkaç istisna dışında bu bozuklukların hemen hepsi otozomal resesif

geçiş gösterdiklerinden anne ve baba arasında akrabalık bulunması ve benzer yakınmalarla kaybedilen kardeş öyküsü olması doğumsal metabolizma hastalığını düşündürmelidir.[7] Çocuğun benzer atakları daha önce de geçirmiş olması, belirli besinlerin tüketilmesini izleyerek ya da açlık sonrası veya enfeksiyonla birlikte semptom ve bulguların çıkması da doğumsal metabolizma hastalığı olasılığını artırmaktadır.

Öyküde doğumsal metabolizma hastalığını düşündüren başlıca bulgular şunlardır:

1- Diyetle değişen yakınma ve bulgular
2- Hafif geçirilmesi gereken çocukluk çağı hastalıklarında ya da aşı sonrasında iritabilite, konvülziyon, ataksi gibi beklenmeyen bulguların gözlenmesi
3- Sık hastaneye yatış, yoğun bakıma karşın nedeni açıklanamayan, düzelmeyen bulgularla hastanın kaybedilmesi
4- Psikomotor gerilik, serebral hareket bozukluğu, tekrarlayan asidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi ve akut ensefalopati atakları
5- Gelişme geriliği, makrosefali, beslenme bozukluğu, tartı alarnama, büyüme geriliği
6- Aile öyküsünde açıklanamayan yenidoğan veya süt çocuğu ölümü, mental gerilik
7- Anne-baba akrabalığı veya ailede benzer sorunlar
8- Gelişim basamaklarında gerileme

Doğumsal metabolizrna hastalıklarında klinik bulgular başlıca dört klinik tabloda sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Doğumsal metabolik hastalıkların ortaya çıkış şekli ve seyri

Yenidağan döneminde semptom ve bulgular	Neonatal metabolik distres tablosu
Daha geç başlayan akut veya tekrarlayan semptomlar	Tekrarlayan kusma, ataksi, asidoz, koma atakları
Kronik ilerleyici genel semptomlar	Hipotoni, kas güçsüzlüğü, gelişme geriliği gibi nörolojik bulgular
Bir organı ilgilendiren özgül semptom ve bulgular	Kardiyomiyopati, hepatomegali, lens dislokasyonu gibi bulgular

Yenidoğan döneminde sorunsuz bir dönemi izleyerek kliniğin beklenmedik bir şekilde bozulması ve metabolik bir stres tablosunun gelişmesi entoksikasyon tipi doğumsal metabolizma hastalığının karakteristik bulgusudur. Doğumdan sonra saatler ve günler içinde gelişen emme isteksizliği, solunum güçlüğü, apne, hipotoni, kusma, dehidratasyon, letarji ve konvülziyon gibi belirtilerle başlayan doğumsal metabolizma hastalıkları, kolaylıkla enfeksiyon veya diğer sık görülen hastalıklarla karıştırılabilmekte ve ölüm nedeni hatalı olarak sepsis, kalp yetersizliği veya intraventriküler kanama olarak kaydedilebilmektedir. Üre döngüsü bozuklukları, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı gibi hastalıklar sağlıklı görünen bir yenidoğanda semptomsuz bir dönemi izleyerek ortaya çıkar. Neonatal metabolik distres tablolarının %65'ini akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, organik asidemi, üre döngüsü bozuklukları ve nonketotik hiperglisinemi oluşturmaktadır. [8]

Bazı doğumsal metabolizma hastalıklarında ilk bulgu nörolojik sorundur. Bebekte spontan ve uyarı ile gelişen jeneralize hipertonik epizotlar, pedal çevirme hareketleri ve opistotonus görülebilir. Yenidoğan döneminde doğumsal metabolizma hastalıkları dışında nedenlere bağlı koma genellikle hipotoni ile seyreder. Komadaki bir bebekte normal kas tonusu bile relatif hipertoni olarak değerlendirilmelidir. Metabolik hastalıkta aksiyal hipotoni ile birlikte ekstremite hipertonisi, yüksek amplitüdlü tremor ve miyoklonik kasılmalar da görülebilir. Bu hareketler genellikle konvülziyon olarak yorumlanır. Piridoksin bağımlılığına bağlı konvülziyonlar, nonketotik hiperglisinemi ve sülfit oksidaz eksikliği dışında intermediyer metabolizma bozukluğuna bağlı doğumsal metabolik hastalıklarda gerçek konvülziyonlar geç dönemde görülür. Metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda stupor, koma veya hipoglisemi olmadan konvülziyon nadirdir. EEG'de "burst süpresyon" paterni tipiktir.[9]

Enerji eksikliği ile giden hastalıklarda klinik tablo daha değişkendir. Genellikle semptomsuz bir dönem yoktur. En sık görülen bulgular jeneralize hipotoni, hipertrofik kardiyomiyopati, hızlı ilerleme gösteren nörolojik kötüleşme, hipoglisemi, bazen dismorfi veya malformasyonlardır. Entoksikasyon tipinden farklı olarak letarji ve koma nadiren ilk bulgulardır. Metabolik asidoz ile birlikte veya metabolik asidoz olmaksızın laktik asidemi sık rastlanan bir bulgudur.

Yenidoğan döneminde hipoglisemi, hepatik disfonksiyon ve hepatomegalinin birlikte bulunuşu glikojen depo hastalığı Tip 1 ve Tip III, glükoneogenez bozuklukları, galaktozemi, herediter früktoz intoleransı, tirozinemi tip I, alfa1-antitripsin eksikliği veya neonatal hemokromatozu düşündürmelidir

Metabolik dengesizlik olmaksızın depolanma ile seyreden hastalıklar (örn. lizozamal hastalıklar) yenidoğan döneminde sadece hidrops fetalis veya assit gibi bulgulara neden olurlar. GM_1 gangliosidoz, Gaucher hastalığı, mukopolisakkaridoz Tip VII, siyalidoz, galaktosiyalidoz veNiemann-Pick tip I bu gruba örnektir. Bazı doğumsal metabolizma hastalıklarında bulgular doğumda mevcuttur. Örneğin peroksizomal hastalıklarda intrauterin gelişme patolojik süreçten etkilendiğinden doğumda klinik bulgular vardır.

Kalıtsal metabolik hastalık düşündüren fizik muayene bulguları arasında, alopesi veya anormal saç yapısı, retinada kiraz kırmızısı leke veya retinitis pigmentoza, katarakt veya korneal bulanıklık, hepatomegali veya splenomegali, kaba yüz görünümü, iskelet sistemi tutulumu (gibbus) nörolojik gerileme ve aralıklı veya ilerleyici ataksi veya distoni sayılabilir. Kalıtsal metabolik hastalıktan şüphelenmememize neden olan diğer önemli bulgular ise kilo alamama, mikrosefali, döküntü, sarılık, hipotoni veya hipertonidir.

Semptomların nedeninin bulunması altta yatan kalıtsal metabolik bir hastalığı ekarte ettirmek için yeterli değildir. Örneğin renal tübüler asidoz veya siroz altta yatan bir kalıtsal metabolik hastalık nedeniyle gelişmiş olabilir. Bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda araya giren enfeksiyonlar akut krizlere veya ataklara neden olabilmektedir. Bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda tesadüfî olmayan travmaları (örn, glutarik asidemi tip I) veya zehirlenmeyi (örn, metil malonik asidemi) düşündürebilir. Ayrıca kalıtsal metabolik hastalığı olan bir çocuk bıktıran huzursuzluğu ile çocuk istismarına veya reddine daha açıktır.

Doğumsal metabolizma hastalıklarının yenidoğan döneminde görülebilen bulguları Tablo.2'de, daha büyük çocuklarda görülebilen bulgular Tablo.3'de verilmiştir.

Tablo 2. Doğumsal metabolizma hastalıklarının yenidoğan dönemi bulguları

Letarji/ koma	Beslenme güçlüğü
Serebral, ventriküler kanama	Dehidratasyon
Hidrops fetalis	Sepsis benzeri tablo
Fasiyal dismorfizm	Özel koku(akçaağaç şurubu, terli ayak, küf)
Kas hipotonisi/hipertonisi	Solunum güçlüğü, apne
Hepatomegali	Sarılık
Kas kasılmaları, konvülziyon	Katarakt

Tablo 3. Doğumsal metabolizma hastalıklarının süt çocukları ve çocuklardaki klinik bulguları

Akut ve tekrarlayan semptomlar	Tekrarlayan kusma, letarji, koma, ketoasidoz, ataksi atakları Hızlı soluk alıp verme, konvülziyon ve/veya koma "Reye sendromu"na benzer tablo, tromboembolik olaylar
Kronik ilerleyici genel semptomlar	Motor ve mental gerilik, davranış bozuklukları Tonus değişikliği (hipotoni, hipertoni, opistotonus, gevşek bebek) Özel koku Miyopati Mikrosefali, makrosefali veya hidrosefali
Özgül bir organı ilgilendiren devamlı semptomlar	Kardiyomiyopati (hipertrofik veya dilate) Beyin veya kalpte yapısal bozukluklar Özel yüz görünümü (dismorfi, kaba hatlar) Sağırlık Gözde lens, retina ve ön kamara değişiklikleri (katarakt, lens dislokasyonu, optik atrofi, retinitis pigmentoza) Organomegali (karaciğer/dalak/böbrek) Nedeni açıklanamayan karaciğer hastalığı, assit Renal semptomlar (tübülopati, tekrarlayan taş, idrarda değişik renk, koku) Saç, tırnak ve deride değişiklikler İskelet değişiklikleri (osteopeni, dizostozis multipleks, litik lezyonlar)

Doğumsal metabolizma hastalıkları tanısında iki farklı laboratuvar yaklaşımı vardır. Bunlardan ilki bir koruyucu hekimlik hizmeti olan seçici olmadan her yenidoğana hastalık belirtileri ortaya çıkmadan uygulanan "yenidoğan taraması"dır. Diğer yaklaşım ise öykü ve/veya klinik bulguları nedeniyle "doğumsal metabolik hastalık şüphesi olan bir hastanın örneklerinin laboratuvar incelemesi"dir.

2.3. Yenidoğan taraması

Bir hastalığın yeni doğan tarama programına alınma ölçütleri; görülme sıklığı, tedavi edilmediğinde ortaya çıkaracağı sorunların ciddiyeti, tedavi ile bu sorunların ne oranda önlenebileceği ve taramanın maliyeti ile tedavinin maliyetidir. Kütle spektrometrisinin kullanıma girmesi ile yeni doğan taraması çerçevesinde bakılan hastalık sayısı giderek artmış, günümüzde birçok ülkede 20 temel hastalık ve birçok sekonder sorunu da kapsar hale gelmiştir. Doğumsal metabolizma hastalıklarının bir kısmında, erken tedavi ile mental retardasyon gibi geriye dönüşümsüz kalıcı hasar ya da ölümün önlenmesi amacıyla "yenidoğan taraması" uygulanmaktadır. Fenilketonüri, biotidinaz eksikliği ve hipotiroidi, hemen her ülkede yenidoğanların istisnasız olarak taranması gerekliliği kabul edilmiş üç hastalıktır. Bu tarama programı çok sayıda ülkede devlet sorumluluğunda yürütülmektedir.[10]

Yenidoğan tarama merkezleri, pilot çalışmalar sonucu kendi bölgelerinde tarama için koşulların uygun olduğunu belirledikleri orta zincirli yağ asidi oksidasyon bozukluğu, konjenital adrenal hiperplazi, galaktozemi ve akçaağaç şurubu idrarı hastalığı gibi hastalıkları tarama programlarına eklemişlerdir.

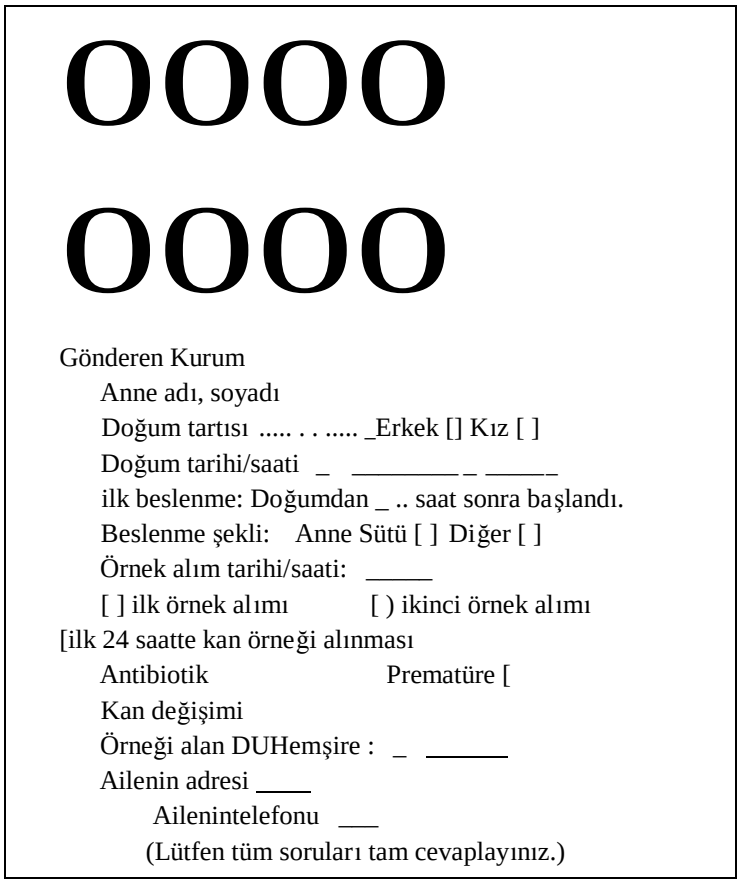
İlk yenidoğan tarama programı, 1962 'de Guthrie tarafından kurulan ve bugün için önemini aynı değerde koruyan, ucuz, semikantitatif ve bakteriyolojik inhibisyon esasına dayanan yöntemle fenilketonüri hastalığı için başlatılmıştır. Ekonomik ve teknolojik koşulları iyi bazı merkezlerde, "tandem" kütle spektrofotometrisi gibi komplike aletlerin yenidoğan tarama programlarında kullanılmaya başlanması ile bugün aynı anda 35'in üzerinde hastalığın yenidoğan taraması yapılabilmektedir.[11]

Her yenidoğandan tarama örneği, hastaneden taburcu edilirken alınmalıdır. Böylece bebek, bir süre proteinle beslenmiş ve metabolize edemediği madde kanda birikmiş olur. Örnek alma zamanı hiçbir zaman yaşamın ilk haftasını geçmemelidir. Erken taburcu edilen bebeklerden de yenidoğan tarama örneği alınması ihmal

edilmemeli, ancak yalancı negatiflik riski nedeniyle ilk iki hafta içinde ikinci örnek alınarak yenidoğan tarama merkezine gönderilmelidir. Sağlık kuruluşları dışında gerçekleşen doğumlarda yaşamın ilk haftası içinde ev ziyareti ile ebe tarafından yenidoğan tarama örneği alınarak tarama merkezine gönderilmelidir.

Kuvöz bakımı, intravenöz antibiyotik uygulaması gibi nedenlerle hastanede kalan ya da hastalığı nedeniyle yeterince beslenemeyen bebekleri de kapsayacak şekilde doğan tüm bebeklerden yaşamın ilk haftası içinde örnek alınarak değerlendirilmeli, tarama kartında özel durumlar belirtilmelidir. Yenidoğanda tarama örneğinin kan değişimi, periton diyalizi gibi uygulamalar öncesinde alınması için yenidoğan hemşiresi bilinçlendirilmelidir.

Yenidoğan tarama testlerinin tümünde Guthrie kartı denilen özel filtre kağıtları kullanılmaktadır (Şekil 1). Tarama için kan örneği alınırken alkol dışında bir dezenfektan madde kullanılmamasına, kanın Guthrie kartında işaretli dairelerin tümüne, önlü-arkalı homojen olarak emdirilmesine dikkat edilmelidir. Kan örnekleri yüksek ısı veya güneş ışığından korunarak oda ısısında kurutulduktan sonra zarflara konup, bekletilmeden tarama merkezine gönderilmelidir.



Şekil 1. Yenidoğan tarama testlerinde kullanılan Guthrie kartı örneği

Tarama testleri tanısal testler değildir. Bu nedenle tarama sonrasında anormal bir sonuç elde edildiğinde mutlaka tanısal testler uygulanmalıdır. Ayrıca yanlış negatif sonuçların olabileceği de göz önüne alındığında, normal bir tarama test sonucunun hastalığı kesin olarak dışlayamadığı da unutulmamalıdır.[12]

Tarama merkezlerinde testi şüpheli sonuçlanan yenidoğanlar çağrılarak yeni kan örneğinde sonuç değerlendirilir. İkinci değerlendirme de pozitif sonuçlanan hastalarda gerektiğinde daha ileri incelemeler için örnek alındıktan sonra tedavi başlanır. Yenidoğan taraması ile belirlenen hastalarda yaşamın ilk yirmi günü içinde tedavi başlanması amaçlanmaktadır. Bu nedenle yenidoğanlardan alınan örnekler tarama merkezlerine bekletilmeden gönderilmelidir.

2.4. Laboratuar bulguları

Doğumsal metabolizma hastalığı ön tanısında laboratuvar yaklaşımı üç aşamada yapılmaktadır(Tablo 4)

Tablo 4. Doğumsal metabolik hastalık tanısında laboratuvar incelemeleri

Grup	*Testler*
Rutin testler Hastalığın organ tutuIum ve derecesini belirlemeye yöneIik testler Görüntülerne yöntemleri	Rutin biyokimyasal testler Elektrofizyolojik testIer Histopatolojik, histokimyasal, uItrastrüktüreI inceIemeler
Yarı özgül testler Bir doğumsal metaboIik hastalığa yönlenmeyi sağlayan testler	DoğumsaI metabolik hastalık selektif taraması *Plazma:* Amonyak, Iaktat. pirüvat. amino asitler. 3-hidroksibutirat, asetoasetat, serbest yağ asitIeri, karnitin profili *İdrar:* Amino asitler, organik asitler, mukopolisakkaridler, oligosakkaridler, bakır, vb. *BOS:* Protein, laktat, pirüvat, amino asit, organik asitler
Özgül testler Kesin tanı sağlayan testIer	Kan hücreIeri, doku, deri fibroblast kültüründe enzim analizleri Mutasyonu göstermeye yönelik genetik incelemeler

Rutin testler, hastalığın hangi doğumsal metabolizma hastalık grubuna girdiğini saptayabilmek için organ veya dokuların tutulum ve derecesini gösteren başlıca incelemelerdir. Bu testler kanda glukoz, ürik asit, kreatinin, üre, amonyak, kan gazları gibi biyokimyasal testleri içerir. Ayrıca gereğinde EEG, EMG, uyarılmış ptansiyeller ve sinir ileti incelemesi, EKG gibi özgül elektrofizyolojik incelemeler, iskelet grafileri, ekokardiyografi, komputerize tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme incelemeleri tanıya yardımcıdır. Hücre organel fonksiyonlarının patolojisi sonucu oluşan doğumsal metabolizma hastalıklarında tanı için histopatolojik, histokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar gerekebilir.[13]

Yarı özgül metabolik testler, metabolik yoldaki sorunu belirlemek ve doğumsal metabolizma hastalıkları içinde hangi gruba girdiğini saptamak için uygulanır. Bu testler yeterince özgül değildir ve metabolik bozukluğun etiyolojisine ilişkin kesin bilgi sağlamaz. Bu testlerden elde edilen normal dışı sonuçlar, özgül tanıyı desteklediklerı için tanı ve tedavide yol gösterici olmaktadır.

Yarı özgül laboratuvar testlerinin bir bölümü doğumsal metabolizma hastalık

şüphesinde ilk yaklaşımı yapabilmek için selektif (seçici) tarama yöntemlerini oluşturur. Amino asit ve karbonhidrat metabolizmaları ile bazı organik asidemilere ilk yaklaşımı sağlayan bu testler idrarda yapılan bir grup değerlendirmedir. İdrar rengi ve kokusunda değişiklik yapan durumlar(tablo.5), idrarda FeCI3 testinde oluşan renk değişiklikleri, idrarda indirgen madde varlığı, idrarda dinitrofenilhidrazin (DNPH) testi ve ketostik sonuçları ve idrarda nitroprüssit testi gibi. İdrar "fast blue B" test incelemesinde metilmalonik asidüride mor renk oluşmaktadır. Molibden kofaktör eksikliği ve izole sülfit oksidaz selektif tarama testi olarak kullanılan "sülfit test" çok taze idrarda ticari stik ile uygulanır, ancak yalancı negatiflik oranı çok yüksektir.[14]

Tablo 5. İdrarda renk değişikliği yapan durumların yorumlanması

Renk	***Bileşik***	***Hastalık***
Mavi	İndikan	Mavi çocuk bezi sendromu
Mavi/kahverengi	Homogentisik asit	Alkaptonüri
Kahverengi	Methemoglobin	Miyoglobinüri
Kırmızı	Eritrosit	Hematüri
Kırmızı	PorfirinIer	Porfiri
Kırmızı	PirazalonIar	İlaçlar
Kırmızı	Fenolftalein	Kimyasallar
Açık kırmızı	ÜratIar	FizyoIojik, Hiperürikozüri
Kırmızı	Pancar	Beslenmekaynaklı

Bu incelemeler, doğumsal metabolizma hastalığı kuşkusu olan hasta hakkında ön bilgi sağlama açısından önemlidir. Ancak selektif tarama testinin negatif olması hastalık olmadığı anlamına gelmemektedir. Örneklerin alınış zamanı, saklama ve ilgili laboratuvara gönderme koşulları, hastanın beslenme ve tedavi durumu gibi çok sayıda değişken, test sonuçlarını etkileyebilir. Doğumsal metabolizma hastalıkları ile uğraşan ekip hastanın klinik ve laboratuvar verilerine göre yönlenerek tanıya ulaşabilir.

Doğumsal metabolik hastalık kesin tanısı için primer biyokimyasal, bazen de genetik bozukluğun belirlenmesi gerekir. Özgün metabolik ve moleküler düzeyde incelemelerle enzim eksikliğinin ve/veya hastalığa yol açan mutasyonların gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir. Bu testler belli merkezlerde uygulanabilen, özel donanım ve birikim gerektiren incelemelerdir.[15]

Otopside alınan örnekler de kalıtsal metabolik hastalık tanısı için kullanılabilir. Örnekler mutlaka uygun zamanda gecikmeden alınmalı, ya direkt analiz edilmeli ya da özel bir analiz yapılması veya yeni bir klinik bilgi veya bu alanda tanısal bir gelişme beklenecekse dondurularak saklanmalıdır. Diğer aile bireylerinin analizi bazen kaydedilmiş bir hastanın tanısına ışık tutabilmektedir. Anne babanın veya bir kardeşin heterozigot taşıyıcılar olduklarının gösterilmesi de mümkün olmaktadır.

2.5. Sık görülen klinik tablolar

2.5.1. Mental Retardasyon

Bazı kalıtsal metabolik hastalıklar başka hiçbir özgün bulguya neden olmadan mental retardasyona yol açabilir. Belirli bir hastalığa işaret etmeyen her mental retardasyonda serum amino asitlerine, idrar organik asitlerine ve serum ürik asit düzeyine bakılmalıdır. Mukopolisakkaridler, süksinilpürinler yönünden idrar analizi ve karbonhidrat-eksikliği ile giden glikoproteinler yönünden serum analizleri gereklidir. Çünkü bu hastalıkların her zaman özgün fizik muayene bulguları yoktur. Manyetik rezonans incelemede saptanan beyinle ilgili anormallikler bazı özgün patolojileri düşündürür (örn, peroksizomal hastalıklarda kortikal migrasyon anomalileri).

2.5.2. Yeni Doğan Döneminde Akut Bulgularla Başvuru

Yeni doğan döneminde akut bulgularla ortaya çıkan kalıtsal metabolik hastalıklar sıklıkla protein veya karbonhidrat metabolizmasındaki bir sorun neticesinde gelişmekte ve klinik olarak sepsisden ayrılamayabilmektedir. En göze çarpan bulgular, beslenmenin reddi, kusma, bilinç veya tonus değişiklikleri, titreme, nöbetler ve sarılıktır. Asidoz veya bilinç değişiklikleri sistemik bulgulara nazaran daha ön planda ise kalıtsal metabolik hastalık olasılığı daha yüksektir. Laboratuar incelemede; elektrolitler, amonyak, laktat, glukoz, kan gazı ve idrarda keton ve redüktan madde bakılmalıdır. Eğer glisin ensefalopatisi düşünülüyorsa BOS aminoasit düzeyleri ölçülmelidir. Serum ve idrar amino asit, organik asit ve serum açil karnitin düzeyleri hastanın ağızdan beslenmesi sırasında yapılmalıdır. Yeni doğanda kardiyomiyopati veya ventriküler aritmi varsa mutlaka serum açil karnitin analizi yapılmalıdır.

2.5.3. Süt Çocuğu veya Büyük Çocukta Kusma ve Ensefalopati

Serum elektrolitleri, amonyak, glukoz, idrar pH'sı, idrarda redüktan madde ve idrar ketonları kusma ve ensefalopatisi olan tüm hastalarda sonuçları etkileyebilecek herhangi bir tedavi verilmeden önce bakılmalıdır. Reye benzeri bir tabloda başvuruda (örn, kusma, ensefalopati ve hepatomegali) amino asitler, açil karnitinler, karnitin düzeyi ve organik asitleri hızla çalışılmalıdır. Hipoglisemiye rağmen uygunsuz oranda düşük serum ve idrar ketonları yağ asit oksidasyon defektini akla getirmelidir.

2.5.4. Hipoglisemi

Açlık süresi, hepatomegali olup olmaması ve Kussmaul solunum hipogliseminin ayırıcı tanısında mutlaka bakılması gereken ipuçlarıdır. Serum insulin, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerine bakılmalıdır. İdrarda keton, idrar organik asitleri, plazma laktatı, serum açil karnitin profili, karnitin düzeyi, amonyak ve ürik asit düzeyleri ölçülmelidir. Yeni doğanda keton üretimi yetersizdir ve hipoglisemi veya asidozda ketonuri olması kalıtsal metabolik hastalığı daha fazla düşündürmelidir. Daha büyük çocuklarda hipoglisemiyle orantısız şekilde idrar keton düşüklüğü yağ asit oksidasyon defektini akla getirmelidir. Keton sentezinin değerlendirilmesi için yaşa uygun süredeki bir açlık sonrasında eş zamanlı olarak serum 3-hidroksibutirat, aseto-asetat düzeyleri ve serbest yağ asitleri ölçülmelidir

2.5.5. Hiperamonemi

Hiperamoneminin klinik bulguları ani ve hızlı olarak ortaya çıkmakta ve ilerlemektedir. İlk olarak çevreyle ilgisizlik, irritabilite, ve davranış değişiklikleri görülmekte, beraberinde kusma, ataksi, letarji, nöbetler ve koma, amonyağın yükselmesiyle beraber ortaya çıkan diğer klinik bulgular olmaktadır. Takipne karakteristik bir bulgu olup, amonyak yüksekliğinin solunuma direkt etkisi ile ortaya çıkmaktadır

Ağır hiperamonemi; üre döngüsü enzim defektlerinde, organik asidemiler veya yağ asit oksidasyon defektlerinde (örn, karnitin-açil karnitin transferaz eksikliği) veya prematürelerde yeni doğanın geçici hiperamonemisi şeklinde ortaya çıkabilir. Amonyak yüksekliğinin nedeni bilinmiyorsa, kantitatif plazma amino asit düzeyleri (örn, sitrulin düzeyi), karnitin ve açil karnitin esterlerinin analizi ve idrar organik asit analizi ile orotik asit düzeylerinin ölçümü gereklidir. Respiratuvar alkaloz genellikle üre döngüsü

enzim defektlerinin ve yeni doğanın geçici hiperamonemisinin bir bulgusu iken, metabolik asidoz bir organik asidemiyi işaret etmektedir.

2.5.6. Asidoz

Kalıtsal metabolik hastalıklar yaşamın herhangi bir döneminde akut veya kronik artmış anyon açıklı metabolik asidoza neden olabilir. Özellikle asidoza tekrarlayan kusma veya hiperamonemi eşlik ediyorsa veya asidozun ağırlığı klinik durumla orantısız ise kalıtsal metabolik hastalıklar mutlaka düşünülmelidir. Kalıtsal metabolik hastalıklarda metabolik asidozun standart tedavi yaklaşımlarıyla düzeltilmesi zordur. Anyon açığının temel nedenleri metabolik ve laktik asidozdur. β ketotiolaz eksikliği gibi anormal keton üretimi olan durumlar, metil malonik asidemi veya diğer organik asidüriler, artmış anyon açıklı metabolik asidoza sık olarak yol açan nedenlerdir.[16] Anyon açığının artmadığı metabolik asidoz nedeni renal tübüler asidoz (izole veya Fankoni Sendromu) gibi durumlardır. Renal Fankoni Sendromuna veya renal tübüler asidoza neden olan kalıtsal metabolik hastalıklar sistinozis, tip I tirozinemi, karnitin palmitoil transferaz eksikliği, galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, Lowe Sendromu ve mitokondriyal hastalıklardır. Tanı için serum glukoz ve amonyak düzeyleri ile idrar pH'sı ve ketonlarının ölçümleri gereklidir. Kronik asidoz varlığında idrar organik asid analizi normal dahi olsa laktat ve piruvat düzeyleri çalışılmalıdır. Akut hastalık durumunda laktat ve piruvat düzeylerinin değerlendirilmesi ve yorumu zordur.

Tablo 6'de farklı kalıtsal metabolik hastalıkların klinik ve laboratuar bulguları verilmektedir. Tablo 7'da bu hastalıkların tanısında en sık kullanılan laboratuar testleri ve uygulamaları ile ilgili öneriler verilmektedir.

Tablo.6. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Başvurudaki Klinik ve Laboratuar Bulguları

	Karbonhidrat Metabolizması Hastalıkları	Amino Asit Metabolizması Hastalıkları	Organik Asidemiler[b]	Yağ Asit Oksidasyon Defektleri	Pürin Metabolizma Hastalıkları	Lizozomal Depo Hastalıklaı	Peroksizomal Hastalıklar	Enerji Metabolizması Hastalıkları
Gelişimsel								
Psikomotor retardasyon	+	+++	+++	+	++	+++	+++	+++
Gelişimsel gerilik	-	-	+	-	+	+++	+++	+++
Akut ensefalopati	+++	+++	+++	+++	-	-	-	+
Nöbetler	+	+++	+++	+	-	+++	++	+++
Ataksi/Hareket bozuklukları	-	+	++	-	+++	-	-	+++
Hipotoni	+	++	++	+++		+	+++	+++
Hipertoni	-	++	+++	-	++	+	-	++
Davranış bozuklukları	-	++	++	-	++	++	-	+
Büyüme								
Kilo alamama	+++	+++	+++	+	-	+	-	++
Kısa boy	++	-	+	-	-	++	-	++
Makrosefali								
Mikrosefali	+	++	+++	-	-	+	-	++
Sistemik Bulgular								
Kusma/İştahsızlık	++	+++	+++	+	-	-	++	+
Gıda seçme veya reddetme	++	+++	+++	—	-	-	-	-
Anormal koku	-	++	++	-	-	-	-	-
Dismorfik bulgular	-	+	+	-	-	++	++	-
Konjenital malformasyonlar	-	++	++	-	-	-	++	+
Organ tutulum bulguları								
Hepatomegali	+++	-	++	+++	-	+++	+++	+
Karaciğer hastalığı/Siroz	++	+	-	+	-	-	+	
Splenomegali	-	-	-		-	++	+	-
İskelet displazisi	-	-	-	-	-	++	++	-
Kardiyomiyopati	+	-	+	+++	-	++	-	+++
Takipne/Hiperpne		++	++	++	-	-	-	+
Döküntü		++	++	-	-	-	-	-
Alopesi/Anormal saç görünümü		+	++	-	-	-	+	-
Katarakt/Korneal bulanıklık	++	-	-	-	-	++	-	+
Retinal bozukluk		+	+	+	-	++		
Sık enfeksiyon	++	-	++	-	++	-	-	-
Sağırlık	-	-	+	-	-	++	-	+++
Laboratuar								
Hipoglisemi	+++	+	++	+++	-	-	-	+
Hiperamonemi	-	++	++	++	-	-	-	
Metabolik asidoz		++	+++	++	-	-	-	+
								+
								+
Solunumsal Alkaloz	-	++	-	-	-	-	-	
Laktat/piruvat yüksekliği	++	-	+++	++	-	-	-	+
								+
								+
Karaciğer enzimlerinde yükselme	++	++	++	+++	-	+	+	+
Nötropeni veya trombositopeni	+	-	+	-	+	+	-	+
Ketozis	+++	++	+++	-	-	-	-	+
Hipoketonemi	-	-	+	+++	-	-	-	-

+++, en sık; ++, bazılarında; +, bir veya birkaçında; -, yok.

Tablo 7. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Örnek Alma ve Saklama Koşulları.

Test	Öneriler
Asit-Baz dengesi	Anyon açığı hesaplanmalı. Kan gazı hemen çalışılmalı.
Kan Amonyak düzeyi	Örnek buz içinde taşınıp, hemen çalışılmalı.
Kan Laktat ve Pirüvat düzeyleri	Örnek turnikesiz alınmalı, buz içinde taşınmalı ve hemen çalışılmalı. Laktik pürivik asit dönüşümü önlenmeli. Açlık düzeyleri normal değerleri yansıtır, beslenme sonrası % 50 yükselme olur.
Aminoasitler	İdrar ve kan örnekleri hemen çalışılmalı. Non ketotik hiperglisinemiyi dışlamak için BOS glisin düzey tayini gerekli. Açlık düzeyleri normal değerleri yansıtır. İdrarın bakteriyel bulaşı önlenmeli.
Organik asitler	Analiz idrarda yapılır. Serum veya BOS'da yapılan örnekleme genelde yanıltıcı ve nadiren gerekli.
Karnitin ve Açil karnitin profili	Kan veya plazmada total, serbest ve karnitin esterleri bakılır Normal değerler açlıkta yapılan ölçümlerde elde edilir. Kan açil karnitin profili ile karnitin esterlerinin ayırımı yapılabilir Nadiren idrar örneğinde analize ve safra asitlerinin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulur. Bazı özel durumların tanısında yağ yüklemesinden sonra fibroblast kültürü yardımcı olur.
İdrarda Mukopolisakkarit	İdrar protein miktarındaki değişiklikler tarama testlerinde hatalara neden olabilir. Tanı için artan mukopolisakkaritin mutlaka bilinmesi gerekli. Bazı Morquio ve birçok Sanfilippo olgusunda idrarda mukopolisakkarit artışı olmayabilir.
Enzim analizi	Özgün yöntemlere ihtiyaç var. Isıya maruz kalma enzim aktivitesinde kayıplara neden olabilir. Kan transfüzyonu veya vitamin desteğinden sonra enzim aktivitesi normal bulunabilir. Enzim analizi için ayrılan lökosit veya fibroblast örnekleri donmuş olarak saklanmalıdır. Ölümden sonra alınan cilt örneğindeki fibroblastlarda 72 saate kadar enzim çalışması yapılabilir. Karaciğer ve böbrek gibi dokular ise en geç ölümden sonraki 2 saat içinde alınmalı, dondurularak -70 derecede saklanmalı.

2.6. Doğumsal metabolizma hastahğı düşünülen acil hastaya yaklaşım

Metabolik hastalıklar ciddi klinik seyir gösterirler. Başlangıçta hafif olabilen semptomlar hızla kötüleşir ve koma ve ölüm saatler içinde görülebilir. Zamanında, yoğun ve hızlı bir tedavi ile derin komada olan hastalar bile tamamıyla iyileşebilir.

Öykü ve klinik bulgular doğumsal metabolizma hastalığı açısından kuşku uyandırıyorsa, hastanın vital bulgularını stabilize etmeye yönelik tedavi planlanırken bir yandan da doğumsal metabolizma hastalığı tanısı için idrar örneği toplanmalı, serum örneği ayrılmalıdır. Akut semptomatik dönemdeki hastada ileri tetkikleri sürdürebilmek için 24 saatlik idrarın mümkünse porsiyonlar şeklinde toplanması gereklidir. Serum ayrılarak -20^{c}C'de saklanmalı, eğer herhangi bir nedenle lomber ponksiyon yapılıyorsa beyin omurilik sıvısı örneği de aynı şekilde korunmalıdır. Oral beslenmenin henüz kesilmediği, akut semptomatik başlangıç döneminde alınan örnekler tanısal açısından

daha değerlidir. Hastada acil metabolik hastalık kuşkusu durumunda mümkünse tanı ve tedavi için bir doğumsal metabolizma hastalıkları tanı merkezi ile temas kurulmalı ve işbirliğine gidilmelidir.

Hastaların ağızdan alımları tümüyle kesilmelidir. İntravenöz yolla uygun miktarda glukoz desteği metabolik krize yol açabilecek bilinen metabolik bir hastalık durumunda katabolik süreci önleyebilmekte veya en aza indirebilmektedir. Birçok metabolik hastalık glukoz uygulamasına iyi yanıt verirken, bazılarında (örn, piruvat dehidrogenaz eksikliğine bağlı primer laktik asidoz) etkili olamayabilmektedir. Yağ asit oksidasyon defektleri dışlandıktan sonra hemen intravenöz yağ emülsüyonlarının başlanması kritik kalori desteğini sağlayabilir. Ağır veya giderek artan amonyak yüksekliği farmakolojik olarak veya diyaliz ile tedavi edilmelidir. Ağır asidoz durumunda bikarbonat tedavisi verilmelidir. Tanı konulabilirse özgün tedavilere hemen başlanmalıdır.[17]

2.7. Metabolik hastalıkların sınıflaması

1-Karbonhidrat Metabolizması Hastalıkları

1.1.Glikojen Depo Hastalıkları

1.1.1.Karaciğeri Tutanlar

a. Glikojen Depo Hastalığı Tip I
b. Glikojen Depo Hastalığı Tip III
c. Glikojen Depo Hastalığı Tip IV
d. Glikojen Depo Hastalığı Tip VI
e. Glikojen Depo Hastalığı Tip IX
f. Glikojen Depo Hastalığı Ttip 0

1.1.2. Kası Tutanlar

a. Glikojen Depo Hastalığı Tip V
b. Glikojen Depo Hastalığı Tip VIII
c. Fosfogliserat Kinaz Eksikliği
d. Glikojen Depo Hastalığı Tip X
e. Glikojen Depo Hastalığı Tip XII
f. Glikojen Depo Hastalığı Tip XIII
g. Glikojen Depo Hastalığı Tip XI

h. Kas Glikojen Depo Hastalığı Tip 0

1.1.3. Jeneralize Tutuluma Yol Açanlar

a. Glikojen Depo Hastalığı Tip II
b. Danon Hastalığı
c. Lafora Hastalığı

1-2. Galaktoz Metabolizması Hastalıkları

a. Galaktoz-1-Fosfat Üridiltransferaz Eksikliği
b. Üridin Difosfat-Galaktoz 4'Epimeraz Eksikliği
c. Galaktokinaz Eksikliği
d. Fanconi-Bickel Sendromu

1.3. Früktoz Metabolizması Hastalıkları

a. Esansiyel Früktozüri
b. Herediter Früktoz İntoleransı
c. Früktoz-1,6-Bifosfotaz Eksikliği

1.4. Glukoz Transport Defektleri

a. Konjenital Glukoz/Galaktoz Malabsorbsiyonu
b. Renal Glükozuri
c. Glukoz transporter Defekti Sendromu (GLUT1 eksikliği)
d. Fanconi-Bickel Sendromu (GLUT2 eksikliği)
e. Pentoz Fosfat Yolu Hastalıkları
f. Riboz-5-Fosfat İzomeraz Eksikliği
g. Transaldolaz Eksikliği

2.Aminoasit Metabolizması Hastalıkları ve Transport Defektleri

2.1. Hiperfenilalaninemiler

a. Fenilalanin Hidroksilaz Eksikliği
b. Maternal Fenilketonuri
c. Biopiterin Metabolizması Hastalıkları

2.2.Tirozin Metabolizması Hastalıkları

a. Herediter Tirozinemi Tip I
b. Herediter Tirozinemi Tip II
c. Herediter Tirozinemi Tip III

d. Geçici Tirozinemi
e. Alkaptunuri
f. Hawskinsuri

2.3. Dallı Zincirli Amino asidüriler

a. Maple Şurup Urine Hastalığı
b. İzovalerik Asiduri
c. Propionik Asiduri
d. Metilmalonik Asiduri
e. 3-Metilkrotonil Glisinuri
f. 3-Metilglutakonik Asiduri tip I
g. Kısa Zincirli Açil-KoA Dehidrogenaz Eksikliği
h. 2-Metil-3-Hidroksibütiril-KoA-Dehidrogenaz Eksikliği
i. İzobütiril-KoA-Dehidrogenaz Eksikliği
j. 3-Hidroksiizobütirik Asiduri
k. Malonik Asiduri

2.4. Üre Döngüsü Enzim Defektleri ve İlişkili Defektler

2.4.1 Üre Döngüsü Enzim Defektleri

a. Karbamil Fosfat Sentetaz Eksikliği
b. Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği
c. Argininosüksinat Sentetaz Eksikliği
d. Argininosüksinat Liyaz Eksikliği
e. Argininaz Eksikliği
f. N-Asetilglutamat Sentetaz Eksikliği

2.4.2. Üre Döngüsü Metabolitlerinin Transport Defektleri

2.5. Sülfür İçeren Amino Asit Metabolizması Hastalıkları

a. Homosistinuri
b. Methionin S-Adenoziltransferaz Eksikliği
c. Glisin N-Metiltransferaz Eksikliği
d. S-Adenozilhomosistein Hidrolaz Eksikliği
e. γ-Sistationaz Eksikliği
f. İzole Sülfit Oksidaz Eksikliği
g. Ornitin Metabolizması Hastalıkları

h. Ornitin Aminotrasferaz Eksikliği
i. Δ1Pirolin-5-Karboksilat Sentaz Eksikliği

2.6. Serebral Organik Asidemiler ve Lizin Katabolizması Hastalıkları
a. Hiperlizinemi/Sakkoropinuri
b. Hidroksilizinuri
c. 2-Amino-/2-Oxo-Adipik Asiduri
d. Glutarik Asiduri tip I
e. L-2-Hidroksiglutarik Asiduri
f. D-2-Hidroksiglutarik Asiduri
g. N-Asetilaspartik Asiduri
h. Nonketotik Hiperglisinemi

2.7. Prolin ve Serin Metabolizması Hastalıkları

3. Mitokondriyal Enerji Metabolizması Hastalıkları

3.1. Piruvat Metabolizması ve Trikarboksilik Asit Siklusu Defektleri
3.2. Mitokondriyal Yağ Asit Oksidasyon Defektleri
3.3. Solunum Zincir Defektleri
3.4. Kreatin Eksikliği Sendromları

4. Vitamine Tedavisine Yanıt Veren Bozukluklar

4.1. Biotin Yanıtlı Bozukluklar
a. Holokarboksilaz Sentetaz Eksikliği
b. Biotinidaz Eksikliği
c. Biotin Yanıtlı Bazal Ganglion Hastalığı

4.2. Kobalamin ve Folat Metabolizması ve Transport Defektleri
4.2.1. Kobalaminin Emilim ve Transport Defektleri
4.2.2.Kobalaminin Hücre İçi Kullanım Defektleri
4.2.3.Kombine adenozilkobalamin ve Metilkobalamin Eksiklileri
4.3. Folatın Emilim ve Metabolizma Defektleri

5. Nörotransmitter ve küçük peptid defektleri

6. Organel İlişkili Bozukluklar

6.1. Sfingolipid metabolizma bozuklukları

a. Gaucher hastalığı
b. Nieman pick hastalığı tip A ve B
c. GM-1 Gangliosidozis
d. GM-2 Gangliosidozis
e. Krabbe
f. Metakromatik lökodistrofi
g. Fabry hastalığı
h. Farber hastalığı
i. Nieman Pick hastalığı tip C

6.2. Mukopolisakkaridozlar ve oligosakkaridozlar

a. MPS 1 (Hurler , Scheie , Hurler/Scheie)
b. MPS 2 (Hunter)
c. MPS 3 (San Flippo A-D)
d. MPS 4 (Morquio A-B)
e. MPS 6 (Moratoux-Lamy)
f. MPS 7 (Sly)
g. MPS 9

6.3. Mukolipidozlar

- ML 1 (Sialidozis 1)
- ML 2 (I-Cell)
- ML 3 (Psödo Hurler)
- ML 4

6.4. Oligosakkaridozlar

a. Mannosidoz (alfa ve beta)
b. Fukosidoz
c. Aspartil glukozaminüri
d. Schindler hastalığı
e. ISSD (infantil sialik asid depo hastalığı)
f. Salla hastalığı
g. Galaktosialidozis

6.5. Peroksizomal hastalıklar

a. Zellweger sendromu
b. Rizomelik kondraplazia punktata
c. Neonatal Adrenolökodistrofi
d. D- bifonksiyonel protein eksikliği
e. İnfantil refsum hastalığı
f. X e bağlı Adrenolökodistrofi/Adrenomyelonöropati
g. Refsum hastalığı
h. Primerhiperoksalüri tip 1
i. Peroksizomal 2 metilacil KoA rasemaz eksikliği

6.6. Konjenital glikolizasyon defektleri

6.7. Sistinozis

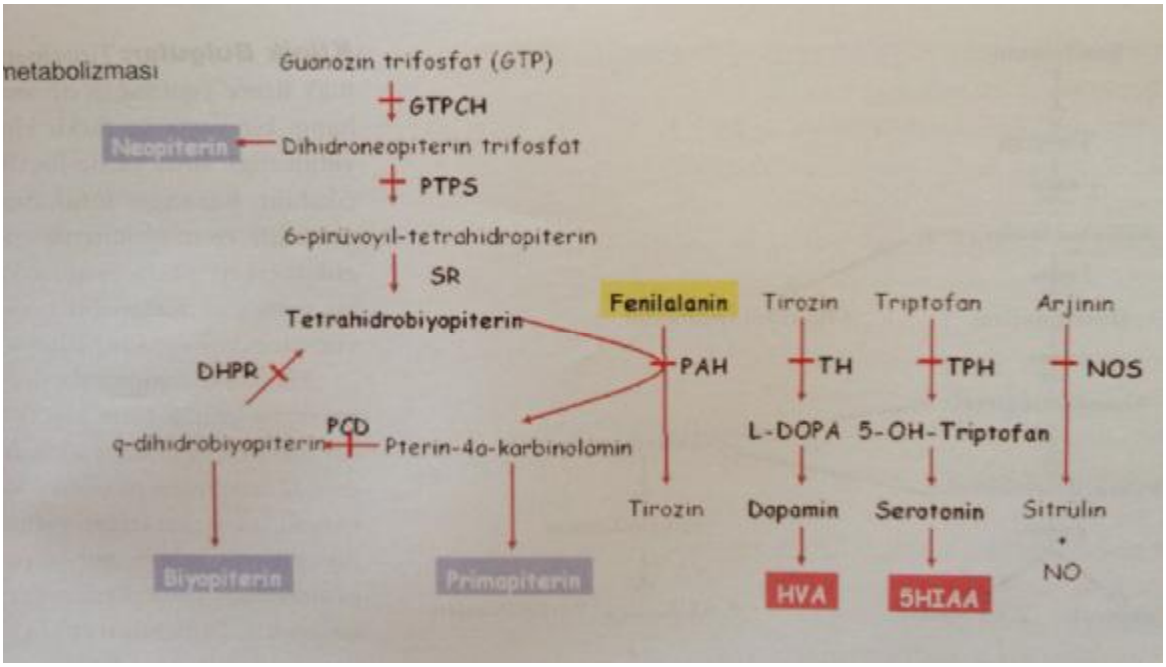
6.8. Primer hiperoksalüriler

2.8. Aminoasit metabolizması bozuklukları

2.8.1. Fenilketonüri ve hiperfenilalaninemiler

Esansiyel bir amino asit olan fenilalanin diyetle alındığında büyük bir kısmı karaciğerde tirozine dönüşmektedir.(Şekil 2) Bu biyokimyasal reaksiyon için fenilalanin, fenilalanin hidroksilaz adlı enzim, oksijen ve zorunlu kofaktör olarak tetrahidrobiyopiterin gereklidir. Fenilalanin ile tirozin, tiroid hormonu, nörotransmiterler ve melanin gibi önemli bileşiklerin öncüleri olan aminoasitlerdir.[18]

Hiperfenilalaninemi, plazma fenilalanin değerinin 2 mg/dl (120 mikromol/L) üzerinde olmasıdır. Tablo 8'de primer ve sekonder hiperfenilalaninemi tipleri ve nedenleri verilmiştir.



Şekil 2. Karaciğerde Fenilalanin tirozine dönüşümü , BH4(Tetrahidrobiyopiterin) kofaktör

Tablo 8. Hiperfenilalaninemi tipleri

Primer (kalıtsal)	*Fenilalanin hidroksilaz eksikliği*	-Ağır (klasik FKÜ) -Orta hiperfenilalaninemi - Hafif hiperfenilalaninemi
	Biopiterin metabolizması bozuklukları	- Guanozin trifosfat siklohidrolaz eksikliği -6-piruvoil-tetrahidropterin sentaz eksikliği - Dihidropteridin redüktaz eksikliği -Pterin karbinolamin dehidrataz eksikliği -Semiapterin redüktaz eksikliği
Sekonder (edinsel)		- Maternal FKÜ - Tirozinemi - Geçici neonatal hiperfenilalaninemi -İlaca bağlı (metotreksat, trimetoprim),aspartamla tatlandırılanlar - Ağır enflamatuar yanıt -Renal hastalık -Karaciğer hastalığı

Primer hiperfenilalaninemiler, fenilalanin hidroksilaz enziminin eksikliğine ya da biyopiterin metabolizması bozukluklarına bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bozukluklardır. Bu bozukluklarda fenilalanini tirozine dönüştüren hidroksilasyon reaksiyonu yavaşlamıştır. Sonuçta kan ve diğer vücut sıvılarında fenilalanin konsantrasyonu ve fenilalanin/tirozin oranı artar. Normalde 0.6-1 olan fenilalanin/tirozin oranı primer hiperfenilalaninemilerde 3 ve üstüne çıkar. Bu hastaların idrarlarında fenilketonlar ve fenilaminler gibi fenilalanin metabolitleri de bulunur. Fenilketonüri (FKÜ) terimi, basit kimyasal yöntemlerle idrarda fenilketonların kolay saptanabileceği, fenilalanin hidroksilaz enzimi eksikliğinin ağır şekilleri için kullanılır.

Hiperfenilalaninemiye neden olan tüm defektler otozomal resesif kalıtımla geçer, ABD'de FKÜ'nün prevalansı 1:14000-1:20000 canlı doğumda olarak

bildirilmektedir. Non-FKÜ hiperfenilalaninemiler 1:50000 oranında görülür. Fenilalanin hidroksilaz geni 12q22-q24.1 kromozomu üzerinde yer almakta ve bu gende hastalığa yol açan 400'den fazla farklı mutasyon tanımlanmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu iki farklı mutant allel bakımından birleşik heterozigottur.[19]

BH_4 enziminin biyosentezinde yer alan ve BH_4 eksikliğine yol açan tüm enzimlerin genleri saptanabilmiştir ve bu gende birçok mutasyon tanımlanmıştır. BH_4 eksikliğine en sık neden olan 6-pirüvoil-tetrahidropiterin sentazın geni 1lq22.3-22.3 kromozomunda, dihidropterin redüktaz enziminin geni 4pl5.3 kromozomunda ve karbinolamin dehidrataz enzimi ve GTP siklohidrolaz enziminin genleri ise sırasıyla 10q22 ve 17q22.1-22.2 kromozomlarında yer almaktadır. Prenatal tanı mümkündür.

2.8.1.1. Klasik Fenilketonüri (FKÜ)

Fenilalanin hidroksilaz enziminin tam ya da tama yakın (normalin % 1 'inden az) eksikliği sonucu gelişen, erken dönemde tanı konularak tedavinin başlatılmadığı çocuklarda ağır gelişme ve zeka geriliğine yol açan bir kalıtsal bir hastalıktır.[20] Tedavisiz hastalarda kan fenilalanin düzeyi ilk haftalardan sonra 20 mg/dl üzerindedir. Akraba evliliklerinin çok sık olması nedeniyle Türkiye klasik fenilketonüri insidansı çok yüksek (1/4500*)* bir ülkedir.

Hiperfenilalaninemi, kan-beyin bariyeri ve hücre membranlarından aromatik ve diğer amino asitlerin her iki yönlü geçişini kompetitif olarak engeller. Beyin fenilalanin düzeyi yüksekliği protein sentez hızını azaltır. Dendritik proliferasyonun erken dönemi ve miyelinizasyon etkilenir. Adenozin trifosfat (ATP) sülfirilaz inhibe olarak miyelin yıkımı artar. Tirozin ve triptofan hidroksilasyonunun kompetitif inhibisyonu ve intranö-ronal substrat konsantrasyonunun azalması sonucu serotonin, dopamin ve norepinefrin sentezi azalır.[21]

1- Klinik bulgular:

Doğumda normal olan yenidoğanda ilk aylarda psikomotor gerilik başlar. Hastalarda mikrosefali, hipertoni, hiperrefleksi, idrarda fenilasetik asit atılımına bağlı kötü koku (fare idrarı kokusu, çöven kokusu) karakteristiktir. Anne-baba ve hastalıktan etkilenmemiş kardeşlere kıyasla bu çocuklarda giderek saç, deri ve gözlerde pigmentasyonda azalma dikkati çeker ve sarışın, ince saçlı, mavi gözlü olurlar. Olguların %20-40'ında egzama görülür. Büyük çocuklarda hiperaktivite, kendine zarar

verme atakları, ritmik sallanma, otistik davranış ve atetoz sıktır. Şizofreniye benzer semptomlar tanımlanmıştır. Yaklaşık %25 olguda konvülziyon ve yarısından fazlasında anormal EEG bulguları gelişir.[22] Tremor, yürüme ve postür bozukluğu, tikler ve belirgin parkinsonizm gelişebilir. Mental gerilik ve nörolojik bulgular yaş ilerledikçe artar.[23]

Fenilalanin hidroksilaz eksikliğinin orta derecede (normalin % 1 - 5'i) olduğu olgularda plazma fenilalanin düzeyi 10-20 mg/dl arasındadır ve hastalık tablosu hafiftir. Plazma fenilalanin düzeyinin 10 mg/dl altında (enzim aktivitesi normalin % 5'inden fazla) olması durumunda fenotip normal ya da normale çok yakındır (hafif- benign hiperfenilalaninemi).

Bozukluğun biyokimyasal olarak ağır şekillerinde klinik fenotip çeşitlilik göstermektedir. Bir ailede kardeşlerden birinde semptomlar çok belirgin iken diğer kardeşte hafif olabilir.

2- Tanı:

FKÜ'de geriye dönüşümsüz hasarlarının önlenmesi için erken tanı ve tedavi şarttır. Erken tanı ancak yenidoğan taraması ile kan fenilalanin düzeyinin arttığının belirlenmesi ile yapılabilir. Ülkemizde 1987'den bu yana yürütülen Fenilketonüri Tarama Programı ile günümüzde yenidoğan bebeklerin önemli bir bölümüne ulaşılmaktadır

Yenidoğanda FKÜ taraması için yaygın olarak kullanılan yöntem Guthrie bakteriyel inhibisyon testidir. Bu test, birkaç damla kapiller kan filtre kağıdına emdirilerek tayin yapılacak laboratuvara mektupla gönderilebilecek kadar basittir. Proteinle beslenmeye henüz başlanmamış bile olsa FKÜ'de doğumdan sonra 4. saatte Guthrie testi pozitifleşir. Pozitiflik sınırı 4 mg/dI olarak kabul edildiğinde, özellikle ilk 12 saatte alınan örneklerde yalancı pozitiflik oranı % 33 kadar yüksek olabilir. Tarama örneğinin, yeterli protein alımından sonra yaşamın 48-72. saatinde alınması ve pozitiflik sınırının 2 mg/dl olarak kabul edilmesi ile yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik büyük ölçüde önlenebilir. İdeal olarak, doğumdan sonra ilk 24 saat içinde hastaneden taburcu edilen bebeklerde taramanın ilk iki hafta içinde tekrarlanması gerekir. Yenidoğan tarama sonucu pozitif çıkan, ileri değerlendirilmesi gereken olgularda plazma fenilalanin ve tirozin düzeyleri kantitatif olarak belirlenir ve sekonder hiperfenilalaninemi nedenleri

açısından ayırıcı tanı yapılır. Klasik FKÜ dışında primer hiperfenilalaninemi düşünülen vakalara biyopiterin metabolizma bozukluğu ayırıcı tanısı için BH4 yükleme testi uygulanır.[24]

Erken tanıda gecikilmiş, semptomları başlamış hastalarda prognozun belirlenmesi için nörolojik hasarın derecesinin EEG ve nörolojik muayene ile değerlendirilmesi gereklidir..

3-Tedavi:

Plazma fenilalanin düzeyi >6 mg/dl, tirozin düzeyi <2.2 mg/dl olan çocuklarda fenilalaninden kısıtlı diyet ile tedaviye başlanır. Plazma fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dl arasında olanlarda fenilalanin/tirozin oranı 3 veya daha yüksekse çocuk en az yaşamın ilk yılı fenilalanin düzeyleri aralıklı kontrol edilerek izlenmelidir. Tirozin düzeyi görece düşük hiperfenilalaninemik bebeklere ek besinler başlandığında fenilalanin düzeyinde artma görülebileceği anımsanmalıdır. Bununla birlikte, süt çocukluğu dahil hiçbir yaşta proteinden fakir diyetin tedavide yeri yoktur.

Klasik fenilketonürinin tedavisi diyette normal büyüme ve gelişmeye izin verecek kadar fenilalanin kısıtlaması esasına dayanmaktadır.[25] Diyetin amacı genellikle kan fenilalanin düzeyini 360 µM (6 mg/dl) altında tutmaktır. Fenilalaninsiz özel metabolik formülalar mevcuttur. Ancak bunların normal büyüme ve gelişmeyi devam ettirecek kadar fenilalanin alımını sağlayan süt veya diğer gıdalarla desteklenmesi gereklidir. Hem serum fenilalanin düzeyleri hem de büyüme, gelişme ve beslenmenin yeterli olup olmadığı düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Bu takipler en iyi deneyimli kliniklerce yürütülmektedir. Her ne kadar ilk ay içinde başlanan diyet en etkili tedavi yöntemi olsa da, daha geç başlanan tedavilerin de irritabilite ve hiperaktivite gibi davranış sorunları üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir.[26]

Fenilalanin kısıtlaması yaşam boyu devam etmelidir. Çünkü diyetin bırakılmasının hem geç dönemde potansiyel geriye dönüşümsüz nörolojik zarar gelişimi riski taşıması hem de kişinin entelektüel yapısı ve davranış paternininde değişikliklere yol açması söz konusudur. Adölesan dönemde danışmanlık şarttır. Ek olarak gebelik öncesi ve gebelik süresince fenilketonürili kadınların çok daha yakın izlemi gereklidir. Doğumdan hemen sonra tanı alan ve tedavi başlanan ve takipleri süresince ideal fenilalanin ve tirozin düzeyleri sağlanan çocukların hem normal fiziksel büyümeyi

sağlamaları hem de normal veya normale çok yakın entelektüel gelişme gösterebilmeleri beklenmektedir.[27,28]

Klasik FKÜ olgularında yalnızca tedavinin başlangıcında, kan fenilalanin düzeylerini hızla azaltmak amacıyla hiç fenilalanin içermeyen yapay bir diyet uygulanır. Bu tedavi ile kan fenilalanin düzeyi günde 5-7 mg/dl 'lik bir düşme gösterir. Düzey istenilen sınırlara yaklaştığında 50 mg/kg/gün (l g/kg/gün proteine eşdeğer miktar) olarak fenilalanin diyete eklenir. Yaşamın ilk iki yılında en az haftada bir kez, daha sonra 15 günde bir kan fenilalanin düzeyi tayin edilerek diyet düzenlenmesi yapılmalıdır. Toleransı düşük hastalarda araya giren hastalıklar, enerji alımı veya büyüme hızında değişiklikler kan fenilalanin düzeyini etkileyebilmektedir. Fenilalanin esansiyel bir amino asit olup vücutta yapılmadığından aşırı kısıtlı bir tedavi özellikle hızlı büyüyen süt çocuklarında letarji, anoreksi, anemi, döküntü ile seyreden, hatta ölümle sonuçlanabilen fenilalanin eksikliğine ve malnütrisyona neden olabilmektedir.

Anne sütü ile beslenen hiperfenilalaninemili bebeklerde genellikle 48 saat kadar anne sütüne ara verilir. Bu dönemde annenin sütünü sağması sağlanır. Kan fenilalanin düzeyi 10 mg/dl altına düştüğünde, anne sütü fenilalanin içermeyen formül ile birlikte başlanabilir.

Ağır tip hiperfenilalaninemisi olan küçük süt çocukları genellikle günde 200-500 mg fenilalanin içeren diyeti tolere edebilmektedirler. Bu miktar yaklaşık 4 gram doğal proteine eşdeğerdir. Büyük çocuklarda istenilen kan düzeyinin sağlanabilmesi için genellikle fenilalanin kısıtlamasının 600 mg/gün (l2 g doğal protein) altında tutulması gerekir.

Fenilketonürili süt çocuğuna ek besinler zamanında başlanır. Besinlerin fenilalanin içeriğine göre düzenleme yapılır. Et, balık, peynir, yumurta, hububat gibi proteinden zengin besinler diyetten tamamen çıkarılır. Meyve ve sebze gibi düşük miktarlarda fenilalanin içeren besinler, içeriklerine göre porsiyonlar tartı ile ayarlanarak düzenlenir.

Tetrahidrobiyopiterin tedavisi fenilalanin hidroksilaz enzim eksikliği olan hastalardaki fenilalanin toleransını % 60 kadar arttırmaktadır. En iyi sonuçlar hiperfenilalaninemili olgularda sağlanmaktadır. Yüksek dozda büyük moleküllü amino asitlerin kullanımı fenilalanin düzeylerinde orta derecede bir azalmaya neden olmakta ve bazı erişkin fenilketonürili hastalarda tercih edilmektedir.

FKÜ'de enzim replasman çalışmaları henüz etkin olamamıştır. Farelerdeki gen tedavisi çalışmaları sürdürülmektedir.

4- Genetik danışma:

Yenidoğan tarama programında hiperfenilalaninemi saptanması anne ve baba için bir kriz durumudur. Oysa daha ileri tanısal yaklaşımın hızla yapılması ve tedavi önerilerine uyulması ailenin sağlığı için son derece önemlidir. Pozitif sonucu aileye açıklama ve FKÜ hastalığı konusunda bilgilendirme konuyu iyi bilen, sorulara doyurucu açıklamalar getirebilen, deneyimli bir kişi tarafından yapılmalıdır. İncelemelerin yapılabilmesi, uzun süreli tedavi ve izleme için gerekli uyum ve işbirliği ancak bu şekilde başlatılabilir. Benign hiperfenilalaninemi dahil tüm primer hiperfenilalaninemi kız çocuklarının ilerde matemal hiperfenilalaninemi açısından riskli oldukları ilk tanıdan itibaren aileye anlatılmalıdır.

Ülkemizde fenilketonüri sıklığının ve doğurganlık oranının yüksek olması nedeniyle çok sayıda ailede birden fazla fenilketonüri olgusuna rastlanabilmektedir. Aileye genetik danışma verilerek prenatal tanı olanağı anlatılmalıdır.

5- Prognoz:

Fenilalanin hidroksilaz eksikliğinin ağır şekillerinde erken tanı ve tedavinin hemen başlatılması ve uygun şekilde sürdürülmesi ile mental retardasyon gelişimi önlenir ve bu çocuklar sağlıklı bireyler olarak topluma kazandırılır. Çocukluk çağının ortalarından önce tedavinin kesilmesi mental geriliğe yol açacaktır. Her yaşta kan fenilalanin düzeyinde yükselme nöropsikolojik performansta, özellikle prefrontal lob fonksiyonlarına bağımlı olan becerilerde geri dönüşümlü kötüleşmelere yol açabilmektedir. Yetersiz tedavi edilen ya da ileri yaşta tedavinin kesildiği olgularda serebral beyaz maddede hipomiyelinizasyon/demiyelinizasyon gözlenmektedir.

2.8.1.2. Biopiterin metabolizması bozuklukları

Tetrahidrobiyopiterin (BH_4), fenilalanin hidroksilaz. dopamin ve serotonin nörotransmiterlerinin biyosentezinden sorumlu tirozin ve triptofan hidroksilazlar ile argininden nitrik oksit oluşumunu katalize eden nitrik oksit sentazın kofaktörüdür. BH4 eksikliği, FKÜ olgularının %1-2'sini oluşturmaktadır. Bu bozukluk, BH4 sentezi ve resiklüsünde görevli beş ayrı enzimin eksikliği sonucu gelişebilir.

BH4 sentez ve resiklüs bozuklukları yalnız fenilalanin birikimine neden olmaz; dopamin, serotonin, noradrenalin ve adrenalin sentezi de bozulur. Vücut sıvılarında bu aminler ve metabolitleri azalır. Semptomlar nörotransmiter eksiklikleri sonucudur.[29]

Sentez bozuklukları: Guanozin trifosfat siklohidrolaz (GTP-CH) eksikliğinde amin metabolizması değişikliklerine, biyopiterin ve neopiterinlerin idrar, kan ve beyin omurilik sıvısında düşüklüğü de eşlik eder. 6-pirüvoil-tetrahidropterin sentaz (PTPS) eksikliğinde vücut sıvılarında biyopiterinler düşük, neopiterinler artmış, toplam biyopiterinlerin neopiterinlere oranı belirgin düşmüştür. Sentez bozukluklarında BH4 verilmesi fenilalanin birikimini önler, tirozin düzeyi artar, piterin profili normal görünüm kazanır.

Resiklus bozuklukları: BH_4'ü karaciğerde yeniden döngüye kazandırmak için fenilalanin hidroksilazın dihidropteridin redüktaz (DHPR) ve pterin karbinolamin dehidrataz (PCD) adlı enzimlere gereksinimi vardır. Bu enzimlerden birinin eksikliği hiperfenilalaninemi nedenidir.

DHPR eksikliğinde dihidropterin kinonoid (BHz)'in BHz'ye normal döngüsü bloke olur. Vücut sıvılarında BHz birikir. Beyin omurilik sıvısında BH4 düzeyi azalmıştır. BHz aromatik amino asit hidroksilazların güçlü bir inhibitörüdür. Hiperfenilalaninemi yanında amin eksikliğine de neden olur. BHz ve diğer anormal piterinlerin etkisiyle folat metabolizmasında bozukluk sonucu gelişen ilerleyici nörolojik hasar DHPR eksikliğinin önemli bir bulgusudur.

PCD eksikliğinde, enzim etkisinden bağımsız olarak BHz yavaş olarak oluşabildiğinden klinik bulgular hafif olabilir. Bu bozuklukta neopterin yanı sıra aşırı primapiterin atılımı karakteristiktir.

Bildirilmiş BH4 eksikliği olgularının yarısından çoğunu PTPS eksikliği oluşturmaktadır.

1- Klinik bulgular:

Erken tanı ve tedavi uygulanmadığında, BH4 eksikliği olgularında bulgular klasik FKÜ'den ayırt edilmez. Mikrosefali, gelişme geriliği, ilerleyici nörolojik bozulma ve çocukluk döneminde ölüm sıktır. Ağır olgularda hipokinezi, yutma güçlüğü, terleme, pupillaların nokta görünümü, okülogirik spazm, hipertoni, mimiksiz yüz gibi infantil parkinsonizm bulguları belirgindir. Miyoklonus, koreik ve distonik gövde hareketleri,

infantil spazm, hiperpireksi, uyku düzeninde bozukluklar gelişebilir. Klinik bulguların daha hafif olduğu olgular da vardır.

2- Tanı:

BH4 eksikliği, FKÜ tarama programlarında saptanan hiperfenilalanineminin araştırılması neticesinde saptanır. Plazma fenilalanin düzeyi klasik FKÜ kadar yüksek ya da benign hiperfenilalaninemi sınırında olabilir. BH4 yükleme yapılmazsa fenilalaninden fakir diyete karşın üç ay içinde baş kontrolü kaybı, hipertoni, yutma güçlüğü, miyoklonik konvülziyonlar gelişir. Bu nedenle BH4 eksikliği yada metabolizma bozukluğu eskiden "malign FKÜ" olarak tanımlanmaktaydı.[30]

Yenidoğan tarama programında hiperfenilalaninemi saptanan bebekler rutin olarak biyopterin metabolizma bozukluğu açısından taranmalıdır. Bu amaçla BH4 yükleme testi hastaya fenilalanin kısıtlaması yapılmadan normal diyet alırken uygulanır. Test öncesi, 4. ve 8. saatte kan örnekleri alınır. Plazma fenilalanin ve tirozin düzeyleri belirlenir. Test öncesi ve sonrası idrar örneği toplanarak idrarda piterinlerin (neopiterin ve total biyopiterinler) ölçümü, Guthrie kartına alınan kuru kan damlasında DHPR aktivitesi tayini tanıda yardımcıdır. DHPR geni kromozom 4p p15.1-p16.1 bölgesine, PCD geni 1. kromozoma lokalizedir. Prenatal tanı mümkündür.

3-Tedavi:

Fenilalanin birikimi diyetle önlenir. Ancak plazma fenilalanin düzeyi yakından izlenmelidir. Sentez bozukluklarında BH_4'ün günde tek doz (1-3 mg/kg) verilmesi ile fenilalanin düzeyi kontrol altına alınır. DHPR eksikliğinde ise zararlı dihidropterin bileşikleri oluşması riski nedeniyle BH4 önerilmemektedir. Amin eksikliğini düzenlemek için L-dopa, dekarboksilaz inhibitörü (carbidopa) ve 5-hidroksitriptofan verilir. Tedavi düzene girdikten sonra belirli aralıklarla beyin omurilik sıvısında amin metabolitlerinin ölçümü önemlidir. Prolaktin tayini ile izleme önerilmektedir. DHPR eksikliğinde folinik asit tedavisi de uygulanır. Beyin omurilik sıvısında düzeyin normalin üst sınırında tutulması demiyelinizasyonu önlemektedir.[31]

2.8.1.3. Persistan Hiperfenilalaninemi

Normal proteinli bir diyetle beslenen infantta serum fenilalanin düzeyleri genellikle 240-1200 µM (4-20 mg/dl) arasında ve piterin ölçümleri normaldir. Fenilalanin düzeyleri 600 µM'u (10 mg/dl) aştığında fenilalaninden kısıtlı diyet uygulanması gereklidir. Bu gruptaki birçok hasta tetrahidrobiopiterine yanıt vermektedir.

2.8.1.4. Geçici Hiperfenilalaninemi

Serum fenilalanin düzeyleri erken dönemde yüksektir. Ancak zamanla normal değerlerine döner. Diyet tedavisi tartışmalıdır.enzim immatüritesine bağlıdır.

2.8.1.5. Yeni doğanın Geçici Tirozinemisi

Fenilketonüriye oranla düşük serum fenilalanin düzeyleri ve belirgin hipertirozinemi ile karakterizedir. Genellikle prematür bebeklerde görülür. 4-hidroksi fenil pürivik asit oksidaz enziminin immatüritesine bağlıdır. Çoğunlukla üç hafta içinde sekel bırakmadan düzelir.

2.8.1.6. Maternal Fenilketonüri

Fenilketonürili annelerin çocuklarında doğum sonrasında geçici bir hiperfenilalaninemi görülebilir. Annedeki artmış kan fenilalanin düzeyleri çocuklarında mental retardasyon, mikrosefali, büyüme geriliği ve sıklıkla konjenital kalp hastalığı veya diğer anomalilere neden olmaktadır.[32,33] Konsepsiyon öncesinde başlayan ve tüm gebelik boyunca sürdürülebilen 360 µM altında kan fenilalanin düzeylerini hedefleyen sıkı bir diyet ile risk belirgin oranda azaltılabilmektedir.[34,35]

2.9. Lizozomal depo hastalıkları

Lizozomlar; hücre içinde mukopolisakkaritler, sfingolipidler, glikoproteinler gibi ürünlerin yıkımını sağlayan hidrolitik enzimleri içeren organellerdir. Bir lizozomal enzimin eksikliği o enzime özgü substratın birikimine yol açar. Sonuçta hücre zarar görür ve fonksiyonları bozulur.[36] Hidrolazların aktivitesindeki azalma sıklıkla bu enzimleri kodlayan gen lokusları üzerindeki mutasyonlara bağlıdır. Ayrıca lizozomlarda, küçük moleküllerin organel dışına taşınmasını sağlayan aktif taşıma sistemlerindeki

defekte bağlı olarak da patolojik depolanmalar gelişebilir. Hastalıkları; mukopolisakkaridozlar, lipidozlar ve mukolipidozlar olarak biriken maddenin cinsine göre sınıflandırılmaktadır. İki ek hastalık, sistinozis ve Salla hastalığı da lizozomal proteinlerin lizozomdan sitoplazmaya taşınmasında meydana gelen bir defekt sonucu gelişen ve benzer şekilde depolanmayla karakterize durumlardır.

Değişik lizozomal depo hastalıklarında klinik bulgulardaki farkın nedeni depolanan ürünün cinsi ve organizmadaki dağılımı ile ilgilidir. Aynı hastalıkta değişik klinik tipler ise moleküler heterojenite ile açıklanabilir. Lizozomal hastalıkların tanısı dokularda, kan hücreleri veya fibroblast kültürlerinde enzim eksikliğinin belirlenmesi ya da moleküler tanı yöntemleri ile yapılabilir. Prenatal tanı ve taşıyıcıların belirlenmesi birçoğu için mümkündür.[37]

Çoğunun etkili bir tedavisi yoktur. Ama bazı hastalık tipleri için yeni tedaviler umut vermektedir.[38] Hematopoetik kök hücre nakli ilk aşamada yapılan ve bazı lizozomal hastalıklardan çok başarılı olan bir tedavi seçeneğidir. Özellikle infantil Hurler sendromunda etkilidir. Günümüzde bazı lizozomal hastalıklar rekombinan enzim infüzyonu ile tedavi edilebilmektedir. Gaucher hastalığınında enzim tedavisi çok etkilidir ve uzun dönemde iyi sonuçlar vermiştir. Benzer tedaviler Fabry hastalığı, bazı mukopolisakkaridozlar ve Pompe hastalığı için de vardır. Bu grup hastalıklarda da tedavi ile düzelmeler sağlanmıştır. Ancak etkileri sınırlıdır. Yeni geliştirilen tedavi seçenekleri substrat inhibisyon ve şaperon tedavileridir. Sistinozisin sisteamin ile tedavisi biriken sistinin azalmasını ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların gelişmesini önleyebilmektedir.[39,40]

2.9.1. Mukopolisakkaridozlar

Mukopolisakkaridozlar (MPS), kısmen yıkılmış mukopolisakkaritlerin lizozomal birikimi sonucunda ortaya çıkarlar. Mukopolisakkaritler, sülfatlanmış hek-zuronat veya heksozamin disakkarid birimlerinin düzenli olarak tekrarlanması ile oluşmuş bir şeker kalıntısı ve buna bağlı bir protein çekirdeği içeren büyük moleküllerdir. Sülfat ve karbonhidrat kalıntılarını adım adım yıkan özgül hidrolazlardan birisinin eksikliği moleküllerdeki yıkımın tamamlanamayıp, kısmen yıkılmış ürünlerin lizozomlarda depolanmasına yol açar.[41]

Tablo 9. Mukopolisakkaridozlarda biriken GAG, gen lokusu ve kalıtım

Hastalık	*Özel adı*	*Enzim defekti*	*Depolanan MPS*	*Gen lokusu*	*Kalıtım*
MPS IH	Hurler	alfa-L-iduronidaz	DS,HS	4p16.3	OR
MPS IS	Scheie	alfa-L-iduronidaz	DS,HS	4p16.3	OR
MPS IS/IH	Hurler-Scheie	alfa-L-iduronidaz	DS,HS	4p16.3	OR
MPS II	Hunter	iduronat-2-sülfataz	DS,HS	Xq28	X'e bağlı
MPS IIIA	Sanfilippo A	Heparan sülfamidaz	HS	17q25.3	OR
MPS IIIB	Sanfilippo B	N –asetil alfa D glukozaminidaz	HS	17q21	OR
MPS III C	Sanfilippo C	asetil CoA: alfa-glükozaminidaz N-asetiltransferaz	HS	bilinmiyor	OR
MPS IIID	Sanfilippo D	N-asetil glükozamin-6-s ülfataz	HS	12q14	OR
MPS IV	Morquio	N -asetilgalaktozamin -6-s ülfataz	KS	16q24	OR
MPS VI	Maroteaux Lamy	N -asetilgalaktozamin -4-s ülfataz	DS	5q12	OR
MPS VII	Sly	beta- D-glükuronidaz	DS,HS KS	7q22	OR
MPS IX	Natowicz	hiyalürinidaz	KS		

Tablo 10. MPS'larda tutulum bulguları

Hastalık	*Göz tutulumu*	*İskelet sorunları*	*SSS tutulumu*	*PMR/Davranış sorunları*	*Kalp sorunları*	*Solunum sorunları*
Hurler	++	+++	+	+++	+++	+++
Scheie		++	+	+	++	++
Hurler-Scheie	++	++	+	++	++	++
Hunter	++	+	++	++	++	++
Sanfilippo A-D	++	+	+++	+++	+	+
Morquio	+	+++	++		+	+
Maroteaux Lamy	++	+++	+		++	++
Sly	+	++	++	++	++	++
Natowicz	bilinmiyor	+				

Etkilenen hidrolazın tipine bağlı olarak, heparan sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat veya kondroitin sülfat gibi glikozaminoglikanların (GAG) yıkımları ya tek tek yada birkaçı birlikte olarak aksayabilir. Heparan sülfat depolanması ile oluşan

formlarında merkezi sinir sistemi tutulumu ve ilerleyici zihinsel özür; dermatan sülfat depolanması ile giden formlarında organ ve kemiklerde değişiklikler; keratan sülfat depolanması sonucunda oluşan formlarında özellikle kemiklerde patolojik bulgular gözlenir.[42]

MPS'lerde radyolojik olarak "dizostozis multipleks" adı verilen değişiklikler gözlenir. Kraniyum genişlemiş ve uzamış (dolikosefali), kalvaryum kalınlaşmıştır. Sella J veya bot şeklini alabilir. Alt torasik ve üst lombar bölge vertebralarının korpuslarında ön ve üst yüzeylerde hipoplazi, ön arka yüzeylerde gagalaşma gözlenir. Hastalarda dorsal kifoz veya gibbus deformitesi gelişebilir. Kaburgalar omurgaya bağlandıkIarı yer dışında kalınlaşmış ve kürek şeklinde bir görünüm almıştır. Metakarplarda proksimal çentiklenme ve distal genişleme sonucunda biberon görüntüsü ortaya çıkmıştır. Humerus ve ulna alt uç açısındaki bozulmaya bağlı Madelung deformitesi gözlenir. Pelviste iliyak kemik yelken şeklini almıştır, asetabulumda silinme ve ilerleyici koksa valga oluşur. Uzun kemikler kısalmış ve kalınlaşmış, kemikler içindeki medüller boşluklar genişlemiş olabilir. Diş gelişiminde hipoplazi gözlenebilir. Keratan sülfat ve kondroitin-6-sülfat depolanması ile belirlenen Morquio sendromunda grafilerde farklı bir örüntü olarak spondiloepifizyal displazilerdekine benzeyen bir platispondili gözlenir.



Şekil 3. MPS hastalarında görülen radyografi bulguları 1



Şekil 4. MPS hastalarında görülen radyografi bulguları 2



Şekil 5. MPS hastalarında görülen radyografi bulguları 3

Mukopolisakkaridozların değişik tiplerinin belirlenmesinde hastalığın çıkış yaşı, ağırlık derecesi, klinik ve radyolojik bulguların tipi yol gösterici olur. Bazı vakalarda idrarda MPS belirlemeleri tanıda yardımcı olabilir (Tablo 9). Tanı enzimatik testlerle kesinleştirilir. Hastalıkların çoğunda lizozomal hidroIazın aktivitesindeki eksiklik serumda veya lökositlerde gösterilebilir. Enzimatik tanısı bu şekilde sağlanamayan hastalıklarda deri fibroblast kültürlerinden enzimatik tanı yapılabilir.[43]

2.9.1.1. Hurler sendromu (Mukopolisakkaridoz I-H)

Hurler sendromu alfa-L-iduronidaz aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak oluşur. Heparan sülfat, dermatan sülfat birikimi ile karakterizedir. Otozomal resesif geçişli Hurler sendromunun sıklığı 1: 100 000'dir. En ağır klinik tablo gösteren MPS'dir.[44]

Hurler sendromu olan çocuklar doğumda normalken, yaşamlarının 6-12. aylarında yüz hatlarında kabalaşma başlar. Hepatosplenomegali, korneal bulanıklık, diş etlerinde hiperplazi gelişir. Dişlerin çıkmasında gecikme ve sağırlık oluşabilir. Solunum yollarında depolanma sonucunda, nazal ve faringeal bölgelerde yumuşak dokular kalınlaşır ve tıkanmalara neden olur. Çocukta sürekli bir burun akıntısı, gürültülü nefes alma, uykuda apne atakları ve korpulmonale gelişebilir. Genellikle 2-5 yaş arasında kalp kapaklarının kalınlaşması, koroner arterlerde psödoateromatöz lezyonlar,

kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetersizliği şeklinde seyreden kardiyak tutulum oluşur. Göbek ve kasık fıtıkları için cerrahi girişim gerekebilir.

Hastalarda 2-3 yaşlarından sonra büyüme yavaşlar. Kemik gelişimi gecikir. Yaşamın ilk yıllarında gelişen gibbus deformitesi ve dorsolomber kifoz ilerleyici olabilir. Kafa genişler ve alın bölgesi ile suturalar öne çıkarak dolikosefali, meninkslerin kalınlaşmasına bağlı hidrosefali, göğüs kafesinin esnekliğinde azalma gelişir. Radyolojik olarak dizastozis multipleks gözlenir. Eklemlerde sertleşme, karpal tünel sendromu, pençe eli olur. Yaşamın ilk yılından sonra psikomotor gelişim duraklar ve giderek geriler. Eklemlerdeki sertlik ve kemik tutulumları fiziksel aktiviteyi sınırlar. Fizik tedavi önerilebilirse de odontoid çıkıntıda var olabilen hipoplazi nedeniyle boynun fleksiyon ve ekstansiyonu sakıncalı olabilir. Birçok hasta tekerlekli sandalyeye bağımlı olur ve 15 yaşından önce kaybedilir. Kardiyopulmoner tutulum nedeniyle daha erken yaşlarda da ölüm gözlenebilir.[45]

Hurler sendromunun tanısı lökositlerde ve deri fibroblast kültürlerinde alfa-L-iduronidaz aktivitesindeki düşüklüğün gösterilmesi ile kesinleşir. Alfa-L-iduronidaz lokusunda 46'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır.[46] Ailede kesin tanısı konmuş olan bir hastanın genetik mutasyonunun belirlenmesini takiben taşıyıcı tanısı yapılabilmektedir. Hastalığın prenatal tanısı, koriyon villüs veya amniyon hücre kültürü örneklerinden yapılmaktadır.[47]

2.9.1.2. Scheie sendromu (Mukopolisakkaridoz I-S)

Scheie sendromu, alfa-L-iduronidaz aktivitesindeki eksikliğe bağlı gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. Dermatan sülfat depolanması belirgindir. Mükopolisakkaridozlar içinde en hafif klinik formlardan biridir. Hastalarda zihinsel gelişim ve boy genellikle normaldir. Klinik bulgular 5 yaşından sonra yüz hatlarında hafif kabalaşma, kornealarda bulanıklaşma, el ve ayak eklemlerinde hareket kısıtlılığı ile başlar. Aort kapağı ile ilgili sorunlar sıktır. Karpal tünel sendromu, retina dejenerasyonu, glokom ve sağırlık oluşabilir. Hastaların yaşam süreleri normal veya normale yakındır. Enzim tedavisi vardır.

2.9.1.3. Hurler-Scheie sendromu (Mukopolisakkaridoz I- H/I -S)

Hurler-Scheie sendromu, alfa-L-iduronidaz eksikliği sonucunda oluşan nadir bir hastalıktır. Klinik bulgular Hurler ve Scheie sendromlarının benzeridir. Klinik bulgular 2 yaş civarında başlar. Hastalar 30'lu yaşlara ulaşabilirler. Moleküler genetik çalışmalar hastalığın klinik bulgularına ışık tutmuştur. Bazı hastaların Hurler sendromu mutasyonunu taşıyan bir genle birlikte, rezidüel enzim aktivitesi gösteren bir diğer geni taşıdıkları gösterilmiştir.[48] Enzim tedavisi mevcuttur.

2.9.1.4. Hunter sendromu (Mukopolisakkaridoz II)

İduronat sulfataz eksikliği sonucunda dermatan sülfat ve heparan sülfat depolanması ile karakterize X'e bağlı geçişli bir hastalıktır.[49] Hastalığın ağır, intermediate ve hafif tipleri bilinmektedir. Ağır formunda klinik bulgular Hurler sendromuna benzer ancak hastalığın gelişimi daha yavaştır. Komeada bulanıklık yoktur. Hastaların alt sırt bölgesinde, ön kol ve kalçaların dış yüzlerinde, fildişi renginde, makül, papül tipi deri lezyonları bildirilmiştir. Yaşam beklentisi 20-30 yıldır. Hastalığın hafif tipi klinikte Scheie sendromu ile karıştırılabilir ve genellikle zeka normaldir.[50] Tanı, idüronat sülfataz aktivitesinde eksikliğin (serumda, lökositlerde, deri fibroblast kültürlerinde) gösterilmesi ile konur. Taşıyıcıların belirlenmesi ancak moleküler genetik yöntemlerle mümkündür. Koriyon villuslar veya amniyon hücre kültürleri kullanılarak prenatal tanı yapılabilmektedir.[51,52] Enzim tedavisi vardır.

2.9.1.5. Sanfilippo sendromu (Mukopolisakkaridoz III)

Hastalığın önde gelen klinik bulgusu MSS tutulumuna bağlı ilerleyici psikomotor geriliktir. Nörolojik sorunlar sıklıkla 2-4 yaşlarında belirir. Hastalığın erken dönemlerinde yüz hatlarında hafif kabalaşma gözlenebilir. İleri devrelerde Hurler sendromuna benzer eklem sertliği, hepatosplenomegali, fıtıklar ve daha hafif radyolojik bulgular oluşur. Hastalarda genellikle komeada bulanıklık, boy kısalığı, kalp tutulumu görülmez. Yaşam beklentisi 10-20 yıldır.

Hastalığın tipini belirleyen enzim eksiklikleri lökositlerde ve deri fibroblast kültürlerinde gösterilebilir. Moleküler genetik yöntemlerle mutasyonu belirlenmiş ailelerde taşıyıcılar saptanabilir. Prenatal tanı mümkündür. Şaparon tedavisi vardır.

2.9.1.6. Morquio sendromu (Mukopolisakkaridoz IV)

Keratan sülfat ve kondroidin-6-sülfat depolanması ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığın iki formu vardır. Tip A N-asetilgalaktozamin-6-sülfat sülfataz (galaktoz-6-sülfataz) ve tip B betagalaktosidaz eksiklikleri sonucunda oluşur. Keratan sülfat atılımı tip B için özgül bir bulgudur. Hastalığın her iki tipinde de klinik bulgular benzerlik gösterir. Majör klinik bulgu iskelet tutulumudur. Psikomotor gerilik görülmez. Boy kısalığı ve eklem gevşekliği gibi bulgular yaklaşık bir yaş civarında belirir. Gövde ve boyunda kısalık, kaburgalarda genişleme, pektus karinatus, genu valgum ve eklemlerde genişleme diğer klinik bulgulardır. Korneada bulanıklık, hepatosplenomegali bulunabilir. Morquio A'da görülen diş minesi hipoplazisi, Morquio B'de görülmez. Sensorinöral veya karışık tipte ilerleyici işitme kaybı nedeniyle yardımcı işitme cihazı gerekebilir. Kalp ve solunum sorunları iskelet tutulumuna sekonder olarak gelişir. Odontoid çıkıntının hipoplazisi nedeniyle akut veya kronik servikal miyopati ve atlantoaksiyal sublüksasyon gelişebilir[53]

Morquio A ve B için hafif ve ağır tipleri bildirilmiştir. Hastalığın ağır tiplerinde büyüme 6-7 yaşlarından sonra çok yavaşlar ve bu hastalar 30-40 yaşlarında kalp ve solunum sorunlarıyla kaybedilirler. Hafif tip Morquio hastalarında yaşam süresi normaldir. Hastalığın her iki formunda da enzim eksikliği deri fibroblast kültürlerinde gösterilebilir. Erişkinlerde enzim tedavisi vardır.

2.9.1.7. Maroteaux-Lamy sendromu (Mukopolisakkaridoz VI)

Arilsülfataz B (N -asetilgalaktozamin-4-sülfataz) eksikliği sonucunda gelişen ve dermatan sülfat depolanması ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığın klinik bulgularının ağırlığı ve başlangıç yaşına göre hafif, intermedier ve ağır olarak tanımlanan üç formu vardır. Hastalığın ağır formunda bulgular Hurler sendromuna benzerse de psikomotor gerilik yoktur. Hastalar 30-40 yaşlarına kadar yaşayabilirler. Hidrosefali ve kafaiçi basınç artışı görülebilir. Mitral ve aortik kapak tutulumu gelişebilir. Hastalığın hafif formu, hastaların kısa boylu olmaları dışında Scheie sendromu ile benzeşir. Arilsülfataz B eksiliği lökositlerde ve deri fibroblast kültürlerinde gösterilebilir. Taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanı için yöntemler geliştirilmiştir. Enzim tedavisi vardır.

2.9.1.8. Beta-glükuronidaz eksikliği (Mukopolisakkaridoz VII)

Sly sendromu olarak bilinen beta-glükuronidaz eksikliğinde heparan sülfat, dermatan sülfat, kondroitin 4-sülfat ve kondroitin-6-sülfat depolanır. Hastalık otozomal resesif geçişlidir. Klinik bulgular Hurler sendromuna benzer. Bazı vakalarda tablo daha hafiftir ve mental gerilik görülmeyebilir. Hastalığın yenidoğan döneminde hidrops fötalis tablosu ile de ortaya çıkabildiği bilinmektedir.[54] Enzim eksikliği lökositlerde veya deri fibroblast kültürlerinde gösterilebilir.

2.9.2. Mukolipidozlar

Mukolipidozlar; glikosfingolipidler, gangliosidler ve sfingomyelin gibi lipid türlerinin lizozomlarda birikmesi sonucunda oluşurlar.

2.9.2.1. Fabry hastalığı

Fabry hastalığı X'e bağlı olarak kalıtılan ve alfa-galaktosidaz enzim eksikliği sonucunda oluşan bir lizozomal depo hastalığıdır. İlk klinik bulgu genellikle 10 yaşında başlayan akroparestezidir.[55] Ekstremitelerde veya karında dakikalardan günlere kadar uzayabilen ağrılı krizler gözlenebilir. Epizotlara genellikle hafif ateş ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı eşlik ettiğinden hastalık akut batın bulgusu veren diğer hastalıklarla karışabilir. Pervane şeklinde katarakt ve buna eşlik eden kornea distrofisi hastalık için karakteristiktir. Vücutta düz veya deriden hafifçe yüksek, koyu kırmızıdan mavi siyaha değişebilen renkte, göbek ile dizler arası bölgede yerleşen papüller tarzda yaygın anjiyokeratomlar görülür. Bu lezyonlar konjunktiva veya mukozalarda da oluşabilir.[56] Terleme az veya kaybolmuş olabilir. Hastalarda ileri yaşlarda yorgunluk, güçsüzlük ve görme bozukluğu yakınmaları olur. Kalp tutulumu sonucunda miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati ve ileti kusurları gelişebilir. Santral sinir sisteminde damarların tutulumu anevrizma, damar tıkanmaları ve kanamalara neden olabilir.[57,58] Hastalar sıklıkla hipertansiftir. Proteinüri ile başlayan böbrek fonksiyon bozukluğu 30-40 yaşlarında böbrek yetersizliği ile sonuçlanır.[59,60,61,62]

Tanı, lökositler veya deri fibroblast kültürlerinde alfa galaktosidaz eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Moleküler genetik yöntemler kullanılarak taşıyıcılar belirlenebilir. Enzimatik analiz veya moleküler genetik yöntemlerle prenatal tanı mümkündür.

Akroparestezi ve ağrı krizlerinde düşük doz difenilhidantoin veya karbamazepin etkili olabilir.[63,64] Enzim tedavisi bulunmaktadır.

2.9.2.2. Gaucher hastalığı

Gaucher hastalığı, beta-glükoserebrosidaz (betaglukosidaz) aktivitesindeki eksikliğe bağlı gelişen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastalığın üç farklı klinik tipi vardır.

1-Gaucher tip 1:

En sık olarak Doğu Avrupa kökenli Yahudi toplumlarında görülür.[65] Hafif klinik seyirli hastalarda yaşamın herhangi bir döneminde yalnız splenomegali saptanabilir. Ağır vakalarda hastalık çocukluk döneminde masif splenomegali ve pansitopeni ile ortaya çıkar. Tabloya hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bozulma da eşlik edebilir. Nadiren siroz ve karaciğer yetersizliği tablosu gelişir. Kemik iliği ve retiküloendoteliyal sistemin diğer dokularında Gaucher hücresi olarak adlandırılan iri ve lipid yüklü, koyu boyanan anormal çekirdekli, füziform histiositler bulunur. Grafilerde femur alt ucunda Erlenmeyer deformitesi olarak adlandırılan korteks genişlemesi, diğer kemiklerde değişik büyüklüklerde kistik erozyonlar saptanabilir. Kemiklerde ağrı krizleri, psödoosteomiyelit ve femur veya humerus başlarında nekrozlar görülebilir.[66] Kemik tutulumu nedeniyle serum asit fosfataz değerleri yükselmiştir. Tip 1 Gaucher hastalığı yavaş seyir gösterir. Merkezi sinir sisteminde primer nörolojik tutulum yoktur. Çocukluk çağında bulgu veren birçok hasta erişkin olarak sağlıklı bir yaşam sürdürebilir. İntravenöz enzim replasman tedavisi semptomlarda belirgin düzelme sağlar. Hematolojik parametreler, iskelet bulguları düzelir ve karaciğer ve dalak boyutları küçülür.[67] Kemik iliği transplantasyonu da önerilen bir diğer tedavi yöntemi olmakla birlikte, enzim replasman tedavisinden daha risklidir. Gen tedavisi çalışmaları sürmektedir.

2-Gaucher tip 2:

Hastalığın akut nöropatik formu olan tip 2, erken süt çocukluğunda ortaya çıkar. Hızla gelişen bulgularına hepatosplenomegali eşlik eder. Trismus, strabismus, kafanın geri atılması tipik bulgulardır. Spastisite, hiperrefleksi, konvülziyonlar görülebilir.

Beslenme ve solunum problemleri sıktır. Tablo genellikle iki yaş civarında ölümle sonlanır. Semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanır.[68]

3-Gaucher tip 3:

Subakut nöropatik formdur. Diğer iki tipin özelliklerini birlikte gösterir. En sık olarak Kuzey İsveç'te yaşayan toplumlarda rastlanır. Çocukluk çağında nörolojik ilerleyici semptomlardan önce hepatosplenomegali belirir. Kişilik değişiklikleri, okülomotor apraksi, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, konvülziyonlar ve gelişmede gerileme görülür. Bazı hastalar erişkin yaşa kadar yaşarlar. Enzim replasman tedavisinin organomegali ve hematolojik durumu düzelttiği ve bazı hastalarda MSS ile ilgili bulguların da ilerlemesini durdurduğu bildirilmiştir.[69]

Gaucher tip 3'ün üç alt grubu bulunmaktadır. Gaucher hastalığı Tip 3A 'nın myoklonus, demans ile karakterize olduğunu ve Tip 3B'nin erken dönemde ortaya çıkan izole horizantal bakış paralizisi, agresif sistemik hastalık ve ilerleyici iskelet deformiteleri ile karakterize olduğunu bildirmiştir. Tip 3C ise kardiak valvüler kalsifikasyonlar, katarakt ve hidrosefali ile karakterizedir

Gaucher hastalığının her üç tipinin de tanısı, lökositlerde veya deri fibroblast kültürlerinde enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konur. Çocukluk yaşında hastalarda, hastalığın tipinin belirlenmesi için moleküler genetik çalışmalardan yararlanılır. Taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanı mümkündür.

2.9.2.3. Niemann-Pick hastalığı

Niemann-Pick hastalığı; retiküloendoteliyal sistemde, iç organlarda ve beyinde, sfingomiyelin ve serbest kolesterol ve glikosfingolipidlerin depolandığı bir grup hastalığa verilen addır. Hastalığın 6 tipi tanımlanmıştır. Tümü otozomal resesif geçişlidir. Tip A ve B sfingomiyelinaz eksikliğine bağlı gelişir. Sfingomiyelinaz gen lokusunda meydana gelen mutasyonların yol açtığı bu tiplerden tip B'de enzimin rezidüel aktivitesi kısmen korunmuştur. Bu nedenle tip B'de klinik bulgular daha hafif ve merkez sinir sistemi tutulumu azdır. Tip C'de kolesterolün hücre içinde taşınması ve esterleşmesi aksamıştır. Böylece sfingomiyelinaz aktivitesinde sekonder eksiklik ortaya çıkar. Kemik iliği, beyin ve iç organlarda lipid yüklü köpük hücreler belirir. Romanovski boyası ile mavi histiyositler gösterilir. Tip C için şaparan tedavisi vardır.

Hastalığın en yaygın tipi olan tip A, en sık Doğu Avrupa kökenli Yahudi toplumlarında görülür. Doğumdan sonra 6. aya kadar olan dönemde hepatosplenomegali ile başlayan hastalıkta, hızla merkez sinir sistemi tutulumu gelişir. Hastaların yaklaşık yarısında makülada kiraz kırmızısı leke belirlenir. Gelişme geriliği, konvülziyonlar ve solunum sorunları sıktır. Hasta çocuklar sıklıkla 2-3 yaşlarında kaybedilir.[70]

Hastalığın A ve B tiplerinde sfingomiyelinaz eksikliği lökositler ve deri fibroblast kültürlerinde gösterilebilir. Taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanı yöntemleri geliştirilmiştir.

Niemann-Pick hastalığının tip C grubunda bulgular değişkendir. Hastalık sıklıkla çocukluk döneminde hepatosplenomegali, yavaş ilerleyen MSS tutulumu ile ortaya çıkar. Davranış değişiklikleri, psikomotor gerilik, kazanılan becerilerin kaybı, koordinasyon bozukluğu ve ataksi gelişebilir. Hiperrefleksi, spastisite, dizartri, distoni, konvülziyonlar ve katapleksi olabilir. Bu hastalarda vertikal süpranüklear oftalmopleji sık görülür. Bazı hastalar 20 yaşlanna kadar yaşayabilir. Tip C tanısı için kolesterol taşınmasındaki ve esterleştirilmesindeki bozukluk deri fibroblast kültürlerinde gösterilebilir.[71]

2.9.3. Lizozomal membran transport bozuklukları

2.9.3.1. Sistinozis

Sistinozis lizozomal sistin birikimi sonucunda oluşan, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastaların çoğunda yaşamın 3-18. aylarında renal Fanconi Sendromu ile başlayan infantil nefropatik tip görülür. Büyümede gecikme ve hipotiroidi sıktır. Hastalarda melanin üretimindeki aksamaya bağlı olarak deri ve saçlar açık renklidir. Komeada sistin birikimi sonucunda fotofobi gelişir. Böbrek interstisyumunun, kemik iliğinin, lenf nodüllerinin ve konjunktivanın elektron mikroskopik incelenmesinde sistin kristalleri görülür. Tedavisiz hastalarda 10 yaş civarında böbrek yetersizliği gelişir. Hastalığın daha hafif seyirli 10-20 yaşlarında ortaya çıkan ara tipi ve böbrek tutulumu göstermeyen erişkin tipi bilinmektedir.

Tanı lökositlerde ve deri fibroblast kültürlerinde artmış serbest sistin düzeylerinin saptanması ile kesinleşir. Taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanı mümkündür.

Tedavide oral yoldan ve göze lokal olarak uygulanan sisteamin (beta-merkaptoetilamin) kullanılır. Bu ilaç, lizozom içinde biriken sistinle bir disülfit oluşturup sistini tüketerek, diğer bir transport sistemi ile lizozom dışına taşınmasını sağlar. Sisteamin tedavisine yaşamın ilk yılında başlanırsa, hastalarda büyüme geriliği düzelir ve böbrek fonksiyonları korunur. Lokal uygulama ile korneadaki kristaller erir. Böbrek tübülüs disfonksiyonu için semptomatik tedavi, tiroid hormonu veya diğer hormonlar eksikse replasman tedavisi uygulanır. Böbrek yetersizliği gelişmiş ise diyaliz veya transplantasyon gerekebilir. Transplantasyon sonrasında donör böbreğinde sistin birikimi olmaz. Ancak diğer dokularda sistin birikimi devam ettiğinden hastalarda görme kaybı, korneal erozyon, diabetes mellitus, pankreas yetersizliği, hipogonadizm ve progresif nöropati gelişebilir.

2.10.Organik asidemiler

2.10.1. Dallanmış zincirli aminoasit metabolizması bozukluklarına bağlı organik asidemiler

Dallanmış zincirli aminoasitler grubunda, protein sentezi ve büyüme için gerekli esansiyel aminoasitler olan lösin, izolösin ve valin bulunur. Bu aminoasitler yağ asidi ve kolesterol sentezinde, glukoneogenez ve enerji üretiminde önemli rolü olan bileşiklere metabolize olurlar. Dallanmış aminoasitlerle ilgili bozuklukların büyük kısmı organik asit birikimine neden olarak metabolik asidoz oluşturur. N-asetilglutamat sentetaz inhibisyonu sonucu sekonder üre döngüsü baskılanarak hiperamonyemi de gelişebilir. Kemik iliği depresyonu sonucu nötropeni, trombositopeni ve pansitopeniye sık rastlanır. Yenidoğan ve erken süt çocukluğunda hastalık tablosu ölümcül olabilir. Daha hafif şekiller daha büyük çocuklarda psikomotor gerilik, konvülziyon, letarji veya kusma atakları şeklinde ortaya çıkar. Araya giren enfeksiyonlar akut metabolik dekompansasyona yol açarak klinik tabloyu ağırlaştırabilir.

Dallanmış zincirli amino asitlerin katabolizmasında görev alan enzimlerin doğumsal bozuklukları dallanmış zincirli organik asidemi ve asidüriye neden olur. Bu tür organik asidemiler içinde en sık rastlananları akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (Maple syrup urine disease, MSUD), izovalerik asidüri, 3-metilkrotonilglisinüri, propiyonik asidüri, biotinidaz eksikliği ve metilmalonik asidüridir. Lösin ve valin katabolizması

bozuklukları olan 3-metilglutakonik asidüri ve 3-hidroksiizobütirik asidüri daha nadirdir.[72]

Dallanmış zincirli üç aminoasit lösin, izolösin ve valin başlangıçta ortak yoldan metabolize olur. Bu aminoasitler oksidatif dekarboksilasyonu izleyerek transamine olurlar. Lösin asetoasetat ve asetilkoenzim A'ya metabolize olarak Krebs Döngüsüne girer. Bu biyokimyasal yolun her adımında enzimatik eksiklik bilinmektedir. Buna karşın izolösin ve valin metabolizmasının ancak birkaç bozukluğu bilinmektedir. Bu aminoasitlerin ortak metabolik yolunda transaminasyon geri dönüşümlüdür, aminoasitleri 2-oksoasit bileşiklerine çevirir. Dallanmış-zincirli 2-oksoasitlerin her üçü de ilgili asil-KoA türevine dekarboksile olur.[73] Mitokondride bulunan dallanmış-zincirli 2-oksoasit dehidrogenaz kompleksi her üç reaksiyonu katalize eder. Tiyamin piroosfat bu reaksiyonda koenzim olarak gereklidir. Bu enzim kompleksinin Eı alfa ve beta subünitelerinden oluşan dekarboksilaz, E_2 komponenti olan dihidrolipoil asiltransferaz ve E3 komponenti olan dihidrolipoamid dehidrogenaz olmak üzere üç katalitik bileşiği vardır. MSUD hastalarında Eı ve E_2 genlerini etkileyen mutasyonlar sonucu üç katalitik bileşikten oluşan bu enzim kompleksinin tümünün aktivitesinde eksiklik vardır. E3 eksikliği ise konjenital laktik asidoz, dallanmış zincirli 2-oksoasidüri ve 2-oksoglutarik asidüriden oluşan bir sendroma neden olmaktadır.

Dallanmış zincirli amino asitlere ilişkin metabolik bozukluklarda klinik ve biyokimyasal bulgular benzerdir. Klinikte bu hastalıklar genellikle;

1) yenidoğanda ağır bir metabolik bozukluk tablosu

2) daha geç başlayan kronik intermitant bir tablo

3) hipotoni, kilo alamama, gelişme geriliği ile seyreden kronik progresif bir tablo olarak, üç ayrı şekilde ortaya çıkar.

Yenidoğan tarama programları ve kardeşlerin sistemik taranması ile çok sayıda semptomsuz olgu saptanmıştır.

2.10.1.1.Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (Maple Syrup Urine Disease, MSUD)

MSUD'de katabolik yoldaki bozukluk sonucu plazma, idrar, serebrospinal sıvıda dallanmış zincirli 2-oksoasitler ve geri dönüşümlü transaminasyon sonucu dallanmış zincirli aminoasitler artar.[74] Oksoasitlerin indirgenmesiyle, özellikle 2-

hidroksiizovalerik asit olmak üzere az miktarda 2-hidroksiasitler oluşur. Dallanmış zincirli metabolitler içinde en toksik olanı lösin 2-oksoizokaproik asittir.

MSUD 1:200000 doğumda görülmektedir. ABD'de bazı etnik gruplar arasında daha yaygındır (1:176).[75] MSUD, dallanmış zincirli aminoasit alfa-ketoasit dehidrogenaz aktivitesinde eksiklik sonucu gelişir. Bu hastalarda lösin, izolösin ve valin ile bunların alfa-ketoasitleri artar. Hastalık ismini 2-okso-3-metilvalerik asite özgü ve idrar, ter, serümen, hasta giysileri ve hatta hasta odasında fark edilebilen akçaağaç veya yanık şekere benzeyen kokudan almaktadır.

MSUD'nin beş klinik tablosu bilinmektedir. Hastalığın tüm fenotipleri otozomal resesif geçişlidir. Enzim aktivitesi lökosit ve fibroblast kültüründe tayin edilir. Enzim kompleksinin üç majör bileşiğini kodlayan genler farklı kromozomlardadır. Eı alfa geni 19. kromozomun uzun kolunda, Eı beta 6. kromozomun kısa kolunda, E_2 1. kromozomun kısa kolunda, E3 ise 7. kromozomun uzun kolundadır. 20'den fazla mutasyon belirlenmiştir. Farklı genotipler aynı fenotipi oluşturabilmektedir. Klasik MSUD'li farklı ailelerin hastalarında Eı alfa, Eı beta, E2 mutasyonları gösterilmiştir. Hastaların çoğu farklı mutant allel gösteren "compound" heterozigottur. Prenatal tanı enzimatik tayin ya da moleküler düzeyde mümkündür.[76]

1-Klasik MSUD:

En sık görülen ve en ağır klinik bulguları gösteren tiptir. Yaşamın ilk iki haftasında beslenme güçlüğü, irritabilite, letarji, kaslarda ağır opistotonusa neden olabilen rijidite, hipertoni bulgularının zaman zaman ağır hipotoni ataklarına dönüşmesi, anormal hareketler ve konvülziyon ile kendini gösterir. Serebral ödem ve koma gelişir.[77,78] Bu bulguların yanı sıra hastalığın neden olduğu özel koku da fark edilirse MSUD olasılığı yüksektir. Ağır bir ketozis ve sıklıkla hiperamonemi ve hipoglisemi vardır. Plazma lösin, izolösin, valin düzeyleri artmış, alanin düzeyi azalmıştır. Lösin artışı en belirgindir, ayrıca plazmada normalde bulunmayan alloizolösin saptanması tipik özelliğidir. İdrarda her üç dallanmış zincirli amino asit ve bunların ketoasitleri saptanır. Bu ketoasitler kalitatif olarak ve idrara birkaç damla 2-4 dinitrofenilhidrazin (0.1 NHCl'de % 0.1) solüsyonu ilave etmekle sarı bir presipitat oluşmasıyla (alfa keto asit) belirlenebilir.

Tedavide dallanmış zincirli aminoasitler ve metabolitleri vücut sıvılarından hızla

uzaklaştırılmalıdır. Bu maddelerin renal klirensi düşük olduğundan hidrasyon yeterli olmamaktadır. Hastalığın kontrol altına alınması için yüksek miktarda enerji verilerek katabolizmanın baskılanması esastır. Uygulanan solüsyonlar dallanmış zincirli aminoasit içermemelidir. Ağır atakta santral yolla yüksek konsantrasyonda glukoz ile birlikte insülin verilerek katabolizma kontrol altına alınmaya çalışılır. Ketozis düzelmezse diyalizle organizma arındırılır. Akut atak sonrası tiamin en az üç hafta 10 mg/kg/gün uygulanır.[79]

İdame tedavide dallanmış zincirli aminoasit içermeyen özgül tıbbi besinler verilir. Lösin gereksiniminin karşılanması için sınırlı miktarda doğal protein sunulur. Plazmada dallanmış zincirli aminoasitleri önerilen düzeylerde tutabilmek için kantitatif aminoasit düzeyi sık aralarla izlenerek gereğinde diyete valin ve izolösin eklenir. Plazma izolösin düşüklüğü akrodermatitis enteropatika'ya benzeyen klinik durum oluşturmakta, bu durum diyete izolösin eklenmesi ile hızla düzelmektedir. Yaşam boyu diyet şarttır.

Tedavi edilmediğinde klasik MSUD'li hastalar birkaç hafta içinde kaybedilir. Agresif tedaviye karşın yenidoğan döneminde ya da sonra araya giren hastalıklar da ağır metabolik düzensizliğe yol açarak ölüme götürebilir. Bu çocuklarda mental ve nörolojik sekeller sıktır.

2-İntermitant MSUD:

Sağlıklı görünen bir çocukta herhangi bir yaşta araya giren hastalıkların başlattığı ketoasidoz atağı ile ortaya çıkar. Kusma, özel koku, ataksi, letarji ve koma gelişir. Biyokimyasal bulgular ve akut atağın tedavisi klasik tipte olduğu gibidir. Akut atak düzeldikten sonra bu çocuklar genellikle normal diyeti tolere edebilir, ancak diyette dallanmış zincirli aminoasitlerin sınırlandırılması daha uygundur. Bu hastalarda dehidrogenaz enzim aktivitesi normalin % 5-20'si kadardır.[80]

3-Hafif (intermediyer) MSUD :

Bu çocuklar yenidoğan döneminden sonra sinsi seyirli ve santral sinir sistemine sınırlı bir hastalık tablosu gösterirler. Bebek yaklaşık beş aylık olduktan sonra hafif ve orta derece psikomotor gerilik, bazı hastalarda konvülziyon dikkati çeker Araya giren hastalıklar sırasında klasik MSUD tablosu oluşması ile tanınır. Ataklar sırasında

metabolitler atılır. Dehidrogenaz aktivitesi normalin %15-25'i kadardır. Tiamine yanıtlı grubun bulgularına benzediğinden tiamin tedavisi denenmelidir. Klasik tedavide olduğu gibi diyet uygulanır.

4-Tiamine yanıtlı MSUD:

İntermitant ve hafif MSUD tanısı konulmuş çocukların bazılarında 3 hafta süreyle yüksek doz tiamin tedavisiyle (200 mg/gün) klinik ve biyokimyasal bulgularda belirgin düzelme görülür. Bu çocuklarda idame tedavisinde tiamin desteği yanında diyet tedavisi de uygulanmalıdır. Bu hastalarda enzimatik aktivite normalin % 30-40'ı kadardır.[80]

2.10.2. Lösin metabolizması bozuklukları

2.10.2.1. İzovalerik asidüri

Lösinin oksidatif dekarboksilasyonuyla üretilen izovaleril-KoA, özgün bir mitokondriyal flavin adenin dinükleotid olan elektron-transfer flavoprotein'e bağımlı izovaleril KoA dehidrogenaz ile 3-metilkrotonil-KoA'a dönüşür. Bu dehidrogenaz aktivitesinde apoenzim mutasyonu sonucu izovalerik asidemi, FAD-ETF sisteminin disfonksiyonu sonucu ise glutarik asidüri tip II oluşur. Enzimin geni 15. kromozomun uzun kolunda lokalizedir.[81]

İzovalerik asidürinin ağır şekli, yaşamın ilk iki haftasında beslenme güçlüğü, kusma, letarji, konvülziyon ve hipotermi ile başlar. Kusma pilor stenozunu düşündürebilir. Tedavi edilmediğinde koma gelişir. Metabolik asidoz belirgindir. Sekonder hiperamonemiye rastlanır. Kemik iliği depresyonu gelişebilir. Olguların yaklaşık yarısı yenidoğan dönemini atlatamaz. Bazı olgularda (kronik intermitant tip) belirtiler daha geç, süt çocukluğunun daha ileri döneminde akut ketoasidoz, kusma, letarji ile ortaya çıkar ve koma gelişir. Protein alımında artış, araya giren hastalıklarla kalori alımında azalma gibi nedenler yeni ataklar oluşturur. Ataklarda, izovalerik asit artışı karakteristik "terli ayak" kokusu oluşturur.

İzovalerik asidüri'de, izovaleril KoA dehidrogenaz eksikliği sonucu izovaleril-KoA ve ürünleri birikir. İdrarda özellikle izovalerilglisinin, ayrıca 3-hidroksiizovalerik asit, 4-hidroksiizovalerik asit artışının gösterilmesi tanı koydurur. İzovaleril KoA glisinle olduğu gibi karnitin ile de konjüge olduğundan idrarda izovalerilkarnitin de

bulunabilir. Deri fibroblast kültüründe enzimatik tanı yapılabilir. Prenatal tanı için amniyon sıvısında izovalerilglisin tayini ya da amniyon sıvısı kültüründe enzim tayini yapılmaktadır.

Tedavide akut atakta hidrasyon, metabolik asidozun düzeltilmesi, aşırı izovalerik asitin uzaklaştırılması esastır. İzovalerilglisinin renal klirensi yüksektir. Glisin verilerek (250 mg/kg/gün) izovalerilglisin oluşumunun ve karnitin (l00 mg/kg/gün) verilerek izovalerilkarnitin oluşumunun artırılmasına çalışılır. Katabolik duruma engel olmak için enteral ya da iv yeterli enerji sağlanmalıdır. Anlamlı hiperamonemi varsa, buna yönelik tedavi yapılır ve gereğinde diyaliz uygulanır. Hastalar akut ataktan iyileştikten sonra protein kısıtlaması (1-1.5 g/kg/gün), glisin ve karnitin desteği uygulanmalıdır. Erken tanı ve uygun tedavi ile normal gelişim sağlanır.

2.10.3. İzolösin metabolizması bozuklukları

2.10.3.1 2-Metilasetoasetil-KoA (beta-ketotiyolaz) eksikliği

Bu mitokondriyal enzim, 2-metilasetoaseti1 KoA'nın asetil KoA ve propionil KoA'ya dönüşmesini sağlar. Organizmada mevcut dört tiyolazdan biridir. Otozomal resesif geçişli bu durumun tahmin edilenden daha sık olduğu düşünülmektedir. Enzimle ilgili gen ll. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. Enzimin aktivite eksikliğine göre klinik tablo farklıdır ve asemptomatik erişkinden, yaşamın ilk yılında başlayan ağır asidoz atağına kadar değişiklik gösterir. Ağır olgularda bulgular kilo alarnama, tekrarlayan ağır metabolik ketoasidoz tablosu olarak ortaya çıkar. Ataklar arasında çocuk tamamen sağlıklıdır. İdrar organik asit profilinde 2-metil-3-hidroksibütirat artmıştır. İdrarda 2-metilasetoasetat, 2-butanon ve tiglilglisin de saptanır. Klinik tablonun benzerliği ve kanda asetoasetat/salisilat ölçümleri birbiriyle interferans yaptığından salisilat zehirlenmesi ile dikkatli ayırıcı tanı gerekir. Tedavide diyette protein kısıtlanır. Açlık önlenmelidir. Normal psikomotor gelişim mümkündür. Prenatal tanı yapılabilir.

2.10.5 Propiyonik asit metabolizması bozuklukları

Propiyonik asit izolösin, valin, treonin, metiyonin, tek zincirli yağ asitleri ve kolesterol katabolizmasının bir ara metabolitidir. Bağırsak bakterileri tarafından da

sentez edilmektedir. Biyotine bağımlı mitokondriyal bir enzim olan propiyonil KoA karboksilaz ile metilmalonik asite karboksillenir. Bu karboksilasyon geri dönüşümlüdür. Enzimin alfa ve beta olmak üzere iki bileşeni vardır. Biyotin alfa birimine bağlıdır. Alfa biriminin geni 13. kromozomda, beta biriminin geni ise 3. kromozomun uzun kolunda lokalizedir.[82]

2.10.5.1. Propiyonik asidemi

Propiyonil KoA karboksilaz enziminin sentez ya da yapısal bozukluğu sonucu propiyonil KoA birikimiyle oluşur. Otozomal resesif geçişlidir. Yenidoğan döneminde başlayan beslenme güçlüğü, kusma, hipotoni, letarji ile komaya ilerler. Hepatomegali, konvülziyon ve başka nörolojik sorunlar gelişebilir. İlk ataktan sonra araya giren enfeksiyon, kabızlık ya da protein alımı ile benzer epizotlar gelişebilir.[83] Daha hafif şekilleri erişkin yaşa kadar her dönemde ortaya çıkabilir. Epizodik kusma, letarji, tartı alamama, psikomotor gerilik, konvülziyon, distoni, protein intoleransı gibi bulgular, metabolik asidoz ve ketoz atakları, değişik derecede hiperamonemi gelişebilir.[84] Hiperamonemi, organik asidin üre döngüsünde karbamilfosfat sentetazı inhibisyonu sonucudur. Kemik iliği depresyonu oluşabilir, buna bağlı olarak nötropeni, trombositopeni ya da pansitopeni görülür. İdrarda 3-hidroksipropiyonik asit, metilsitrat ve tiglilglisin gibi propiyonil-CoA metabolitleri artmıştır. Metilmalonik asidemide olduğu gibi, propiyonik asidemili hastalarda da hiperglisinemi sıktır (ketotik hiperglisinemi). Glisin düzeyindeki artışın, organik asit birikimi nedeniyle glisini parçalayan "cleavage" enzim kompleksinin inhibisyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır.

Tanı periferik lökositler veya deri fibroblast kültüründe enzim eksikliğinin gösterilmesiyle konur. Prenatal tanı amniyon sıvısında metilsitrat düzeyleri ya da amniyon sıvısı hücre kültüründe enzim tayini ile yapılır.[85]

Akut atağın tedavisinde iv sıvılarla dehidratasyon, hipoglisemi, asidoz düzeltilir. Hiperamonemi veya asidoz düzeltilemiyorsa hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon uygulanır. Doğal protein kesilir. Tanı için örnekler alındıktan sonra kesin tanı konulana kadar biyotin verilir. Karnitin desteği yapılır. Özgün tedavi olarak propiyonil KoA'nın prekürsörleri olan metiyonin, treonin, valin ve izolösin amino asitlerinden yoksun tıbbi besinler verilir. Büyüme için az miktarda gerekli doğal protein desteği yapılır. Gastrointestinal bakterilerin propiyonil KoA oluşturmaması için aralıklı olarak metronidazol kullanılır.

2.10.5.2. Metilmalonik asidemi (MMA)

Metilmalonil-KoA normalde metilmalonil KoA rasemaz ve metilmalonil KoA mutaz etkisiyle süksinil KoA'ya dönüşür. Kobalamin'in (B12) aktif şekli olan adenozilkobalamin, metilmalonil KoA mutaz enziminin kofaktörüdür. Metilmalonil KoA mutazın ya da bunun kofaktörü olan adenozilkobalamin eksikliği metilmalonik asidemiye yol açar. Mutaz aktivitesinde bozukluk metilmalonil KoA birikimine, bu da sekonder olarak propiyonil KoA artışına, bunlar da kanda metilmalonik ve propiyonik asit birikimine ve bu maddelerin idrarla atılımına neden olur. İdrarda propiyonil KoA metabolitleri olan metilsitrat, 3-hidroksi propiyonat, 3-hidroksiizovalerat bulunur. İdrarda aşırı MMA bulunduğunda vitamin B12 eksikliği ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Vejetaryen olan anneler ya da subklinik pernisiyöz anemisi olan anneler tarafından emzirilen bebeklerin idrarlarında da metilmalonik asit saptanabilir.[86]

Metilmalonil KoA mutaz geni 6. kromozomun kısa kolunda lokalizedir, yaklaşık 30 farklı mütasyon tanımlanmıştır. Metilmalonil KoA mutaz eksikliğinin iki şekli bilinmektedir. "MutO" şeklinde hiç enzim aktivitesi yoktur. "Mut-1" şeklinde ise enzimde yapısal bir bozukluk vardır ve rezidüel enzim aktivitesi vardır.[87]

Hastaların çoğunda yaşamın ilk haftasında beslenme güçlüğü, letarji, kusma, hipotoni, solunum güçlüğü görülür ve çocuk hızla komaya girer. Hepatomegali olabilir. Görece hafif olgularda daha ileri yaşlarda tartı alamama, psikomotor gerilik, distoni gibi nörolojik sorunlar görülür.[88,89] Araya giren hastalıklarla ağır metabolik ketoasidoz ve hiperamonemi belirir. Kemik iliği depresyonu sonucu nötropeni, trombositopeni veya pansitopeni gelişir. Bu hastalarda megaloblastik anemi görülmez. Kobalamin ve folik asit düzeyleri normaldir. İdrarda aşırı metilmalonik atılımı ile birlikte propiyonil KoA metabolitleri de artar. Kantitatif aminoasit değerlendirmesinde glisin yüksek bulunabilir. Karnitin esterleri belirgin artar.[90]

Tedavide metabolik asidoz düzeltilir. Doğal protein kaynakları kesilir. Düzelmeyen asidozda ya da hiperamonyemide hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon uygulanır. Karnitin verilir. Hastalığın tipi anlaşılana kadar yüksek doz hidroksikobalamin kas içine verilir. Metilmalonil KoA mutaz eksikliği olan hastalar vitamin B 12 tedavisine yanıtlı değildir. Buna karşın vakaların yaklaşık yarısında metilmalonik asidemi, adenozilkobalamin oluşumu ile ilgilidir ve bu hastalar B12'ye

yanıtlıdır. Enzim eksikliğinde özgül tedavi olarak metiyonin, treonin, valin ve izolösin içermeyen özgül tıbbi besinler uygulanır. Aralıklı olarak metronidazol verilerek bağırsak bakterileriyle metilmalonil KoA prekürsörü olan propiyonil KoA oluşumu önlenmeye çalışılır.

Uzun süreli yaşam ve normal gelişim mümkün olsa da bazen ilk atakta ya da atak sonrası hasta kaybedilir.[91] Yaşayanlarda psikomotor bozukluklar sıktır. İleri yaşta interstisyel nefrit ve kronik böbrek yetersizliği gelişmektedir.[92]

2.10.6 Multipl karboksilaz eksikliği

Biotin, organizmada bulunan dört karboksilaz enziminin (mitokondriyal pirüvat karboksilaz, propiyonil KoA karboksilaz, 3-metilkrotonil KoA karboksilaz ve sitozolik asetil KoA karboksilaz) koenzimi olan, B-kompleks grubundan suda eriyen bir vitamindir. Karboksilaz enzimleri glukoneogenez, yağ asidi sentezi ve aminoasit katabolizması işlevlerinde görev aldıklarından biotinin organizmaya yeterli miktarda sağlanmasının yaşamsal önemi vardır. Biotin diyetle sağlanır, ayrıca gastrointestinal mukozada sentez edilir.

Karboksilazlar, inaktif apoenzim olarak sentez edilirler, aktif şekle dönüşmek için biotin ile bağlanmaları gerekir. Biotin, holokarboksilaz sentetaz (HCS) enzimi aracılığı ile kovalan olarak dört inaktif apokarboksilaza bağlanır ve biyotin-apoenzim kompleksieri olan aktif holokarboksilazlar oluşur. Holokarboksilaz aktivitesi tamamlandığında biotidinaz enzimi etkisiyle biotin serbestleşir ve serbest biotinin bir kısmı yeniden biotin döngüsüne katılır. Biotinidaz diyet kaynaklı biotini de aynı mekanizma ile serbestleştirir.[93]

Biotin döngüsü ile ilgili iki doğumsal bozukluk bilinmektedir. Bunlar holokarboksilaz sentetaz eksikliği ve biotinidaz eksikliğidir. Her iki bozukluk otozomal resesif geçişlidir ve multipl karboksilaz eksikliğine yol açar. Bu hastalıklar, klinik olarak nörolojik bozukluklar ve deri bulgularına eşlik eden metabolik asidoz ile ortaya çıkar. Multipl karboksilaz eksikliği, edinsel biyotin eksikliği sonucu da gelişebilir.

2.10.7. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği

Semptomlar doğumdan sonra birkaç saat ile 6 yaş arasında herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunluğunda hastalık yaşamın ilk günlerinde diğer organik

asidemilere benzeyen beslenme ve soluk almada güçlük, taşipne, kusma, hipotoni, konvülziyon ve letarji gibi akut semptomlarla başlar. Ağır metabolik asidoz, ketoz ve hiperamonemi ilerleyerek komaya ve erken dönemde ölüme neden olabilir. Daha hafif olan ve görece daha geç başlayan hastalık tablosunda da yaşamı tehdit eden tekrarlayan metabolik laktik asidoz atakları ve tipik organik asidüri görülür. Araya giren enfeksiyonlar akut atakları başlatabilir. Gerek erken, gerekse da geç başlayan hastalıkta psikomotor gerilik, işitme kaybı, deri döküntüsü ve alopesi gibi deri bulguları gelişir. Eritematöz, soyulmuş deri döküntüsü tüm vücuda yayılabilir, ancak özellikle çocuk bezinin bağlandığı bölgede, koltuk altı ve kasıklarda lokalizedir. Seboreik dermatit veya iktiyoza benzeyebilir. Kandida ile süperenfeksiyon olabilir. T hücre sayısında azalma ve kandida antijenine yanıtta bozulma gibi immün işlevilerde bozukluklar gelişebilir. Hastaların kardeşlerinde de nedeni bilinmeyen koma, ölüm öyküsü bildirilmiştir. İdrarda 3-hidroksiizovalerat, 3-metilkrotonilglisin, 3-hidroksipropiyonat, metilsitrat, laktat ve tiglilglisin gibi metabolitler artmıştır. Tanı lenfositlerde ya da fibroblast kültüründe enzim eksikliğinin gösterilmesi ile konur. HCS eksikliğinin geç başlayan şekli klinik olarak biotidinaz eksikliğine benzer, ayırıcı tanı ancak enzimatik inceleme ile yapılabilir. Prenatal tanı mümkündür.[94]

Tedavide, biotinin 10 mg/gün verilmesi ile klinik bulgularda düzelme sağlanır. Geriye dönüşümsüz nörolojik hasarlar gelişmeden tedavi başlanan hastaların klinik semptomları ve biyokimyasal bulguları düzelmektedir.

2.10.8 Biotinidaz eksikliği (BE)

Biotinidaz eksikliğinde; biotin, biositin ve biotinil peptidlerden serbestleşemez ve endojen biotin yeniden döngüye katılamaz. Diyetteki proteine bağlı biotin de kullanılamaz. Biotin, idrarda biositin şeklinde kaybedilir ve giderek ilerleyen biotin eksikliği gelişir. Biotinidaz aktivitesi beyin ve serebrospinal sıvıda düşüktür. Bu nedenle beyin biotini yeniden döngüye kazandıramamakta, beynin biotin gereksinimi kan-beyin bariyerinden biotin transferine bağımlı kalmaktadır. BE'de biotin eksikliğinin başlangıcında pirüvat karboksilaz aktivitesinde orta derece azalma sonucu beyinde laktat birikir. Bu lokalize laktik asidoz diğer semptomlar gelişmeden önce nörolojik semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Biotin eksikliği uzun sürdüğünde ketoasidoz ve organik asidüri gelişmektedir.[95]

Genetik incelemelerde belirgin BE'ye neden olan yaklaşık 40 mutasyon belirlenmiştir Yenidağan taramaları ile belirgin BE yanı sıra kısmi BE hastaları da saptanabilmektedir.Hastalığın sıklığı en sağlıklı olarak yenidoğan taramalarıyla belirlenebilir. Belirgin BE insidansı ortalama 1:112000, kısmi BE insidansı ise 1:129000 olarak bildirilmektedir. Belirgin ve kısmi BE birlikte değerlendirildiğinde insidans 1:60 000 olarak hesaplanmaktadır.

Diyetin serbest biotin miktarı ve enzim aktivitesindeki eksikliğin şiddetine göre klinik bulguların belirme yaşı değişmektedir. HCS eksikliğinden farklı olarak BE eksikliğinde klinik tablo çok değişkendir. Başlangıç yaşı genellikle yaşamın ilk haftaları ile 2 yaş arasındadır (en sık 3-5.5 aylıkta).

BE'de klinik bulgular çok sinsi olarak başlar. Bulguların yavaş gelişmesi ve diyette serbest biotin fazlalığı ile ilgili iyileşme dönemleri görülmesi hastalığın önemli özellikleridir. Başlangıçta en sık rastlanan bulgular, miyoklonik konvülziyon ya da hipotoni gibi nörolojik bulgulardır. Ataksi gelişebilir. Stridor, hiperventilasyon atakları ve apne gibi solunum sorunları sıktır. Bunlar nörolojik kaynaklı olabilir. Seboreik veya atopik dermatit şeklinde deri döküntüsü, kısmi veya tam alopesi ve konjunktivit görülebilir. Geç tanı konulan hastalarda psikomotor gerilik ve işitme kaybı, optik atrofi gibi kalıcı nörolojik bozukluklar saptanır. Belirgin BE (enzim aktivitesi normalin % lO'undan az) olan birçok hastada nörolojik bulgular ve deri bulguları birliktedir. Enzim eksikliğinin tam olmadığı (rezidüel enzim aktivitesi normalin % 10-30'u) vakalarda hastalığın yalnızca deri bulguları ile ortaya çıkabileceği düşünülmektedir İnatçı seboreik dermatit vakalarının bir bölümü BE 'ne bağlı olabilir. Böyle vakalarda dermatitin biotin tedavisinden sonra düzeldiği bildirilmektedir. Geç çocukluk çağında ekstremitelerde motor güçsüzlük, spastik parezi, görme kaybı ve skotom gibi göz bulguları ile gelişen BE vakaları; akut hastalık sırasında gelişen ve biotin tedavisi ile düzelen immün yetersizlik durumları da bildirilmiştir.[96]

İdrarda organik asit incelemesinde en sık rastlanan metabolit hidroksiizovalerattır. Laktat, 3metilkrotonilglisin, 3-hidroksipropiyonat, metilsitrat rastlanan diğer metabolitlerdir. Hafif hiperamonemi saptanabilir. Tanı, serumda enzim aktivitesinde eksikliğin gösterilmesiyle konur. Biotinidaz aktivitesi amniyon hücre kültüründe ölçülebilir.

Tedavide biotinin serbest şekli kullanılmalıdır. BE olan hastalar oral biotin(10

mg/gün) ile başarıyla tedavi edilebilmektedir. Biotin tedavisi ile deri bulguları hızla düzelmekte, konvülziyon ve ataksi genellikle durdurulabilmektedir. Ancak işitme kaybı ve optik atrofi diğer semptomlara göre daha az düzelmektedir. Sonuçlar metabolik epizotların şiddet ve sıklığı ile nörolojik tablonun ağırlık derecesine göre değişmekle birlikte birçok çocukta gelişme geriliğinde düzelme, kaybedilen gelişimsel adımları yeniden kazanma gözlenmektedir Tedavisiz bırakılan olgularda ise oldukça geç ortaya çıkmakla birlikte BE'ye bağlı biyokimyasal bozukluklar yaşamı tehdit edicidir ve ölümle sonuçlanabilir. Postmortem beyin bulguları olarak kronik serebellar dejenerasyon ve atrofi, serebrum, serebellum beyaz madde ve nükleus dentatus'ta gliyozis, subakut nekrotizan miyelopati, miyelinizasyonda bozukluk ve fokal vakuolizasyon odakları saptanmıştır. Yenidoğan tarama programı ile BE saptanan hastalara biotin tedavisi uygulandığında semptom gelişmemektedir. Tarama yöntemi kolay uygulanabilirliği, BE şüphelenilen hastalarda enzimatik tanı öncesi yaklaşım sağlaması ile önemli bir koruyucu uygulamadır.

2.10.9 Glutarik asidemi tip 1

Glutaril-KoA dehidrogenaz aktivitesinde eksiklik sonucu gelişen glutarik asidemi Tip I, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.[97] Lizin ve triptofanın bir türevi olan glutarik asit artışı ile belirlenir. İlerleyici makrosefali doğumdan hemen sonra başlar. Yaşamın ilk iki yılında hipotoni, distoni, diskinezi ve hipertoni gelişir. Ketoasidoz, hipoglisemi, hiperamonemi, hepatomegali, koma ve konvülziyon epizotları görülür.[98] Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemede kaudat ve putamende nöronal dejenerasyon, lateral ventriküllerde dilatasyon ve sulkuslarda genişleme ile birlikte kortikal atrofi saptanır. İdrar organik asit profilinde glutarik ve 3¬hidroksiglutarik asitler artmıştır.[99,100] Akut epizotlarda idrarda glutakonik ve dikarboksilik asitler de bulunabilir. Nadir olarak idrar organik asit profili normal olabilir. Deri fibroblast kültüründe enzimatik tanı yapılır. Prenatal tanı mümkündür. Ayırıcı tanıda glutarik asit yüksekliği ile seyreden bir mitokondriyal yağ asidi oksidasyon bozukluğu olan glutarik asidemi Tip II ve peroksizomal bozukluklarla ilişkili olduğu düşünülen glutarik asidüri Tip III düşünülmelidir.

Nörolojik sekelleri önlemek için akut epizotlarda dehidratasyonun, hipogliseminin ve asidozun acil olarak bikarbonat içeren iv sıvılarla düzeltilmesi gerekir.[101] Ayrıca glutaril-KoA dehidrogenazın kofaktörü olan riboflavin ve L-kamitin

verilmelidir. Lizin ve triptofan içermeyen özgül tıbbi besinler yanında doğal protein kısıtlanması ile hastalık kontrol altında tutulabilir. Tedavinin erken dönemde, akut epizotlar görülmeden ve nörolojik bozukluk öncesi başlatılması prognoz için önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Veri toplama

3.1.1. Tarama hastaları

Sağlık Bakanlığı'nın yenidoğan tarama programı çerçevesinde Türkiye çapında yetkilendirilen 8 merkezden biri olması nedeniyle, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Polikliniği'ne gönderilen şüpheli 1126 adet hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.

FKÜ şüphesi olan hastalardan kan fenilalanin düzeyi ve kan aminoasit kromotografisi standart olarak çalışıldı. Kan fenilalanin düzeyi 0-2 mg/dl olan hastalar tamamen sağlıklı , 2-6 arası olan hastalar HFA , 6-15 arası hafif FKÜ , 15-20 arası orta , 20+ sonuçlu hastalar klasik FKÜ olarak kabul edildi. Kan aminoasit kromotografisinde diğer aminoasitlerde artış varsa bu hastalardan plazma kantitatif aminoasit analizi ve tandem MS kütle spektrofotometresi tetkikleri istendi. Bu şekilde tirozinemi veya MSUD gibi farklı tanılar alan hastalar oldu. Eğer kan FAD 10 mg/dl'nin üzerindeyse özel diyet başlanıp ve takibe alındı.

Biotinidaz eksikliği şüphesi olan hastalara 5 mg/gün dozunda biotin tedavisi başlanarak, kantitatif biotinidaz enzim düzeyi ve idrar organik asit analiziistendi. Sonuçlar çıktığında hastadaki biotinidaz düzeyine göre tamt veya kısmi biotinidaz enzim eksikliği tanılarına göre 5-10 mg/gün biotin tedavisi verildi.

Tablo 11. Tarama verileri

cinsiyet	**kan fenilalanin düzeyi**	**kan aa kromotografisi**	**biotinidaz şüphesi var mı?**
erkek:1	0:0-2 sağlıklı	normal:n:0	yok:y:0
kız:2	1:2-10 HFA/FKU	FAD artmış:FAD:1	var:düşük:1
	2:10-15 hafif	hepsi artmış:2	var:normal2
	3:15-20 orta		
	4:20+ ağır		

3.1.2. FKÜ verileri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nde dosyası olan toplam 747 FKÜ hastasının dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların adı soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi, anne baba akrabalık durumu, aile öyküsünde FKÜ olup olmadığı, sosyal güvence, ilk başvuru yaşı, başvuru yakınması, tanı metodu, tanı yaşı, tanı anındaki kan fenilalanin düzeyi (FAD), ilk diyette verilen fenilalanin miktarı (mg/gün), son muayene tarihi, son muyenedeki boy/kilo ölçümleri ve son muyenedeki yaşa göre boy/kilo persentil değerleri, son kontroldeki kan FAD, diyete uyumun derecelendirilmesi için kontrol muayenelerdeki kan FAD ortalaması, diyetle tolere edilebilen maksimum fenilalanin miktarı, fe/vitamin /folat eksikliği, osteopeni ve osteoporoz değerlendirmesi, FKÜ dışında başka sağlık problemi olup/olmadığı, varsa neler olduğu ve mental motor gelişiminin son muayenedeki durumu istatistiksel olarak kıyaslanabilecek aralıklarla ve şekilde derecelendirildi. (Tablo 12, 13)

Tablo 12. FKÜ verileri 1

Cinsiyet	**Tanı yaşı**	**Tanı metodu**	**Tanı kan FAD**	**FKÜ tipi**	**Anne baba akrabalığı var mı**	**Aile öyküsü var mı**	**Aile öyküsü varsa kimde**	**FKÜ dışı ek sorun**	**Ek sorun nedir**
1:erkek	1:0-2 hafta	1:tarama	1:2 ile 10	1:HFA/FKÜ	0:yok	0:yok		0:yok	2:epilepsi
2:kız	2:3-4 hafta	2:enzim	2:10 ile 15	2:hafif	1:var	1:var	1:1. derece	1:var	3:dehab
	3:4-8 hafta	3:biyokimyasal	3:15 ile 20	3:orta	2:2. derece		2: 2. derece		4:pmr
	4:2-3 ay	4:klinik	4:20+	4:klasik(ağır)	3:3. derece		3: 3. derece		5:hematolojik
	5:3-4 ay	5:PMR etyoloji araştırılırken		5:BH4 eksik	4:4. derece		4: aynı köy		6:nefrolojik
	6:4-6 ay				5:aynı köy				7:kardiyak
	7:6 ay-1 yıl								8:allerjik
	8:1-3 yıl								9:diğer
	9:3-5 yıl								
	10:5 yaş üstü								

Tablo 13. FKÜ verileri 2 (devam)

Son boy persentil	**Son ağırlık persentil**	**Mental motor gelişim**	**Vitamin /mineral eksikliği**	**Malnutrisyon gelişimi**	**Kan FAD ortalaması (mg/dl)**	**İlk verilen FA miktarı (mg/gün)**	**Tolere edilen son FA miktarı (mg/gün)**	**Takip süresi**
1:<3 p	1:<3 p	5:çok iyi	0:yok	0:yok	1:0-2	1:200 mg	1:200 mg	0:takipsiz veya dış merkez
2:3-10 p	2:3-10 p	4:iyi	1:Fe	1:var	2:2-4	2:201 mg-250 mg	2:201 mg-250 mg	1:6 ay
3:10-25 p	3:10-25 p	3:orta	2:B12		3:4-6	3:251 mg-300 mg	3:251 mg-300 mg	2: 1 yıl
4:25-50 p	4:25-50 p	2:kötü	3:folat		4:6-8	4:301 mg-350 mg	4:301 mg-350 mg	3:18 ay
5:50-75 p	5:50-75 p		4:25 OH vit D3		5:8-10	5:351 mg-400 mg	5:351 mg-400 mg	4:2 yıl
6:75-90 p	6:75-90 p				6:10-12	6:401 mg-500 mg	6:401 mg-500 mg	5:3 yıl
7:>97 p	7:>97 p				7:12+	7:501 mg-600 mg	7:501 mg-600 mg	6:3-5 yıl
							8:601 mg-700 mg	7:5-10 yıl
							9:701 mg-800 mg	8:10-20 yıl
							10:801 mg-1000 mg	9:20+
							11:1001 mg-1250 mg	
							12:1251 mg-1500 mg	
							13:1501 mg-2000 mg	
							14:2001+ mg	

Bu çalışma için toplam 747 hastanın tablolarda yer alan verileri istatistik amaçlı kaydedildi ve değerlendirildi.

3.1.3. Mukopolisakkaridoz verileri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniği'nde dosyası olan toplam 51 MPS tanılı hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların adı soyadı, doğum tarihi, başvuru tarihi, ilk semptom ve tanı yaşı, ebeveynler arası akrabalık varlığı/derecesi, aile öyküsü varlığı/derecesi, ailede düşük varlığı/sayısı ağırlık ve boy ölçümleri/persentilleri, büyüme geriliği, hepatosplenomegali (HSM) varlığı, göz, kemik, kalp, kemik iliği, eklem tutulumu, işitme sorunu ve IQ problemi, tanı aşamasında enzim çalışması yapılmış mı, idrar GAG (glukozaminoglikan) düzeyi bakılmış mı, radyolojik bulgu varlığı, enzim tedavisi alıp/ almadığı, alıyorsa fayda görme ve enzime ulaşmakta sıkıntı çekip çekmediği, FTR hizmetlerinden yararlanması, tedaviye uyumu, sosyal güvence ve yaşadığı bölge ile hastanın son durumu ve tedaviye uyumu değerlendirildi. Bu verilerin istatistiki anlamlı olabilecek şekilde gruplandırılması tablo 14, 15, 16 ve 17'de gösterildi.

Tablo 14. MPS verileri 1

MPS tipi	Cinsiyet	Ebeveyn akrabalığı	Ailede benzer hastalık öyküsü	Abortus öyküsü	İlk başvuru yaşı (yıl)	Semptom başlama yaşı (ay)	Tanı yaşı (yıl)
0:belli değil	e:1	0:yok	0:yok	0:yok			
1:tip 1	k.2	1:1. derece	1:1. derece akrabada var	1:1 abortus			
2:tip 2		2:2.derece	2:2.derece akrabada var	2:2 abortus			
3:tip 3		3:3. derece	3:3. derece akrabada var	3:3 ve üzeri			
4:tip4			4: aynı köyden olanlarda var				
5:tip5							
6:tip6							

Tablo 15. MPS verileri 2 (devam)

Boy persentil	Ağırlık persentil	Büyüme geriliği	HSM	Göz tutulum	Kemik tutulumu	Eklem tutulumu	İşitme kaybı	IQ ölçümü	Kalp tutulumu	PMR derecesi
1:<3 p	1:<3 p	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0: PMR	0:yok	0:ağır PMR
2:3-10 p	2:3-10 p	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:normal	1:var	1:ortaP MR
3:10-25 p	3:10-25 p									2:hafif P MR
4:25-50 p	4:25-50 p									3: normal
5:50-75 p	5:50-75 p									4:çok iyi
6:75-90 p	6:75-90 p									
7:>97 p	7:>97 p									

Tablo 16. MPS verileri 3 (devam)

Enzim analizi	**İdrar GAG düzeyi**	**Radyolojik bulgu**	**İzlem süresi (yıl)**	**Enzim tedavisi**	**Toplam enzim aldığı süre**	**Enzim tedavisinden fayda görme**	**Fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği**
0:yok	0:yok	0:yok		almıyor:0		0:fayda yok	0:hayır
1:var	1:var	1:var		Alıyor düzenli.1		1:kısmen fayda görmüş	1:evet
				Alıyor düzensiz:2		2:fayda görmüş	

Tablo 17. MPS verileri 4 (devam)

Tedaviye uyum	**Enzim temininde problem yaşıyor mu?**	**Sosyal güvence**	**Yaşanılan bölge**	**Tedavi başarısı**	**Sonuç**
kötü:0	0:hayır	0:yok	1:Doğu Anadolu	kötü:0	ölüm:0
orta:1	1:kısmen	1:YK	2:Güneydoğu Anadolu	orta:1	yaşam.1
iyi:2	2:evet	2:SSK	3:Akdeniz	iyi:2	sekel:2
çok iyi:3		3:ES	4:İç Anadolu	çok iyi:3	bilinmeyen:3
		4:diğer	5:diğer		

3.1.4.MSUD hasta verileri

Msud hastalarına ait verilerin istatistik için kodlanma şekilleri aşağıda tablo 18, 19, 20, 21 de gösterildi

Tablo 18. MSUD Hasta verileri 1

İzlem aralığı	**Cinsiyet**	**Ebeveyn akrabalığı**	**Ailede benzer hastalık öyküsü**	**Abortus öyküsü var/yok varsa sayısı**	**İlk başvuru yaşı (yıl)**	**Semptom başlama yaşı (ay)**	**Tanı yaşı (yıl)**
0:yok	e:1	0:yok	0:yok	0:yok			
1:ayda bir	k.2	1:1. derece	1:1. derece akrabada var	1:1 abortus			
2:.2 ayda bir		2:2.derece	2:2.derece akrabada var	2:2 abortus			
3:3 ayda bir		3:3. derece	3:3. derece akrabada var	3:3 ve üzeri			
4:4-6 ayda bir		4:aynı köy	4: aynı köyden olanlarda var				
5:6-12 ayda bir							

Tablo 19. MSUD verileri 2 (devam)

Boy persentil	Ağırlık persentil	mental gelişim	Motor gelişim	Tanı metodu	hiperglisemi	hipoglisemi	Aseton pozitifliği	B12 eksikliği	Carnitin eksikliği	Asidoz var/yok/şiddeti
1:<3 p	1:<3 p	Ağır MR:0	Ağır MR:0	Tarama:0	0:yok	0:yok	0:yok	0: yok	0:yok	0:yok
2:3-10 p	2:3-10 p	Orta MR:1	Orta MR:1	Enzim:1	1:var	1:var	1:var	1:varl	1:var	1:var hafif
3:10-25 p	3:10-25 p	Hafif MR:2	Hafif MR:2	Genetik:2						2:var orta
4:25-50 p	4:25-50 p	Normal:3	Normal:3	Biyokimyasal:3						3: var derin
5:50-75 p	5:50-75 p	Çok iyi:4	Çok iyi:4	Diğer:4						
6:75-90 p	6:75-90 p									
7:>97 p	7:>97 p									

Tablo 20. MSUD verileri 3 (devam)

Enzim çalışması yapılmış mı?	Tedavi alma durumu	Organ etkilenimi var mı	Toplam izlem süresi yıl	Özel mama alıyor mu?	Diyaliz öyküsü var mı?	Mekanik ventilatöe öyküsü var mı?	Nh3 yüksekliği öyküsü var mı?
0:yok	0:almıyor	0:yok		almıyor:0		0:fayda yok	0:hayır
1:var	1:Alıyor nonspesifik	1:var		Alıyor düzenli.1		1:kısmen fayda görmüş	1:evet
	2:alıyor spesifik			Alıyor düzensiz:2		2:fayda görmüş	

Tablo 21. MSUD verileri 4 (devam)

Tedaviye uyum	Özel mama temininde problem yaşıyor mu?	Sosyal güvence	Yaşanılan bölge	Tedavi başarısı	Sonuç
kötü:0	0:hayır	0:yok	1:doğu anadolu	kötü:0	ölüm:0
orta:1	1:kısmen	1:yk	2:güneydoğu	orta:1	yaşam.1
iyi:2	2:evet	2:ssk	3:akdeniz	iyi:2	sekel:2
çok iyi:3		3:es	4:iç anadolu	çok iyi:3	bilinmeyen:3
		4:diğer	5:diğer		

3.1.5. Gaucher hasta verileri

Gaucher hastalarına ait dosyalarda taranan bilgilerin istatistik kodlamaları tablo 22 ,23 ,24, 25 de gösterildi

Tablo 22. Gaucher verileri 1

Gaucher tipi	Cinsiyet	Ebeveyn akrabalığı	Ailede benzer hastalık öyküsü	Abortus öyküsü var/yok varsa sayısı	İlk başvuru yaşı (yıl)	Semptom başlama yaşı (ay)	Tanı yaşı (yıl)
0:belli değil	e:1	0:yok	0:yok	0:yok			
1:tip 1	k.2	1:1. derece	1:1. derece akrabada var	1:1 abortus			
2:tip 2		2:2.derece	2:2.derece akrabada var	2:2 abortus			
3:tip 3		3:3. derece	3:3. derece akrabada var	3:3 ve üzeri			
		4:aynı köy	4: aynı köyden olanlarda var				

Tablo 23. Gaucher verileri 2 (devam)

Boy persentil	**Ağırlık persentil**	**Büyüme geriliği**	**HSM**	**Göz tutulum**	**Kemik tutulumu**	**Eklem tutulumu**	**İşitme kaybı**	**IQ ölçümü**	**Kalp tutulumu**	**Kemik iliği tutulumu**	**Sss tutulumu**	**Böbrek tutulumu**	**siroz**	**MR derecesi**
1:<3 p	1:<3 p	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0: mr	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:ağır MR
2:3-10 p	2:3-10 p	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:normal	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:orta MR
3:10-25 p	3:10-25 p													2:hafif MR
4:25-50 p	4:25-50 p													3: normal
5:50-75 p	5:50-75 p													4:çok iyi
6:75-90 p	6:75-90 p													
7:>97 p	7:>97 p													

Tablo 24. Gaucher verileri 3 (devam)

Enzim çalışması yapılmış mı?	**Genetik çalışma var mı??**	**Radyolojik bulgu**	**Toplam izlem süresi yıl**	**Enzim tedavisi**	**Toplam enzim aldığı süre**	**Enzim tedavisinden fayda görme**
0:yok	0:yok	0:yok		almıyor:0		0:fayda yok
1:var	1:var	1:var		Alıyor düzenli.1		1:kısmen fayda görmüş
				Alıyor düzensiz:2		2:fayda görmüş

Tablo 25. Gaucher verileri 4 (devam)

Tedaviye uyum	İlaç(enzim) temininde problem yaşıyor mu?	Sosyal güvence	Yaşanılan bölge	Tedavi başarısı	Sonuç
kötü:0	0:hayır	0:yok	1:doğu anadolu	kötü:0	ölüm:0
orta:1	1:kısmen	1:yk	2:güneydoğu	orta:1	yaşam.1
iyi:2	2:evet	2:ssk	3:akdeniz	iyi:2	sekel:2
çok iyi:3		3:es	4:iç anadolu	çok iyi:3	bilinmeyen:3
		4:diğer	5:diğer		

3.1.6. Niemann-Pick hasta verileri

Niemann Pick hastalarına ait dosyalarda taranan bilgilerin istatistik kodlamaları tablo 26, 27, 28, 29 da gösterildi

Tablo 26. Nieman Pick verileri 1

Nieman Pick tipi	Cinsiyet	Ebeveyn akrabalığı	Ailede benzer hastalık öyküsü	Abortus öyküsü var/yok varsa sayısı	İlk başvuru yaşı (yıl)	Semptom başlama yaşı (ay)	Tanı yaşı (yıl)
0:belli değil	e:1	0:yok	0:yok	0:yok			
1:tip A	k.2	1:1. derece	1:1. derece akrabada var	1:1 abortus			
2:tip B		2:2.derece	2:2.derece akrabada var	2:2 abortus			
3:tip C		3:3. derece	3:3. derece akrabada var	3:3 ve üzeri			
		4:aynı köy	4: aynı köyden olanlarda var				

Tablo 27. Nieman Pick verileri 2 (devam)

Boy persentil	Ağırlık persentil	Büyüme geriliği	HSM	Göz tutulum	Kemik iliği tutulumu	Eklem tutulumu	Sss tutulumu nöbet	IQ ölçümü	Kalp tutulumu
1:<3 p	1:<3 p	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0: mr	0:yok
2:3-10 p	2:3-10 p	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:normal	1:var
3:10-25 p	3:10-25 p								
4:25-50 p	4:25-50 p								
5:50-75 p	5:50-75 p								
6:75-90 p	6:75-90 p								
7:>97 p	7:>97 p								

Tablo 28. Nieman Pick verileri 3 (devam)

Enzim çalışması yapılmış mı?	Genetik çalışma yapılmış mı??	Toplam izlem süresi yıl	Enzim tedavisi	Toplam enzim aldığı süre	Enzim tedavisinden fayda görme	Fizik tedavi rehabilitasyon alma
0:yok	0:yok		almıyor:0		0:fayda yok	0:hayır
1:var	1:var		Alıyor düzenli.1		1:kısmen fayda görmüş	1:evet
			Alıyor düzensiz:2		2:fayda görmüş	

Tablo 29. Nieman Pick verileri 4 (devam)

Tedaviye uyum	İlaç(enzim) temininde problem yaşıyor mu?	Sosyal güvence	Yaşanılan bölge	Tedavi başarısı	Sonuç
kötü:0	0:hayır	0:yok	1:doğu anadolu	kötü:0	ölüm:0
orta:1	1:kısmen	1:yk	2:güneydoğu	orta:1	yaşam.1
iyi:2	2:evet	2:ssk	3:akdeniz	iyi:2	sekel:2
çok iyi:3		3:es	4:iç anadolu	çok iyi:3	bilinmeyen:3
		4:diğer	5:diğer		

3.1.7. Fabry hasta verileri

Fabry hastalarına ait dosyalarda taranan bilgilerin istatistik kodlamaları tablo 30, 31, 32, 33de gösterildi

Tablo 30. Fabry verileri 1

Cinsiyet	Ebeveyn akrabalığı	Ailede benzer hastalık öyküsü	Abortus öyküsü var/yok varsa sayısı	İlk başvuru yaşı (yıl)	Semptom başlama yaşı (ay)	Tanı yaşı (yıl)
e:1	0:yok	0:yok	0:yok			
k.2	1:1. derece	1:1. derece akrabada var	1:1 abortus			
	2:2.derece	2:2.derece akrabada var	2:2 abortus			
	3:3. derece	3:3. derece akrabada var	3:3 ve üzeri			
	4:aynı köy	4: aynı köyden olanlarda var				

Tablo 31. Fabry verileri 2 (devam)

Boy persentil	Ağırlık persentil	Büyüme geriliği	HSM	Göz tutulum	Cil bulgusu	ağrı	Sss tutulumu	IQ ölçümü	Kalp tutulumu	Böbrek tutulumu
1:<3 p	1:<3 p	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0: mr	0:yok	0:yok
2:3-10 p	2:3-10 p	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:normal	1:var	1:var
3:10-25 p	3:10-25 p									
4:25-50 p	4:25-50 p									
5:50-75 p	5:50-75 p									
6:75-90 p	6:75-90 p									
7:>97 p	7:>97 p									

Tablo 32. Fabry verileri 3 (devam)

Enzim çalışması yapılmış mı?	Genetik çalışma yapılmış mı?	Toplam izlem süresi yıl	Enzim tedavisi	Toplam enzim aldığı süre	Enzim tedavisinden fayda görme
0:yok	0:yok		almıyor:0		0:fayda yok
1:var	1:var		Alıyor düzenli.1		1:kısmen fayda görmüş
			Alıyor düzensiz:2		2:fayda görmüş

Tablo 33. fabry verileri 4 (devam)

Tedaviye uyum	İlaç(enzim) temininde problem yaşıyor mu?	Sosyal güvence	Yaşanılan bölge	Tedavi başarısı	Sonuç
kötü:0	0:hayır	0:yok	1:doğu anadolu	kötü:0	ölüm:0
orta:1	1:kısmen	1:yk	2:güneydoğu	orta:1	yaşam.1
iyi:2	2:evet	2:ssk	3:akdeniz	iyi:2	sekel:2
çok iyi:3		3:es	4:iç anadolu	çok iyi:3	bilinmeyen:3
		4:diğer	5:diğer		

3.1.8. Sistinozisr hasta verileri

Sistinozis hastalarına ait dosyalarda taranan bilgilerin istatistik kodlamaları tablo 34, 35, 36, 37 de gösterildi

Tablo 34. Sistinozis verileri 1

Cinsiyet	Ebeveyn akrabalığı	Ailede benzer hastalık öyküsü	Abortus öyküsü var/yok varsa sayısı	İlk başvuru yaşı (yıl)	Semptom başlama yaşı (ay)	Tanı yaşı (yıl)
e:1	0:yok	0:yok	0:yok			
k.2	1:1. derece	1:1. derece akrabada var	1:1 abortus			
	2:2.derece	2:2.derece akrabada var	2:2 abortus			
	3:3. derece	3:3. derece akrabada var	3:3 ve üzeri			
	4:aynı köy	4: aynı köyden olanlarda var				

Tablo 35. Sistinozis verileri 2 (devam)

Boy persentil	Ağırlık persentil	Büyüme geriliği	Rikets	Göz tutulum	RTA	Sss tutulumu	IQ ölçümü	Böbrek tutulumu
1:<3 p	1:<3 p	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0:yok	0: mr	0:yok
2:3-10 p	2:3-10 p	1:var	1:var	1:var	1:var	1:var	1:normal	1:var
3:10-25 p	3:10-25 p							
4:25-50 p	4:25-50 p							
5:50-75 p	5:50-75 p							
6:75-90 p	6:75-90 p							
7:>97 p	7:>97 p							

Tablo 36. Sistinozis verileri 3 (devam)

Enzim çalışması yapılmış mı?	Genetik çalışma yapılmış mı?	Toplam izlem süresi yıl	Sisteamin tedavisi	Toplam enzim aldığı süre	Enzim tedavisinden fayda görme
0:yok	0:yok		almıyor:0		0:fayda yok
1:var	1:var		Lokal:.1		1:kısmen fayda görmüş
			sistemik:2		2:fayda görmüş
			Lokal+ sistemik:3		

Tablo 37. Sistinozis verileri 4 (devam)

Tedaviye uyum	**İlaç(enzim) temininde problem yaşıyor mu?**	**Sosyal güvence**	**Yaşanılan bölge**	**Tedavi başarısı**	**Sonuç**
kötü:0	0:hayır	0:yok	1:doğu anadolu	kötü:0	ölüm:0
orta:1	1:kısmen	1:yk	2:güneydoğu	orta:1	yaşam.1
iyi:2	2:evet	2:ssk	3:akdeniz	iyi:2	sekel:2
çok iyi:3		3:es	4:iç anadolu	çok iyi:3	bilinmeyen:3
		4:diğer	5:diğer		

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Cinsiyet, FKÜ grupları gibi gruplar arasında kategorik ölçümleri karşılaştırmada Ki Kare testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4.BULGULAR

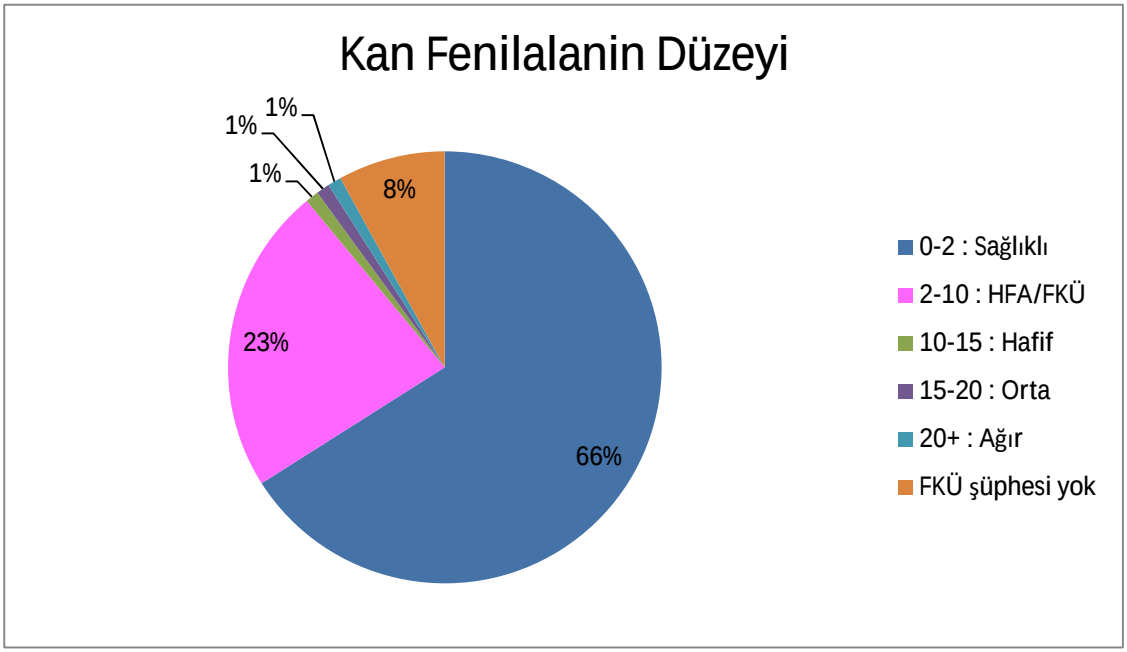
4.1. Tarama sonuçlarının değerlendirilmesi

Sağlık Bakanlığınca yapılan FKÜ Tarama sonucunda FKÜ şüphesi bulunan 1112 bebeğin, Çukurova Üniversitesi Pediatri Metabolizma-Endokrinoloji Bilim Dalında yapılan değerlendirme sonuçları Tablo 38,39 ve 40'da sunulmuştur. Tarama sonucu FKÜ şüphesi ile gelen bebeklerin 556'sı (%50) erkek ve 556'sı (%50) kız bebekti. Bu bebeklerde kan fenilalalin düzeyine (FAD) göre 94'ünde (%8) FKÜ şüphesi olmadığı, 729'unda (%66) fenilalalin düzeyinin 0-2 aralığında olduğu, 251'inde (%23) fenilalalin düzeyinin 2-10 aralığında olduğu ve geriye kalan 37 bebekte (%3) ise FAD'nin 10 ve üzerinde olduğu görülmüştür.

Tablo 38. Tarama sonuçları – 1

Ölçümler	Sayı (%)
CİNSİYET	
Erkek	556 (%50)
Kız	556 (%50)
Kan FAD sonuçlarına göre hasta tanıları	
0-2 - Sağlıklı	729 (%66)
2-10 - HFA/FKÜ	251 (%23)
10-15 - Hafif	12 (%1)
15-20 - Orta	12 (%1)
20+ Ağır	13 (%1)
FKÜ şüphesi yok***	94 (%8)

***: fenilketonüri veya biotinidaz eksikliği şüphesi nedeniyle gönderilen hastalar içindeki oran



Şekil 6. Kan fenilalanin düzeyleri

Kan AA kromotografisi sonuçlarına göre, FKÜ şüphesi olan 1018 bebeğin 732'sinde (%72) FA düzeyi normal iken, 266 bebekte (%28) FA düzeyi artmıştır. Biotinidaz eksikliği yönünden taranan bebeklerin 1037'sinde (%93) biotinidaz eksikliği olmadığı, geriye kalan 75 biotinidaz eksikliği şüpheli bebeğin ise, 62'sinin (%82) normal olduğu ve 13'ünde (%18) ise biotinidaz eksikliği olduğu saptanmıştır.

Tablo 39. Tarama sonuçları – 2

Ölçümler	**Sayı (%)**
Kan AA kromotografisi sonuçları	
Normal	732 (%72)
FA artmış	286 (%28)

Tablo 40. Tarama sonuçları – 3

Ölçümler	Sayı (%)
Biotinidaz düzeyi	
Düşük	13 (%17)
Normal	62 (%83)

Tablo 41. Tarama sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

Ölçümler	CİNSİYET		P
	Erkek	Kız	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Kan FAD sonuçlarına göre tanılar (mg/dl)			
0-2 - Sağlıklı	355 (%64)	374 (%67)	0,162
2-10 - HFA/FKU	136 (%25)	115 (%21)	
10-15 - Hafif	3 (%1)	9 (%2)	
15-20 - Orta	7 (%1)	5 (%1)	
20+ Ağır	4 (%1)	9 (%2)	
FKÜ şüphesi yok	50 (%9)	44 (%8)	
Kan AA kromotografisi sonuçları			
FA normal	361 (%71)	371 (%72)	0,692
FA artmış	145 (%29)	141 (%28)	
Biotinidaz düzeyi			
Düşük	5 (%15)	8 (%20)	0,584
Normal	29 (%85)	33 (%80)	

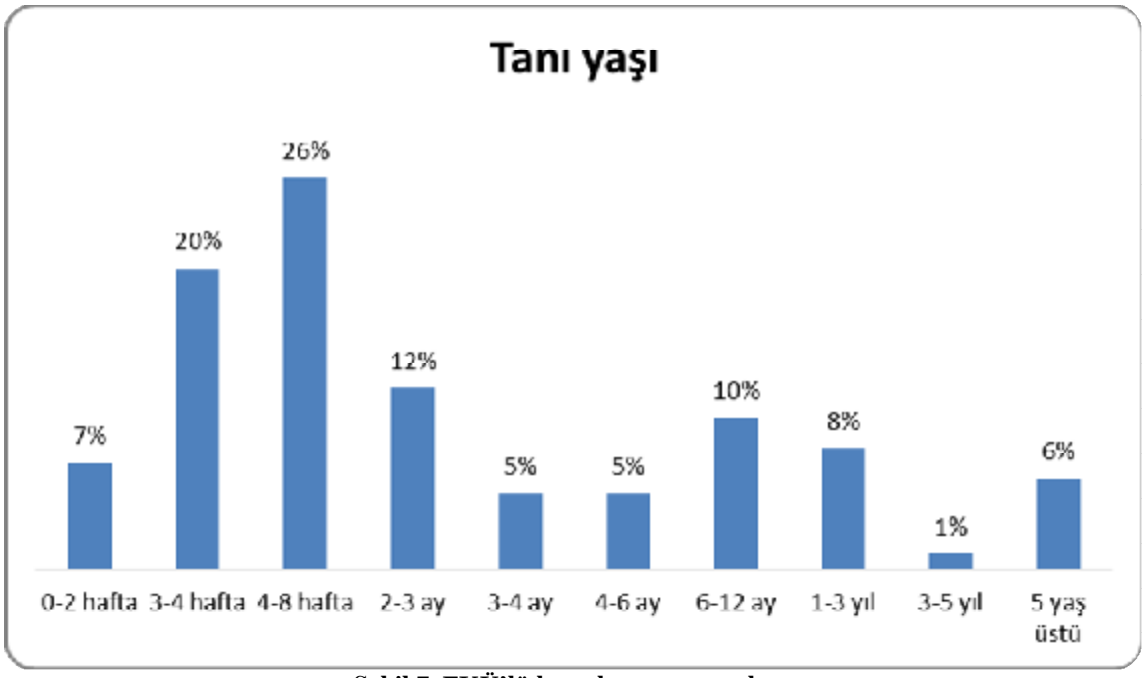
Bebeğin cinsiyetine göre tarama sonuçlarının karşılaştırılmasında, ölçümler içinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Her iki cinste de tarama sonuçları benzer dağılımlar göstermiştir. Biotinidaz eksikliği olan bebek oranı, her iki cinste birbirine çok yakın olarak bulunmuştur.

4.2. Fenilketonüri tanısı almış hastaların takiplerinin değerlendirilmesi

FKÜ tanısı almış 747 hastanın takip süreci boyunca ölçümü yapılan özellikleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. Buna göre bu hastaların 383'ü (%51) erkek, 364'ü (%49) kız iken, tanı yaşı dağılımlarına göre en sık 3 ile 8 hafta arasında tanı aldıkları görülmüştür. Hastalık tanısının en sık tarama (%85) ile konulduğu görülürken, taramadan sonra ikinci en sık tanı metodunun PMR etiyolojisi araştırılması olduğu gözlenmiştir. Tanı anında ölçülen fenilalalin düzeyleri incelendiğinde, 460 hastanın (%62) 2 ile 10 arasında, 77 hastanın (%19) 10 ile 15 arasında, 82 hastanın (%11) 15 ile 20 arasında ve 128 hastanın (%17) 20'nin üzerinde FA düzeyi olduğu saptanmıştır.

Tablo 42. FKÜ'lü hastaların demografik bilgileri

Ölçümler	**Sayı (%)**
CİNSİYET	
Erkek	383 (%51)
Kız	364 (%49)
TANI YAŞI	
0-2 hafta	51 (%7)
3-4 hafta	150 (%20)
4-8 hafta	197 (%26)
2-3 ay	90 (%12)
3-4 ay	41 (%5)
4-6 ay	35 (%5)
6-12 ay	74 (%10)
1-3 yıl	57 (%8)
3-5 yıl	10 (%1)
5 yaş üstü	42 (%6)
TANI METODU	
Tarama	632 (%85)
PMR etyoloji araştırılırken	73(%10)
Diğer	42 (%5)
TANI KAN FAD	
2 ile 10	460 (%62)
10 ile 15	77 (%10)
15 ile 20	82 (%11)
20+	128 (%17)



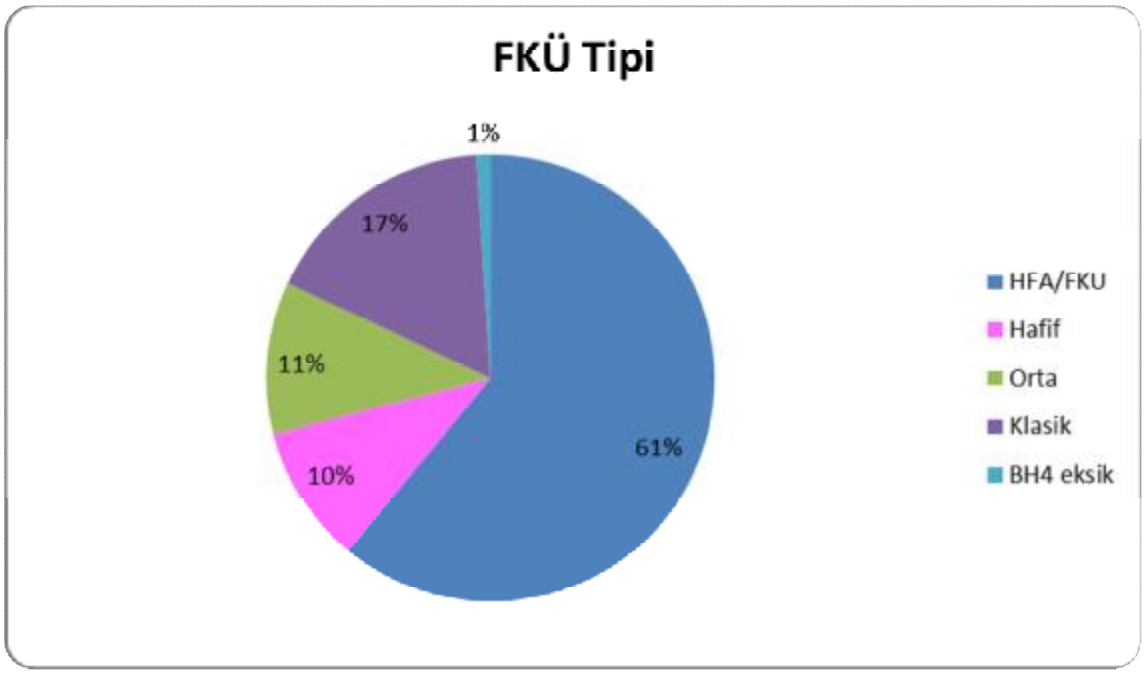
Şekil 7. FKÜ'lü hastaların tanı yaşları

Tablo 43. FKÜ'lü hastaların FKÜ tipleri ve takip süreleri

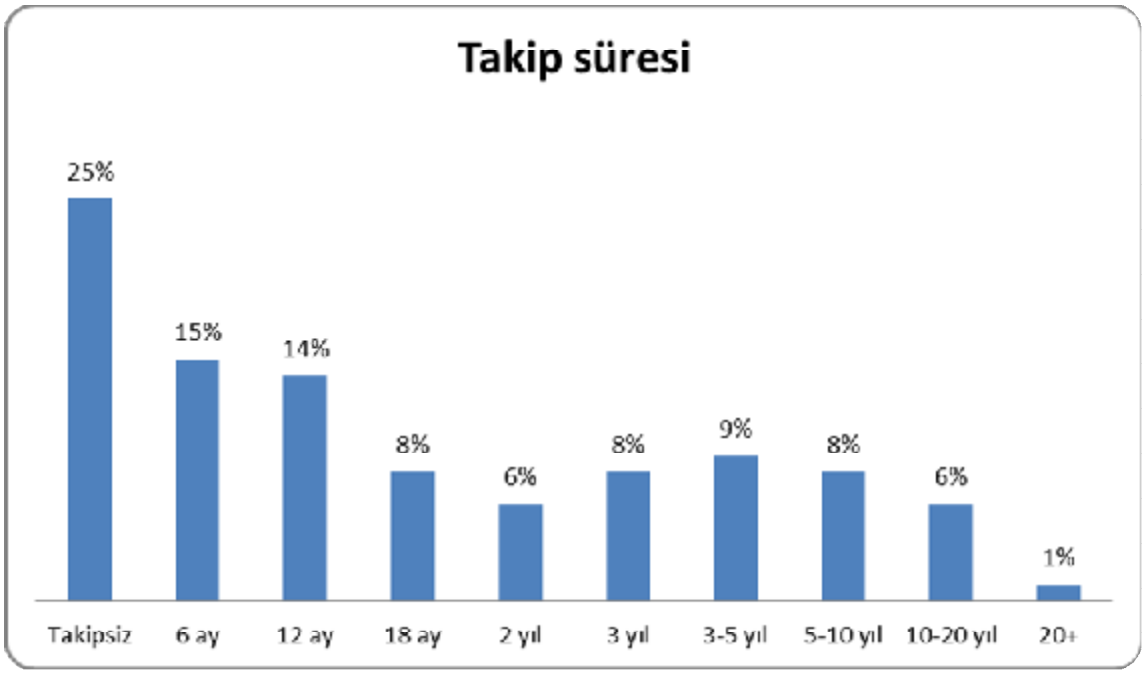
Ölçümler	Sayı (%)
FKÜ TİPİ	
HFA/FKÜ	456 (%61)
Hafif	76 (%10)
Orta	82 (%11)
Klasik	128 (%17)
BH4 eksik	5 (%1)
TAKİP SÜRESİ	
Takipsiz	189 (%25)
6 ay	112 (%15)
12 ay	103 (%14)
18 ay	59 (%8)
2 yıl	44 (%6)
3 yıl	59 (%8)
3-5 yıl	68 (%9)
5-10 yıl	62 (%8)
10-20 yıl	45 (%6)
20+	6 (%1)

Hastaların FKÜ tipleri incelendiğinde, 456 hastanın (%61) HFA/FKÜ, 76 hastanı (%10) hafif, 82 hastanın (%11) orta ve 128 hastanın (%17) klasik FKÜ olduğu görülmüştür. Ayrıca 5 hastada (%1) BH4 eksikliği saptanmıştır.

Hastaların takip süreleri 6 ay ile 20 yıl arasında değişirken, 189 hastanın (%25) takipsiz olduğu gözlenmiştir.



Şekil 8. FKÜ tipleri



Şekil 9. FKÜ'lü hastaların takip süreleri

Tablo 44. FKÜ'lü hastaların soygeçmiş bilgileri

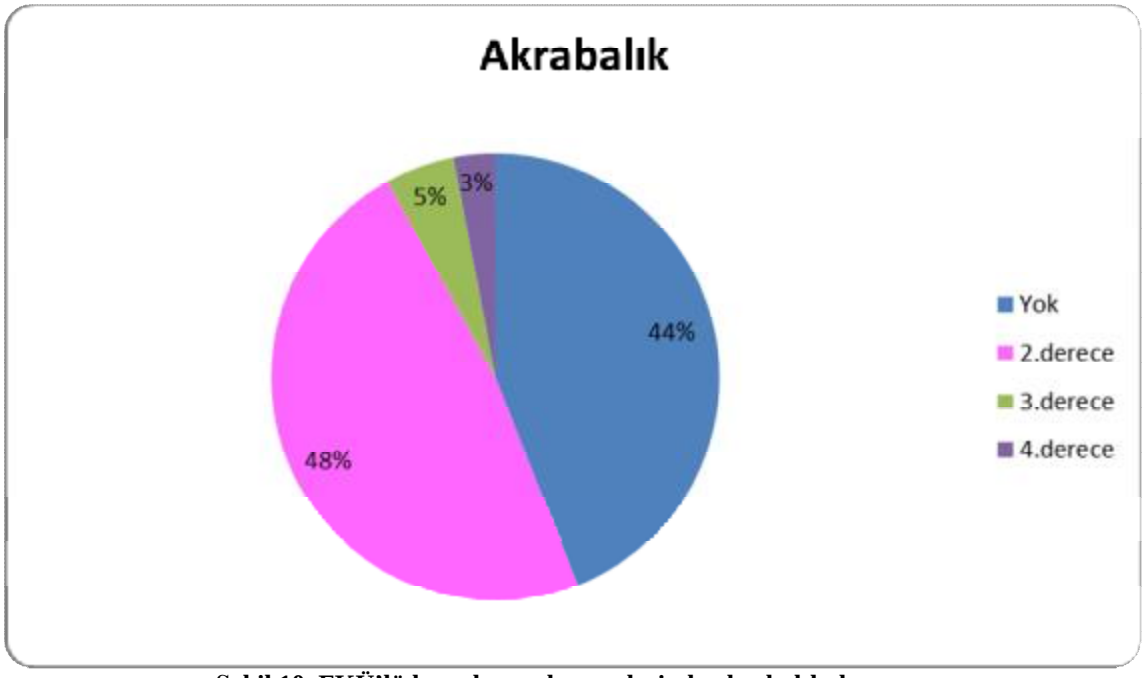
Parametreler	**Sayı (%)**
AKRABALIK	
Yok	333 (%44)
2. derece	360 (%48)
3. derece	34 (%5)
4. Derece	20 (%3)
Toplam akrabalık	414(%56)
AİLEDE FKÜ ÖYKÜSÜ	
Yok	610 (%82)
1. derece akrabada var	47 (%6)
2. derece akrabada var	65 (%9)
3. derece akrabada var	25 (%3)

Hastaların 333'ünde (%44) ebeveynlerinde akraba evliliği yokken, 360 hastanın (%48) ebeveynleri arasında 2.derece akrabalık olduğu görülmüştür. Hastaların

%82'sinde FKÜ yönünden aile öyküsü saptanmazken, 47 hastanın (%6) 1. derece akrabalarında FKÜ olduğu gözlenmiştir.

Tablo 45. FKÜ'lü hastaların ek hastalık bilgileri

Parametreler	Sayı (%)
FKÜ DIŞI EK SORUN	
Yok	623 (%83)
Epilepsi	24 (%3)
Dehab	5 (%1)
PMR	74 (%10)
Hematolojik	1 (%0)
Nefrolojik	3 (%0)
Kardiyak	4 (%1)
Allerjik	2 (%0)
Diğer	11 (%1)

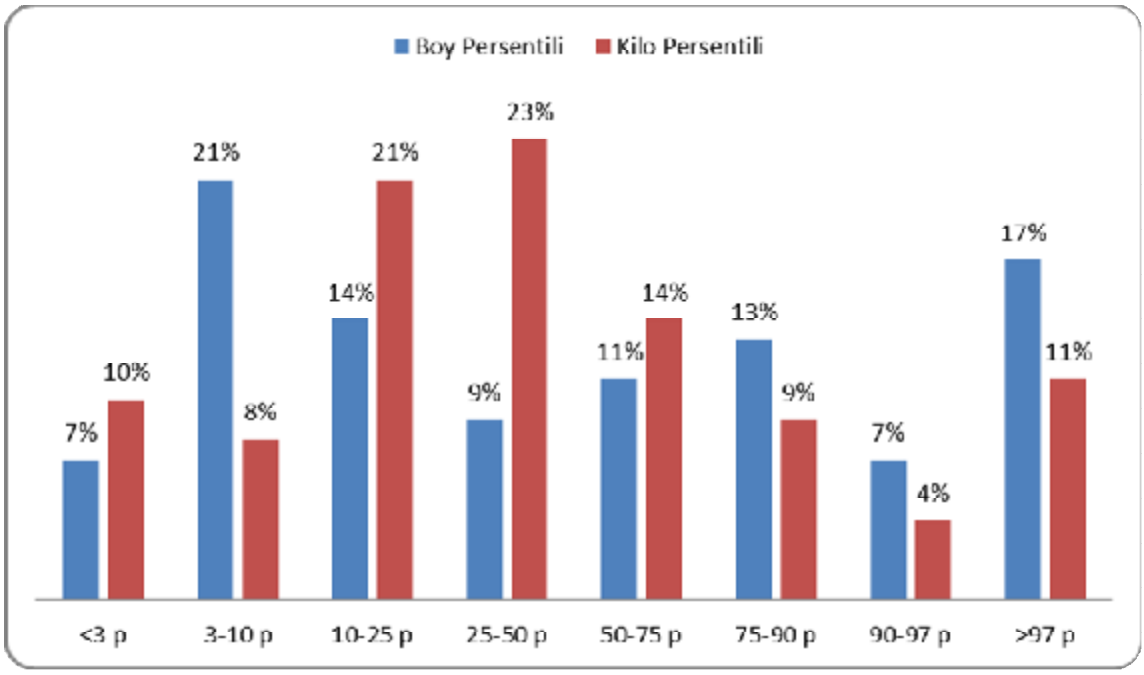


Şekil 10. FKÜ'lü hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu

Tablo 46. FKÜ'lü hastaların fiziksel ve mental gelişimleri

Ölçümler	Sayı (%)
SON BOY PERCENTİL	
<3 p	52 (%7)
3-10 p	156 (%21)
10-25 p	106 (%14)
25-50 p	65 (%9)
50-75 p	82 (%11)
75-90 p	100 (%13)
90-97 p	56 (%7)
>97 p	130 (%17)
SON AĞIRLIK PERCENTİL	
<3 p	73 (%10)
3-10 p	60 (%8)
10-25 p	158 (%21)
25-50 p	174 (%23)
50-75 p	103 (%14)
75-90 p	66 (%9)
90-97 p	30 (%4)
>97 p	83 (%11)
PSİKO MOTOR GELİŞİM	
Kötü	74 (%10)
Orta	51 (%7)
İyi	71 (%10)
Çok iyi	551 (%74)
VİTAMİN EKSİKLİĞİ	
Yok	661 (%88)
Fe	69 (%9)
B12	3 (%0)
Folat	1 (%0)
25 OH vit D3	13 (%2)
MALNÜTRİSYON GELİŞİMİ	
Yok	732 (%98)
Var	15 (%2)

Hastaların fiziksel gelişimleri incelendiğinde 52 hastada (%7) boy persentilinin %3'ün altında ve 73 hastanın (%10) kilo persentilinin %3'ün altında olduğu görülmüştür. Mental motor gelişim yönünden incelendiğinde, sadece 74 hastada (%10) gelişimin kötü olduğu gözlenmiştir. Hastaların %88'inde vitamin eksikliği gözlenmezken, hastaların %2'sinde malnütrisyon görülmüştür.

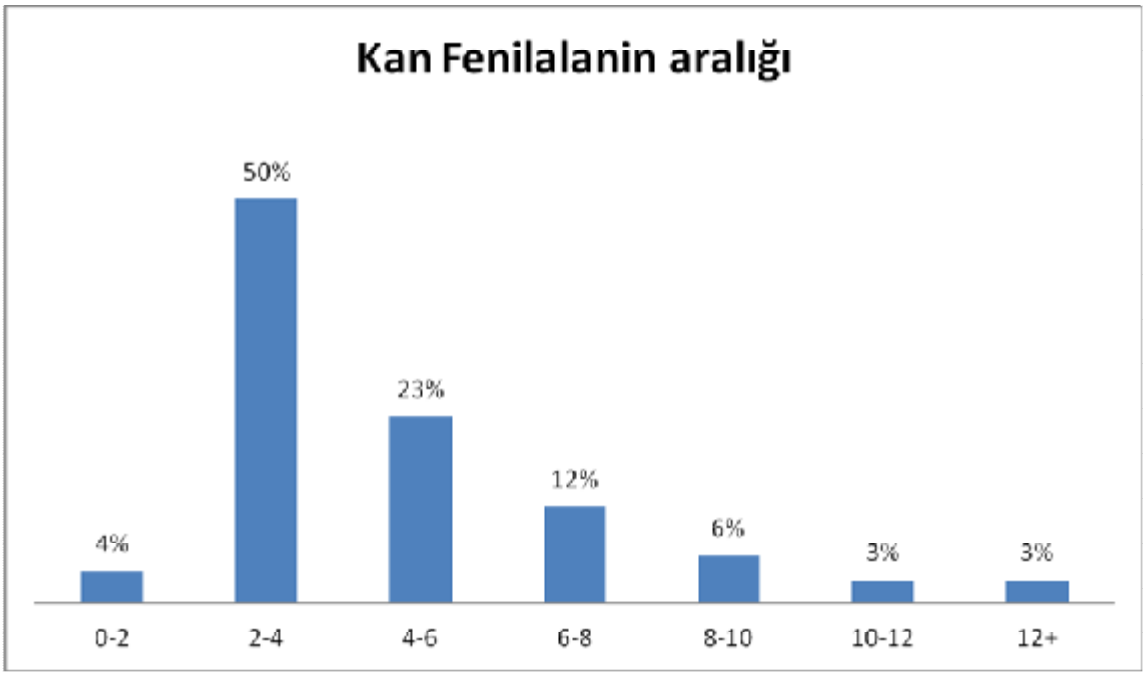


Şekil 11. FKÜ'lü hastaların boy ve kilo persentilleri

Tablo 47. FKÜ'lü hastaların FA düzeyleri ve tolere edilen son FA miktarları

Ölçümler	Sayı (%)
Son ölçümlerdeki kan FA düzeyıı	
0-2	27 (%4)
2-4	375 (%50)
4-6	169 (%23)
6-8	89 (%12)
8-10	45 (%6)
10-12	23 (%3)
12+	19 (%3)
DİYETLE TOLERE EDİLEN FA MİKTARI	
0-200 mg	617 (%83)
200 mg	1 (%0)
201-250 mg	1 (%0)
251-300 mg	4 (%1)
301-350 mg	5 (%1)
351-400 mg	13 (%2)
401-500 mg	36 (%5)
501-600 mg	28 (%4)
601-700 mg	19 (%3)
701-800 mg	14 (%2)
801-1000 mg	4 (%1)
1001-1250 mg	1 (%0)
1501-2000 mg	3 (%0)
2001+ mg	1 (%0)

Hastaların son takip ölçümlerindeki fenilalalin düzeyleri incelendiğinde, 375 hastada (%50) FA düzeyi 2 ile 4 arasında, 169 hastada (%23) 4 ile 6 arasında olduğu gözlenmiştir. FA düzeyi 10'nun üzerine çıkan hasta sayısı 42 (%6) olarak elde edilmiştir.



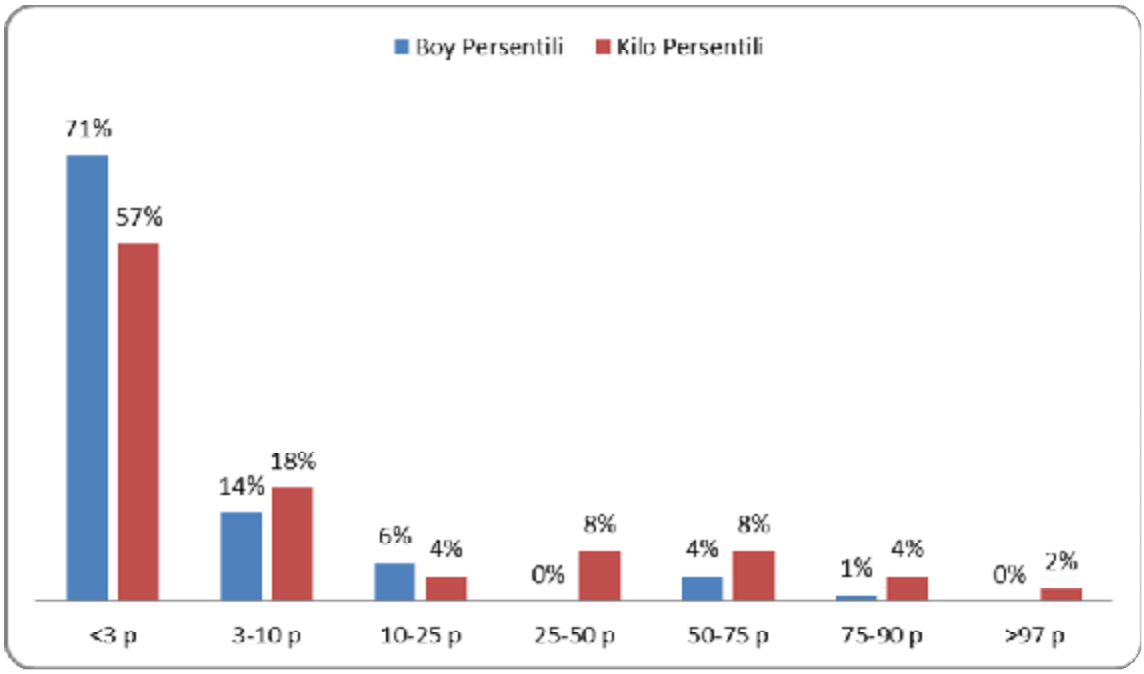
Şekil 12. FKÜ'lü hastaların son ölçümlerindeki kan FA aralığı

4.3. MPS tanısı almış hastaların takip ölçümlerinin değerlendirilmesi

MPS tanısı almış 61 hastanın takip süresince ölçümü yapılan özellikleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

Tablo 48. MPS'li hastaların demografik özellikleri

Ölçümler	**Sayı (%)**
Cinsiyet	
Erkek	36 (%59)
Kız	25 (%41)
Boy persentil	
<3 p	46 (%75)
3-10 p	7 (%11)
10-25 p	3 (%5)
50-75 p	4 (%7)
75-90 p	1 (%2)
Ağırlık persentil	
<3 p	39 (%63)
3-10 p	9 (%14)
10-25 p	2 (%3)
25-50 p	4 (%6)
50-75 p	4 (%6)
75-90 p	2 (%3)
>97 p	1 (%2)
Yaşanılan bölge	
Doğu Anadolu	3 (%6)
Güneydoğu Anadolu	15 (%24)
Akdeniz	43 (%70)

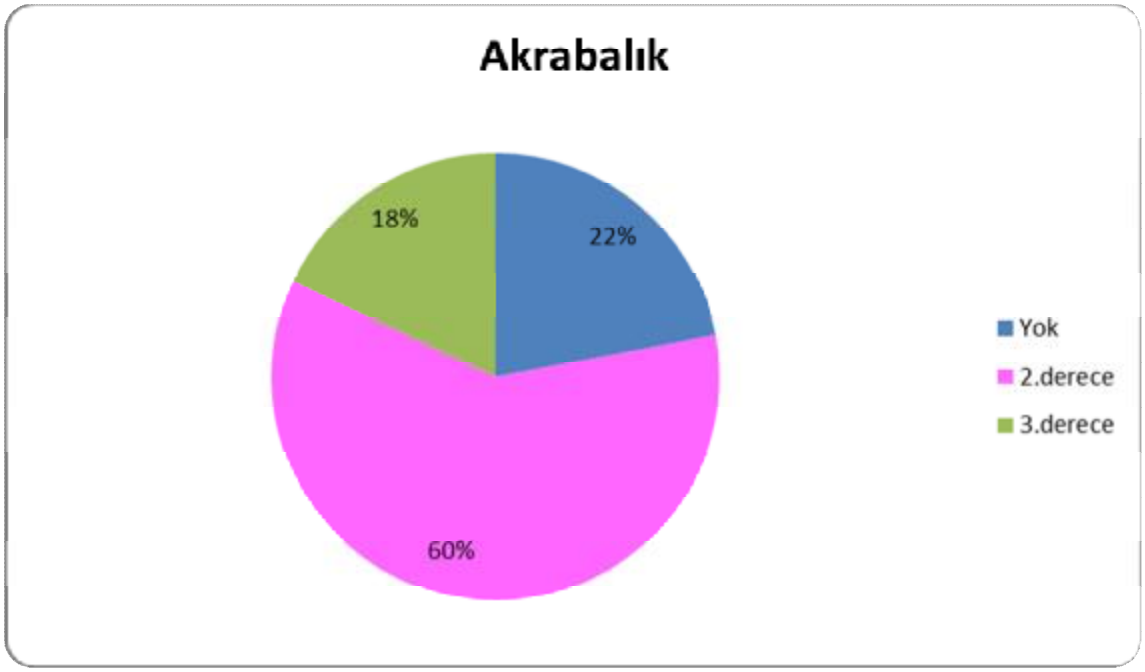


Şekil 13. MPS'li hastaların boy ve kilo persentilleri

Tablo 49. MPS'li hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler

Ölçümler	**Sayı (%)**
Ebeveyn akrabalığı	
Yok	11 (%18)
2.derece	41 (%67)
3.derece	9 (%15)
Ailede benzer hastalık öyküsü	
Yok	31 (%50)
1.derece akrabada var	18 (%29)
2.derece akrabada var	12 (%21)
Abortus sayısı	
Yok	44 (%72)
1	14 (%22)
2	2 (%3)
3 ve üzeri	1 (%2)

MPS hastaların 11’inde (%18) ebeveynleri akraba değilken, 41 (%67) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık ve 9 (%15) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu saptanmıştır. 31 hastanın (%50) ailesinde MPS öyküsü yok iken, 18 hastanın 1. derece akrabalarında, 2 hastanın ise 2. derece akrabalarında MPS öyküsü olduğu gözlenmiştir



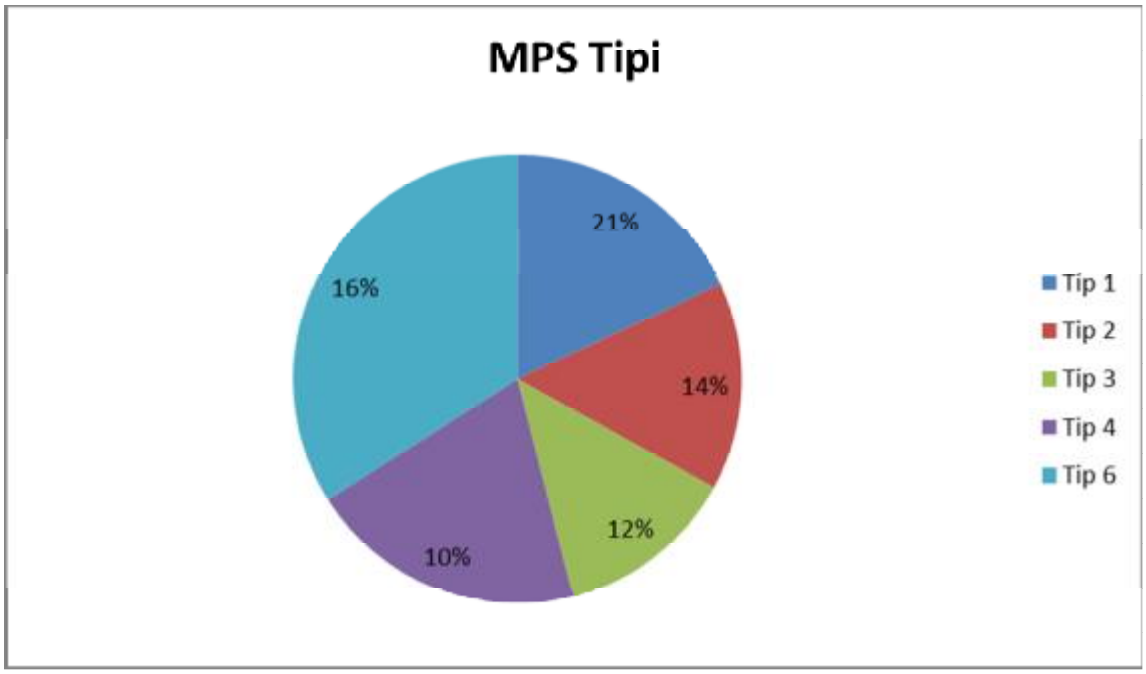
Şekil 14. MPS’li hastaların ebeveynleri arasında akrabalık durumu

Tablo 50. MPS'li hastaların tanı bilgileri

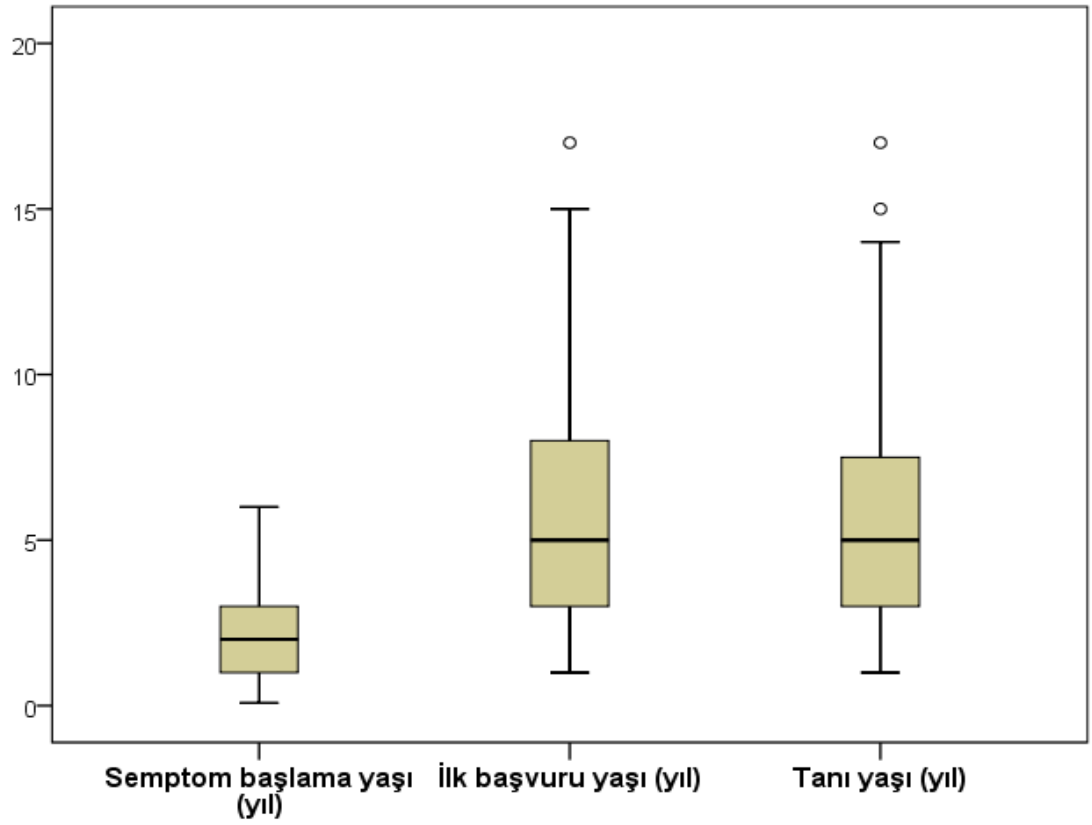
Ölçümler	Özet Ölçüt*
MPS Tipi	
Tip 1	11 (%18)
Tip 2	9 (%15)
Tip 3	8 (%13)
Tip 4	12 (%19)
Tip 6	21 (%34)
İlk başvuru yaşı (yıl)	5,7±3,74 5 (1-17)
Semptom başlama yaşı (yıl)	2,12±1,61 2 (0,08-6)
Tanı yaşı (yıl)	5,47±3,71 5 (1-17)

** Özet ölçüt, MPS tipi için sayı (%), diğer ölçümler için ortalama±s.sapma medyan, (min-maks) olarak alındı.*

Hastaların MPS tipleri incelendiğinde, 11'inin (%18) tip 1, 9'unun (%15) tip 2, 8'inin (%13) tip 3, 12'sinin (%19) tip 4 ve 21'inin (%34) tip 6 olduğu belirlenmiştir. Hastaların ilk başvuru yaşı ortalaması 5,7±3,74 yıl, semptom başlama yaşı ortalaması 2,12±1,61 yıl olarak elde edilmiştir.



Şekil 15. Hastaların MPS tipleri

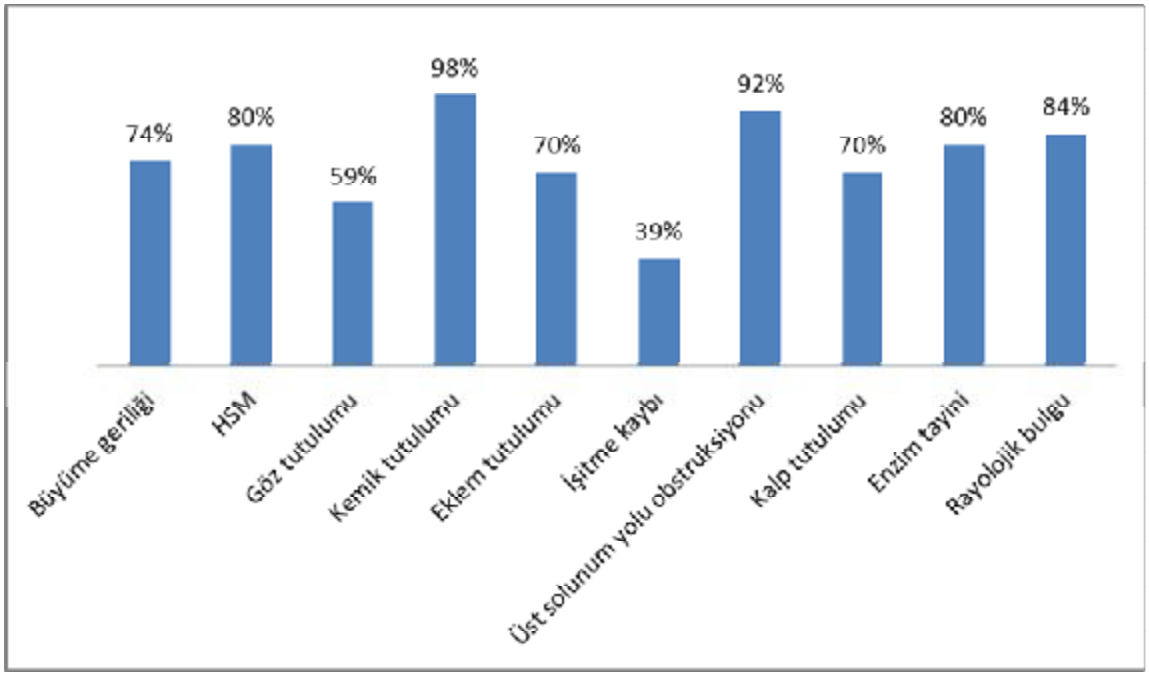


Şekil 16. MPS'li hastaların semptom başlama, ilk başvuru ve tanı yaşları

Tablo 51. MPS'li hastalarda saptanan tutulumlar

Ölçümler	Sayı (%)
Büyüme geriliği	
Yok	16 (%26)
Var	45 (%74)
Göz tutulum	
Yok	25 (%40)
Var	36 (%60)
İşitme kaybı	
Yok	37 (%60)
Var	24 (%40)
IQ ölçümü	
PMR	24 (%39)
Normal	37 (%61)
Kalp tutulumu	
Yok	18 (%29)
Var	43 (%71)
HSM	
Yok	12 (%19)
Var	49 (%81)
Eklem tutulumu	
Yok	18 (%29)
Var	43 (%71)
Kemik tutulumu	
Yok	1 (%2)
Var	60 (%98)
Radyolojik bulgu	
Yok	10 (%16)
Var	51 (%84)
Enzim tayini	
Yapılamadı	12 (%19)
Yapıldı	49 (%81)
Üst solunum yolu obstruksiyonu	
Yok	5 (%8)
Var	56 (%92)

MPS'li hastaların 45'inde (%74) büyüme geriliği, 49'unda (%81) HSM, 36'sında (%60) göz tutulumu, 60'sinde (%98) kemik tutulumu, 43'ünde (%71) eklem tutulumu, 24'ünde (%40) işitme kaybı, 37'ünde (%61) MR, 43'ünde (%71) kalp tutulumu, 56'sında (%92) üst solunum yolu obstruksiyonu olduğu görüldü. Hastaların 51'ında (%84) radyolojik bulgu vardı. 49 hastaya (%81) enzim tayini yapılabildi.



Şekil 17. MPS'li hastaların tutulum bulguları

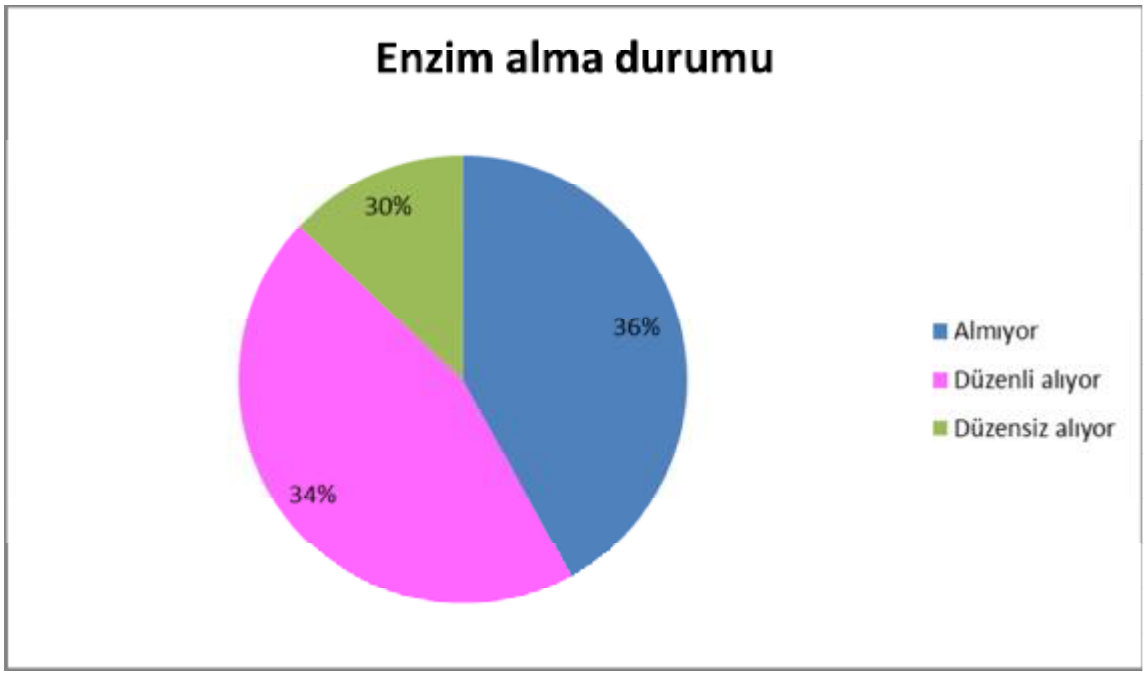
Tablo 52. MPS'li hastaların takip ve tedavi bilgileri

Ölçümler	Özet Ölçüt *
Toplam izlem süresi (ay)	34,92±30,71 27 (2-120)
Enzim alıyor mu?	
Almıyor	26 (%42)
Düzenli alıyor	28 (%45)
Düzensiz alıyor	7 (%13)
Toplam enzim aldığı süre (ay)	25,18±12,67 24 (7-48)
Enzim tedavisinden fayda görmüş mü?	
Fayda görmemiş	3 (%8)
Kısmen fayda görmüş	5 (%14)
Fayda görmüş	27 (%78)
İlaç(enzim) temininde problem yaşıyor mu?	
Kısmen	29 (%82)
Evet	6 (%18)
Tedaviye uyum	
Kötü	22 (%36)
Orta	21 (%34)
İyi	18 (%30)
Sonuç	
Ölüm	12 (%19)
Yaşam	27 (%44)
Sekel	7 (%11)
Bilinmiyor	15 (%24)

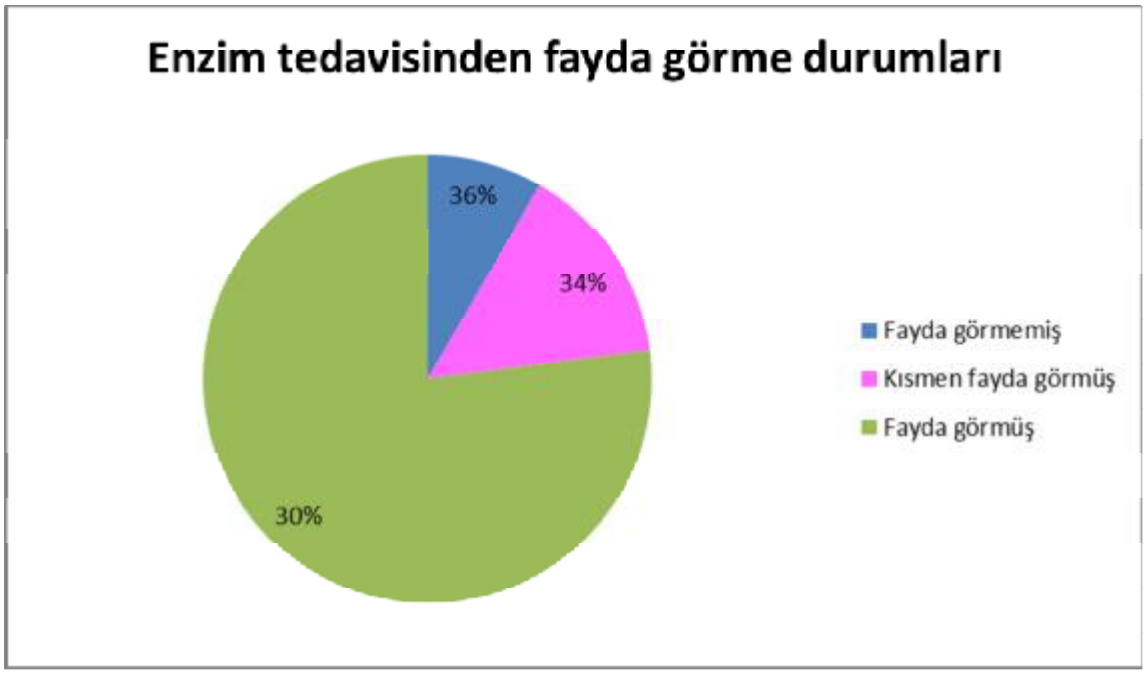
** Özet ölçüt, süreler için ortalama±s.sapma medyan, (min-maks), diğer ölçümler için sayı (%) olarak alındı.*

Hastaların ortalama takip süreleri 34,92±30,71 ay olarak hesaplanmıştır. Hastalardan 26'sının (%42) enzim almadığı saptanırken, 28'i (%45) düzenli olarak, 7'si (%13) ise düzensiz olarak enzim aldığı belirlenmiştir. Enzim alanların ortalama enzim alma süreleri 25,18±12,67 aydır. Enzim tedavisi alan hastaların 3'ü (%18) tedaviden fayda görmediğini, 5'i (%14) kısmen, 27'si (%78) ise tamamen fayda gördüğünü

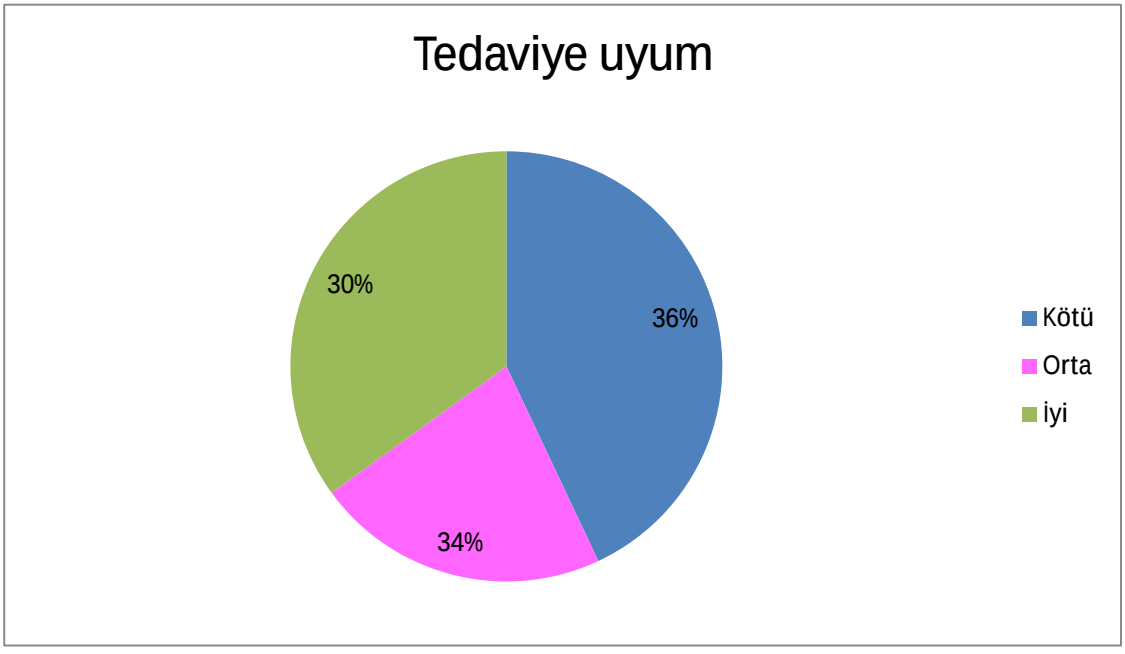
belirtmiştir. Enzim temininde hastaların 29'u (%82) kısmen, 6'sı (%18) ise sürekli olarak problem yaşadığını ifade etmiştir.



Şekil 18. MPS'li hastaların enzim tedavisi alma durumu



Şekil 19. MPS'li hastaların enzim tedavisinden fayda görme durumları

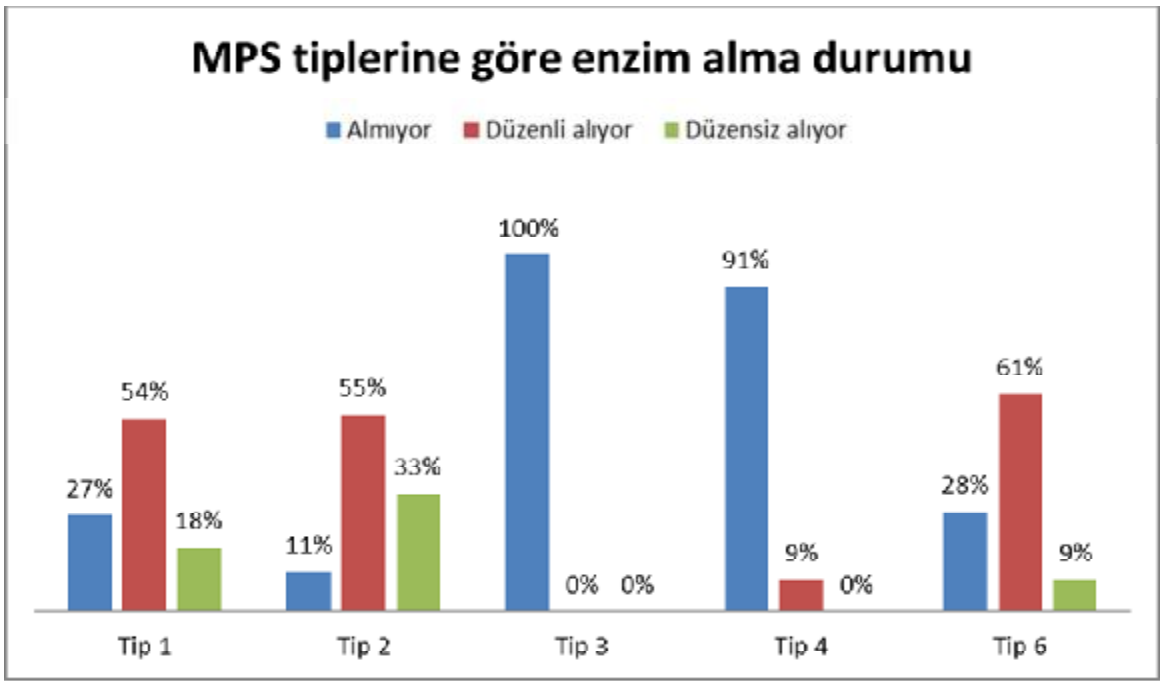


Şekil 20. MPS'li hastaların tedaviye uyumları

Tablo 53. MPS'li hastalarda MPS tipi ile enzim tedavisi alma durumu ilişkisi

Ölçümler	Enzim alıyor mu?			P
	Almıyor	Düzenli alıyor	Düzensiz alıyor	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
MPS Tipi				
Tip 1	3 (%27)	6 (%54)	2 (%18)	**<0,001**
Tip 2	1 (%11)	5 (%55)	3 (%33)	
Tip 3	8 (%100)	0 (%14)	0 (%0)	
Tip 4	11(%91)	1 (%9)	0 (%0)	
Tip 6	6 (%28)	13(%61)	2 (%9)	

MPS tipi enzim alma durumu arasında ilişki incelendiğinde, MPS tiplerine göre enzim alma durumunun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde değişim gösterdiği görülmüştür. Tip 2 hastalarının tamamına yakını alırken tip 3 hastaların hiçbiri enzim almamaktadır. Tip 1 ve Tip 6 hastalarının ise yarısının enzim tedavisi aldığı gözlenmiştir.



Şekil 21. MPS tipine göre hastaların enzim alma durumları

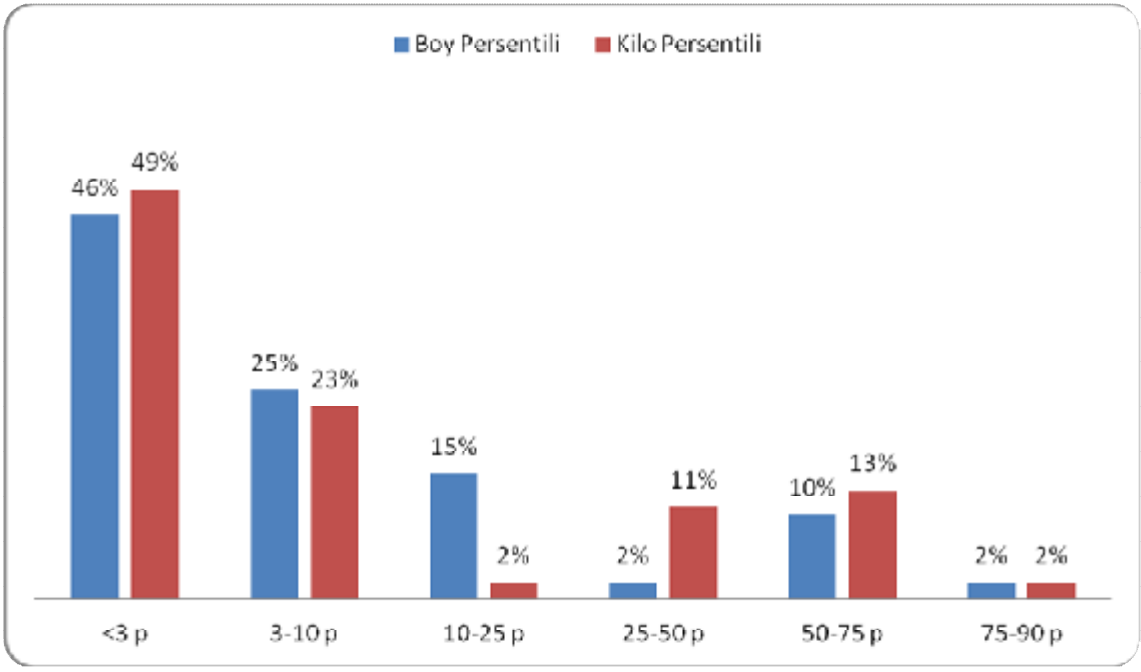
Hastaların prognozu ile MPS tipleri ve enzim alma durumları arasındaki ilişki incelendiğinde, MPS tipinin ve enzim alma durumunu prognozu etkilediği görülmüştür. Buna göre, Ayrıca Tip 2 ve Tip 6 hastalarının çoğunluğu sekelsiz yaşam sürdürürken, Tip 3 hastalarının çoğunluğunun prognozu sekelli yaşam olarak belirlenmiştir. Enzim alma durumuna göre ise, düzenli veya düzensiz enzim alan tüm hastalarda sekelsiz yaşam görülürken, enzim almayanlarda %41 oranında prognozun bilinmediği, %35 oranında ise sekelsiz yaşam görüldüğü saptanmıştır.

4.4.MSUD tanısı almış hastaların takip ölçümlerinin değerlendirilmesi

MSUD tanısı almış 48 hastanın takip süreci boyunca ölçümü yapılan özellikleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. MSUD hastalarının 26'sı (%54) erkek, 22'si (%46) kız iken, 22'sinin (%46) boy persentili, 23'ünün de (%49) kilo persentili %3'ün altında olduğu görülmüştür. Hastaların %48'inin sosyal güvencesi Yeşil kart iken, %52'sinin yaşadığı bölge Akdeniz, %33'ünün de yaşadığı bölge Güneydoğu Anadolu olarak belirlenmiştir.

Tablo54. MSUD'li hastaların demografik özellikleri

Ölçümler	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	26 (%54)
Kız	22 (%46)
Boy persentil	
<3 p	22 (%46)
3-10 p	12 (%25)
10-25 p	7 (%15)
25-50 p	1 (%2)
50-75 p	5 (%10)
75-90 p	1 (%2)
Ağırlık persentil	
<3 p	23 (%49)
3-10 p	11 (%23)
10-25 p	1 (%2)
25-50 p	5 (%11)
50-75 p	6 (%13)
75-90 p	1 (%2)
Sosyal güvence	
Yeşil kart	23 (%48)
SSK	19 (%40)
ES	1 (%2)
Diğer	5 (%10)
Yaşanılan bölge	
Doğu Anadolu	7 (%15)
Güneydoğu Anadolu	16 (%33)
Akdeniz	25 (%52)



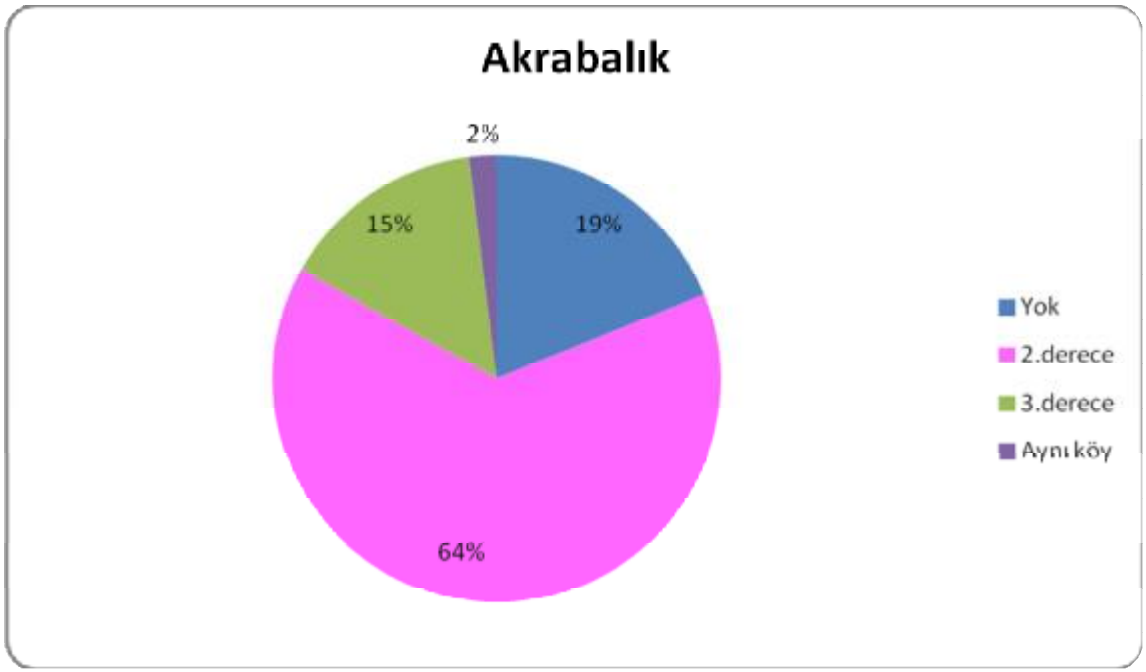
Şekil 22. MSUD'li hastaların boy ve kilo persentilleri

Tablo 55. MSUD'li hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler

Ölçümler	**Sayı (%)**
Ebeveyn akrabalığı	
Yok	9 (%19)
2.derece	31 (%65)
3.derece	7 (%15)
Aile öyküsü	
Yok	30 (%62)
1.derece	13 (%27)
2.derece	4 (%8)
Abortus sayısı	
Yok	37 (%77)
1	8 (%17)
2	3 (%6)

MSUD hastaların 9'unda (%19) ebeveynleri arasında akraba evliliği yok iken, 31 (%65) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık, 7 (%15) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür. Hastaların 30'unda (%62) ailesinde MSUD öyküsü yok iken, 13 hastanın 1. derece akrabalarında, 4

hastanın ise 2. derece akrabalarında ve 1 hastanın ise 3. Derece akrabasında MSUD öyküsü olduğu gözlenmiştir.



Şekil 23. MSUD'li hastaların ebeveynleri arasında akrabalık durumu

Tablo 56. MSUD'li hastaların tanıları ile ilgili bilgileri 1

Ölçümler	**Özet Ölçüt***
Semptom başlama yaşı (ay)	4,09±5,3 1 (1-22)
Tanı yaşı	
0-2 hafta	5 (%10)
3-4 hafta	13 (%27)
4-8 hafta	8 (%17)
2-3 ay	2 (%4)
4-6 ay	7 (%15)
6-12 ay	12 (%25)
1-3 yıl	1 (%2)

** Özet ölçüt, tanı yaşı için sayı (%), semptom başlama yaşı için ortalama±s.sapma medyan, (min-maks) olarak alındı.*

Hastaların semptom başlama yaşı ortalama 4,09±5,3 ay ve tanı yaşı çoğunlukla ilk 8 hafta (%54) içindedir.

Tablo 57. MSUD'li hastaların tanıları ile ilgili bilgileri – 2

Ölçümler	Sayı (%)
Mental motor gelişimi	
Ağır PMR	4 (%8)
Orta PMR	5 (%10)
Hafif PMR	19 (%40)
Normal	20 (%42)
Tanı metodu	
Biyokimyasal	48 (%100)
Genetik çalışması	
Yok	37 (%77)
Var	11 (%23)

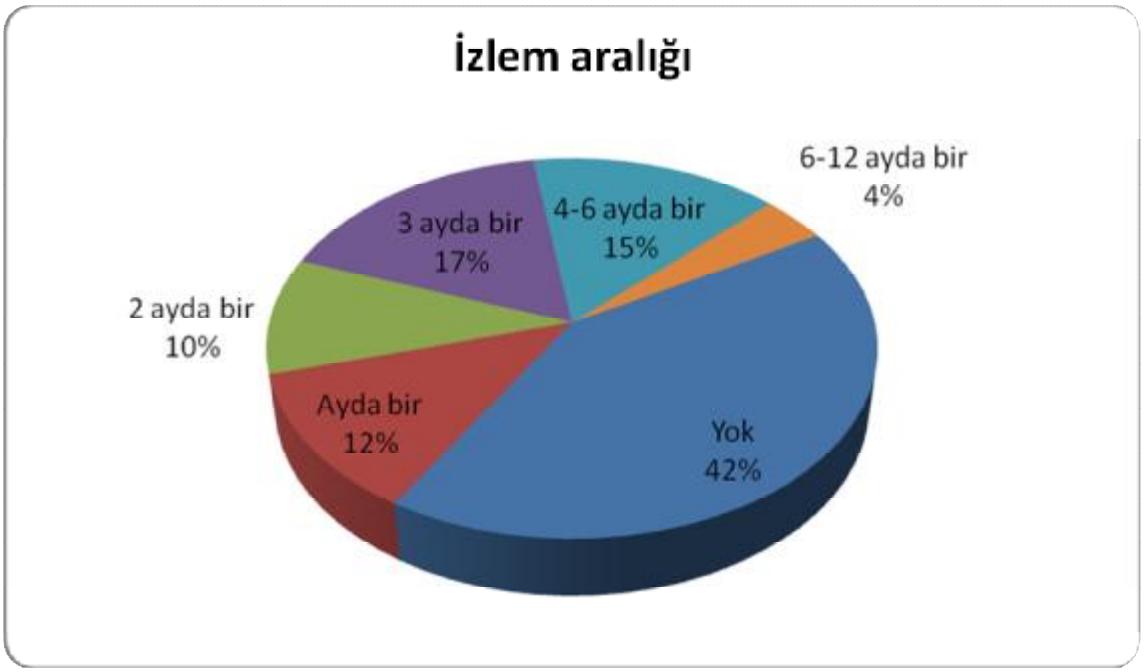
Hastaların 4'ünde (%8) ağır PMR, 5'inde (%10) orta PMR ve 19'unda (%40) hafif PMR görülmüştür. Tanı metodu olarak tüm hastalarda biyokimyasal metot kullanılırken, 11 hastada (%23) genetik çalışma da yapılmıştır. 21 hastada (%44) asidoz görülmezken, 18 hastada (%38) derin asidoz saptanmıştır.

Tablo 58. MSUD'li hastaların takip ve tedavileri ile ilgili bilgiler

Ölçümler	Özet Ölçüt*
Toplam izlem süresi (ay)	19,79±27,83 6,5 (1-120)
İzlem aralığı	
Yok	20 (%42)
Ayda bir	6 (%12)
2 ayda bir	5 (%10)
3 ayda bir	8 (%17)
4-6 ayda bir	7 (%15)
6-12 ayda bir	2 (%4)
Tedavi alıyor mu?	
Almıyor	2 (%4)
alıyor	46 (%96)
Tedaviye uyum	
Kötü	4 (%8)
Orta	25 (%52)
İyi	11 (%23)
Çok iyi	8 (%17)

** Özet ölçüt, toplam izlem süresi için ortalama±s.sapma medyan, (min-maks), diğer ölçümler için sayı(%) olarak alındı.*

Hastalar ortalama olarak 19,79±27,83 ay takip edilmiştir. İzlem sıklığı yönünden 20 hastanın sadece tanı anında görüldüğü saptanmıştır. Hastaların 46'sının (%96) protein kısıtlı diyet, özel formula mama ve tiamin desteği şeklinde tedavi aldığı saptanmıştır.



Şekil 24. MSUD hastalarının izlem aralığı

Tablo 59. MSUD'li hastaların prognoz bilgileri

Ölçümler	Sayı (%)
Organ etkilenimi var/yok	
Yok	24 (%50)
Var	24 (%50)
Nöbet	
Yok	26 (%54)
Var	22 (%46)
Asidoz atak sayısı	
Yok	28 (%58)
1	11 (%23)
2	3 (%6)
3	5 (%10)
4+	1 (%2)
Diyaliz öyküsü	
Yok	45 (%94)
Var	3 (%6)
Sonuç	
Ölüm	3 (%6)
Yaşam	13 (%27)
Sekel	11 (%23)
Bilinmiyor	21 (%44)

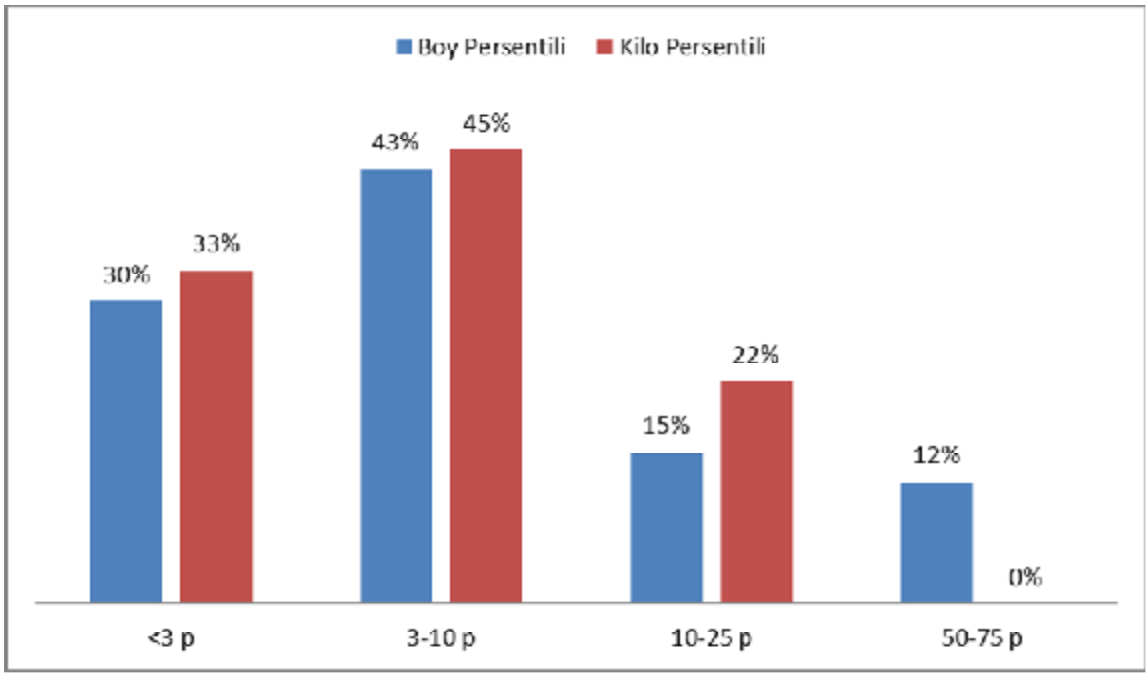
Hastaların 24'ünde (%50) organ etkilenmesi gözlenirken, 22'sinde (%46) nöbetlerin olduğu belirlenmiştir. 28 hastada (%58) asidoz atakları saptanmıştır. Takip sonucunda toplam 3 hastada ölüm, 11 hastada sekelli yaşam, 13 hastada sekelsiz yaşam gözlenirken, 21 hastanın son durumları hakkında bilgiye ulaşılamamıştır.

4.5. Gaucher tanısı almış hastaların takip ölçümlerinin değerlendirilmesi

Gaucher tanısı almış 21 hastanın takip süreci boyunca ölçümü yapılan özellikleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. Gaucher hastalarının 12'si (%57) erkek, 9'u (%43) kız iken, 6'sının (%29) boy persentili, 7'sinin de (%33) kilo persentili %3'ün altında olduğu görülmüştür. Hastaların %52'sinin sosyal güvencesi yeşil kart iken, %71'inin yaşadığı bölge Akdeniz olarak belirlenmiştir.

Tablo 60. Gaucherli hastaların demografik özellikleri

Ölçümler	**Sayı (%)**
Cinsiyet	
Erkek	18 (%57)
Kız	15 (%43)
Boy persentil	
<3 p	10 (%29)
3-10 p	14 (%41)
10-25 p	5 (%15)
50-75 p	5 (%15)
Ağırlık persentil	
<3 p	11(%33)
3-10 p	15 (%46)
10-25 p	7 (%21)
Sosyal güvence	
Yeşil kart	18 (%54)
SSK	7 (%22)
ES	4 (%12)
Diğer	4 (%12)
Yaşanılan bölge	
Doğu Anadolu	8 (%24)
Güneydoğu Anadolu	7(%21)
Akdeniz	18 (%65)



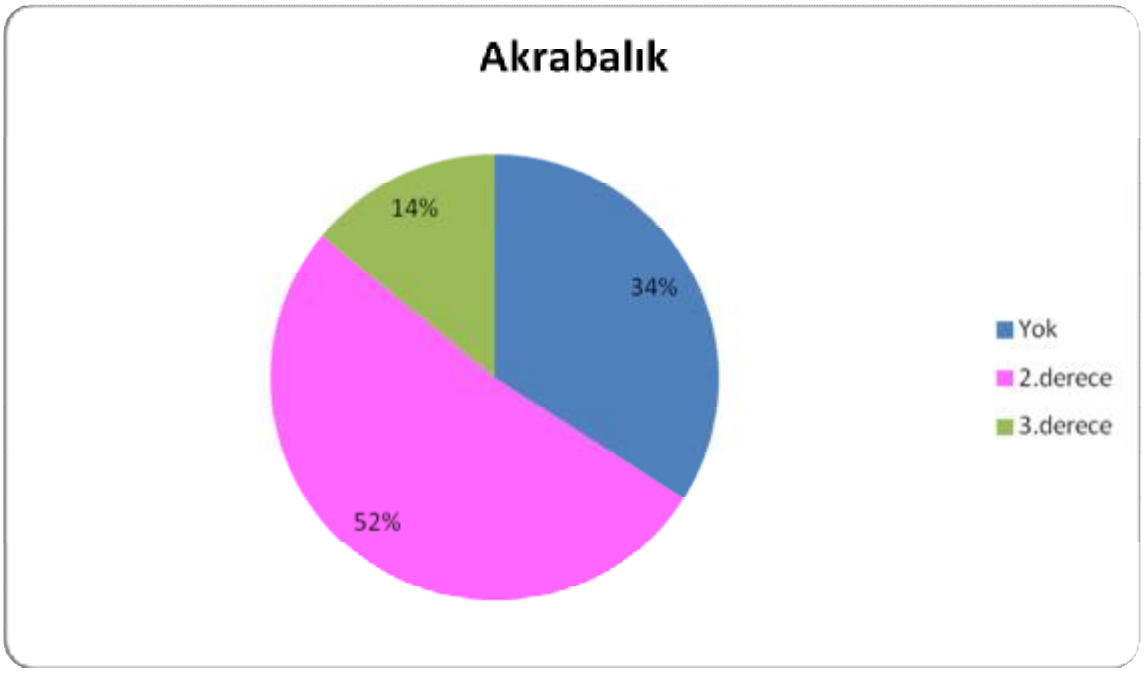
Şekil 25. Gaucherli hastaların boy ve kilo persentilleri

Tablo 61. Gaucherli hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler

Ölçümler	**Sayı (%)**
Ebeveyn akrabalığı	
Yok	11 (%34)
2.derece	17 (%52)
3.derece	5 (%14)
Aile öyküsü	
Yok	9 (%43)
1.derece	9 (%43)
2.derece	3 (%14)
Abortus sayısı	
Yok	20 (%61)
1	10 (%29)
2	3 (%10)

Gaucherli hastaların 11'inde (%34) ebeveynlerinde akraba evliliği yok iken, 17 (%52) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık, 5 (%14) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür. Hastaların 9'unda (%43) ailesinde

Gaucher öyküsü yok iken, 9 hastanın 1. derece akrabalarında, 3 hastanın ise 2. derece akrabalarında Gaucher öyküsü olduğu gözlenmiştir.



Şekil 26. Gaucherli hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu

Tablo 62. Gaucherli hastaların tanıları ile ilgili bilgileri

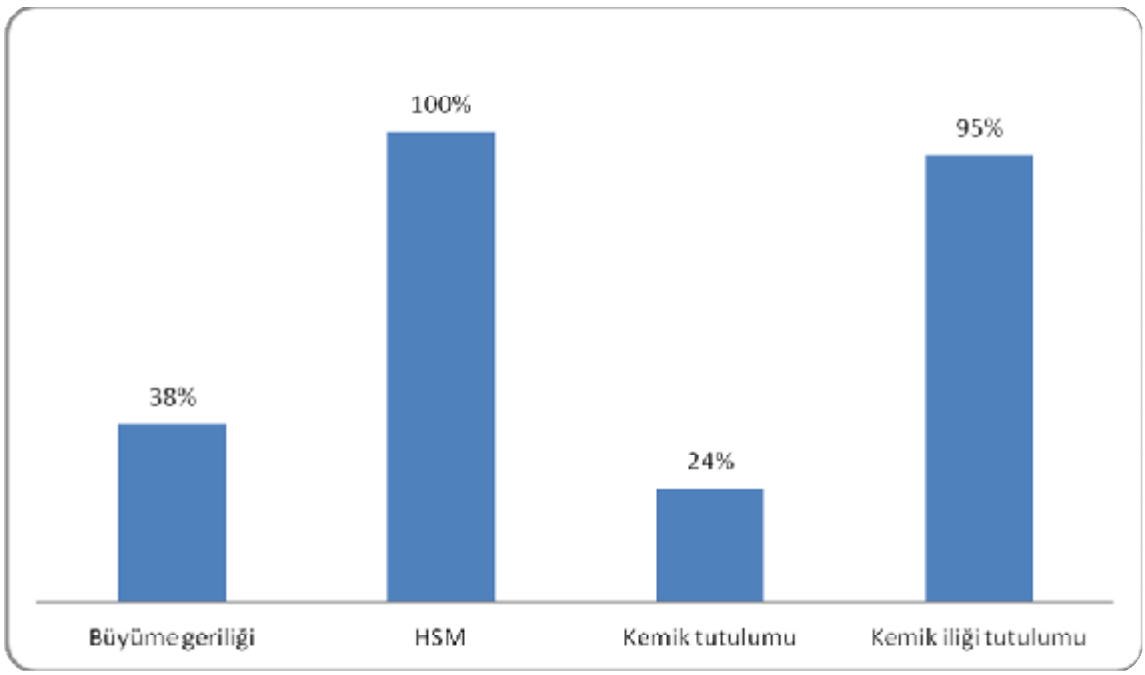
Ölçümler	**Ortalama±S.Sapma** **Medyan (Min-Maks)**
Semptom başlama yaşı (ay)	80,26±78,41 60 (2-250)
Tanı yaşı (yıl)	9,48±8,26 7 (1-28)

Hastaların semptom başlama yaşı ortalaması 80,26±78,41 ay, tanı yaşı ortalaması 9,48±8,26 yıl olarak elde edilmiştir

Tablo 63. Gaucherli hastaların hastalığı eşlik eden diğer bulgular

Ölçümler	Sayı (%)
Büyüme geriliği	
Yok	20 (%62)
Var	13 (%38)
HSM	
Yok	0 (%0)
Var	33 (%100)
Kemik tutulumu	
Yok	25 (%76)
Var	8 (%24)
Kemik iliği tutulumu	
Yok	2 (%5)
Var	31 (%95)

Gaucherli hastaların 20'sinde (%62) büyüme geriliği, tümünde HSM, 8'inde (%24) kemik tutulumu ve 31'inde (%95) kemik iliği tutulumu olduğu görülmüştür.



Şekil 27. Gaucherli hastalarda eşlik eden diğer bulgular

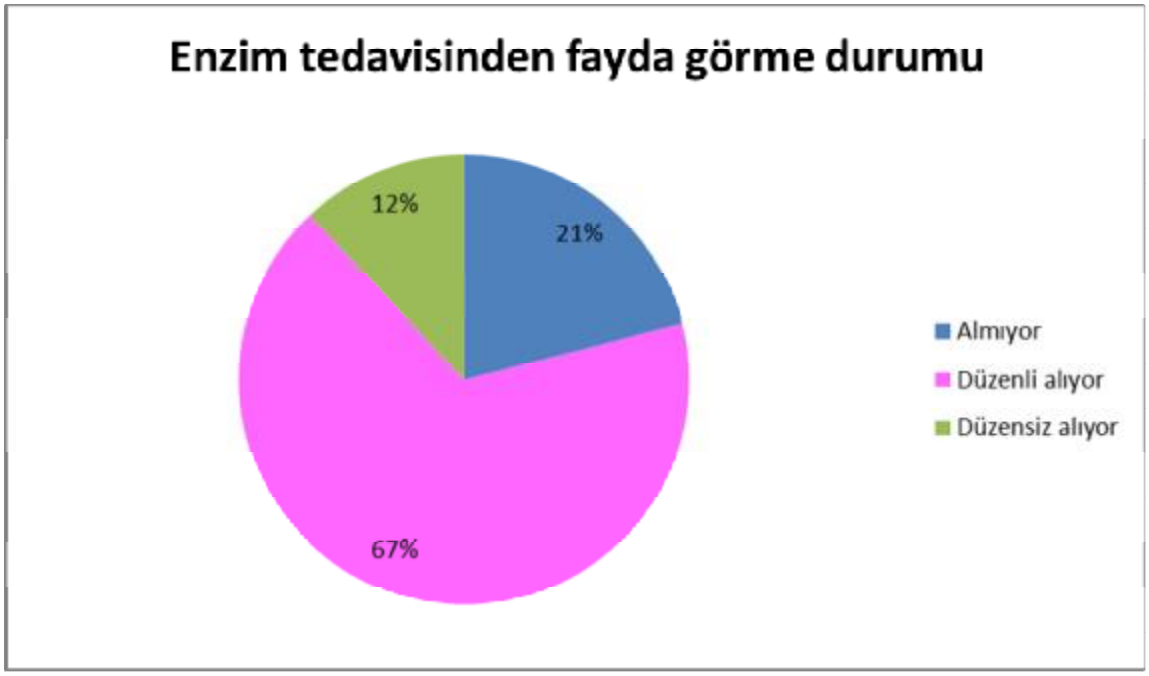
Tablo 64. Gaucherli hastaların takip ve tedavi bilgileri

Ölçümler	Özet Ölçüt *
Enzim tayini yapılmış mı?	
Yok	2 (%5)
Var	31 (%95)
Biyopsi yapılmış mı?	
Yok	6 (%19)
Var	27 (%81)
Genetik	
Yok	21 (%62)
Var	12 (%38)
Toplam izlem süresi (ay)	65,31±55,86 54 (1-192)
Enzim alıyor mu?	
Almıyor	7 (%21)
Düzenli alıyor	22 (%67)
Düzensiz alıyor	4 (%12)
Enzim tedavisinden fayda görmüş mü?	
Kısmen fayda görmüş	18 (%73)
Fayda görmüş	8 (%27)
İlaç(enzim) temininde problem yaşıyor mu?	
Kısmen	14 (%55)
Evet	12 (%45)
Tedavi başarısı	
Kötü	1 (%5)
Orta	5 (%25)
İyi	7 (%35)
Çok İyi	7 (%35)
Sonuç	
Ölüm	2 (%10)
Yaşam	10 (%48)
Sekel	1 (%5)
Bilinmiyor	8 (%38)

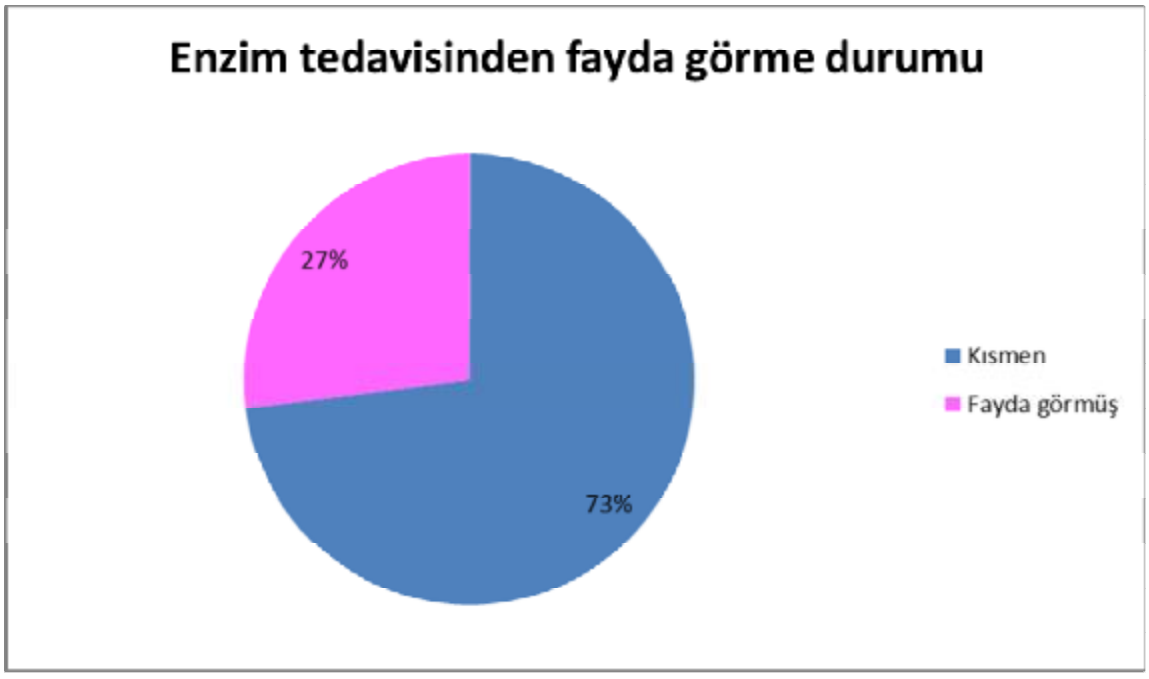
** Özet ölçüt, izlem süresi için ortalama±s.sapma medyan, (min-maks), diğer ölçümler için sayı (%) olarak alındı.*

Hastaların 31'sinde (%95) enzim tayini, 27'sinde (%81) karaciğer veya dalak biyopsisi ve 12'inde (%38) mutasyon analizi yapıldığı tespit edilmiştir. Hastaların toplam izlem süresi ortalaması 65,31±55,86 ay olarak elde edilmiştir. Hastalardan

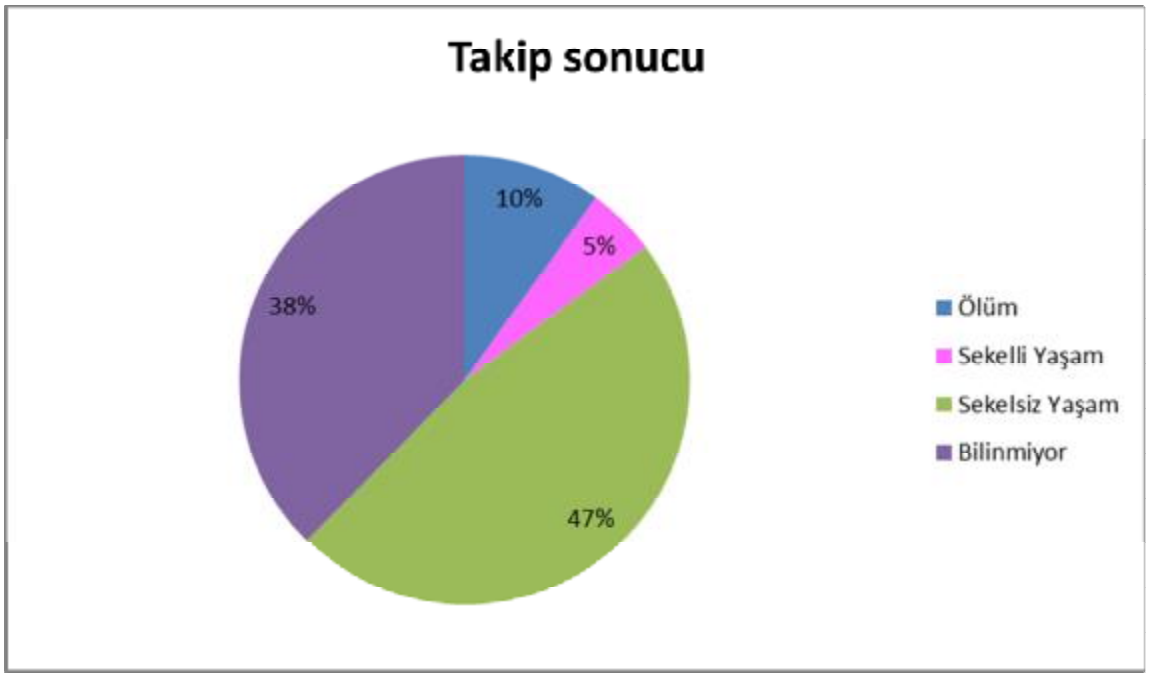
7’sinin (%21) enzim almadığı saptanırken, 22’sinin (%67) düzenli olarak, 4’ünün (%12) ise düzensiz olarak enzim aldığı belirlenmiştir. Enzim tedavisi alan hastaların 18’i (%73) kısmen, 8’ü (%27) ise tamamen fayda gördüğünü belirtmiştir. Enzim temininde hastaların 14’ü (%55) kısmen, 12’si (%45) ise sürekli olarak problem yaşadığını ifade etmiştir. 1 hastada tedavi başarısı elde edilemezken, 19 hastada (%95) tedavi başarılı bulunmuştur. Takip sonucunda, 2 hastada (%10) ölüm, 1 hastada (%5) sekelli yaşam gözlenirken, 10 hastada (%48) sekelsiz bir yaşam olduğu görülmüştür. 8 hastanın (%38) ise takipsizlik nedeniyle şu anki durumlarına ulaşılamamıştır.



Şekil 28. Gaucherli hastaların enzim tedavisi alma durumu



Şekil 29. Gaucherli hastaların enzim tedavisinden fayda görme durumları



Şekil 30. Gaucherli hastaların takip sonuçları

Tablo 65. Gaucherli hastalarda enzim alma durumu ile prognoz arasındaki ilişki

Ölçümler	Enzim alıyor mu?			P
	Almıyor	Düzenli alıyor	Düzensiz alıyor	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Sonuç				
Ölüm	2 (%29)	0 (%0)	0 (%0)	
Yaşam	0 (%0)	19 (%82)	4 (%100)	**0,014**
Sekel	0 (%0)	2 (%12)	0 (%0)	
Bilinmiyor	5 (%71)	1 (%6)	0 (%0)	

Gaucherli hastalarda enzim alımı ile prognoz arasında bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Enzim almayan 7 hastanın 2'sinde ölüm, 5'inde ise sonuç bilinmezken, enzim alanların çoğunluğunda sekelsiz yaşam olduğu görülmüştür.

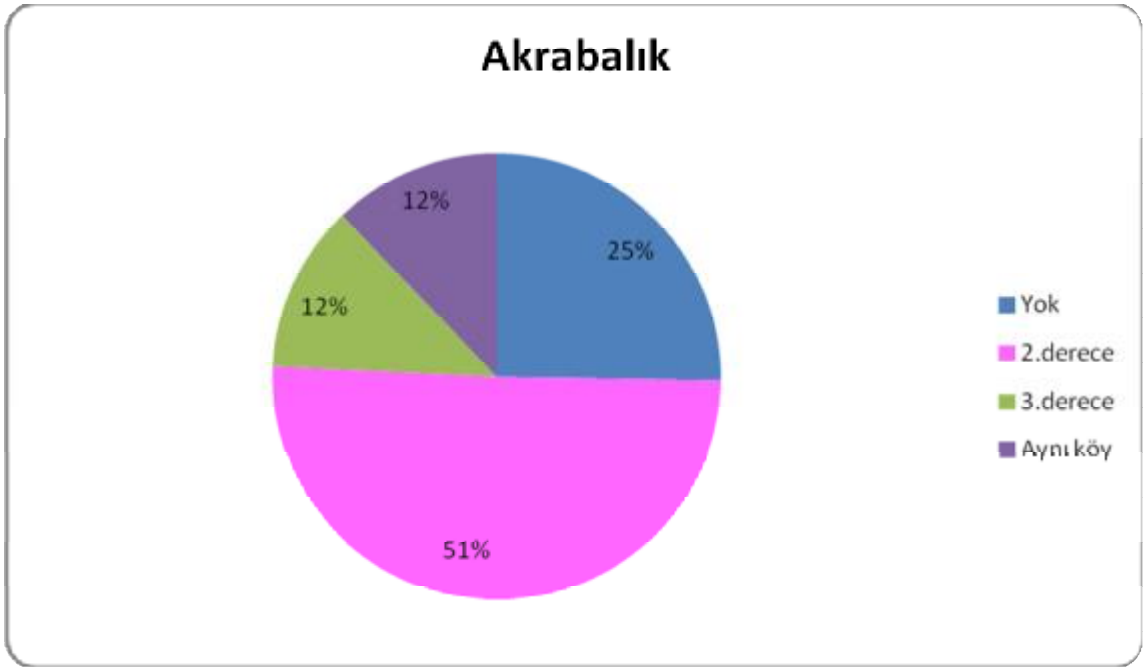
4.6. Fabry tanısı almış hastaların takip ölçümlerinin değerlendirilmesi

Fabry tanısı almış 8 hastanın takip süreci boyunca ölçümü yapılan özellikleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. Fabry hastalarının 2'si (%25) erkek, 6'sı (%75) kız iken, 2'sinin (%25) boy persentili, 4'ünün de (%50) kilo persentili %3'ün altında olduğu görülmüştür. Hastaların %62'sinin sosyal güvencesi SSK iken, hastaların tamamı Akdeniz bölgesinde yaşamaktaydı.

Tablo 66. Fabryli hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler

Ölçümler	Sayı (%)
Ebeveyn akrabalığı	
Yok	2 (%25)
2.derece	4 (%50)
3.derece	1 (%12)
Aile öyküsü	
1.derece	4 (%50)
2.derece	4 (%50)

Fabryli hastaların 2'sinde (%25) ebeveynlerinde akraba evliliği yok iken, 4 (%50) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık, 1 (%12) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür. Hastaların tamamında ailesinde Fabry öyküsü var iken, 4 hastanın 1. derece akrabalarında, 4 hastanın ise 2. derece akrabalarında Fabry öyküsü olduğu gözlenmiştir.



Şekil 31. Fabryli hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu

Tablo 67. Fabryli hastaların tanıları ile ilgili bilgileri

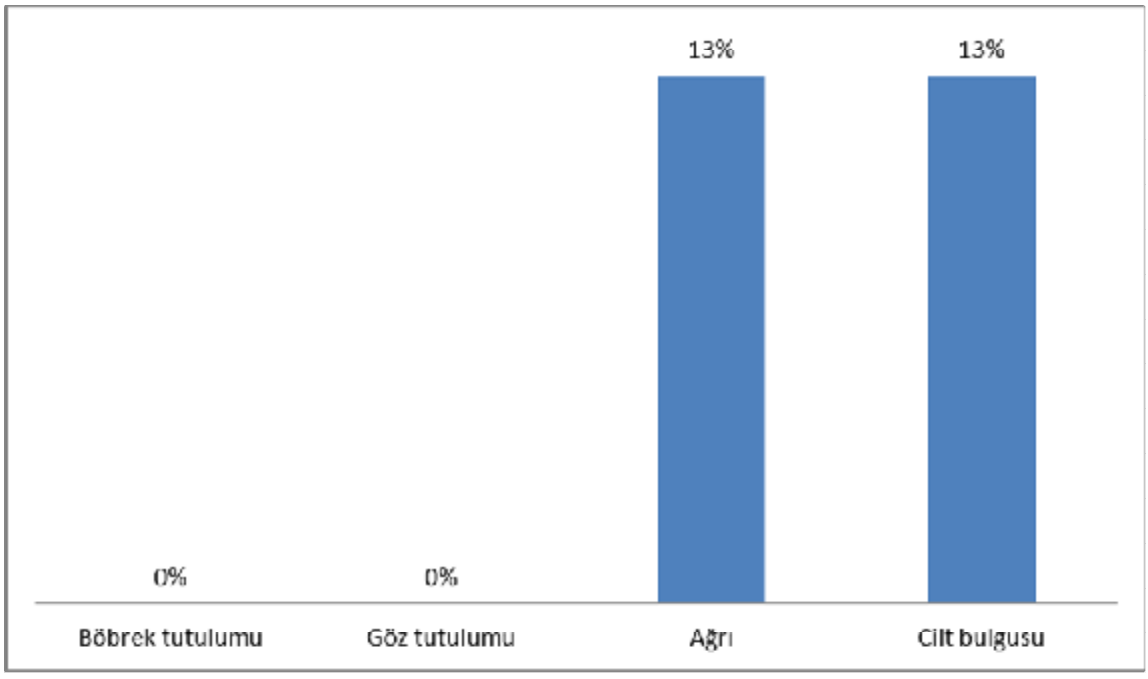
Ölçümler	Ortalama±S.Sapma Medyan (Min-Maks)
İlk başvuru yaşı (ay)	18,63±14,32 10,5 (4-38)
Tanı yaşı (ay)	18,63±14,32 10,5 (4-38)

Hastaların tümü tanılarını ilk başvuru anlarında almış, dolayısıyla ilk başvuru yaşı ile tanı yaşı değerleri aynı değer olarak kaydedilmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalaması 18,63±14,32 ay olarak elde edilmiştir.

Tablo 68. Fabryli hastaların hastalığı eşlik eden diğer bulgular

Ölçümler	Sayı (%)
Böbrek tutulumu	
Yok	8 (%100)
Var	0 (%0)
Göz tutulumu	
Yok	8(%100)
Var	0(%0)
Ağrı(Akroparestezi)	
Yok	7 (%87)
Var	1 (%13)
Cilt bulgusu anjio keratom	
Yok	7(%87)
Var	1(%13)

Fabryli hastaların 1'inde (%13) ağrı ve 1'ünde de (%13) cilt bulgusu olduğu görülmüştür.



Şekil 32. Fabryli hastaların hastalığı eşlik eden diğer bulgular

Tablo 69. Fabryli hastaların takip ve tedavi bilgileri

Ölçümler	Özet Ölçüt*
Akrabalarda Fabry olması nedeniyle tarama	
Yok	1 (%12)
Var	7 (%88)
Enzim çalışması var mı?	
Yok	7 (%88)
Var	1 (%12)
Mutasyon analizi	
Var	8 (%100)
Toplam izlem süresi (yıl)	2,5±1,86 2 (1-6)
Enzim alıyor mu?	
Almıyor	7 (%88)
Düzenli alıyor	1 (%12)
Enzim alıyorsa fayda görmüş mü?	
Fayda görmüş	1 (%100)
İlaç(enzim) temininde problem yaşıyor mu?	
Evet	1 (%100)

** Özet ölçüt, izlem süresi için ortalama±s.sapma medyan, (min-maks), diğer ölçümler için sayı (%) olarak alındı.*

Hastaların 7'sinde (%88) akrabalarında Fabry tanısı olduğu için tarama yapılmıştır. Hastaların 1'inde (%12) enzim çalışması ve tümünde mutasyon analizi yapıldığı tespit edilmiştir. Hastaların toplam izlem süresi ortalaması 2,5±1,86 yıl olarak elde edilmiştir. Hastalardan 7'sinin (%88) enzim almadığı saptanırken, 1'inin (%12) düzenli olarak enzim aldığı belirlenmiştir. Enzim tedavisi alan bir hasta tedaviden fayda gördüğünü ve ilaç temininde sürekli olarak problem yaşadığını ifade etmiştir. Hastaların tümünde tedavi başarılı bulunmuştur. Takip sonucunda, 6 hastada (%75) sekelsiz bir yaşam olduğu görülmüştür. 2 hastanın (%25) ise takipsizlik nedeniyle şu anki durumlarına ulaşılamamıştır.

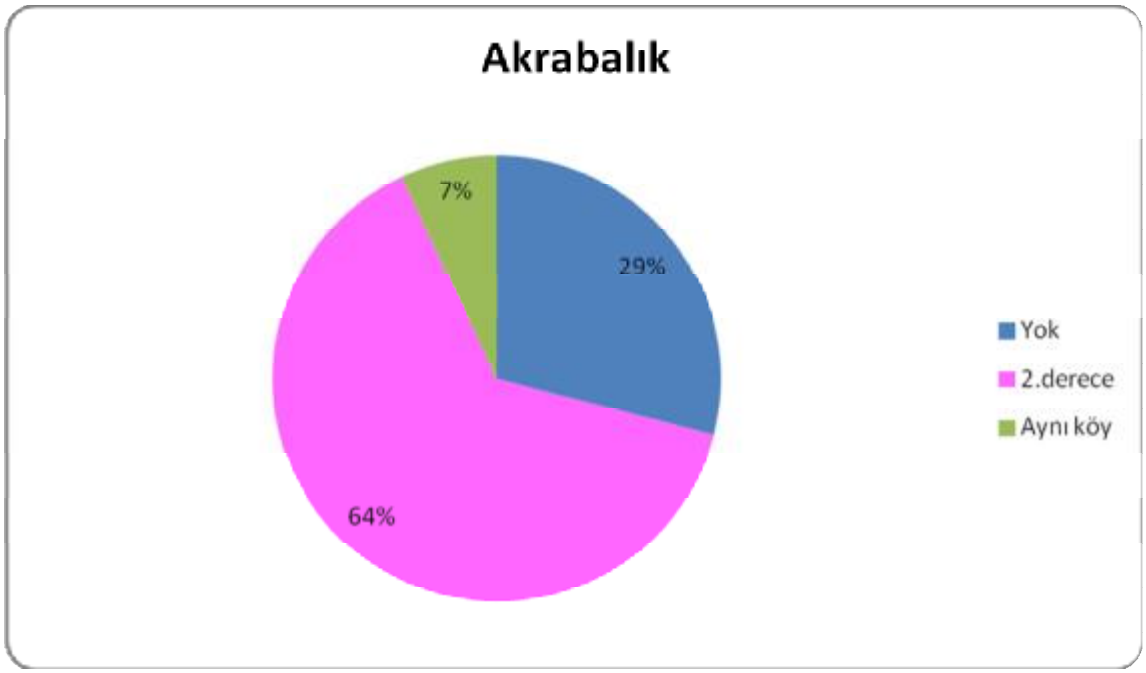
4.7. Niemann-Pick tanısı almış hastaların değerlendirilmesi

Niemann-Pick tanısı almış 14 hastanın takip süreci boyunca ölçümü yapılan özellikleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. Niemann-Pick hastalarının 6'si (%43) erkek, 8'i (%57) kız iken, 9'unun (%64) boy persentili, 8'inin de (%57) kilo persentili %3'ün altında olduğu görülmüştür. 2 hastanın Güneydoğu Anadolu, 12 hasta ise Akdeniz bölgesinde yaşadığı belirlenmiştir.

Tablo 70. Niemann-Pickli hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler

Ölçümler	Sayı (%)
Ebeveyn akrabalığı	
Yok	4 (%29)
2.derece	9 (%64)
Aynı köy	1 (%7)
Aile öyküsü	
Yok	11 (%79)
1.derece	3 (%21)

Niemanpickli hastaların 4'ünde (%29) ebeveynleri arasında akraba evliliği yok iken, 9 (%64) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık olduğu görülmüştür. 3 hastanın (%21) 1. derece akrabalarında Niemann-Pick öyküsü olduğu gözlenmiştir.



Şekil 33. Niemanpickli hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu

Tablo 71. Niemann-Pickli hastaların tanıları ile ilgili bilgileri

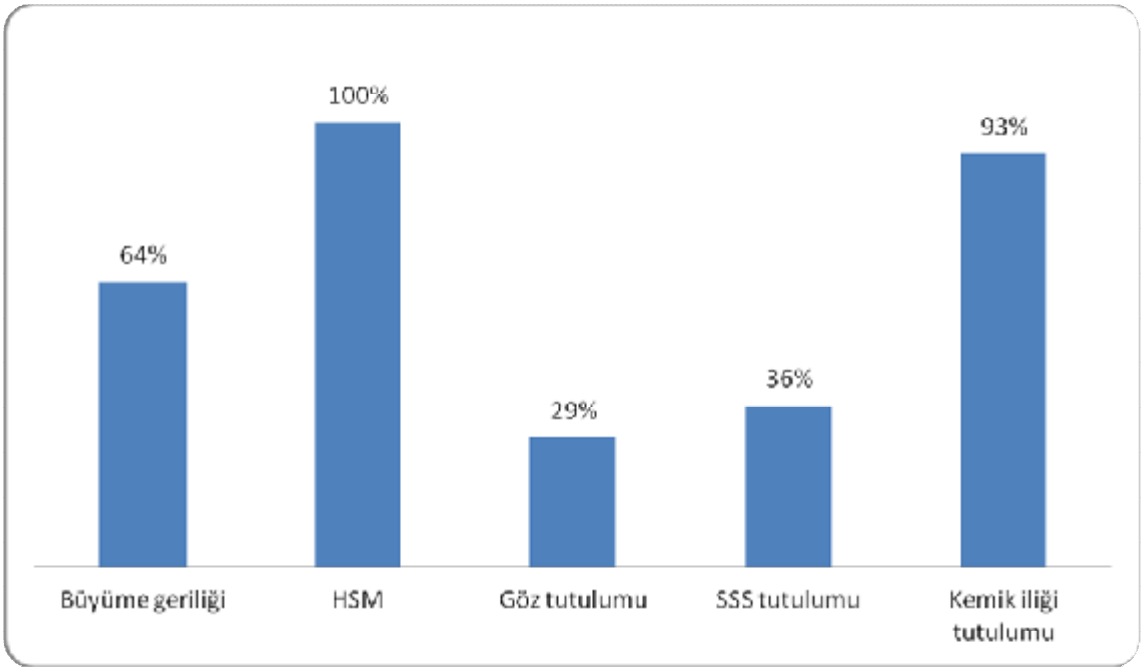
Ölçümler	Ortalama±S.Sapma Medyan (Min-Maks)
İlk başvuru yaşı (ay)	27,07±25 19,5 (5-96)
Semptom başlama yaşı (ay)	11,57±13,37 6 (1-48)
Tanı yaşı (yıl)	3,5±3,88 2,5 (1-15)

Hastaların ilk başvuru yaşı ortalaması 27,07±25 ay, semptom başlama yaşı ortalaması 11,57±13,37 ay ve tanı yaşı ortalaması 3,5±3,88 yıl olarak elde edilmiştir.

Tablo 72. Niemanpickli hastaların hastalığı eşlik eden diğer bulgular

Ölçümler	Sayı (%)
Büyüme geriliği	
Yok	5 (%36)
Var	9 (%64)
HSM	
Yok	0 (%0)
Var	14 (%100)
Göz tutulumu	
Yok	10 (%71)
Var	4 (%29)
SSS tutulumu – nöbet	
Yok	9 (%64)
Var	5 (%36)
Kemik iliği tutulumu	
Yok	1 (%7)
Var	13 (%93)

Niemanpickli hastaların 9'unda (%64) büyüme geriliği, tümünde HSM, 4'ünde (%29) göz tutulumu, 5'inde (%36) SSS tutulumu ve 13'ünde de (%93) kemik iliği tutulumu olduğu görülmüştür.



Şekil 34. Niemann-Pickli hastaların hastalığa eşlik eden diğer bulgular

Tablo 73. Niemanpickli hastaların takip ve tedavi bilgileri

Ölçümler	Sayı (%)
Enzim çalışması var mı?	
Yok	3 (%21)
Var	11 (%79)
Genetik	
Yok	13 (%93)
Var	1 (%7)
Organ veya kemik iliği biyopsi	
Yok	3 (%21)
Var	11 (%79)
Sonuç	
Ölüm	1 (%7)
Sekel	3 (%21)
Bilinmiyor	10 (%71)

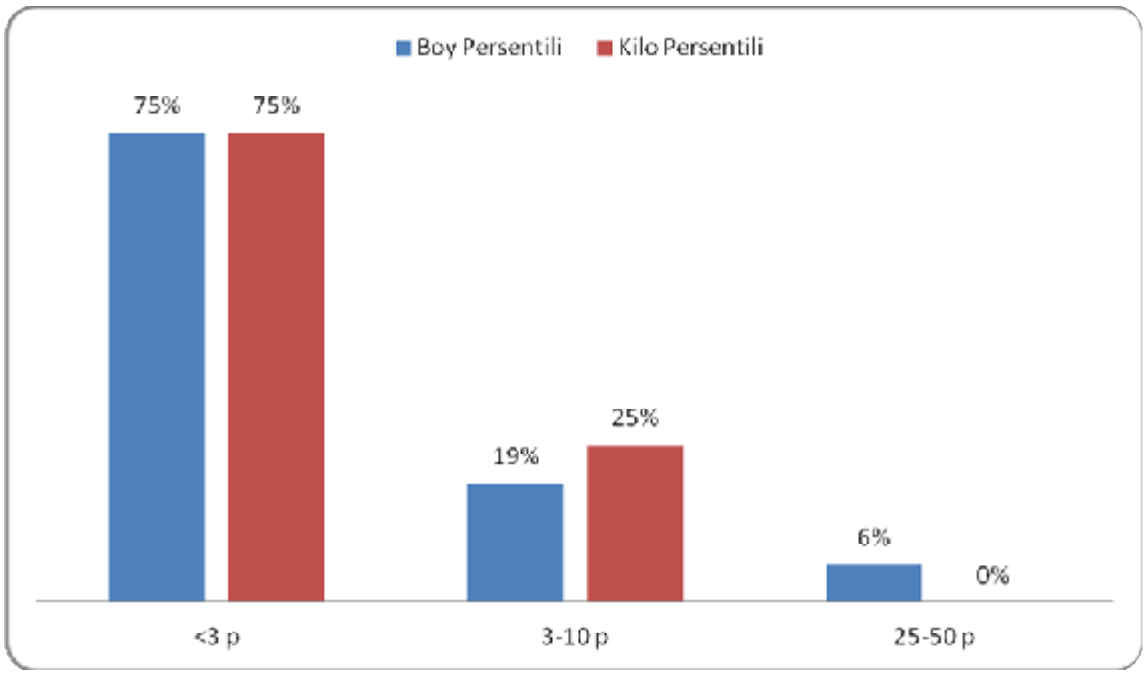
Hastaların 11'inde (%79) enzim çalışması ve 1'inde de (%7) genetik araştırma yapıldığı tespit edilmiştir. Hastalardan 11'iden (%79) organ veya kemik iliği biyopsisi yapıldığı saptanmıştır. Takip sonucunda, 1 hastada (%7) ölüm, 3 hastada (%21) sekelli bir yaşam görülmüştür. 10 hastanın (%71) ise takipsizlik nedeniyle şu anki durumlarına ulaşılamamıştır.

4.8. Sistinozis tanısı almış hastaların takip ölçümlerinin değerlendirilmesi

Sistinozis tanısı almış 16 hastanın takip süreci boyunca ölçümü yapılan özellikleri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur. Sistinozis hastalarının 10'u (%62) erkek, 6'sı (%38) kız iken, 12'sinin (%75) boy ve kilo persentilerli %3'ün altında olduğu görülmüştür. 2 hastanın Güneydoğu Anadolu, 14 hasta ise Akdeniz bölgesinde yaşadıkları öğrenilmiştir.

Tablo 74. Sistinozisli hastaların demografik özellikleri

Ölçümler	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	10 (%62)
Kız	6 (%38)
Boy persentil	
<3 p	12 (%75)
3-10 p	3 (%19)
25-50 p	1 (%6)
Ağırlık persentil	
<3 p	12 (%75)
3-10 p	4 (%25)
Yaşanılan bölge	
Güneydoğu Anadolu	2 (%12)
Akdeniz	14 (%88)

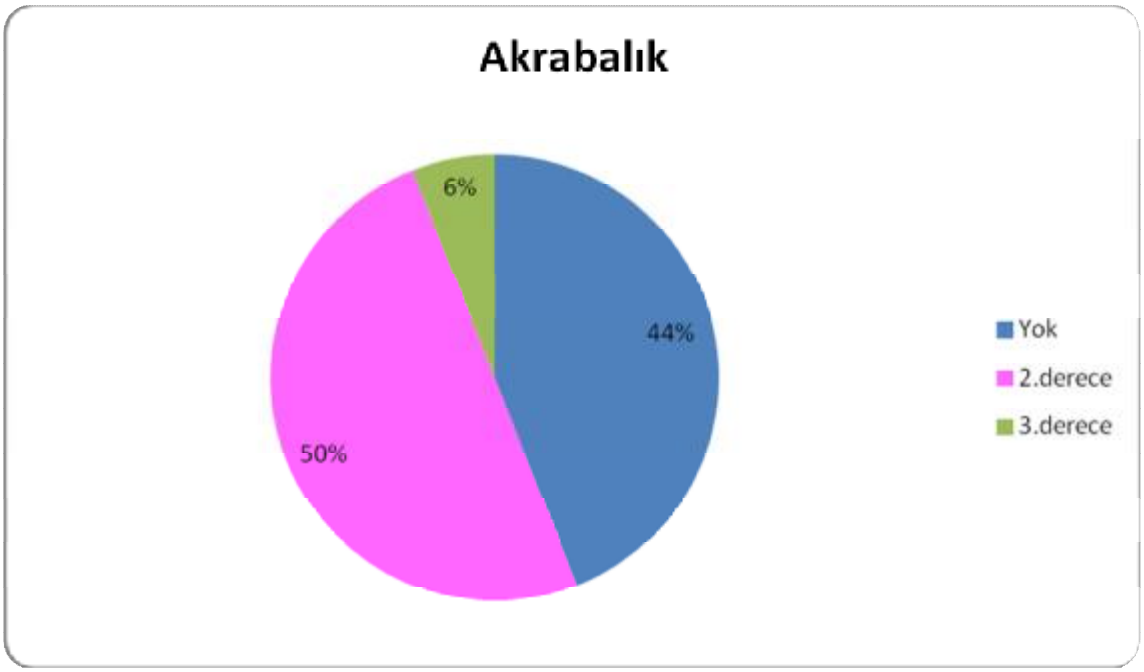


Şekil 35. Sistinozisli hastaların boy ve kilo persentilleri

Tablo 75. Sistinozisli hastaların ebeveynleri ile ilgili bilgiler

Ölçümler	Sayı (%)
Ebeveyn akrabalığı	
Yok	7 (%44)
2.derece	8 (%50)
3.derece	1 (%6)
Aile öyküsü	
Yok	13 (%81)
1.derece	3 (%19)
Abortus sayısı	
Yok	15 (%94)
3 ve üzeri	1 (%6)

Sistinozisli hastaların 7'sinde (%44) ebeveynlerinde akraba evliliği yok iken, 8 (%50) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık, 1 (%6) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür. 3 hastanın (%19) 1. derece akrabalarında Sistinozis öyküsü olduğu gözlenmiştir.



Şekil 36. Sistinozisli hastaların ebeveynlerinde akrabalık durumu

Tablo 76. Sistinozisli hastaların tanıları ile ilgili bilgileri

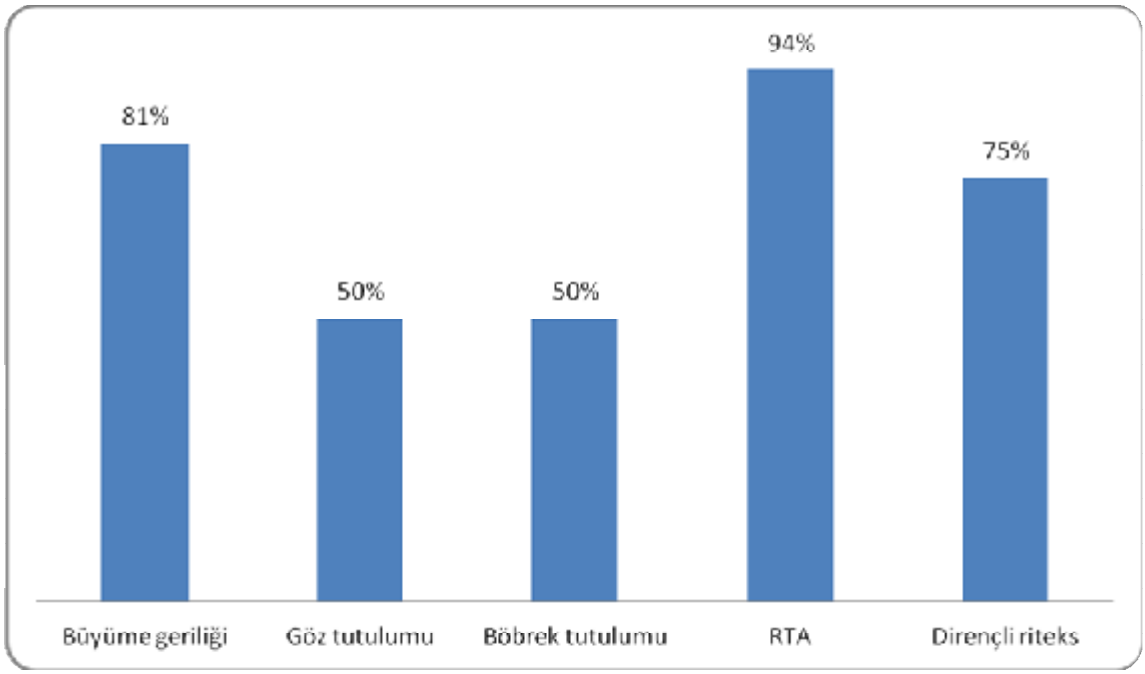
Ölçümler	Ortalama±S.Sapma Medyan (Min-Maks)
İlk başvuru yaşı (yıl)	6,63±6,48 4 (1-22)
Semptom başlama yaşı (yıl)	3,31±3,72 1 (1-12)
Tanı yaşı (yıl)	5,38±5,99 3,5 (1-22)

Hastaların ilk başvuru yaşı ortalaması 6,63±6,48 yıl, semptom başlama yaşı ortalaması 3,31±3,72 yıl ve tanı yaşı ortalaması 5,38±5,99 yıl olarak elde edilmiştir.

Tablo 77. Sistinozisli hastaların hastalığı eşlik eden diğer bulgular

Ölçümler	Sayı (%)
Büyüme geriliği	
Yok	3 (%19)
Var	13 (%81)
Göz tutulumu	
Yok	8 (%50)
Var	8 (%50)
Böbrek tutulumu	
Yok	8 (%50)
Var	8 (%50)
RTA	
Yok	1 (%6)
Var	15 (%94)
Dirençli rikets	
Yok	4 (%25)
Var	12 (%75)

Sistinozisli hastaların 13'ünde (%81) büyüme geriliği, 8'inde (%50) göz tutulumu, 8'inde (%50) böbrek tutulumu, 15'inde (%94) RTA ve 12'sinde de (%75) dirençli rikets olduğu görülmüştür.



Şekil 37. Sistinozisli hastalarda eşlik eden diğer bulgular

Tablo 78. Sistinozisli hastaların takip ve tedavi bilgileri

Ölçümler	Özet Ölçüt*
Toplam izlem süresi (yıl)	2±2,65 1 (1-9)
Sisteamin alıyor mu?	
Yok	2 (%12)
Sistemik	5 (%31)
Sistemik + Lokal	9 (%56)
Sisteamin temininde problem yaşıyor mu?	
Hayır	1 (%7)
Kısmen	3 (%21)
Evet	10 (%71)
Tedaviye uyum	
Kötü	1 (%6)
Orta	4 (%25)
İyi	10 (%62)
Çok iyi	1 (%6)
Tedavi başarısı	
Kötü	1 (%6)
Orta	5 (%31)
İyi	7 (%44)
Çok iyi	3 (%19)
Sonuç	
Yaşam	14 (%88)
Sekel	1 (%6)
Bilinmiyor	1 (%6)

Hastaların toplam izlem süresi 2±2,65 yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların 2'sinin (%12) sisteamin almadığı belirlenirken, 5'i (%31) sistemik, 9'u (%56) sistemik + lokal sisteamin aldığı görülmüştür. Sisteamin alan hastalardan 1'i (%7) ilaç temininde problem yaşamadığını, 3'ü (%21) kısmen problem yaşadığını, 10'u (%71) ise sürekli problem yaşadığını belirtmiştir. Takip sonucunda, 14 hastada (%88) sekelsiz bir yaşam, 1 hastada ise sekelli yaşam olduğu görülmüştür. 1 hastanın (%6) ise takipsizlik nedeniyle son bilgilerine ulaşılamamıştır.

5.TARTIŞMA

Sağlık bilimlerinde kullanılan teknolojiler ne kadar çok ilerleme kaydedilmiş olsa da Hipokrattan bu yana modern tıbbın ilk kuralı olan ‘primum non nocere’ yani ‘önce zarar verme’ anlayışı hala güncelliğini korumaktadır. Bu kuralı bugün de anmamızın nedeni insan bedeni ve işleyişi hakkında hala bilmediğimiz çok fazla şeyin olmasıdır. Kalıtsal metabolik hastalık dediğmiz olgu bugün bile içinde kaybolmaktan korktuğumuz bir orman gibi sırlarla doludur. Hükümetlerin desteği ve ilgisi olmadan böylesi zor ve karmaşık bir konuda tek tek hekimlerin mücadele verip başarı sağlayabilmesi imkansız denecek kadar zordur. Bu yüzden metabolik hastalıklar konusunda literatür tarandığında yapılan çalışmaların çoğunun tarama, insidans, prevelans çalışmaları, genetik danışma ve prenatal tanı üzerine olduğu görülecektir.

Kalıtsal metabolik hastalık denildiğinde tüm dünyada akla gelen ilk hastalık olan fenilketonüride sağlanan başarılar, tamamen hükümetlerin sağlık politikaları ve bu konuya nasıl yaklaştıklarıyla ilgilidir. Bunca destek ve ilgiye rağmen fenilketonürideki başarı algımızın temelinde, bebeklere 3-5 günlükken yapılan tarama ile olguların ilk ay içinde tanınıp ömür boyu sürecek bir katı diyetle beraber genetik tanı ile bu hastaların doğmadan tespit edilmesi yoluyla doğmalarına izin vermemek gibi halen ilkel sayılabilecek yöntemler olduğunu kabul etmeliyiz. Gelinen noktada hastalığın erken tanınması ile tamamen normal bir zeka ve motor beceriye sahip bir bireyi toplum kazanabilmiş olsa da, sağlığın tanımının, kişinin biyo-psiko-sosyal yönleriyle de tam bir iyilik hali olduğunu kabul edersek kesinlikle ‘yeterli’ denebilecek bir noktada olmadığımızı görebiliriz. Bugün dünyanın bir kesimi obezite ve beraberindeki metabolik sorunlar ile uğraşıp bir kısmı açlık ve yetersiz sağlık/yaşam koşullarında çırpınıyorken, tüm bunların düzeltilebilinecek problemler olduğu unutulmadan bir fenilketonüri (herhangi bir kalıtsal metabolik hastalık) hastasını bu yelpazede nereye koymamız gerektiğini düşünmeliyiz.

Bizim çalışmamızda tüm Türkiye’yi yansıtmasa da Hatay, Adana, Gaziantep, Osmaniye, Adıyaman, Şanlıurfa, Kahramanmaraş, Mersin, Mardin, Niğde, Şırnak ve Antalya dahil çok geniş bir yelpazedeki nüfusa ait son 6 yıllık FKÜ ve 3 yıllık

biotinidaz eksikliği olgularının taraması değerlendirilmiştir. Bu haliyle bile verilerimizin bu illerin tüm rakamlarını yansıttığını söylemek zordur çünkü taramayı yapan merkez (bizim çalışmamızda Sağlık Bakanlığı) ile şüpheli olguları netleştiren merkezin (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma ve Beslenme polikliniği) farklı merkezler olup sadece işbirliği yapılmış olması, tarama sonrası şüpheli vakaların takibini Sağlık Bakanlığı'nın çok geniş bir yepazede yapması nedeniyle tüm veriler çift yönlü karşılaştırılamamaktadır. Türkiye çapında sekiz merkezin bizim birimimiz gibi şüpheli olguları kabul ettiği dikkate alınırsa, tüm bu merkezlere başvuran hastaların tamamının birlikte ele alınmasıyla ancak bu doğrulama yapılabilir. Ulusal çaptaki metabolik hastalık kongrelerinde Sağlık Bakanlığı'nın açıkladığı veriler ile sadece tarama yapılan rakamlar dikkate alınmakta, tüm bu hastaların takip ve tedavilerinin de izlenmesi için ortak bir platformda veri tabanı halen bulunmamaktadır.

Türkiye'deki toplam verilere göre toplam 6196 FKU hastası kayıtlı olup bunların 2324 ü aktif olarak izlenmektedir. Burada önemli olan bir husus da BH4 yanıtlı hasta sayısının 100 olup bunun her geçen gün daha da artmasıdır.(Tablo 64. 65, 66. 67. 68)

Tablo 79: Türkiye'de merkezlere göre toplam FKU hasta sayıları-1*

Merkez	PKU'lu hasta sayısı (kayıtlı)	PKU'lu hasta sayısı (aktif İzlenen)	>18 y PKU'lu hasta sayısı	>18 y PKU'lu kız hasta sayısı	PKU'lu anne	PKU'lu baba	BH4'e yanıt oranı (%)	BH4 metab. boz. olan hasta oranı (%)
Hacettepe	2324 PKU 2182	1100	100	40	6	2	31 80 HFA'lı hasta	2 44 hasta
Çukurova	703 HFA 389 PKU 314	HFA 272 PKU 222	32	18	-	-	100 2 hasta	0.9
Dokuz Eylül	608	350	15	6	-	-	38	1
Gazi	69	53	4	3	2	-	34	5.5
İstanbul Tıp	2115 Tarama 1509 Geç Tanı 606	1200	259	115	6	1	41.4	1.8 PTPS 14 DHPR 17 Takipsiz 9

***: Türkiye 2011 ulusal metabolizma kongresi verileri**

Tablo 80: Türkiye'de merkezlere göre toplam FKU hasta sayıları-2*

Merkez	PKU'lu hasta sayısı (kayıtlı)	PKU'lu hasta sayısı (aktif İzlenen)	⩾18 y PKU'lu hasta sayısı	>18 y PKU'lu kız hasta sayısı	PKU'lu anne	PKU'lu baba	BH4'e yanıt oranı (%)	BH4 metab. boz. olan hasta oranı (%)
Cumhuri-yet	120	70	6	2	-	-	-	1 hasta
Ege	81	75	8	5	-	-	60 5 hasta	-
Osman-gazi	52	28	6	1	-	-	-	3.8
Erciyes	48	44	2	2	1	-	37.5	-
Dışkapı	37	37	1	1	-	-	8	3.5
GATA	35	30	2	2	1	-	20	2.5
Dr. Sami Ulus	4	4	-	-	-	-	-	-
Kırıkkale	-	-	-	-	-	-	-	-
İnönü	-	-	-	-	-	-	-	-
Manisa	-	-	-	-	-	-	-	-

2012 yılında gerçekleştrilen Ulusal Metabolik Hastalıklar Kongresinden alınan verilere göre Türkiye'de toplam kayıtlı Biotinidaz eksikliği (BE) vakalarının sayısı 772 olup bunların 594 ü (%75) takiplidir. Toplam hasta sayısının 438 (%57) tam BE olarak, geri kalan 334 olgu (%43) kısmi BE olarak tanımlanmıştır. Bizim polkliniğimizde takipli 20 BE hastası olup bunların 14 ü kısmi eksiklik, 6'sı tam eksiklik tanısı almıştır.

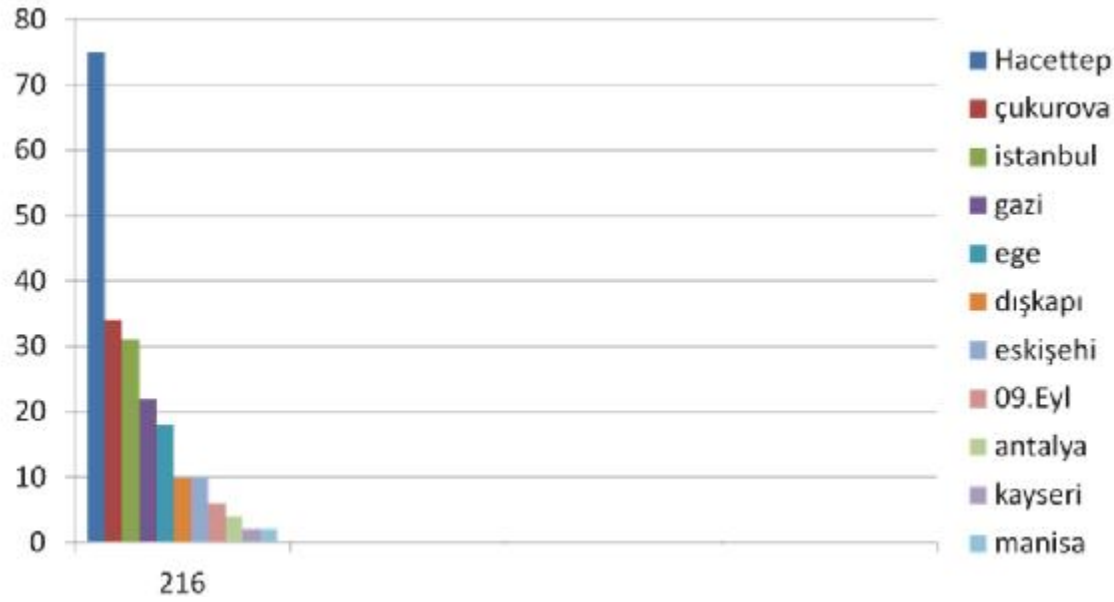
Türkiye'deki toplam 12 merkezin verileri hekimlerin işbirliği ile derlenmiş bulunmaktadır.(Tablo 63)

Tablo 81. Türkiye'de kayıtlı BE hasta sayısı*

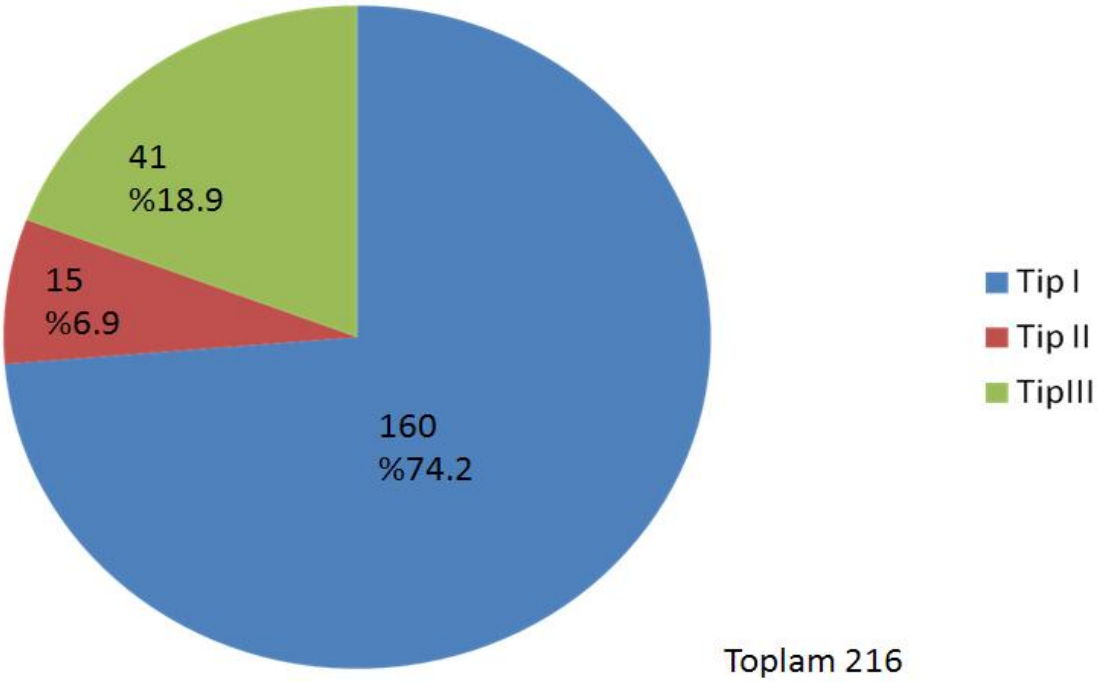
	Kayıtlı Hasta	Aktif İzlenen Hasta	
TOPLAM	772	594	%75
Belirgin BE	438 *(%57)*	368 *(%62)*	%84
Kısmi BE	334 *(%43)*	226 *(%38)*	%68

Böyle bir çalışma bile sadece iki kalıtsal metabolik hastalık (FKÜ ve Biotinidaz Eksikliği) için prevelans/insidans çalışması olabilmektedir. Bu haliyle sadece tanıyı erken alma ile ilgili bir başarı peşinde koşulmakta olup bu konuda asıl hedefin bu hastalıklara ait gen havuzunun, taşıyıcıların belirlenmesi, bu kişilere evlilik öncesi, gebelik öncesi, gebelikte prenatal tanı verilmesi, potansiyel hasta bilgilerinin güncel tutulması, yeni tanı alan hastaların ailelerinin ve akrabalarının taranması ile risk gruplarının bilinçlendirilmesi asıl hedef olmalıdır. İlk bakışta bu hedeflerin maliyetinin yüksekliği dikkat çekse de, tek bir diyet yapan FKÜ hastasının ömür boyu kullanacağı mamasının veya BH4 metabolizma bozukluğunda kullanılacak ilaçların maliyetleri göz önüne alınırsa, bir hastayı doğmadan tanımanın maliyetinin daha düşük olacağı çok açıktır. Bu doğrultuda yapılacak genetik çalışmaların ne kadar önemli bir veri havuzu olacağı da anlaşılabilir ki tüm ileri merkezlerde çalışmalar bu yönde ilerlemektedir.

Aynı kongreden alınan diğer verilerde Türkiye genelinde taraması yapılamayan kalıtsal metabolik hastalıklardan Gaucher hastalarının merkezlere göre sayıları (Şekil 44), tüm hastaların tiplere göre dağılımı (Şekil 45), aktif izlemdeki hastaların tiplere göre dağılımı (Şekil 46) gösterilmiştir. Tip 1 gaucher hastalarında tanı yaşları için 6ay ile 43 yaş arasında değişmektedir. Toplam hastalara baktığımızda ortalamanın İstanbul Üniversitesinde 6,3 yaş , Ege Üniversitesinde 8,3 yaş , Çukurova Üniversitesinde 9,6 yaş , Gazi üniversitesinde 10 yaş olduğu hesaplanmıştır.



Şekil 38. Gaucher hastalarının merkezlere göre dağılımı*



Şekil 39. Gaucher hastalarının tiplerine göre dağılımı*

Gaucher hastalarının tüm Türkiye'de enzim tedavisi alanların tanı yaşları ve sayıları bildirilmiştir. Toplam 216 Gaucher hastasının 116'sı aktif olarak izlenmekte olup 101 hasta enzim tedavisi almaktadır. Burada önemli bir husus da erişkinlerle ilgilenen hekimlerin farkındalığı arttıkça enzim alan hasta sayısının da artmasıdır.

Tüm Türkiye'de MPS hastalarının enzim tayini ile tanı alan hasta sayıları(Tablo 71), aktif izlenen hasta sayıları (Tablo 72), mps hastalarının ortalama tanı yaşları (Tablo73), enzim tedavisi alanların bilgileri (Tablo 74) ile kemik iliği nakli olan hasta bilgileri (Tablo 75) aşağıda derlenmiştir.

Tablo 82. Enzim tanılı MPS hastalarının merkezlere göre sayıları*

	Tip I	Tip II	Tip IV	Tip VI	Toplam
Akdeniz Ünv	4	6	2	-	12
Celal Bayar Ünv.	-	2	3	1	7
Cumhuriyet Ünv.	3	2	1	-	6
Çukurova Ünv.	11	9	12	21	43
Dışkapı Hast.	2	5	4	1	35
Dokuz Eylül Ünv.	1	5	1	1	25
Ege Ünv.	6	6	8	11	53
Erciyes Ünv.	3	-	-	3	6
GATA	-	-	4	2	10
Gazi Ünv.	10	8	12	15	81
Hacettepe Ünv.	26	20	45	37	190
İnönü Ünv.	-	-	-	-	-
İstanbul Ünv.	1	8	9	16	46
Kırıkkale Ünv.	-	-	-	-	-
Osmangazi Ünv.	4	1	2	1	12
Sami Ulus Hast.	-	-	-	1	6
Genel Toplam	**66**	**68**	**97**	**100**	**517**

***: Türkiye 2011 ulusal metabolizma kongresi verileri**

Tablo 83. Enzim tanılı MPS hastalarının merkezlere göre aktif izlenenlerin sayıları*

	Tip I	Tip II	Tip IV	Tip VI	Toplam
Akdeniz Ünv.	1	6	-	-	12
Celal Bayar Ünv.	-	2	3	1	7
Cumhuriyet Ünv.	-	-	-	-	-
Çukurova Ünv.	6	8	1	15	30
Dışkapı Hast.	1	5	3	1	13
Dokuz Eylül Ünv.	1	5	1	1	25
Ege Ünv.	5	4	6	7	40
Erciyes Ünv.	2	-	-	3	5
GATA	-	-	4	2	10
Gazi Ünv.	6	8	12	14	63
Hacettepe Ünv.	5	9	15	25	69
İnönü Ünv.	-	-	-	-	-
İstanbul Ünv.	1	5	7	12	34
Kırıkkale Ünv.	-	-	-	-	-
Osmangazi Ünv.	-	1	2	1	5
Sami Ulus Hast.	-	-	-	1	6
Genel Toplam	26	50	59	65	313

Tablo 84. Enzim tanılı MPS hastalarının merkezlere göre ortalama tanı yaşları*

	Tip I	Tip II	Tip IV	Tip VI
Akdeniz Ünv.	4-5 yaş	-	-	-
Celal Bayar Ünv.	-	10	3	2
Cumhuriyet Ünv.	6	12	8	-
Çukurova Ünv.	1.8	3	8.7	4.6
Dışkapı Hast.	2-3	2-3	6-10	1-2
Dokuz Eylül Ünv.	2	3	4	3
Ege Ünv.	2-5	1-4	4-8	1-3
Erciyes Ünv.	3	-	-	6
GATA	-	-	2.5	6
Gazi Ünv.	2	4	6	4
Hacettepe Ünv.	-	-	-	2.5
İnönü Ünv.	-	-	-	-
İstanbul Ünv.	4.5	8.5±3.9	8.3±5.1	5.5±5
Kırıkkale Ünv.	-	-	-	-
Osmangazi Ünv.	2.5	7	6	11.25
Sami Ulus Hast.	-	-	-	7
Genel Ortalama	3.27	5.73	5.76	4.06

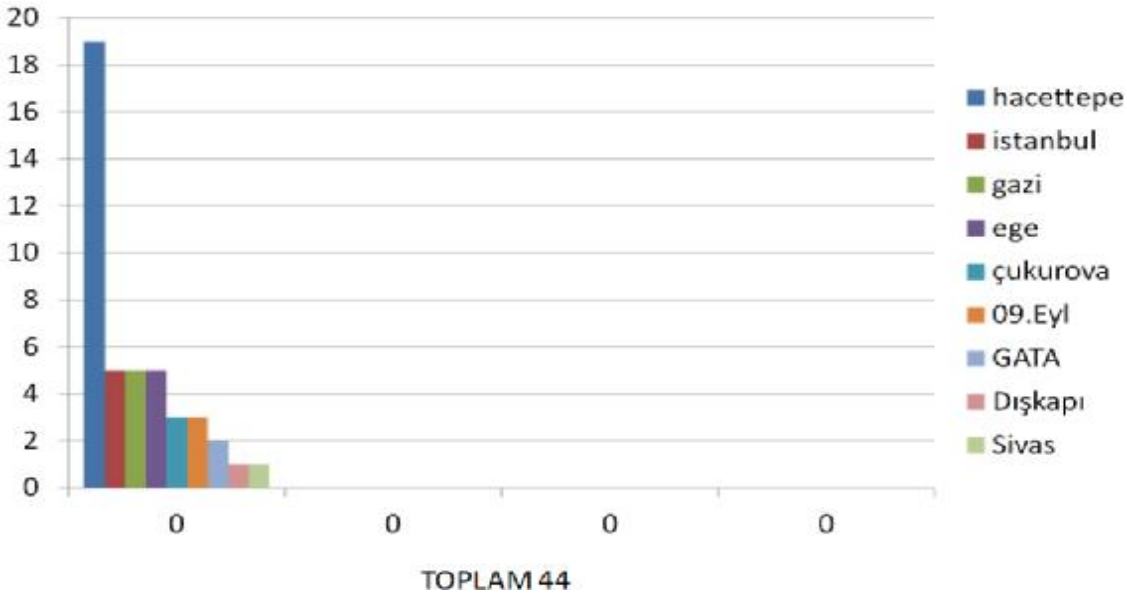
***: Türkiye 2011 ulusal metabolizma kongresi verileri**

Tablo 85. Enzim tanılı MPS hastalarının enzim tedavisi alanların merkezlere göre sayıları*

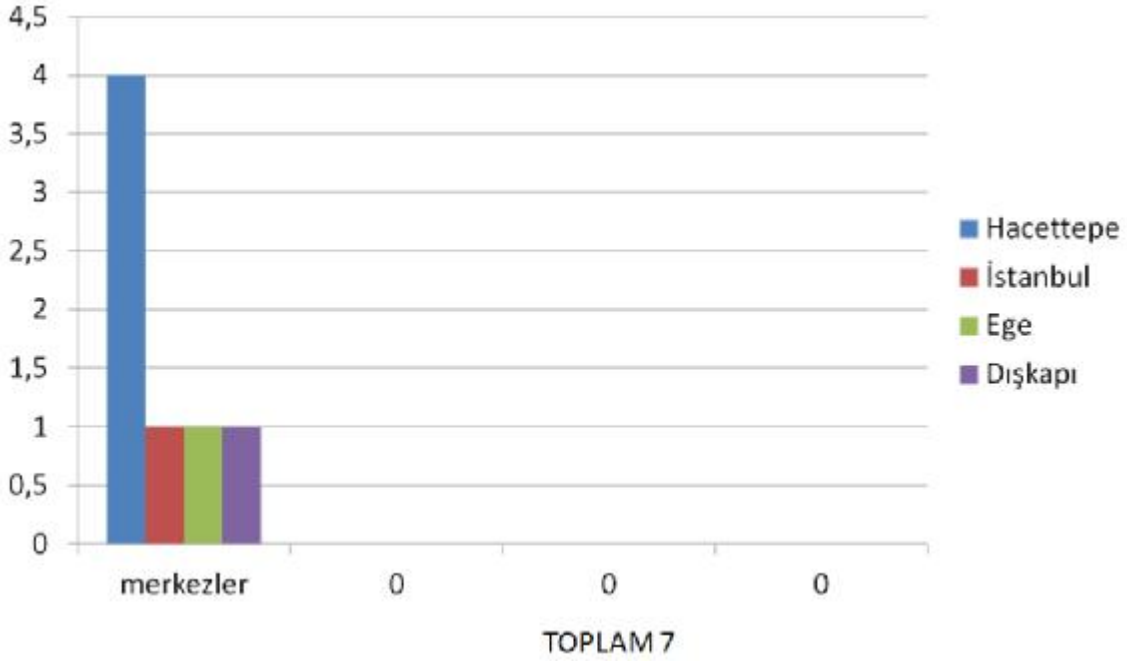
	Tip I	Tip II	Tip VI
Akdeniz Ünv.	-	-	-
Celal Bayar Ünv.	-	1	1
Cumhuriyet Ünv.	3	2	-
Çukurova Ünv.	6	8	15
Dışkapı Hast.	2	5	3
Dokuz Eylül Ünv.	1	5	1
Ege Ünv.	5	4	7
Erciyes Ünv.	2	-	3
GATA	-	-	2
Gazi Ünv.	6	8	12
Hacettepe Ünv.	4	9	22
İnönü Ünv.	-	-	-
İstanbul Ünv.	-	4	10
Kırıkkale Ünv.	-	-	-
Osmangazi Ünv.	1	1	1
Sami Ulus Hast.	-	-	-
Genel Toplam	24	39	62

***: Türkiye 2011 ulusal metabolizma kongresi verileri**

Nieman Pick Tip Chastalığı için merkezlerde takipli hasta sayıları şekil 46 ve , tedavialan hastaların dağılımları. (Şekil 47) gösterilmiştir



Şekil 40. Nieman Pick tip C hastaların merkezlere göre dağılımı*



Şekil 41. Niemann Pick tip C hastalarından enzim tedavisi alanların merkezlere göre dağılımı*

***: Türkiye 2011 ulusal metabolizma kongresi verileri**

Türkiye'deki Fabry hastalarının merkezlere göre tespit edilen ve aktif izlenenlerin sayıları Tablo 76 de, ortalama tanı yaşları Tablo 77 de, enzim tedavisi alan hastalara ait bilgiler Tablo 78'de verilmiştir. ,

Tablo 86. Fabry hastalarının enzim tanısı alanların merkezlere göre dağılımı*

Merkezler	Enzimatik tanılı hasta sayısı	Enzimatik tanılı aktif izlenen hasta sayısı
Gazi	31	38
Adana	8	1
GATA	6	3
Hacettepe	5	5
Ege	4	1
İstanbul Tıp	2	1
Dışkapı	-	-
9 Eylül	-	-
Eskişehir	-	-
Dr Sami Ulus	-	-
Kayseri	1	1
Sivas	-	-
Manisa	-	-
Kırıkkale	-	-
Malatya	-	-
Antalya	-	-
	57	50

***: Türkiye 2011 ulusal metabolizma kongresi verileri**

Tablo 87. Fabry hastalarının ortalama tanı yaşları*

Merkezler	Enzimatik tanılı hastaların ortalama tanı yaşları
Gazi	23
Adana	18.4 yaş (4 – 38 yaş)
İstanbul Tıp	30.2±30.7 yaş
Ege	37.5 yaş (10 – 60 yaş)
Dışkapı	-
9 Eylül	-
Eskişehir	-
Hacettepe	30 yaş
GATA	20 yaş
Dr Sami Ulus	-
Kayseri	30 yaş
Sivas	-
Manisa	-
Kırıkkale	-
Malatya	-
Antalya	-

Tablo 88. Fabry hastalarından enzim tedavisi alanların merkezlere göre dağılımı*

Merkezler	Enzimatik tanılı kayıtlı hastaların ERT bilgileri (İzlemde + transfer + kesilen +Ölen)		
	Sayı	Tanı yaşı	Tedavi başlama yaşı
Gazi	-	-	-
Adana	1	9 yaş	9 yaş
İstanbul Tıp	-	-	-
Ege	1	21	21
Dışkapı	-	-	-
9 Eylül	-	-	-
Eskişehir	-	-	-
Hacettepe	5	30 yaş	30 yaş
GATA	6	22 yaş	22 yaş
Sami Ulus	-	-	-
Kayseri	1	30 yaş	30 yaş
Sivas	-	-	-
Manisa	-	-	-
Kırıkkale	-	-	-
Malatya	-	-	-
Antalya	-	-	-
	14		

Pompe hastalığı için enzim tayini ile tanı almış hasta sayıları Tablo 79 de, ortalama tanı yaşları Tablo 80 de, aktif izlenen ve enzim alan hastaların sayısı Tablo 81 da derlenmiştir.

Tablo 89. Pompe hastalarının enzim tanısı alanların merkezlere göre dağılımı*

Merkezler	Enzimatik tanılı hasta sayısı	Enzimatik tanılı aktif izlenen hasta sayısı
İstanbul Tıp	17	3
Adana	15	5
Gazi	5	1
Ege	6	2
Hacettepe	4	1
Dışkapı	3	-
9 Eylül	3	-
Eskişehir	1	-
GATA	2	1
Dr Sami Ulus	1	-
Kayseri	1	-
Sivas	1	-
Manisa	-	-
Kırıkkale	-	-
Malatya	-	-
Antalya	-	-
	55	14

***: Türkiye 2011 ulusal metabolizma kongresi verileri**

Tablo 90. Pompe hastalarının enzim tanısı alanların merkezlere göre ortalama tanı yaşları *

Merkezler	Enzimatik tanılı hastaların ortalama tanı yaşları
İstanbul Tıp	9.3±16.1 yaş
Adana	2 ay (15 gün – 30 ay)
Gazi	2ay
Ege	8.5 ay (2 – 14 ay)
Hacettepe	8 ay
Dışkapı	0 – 2 ay
9 Eylül	-
Eskişehir	-
GATA	5 ay
Dr Sami Ulus	5 ay
Kayseri	-
Sivas	4 ay
Manisa	-
Kırıkkale	-
Malatya	-
Antalya	-

Tablo 91. Pompe hastalarından enzim tedavisi alanların merkezlere göre bilgileri*

Merkezler	Enzimatik tanılı kayıtlı hastaların ERT bilgileri (İzlemde + transfer + kesilen +Ölen)		
	Sayı	Tanı yaşı	Tedavi başlama yaşı
İstanbul	6	2.5±2.9 yaş	2.8±3.1 yaş
Adana	5	2 ay (15gün -9 ay)	2 ay (17 gün – 9.3 ay)
Gazi	-	-	-
Ege	3	6 ay	8 ay
Hacettepe	1	8 ay	8 ay
Dışkapı	3	0-2 ay	0-2 ay
9 Eylül	-	-	-
Eskişehir	-	-	-
GATA	2	5 ay	6 ay
Dr Sami Ulus	1	5 ay	5 ay
Kayseri	1	2 ay	3 ay
Sivas	1	4 ay	4 ay
Manisa	-	-	-
Kırıkkale	-	-	-
Malatya	-	-	-
Antalya	-	-	-
	24		

***: Türkiye 2011 ulusal metabolizma kongresi verileri**

Ülkemiz ile diğer ülkelerin metabolik hastalıklara yaklaşımındaki en önemli fark bu konuda yetişmiş ve ilgilenen sağlık personeli sayısının her anlamda az olmasıdır. Akraba evliliği ve PMR'lu hasta sayısının fazlalığı nedeniyle uluslararası katılımlı metabolik hastalık kongrelerinde, ülkemizin bu hastalıklar açısından en zengin ülke olduğu sık sık vurgulanmaktadır. Avrupa ülkelerinde bu grubun az bulunmasına rağmen bu hastalıkların daha çok düşünülmesi, daha fazla sayıda hekimin bu alanda çalışması nedeniyledir

Bizim polikliniğimizde takipli olguların mutasyon analizi yapılan hasta sayısı 60 kadar olup buna rağmen yeni gebeliklerde prenatal tanı alma oranı çok düşük olduğu için (sadece iki hastada) ve hastaların tümünün mutasyon taraması yapılmadığından bu çalışmaya mutasyon analizi ile ilgili verilerimizi eklemedik. Yaklaşık 60 hastada çalışılan mutasyon analizlerinde literatürden farklı yeni mutasyonlar da olduğundan bu konunun tek başına ayrı bir çalışma olarak değerlendirilmesi planlandı.

Sağlık hizmetlerine ulaşımın ve kayıtların en iyi olduğu batılı merkezlerden Kanada'da yapılan bir insidans çalışmasında British Columbia'da doğan çocuklarda araştırılan tüm kalıtsal metabolik hastalıkların minimum insidansı yaklaşık her 100.000 canlı doğumda 40'dır.(Brıtısh Columbıa'da 1969-1996da doğuştan metabolik bozuklukların insidansı) Buna yenidoğan tarama programında belirlenen FKÜ ve galaktozemi dahildir. Doğumda taranmayan metabolik hastalıklar, yani toplamdan FKÜ ve galaktozemi çıkarılırsa minimum insidans her 100.000 canlı doğumda 30 olgudur. Bu çalışmanın amacı British Columbia Kanada'da her yıl kaç tane spesifik bir kalıtsal metabolik hastalıkla doğan çocuk olduğunu belirlemek olarak açıklanmıştır. Bu populasyon, doğru ve değişmeyen insidans verilerini toplamak için nispeten benzersiz bir ortam sağlamaktadır. Çünkü tanıların hepsi hükümet tarafından finanse edilen tıbbi bakıma koşulsuz olarak ulaşan bir populasyonda, akredite bir laboratuar sayesinde konulmaktadır. Metabolik hastalıkların nasıl teşhis ve tedavi edileceği hakkında bir klavuz hazırlamak için kalıtsal metabolik hastalıkların insidansı hakkında kesin bilginin gerektiği öngörülmüş ve bu çalışma yapılmıştır.

1988 yılında Baird ve meslektaşları British Columbia Kanada'daki geniş bir grup genetik hastalıkların toplam insidansıyla ilgili verileri yayınladı ve insidans her 100.000 doğumda yaklaşık 360 tek gen hastalığıydı. Bunun anlamı bu 360 hastanın prenatal tanı ile tanınma şansının olup ailelere genetik danışma verilebileceğiydi. Tüm

hastalıkların son klinik tanısı, British Columbia Üniversitesi'nin eğitim hastanesi olan Vancouver'deki Çocuk Hastanesindeki Pediatri Bölümünde konulmuştur. Verilerde hem laboratuar hem de klinik araştırmalarla doğrulanmış tanılar yer almaktadır. Hastalıkların başlangıç tanısında kullanılan laboratuar testleri şunlardır: Kantitatif plazma ve serebrospinal sıvı amino asit analizleri; gaz kromatografisi-kitle spektrometrisiyle idrar organik asit analizi; peroksizomal hastalıkların tanısı için çok uzun zincirli yağ asitleri ve fitanik asit analizi; galaktozemi, glikojen depo hastalıkları, lizozomal depo hastalıkları ve mitokondriyal solunum zinciri defektlerinden oluşan hastalıklar için spesifik enzim analizi ile birlikte mutasyon analizleri beyaz kan hücreleri ve fibroblastlarda gösterilmiştir.[72]

Ülkemiz sağlık hizmetleri ile karşılaştırıldığında, Kanada için FKÜ yenidoğan taraması 1964 ve galaktozemi taraması 1984'den beri yapılmaktadır. Yıllık doğum sayılarına bakıldığında ise British Columbia'da veri toplamak için seçilen 28 yıllık periyod boyunca her yıl ortalama 41.000 doğum olmuştur.[73] Ülkemizde ise sadece 2010 yılında 1 milyon 238 bin 970 doğum gerçekleşmiştir.

KMHların klinik sonuçları ciddidir ve özellikle pediatride önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Her hastalık ayrı ayrı bakıldığında nadiren görülmesine rağmen, kümülatif insidansları önemlidir.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada (Birleşik Krallıkların batı kesimlerinde kalıtsal metabolik hastalık insidansı) genellikle 2500-5000 canlı doğumda 1'lik insidans bildirilmektedir. Bununla birlikte, yayınlanmış birçok çalışma; spesifik hastalık veya hastalık grupları, ilgili uzman laboratuarlarda tanı konan ya da taranan, veya özellikle belirli bazı durumlar için yüksek risk altında olan seçilmiş populasyonlara odaklanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları yüksek düzeyde bir tutarlılık göstermiş olmasına rağmen, doğru ve kesin epidemiyolojik verideki bir eksiklik bu hastalara uygun klinik hizmetlerin sağlanması ve planlanması için yapılan araştırmalarda zorluklara neden olabilir denilmiştir. Tanı, tarama ve yeni (özellikle de pahalı) tedavi seçenekleri için yeni laboratuar teknolojilerinden dolayı bu daha da önemli hale gelmektedir. Sonuç olarak, günümüzde, daha fazla hasta erişkin çağa kadar yaşamaktadır ve bu durum onların sağlıkları ve sağlık hizmetleri için önemli bir sonuçtur.[74]

Singapur'da 1992-2005 yılları arasını kapsayan 3656 KMH şüpheli yaşları1 gün-56 yaş aralığında değişen hastalara ait analiz sonuçlarına göre (örneklerin sadece üçte birinin optimum koşullarda gönderildiği de göz önüne alınarak) 127 tanesinde KMH tanısı aldığı ispatlanmıştır. Bu çalışma, fiziksel ve mental engelli hastalarla ilgili ulusal danışma konseyinin önerisiyle yapılmıştır. Bu çalışmada hedef psikomotorl retardasyon gibi pek çok klinik sekele neden olan hastalıkların prevalansını tespit ederek bunları önlemenin çarelerini aramak amacını taşıyordu. Singapurda 1965'deki kernikterus sekellerini araştıran çalışmalar sonrası G6PD enzim eksikliğinin toplumda çok sık görüldüğünün tespiti ve yenidoğan taraması olarak o tarihten itibaren kullanılmasından sonra KMH için yapılan en kapsamlı çalışma bu olmuştur. Basit, yarı özgül testlerden sonra yurt dışı laboratuarların da katkısı ile yapılan bu çalışmada tanılar; organik asidemiler, aminoasidüri/aminoasidemiler, üre siklus defektleri, MPS, karbonhidrat metabolizma bozuklukları ve karmaşık metabolik bozukluklar başlıkları altında toplanmıştır.[75]

Her ülkenin bütün metabolik hastalıkları tarama programları ile taraması mümkün olamasa da ülke genelinde veya bölgesel bazda yüksek oranda riskli hastalık ve popülasyonlar tespit edilerek o popülasyonun taranması da başka bir görüştür. Örneğin İrlanda Cumhuriyet'inde tip 1 mukopolisakkaridoz insidans ve prevalansı çalışmasında MPS tip 1 için doğum insidansı 26.206 da 1 iken (taşıyıcı sıklığı 81 de 1) İrlandalı gezginler arasında insidans 371 de 1 olarak saptanmıştır. (taşıyıcı sıklığı 10 da 1) Bu, dünya çapında kaydedilmiş en yüksek insidanstır. Bu çalışma sonrasında gecikmiş tedaviyle ilişkili verilen mortalite ve morbiditeden dolayı, bu nüfusta hedef yenidoğanların taranması önerilmiştir.[74]

Ülkemizde yapılan prevelans çalışmalarına örnek olarak Eskişehir'de ilkokul çocukları arasında sistinüri prevalansı çalışması verilebilir. Bu çalışmada velilerin yarısı çocuklarından idrar örneği alınmasına yazılı olarak izin vermemiştir. [75]

Yaptığımız retrospektif tarama ile bazı kalıtsal metabolik hastalıkların toplumdaki tanı dağılımı ve prognozu konusunda bölgesel bir bilgi vermeyi planladık. Toplumdaki tüm kalıtsal metabolik hastalık yelpazesini ve sıklığını belirlemek için yukarıdaki çalışmalar gibi daha kapsamlı olgulardan seri yapılıp sonuçlar derlenmelidir. Bizim çalışmamız, hastaların tanı alma süreçleri ve tanı sonrası tedavi/bakım hizmetlerini sorgulamak ve tanı / tedavi / rehabilitasyon / genetik danışma süreçlerinin

yeterliliğinin değerlendirilmesine de bir oranda katkı sunabilir. Kalıtsal metabolik hastalıklar için belirlenecek sağlık politikalarında da, tek tek hastaları incelemekten öteye stratejiler ve politikalar gerekmektedir. Böyle bir çaba için aynı anda tüm Türkiye'yi kapsayacak şekilde organize çalışmalar düşünülmelidir.

Bizim çalışmamızda FKÜ hastalarımızın tanıları, tarama yapılmaya başlanmasından önceki dönemde psikomotor retardasyon etyolojisi araştırılan veya aile öyküsünde FKÜ olması nedeniyle erken tetkik edilen hastalardan oluşurken; tarama programı sonrasında ise çok yüksek bir oranda tarama ile konulmuştur. Fevkalade yüz güldürücü bir gelişme ile daha önce MR olarak araştırılan hastaların uzun yıllar boyunca izlemlerinden görüldüğü üzere diyet ile tamamında psikomotor retardasyonun önüne geçilmiştir.

Bizim bu çalışmadaki asıl hedefimiz kalıtsal metabolik hastalıklarının tek tek insidansı çok az gözükse de toplamda ciddi bir yer tuttuğunun bilinmesi ve sağlık politikaları belirlenirken kalıtsal metabolik hastalıklara daha fazla önem verilmesi, bunun tarama programı ile sınırlı kalmamasıdır. Sadece erken tanı ile kalmayıp, bir şekilde tanı alan diğer metabolik hastalıklara devlet imkanlarının daha fazla pozitif ayrımcılıkla ulaştırılmasıdır. Tek bir hastaya gösterilen ilgi ile ilerideki muhtemel hastaları doğmadan yakalayabiliriz. Akraba evliliğinin sosyoekonomik olarak düşük gelir seviyesinde daha yaygın olduğu dikkate alındığında kalıtsal metabolik hastalıkların bu popülasyonda daha sık görülmesi de beklenmektedir. Çalışmamızda ailelerin gelir seviyesini belirlemek objektif olmayacağı veya (utanma yahut istismara açık olabileceğinden) yanlış bildirimlere yol açabileceğinden sadece sosyal güvenceyi dahil ettik. Tam olarak objektif olmasa da tek başına bunun bile fikir vermesi açısından kıymetli olduğunu düşündük.

Kalıtsal metabolik hastalıklarla ilgili bir diğer yanılgı da hekimler arasında bu hastalıkların sadece bebeklik dönemine özgün olduğunun sanılmasıdır. Basit bir operasyon sonrası anesteziden uyanamayan, ishal veya üst solunum yolu enfeksiyonunu kolayca atlatamayan çoğu tanısız olgu hekimler için sonrasında daha ciddi problemlere de neden olacaktır. Bu nedenle Sağlık bakanlığı ve üniversiteler eliyle eğitim alan hekimlerin kalıtsal metabolik hastalıklar yönünden özel olarak bilinçlendirmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

6.1. Tarama verilerinin sonuçları

1. Tarama ile başvuran bebeklerde kan fenilalanin düzeyine (FAD) göre 94'ünde (%8) FKÜ şüphesi olmadığı, 729'unda (%66) fenilalanin düzeyinin 0-2 aralığında olduğu, 251'inde (%23) fenilalanin düzeyinin 2-10 aralığında olduğu ve geriye kalan 37 bebekte (%3) ise FAD'nin 10 ve üzerinde olduğu görülmüştür.

2. Kan AA kromotografisi sonuçlarına göre, FKÜ şüphesi olan 1018 bebeğin 732'sinde (%72) FA düzeyi normal bulunurken, 266 bebekte (%28) FA düzeyi artmıştır.

3. Biotinidaz eksikliği yönünden bebeklerin 1037'sinde (%93) biotinidaz eksikliği şüphesi olmadığı, geriye kalan 75 biotinidaz eksikliği şüpheli bebeğin ise, 62'sinin (%6) normal olduğu ve 13'ünde (%1) ise biotinidaz eksikliği olduğu saptanmıştır. Biotinidaz eksikliği şüphesi olmayan bebekler çıkarıldığında, biotinidaz eksikliği şüphesi olan bebeklerin %17'sinde biotinidaz eksikliği görülmüştür.

4. Bebeğin cinsiyetine göre tarama sonuçlarının karşılaştırılmasında, ölçümler içinde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Her iki cinste de tarama sonuçları benzer dağılımlar göstermiştir. Kan FAD sonuçlarına göre sağlıklı olan bebek oranı her iki cinste de %65 civarında ölçülmüştür. FKÜ şüpheli bebeklerde, kan AA kromotrografisi sonucuna göre FA düzeyi artış gösteren bebek oranı kız bebeklerde %28, erkek bebeklerde %29 olarak elde edilmiştir. Biotinidaz eksikliği her iki cinste birbirine çok yakın oranlarda elde edilmiştir.

6.2. Fenilketonüri tanısı almış hastaların takiplerinin değerlendirilmesi

1. FKÜ tanısı almış 747 hastanın takip süreci boyunca ölçümü yapılan bu hastaların 383'ü (%51) erkek, 364'ü (%49) kız olarak tespit edilmiştir.

2. Tanı yaşı dağılımlarına göre en sık 3 ile 8 hafta arasında tanı aldıkları görülmüştür.

3. Hastalık tanısı en sık tarama ile konulduğu görülürken(%85), taramadan sonra ikinci en sık tanı metodunun PMR etiyolojisi araştırılması olduğu gözlenmiştir.

4. Tanı anında ölçülen fenilalanin düzeyleri incelendiğinde ise, 460 hastanın (%62) 2 ile 10 arasında, 77 hastanın (%19) 10 ile 15 arasında, 82 hastanın (%11) 15 ile 20 arasında ve 128 hastanın (%17) 20'nin üzerinde FA düzeyi olduğu saptanmıştır.

5. Hastaların FKÜ tipleri incelendiğinde, 456 hastanın (%61) HFA/FKÜ, 76 hastanın (%10) hafif, 82 hastanın (%11) orta ve 128 hastanın (%17) klasik FKÜ olduğu görülmüştür. Ayrıca 5 hastada da (%1) BH4 eksikliği görülmüştür.

6. Hastaların takip süreleri 6 ay ile 20 yıl arasında değişirken, 189 hastanın (%25) takipsiz olduğu gözlenmiştir.

7. Hastaların 333'ünde (%44) ailede akraba evliliği yokken, 360 hastanın (%48) ailesinde 2. dereceden (amca çocukları, teyze çocukları veya hala-dayı çocukları) akrabalar arasında evlilik olduğu görülmüştür.

8. Hastaların %82'sinde FKÜ yönünden pozitif aile öyküsü görülmezken, 47 hastada (%6) 1. derece (kardeşlerden birinde) akrabalarında FKÜ olduğu gözlenmiştir.

9. Hastaların %83'ünde FKÜ dışında herhangi bir ek sorun gözlenmezken, 74 hastada (%10) PMR ve 24 hastada ise epilepsi tanısı olduğu görülmüştür.

10. Hastaların fiziksel gelişimleri incelendiğinde 52 hastada (%7) boy persentili %3'ün altında olduğu, 73 hastanın da (%10) kilo persentilinin %3'ün altında olduğu görülmüştür.

11. Mental motor gelişimi yönünden hastaların çoğunluğunun (%74) durumunun çok iyi olduğu, sadece 74 hastada (%10) mental gelişimin kötü olduğu gözlenmiştir.bu 74 hastanın tanı tarihlerine bakıldığında tarama programı öncesi dönemde tanı almış hastalar olduğu görülmüştür.

12. Hastaların %88'inde vitamin eksikliği gözlenmezken, %2'sinde malnütrisyon görülmüştür. FKÜ hastalarında sıkı bir diyet uygulanmasına rağmen malnutrisyon oranının düşük olmasını ise bu hastaların diyetleri nedeniyle poliklinikteki yakın takip ve vitamin/fe desteklerinin normal sağlıklı çocuklara nazaran daha yoğun almalarına bağlanmıştır.

13. Hastaların takiplerdeki fenilalanin ölçümlerinin ortalama değerleri incelendiğinde, 375 hastada (%50) FA düzeyi 2 ile 4 arasında, 169 hastada (%23) 4 ile 6

arasında olduğu gözlenmiştir. FA düzeyi ortalaması 10'nun üzerine çıkan hasta sayısı 42 (%6) olarak elde edilmiştir. FA düzeyi ortalaması hastaların diyete uyumunu gösteren bir veri olsa da yaşı ilerleyen hastalarda 4 ile 6 ay arasında yapılan bu ölçümler özellikle son iki haftayı yansıtmaktadır.

6.3. MPS tanısı almış hastaların sonuçları

1. MPS hastalarının 36'sı (%59) erkek, 25'i (%41) kız cinsiyettedir.
2. Hastaların 46'sının (%75) boy persentili ve 39'unun da (%63) kilo persentili %3'ün altındadır.
3. MPS hastaların 11'inde (%18) ebeveynler arasında akraba evliliği yok iken, 41 (%67) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık ve 9 (%15) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür.
4. 31 hastanın (%50) ailesinde MPS öyküsü yok iken, 18 hastanın 1. derece akrabalarında, 2 hastanın ise 2. derece akrabalarında MPS öyküsü olduğu gözlenmiştir.
5. Hastaların MPS tipleri incelendiğinde, 11'inin (%18) tip 1, 9'unun (%15) tip 2, 8'inin (%13) tip 3, 12'sinin (%19) tip 4 ve 21'inin (%34) tip 6 altı olduğu belirlenmiştir.
6. Hastaların ilk başvuru yaşı ortalaması 5,7±3,74 yıl, semptom başlama yaşı ortalaması 2,12±1,61 yıl olarak elde edilmiştir.
7. MPS'li hastaların 45'inde (%74) büyüme geriliği, 49'unda (%81) HSM, 36'sında (%60) göz tutulumu, 60'sinde (%98) kemik tutulumu, 43'ünde (%71) eklem tutulumu, 24'ünde (%40) işitme kaybı, 24'ünde (%39) PMR, 43'ünde (%71) kalp tutulumu ve 51'inde (%84) radyolojik bulgu olduğu görülmüştür.
8. Hastaların ortalama takip sürelerin 34,92±30,71 ay olarak hesaplanmıştır.
9. Hastalardan 26'sının (%42) enzim almadığı saptanırken, 28'inin (%45) düzenli olarak, 7'sinin (%13) ise düzensiz olarak enzim aldığı belirlenmiştir.
10. Enzim alanların ortalama enzim alma süreleri 25,18±12,67 ay olarak ölçülmüştür. Enzim tedavisi alan hastaların 3'ü (%8) tedaviden fayda görmediğini, 5'i (%14) kısmen, 27'si (%78) ise tamamen fayda gördüğünü belirtmiştir.
11. Enzim temininde hastaların 29'u (%82) kısmen, 6'sı (%18) ise sürekli olarak problem yaşadığını ifade etmiştir.

12. Takip sonucunda, 12 hastada (%19) ölüm, 7 hastada (%11) sekel kalma gözlenirken, 27 hastada (%44) sekelsiz bir yaşam olduğu görülmüştür. 15 hastanın (%24) ise takipsizlik nedeniyle şu anki durumlarına ulaşılamamıştır.

6.4.MSUD tanısı almış hastaların sonuçları

1. MSUD hastalarının 26'sı (%54) erkek, 22'si (%46) kız cinsiyettedir.
2. 22 hastanın (%46) boy persentili, 23 hastanın da (%49) kilo persentili %3'ün altındadır.
3. Hastaların %48'inin sosyal güvencesi Yeşil kart olup sosyoekonomik düzeyi çok düşüktür.
4. MSUD hastaların 9'unda (%19) ebeveynlerinde akraba evliliği yok iken, 31 (%65) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık, 7 (%15) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür.
5. Hastaların 30'unda (%62) ailesinde MSUD öyküsü yok iken, 13 hastanın 1. derece akrabalarında, 4 hastanın ise 2. derece akrabalarında ve 1 hastanın ise 3. derece akrabasında MSUD öyküsü olduğu gözlenmiştir.
6. Hastaların semptom başlama yaşı ortalaması 4,09±5,3 ay olarak elde edilirken, tanı yaşı çoğunlukla ilk 8 hafta (%54) içindedir.
7. Hastaların 4'ünde (%8) ağır PMR, 5'inde (%10) orta PMR ve 19'unda (%40) hafif PMR görülmüştür.
8. Tanı metodu olarak tüm hastalarda biyokimyasal metot kullanılmışken, 11 hastada ek olarak (%23) genetik çalışma da yapılmıştır.
9. 21 hastada (%44) asidoz görülmezken, 18 hastada (%38) derin asidoz hali en az bir kez gözlenmiştir.
10. Hastalar ortalama olarak 19,79±27,83 ay takip edilmiştir. İzlem sıklığı yönünden 20 hasta sadece tanı anında görüldüğü gözlenmiştir. Hastaların 46'sının (%96) tedavi almakta olduğu görülmüştür. 29 hasta (%60) diyet yapmaktayken, 25 hasta (%52) ise özel mama kullanmaktadır.
11. Hastaların 24'ünde (%50) organ etkilenmesi gözlenirken, 22'sinde (%46) nöbetlerin olduğu belirlenmiştir. 3 hastada diyaliz öyküsü varken, bu 3 hastanın 2'sinde ölüm görülmüştür.

12. Takip sonucunda toplam 3 hastada ölüm, 11 hastada sekelli yaşam, 13 hastada sekelsiz yaşam gözlenirken, 21 hastanın son durumları hakkında bilgiye ulaşılamamıştır.

6.5.Gaucher tanısı almış hastaların takip ölçümlerinin değerlendirilmesi

1. Gaucher hastalarının 18'i (%57) erkek, 15'i (%43) kız cinsiyettedir.
2. 10 hastanın (%29) boy persentili, 11'inin de (%33) kilo persentili %3'ün altında olduğu görülmüştür.
3. Hastaların %52'sinin sosyal güvencesi yeşil kart iken, %71'inin yaşadığı bölge Akdeniz olarak belirlenmiştir.
4. Gaucherli hastaların 11'inde (%34) ebeveynlerinde akraba evliliği yok iken, 17 (%52) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık, 5 (%14) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür.
5. Hastaların 9'unda (%43) ailesinde Gaucher öyküsü yok iken, 9 hastanın 1. derece akrabalarında, 3 hastanın ise 2. derece akrabalarında Gaucher öyküsü olduğu gözlenmiştir
6. Hastaların semptom başlama yaşı ortalaması 80,26±78,41 ay, tanı yaşı ortalaması 9,48±8,26 yıl olarak elde edilmiştir
7. Gaucherli hastaların 13'ünde (%38) büyüme geriliği, tümünde HSM, 8'inde (%24) kemik tutulumu ve 31'inde (%95) kemik iliği tutulumu olduğu görülmüştür
8. Hastaların 31'inde (%95) enzim tayini, 27'sinde (%81) organ biyopsisi ve 12'sinde (%38) mutasyon analizi yapıldığı tespit edilmiştir.
9. Hastaların toplam izlem süresi ortalaması 65,31±55,86 ay olarak elde edilmiştir.
10. Hastalardan 7'sinin (%21) enzim almadığı saptanırken, 22'sinin (%67) düzenli olarak, 4'ünün (%12) ise düzensiz olarak enzim aldığı belirlenmiştir.
11. Enzim tedavisi alan hastaların 18'i (%73) kısmen, 8'i (%27) ise tamamen fayda gördüğünü belirtmiştir.
12. Enzim temininde hastaların 14'ü (%55) kısmen, 12'si (%45) ise sürekli olarak problem yaşadığını ifade etmiştir.

13. 1 hastada tedavi başarısı elde edilemezken, 19 hastada (%95) tedavi başarılı bulunmuştur.

14. Takip sonucunda, 2 hastada (%10) ölüm, 1 hastada (%5) sekelli yaşam gözlenirken, 10 hastada (%48) sekelsiz bir yaşam olduğu görülmüştür. 8 hastanın (%38) ise takipsizlik nedeniyle şu anki durumlarına ulaşılamamıştır.

15. Gaucherli hastalarda enzim alımı ile prognoz arasında bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Enzim almayan 7 hastanın 2'sinde ölüm, 5'inde ise sonuç bilinmezken, enzim alanların çoğunluğunda sekelsiz yaşam olduğu görülmüştür.

6.6. Fabry tanısı almış hastaların sonuçları

1. Fabry hastalarının 2'si (%25) erkek, 6'sı (%75) kız cinsiyettedir.

2. Hastaların %62'sinin sosyal güvencesi SSK iken, tamamı Akdeniz bölgesinde yaşadığını belirtmiştir.

3. Fabryli hastaların 2'sinde (%25) ebeveynlerinde akraba evliliği yok iken, 4 (%50) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık, 1 (%12) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür.

4. Hastaların tamamında ailesinde Fabry öyküsü var iken, 4 hastanın 1. derece akrabalarında, 4 hastanın ise 2. derece akrabalarında Fabry öyküsü olduğu gözlenmiştir

5. Hastaların tümü tanılarını ilk başvuru anlarında almış, dolayısıyla ilk başvuru yaşı ile tanı yaşı değerleri aynı değer olarak kaydedilmiştir. Hastaların tanı yaşı ortalaması 18,63±14,32 ay olarak elde edilmiştir.

6. Fabryli hastaların 2'sinde (%25) büyüme geriliği, 3'ünde (%38) kalp tutulumu, 3'ünde (%38) ağrı ve 4'ünde de (%50) cilt bulgusu olduğu görülmüştür.

7. Hastaların 7'sinde (%88) akrabalarında Fabry tanısı olduğu için tarama yapılmıştır. Hastaların 1'inde (%12) enzim çalışması ve tümünde genetik araştırma yapıldığı tespit edilmiştir.

8. Hastaların toplam izlem süresi ortalaması 2,5±1,86 yıl olarak elde edilmiştir.

9. Hastalardan 7'sinin (%88) enzim almadığı saptanırken, 1'inin (%12) düzenli olarak enzim aldığı belirlenmiştir.

10. Enzim tedavisi alan bir hasta tedaviden kısmen fayda gördüğünü ve ilaç temininde sürekli olarak problem yaşadığını ifade etmiştir.

6.7.Niemann-Pick tanısı almış hastaların takip ölçümlerinin değerlendirilmesi

1. Niemann-Pick hastalarının 6'si (%43) erkek, 8'i (%57) kız cinsiyettedir.
2. 9'unun (%64) boy persentili, 8'inin de (%57) kilo persentili %3'ün altında olduğu görülmüştür.
3. Hastaların %43'sinin sosyal güvencesi yeşil kartdır.
4. Niemann-Pickli hastaların 4'ünde (%29) ebeveynlerinde akraba evliliği yok iken, 9 (%64) hastanın ebeveynleri arasında 2. Derece akrabalık olduğu görülmüştür.
5. 3 hastanın (%21) 1. derece akrabalarında Niemann-Pick öyküsü olduğu gözlenmiştir.
6. Hastaların ilk başvuru yaşı ortalaması 27,07±25 ay, semptom başlama yaşı ortalaması 11,57±13,37 ay ve tanı yaşı ortalaması 3,5±3,88 yıl olarak elde edilmiştir.
7. Niemann-Pickli hastaların 9'unda (%64) büyüme geriliği, tümünde HSM, 4'ünde (%29) göz tutulumu, 5'inde (%36) SSS tutulumu ve 13'ünde de (%93) kemik iliği tutulumu olduğu görülmüştür.
8. Hastaların 11'inde (%79) enzim çalışması ek olarak 1'inde de (%7) mutasyon analizi yapıldığı tespit edilmiştir. Hastalardan 11'inden de (%79) organ veya kemik iliği biyopsisi yapıldığı saptanırken, hastaların hiçbirinin enzim almadığı belirlenmiştir.
9. Takip sonucunda, 1 hastada (%7) ölüm, 2 hastada (%14) sekelsiz bir yaşam, 1 hastada ise sekelli yaşam olduğu görülmüştür. 10 hastanın (%71) ise takipsizlik nedeniyle şu anki durumlarına ulaşılamamıştır.

6.8. Sistinozis tanısı almış hastaların takip ölçümlerinin değerlendirilmesi

1. Sistinozis hastalarının 10'u (%62) erkek, 6'sı (%38) kız cinsiyettedir. 12'sinin (%75) boy ve kilo persentilerli %3'ün altında olduğu görülmüştür.
2. Hastaların %44'ünün sosyal güvencesi yeşil karttır.

3. Sistinozisli hastaların 7'sinde (%44) ebeveynleri arasında akraba evliliği yok iken, 8 (%50) hastanın ebeveynleri arasında 2. derece akrabalık, 1 (%6) hastanın ebeveynleri arasında ise 3. derece akrabalık olduğu görülmüştür.

4. 3 hastanın (%19) 1. derece akrabalarında Sistinozis öyküsü olduğu gözlenmiştir.

5. Hastaların ilk başvuru yaşı ortalaması 6,63±6,48 yıl, semptom başlama yaşı ortalaması 3,31±3,72 yıl ve tanı yaşı ortalaması 5,38±5,99 yıl olarak elde edilmiştir.

6. Sistinozisli hastaların 13'ünde (%81) büyüme geriliği, 8'inde (%50) göz tutulumu, 8'inde (%50) böbrek tutulumu, 15'inde (%94) RTA ve 12'sinde de (%75) dirençli rikets olduğu görülmüştür.

7. Hastaların toplam izlem süresi 2±2,65 yıl olarak tespit edilmiştir.

8. Hastaların 2'sinin (%12) sisteamin almadığı belirlenirken, 5'i (%31) sadece sistemik, 9'unun (%56) sistemik + lokal sisteamin aldığı görülmüştür.

9. Sisteamin alan hastalardan 1'i (%7) ilaç temininde problem yaşamadığını, 3'ü (%21) kısmen problem yaşadığını, 10'u (%71) ise sürekli problem yaşadığını belirtmiştir.

10. 1 hastada tedaviye uyumun olmadığı gözlenirken, yine başka 1 hastada tedavinin başarısız olduğu görülmüştür.

11. Takip sonucunda, 14 hastada (%88) sekelsiz haliyle bir yaşam, 1 hastada ise sekelli (diyaliz bağımlı) yaşam olduğu görülmüştür. 1 hastanın (%6) ise takipsizlik nedeniyle şu anki durumlarına ulaşılamamıştır.

KAYNAKLAR

1-**Clarke JTR:** A Clinical Guide to inherited Metabolic Disease. Cambridge University Press, **1996:** 1-267.

2- **Kayser MA:** Inherited metabolic diseases in neurodevelopmental and neurobehavioral disorders. Semin Pediatr Neurol **2008;** 15:127 [PMID: 18708003].

3- **Fernandes J, Saudubray JM, van denBerghe G (eds):** Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 2nd Ed, Springer- Verlag, Berlin, **1995:** 1-437.

4- **Kamboj M:** Clinical approach to the diagnoses of inborn errors of metabolism. Pediatr Clin North Am **2008;** 55:1113 [PMID: 18929055].

5- **Wilcken B, Wiley V:** Newborn screening. Pathology **2008**; 40:104 [PMID: 18203033].

6- **Burton BK:** Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. Pediatrics **1998,**102:6, E69 (Review).

7- **Waisbren SE:** Expanded newborn screening: Information and resources for the family physician. Am Fam Physician **2008**; 77:987 [PMID: 18441864].

8- **Dixon MA, Leonard V:** Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. Arch Dis Child **1992**: 67:1387-89.

9-**Christodoulou J, Mc Innes RR:** Acıinical approach to inborn errors of metabolism. Rudolph AM, Kamei RK (eds). Rudolph's Fundamentals of Pediatrics. 2nd Ed, Appleton and Lange, Stanford, **1998:**181-208.

10- **Wilcken B:** Recent advances in newborn screening. J Inherit Metab Dis **2007**; 30:129 [PMID: 17342450].

11- **Turecek F et al:** Tandem mass spectrometry in the detection of inborn errors of metabolism for newborn screening. Methods Mol Bio **2007;** 359:143 [PMID: 17484116].

12-**Downing M, Pollitt R:** Newborn bloodspot screening in the UK—past, present and future. Ann Clin Biochem **2008;** 45:11 [PMID: 18275669].

13- **Clayton PT, Thompson E:** Dysmorphic syndromes with demonstrable biochemical abnormalities. J Med Genet **1988;** 25:463-472.

14- **Blau N, Duran M, Blaskovics ME:** Physician's Guide to ıhe Laboralory Diagnosis of Metabolic Diseases. Chapman & Hall Medical, London, **1996.**

15- **Fernhoff PM:** Newborn screening for genetic disorders. Pediatr Clin North Am **2009;** 56:505 [PMID: 19501689].

16- **Stern HJ:** Lactic acidosis in pediatrics: clinical and laboratory evaluation. Ann Clin Biochem **1994;** 31:410-419.

17- **Kwon KT, Tsai VW:** Metabolic emergencies. Emerg Med Clin North Am **2007;** 25:1041 [PMID: 17950135].

18- **Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds):** The Metabolic Basis of Inherited Disease. 7th ed, McGraw-Hin Inc, New York, **1995.**

19- **Fernhoff PM:** Newborn screening for genetic disorders. Pediatr Clin North Am **2009;** 56:505 [PMID: 19501689].

20-**Dobrowolski SF et al:** Biochemical characterization of mutant phenylalanine hydroxylase enzymes and correlation with clinical presentation in hyperphenylalaninaemic patients. J Inherit Metab Dis **2009;** 32:10 [PMID: 18937047].

21-**Feillet F et al:** Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. Clin Pharmacokinet **2008;** 47:817 [PMID: 19026037].

22-**Albrecht J et al:** Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev **2009;** 33:414 [PMID: 19038285].

23-**Huemer M et al:** Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: Results in 34 patients and review of the literature. J Inherit Metab Dis **2007;** 30:694 [PMID: 17628756].

24-**Hommes FA:** Technics in Diagnostic Human Biochemical Genetics. A Laboratüry Manual. Willey-Liss, New York, **1991**: 1-617.

25-**Channon S et al:** Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. Arch Dis Child **2007;** 92:213 [PMID: 17068073].

26- **Giovannini M et al:** Phenylketonuria: Dietary and therapeutic challenges. J Inherit Metab Dis **2007;** 30:145 [PMID: 17347911

27- **Van Hove JL et al:** Acute nutrition management in the prevention of metabolic illness: A practical approach with glucose polymers. Mol Genet Metab **2009;** 97:1 [PMID: 19367873].

28- **Ris MD, Williams SE, Hunı MM, HK Berry, Leslie N:** Early treated phenylketonuria: adult neuropsychologic outcome. J Pediaıl' **1994;** 124:388-392.

29-**Blau N et al:** Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. Mol Genet Metab **2009**;96:158 [PMID: 19208488].

30-**Fiege B, Blau N:** Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. J Pediatr **2007;** 150:627 [PMID: 17517248].

31- **Levy H et al:** Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH(4)) in phenylketonuria and its use in treatment. Mol Genet Metab **2007;** 92:287 [PMID: 18036498].

32-**Maillot F et al:** A practical approach to maternal phenylketonuria management. J Inherit Metab Dis **2007;** 30:198 [PMID: 17351826].

33-**Gambol PJ**: Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. J Pediatr Nurs **2007;** 22:129 [PMID: 17382850].

34- **Levy HL**. Maternal phenylketonuria. Review wıh emphasis on palhogenesis. Enzyme **1987;** 38:312-320.

35-**Maillot F et al:** Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. Am J Clin Nutr **2008;** 88:700 [PMID: 18779286].

36-**Ballabio A, Gieselmann V:** Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. Biochim Biophys Acta **2009;** 1793:684 [PMID: 19111581].

37-**Heese BA:** Current strategies in the management of lysosomal storage diseases. Semin Pediatr Neurol **2008;** 15:119 [PMID: 18708002

38-**Macauley SL, Sands MS:** Promising CNS-directed enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. Exp Neurol **2009;** 218:5 [PMID: 19361502].

39-**Platt FM, Lachmann RH:** Treating lysosomal storage disorders: Current practice and future prospects. Biochim Biophys Acta **2009;** 1793:737 [PMID:18824038

40- **Platt FM, Jeyakumar M**: Substrate reduction therapy. Acta Paediatr Suppl **2008;** 97:88 [PMID: 183391960-

41-**Dierks T et al:** Molecular basis of multiple sulfatase deficiency, mucolipidosis II/III and Niemann-Pick C1 disease—lysosomal storage disorders caused by defects of non-lysosomal proteins. Biochim Biophys Acta **2009;** 1793:710 [PMID: 19124046].

42- **Fesslova V et al:** The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. Cardiol Young **2009;** 19:170 [PMID: 19195419].

43-**Burrow TA et al:** Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. Curr Opin Pediatr **2007;** 19:628 [PMID: 18025928].

44-**Boelens JJ et al:** Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. Biol Blood Marrow Transplant **2009;** 15:618 [PMID: 19361754].

45-**Clarke LA et al:** Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics **2009;** 123:229 [PMID: 19117887].

46- **Sauer M et al:** Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: Results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. Bone Marrow Transplant **2009;** 43:375 [PMID: 18850023].

47-**Cartier N, Aubourg P:** Hematopoietic stem cell gene therapy in Hurler syndrome, globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy and X-adrenoleukodystrophy. Curr Opin Mol Ther **2008;** 10:471 [PMID: 18830923].

48-**Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaud P:** Fonow-up of nine patients with Hurler syndrome af ter bone marrow transplantation. J Pediatr ıc **1998;** 133: 119-125.

49-**Al Sawaf S et al:** Neurological findings in Hunter disease: Pathology and possible therapeutic effects reviewed. J Inherit Metab Dis **2008;** 31:473 [PMID: 18618289].

50-**Martin R et al:** Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics **2008;** 121:377 [PMID: 18245410].

51-**Guffon N et al:** Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: Outcome after 7 to 17 years. J Pediatr **2009;**154:733 [PMID: 19167723].

52- **McKinnis EJ, Sulzbacher S, Rutledge JC, Sanders J, Scott C:** Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. J Pediatı' **1996;** 129: 145- 148.

53-**Montano AM et al:** International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis **2007;** 30:165 [PMID: 17347914].

54-**Nampoothiri S et al:** Sly disease: Mucopolysaccharidosis type VII. Indian Pediatr **2008;** 45:859 [PMID: 18948660].
55-**Ramaswami U:** Fabry disease during childhood: Clinical manifestations and treatment with agalsidase alfa. Acta Paediatr Suppl **2008;** 97:38 [PMID: 18339186].

56-**Clarke JT:** Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med **2007;** 146:425 [PMID: 17371887].

57-**Møller AT, Jensen TS:** Neurological manifestations in Fabry's disease. Nat Clin Pract Neurol **2007;** 3:95 [PMID: 17279083].

58- **Sims K et al:** Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the Fabry Registry. Stroke **2009;** 40:788 [PMID: 19150871].

59-**Eng CM et al:** Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis **2007;** 30:184 [PMID: 17347915].

60- **Hopkin RJ et al:** Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. Pediatr Res **2008;** 64:550 [PMID: 18596579].

61-**Torra R:** Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options. Kidney Int Suppl **2008;** 111:S29 [PMID: 19039306].

62-**Vedder AC et al:** The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. J Inherit Metab Dis **2007;** 30:68 [PMID: 17206462].

63-**Pierre-Louis B et al:** Fabry disease: Cardiac manifestations and therapeutic options. Cardiol Rev **2009;** 17:31 [PMID: 19092368].

64-**Beck M:** Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: New data on clinical efficacy and safety. Expert Opin Biol Ther **2009;** 9:255 [PMID: 19236256].

65-**Kaplan P et al:** The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch Pediatr Adolesc Med **2006;** 160:603 [PMID: 16754822].

66- **Grabowski GA:** Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet **2008;** 372:1263 [PMID: 19094956].

67-**Chen M, Wang J:** Gaucher disease: Review of the literature. Arch Pathol Lab Med **2008;** 132:851 [PMID: 18466035].

68-**Biegstraaten M et al:** "Non-neuronopathic" Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. J Inherit Metab Dis **2008;** 31:337 [PMID: 18404411].

69-**Charrow J:** Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Expert Opin Biol Ther **2009;** 9:121 [PMID: 19063698].

70-**Schuchman EH:** The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. J Inherit Metab Dis **2007;** 30:654 [PMID: 17632693].

71-**Verot L et al:** Niemann-Pick C disease: Functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. Clin Genet **2007;** 71:320 [PMID: 17470133].

72-**Dionisi-Vici C et al:** "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis **2006;** 29:383 [PMID: 16763906].

73-**Sass JO et al:** 2-Methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Functional and molecular studies on a defect in isoleucine catabolism. Mol Genet Metab **2008;** 93:30 [PMID: 17945527].
74-**Hoffmann B et al:** Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. Pediatr Res **2006;** 59:17 [PMID: 16326996

75-**Simon E et al:** Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. J Inherit Metab Dis **2006;** 29:532 [PMID: 16817013].

76-**Fingerhut R et al:** Maple syrup urine disease: Newborn screening fails to discriminate between classic and variant forms. Clin Chem **2008;** 54:1739 [PMID: 18824578

77-**Packman W et al:** Psychosocial issues in families affected by maple syrup urine disease. J Genet Couns **2007;** 16:799 [PMID: 17703353].

78- **Le Roux C et al:** Neuropsychometric outcome predictors for adults with maple syrup urine disease. J Inherit Metab Dis **2006;** 29:201 [PMID: 16601892

79-**Barschak AG et al:** Maple syrup urine disease in treated patients: Biochemical and oxidative stress profiles. Clin Biochem **2008;** 41:317 [PMID: 18088602].

80-**Simon E et al:** Variant maple syrup urine disease (MSUD)—the entire spectrum. J Inherit Metab Dis **2006;** 29:716 [PMID: 17063375].

81- **Vockley J, Ensenauer R:** Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. Am J Med Genet C Semin Med Genet **2006;**142:95 [PMID: 16602101].

82-**Deodato F et al:** Methylmalonic and propionic aciduria. Am J Med Genet C Semin Med Genet **2006;**142:104 [PMID: 16602092

83-**Williams ZR et al:** Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. Am J Ophthalmol **2009;** 147:929 [PMID: 19243738].

84-**Johnson JA et al:** Propionic acidemia: Case report and review of neurologic sequelae. Pediatr Neurol **2009;** 40:317 [PMID: 19302949].

85-**Delgado C et al:** Subacute presentation of propionic acidemia. J Child Neurol **2007;** 22:1405 [PMID: 18174561].

86- **Morel CF et al:** Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): Phenotype-genotype correlations and ethnic-specific observations. Mol Genet Metab **2006;** 88:315 [PMID: 16714133].

87-**Merinero B et al:** Methylmalonic acidaemia: Examination of genotype and biochemical data in 32 patients belonging to mut, cblA or cblB complementation group. J Inherit Metab Dis **2008;** 31:55 [PMID: 17957493].

88-**Kanaumi T et al:** Neuropathology of methylmalonic acidemia in a child. Pediatr Neurol **2006;** 34:156 [PMID: 16458832].

89-**Radmanesh A et al:** Methylmalonic acidemia: Brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. Pediatr Radiol **2008;** 38:1054 [PMID: 18636250].

90-**Fowler B et al:** Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. J Inherit Metab Dis **2008;** 31:350 [PMID: 18563633

91-**Hörster F et al:** Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). Pediatr Res **2007;** 62:225 [PMID: 17597648].

92-**Morath MA et al:** Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria pathophysiological approach. J Inherit Metab Dis **2008;** 31:35 [PMID: 17846917].
93-**Arnold GL et al:** A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. Mol Genet Metab **2008;** 93:363 [PMID: 18155630].

94-**Van Hove JL et al:** Management of a patient with holocarboxylase synthetase deficiency. Mol Genet Metab **2008;** 95:201 [PMID: 18974016].

95-**Desai S et al:** Biotinidase deficiency: A reversible metabolic encephalopathy. Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients. Pediatr Radiol **2008;** 38:848 [PMID: 18545994].

96-**Sivri HS et al:** Hearing loss in biotinidase deficiency: Genotype-phenotype correlation. J Pediatr **2007;** 150:439 [PMID: 17382128].

97-**Boneh A et al:** Newborn screening for glutaric aciduria type I in Victoria: Treatment and outcome. Mol Genet Metab **2008;** 94:287 [PMID: 18411069].

98-**Bijarnia S et al:** Glutaric aciduria type I: Outcome following detection by newborn screening. J Inherit Metab Dis **2008;** 31:503 [PMID: 18683078].

99-**Sauer SW:** Biochemistry and bioenergetics of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. J Inherit Metab Dis **2007;** 30:673 [PMID: 17879145].

100-**Kölker S et al:** Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). J Inherit Metab Dis **2007;** 30:5 [PMID: 17203377].

101- **Hou LC et al:** Glutaric acidemia type I: A neurosurgical perspective. Report of two cases. J Neurosurg **2007;** 107:167 [PMID: 18459892]

102-**Derek A. Applegarth, PhD , FCCMG , Jenifer R. Toone , Bsc, R. Brian Lowry , MD, FRCP :** ıncidence of ınborn errors of metabolism in British Columbia , 1969-1996 , Journal of Pediatrics **. 2000;** vol. 105 no:1 30:654

103-**S. Sanderson , A. Green, M. A. Preece et all:** The incidence of inherited metabolic Disorders in the west Midlands , UK**. 2006;** 9(11);896-899

104-**Tan IK, Chıou LF, Wee SC et all:** İnborn errors of metabolic disease in singapore , national library if medicine of health. **2002;** PMD: 7474902

105-**Doç. Dr. Suna Asilsoy:** Eskişehir ilköğretim okulu çocuklarında sistinüri prevelansı 44. Milli Pediaatri Kongresi , E49.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:	Adem Kara
Doğum tarihi ve Yeri:	03.11.1980, İskenderun/Hatay
Medeni Durumu:	Evli ve 2 çocuk babası
Adres:	Yurt mahallesi Ahmet Sapmaz Bulvarı 71229 sk. Vahittin Bozkurt Apt 7/14 Seyhan/Adana
Telefon:	0505 514 26 16
E-posta:	**ademkara01@gmail.com**
Mezun olduğu tıp fakültesi:	Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri:	Ağrı Doğubayazıt 1 nolu 112 ASHİ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı dili:	İngilizce