

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TANI ALAN ORGANİK  
ASİDEMİLİ HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR  
ÖZELLİKLERİNİN VE PROGNOZUNUN BELİRLENMESİ**

**Dr. Yağmur ÜNSAL**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2017**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TANI ALAN ORGANİK  
ASİDEMİLİ HASTALARIN KLİNİK, LABORATUVAR  
ÖZELLİKLERİNİN VE PROGNOZUNUN BELİRLENMESİ**

**Dr. Yağmur ÜNSAL**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK**

**ANKARA  
2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm, bu çalışmada emeği geçen tez hocam sayın Prof. Dr. Murat YURDAKÖK'e, uzmanlık eğitimim boyunca çalışma şansı bulduğum, bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren sayın hocam Prof. Dr. Şule YİĞİT'e, bu tez çalışmasına destek veren sayın hocam Prof. Dr. Turgay COŞKUN'a, tez çalışmam boyunca çalışma şansı bulduğum sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK'e,

Başta bana her durumda yol gösteren, her alanda bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT olmak üzere uzman olarak yetişmemde emeği olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki bütün hocalarıma,

Uzmanlık eğitimini beraber yaptığım, en zor zamanları bile iyi hatırlamamı sağlayan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde büyük emeği olan, hayatımın her anında sevgi ve desteğini hissettiren aileme teşekkür ederim.

Dr. Yağmur ÜNSAL

## ÖZET

### **ÜNSAL Y, Yenidoğan Döneminde Tanı Alan Organik Asidemili Hastaların Klinik, Laboratuvar Özelliklerinin ve Prognozunun Belirlenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.**

Otozomal resesif kalıtılan, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan kalıtsal metabolizma hastalıklarından organik asidemiler akraba evliliği oranı yüksek olan ülkemizde sık görülmektedir.

Bu tez çalışmasında 30 yıllık süreçte hastanemiz yenidoğan servislerinde yatırılarak takip edilen ve organik asidemi tanısı alan yenidoğanların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognozunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 01.01.1987 ile 01.03.2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde izlenip yenidoğan döneminde organik asidemi tanısı alan 70'i (%64,8) kız, 38'i (%35,2) erkek 108 hasta dahil edilmiş, hastalara ait bilgiler hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemindeki kayıtlar incelenerek retrospektif olarak edinilmiştir. Sekiz farklı organik asidemi tipi saptanmış; hastaların %34,4'ü akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), %28,7'si metilmalonik asidemi (MMA), %24,1 propiyonik asidemi (PA), %5,6'sı izovalerik asidemi, %2,8'i HMG-KoA liyaz eksikliği, %2,8'i sınıflandırılmamış organik asidemiler, %0,9'u  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği ve %0,9'u 3-metilcrotonil-KoA karboksilaz eksikliği tanısı almıştır. Organik asidemili hastaların %89,2'sinin anne-babasının akraba olduğu, %50'sinin öz geçmişinde kardeş ölüm öyküsü olduğu görülmüştür. Organik asidemili hastalar büyük oranda term (%75) ve normal doğum ağırlığı (%93,5) ile doğmuş, MMA'lı hastaların doğum ağırlığının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Hastalar 4 (0-29) günlükken en sık beslenme problemleri (%84,3), solunum sıkıntısı (%54,6) ve aktivitenin azalması (%50,9) ile getirilmiştir.

İlk başvuruda hastaların %61,7'sinde anemi, %14,9'unda trombositopeni saptanmış, bu değerler için MSUD, MMA, PA'lı hastalar arasında anlamlı fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Hastaların %68,1'inin kan gazında asidoz saptanmış, diğer gruplara göre MMA'lı hastalarda metabolik asidoz ve hipokarbi daha sık bulunmuş, MSUD'li hastalarda asit-baz bozukluğu daha az görülmüştür ( $p=0,03$ ). Metilmalonik asidemili hastalarda hiperamonemi daha sık görülmüş, bu hastalarda ilk başvuruda ciddi hiperamonemi ile uzun dönem mortalite sonuçları ilişkili bulunmuş ( $p=0,047$ ), MSUD'li hastalarda ise hiperamonemi daha az görülmüştür ( $p=0,001$ ).

Çalışmaya alınan organik asidemili hastaların izlem süresi 5 yıldır (1-16), %89,8'inde yeniden metabolik dekompanzasyon görülmüş, %47,2'si enfeksiyon hastalıkları nedeniyle yatırılmıştır.

Elektroensefalografi (EEG) çekilen hastaların %64,7'sinde, kraniyal görüntüleme yapılan hastaların %63,4'ünde anormal bulgu saptanmış, Denver II gelişimsel tarama testi yapılan hastaların %93'ünde global gelişme geriliği olduğu görülmüştür. Bu veriler, ikincil kronik hastalıklar ve eksitus oranları prognoz ile ilişkilendirilmiştir. İlk başvuruda asidozu olan organik asidemili hastaların daha sonraki takiplerinde anormal EEG bulgusunun daha sık, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,005$ ;  $p=0,193$ ;  $p<0,001$ ). Hastaların %38,9'unun komorbiditesi olduğu, en sık nöbet (%20) görüldüğü kaydedilmiştir. Organik asidemi tanısı ile takip edilen hastaların %33,3'ü eksitus olmuştur. 2007-2017 yılları arasında

tanı alan hastaların ölüm oranı anlamlı olarak düşüktür. ( $p<0,011$ ).

Yeni tanı ve tedavi seçeneklerinin ortaya konması ile organik asidemilerin mortalitesi azalmış ancak morbiditesi azalmamıştır, uzun dönemde hastalığın komplikasyonları önemli bir sorun teşkil etmektedir. Özellikle yenidoğan döneminde bulguların hastalığa özgül olmadığı göz önünde bulundurulduğunda hastaların demografik, klinik ya da laboratuvar özelliklerinde hastalıklara işaret eden bulgular varsa tanısal işlemlerin ve tedavinin erken başlatılmasının mortalite, morbidite ve uzun dönem sonuçlar üzerindeki yararlı etkileri bilinmektedir.

**Anahtar kelimeler:** organik asidemi, yenidoğan, klinik, laboratuvar, prognoz

## ABSTRACT

### **ÜNSAL Y, Evaluation of Clinical, Laboratory Characteristics And Prognosis Of Patients Diagnosed with Organic Acidemia During The Neonatal Period. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2017.**

Organic acidemias are one of the most frequent inborn errors of metabolism that are symptomatic in the neonatal period. As an autosomal recessive disorder, organic acidemias are more prevalent in our country where consanguineous marriages are more frequent.

The aim of this thesis is to define the demographic, clinical and laboratory characteristics and the prognosis of neonates diagnosed with organic acidemia in our hospital. 108 neonate (70 girls, 38 boys) who were hospitalized and diagnosed with organic acidemia in Neonatology Units of Hacettepe University Faculty of Medicine between 01.01.1987-01.03.2017 were enrolled in the study. Patient data were collected retrospectively from the patient records and the hospital computer system. Eight different organic acidemia subtypes were detected. 34,4% of the patients were diagnosed with maple syrup urine disease (MSUD), 28,7% had methylmalonic acidemia (MMA), 24,1% had propionic acidemia (PA), 5,6% had isovaleric acidemia, 2,8% had HMG-CoA lyase deficiency, 2,8% had unclassified organic acidemias, 0,9% had  $\beta$ -ketothiolase deficiency and 0,9% had 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. Consanguineous marriage was detected in 89,2% of the patients, 50% had a history of sibling loss. Most of the patients were term (75%) and had normal birth weight (%93,5). Patients diagnosed with MMA had statistically significant lower birth weight ( $p<0,001$ ). Median age at the time of admittance was 4 (0-29) days. Parent's most frequent complaints were difficulty in feeding (84,3%), respiratory distress (54,6%) and decreased activity (50,9%).

At the time of admittance 61,7% of the patients were anemic, 14,9% were thrombocytopenic. When patients with MSUD, MMA and PA were compared, no significant difference was detected ( $p>0,05$ ). 68,1% of the patients had metabolic acidosis. Patients diagnosed with MMA had a higher frequency of metabolic acidosis and hypocarbia, patients with MSUD had lesser acid-base imbalance ( $p=0,03$ ). Hyperamonemia was more frequent in patients with MMA and severe hyperamonemia was correlated with mortality ( $p=0,047$ ). Fewer patients diagnosed with MSUD had hyperamonemia ( $p=0,001$ ).

The median follow up time was 5 years (1-16). 89,8% of the patients had recurrent metabolic decompansations, 47,2% were hospitalized because of infections. Pneumonia was the most frequent cause of hospitalization (39,2%). Abnormal results were detected in 64,7% of the electroencephalographies (EEG) and 63,4% of the cranial imaging studies performed. 93% of the patients evaluated by Denver II developmental screening test had global developmental delay.

Electroencephalography, cranial imaging studies, Denver II developmental screening test results, secondary chronic diseases and mortality were identified as prognostic criteria. Age, presence of hypoglycemia, leucine values of patients diagnosed with MSUD, propionylcarnitine values of patients diagnosed with PA at the time of admittance and the prognostic factors did not show a significant correlation ( $p>0,05$ ). Acidosis at the time of admittance was correlated with higher mortality, higher incidence of secondary chronic diseases and EEG abnormalities ( $p<0,001$ ;  $p=0,193$ ;

$p=0,005$ ). 38,9% of the patients had a secondary chronic disease, seizure (20%) was the most frequent comorbidity. The mortality rate of the patients diagnosed with organic acidemia during the neonatal period was 33,3%. Patients who were diagnosed between the years 2007-2017 had significantly lower mortality ( $p<0,011$ ).

Since clinical and laboratory evidence of diseases during the neonatal period are non-specific it is important that organic acidemias are kept in mind while making a differential diagnosis. With the introduction of new diagnostic and treatment modalities mortality of organic acidemias have decreased while morbidity rates stays the same. Secondary chronic diseases are still posing an important health issue. Early recognition of demographic, clinical or laboratory evidence indicating organic acidemia is fundamental for early initiation of diagnostic tests and therapy in order to decrease disease mortality and morbidity and to have better long term outcome.

**Key words:** organic acidemia, neonate, clinical, laboratory, prognosis

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Patogenez	4
2.1.1. Ketonüri ve laktik asit artışı	4
2.1.2. Organik asit artışı	5
2.1.3. Hücre içi metabolizma ile etkileşim	5
2.1.4. Enerji metabolizması ile etkileşim	5
2.2. Tanı	5
2.3. Tedavi	6
2.3.1. Akut atak tedavisi	6
2.3.2. Uzun süreli tedavi	7
2.4. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı	9
2.4.1. Klinik Bulgular	11
2.4.2. Laboratuvar Bulguları	12
2.4.3. Tanı ve Prenatal Tanı	13
2.4.4. Tedavi	13
2.5. Metilmalonik Asidemi	14
2.5.1. Klinik Bulgular	16
2.5.2. Laboratuvar Bulguları	17
2.5.3. Tanı	17
2.5.4. Tedavi	17
2.5.5. Prognoz	18



2.6. Propiyonik Asidemi	19
2.6.1. Klinik Bulgular	20
2.6.2. Laboratuvar Bulguları	20
2.6.3. Tanı	21
2.6.4. Tedavi	21
2.6.5. Prognoz	22
2.7. Multipl Karboksilaz Eksikliği	23
2.8. İzovalerik Asidemi	24
2.9. Serebral Organik Asidemiler	26
2.9.1. Canavan Hastalığı (N-Asetilaspartik Asidüri)	27
2.9.2. Glutarik Asidüri Tip I	27
2.9.3. D-2-Hidroksiglutarik Asidüri (D-2-OHGA)	28
2.9.4. L-2 Hidroksiglutarik Asidüri (L-2-OHGA)	28
2.10. Ketogenez ve Ketoliz Bozuklukları	28
2.10.1. 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-KoA Liyaz Eksikliği	30
2.10.2. $\beta$ -Ketotiyolaz eksikliği (Mitokondriyal Asetoasetil-KoA Tiyolaz Eksikliği)	31
2.11. 3-Metilkrotonil-KoA Karboksilaz Eksikliği	31
2.12. Malonik Asidüri	32
2.13. Taramalar	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Çalışma Grubu	35
3.2. Demografik Özellikler	35
3.3. Prenatal Dönem Özellikleri	35
3.4. Natal ve Postnatal Dönem Özellikleri	36
3.5. Aile Öyküsü	36
3.6. Laboratuvar İncelemeleri	37
3.7. Prognozu Belirleyen Özellikler	37
3.8. İstatistiksel Analiz	37
3.9. Etik Kurul Onayı	38
4. BULGULAR	39
4.1. Demografik Veriler	39

4.2. Prenatal Dönem Özellikleri	41
4.3. Natal ve Postnatal Dönem Özellikleri	43
4.4. Laboratuvar İncelemeleri	51
4.5. Prognozu Belirleyen Özellikler	55
4.6. Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı	64
4.7. Metilmalonik asidemi	65
4.8. Propiyonik Asidemi	67
4.9. İzovalerik Asidemi	68
4.10. 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-KoA Liyaz Eksikliği	69
4.11. Sınıflandırılmamış Organik Asidemi	70
4.12. 3-Metilkrotonil-KoA Karboksilaz Eksikliği	71
4.13. $\beta$ -Ketotiyolaz Eksikliği	71
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR	92
7. KAYNAKLAR	97
8. EKLER	105
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu	105

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>3-OHB</b>	:3-Hidroksi bütirat
<b>AA</b>	:Asetoasetat
<b>AdoCbl</b>	:Adenozil kobalamin
<b>ALT</b>	:Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	:Aspartat aminotransferaz
<b>ARA</b>	:Akut romatizmal ateş
<b>ATP</b>	:Adenezin trifosfat
<b>BOS</b>	:Beyin omurilik sıvısı
<b>BT</b>	:Bilgisayarlı tomografi
<b>BUN</b>	:Kan üre azotu
<b>Cbl A</b>	:Kobalamin A
<b>Cbl B</b>	:Kobalamin B
<b>Cbl C</b>	:Kobalamin C
<b>Cbl D</b>	:Kobalamin D
<b>Cbl F</b>	:Kobalamin F
<b>Cbl J</b>	:Kobalamin J
<b>Cbl X</b>	:Kobalamin X
<b>DNPH</b>	:2,4-dinitrofenil hidrazin
<b>D-2-OHGA</b>	:D-2-hidroksiglutarik asidüri
<b>EEG</b>	:Elektroensefalografi
<b>FAD</b>	:Flavin adenin dinükleotid
<b>FADH2</b>	:İndirgenmiş FAD
<b>GA-I</b>	:Glutarik asidüri tip-I
<b>GK/KS</b>	:Gaz kromatografi/kütle spektroskopisi
<b>HFS</b>	:Hemofagositik sendrom
<b>HELLP</b>	: <i>Hypertension, elevated liver enzyme, low platelet</i>
<b>HMG-KoA</b>	:3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA
<b>İVA</b>	:İzovalerik asidemi
<b>IQ</b>	: <i>Intelligence Quotient</i> -zeka katsayısı
<b>KoA</b>	:Koenzim A

<b>L-2-OHGA</b>	:L-2-hidroksiglutarik asidüri
<b>MMA</b>	:Metilmalonik asidemi
<b>MRG</b>	:Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MSUD</b>	: <i>Maple syrup urine disease</i> (Akçaağaç şurubu idrar hastalığı)
<b>MTHFR</b>	:Metilen tetrahidrofolat redüktaz
<b>NADH</b>	:Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>NSVY</b>	:Normal Spontan Vajinal Yol
<b>PA</b>	:Propiyonik asidemi
<b>pCO<sub>2</sub></b>	:Parsiyel karbondioksit basıncı

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Dalli zincirli amino asitlerin katabolizması	10
<b>Şekil 2.2.</b> Kobalaminin endositozu ve hücre içi metabolizması	15
<b>Şekil 2.3.</b> Temel propiyonat ve metilmalonat katabolik yolu	19
<b>Şekil 2.4.</b> Lösin katabolizması	25
<b>Şekil 2.5.</b> Ketogenez ve ketolizde görev alan enzimler	30
<b>Şekil 3.1.</b> Anne-baba arasındaki akrabalık ilişkisinin aile ağacı ile gösterimi	36
<b>Şekil 4.1.</b> Hastaların başvuru yerlerine göre dağılımı	39
<b>Şekil 4.2.</b> Organik asidemili hastaların dağılımı	40
<b>Şekil 4.3.</b> Tanı yılına göre hastaların dağılımı	40
<b>Şekil 4.4.</b> Hastaların anne ve babası arasındaki akrabalık ilişkisi	43
<b>Şekil 4.5.</b> Gebelik yaşının organik asidemi türüne göre dağılımı	44
<b>Şekil 4.6.</b> Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı ve baş çevresi	44
<b>Şekil 4.7.</b> Organik asidemilerin ilk başvuru günlerinin dağılımı	46
<b>Şekil 4.8.</b> Beslenme şekilleri	46
<b>Şekil 4.9.</b> Hastaların ilk başvuru bulguları	48
<b>Şekil 4.10.</b> Organik asidemi türlerine göre periton diyalizi ve entübasyon yapılan hastaların dağılımı	49
<b>Şekil 4.11.</b> Organik asidemi türlerine göre ilk başvuruda alınan kan kültürü ve BOS kültüründe üremesi olan hastaların dağılımı BOS: beyin omurilik sıvısı	52
<b>Şekil 4.12.</b> Yatış gerektiren enfeksiyon hastalıklarının dağılımı	56

## TABLOLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemili hastaların metabolik ve beslenme durumunun, uzun dönem komplikasyonlarının değerlendirilmesi için yönergeler	8
<b>Tablo 2.2.</b> Sık karşılaşılan organik asidemiler	8
<b>Tablo 2.3.</b> Dallı zincirli $\alpha$ ketoasit dehidrogenaz enzimi alt ünitesini kodlayan gen ve bulunduğu kromozom	11
<b>Tablo 2.4.</b> Gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi ile taranan hastalıklar	34
<b>Tablo 4.1</b> Organik asidemili hastaların annelerinin kronik ve gestasyonel hastalıklarının dağılımı	41
<b>Tablo 4.2</b> Prenatal dönem özelliklerinin organik asidemi türlerine göre dağılımı	42
<b>Tablo 4.3.</b> Natal dönem özelliklerin organik asidemi türüne göre dağılımı	45
<b>Tablo 4.4.</b> Organik asidemi türüne göre hastaların başvuru günü, bulguları, periton diyalizi ve entübasyon yapıma durumu	47
<b>Tablo 4.5.</b> Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA ve PA ile takip edilen hastaların bazı prenatal, natal ve postnatal özelliklerin karşılaştırılması	50
<b>Tablo 4.6.</b> Organik asidemi türlerine göre ilk başvurudaki laboratuvar bulgularının dağılımı	53
<b>Tablo 4.7.</b> Organik asidemi türüne göre başvurudaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	54
<b>Tablo 4.8.</b> Propiyonik asidemi ve İVA'lı hastaların propiyonil karnitin, izovaleril karnitin düzeyi	55
<b>Tablo 4.9.</b> Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı alan hastaların plazma valin, lösin ve izolösin düzeyi	55
<b>Tablo 4.10.</b> Organik asidemi türüne göre prognozu belirleyen özelliklerin dağılımı	57

<b>Tablo 4.11.</b> Global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının ilk başvuru günü ile ilişkisi	58
<b>Tablo 4.12.</b> Global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının hipoglisemi ile ilişkisi	58
<b>Tablo 4.13.</b> Global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının asidoz ile ilişkisi	59
<b>Tablo 4.14.</b> Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takip edilen hastalarda global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının ilk başvurudaki hiponatremi ile ilişkisi	59
<b>Tablo 4.15.</b> Organik asidemili hastalar ve MMA ve PA tanılı hastalarda ciddi hiperamoneminin global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus ilişkisi	60
<b>Tablo 4.16.</b> Propiyonik asidemili hastaların ilk başvurudaki propiyonil karnitin düzeylerinin global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları ile ilişkisi	61
<b>Tablo 4.17.</b> Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı alan hastaların ilk başvurudaki lösin değerlerinin global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık ve eksitus oranları ile ilişkisi	61
<b>Tablo 4.18.</b> Organik asidemi türlerine göre mutasyon analizinin dağılımı	62
<b>Tablo 4.19.</b> Organik asidemilerin izlemi boyunca görülen ikincil kronik hastalıklar	63
<b>Tablo 4.20.</b> Tanı yılına göre periton diyalizi ve entübasyon yapılma, eksitus oranlarının karşılaştırılması	63

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

İlk kez 1901’de Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanan metabolik hastalık kavramından bugüne teknik olanakların ve laboratuvar yöntemlerinin gelişimi ve metabolik hastalıklar konusunda farkındalığın da artması ile pek çok kalıtsal metabolik bozukluk tanımlanmıştır (1).

Metabolizma, vücutta yapım ve yıkım ile ilgili kimyasal reaksiyonların tümüne verilen addır. Biyokimyasal yollarda işlevi olan enzim ve proteinlerin sentezi farklı kromozomlar üzerindeki genetik lokuslar tarafından kodlanır. Genetik lokustaki herhangi bir bozukluk (nokta mutasyonu, insersiyon ya da delesyon) enzim sentezinin veya aktivitesinin azalmasına, enzimin kofaktörü bağlayıp aktif hale gelmesinde bozukluğa yol açabilir (2). Metabolik hastalıklarda protein, yağ, karbonhidratların sentezi ya da yıkım yolundaki bir enzim ya da taşıyıcı proteinin eksikliği mevcuttur. Belirli bir enzim eksikliğinde klinik tablonun ortaya çıkmasından enzimatik blok önündeki prekürsörlerin birikmesi, alternatif yollarla toksik ürün sentezi veya son ürünlerin yapılamaması sorumludur (3). Hastalık, açlık, ateş gibi katabolizmayı arttıran faktörler blok bulunan yola doğru enzim aktivitesini arttırarak metabolik krize neden olur (4, 5).

Kalıtsal metabolik hastalıkların bazıları çok nadirdir ancak bu hastalıklardan bir bütün olarak değerlendirildiğinde çocuk sağlığı için önemli bir hastalık grubunu oluşturur. Kalıtsal metabolik hastalıkların sıklığı belirli etnik gruplarda artmakla beraber 1:4.000-1:5.000 olarak belirlenmiştir (4, 5). Ülkemizde akraba evliliği sıklığı ve son araştırmalara göre oranları artmaktadır. Bu nedenle hemen hepsi otozomal resesif geçişli olan kalıtsal metabolik hastalıkların da sıklığı ülkemizde yüksektir ve bu hastalıklar önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır (2, 6).

İdrarda organik asitlerin atılımı ile karakterize bir grup hastalık olan organik asidemi ya da organik asidüriler esas olarak amino asit katabolizmasında özgül bir basamakta görevli enzim eksikliği sonucunda ortaya çıkar. Klasik organik asidemilerin büyük çoğunluğu dallı zincirli amino asit ve lizin katabolizmasındaki bozukluklar sonucunda görülür (7).

Ağır hastalıkta klinik repertuarı dar olan yenidoğanlar solunum sıkıntısı, hipotoni, emmenin azalması, kusma, ishal, dehidratasyon, letarji ya da nöbet gibi özgül



olmayan bulgular ile getirilebilir. Sorunsuz bir gebelik döneminin ardından term doğan, tamamen semptomsuz dönemden sonra kademeli olarak kötüleşen ve rutin tedaviye yanıt vermeyen hastalarda mutlaka entoksikasyon tipi metabolik hastalıklardan olan organik asidemiler akla getirilmelidir (8).

Büyük bölümü organik asidemiler olmak üzere 100'ün üzerinde kalıtsal metabolizma hastalığı yenidoğan döneminde bulgu verir. Organik asidemilerin yenidoğan döneminde insidansı yaklaşık 1:1.000'dir (7). Hastalık bulgularının ilk ortaya çıkışı haftalar ile aylar arasında değişebilirken genel durumu kötü olan bebekte yapılan rutin laboratuvar incelemeleri olan tam kan sayımı, biyokimya ya da kan gazında bir bulgu saptanmayabilir. Özellikle ailede akrabalık öyküsü, benzer bulgular ile getirilip kaybedilen ya da tanı alan kardeş veya aile bireyi öyküsü varsa bu hastaların klinik bulgularının ve varsa otopsi verilerinin değerlendirilmesi, yenidoğanın da kalıtsal metabolizma hastalıkları için değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde tanı alan organik asidemili hastaların %40'ı yenidoğan döneminde tanı almıştır (1). Bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ise tanı alan kalıtsal metabolizma hastalıklarının %25'ini organik asidemilerin oluşturduğunu bildirmiştir (9). Ülkemiz için kalıtsal metabolizma hastalıkları konusunda referans merkezi olan hastanemizde yenidoğan döneminde sık görülen organik asidemili hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognozunun belirlenmesinin erken tanı ve tedavi konusunda farkındalığın artması, mortalite ve morbiditenin ise azalmasına katkı sağlayacağı öngörülmektedir. Çalışmanın ilk atakta uygulanan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için önemli olduğu ve yenidoğan döneminde tanı alan organik asidemili hastaların özellikleri için ülkemiz verilerini de yansıtacağı düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Servisleri'nde son 30 yılda yatırılarak takip edilen ve organik asidemi tanısı alan yenidoğanların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognozunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Organik asitler, insan organizması için geçerli olan pH'da proton üreten bileşiklerdir (1). Normal bireylerde de fizyolojik yolların ara metabolitleri olarak ortaya çıkan organik asitler, organik asidemili bireylerde amino asit, karbohidrat veya yağların katabolizmasında görev alan enzim ya da proteinlerin eksikliği sonucunda biyolojik sınırlarda birikir, asit baz dengesini ve hücre içi biyokimyasal yolları etkiler. Anormal olarak biriken organik asitler idrar ile atılır (10). Bu nedenle, idrar organik asit analizinde artan belirli organik asitler tanı için yol göstericidir. Amino asit yolları, yağ asitlerinin beta oksidasyonu, veya karbohidrat metabolizması bozuklukları ve bazı mitokondriyal hastalıklar organizmada organik asitlerin anormal birikimine neden olur.

Başlıca organik asidemiler; akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi (PA), izovalerik asidemi (İVA), biotine yanıtı olmayan 3-metilcrotonil-KoA karboksilaz eksikliği, 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) liyaz eksikliği, ketotiyolaz eksikliği ve GA-I'dir (7, 11).

Birincil olarak organik asidemi olarak sınıflandırılmayan ancak kendine özgü organik asit analizi bulguları ile tanı alan yağ asidi oksidasyon defektleri ve oksidatif fosforilasyon bozuklukları organik asidemilerin ayırıcı tanısında yer alır. Yağ asidi oksidasyon defektlerinde idrarda yağ asidi açıl-KoA-glisin konjugatları saptanabilir. Glutarik asidemi tip II, bir yağ asidi oksidasyon bozukluğudur. Oksidatif fosforilasyon bozukluklarında da idrarda organik asitler saptanabilir (7,11).

1966'da tanımlanan ve bilinen en eski organik asidemi olan izovalerik asidemiden bu yana, fenotipik olarak birbirinden farklı 65'ten fazla organik asidemi tanımlanmıştır (12). Organik asidemilerin çoğu otozomal resesif geçişli olmasına rağmen bir kısmı X'e bağlı geçiş gösterir. Organik asit metabolizmasının doğuştan bozukluklarının her birinin görülme sıklığı 1:10.000-1:1.000.000 arasında değişir. Tek başına organik asidemiler toplumda seyrek görülür ancak tüm organik asidemiler düşünüldüğünde toplumda sıktır. Tüm organik asidemilerin insidansı 1:3.000 olarak belirlenmiştir (12).

Birçok organik asidemi farklı yaşlarda farklı fenotipik belirtilerle kendini gösterir. Fenotipik değişiklikler, farklı mutasyonlar sonucu ortaya çıkan hastalık tablolarında görülür ancak aynı ailenin bireyleri arasında da görülebilir ve hastalık prognozunda önemli olabilir. Hastalar, doğumda ve doğumu takip eden birkaç günde klinik olarak iyidir, belirtiler genellikle entoksikasyona yol açan metabolik bozukluklarda olduğu gibi bulgunun olmadığı dönemin ardından emmenin azalması, beslenme güçlüğü, kusma, ensefalopati, nöbet, anormal tonus ve letarji olarak gözlenir (8, 13). Hastaların ilk başvuru bulguları ani başlangıçlı, yaşamı tehdit eden ağır hastalık tablosundan sadece açıklanamayan gelişim geriliğine kadar geniş bir yelpazede olabilir. Fizik muayenede dehidratasyon bulguları, hepatomegali, fontanel bombeliği, beyin ödemi bulguları, solunum sıkıntısı, apne, hıçkırık, bradikardi ve hipotermi görülebilir (14). Bulguların ortaya çıkma yaşı, hastalığa eşlik eden sistemik, hematolojik ya da immün bozukluklar organik asidemilerin ayırıcı tanısında yol göstericidir (1).

Organik asidemili hastalarda akut metabolik kriz sırasında görülebilecek laboratuvar bulguları hipoglisemi, hipokalsemi, artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketonüri, hiperamonemidir. Laktik asit yükselebilir. Toksik metabolitlerin birikmesi kemik iliğinin baskılanmasına ve anemi, nötropeni, trombositopeniye neden olabilir (1).

## **2.1. Patogenez**

### **2.1.1. Ketonüri ve laktik asit artışı**

Fizyolojik koşullarda amino asit, karbonhidrat, lipid metabolizmasında üretilen organik asitler organizmada tampon görevi görür. Hızlanmış metabolizmada keton cisimciklerinin üretimi ya da egzersizde ortaya çıkan laktik asit normal olarak kompanze edilebilen bileşiklerdir (15). Keton cisimciklerinin katabolizma bozukluğu olan mitokondriyal asetoasetil-KoA tiyolaz eksikliğinde biriken asetoasetata bağlı keton düzeyinin yükselmesi buna örnektir. Hastalarda ağır metabolik asidoz ve ketonüri görülür. Kan laktat düzeyi normal ya da düşük olabilir.

### **2.1.2. Organik asit artışı**

Laktat ve keton cisimciklerinin yanı sıra metabolik yolda organik asitleri yıkan enzim olmadığı için artan organik asitler de dekompanzasyona ve hastalık bulgularına neden olur. Örneğin MMA, PA, İVA'da biriken organik asitler ciddi ya da kompanse metabolik asidozun yanı sıra sistemik ve nörolojik bozukluklara da neden olur (16).

### **2.1.3. Hücre içi metabolizma ile etkileşim**

Anormal olarak biriken organik asitler vücutta asit baz dengesini bozup hücre içi diğer metabolik yollarda inhibitör etki yaratabilir (12). Metilmalonik asidemili hastalarda mitokondride biriken metilmalonik asidin üreagenez ve piruvat karboksilaz enzimlerini inhibe etmesiyle görülen hiperamonemi ve hipoglisemi buna örnektir. Propiyonik asidemide de propiyonil-KoA'nın birikmesiyle artan açilkarnitinler (özellikle propiyonil karnitin) göreceli karnitin eksikliğine neden olarak tekli sayıda karbon içeren yağ asidi bileşiklerinin sentezinin bozulmasına neden olur (2).

### **2.1.4. Enerji metabolizması ile etkileşim**

Glikoliz, keton cisimcikleri ve yağ asitlerinin kullanımı insanda enerji üretiminin ana basamaklarıdır. Bu yollarda oluşan organik asitler: piruvat, laktat, 3-ketobütirat ve 3-hidroksibütiratın metabolizması fizyolojik koşullarda hassas hormonal uyarım ile ayarlanır (15). Organik asidemili hastalarda organik asitlerin birikimi kadar bu bileşiklerin artışı da metabolik asidoza neden olur.

## **2.2. Tanı**

Organik asidemi düşünülen bir hastada kan şekeri, plazma elektrolitleri üre, kreatinin, amonyak düzeyine, kan gazı, kan laktat ve piruvat düzeylerine ve idrar ketonuna bakılmalıdır. Bu hastaların değerlendirilmesi ve tanı alması için idrar ile farklı miktarlarda atılan 100'ün üzerinde organik asidin metabolik profili çıkarılır (14). Organik asit konsantrasyonlarının göreceli olarak belirlenmesi vitamin mineral ve amino asit eksikliğinin, nörotransmitter metabolizmasının, mitokondriyal enerji üretiminin etkinliğinin değerlendirilmesini sağlar. İdeal olarak metabolik dekompanzasyon anında alınan idrar örneği gaz kromatografi/kütle spektrometresi

(GK/KS) yöntemi ile analiz edilmekte ve tanıya yaklaşılmaktadır. Bu, klinik olarak önemli olan bozukluğun ve metabolik toksisitenin belirlenmesi için önemlidir (12). Kültüre edilmiş fibroblast, lenfoblast ya da lenfositlerde yapılan enzim değerlendirmeleri ve moleküler incelemeler ile tanı kesinleştirilmelidir (2).

Prenatal tanı kültürüne edilmiş koryonik villus ya da amniyotik hücrelerde enzim aktivitesinin gösterilmesi ile mümkündür. Gebeliğin 14. haftasında İVA, PA ve MMA'lı hastaların amniyon sıvısında metabolitlerin GK/KS, stabil izotop dilüsyon teknikleri ya da ardışık kütle spektrometresi yöntemleri ile ölçümü güvenilir ve hızlı prenatal tanıyı sağlar. Mutasyonun bilindiği ailelerde ilk trimesterde taze ya da kültüre edilmiş koryonik villus hücrelerinde direkt enzim ya da DNA incelemeleri yapılabilir (7).

### 2.3. Tedavi

Organik asidemilerin tedavisi

- Toksik metabolitlerin oluşumunun azaltılması
- Toksik metabolitlerin uzaklaştırılması
- Belli ilaçların kullanılmaması
- Rezidüel enzim aktivitesinin uyarılması
- Akut dönemde sıvı-elektrolit tedavisi, asit baz dengesinin sağlanması esaslarına dayanır (16).

Genel tedavi ilkeleri akut atak tedavisi ve uzun dönem tedavi olarak iki başlık altında incelenebilir.

#### 2.3.1. Akut atak tedavisi

Akut atak tedavisi ilk 24-48 saatte protein alımının durdurulması, uygun intravenöz sıvı tedavisi, elektrolit bozukluklarının, metabolik asidoz, hipoglisemi ve hiperamoneminin düzeltilmesi esasına dayanır. Atak sırasında kusma nedeniyle ağızdan yeterli beslenemeyen hastalar genellikle intravenöz sıvı ve elektrolit desteğine ihtiyaç duyar. Başlangıçta sıvı tedavisi, idame sıvının 1,25-1,5 katı olarak hesaplanabilir. Verilen sıvının karaciğer glukoz üretimine benzer şekilde katabolizmayı engelleyecek düzeyde, hastanın yaşına uygun glukoz infüzyonu hızını içermesi önemlidir (11). Enerji alımı en yüksek düzeye getirilmeli, yağ asidi

oksidasyonu bozuklukları dışlandıktan sonra intravenöz lipid solüsyonu ile parenteral beslenme desteklenmelidir. Gerekirse hipergliseminin engellenmesi ve anabolizmanın sağlanması için insülin infüzyonu verilebilir (14). Gerektiğinde sodyum bikarbonat tedavisi başlanabilir. Dirençli elektrolit bozukluğu, hiperamonemi ve/veya metabolik asidozu olan hastalar için egzojen toksin uzaklaştırma yöntemleri düşünülmelidir. Hiperamonemi tedavisinde sodyum benzoat, sodyum fenilasetat, sodyum fenilbütirat gibi amonyak düşüren ajanlar, ciddi hiperamonemide (>400 µmol/L) N-asetil glutamat (Carbaglu, karglumik asit) kullanılabilir (2). Gerektiğinde hastalara solunum desteği ve şok tedavisi sağlanmalıdır.

L-karnitin, beyin, karaciğer ve böbrek için toksik olan organik asitlerin renal klerensi daha iyi olan açilkarnitin bileşikleri olarak atılması için kullanılır. Akut atakta 200-300 mg/kg/gün üç dozda verilebilir (18). İkinci bir detoksifikasyon yolu ise İVA ve PA'da verilen glisin izovaleril ve propiyonil gruplarını bağlayarak uzaklaştırmasıdır (1).

### 2.3.2. Uzun süreli tedavi

Uzun dönem diyet tedavisi toksik metabolitlerin birikimini engelleyip normal büyüme ve beslenmeyi sağlamayı, katabolizmayı engellemeyi hedefler. Tedavinin temelini toksik metabolit ya da organik asit öncüllerinin oluşumuna neden olan bir ya da daha fazla amino asidin kısıtlanması oluşturur. Diyet, büyüme engelleyecek, organik asit atılımını en az düzeyde tutacak şekilde düzenlenmelidir. Diyetin vitamin ve minerallerin önerilen günlük alımını içermesi, esansiyel amino asitlerin öngörülen güvenli ve yeterli günlük alımını sağlaması önemlidir (2).

Tedavinin birinci veya ikinci gününde büyüme ve gelişmeyi sağlamak için özel amino asit karışımları (bazı amino asitlerden kısıtlı) ile düşük düzeyde protein alımı sağlanmalıdır. Parenteral beslenen hastalara 0,5 mg/kg/gün protein başlanmalı, iki-üç günde yavaş yavaş arttırılarak hedef protein alımına ulaşılmalıdır (14).

Uzun dönemde gerekli enerjinin karbonhidrat ve yağlardan sağlanması hedeflenir, hastaların uzun süre aç kalmaması için yatmadan önce ara öğün verilmesi önemlidir. Ağızdan yeterli alamayan hastalarda nazogastrik sonda ya da gastrostomi ile beslenme yapılmalıdır (11).

Benzoik asit ve asetilsalisilik asit, glisine bağlanmak için açıl-KoA ile yarışır. Valproik asit, karnitine bağlanıp serbest karnitin miktarını azaltabilir. Bu nedenle bu ilaçlar organik asidemili hastaların tedavisinde tercih edilmemelidir (16).

Organik asidemilerin bir kısmında ilgili kofaktörün farmakolojik dozda verilmesi rezidüel enzim aktivitesini arttırabilir. Multipl karboksilaz eksikliğinde biotin, MMA'nın bazı şekillerinde hidroskobalaminin kullanımı başarı sağlamaktadır (1,14,16). Hastaların, metabolik durumlarına göre (2-6 kez/yıl) multidisipliner bir yaklaşım ile uzun süreli izlemi önemlidir (14). Düşük proteinli diyet nedeniyle görülebilecek vitamin ve kalsiyum eksikliği için hastalar düzenli aralıklarla tetkik edilmeli, eksiklikler desteklenmelidir.

**Tablo 2.1.** Metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemili hastaların metabolik ve beslenme durumunun, uzun dönem komplikasyonlarının değerlendirilmesi için yönergeler (4)

Değerlendirme	Sıklık
<b>Metabolik takip</b>	
Amonyak, kan gazı, laktat	Her poliklinik değerlendirmesinde
Kantitatif plazma amino asit analizi (3-4 saat açlık)	3-6 ay arayla
Kan ve idrar MMA düzeyi	3-6 ay arayla
Karnitin düzeyi	6-12 ay arayla
<b>Beslenmenin takibi</b>	
Beslenme öyküsü	Her poliklinik değerlendirmesinde
Büyüme (boy, kilo, VKİ)	Her poliklinik değerlendirmesinde
Albumin, pre-albumin	Her poliklinik değerlendirmesinde
Kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, magnezyum, paratiroid hormon, 25-OH Vitamin D	Yıllık (eğer hastanın böbrek tutulumu varsa daha sık yapılmalıdır)
Çinko, selenyum, ferritin, folik asit, vitamin B12	Yıllık
<b>Uzun dönem komplikasyonların izlemi</b>	
Gelişim basamaklarının sorgulanması ve ayrıntılı nörolojik muayene	Her poliklinik değerlendirmesinde
Böbrek fonksiyonları* (glomerüler ve tübüler fonksiyonlar; serum kreatin, üre, elektrolit, sistatin C, ürik asit, idrar elektrolitleri, protein kaybı, glomerüler filtrasyon hızı)	Biyokimya ve idrar tetkikleri 6 ay arayla, Glomerüler filtrasyon hızı: 6 yaşından itibaren yıllık (diğer böbrek fonksiyon testleri bozuka daha erken yapılmalı)
Pankreas (amilaz, lipaz)	6 ay arayla
Kardiyak değerlendirme (EKG, ekokardiyografi)	Tanı anında sonra 6 yaşından itibaren yıllık
Gelişimin değerlendirilmesi	Belirlenmiş yaşlarda
Oftalmolojik değerlendirme	6 yaşından itibaren yıllık
Elektroensefalografi/ kranial görüntüleme/ işitme testi	Klinik şüphe varsa
Diş muayenesi	Düzenli olarak
*Metilmalonik asidemili hastalarda 6 ay arayla, propiyonik asidemili hastalarda yıllık değerlendirilmelidir.	

EKG: elektrokardiyografi, VKİ: vücut kitle indeksi

**Tablo 2.2.** Sık karşılaşılan organik asidemiler (18)

Organik asidemi	Enzim eksikliği	Sık karşılaşılan bulgular	Sıklık
<b>Metilmalonik asidemi</b>	Metilmalonil-KoA mutaz	Yenidoğan ya da bebeklik döneminde ketoasidoz, büyüme geriliği, gelişim geriliği	1:50.000 (ABD)
<b>Propiyonik asidemi</b>	Propiyonil-KoA karboksilaz	Yenidoğan döneminde ağır ketoasidoz, 3-hidroksipropiyonat, metil sitrat ve anormal keton cisimciklerinin idrarda artması	1:3.000 (Suudi Arabistan) 1:35.000 (ABD)
<b>İzovalerik asidemi</b>	İzovaleril-KoA dehidrogenaz	Ağır metabolik asidoz ve orta dereceli ketozun olduğu akut ataklar. Ataklar sırasında kusma, koma ve ölüm görülebilir. Ter ve serumunda terli ayak kokusu vardır.	1:250.000 (ABD)
<b>MSUD</b>	Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz kompleks	İdrarda akçaağaç şurubu kokusu, nöbetler, ağır mental retardasyon, kusma, asidoz, koma görülebilir. Klasik tipte yaşamın ilk yılında mortalite yüksektir.	1:100.000 (Bazı ülkelerde prevalansı daha yüksektir.)
<b>Glutarik asidüri tip I</b>	Glutaril-KoA dehidrogenaz	Distoni, diskinezi, idrarla glutarik ve 3-hidroksiglutarik asit atılımı, nöronal dejenerasyon	1:75.000 (ABD)
<b>Multipl karboksilaz eksikliği</b>	Asetil-KoA karboksilaz, propiyonil-KoA karboksilaz, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz, piruvat karboksilaz (Biotin bağımlı enzimler)	Ketoasidoz, deride yaygın eritemli kızarıklıklar, alopesi, nöbet, hipotoni, gelişme geriliği	1:100.000 (ABD)

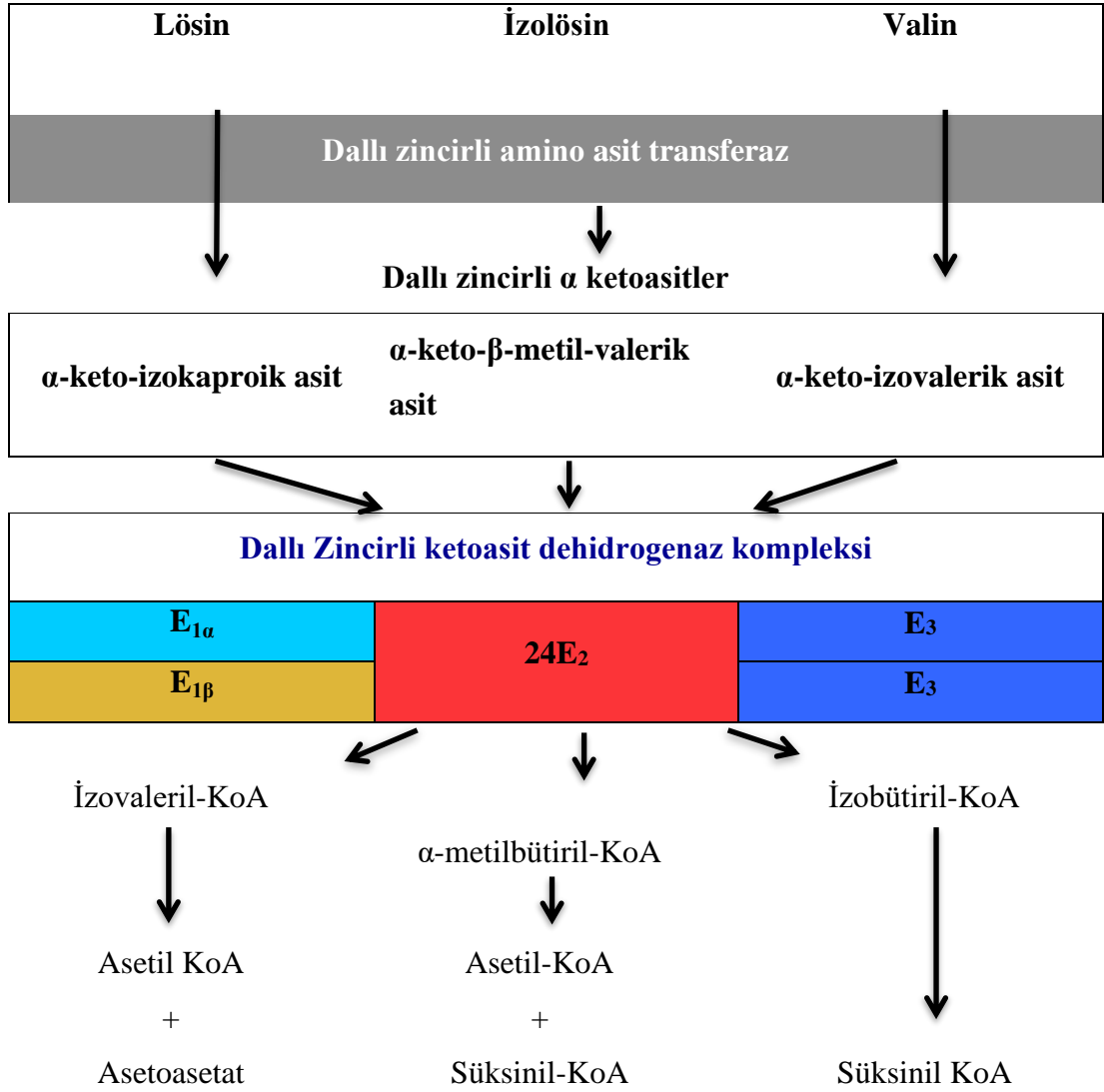
MSUD: Akçaağaç şurubu idrar hastalığı

## 2.4. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı

Lösin, izölösin, ve valinin dekarboksilasyonu kompleks bir enzim sistemi olan dallı zincirli  $\alpha$  ketoasit dehidrogenaz tarafından yapılır (Şekil 2.1).  $E_{1\alpha}$ ,  $E_{1\beta}$ ,  $E_2$ , and  $E_3$  altünitelerinden oluşan bu mitokondriyal enzim koenzim olarak tiamini kullanır, altünitelerden herhangi birinin eksikliği idrarda tipik olarak akçaağaç şurubu kokusunun görüldüğü MSUD'ye neden olmaktadır.  $E_3$  altünitesini piruvat dehidrogenaz ve  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenaz da kullandığı için eksikliğinde klasik MSUD bulgularına ek bulgular da görülür.  $E_{1\alpha}$ ,  $E_{1\beta}$ ,  $E_2$  and  $E_3$  altünitelerinin eksikliğinde görülen klinik durumlar sırasıyla MSUD tip IA, IB, 2 ve 3'tür. Hastalığın



linik ağırlığının öngörülemediği bu sınıflamadan daha çok hastalığın klinik bulgularına göre yapılan sınıflama kullanılmaktadır.



**Şekil 2.1.** Dallı zincirli amino asitlerin katabolizması (14)

Tüm tipleri otozomal resesif kalıtılan MSUD'nin her bir alt ünitesi farklı kromozomlarda bulunan genler tarafından kodlanır (Tablo 2.3) (18, 19). Hastalık prevalansı 1:185.000 olarak belirlenmiş, her bir MSUD alt tipi için 160'dan fazla farklı mutasyon bildirilmiştir. Çoğu hasta 2 farklı mutant allele sahip olup *compound heterozygote*'tur.  $E_{1\alpha}$  (%45) ve  $E_{1\beta}$  (%35) mutasyonları vakaların %80'ini oluşturmaktadır (19).

**Tablo 2.3.** Dallı zincirli  $\alpha$  ketoasit dehidrogenaz enzimi alt ünitesini kodlayan gen ve bulunduğu kromozom (19)

Enzim Alt Ünitesi	Gen	Bulunduğu Kromozom
E1 $\alpha$	BCKDHA	19q13.1-q13.2
E1 $\beta$	BCKDHB	6q14.1
E2	DBT	1p21.2
E3	DLD	7q31.1

### 2.4.1. Klinik Bulgular

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı klinik seyir ve tiamine verilen yanıt göz önünde bulundurularak klasik tip, hafif tip, intermittan, tiamine yanıt veren ve E<sub>3</sub> alt ünitesinin eksikliğinden kaynaklanan tip olmak üzere beş gruba ayrılır.

#### 2.4.1.1. Klasik Tip MSUD

Klasik tip MSUD hastaları doğumda genellikle yaşamın ilk haftasında beslenme azlığı ve kusma bulguları ile getirilir. Klinik bulguları en ağır tip olan klasik MSUD'de hastalar tedavi edilmezse birkaç günde letarji ve koma gelişir. Fizik muayenede hipertoni, kas rijiditesi ve ağır opustotonus görülebilir. Nörolojik bulgular ağır sepsis ve menenjit ile karıştırılabilir. Hipoglisemi görüldüğünde bu bulguya neden olan diğer hastalıklardan farklı olarak hipogliseminin tedavi edilmesiyle klinik durum düzelmez. Tedavi edilmeyen hastalar yaşamın ilk haftası ya da aylarında kaybedilirler (20).

#### 2.4.1.2. Hafif Tip MSUD

Bu tipte hastalar genellikle yenidoğan döneminden sonra, daha hafif hastalık bulguları ile başvurur. Klinik bulgular daha sinsi seyirli, merkezi sinir sistemine sınırlıdır. Hastalar genellikle beş aylıkken hafif orta düzeyli zihinsel yetersizlik ile getirilir, nöbet görülebilir (19). Akçaağaç şurubu kokusu hissedilir ve idrarda dallı zincirli amino asitler ve ketoasid türevleri orta düzeyde saptanır. Piruvat ve laktat genellikle lösin, izolösin ve valinin plazma düzeyi orta derecede artmıştır. Dehidrogenaz aktivitesi normalin %3-40'ıdır (1,19). Tiamine yanıt veren MSUD'li

hastalar da benzer bulgular ile getirildiği için hafif tip MSUD’de tiamin tedavisinin denenmesi önerilmektedir.

#### **2.4.1.3. Aralıklı (İntermitant) MSUD**

Ataklar dışında normal olan hastalar katabolizmayı arttıran enfeksiyon ya da cerrahi girişim gibi durumlardan sonra dikkati çeken kusma, idrarda akçaağaç şurubu kokusu, ataksi, letarji ve koma ile getirilebilir. Atak sırasında klinik ve laboratuvar bulgular klasik tip MSUD’den farklı değildir. Atak ciddidir ve hayatı tehdit edebilir (19). Tedavisi hastalığın klasik tipi ile aynıdır. Hastalar, ataklar dışında normal diyeti tolere edebilir ancak genellikle düşük miktarda dallı zincirli amino asit içeren diyet önerilir (19). Hastalığın aralıklı tipinde klasik tipe göre enzim düzeyi daha yüksektir, %40’a kadar saptanabilir (1,19).

#### **2.4.1.4. Tiamine Yanıt Veren MSUD**

Bazı hafif ve orta ağırlıktaki MSUD’li hastalarda yüksek doz tiamin tedavisi ile belirgin klinik ve biyokimyasal düzelme sağlanır. Bazı hastalarda 10 mg/gün bazılarında ise en az üç hafta süreyle 200 mg/gün tiamin tedavisinden sonra bulgularda düzelme görülür. Bu hastalara dallı zincirli amino asitlerden fakir diyet başlanmalıdır. Enzim aktivitesi normalin %30-40’ı kadardır (1,19).

#### **2.4.1.5. E<sub>3</sub> Alt Ünitesinin Eksikliğinden Kaynaklanan MSUD (MSUD Tip 3)**

Enzimin E<sub>3</sub> alt ünitesi piruvat dehidrogenaz ve  $\alpha$ -ketoglutaratın da bir bileşeni olduğu için hastalarda hafif tip MSUD bulgularına ek olarak laktik asidoz da görülür (19). Çok seyrek. Nörolojik durumun giderek bozulması, hipotoni ve gelişim geriliği gibi bulgular iki yaş civarında ortaya çıkar. Anormal hareketler, ataksi görülebilir (21). Hastalar erken çocukluk döneminde kaybedilebilir. Etkin tedavisi yoktur. Dallı zincirli amino asit alımının kısıtlanması ve yüksek doz tiamin, biotin, lipoik asit denenmiş ancak yanıt alınamamıştır (1).

#### **2.4.2. Laboratuvar Bulguları**

Amino asit analizinde plazma lösin, izolösin ve valinin ile onların stereoizomeri

olup normalde kanda bulunmayan alloizolösün artar. Lösin, diğer amino asitlere göre üç kat daha yüksektir (1, 16, 21). İdrar organik asit analizinde ya da 2,4-dinitrofenil hidrazin (DNPH) testinde 2-ketoasitler saptanabilir (16). Diğer organik asidemilerden farklı olarak hastalarda ağır dehidratasyon bulguları, metabolik asidoz, laktat yüksekliği genellikle görülmez (19). Amonyak hafif yükselebilir (<130 µg/dl). Hipoglisemi, beyin ödemi bulguları görülebilir.

Beyin ultrasonografisi tanısal karakteristik bulgular gösterir. Metabolik kontrolü kötü olup dallı zincirli amino asit düzeyi devamlı yüksek olan hastalarda dismiyelinizasyon bulguları görülebilir (21). Beynin en çok etkilenen bölgeleri periventriküler beyaz cevher, derin serebellar beyaz cevher, beyin sapının dorsali, serebral pedinküller, internal kapsülün dorsali ve bazal gangliyonlardır. Merkezi sinir sistemindeki kronik dismiyelinizasyon bulguları lösin yüksekliğine bağlanmıştır (21). Bu değişikliklerin uygun tedavi ile geri dönüşlü olduğu gösterilmiştir (17).

#### **2.4.3. Tanı ve Prenatal Tanı**

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı tek başına plazma amino asit kromatografisi ile konulur. Yenidoğan taramasında bebeğin 24-36. saatinde alınan kan örneğinde GK/KS yöntemi ile lösin/izolösün artışının saptanması tanısaldır ancak MSUD ülkemizde rutin yenidoğan tarama programında değildir. Prenatal tanı yöntemleri koryonik villus ya da amniyon hücrelerinde mutasyon analizine dayanır.

#### **2.4.4. Tedavi**

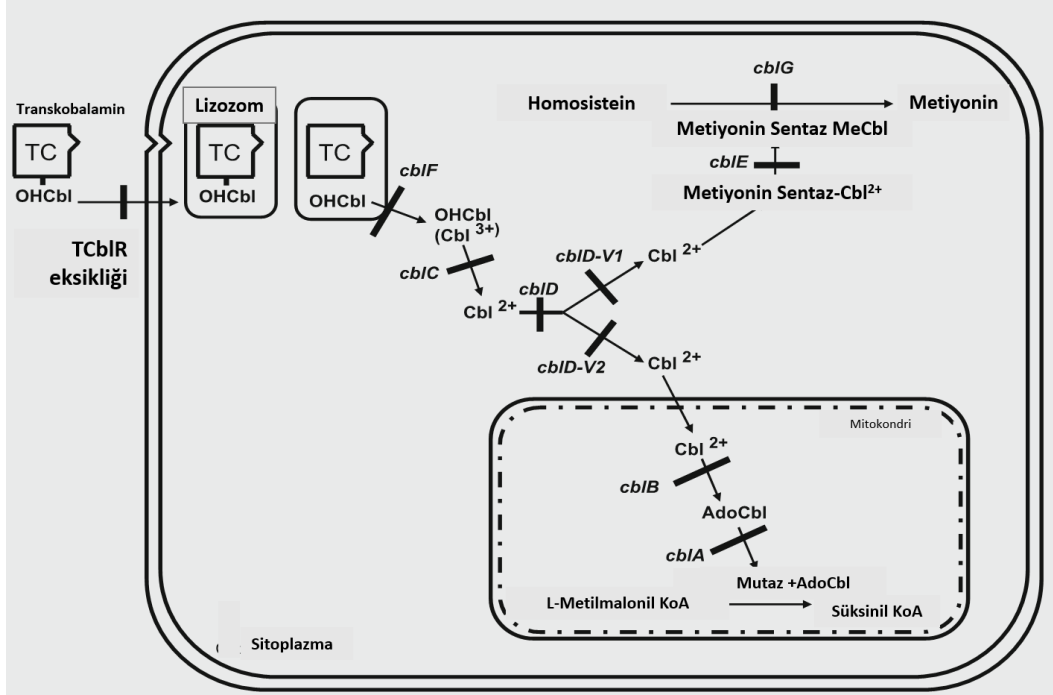
Akçaağaç şurubu idrar hastalığının akut dönem tedavisi hastanın sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve dallı zincirli amino asitlerin doku ve vücut sıvılarından uzaklaştırılmasına odaklanmaktadır (21). Bu bileşiklerin renal klerensi iyi olmadığı için tek başına hidrasyon ile dallı zincirli amino asitler uzaklaştırılamayabilir (19). Hasta çocukta acil periton diyalizi ya da tercihen hemodiyalize başlanması ve plazma lösin, izolösün ve valin düzeylerinin 24 saatte düşürülmesi hedeflenir (14, 19). Yeterli kalori ve besin desteğinin sağlanması katabolik durumun tersine çevrilmesi için önemlidir. Beyin ödemi varsa uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Uzun dönem tedavi için dallı zincirli amino asitleri içermeyen tıbbi mamalar ile beslenmeye başlanmalıdır. Bu amino asitlerin endojen sentezi olmadığı için sık kan

amino asit düzeyi izlemi ile kontrollü olarak valin, lösin ve izolösin diyete eklenmelidir (12,19). İzolösin eksikliğinde akrodermetitis enteropatika benzeri deri döküntüleri görülebilir, tablo diyete izolösinin eklenmesi ile belirgin olarak düzelir (14).

## **2.5. Metilmalonik Asidemi**

Metilmalonik asideminin insidansı 1:48.000-1:61.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir (1). Mutasyona uğrayan genler sırasıyla MUT, MMAA, MMAB, MCEE ve MMADHC'dir (14). İzole MMA; izolösin, metiyonin, treonin, valin, tekli sayıda karbon içeren yağ asidi ve kolesterol yan zincir metabolizmasında gerekli olan metilmalonil-KoA mutaz enziminin kısmi veya tam eksikliğinden ( $mut^-$  ve  $mut^0$  alt grupları), enzimin kofaktörü olan adenzilkobalaminin (AdoCbl) sentez veya transportundaki bir bozukluktan (cblA, cblB, cblD tip 2 varyantı) veya metilmalonil-KoA epimeraz enziminin eksikliğinden kaynaklanır (Şekil 2.2) (14, 19, 22, 23).



**Şekil 2.2.** Kobalaminin endositozu ve hücre içi metabolizması (12)

*AdoCbl*, adenzilkobalamin; *CoA*, koenzim A; *MeCbl*, metilkobalamin; *OHCbl*, hidroksikobalamin; *TC*, transkobalamin; *V1*, varyant 1; *V2*, varyant 2;  $1^+$ ,  $2^+$ ,  $3^+$  kobalaminin santral kobalt atomunun oksidasyon durumunu belirtir; mutaz+AdoCbl; aktive olan AdoCbl içeren metilmalonil-KoA mutazı göstermektedir.

Enzim eksiklikleri kalın çizgiler ile gösterilmiştir.

Metilmalonil-KoA mutaz enziminin iki ayrı bozukluğu vardır;  $mut^0$  olan hastalarda işlevsel mutaz enzimi yoktur (tam eksiklik), *in vivo* ve *in vitro* vitamin B12'ye yanıt yoktur.  $mut^-$  hastalarda ise yapısal olarak farklı bir mutaz enzimi vardır ancak adenzilkobalamine afinitesi azalmıştır (kısmi eksiklik). Rezidüel ve anormal enzim aktivitesi vardır. Genellikle *in vivo* vitamin B12'ye cevapsızken *in vitro* kısmi yanıt vardır (1).

Genetik heterojenitenin görüldüğü MMA'nın  $mut^0$ ,  $mut^-$ , Cbl A, Cbl B tipinde yalnızca MMA görülürken CblC, CblD, CblF, CblJ ve CblX bozukluğunda MMA ve homosistinüri birliktedir (18). CblC eksikliğine bağlı hemolitik üremik sendrom vakaları da nadir olarak tanımlanmıştır. Kobalamin desteğine CblA defektlerinin hemen tümü ve CblB bozukluklarının yarısından azı cevap verir  $mut^0$ 'da yanıt yoktur (19).

### 2.5.1. Klinik Bulgular

Propiyonat metabolizmasının doğumsal metabolik hastalığı olan MMA'da, entoksikasyon tipi diğer metabolik hastalıklarda olduğu gibi sorunsuz doğum ve başlangıçtaki iyilik döneminden sonra hastalar genellikle yenidoğan ya da erken bebeklik döneminde tekrarlayan kusma, beslenme güçlüğü, dehidratasyon, kilo kaybı, hipotoni, hipotermi, bilinç durumu değişikliği, letarji ile getirilir. Tedavi edilmezse derin koma ve ölüm ile sonuçlanabilir. Ailede akrabalık ve benzer bulgular ile kaybedilen kardeş veya aile bireyi öyküsü vardır. Perinatal dönemde özellik yoktur. Enfeksiyon, travma, cerrahi, uzamış açlık gibi katabolizmanın arttığı durumlarda veya aşırı protein alımıyla metabolik dekompanzasyon görülebilir (17).

Hastaların nörolojik bulguları değişkenlik gösterir. Hastalar ağır hipotonik, alert, letarjik, komatöz, huzursuz olabilir; hiperrefleksi, arefleksi, konvülsiyon ve kronik asidoza bağlı gelişme geriliği görülebilir. Özgül olmayan gelişme geriliği, ilerleyici psikomotor retardasyon, demans, nöbet, hareket bozuklukları görülebilir (17). Bu belirtiler hastalık atakları sırasında alevlenebilir ya da kalıcı olabilir. Ataklar sırasında görülen asidoz ve hiperamonemi nedeniyle yaygın subaraknoid veya parankimal serebellar kanama oluşabilir (14, 24). Metabolik dekompanzasyon döneminde akut hipovolemi ve organik asit metabolitlerinin artışı ile bazal gangliyonlarda simetrik nekrotik lezyonlar ve buna bağlı ekstrapiramidal bulgular görülebilir (1).

Metilmalonik asidemili hastalarda görülen renal tübüler fonksiyon bozukluğu tip 4 renal tübüler asidoz, tübülointerstisyel nefrit ve azalmış glomerüler filtrasyon hızına ikincil adaptif değişiklikler ile sonuçlanır. Geç başlangıçlı MMA'lı hastalarda renal tübüler fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusu hiperürisemiye ikincil renal tübüler asidozdur. Metilmalonik asit atılımını arttırmak için kronik glomerüler hiperfiltrasyon ve sekonder tübülopati gelişmişse böbrek hasarını azaltmak ve yavaşlatmak için sıkı metabolik kontrol gereklidir (4).

Metilmalonik asidemili hastalarda ağır metabolik dekompanzasyonda deride yüzeysel deskuamasyon, alopesi ve korneal ülserasyon görülebilir. Bu deri bulguları epidermolizis ile birlikte stafilokokal haşlanmış deri sendromu ya da akrodermatitis enteropatika benzeri hastalık olarak tanımlanmıştır (1, 14). Pek çok vakada bulgular protein enerji malnütrisyonuna bağlı görülür ve izolösün eksikliği ile ilişkilidir.

### 2.5.2. Laboratuvar Bulguları

Hipoglisemi, ketozis, ketoasidoz, hiperamonemi, nötropeni, trombositopeni, kan gazında artmış anyon açıklı metabolik asidoz, laktat yüksekliği bulguları varsa MMA akla getirilmesi gereken tanıları arasındadır. Gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi ile idrar organik asit analizinde yüksek miktarda metilmalonik asit, metil sitrat, propiyonik asit, ve 3-OH propiyonik asit artışının gösterilmesi kesin tanı koydurucudur (14, 17).

Vitamin B12 düzeyi normal hatta yüksek olabilir. CblC, CblD, CblF, CblJ ve CblX bozukluklarında megaloblastik anemi görülür. Diğer MMA'lı hastalarda kemik iliği megaloblastik değişiklikler göstermez. Metilmalonik asit düzeyi yüksek olduğu halde bulgu vermeyen ya da hücre kültüründe enzim eksikliği olmadığı halde metilmalonat artışı olan hastalar da vardır (1).

### 2.5.3. Tanı

Gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi analizi ile serum ve idrarda artmış metilmalonat düzeyleri ile tanı konulabilir.

### 2.5.4. Tedavi

Metilmalonik asideminin santral sinir sistemine olan etkileri erken ve acil tedavi ile en aza indirilebilir. Tedavi, toksinlerin erken uzaklaştırılmasını, metilmalonik asit ve ilişkili diğer metabolitlerin oluşumunun azalması için kısıtlı diyet verilmesini ve etkilenmiş enzim aktivitesini arttıracak farmakolojik kofaktörlerin kullanılmasını içerir.

Akut atakta hasta stabil hale getirilir, protein alımı durdurulur, intravenöz sıvı ile hidrate edilir, gerekirse intravenöz sodyum bikarbonat verilebilir. Anabolizmayı sağlamak için hastaya yüksek glukoz infüzyonu verilir, gerektiğinde insülin infüzyonu başlanabilir. Günde 100-300 mg/kg dozunda intravenöz karnitin iki-dörde bölünerek verilmesi yararlıdır. Katabolizmayı engellemek için ilk 24-48 saatte düşük protein içerikli diyet başlanmalıdır. Hastalık tipi belirlenene kadar 1 mg hidrosikobalamin intramusküler olarak verilmeye devam edilmelidir (14).

Metabolik dekompanzasyon dönemlerinde egzijen toksin uzaklaştırma yöntemlerinin kullanımı kaçınılmaz değildir. Amonyak düzeyi 100-250 µmol/L



arasında ise sodyum benzoat, sodyum fenilasetat, sodyum fenilbütirat gibi amonyak düşüren ajanlar, ciddi hiperamonemi ( $>400 \mu\text{mol/L}$ ) varlığında karglumik asit kullanılabilir. Yenidoğan döneminde amonyak düzeyi  $400-500 \mu\text{mol/L}$  iken tıbbi tedaviye 3-6 saatte yanıt alınamamış ise, ciddi metabolik asidoz veya elektrolit dengesizliği varsa anabolizmayı destekleyen yöntemlerin yanı sıra hemodiyafiltrasyon ve hemodiyaliz gibi ekstrakorporeal detoksifikasyon yöntemlerinin kullanılması düşünülmelidir (8). Yenidoğan ve süt çocuklarında devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon uygun tedavi yöntemidir, bu olanakların olmadığı merkezlerde ise periton diyalizi ile seçenek olarak uygulanmaktadır (25).

Metilmalonik asidemili hastalarda propiyonat üretimi artmıştır (Şekil 2.3). Bu nedenle akut atak tedavisinden sonra izolösin, metionin, valin ve treonin içermeyen amino asit karışımı ile düşük proteinli diyet başlanmalıdır. Tekli sayıda karbon içeren yağ asitleri ve çoklu doymamış yağların alımı kısıtlı olmalıdır. Proteinin (izolösin, treonin, valin ve metiyonin) diyetle alımının kısıtlandığı tedaviler ile ketoasidoz, hipoglisemi, hiperamonemi önlenmektedir. Böyle bir kısıtlama protein eksikliğine yol açabileceği için dikkatli uygulanmalıdır. Her çocuk için uygun amino asit miktarı farklı miktarlarda amino asit ile beslenirken kan ve idrardaki metilmalonat miktarının ölçümü ile belirlenmelidir. Metilmalonik asit ve diğer metabolitlerin birikimi engellenirse normal büyüme eğrisine yakın bir büyüme sağlanabilir, ancak tedavi uygulansa da kalıcı nörolojik zedelenmenin görülebileceği bilinmelidir (24).

L-karnitin, tedaviye yanıtı olan hastalarda hidrosikobalamin ve gastrointestinal sistemdeki bakterilerin oluşturduğu organik asitleri azaltmak için metronidazol de uygun aralıklar ile kullanılmalıdır.

Karaciğer, böbrek veya karaciğer ve böbrek nakli uygulanan diğer tedavi seçeneklerindedir.

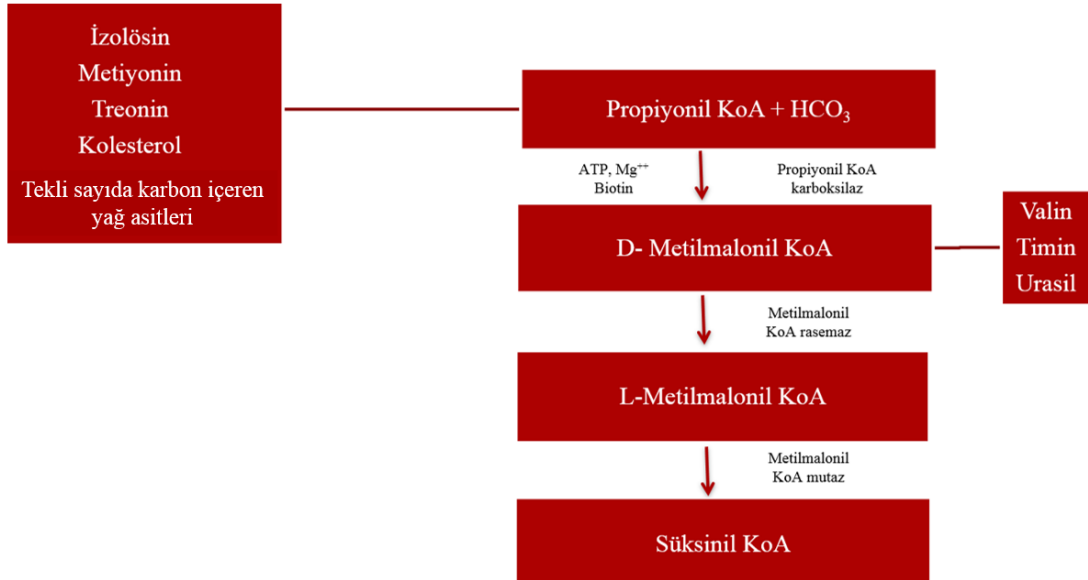
### 2.5.5. Prognoz

Mut<sup>0</sup> ve cblB defektinde bulgular daha erken yaşta başlar, komplikasyon ve ölüm daha siktir, metilmalonik asit atılımı daha fazladır. Hastanın tanı yaşının küçük olması, hidrosikobalamine yanıtızsız olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastalarda genellikle ciddi gelişim geriliği olsa da hastaların bir kısmının bilişsel fonksiyonları normal olabilir. Radmanesh ve arkadaşlarının (24) çalışmasında yenidoğan taraması

ile tanı alan ve erken dönemde tedavi başlanan dört hastanın gelişiminin normal olduğu; bu hastalardan üçünün beyin manyetik rezonans görüntülemelerinin (MRG) normal olduğu, bir hastanın ise hafif ventriküler dilatasyon dışında patolojik bir bulgusunun olmadığı bildirilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği MMA'nın sık karşılaşılan komplikasyonlardandır (19). Pankreatit, kardiyomiyopati, nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar ve osteoporoz MMA'nın diğer komplikasyonlarından. Metilmalonik asidemili hastalar yenidoğan dönemlerinde ya da yaşamın ilerleyen dönemlerinde metabolik krizler sırasında kaybedilebilir (11). Erişkin yaşa ulaşıp sorunsuz gebelik geçiren ve sağlıklı çocuk sahibi olan vakalar da bildirilmiştir (14).

## 2.6. Propiyonik Asidemi



**Şekil 2.3.** Temel propiyonat ve metilmalonat katabolik yolu (1)

Metilmalonil-KoA gibi propiyonil-KoA da izolösün, valin, treonin, metiyonin, tekli sayıda karbon içeren yağ asitleri, timidin, urasil ve kolesterolün katabolizması ile ve bağırsaktaki simbiyotik bakteriler tarafından üretilir. Propiyonil-KoA karboksilaz, propiyonil-KoA'yı metilmalonil-KoA'ya dönüştiren biotin bağımlı mitokondriyal bir enzimdir (Şekil 2.3). Enzimi oluşturan  $\alpha$  and  $\beta$  alt üniteleri sırasıyla kromozom 13q32 and 3q21-q22'de bulunan PCCA and PCCB genleri tarafından kodlanır (26, 27). Holokarboksilaz sentetaz ise enzimin  $\alpha$  alt ünitesine biotini kovalent bağlar ile bağlar.

Propiyonik asidemili hastalarda propiyonil-KoA birikir ve ikincil metabolitler idrar ile atılır. Otozomal resesif geçişli olan hastalığın sıklığı 1:100.000 olarak belirlenmiştir (11, 17).

### **2.6.1. Klinik Bulgular**

Hastalar tipik olarak yenidoğan döneminde bulgu verir. Doğumdan sonra semptomsuz geçen dönemi takiben hastaların %66'sı yaşamın ilk bir haftasında, %80'i ise ilk iki haftasında bulgu verir (1). Klinik bulgular diğer organik asidemilerde de olduğu gibi emme güçlüğü, kusma, hipotoni, letarji, dehidratasyon, koma gibi değişken olabilir, bazı hasta bebeklerde yüksek alın, geniş burun kökü, epikantal katlantılar, uzun ve düz filtrum, üçgen ağız gibi dismorfik yüz bulgular bildirilmiştir (1). Hastalar ataklar sırasında kaybedilebilir. Propiyonik asidemide asit baz dengesizliği olmaksızın ensefalopati olabilir. Bu durum nöron içinde biriken propiyonil-KoA ya da tiglil KoA'nın toksik etkisine bağlanmıştır.

### **2.6.2. Laboratuvar Bulguları**

Akut atakta artmış anyon açıklı metabolik asidoz, laktat yüksekliği, ketozis, hiperamonemi, hipoglisemi veya hiperglisemi görülebilir. Biriken organik asitlerin kemik iliğini baskılaması ile nötropeni, trombositopeni ve pansitopeni, T ve B hücre fonksiyon bozuluğu ve hipogamaglobulinemi görülebilir. Hasta bireyin kan örneğinde propiyonil karnitin (C3) artışı, idrar organik asit incelemesinde ise 3-hidroksipropiyonat ve normalde idrarda saptanmaması gereken propiyonilglisin, metilsitrat, ve tiglilglisini içeren karakteristik bir metabolik atılımın olması tanıda önemlidir. Plazma amino asit analizinde glisin yüksekliği görülür (7). Kesin tanı ise lökosit veya fibroblast kültüründe enzim aktivitesinin ölçümü veya DNA analizi ile mümkündür (19).

Propiyonil-KoA'nın N-asetil glutamat sentazı inhibe etmesi ile orta-ağır dereceli hiperamonemi görülebilir. Plazma amonyak konsantrasyonu genellikle hastalığın ağırlığı ile doğru orantılıdır. Propiyonik asidemi ile multipl karboksilaz eksikliği ve üre siklus defektlerinin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ciddi hiperamoneminin görüldüğü üre siklus defektlerinde metabolik asidoz yoktur (19).

Etkilenmiş bireylerin BT ve MRG görüntülemeleri serebral atrofi, demiyelinizasyon, ve globus pallidus ve bazal gangliyon değişiklikleri gibi metabolik inme bulgularını ortaya koyabilir (14, 17).

### **2.6.3. Tanı**

Gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi analizi ile serum ve idrarda artmış propiyonik asit düzeyleri ile tanı konulabilir. İdrarda metilsitrat, propiyonil glisin, 3-hidroksi-n-bütirat, laktat, 3-hidroksi-propiyonat, hippürat, tiglik asit (2-metilkrotonik asit) ve tigilil glisin bulunur (14). Amniyon hücre kültüründe ya da kültüre edilmemiş koryonik villus hücrelerinde enzim aktivitesi veya amniyon sıvısında metilsitrat ölçümü ya da mutant genin gösterilmesi ile prenatal tanı mümkündür (4).

### **2.6.4. Tedavi**

Akut atak tedavisi hidrasyonun yapılması, asidozun ve hiperamoneminin düzeltilmesi, parenteral hiperalimentasyon ile yeterli kalorinin sağlanarak hastanın katabolizmadan çıkarılmasını kapsar (14). Tedavinin erken döneminde düşük miktarda tercihen propiyonat öncülü amino asitleri içermeyen protein solüsyonu ile hazırlanmış parenteral beslenme sıvısı başlanmalıdır (19). Hiperamonemisi olan hastalara amonyak düzeyine göre sodyum benzoat, sodyum fenilasetat ya da karglumik asit verilebilir, hastaların diyaliz ihtiyacı olabilir. Bağırsak bakterilerinin ürettiği propiyonatu azaltmak için antibiyotik tedavisi (oral neomisin ya da metronidazol) başlanmalıdır.

Tedaviye yanıtızsız ağır metabolik asidoz, hiperamonemi, elektrolit imbalansı olan hastalara diyaliz (devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon ya da periton diyalizi) yapılmalıdır.

Propiyonik asidemili hastalarda biriken organik asidin idrar ile propiyonil karnitin olarak atılması sekonder karnitin eksikliğine neden olabilir, L-karnitin (ağızdan 50-100 mg/kg/gün ya da intravenöz 10 mg/kg/gün) verilmesi yağ asidi metabolizmasını düzenler ve metabolik asidozun düzelmesine katkı sağlar (19). Hastalara hem akut hem de kronik dönemde 5-10 mg/kg/gün biotin tedavisi başlanmalıdır.

Uzun dönem izlemde hastaların doğal protein alımının kısıtlanması, optimum kalori alımının sağlanması, oral karnitin, biotin tedavileri ve oral metranidazol tedavisinin verilmesi esastır (14). Yüksek protein alımı, düşük kalori alımı, araya giren enfeksiyon, travma, cerrahi gibi katabolizmayı arttıran durumlar ciddi, hayatı tehdit eden metabolik dengesizliğe neden olabilir (7). Metabolik dekompanzasyonda PA'nın tedavisi kadar altta yatan nedenin ve kabızlığın tedavisi önemlidir (14).

### **2.6.5. Prognoz**

Propiyonik asidemili hastaların uzun dönem sonuçları son on yılda tanının erken konması ve yeni tedavi yöntemlerinin kullanımı ile daha iyidir (28). 1990'lı yıllarda yenidoğan döneminde bulgu veren PA'lı hastaların mortalitesi %80 olarak bildirilirken De Baulny ve arkadaşlarının (28) 41 hastayı değerlendirdiği çalışmada PA'lı hastalarda mortalite %17 olarak belirlenmiş, bu hastaların yarısının yenidoğan döneminde, diğer yarısının ise yaşamın ilk 10 yılında kaybedildiği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da hastaların %70'inin çocukluk döneminin ortalarına kadar yaşadığı belirtilmiştir (17). Mortalite oranlarının azalmasına rağmen bilişsel gelişimi de içeren morbidite oranları hala yüksektir. Erken tanı ve tedavi ile büyüme geriliğinin sıklığı azalmış, hastaların büyüme eğrisi normal büyüme eğrisine yaklaşmıştır. Hareket bozuklukları, kore, distoni gibi anormal nörolojik bulgular da yaş ile artmaktadır (29).

Anoreksi, besinleri reddetme ve kusma nedeniyle hastalarda ağır malnütrisyon ve büyüme geriliği gelişebilir (17). Vakaların %25-50'sinde metabolik profilden bağımsız dilate veya hipertrofik kardiyomiyopati görülür. Hastalar kardiyak iletim bozuklukları, özellikle uzun QT sendromu için düzenli aralıklarla takip edilmelidir (14). Bu hastalarda pankreatit de bildirilmiştir (19).

Yenidoğan tarama programının yürürlükte olduğu ülkelerde yapılan çok merkezli bir çalışmada PA ve MMA'nın erken ve geç başlangıçlı şekillerinin yenidoğan döneminde saptanması ile hastaların sonuçlarında iyileşme bildirilmiştir. Dionisi Vici ve arkadaşlarının (29) çalışmasında takip süresinin yenidoğan taramasının uzun dönem sonuçları konusunda kesin karar vermek için kısa olduğunu da tartışılmıştır.

## 2.7. Multipl Karboksilaz Eksikliği

Biotin, insanda karboksilaz reaksiyonları için esansiyel bir kofaktördür. Serbest ya da proteine bağlı olarak bulunur. Biotin bağımlı karboksilaz reaksiyonları yağ asidi sentezinde asetil-KoA karboksilaz, glukoneogenez başlangıç basamaklarının katalizinde piruvat karboksilaz, dallı zincirli amino asitlerden valin, treonin, metionin, izolösin, tekli sayıda karbon içeren yağ asitleri ve kolesterol katabolizmasında propionil-KoA karboksilaz ve lösin katabolizmasında 3-metilkrotonil-KoA karboksilazdır (30).

Her bir biotin bağımlı karboksilazın izole eksikliği tanımlanmıştır. Multipl karboksilaz eksikliği ise enzim eksikliği ve bulguların başlangıç yaşına göre ikiye ayrılır.

1. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği (Erken başlangıçlı, neonatal şekli): Klinik bulguların başlangıcı yaşamın ilk birkaç günü ile çocukluk çağı arasında değişse de hastalar genellikle diğer organik asidemilerde olduğu gibi yaşamın ilk günlerinde fark edilen letarji, hipotoni, kusma ya da nöbet bulguları ile getirilir. Daha hafif bulguları olan hastalar ise psikomotor gerilik, saç kaybı, deri lezyonları ile getirilebilir. Yaşamı tehdit eden ciddi metabolik asidoz, ketozis, hiperamonemi görülebilir.

İdrar ve plazma biotin düzeyleri normaldir. Lenfosit ve kültüre edilmiş fibroblastlarda karboksilaz aktivitesinin ölçümü ile tanı konulabilir. Esas metabolik bulgu idrarda 3-metilkrotonilglisin, 3-hidroksiizovalerik asit artışı ile beraber laktik asidemidir. Akut asidoz atağında idrar organik asit analizinde metil sitrik asit ve 3-hidroksi propiyonik asit de görülür (14).

Enzim eksikliğinin ciddiyetine göre günlük biotin dozu ayarlanmalıdır. Birçok hasta günlük 10-20 mg biotine iyi yanıt verirken bazı hastalarda dozun 40-200 mg'a kadar arttırılması gerekir.

2. Biotinidaz eksikliği (Geç başlangıçlı-juvenil şekli): Biotinidaz eksikliği otozomal resesif geçişli, hastalık bulgularının ortaya çıkışı bir hafta ile yıllar arasında değişen, ortanca ve ortalama yaş 3 ve 5,5 ay olan bir hastalıktır (19). Hastalığın nörolojik bulguları hipotoni, letarji, nöbet, ataksi, optik atrofi, duyma kaybı ve bilişsel bozukluklarıdır, tedavi edilmezse koma ve ölüm görülebilir. Diğer sık görülen bulgular ise atopik ya da seboreik dermatit, kısmi veya tam alopesi ve konjonktivit gibi deri bulgularıdır. Biotin tedavisi ile bu bozuklukların çoğu geri dönüşlüdür ancak

optik atrofi, duyma kaybı ya da bilişsel bozukluklar genellikle kalıcıdır (31). Hastaların %70'inden fazlasında tedavinin başlangıcında nöbet, hipotoni ve alopesiden en az biri; %80'inden fazlasında organik asidüri, %75'inde ise metabolik ketoasidoz bulunur (14). Biotin, normal immün sistem için gerekli bir kofaktördür ve biyotinidaz eksikliğinde biriken toksik metabolitlerin immün sistem için olumsuz etkileri vardır. Bu nedenle bu hastalarda immün sistem bozuklukları da görülür.

Türkiye'de biyotinidaz eksikliğinin insidansı 1:7.116 olarak bildirilmiştir (32). Biyotinidaz eksikliği ülkemizde insidansı yüksek, tedavisi ucuz ve etkin bir hastalıktır. Bu nedenle ülkemizde 2008'den itibaren yenidoğan tarama programı kapsamına alınmıştır. Jay ve arkadaşlarının (31) Michigan'da yenidoğan tarama programı ile tanı alan tam ve kısmi biyotinidaz eksikliği hastalarını 25 yıl süreyle takip ettiği çalışmada, hastaların sadece %3'ünde dil ve konuşma geriliği saptanmış, genel toplumda da bu alanlarda gerilik sık görüldüğü için hastalık ile ilişkilendirilmemiştir. Ciddi biyotinidaz eksikliği olup, yenidoğan tarama programında tespit edilen ve erken dönemde tedaviye başlanan hastaların uzun süreli takip edildiği başka çalışmalarda da tedavi uyumu iyi olan hastaların fiziksel ve bilişsel gelişiminin normal olduğu gösterilmiştir (33).

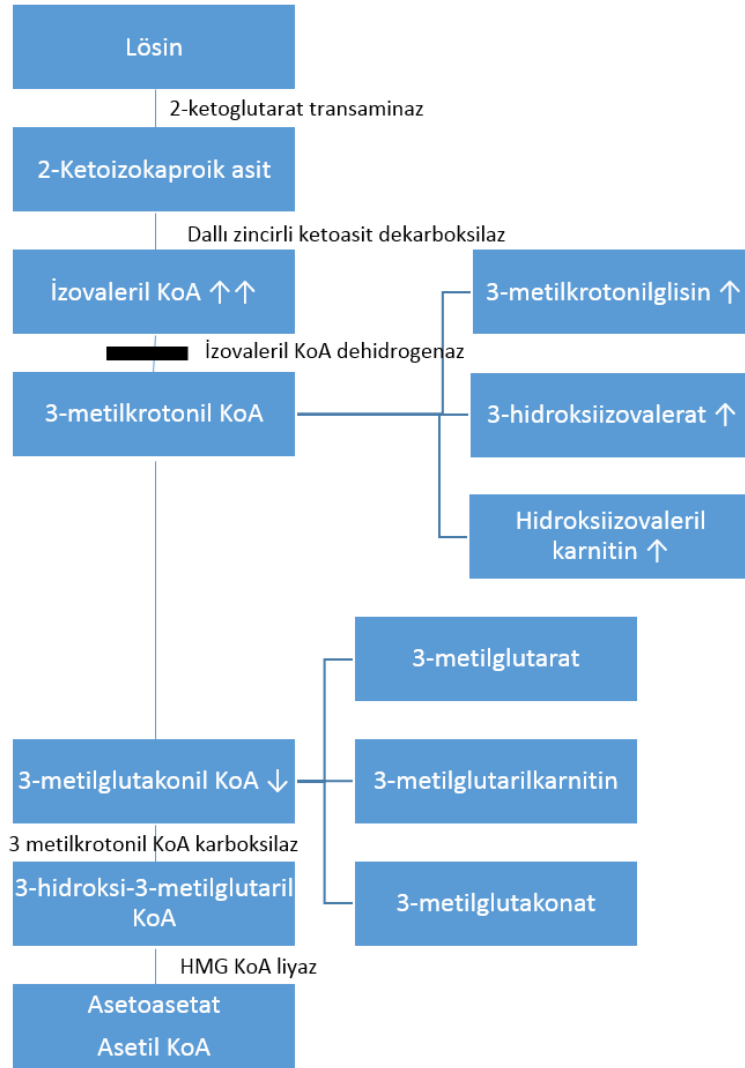
Enzimin tam eksikliğinde 5-10 mg, kısmi eksiklikte ise 1-5 mg ağızdan biotin verilmesi önerilmektedir.

## 2.8. İzovalerik Asidemi

İzovalerik asidemi, mitokondriyal yerleşimli bir flavoprotein olan izovaleril-KoA dehidrogenaz enziminin eksikliğinde görülür (Şekil 2.4). Enzim eksikliğinde açıl KoA dehidrogenaz eksikliğinde olduğu gibi solunum zincirinin elektron transfer flavoprotein (ETF) ve ETF-übikinon oksidoredüktaz (ETDQO) sistemine elektron transferi gerçekleşmez, multipl açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği ile sonuçlanır (8).

zovaleril KoA dehidrogenaz enzimini kodlayan gen 15. kromozomun uzun kolunda yerleşiktir. Otozomal resesif geçişli olan İVA'nın sıklığı bölgelere göre 1:62.000-1:250.000 arasında değişmektedir. İVA'lı hastalarda genotip fenotip ilişkisi henüz iyi tanımlanmamıştır. Dercksen ve arkadaşlarının (34) çalışmasında çalışma grubuna dahil edilen bireylerin genetik ve enzimatik aktivitesi homojen olsa da fenotipik farklılıkları olduğu bildirilmiştir.

Bulgu veren hastalarda hastalığın iki şekli tanımlanmıştır; akut ve kronik intermitten. Akut başlangıçlı hastalar yaşamın ilk haftalarında kusma ve ağır asidoz ile getirilir. Hastaların ter ve serumen salgılarında hastalık için tipik olan terli ayak kokusu farkedilir. İdrarda koku yoktur. Bu akut atağı atlatan hastalar hastalığın kronik intermitten şekli ile yaşamına devam eder. Hastalık bulguları yaşamın sonraki yıllarında da ortaya çıkabilir (17).



**Şekil 2.4:** Lösin katabolizması (1)

Kalın çizgi ilgili enzim bozukluğunu göstermektedir.

Akut atakta ketoasidoz, nötropeni, trombositopeni ve pansitopeni görülebilir. Bazı hastalarda hiperglisemi, orta-ağır hiperamonemi ve hipokalsemi bildirilmiştir.



Plazma amonyak düzeyindeki artış üre siklus defektlerini düşündürebilir ancak İVA'lı hastalarda metabolik asidoz olması ile ayırım yapılabilir.

İzovalerik asit ve metabolitlerinin (izovalerilglisin, 3-hidroksi izovalerik asit) vücut sıvılarında özellikle idrarda gösterilmesi ve plazmadaki ana bileşen olan izovaleril karnitin (C5) GK/KS ile saptanması tanısaldır (17, 34).

Akut atakta hidrasyonun sağlanması, hastanın katabolik durumdan çıkarılması, metabolik asidozun düzeltilmesi ve izovalerik asidin uzaklaştırılması tedavi esaslarını oluşturur. 250 mg/kg/gün glisin metabolitlerin böbrek klerensi iyi olan izovalerilglisin olarak idrar ile atılması için başlanır. L-Karnitin (ağızdan, 100 mg/kg/gün) tedavisi de izovaleril karnitin oluşumunu artırarak izovalerik asidin uzaklaştırılmasını sağlar (14). Ağır hiperamonemisi olan hastalarda kan amonyak düzeyini düşürecek diğer yöntemler kullanılmalı, bu tedavi yöntemleri ile hedeflenen biyokimyasal düzelmelerin sağlanamadığı hastalarda da ekstrakorporeal yöntemler veya periton diyalizi kullanılmalıdır.

Akut ataktan tedavisinden sonra hastalara erken dönemde düşük proteinli diyet (1,0-1,5 gr/kg/gün) başlanmalı, glisin ve karnitin desteğine devam edilmelidir. Hastalık prognozu MMA ve PA'ya göre daha iyi olan İVA'da erken ve uygun tedavi ile normal gelişim yakalanabilir (17). Bazı çalışmalarda ilk ataktaki hasta yaşı ve atak şiddeti ile hastalık prognozu arasında direkt bir ilişki belirlenememişken (34) Grünert ve arkadaşlarının (35) yaptığı literatür taramasında erken başlangıçlı hastalarda mortalite %33 iken geç başlangıçlı hastalarda ise %3 olarak belirtilmiştir.

## 2.9. Serebral Organik Asidemiler

Bulguları ağırlıklı olarak santral sinir sistemi ilişkili olan Canavan hastalığı (N-asetilaspargat asidüri), GA-I, L-2-hidroksiglutarik asidüri (L-2-OHGA) ve D-2-hidroksiglutarik asidüri (D-2-OHGA) hastalıkları serebral organik asidemiler olarak sınıflandırılmaktadırlar. Hem gri cevher (korteks, bazal gangliyon, serebellum) hem de beyaz cevherde (periventriküler, subkortikal) meydana gelen akut ve kronik patolojik değişikliklere ikincil sık görülen nörolojik bulgular mental retardasyon, kazanılan yetilerin kaybı, ekstrapiramidal sistem ilişkili hareket bozuklukları ve epilepsidir (36). Klasik organik asidemilerden farklı olarak metabolik asidoz, hiperamonemi, laktat ve keton cisimciklerinin artışı serebral organik asidemilerde

görülmez (1). Karakteristik biyokimyasal özellikleri vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonda nörotoksik olan dikarboksilik asitlerin birikimidir. Yenidoğan taraması ile tanı alan ve erken dönemde tedavi başlanan GA-I'li hastaların hem nörolojik bulgularının hem de prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir (37). Diğer serebral organik asidemiler için bugün yapılan tedavilerin yetersiz olduğu bilinmektedir.

### **2.9.1. Canavan Hastalığı (N-Asetilasparktik Asidüri)**

Canavan hastalığı sadece oligodendrositlerde ifade edilen aspartoasilaz enziminin eksikliğinde görülen otozomal resesif geçişli ağır bir lökodistrofidir (14). Hastalar, en sık iki-dört aylıkken başını tutamama, hipotoni, belirgin gelişim geriliği, nöbetler, optik atrofi, ilerleyici spastisite ile getirilirler (36). İlerleyici makrosefali görülür. Hastalığın başlangıç bulgularının yenidoğan döneminden çocukluk dönemine kadar ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Tanı GK/KS yöntemi ile idrarda artmış N-asetilasparktat düzeyinin gösterilmesi ile konulur. Etkin bir tedavi yöntemi yoktur.

### **2.9.2. Glutarik Asidüri Tip I**

Glutarik asidüri tip I, glutaril-KoA'yı krotonil-KoA'ya dönüştüren, riboflavin bağımlı mitokondriyal bir enzim olan glutaril-KoA dehidrogenazın eksikliğinde görülür. Bazı hastalarda doğumda makrosefali görülse de hastaların çoğu yaşamın erken döneminde makrosefali olur. Baş kontrolü, emme ve yutma fonksiyonlarında, yakalama ve kavrama reflekslerinde akut kayıpların olduğu akut ensefalopatik krizler genellikle 14 ay civarında ortaya çıkar (14). Muayenede ağır hipotoni, distonik ya da atetoid hareketler ya da sertlik bulunabilir. Her bir atak nörolojik durumda gerilemeye neden olabilir (36). Klinik ve nöroradyolojik bulgular ile tanı konan hastaların idrar organik asit incelemesinde 3-OH-glutarik asit görülmesi tanı koydurucudur. Erken dönemde beyin MRG'de temporal hipoplazi, eksternal beyin omurilik sıvısı mesafesinde artış, subependimal psödokistler, miyelinizasyonda gecikme görülmüş, bu bulguların tedavi ile gerilediği gösterilmiştir (38).

Tedavide kullanılan düşük proteinli lizin/tiptofandan kısıtlı diyet, karnitin ve riboflavin desteği ve kronik antikonvülzan kullanımı nöronal zedelenmeyi azaltır (14). Glutarik asidüri tip-I'li hastalar için yenidoğan tarama programları önemlidir.

Özellikle yenidoğan döneminde saptanan ve erken tedavi başlanan hastalarda normal büyüme parametreleri yakalanmıştır. Bu hastalarda sadece gelişimsel bozukluklar ile ilişkili olmayan makrosefali saptanmış, geri dönüşsüz santral sinir sistemi bulguları engellenmiştir. Yeni doğan tarama programı ile tanı alan hastaların prognozu daha iyidir (38).

### **2.9.3. D-2-Hidroksiglutarik Asidüri (D-2-OHGA)**

D-2-hidroksiglutarik asidürinin klinik bulguları erken dönemde durdurulamayan epilepsi ve psikomotor gelişimin olmaması ve ölümden hafif gelişimsel gecikmeye kadar değişebilir (36). Çoğu hasta erken başlangıçlı epileptik ensefalopati ile tanı alır. Hastalar genellikle hipotoniktir ancak bazı hastalarda hipertoni ve letarji, kardiyomyopati bildirilmiştir (14). Tüm vücut sıvılarında D-2-hidroksiglutarik asit düzeyi artmıştır, düzeyi klinik ile korele değildir. Riboflavin ve l-karnitin tedavileri denenmiştir ancak hastalığın etkin bir tedavisi yoktur. Nöbet kontrolü zordur, hastalığın ağır şeklinde hastalar erken dönemde ciddi gelişme geriliği ile kaybedilir (36).

### **2.9.4. L-2 Hidroksiglutarik Asidüri (L-2-OHGA)**

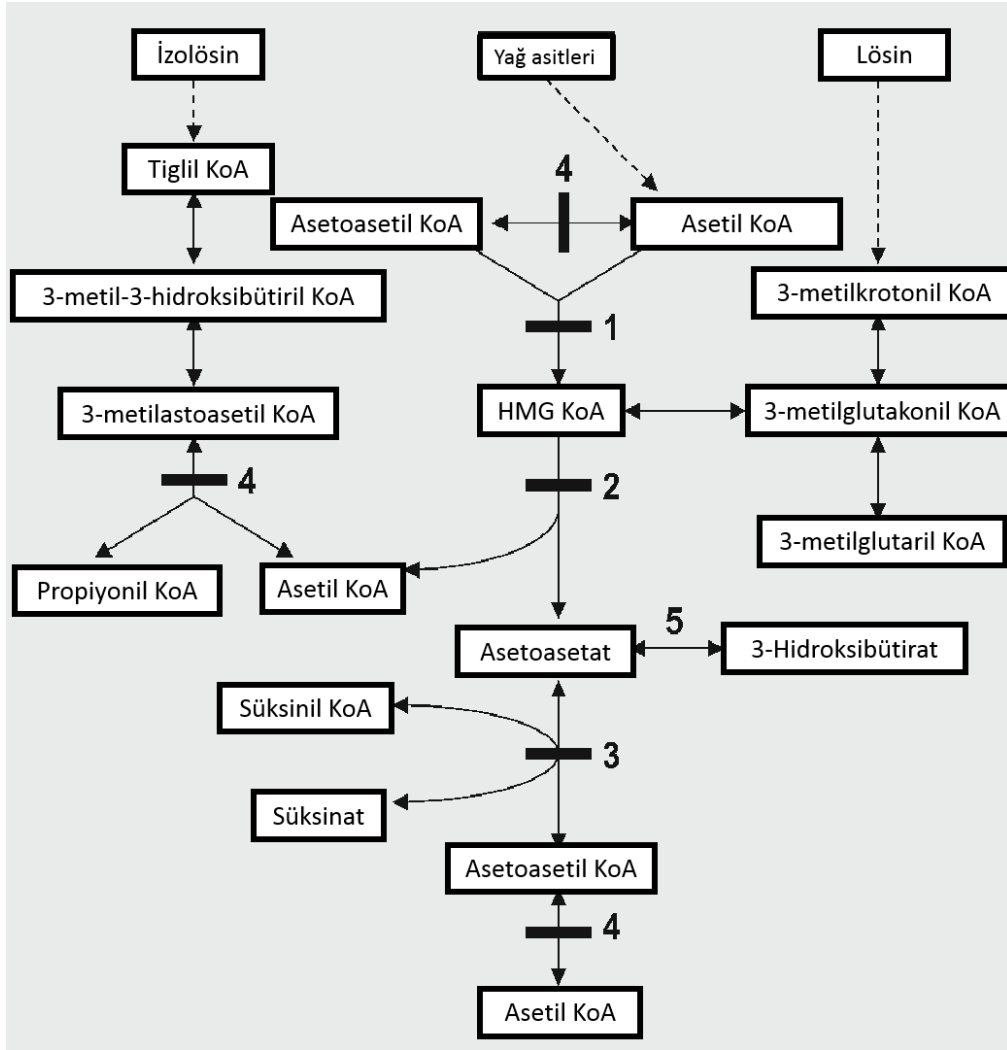
L-2-hidroksiglutarik asidi 2-oxo-glutarata dönüştüren FAD (flavin adenin dinükleotid) bağımlı mitokondriyal bir enzim olan 2-hidroksiglutarat dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlıdır (36). Hastaların mental ve psikomotor gelişimi bebeklik ve erken çocukluk döneminde genellikle normal veya hafif geridir. Topçu ve arkadaşlarının (39) 29 L-2-OHGA'lı hastayı değerlendirdiği çalışmada hastalarda mental retardasyon, serebellar tutulumu gösteren ilerleyici ataksi ve tremor, makrosefali ve nöbet bildirilmiştir. İdrarda L-2-hidroksiglutarik asit atılımının artmış olması tanı koydurucudur (14). Riboflavin kullanımının nörolojik bulgularda kısmi düzelme sağladığı ve L-2-hidroksiglutarik asit atılımını azalttığı bildirilmiştir.

## **2.10. Ketogenez ve Ketoliz Bozuklukları**

Açlıkta kalp ve iskelet kası gibi pek çok organın temel enerji kaynağı olan keton cisimcikleri özellikle yağ asitlerini kullanamayan beyin dokusu için önemlidir

(40). Keton cisimcileri olan asetoasetat (AA), 3-hidroksibütirat (3-OHB) ve aseton karaciğer hücrelerinde mitokondride lösin gibi ketojenik amino asitlerden ve yağ asitlerinden sentezlenir. Asetoasetat ve 3-OHB, 3-OHB dehidrogenaz tarafından dengede tutulur. Aseton, AA'dan, enzimatik olmayan yolla oluşur ve solunum yolu ile atılır (1, 40). Keton cisimleri kalp ve iskelet kası gibi karaciğer dışı dokularda mitokondride açlık ve insulin eksikliği gibi durumlarda asetil-KoA'ya çevirilerek enerji kaynağı olarak kullanılır.

Ketogenez ve ketoliz bozuklukları olan hastalar genellikle yaşamın ilk günlerinde getirilir. Yaşamın ilerleyen döneminde enfeksiyon ya da metabolik stres durumunda ilk kez bulgu veren hastalar da bildirilmiştir. Ketogenez bozukluklarında dekompanzasyon döneminde kusma ve bilinç düzeyi değişiklikleri, ensefalopati ve hepatomegali, yağ asidi oksidasyon bozukluklarında olduğu gibi hipoketotik hipoglisemi görülür (1, 34). Hiperamonemi görülebilir. Ketoliz bozukluklarında ise bilinç değişiklikleri, dehidratasyon ve ağır ketoasidoz vardır. Tüm enzim eksiklikleri otozomal resesif olarak kalıtılır. Prevelansı bilinmemekle birlikte HMG-KoA liyaz eksikliği Suudi Arabistan'da göreceli olarak siktir (40, 41).



**Şekil 2.5:** Ketogenez ve ketolizde görev alan enzimler (40)

*HMG-KoA*, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A. **1**, Mitokondriyal (m)HMG-KoA sentetaz; **2**, HMG-KoA liyaz; **3**, süksinil-KoA 3-oksoasit KoA transferaz (SCOT); **4**, mitokondriyal asetoasetil-KoA tiyolaz (T2); **5**, 3-hidroksibütirat dehidrogenaz.

Kalın çizgiler ilgili enzim bozukluklarını göstermektedir.

### 2.10.1. 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-KoA Liyaz Eksikliği

3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) liyaz enzimi, lösin katabolizmasının son basamağında yer alır (Şekil 2.5) (1). Eksikliğinde hastaların %30'u kısa semptomsuz dönemden sonra bir haftalık iken, diğer hastalar ise ilk bir yılda bulgu verir (41). Erişkin dönemde bulgu veren hastalar da bildirilmiştir (41).

Genellikle uzamış açlıktan sonra ya da enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan kusma, hipotoni, bilinç düzeyi değişiklikleri başvuru bulgularındandır. Laboratuvar incelemelerinde hipoglisemi ve metabolik asidoz vardır, keton cisimcikleri beklenenin tersine düşüktür. Çoğu hastada hiperamonemi, hepatomegali ve anormal karaciğer fonksiyon testleri görülür (42).

İdrar organik asit analizinde 3-hidroksi 3-metil glutarik asit, 3-metilglutakonik asit ve 3-hidroksiizovalerik asit artmış olarak görülür. Tedavide açlığın engellenmesi ve protein ve yağ alımının kısıtlanması önemlidir. Hastalara L-karnitin tedavisi başlanır. Prenatal dönemde metabolitlerin annenin idrarında veya amniyon sıvısında gösterilmesi ya da amnion hücre kültürleri ve koryon villus örneklerinden enzim çalışması ile tanı konulabilir.

### **2.10.2. $\beta$ -Ketotiyolaz eksikliği (Mitokondriyal Asetoasetil-KoA Tiyolaz Eksikliği)**

İzolösin katabolizmasında ve yağ asidi oksidasyonunda rol oynayan mitokondriyal asetoasetil KoA tiyolaz eksikliğinde tekrarlayan ketoasidoz atakları görülür (Şekil 2.5). Hastalar genellikle yenidoğan döneminde bulgu vermez, ilk belirtiler yaşamın ilk iki yılında görülür. Hastalar takipne, kusma, dehidratasyon ve bilinç düzeyinde değişiklik ile getirilir, konvülsiyon görülebilir. Laboratuvar incelemelerinde ağır metabolik asidoz ve ketonüri vardır. Kan laktat ve amonyak düzeyi genellikle normaldir. Kan şekeri genellikle normal aralıktadır ancak hastalarda hipoglisemi ya da hiperglisemi görülebilir. Kalıcı nörolojik hasar görülebilse de yenidoğan döneminde bulgu veren hastalarda daha iyi nörolojik sonuçlar bildirilmiştir. Uzun dönem tedavide protein alımının kısıtlanması ve oral karnitin tedavisi önerilmektedir. Mental retardasyon, ataksi, distoni bildirilmiştir (40).

### **2.11. 3-Metilkrotonil-KoA Karboksilaz Eksikliği**

3-Metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği bir lösin katabolizma bozukluğudur. Biotin içeren karboksilazlardan olan 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliğinde görülen tipik idrar organik asit profili 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metilkrotonilglisin birikimidir. Enzimin izole eksikliği multipl karboksilaz eksikliğinden ayırd edilmelidir. Bu hastalarda multipl karboksilaz eksikliğinden farklı

olarak laktik asidoz ve propiyonil-KoA metabolitleri saptanmaz.

Bulguların başlangıcı yenidoğan döneminde ağır hastalık tablosundan erişkin dönemde saptanan hafif bulgulara kadar farklılık gösterebilir. Genellikle yaşamın ilk iki yılında enfeksiyonu ya da yüksek protein içerikli diyet alımını takiben Reye sendromu benzeri bulgular görülür. Ağır hipoglisemi, ketoasidoz, hiperamonemi saptanır, serum transaminaz düzeyleri yüksektir, plazma karnitin düzeyi çok düşüktür. İleri dönemde hastalar kas güçsüzlüğü, nöbet, psikomotor retardasyon ile getirilebilir. Tanı enzim aktivitesinin gösterilmesi ile konulur. Kesin tanı için diğer karboksilazların enzimatik aktivitesinin normal olduğu gösterilmelidir. Uzun dönemde lósinden fakir diyetin hastalık bulgularını ve atak sıklığını azalttığı görülmüştür (40). Farmakolojik dozda biotin kullanımı etkili bulunmamıştır. Glisin ve karnitin tedavileri kullanılabilir.

## **2.12. Malonik Asidüri**

Malonik asidüri, malonil-KoA dekarboksilaz eksikliğinde görülen otozomal resesif geçişli nadir görülen bir organik asidemidir. Mitokondride bulunan enzim, malonil-KoA'nın asetil-KoA'ya dönüşümünü katabolize etmektedir. Eksikliğinde mitokondriyal yağ asidi alımı ve oksidasyonu bozulur. Yenidoğan döneminde metabolik asidoz ve hafif hiperamonemi, değişen derecelerde hipoglisemi ve laktik asit yüksekliği nedeniyle letarji, hipotoni ve hepatomegali tanımlanmıştır (17). Daha geç başlangıçlı tipler yaşamın ilerleyen döneminde, geçirilen enfeksiyon sırasında ortaya çıkan hastalık atakları olarak görülebilir. Bir grup hasta ise özgül olmayan hafif-orta düzeyde psikomotor retardasyon ya da mental gerilik ve hipotoni ile getirilmiştir.

Klinik fenotip katabolik dönemde dikarboksilik asidüri ve ketonürinin görüldüğü yağ asidi oksidasyon bozukluklarına benzeyebilir ancak malonik asidüri hastaları akut yağ yüklemesi tesinde normal ketogenez fonksiyonları gösterir. İdrar organik asit analizinde karakteristik malonik ve metilmalonik asit atılımı ile tanı konulur. Plazma karnitin düzeyi düşüktür. Karnitinin tedavi ile düzeltilmesi kardiyomiyopati ve kas güçsüzlüğünü düzeltebilir. Bir grup hastanın ise bu tedavi ile kötüleştiği ve uzun zincirli yağ asitlerinin kısıtlanması, orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet verilmesinden fayda gördüğü bildirilmiştir (17). Nadir görülen hastalığın uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.

### 2.13. Taramalar

Kalıtsal metabolizma hastalıkları tanı olanaklarının artması ile giderek hastalıkların ayırıcı tanısında daha fazla yer almaktadır. Aynı hastalığın farklı klinik şekillerinin de olduğu farkedilmektedir (43). Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklar olan organik asidemi ve amino asit metabolizması bozuklukları yenidoğan döneminde bulgu veren ve acil tedavi edilmesi gereken hastalıklardır. Aynı grupta olan fenilketonüri yenidoğan döneminde bulgu vermez ancak yenidoğan döneminde tedavi edilmezse kalıcı mental retardasyona neden olur. Enerji metabolizmasını ilgilendiren bozukluklar olan mitokondriyal hastalıklar yenidoğan döneminde birden fazla organ sisteminde tutulum ile kendini gösterir (13). Lizozomal depo hastalıkları ise kompleks bir molekülün metabolizma bozukluğudur. Bu hastalar, yenidoğan döneminde genellikle bulgu vermese de doğumda hidrops fetalis olması ile tanı alabilir.

Yenidoğan tarama programına alınacak hastalıkların ve tarama testlerinin taşınması gereken bazı özellikler vardır. Uygulanacak olan test basit ve güvenilir olmalı, tüm yenidoğanlara uygulanabilmeli ve maliyeti uygun olmalıdır. Hastalık için tarama testinin duyarlılığı, özgünlüğü ve tahmin etkinliği yüksek olmalıdır (18). Tarama kapsamına alınacak olan hastalık ise o ülke için bir halk sağlığı sorunu olmalı ve tedavi edilebilir olmalıdır.

Her üç mekanizma nedeniyle ortaya çıkan kalıtsal metabolik hastalıkta erken tanı hastalık prognozunu etkileyen en temel noktadır. Son yıllarda kalıtsal metabolik hastalıkların fizyopatolojisine uygun tedavi seçeneklerinin de gelişimi ile mortalite ve morbidite konusunda önemli yol alınmıştır. Bu nedenle hastalıkların bulgu vermeden saptanıp tedavi edilmesi için yenidoğanlarda metabolik hastalık taraması tartışılmaz bir uygulamadır (43).

Yakın geçmişte kalıtsal metabolizma hastalıklarına yönelik tarama testleri sadece fenilketonüri ile sınırlı iken bu konuda elde edilen deneyim ile diğer entoksikasyon tipi metabolik hastalıklara yönelik tarama testleri de geliştirilmiştir. Bir kan örneği ile entoksikasyon tipi, enerji metabolizma bozukluğu ve organel hastalıklarının tanısı konulmaktadır (44). Ülkemizde TC Sağlık Bakanlığı'nın denetiminde fenilketonüri, biyotinidaz eksikliği, hipotiroidi ve kistik fibrozis yenidoğan tarama programı kapsamında taramaktadır. Bu konuda diğer ülkelerdeki uygulamalar ise farklılık göstermektedir (Tablo 2.4).



**Tablo 2.4:** Gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi ile taranan hastalıklar (43)

<b>Açıl Karnitin</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Hastalık</b>
<i>Organik asidemiler</i>		
Propiyonil karnitin	C3	Propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi
İzovaleril karnitin	C5	İzovalerik asidemi, 2 metil bütiril KoA dehidrogenaz eksikliği
3 hidroksi izovaleril karnitin	C5OH	3 ketotiyolaz eksikliği, 3-hidroksi-3-metil glutaril KoA liyaz eksikliği, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği
Glutaril karnitin	C5D5	
<i>Yağ asidi oksidasyon bozuklukları</i>		
Bütiril karnitin	C4	Kısa zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliği, izobütiril KoA dehidrogenaz eksikliği
Oktanoil karnitin	C8	Orta zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliği, çoklu açıl KoA dehidrogenaz eksikliği
Tetradekanoil karnitin	C14:1	Çok uzun zincirli açıl KoA dehidrogenaz eksikliği
Palmitoil karnitin	C16	Karnitin palmitoil transferaz II eksikliği, açıl karnitin translokaz eksikliği, çoklu açıl KoA dehidrogenaz eksikliği
Hidroksipalmitoil karnitin	C16:OH	Uzun zincirli hidroksi açıl KoA dehidrogenaz eksikliği
Karnitin (düşük)	C0	Karnitin taşıyıcısı bozukluğu

Zytkovicz ve arkadaşları (45) ABD'nin New England Bölgesi'nde 2,5 yıl boyunca taranan 200.000 yenidoğandan 20'sinde kalıtsal metabolik hastalık tanımlamıştır. Bu hastaların hastanede kalış sürelerinin daha kısa olduğu ve sonraki dönemde bakıma daha az ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Tarama ile erken tanı alan ve tedavi edilen hastaların nörolojik gelişiminin daha iyi olduğu belirtilmiştir. Yenidoğan taramasında pozitif saptanan, yanlış pozitif bulunan ve normal kontrol grubu arasında ailelerin stres düzeyi açısından fark olmadığı bildirilmiştir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubu

Çalışma grubuna 01.01.1987 ile 01.03.2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne yenidoğan döneminde getirilen, Yenidoğan Servisleri'nde yatırılarak izlenen ve organik asidemi tanısı alan 108 hasta alındı. Çalışmaya diğer sağlık kurumlarında tanı alıp hastanemiz Yenidoğan Servisleri'ne sevk edilen hastalar da alındı, sadece kan ya da idrar örneği hastanemiz laboratuvarlarına gönderilerek tanı almış olan yenidoğanlar çalışmanın dışında bırakıldı. Taburcu edilen hastalardan izlemine hastanemiz Metabolizma ve Beslenme Ünitesi'nde devam edenler çalışmaya dahil edildi. Bu özellikleri karşılayan 112 hastadan yeterli dosya bilgisi ve laboratuvar incelemelerine ulaşılamayan beş hasta çalışmaya alınmadı. Çalışma grubundaki hastalara ait bilgiler hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemindeki kayıtları incelenerek retrospektif olarak tarandı.

#### 3.2. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan 108 hastanın doğum yeri, tanı yılı, cinsiyeti, organik asidemi türü kaydedildi.

#### 3.3. Prenatal Dönem Özellikleri

Hastaların prenatal dönem özellikleri maternal ve paternal yaş, annenin kaçınıcı gebeliğinden kaçınıcı yaşayan olarak doğduğu, antenatal dönemde ultrasonografi ile saptanan bir bulgusu ve mutasyon analizi olup olmadığı, annenin kronik ve obstetrik hastalıkları olarak belirlendi. Annenin  $\geq 35$  yaşında olması ileri anne yaşı olarak kabul edildi. Obstetrik hastalıklar olan maternal hipertansif bozukluklar (gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu) ve koryoamniyonit öyküsü kaydedildi.

Kronik hipertansiyon, annenin önceki gebeliklerinde hipertansiyon öyküsünün olması, gebeliğin 20. haftasından önce gelişmesi ve 42. haftada devam ediyor olması, preeklampsi; önceden normotansif olduğu bilinen bir gebede 20. haftadan sonra kan basıncı ölçümlerinin en az altı saat süreyle 140/90 mmHg'den yüksek olması ve 24 saatlik idrarda 300 mg'dan fazla proteinürinin olması, eklampsi ise gebeliğin

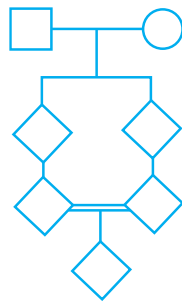
indüklediği hipertansiyona ek olarak nöbetlerle karakterize santral sinir sistemi tutulumu olması olarak tanımlandı. HELLP sendromu gebeliğin indüklediği hipertansiyon eşlik edebilir veya etmeyebilir, hemoliz, artmış karaciğer enzimleri trombositopeni ile karakterize hematolojik ve hepatik tutulumun olması olarak tanımlandı (46).

### 3.4. Natal ve Postnatal Dönem Özellikleri

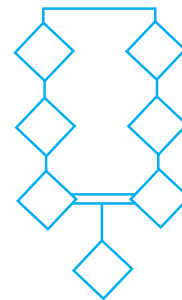
Hastaların doğum şekli (vajinal/sezaryen), doğumda resüsitasyon ihtiyacı olup olmadığı, doğum haftası, doğum ağırlığı, baş çevresi ve persentilleri, doğumdan sonra hastaneden taburcu edilip edilmediği, ilk bulguları ile kaç günlükken getirildiği, ilk başvuru gününe kadar beslenme durumu, hangi bulgular ile getirildiği kaydedildi. 37. gebelik haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak sınıflandırıldı.

### 3.5. Aile Öyküsü

Anne ve baba yaşı ve varsa kronik hastalıkları, akrabalık durumu belirlendi. Hastaların anne-babası arasındaki akrabalık birinci, ikinci kuzen evliliği ve uzak akrabalık olarak gruplandırıldı (Şekil 3.1). Varsa önceki gebeliklerde intrauterin eksitus, ölü doğum, postpartum ölüm belirlendi. Benzer bulgular ya da metabolik hastalık tanısı olan kardeş öyküsü kaydedildi. Ailede benzer hastalık ya da bulgular ile kaybedilen birey olup olmadığı sorgulandı.



Birinci kuzen evliliği



İkinci kuzen evliliği

**Şekil 3.1.** Anne-baba arasındaki akrabalık ilişkisinin aile ağacı ile gösterimi (47)

### 3.6. Laboratuvar İncelemeleri

Her hastanın ilk başvuruındaki hemoglobin, beyaz küre ve trombosit sayıları, venöz/arteriyel kan örneğindeki pH, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO<sub>2</sub>), bikarbonat ve laktat değerleri kaydedildi. Kan şekeri, plazma amonyak, sodyum, potasyum, klor, kan üre azotu (BUN), kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ve idrar ketonu değerlendirildi. Amonyak değerinin >400 µg/dl olması ciddi hiperamonemi olarak kabul edildi (2). Kan kültürü ya da alındıysa beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürlerinde üreme olup olmadığı incelendi. Postnatal yaşa göre belirlenmiş referans değerlerinin iki standart deviasyon altındaki hemoglobin değerleri anemi olarak kabul edildi (48). Trombosit değeri <100.000/mm<sup>3</sup> olan hastalar trombositopenik kabul edildi (49). Kan şekerinin <47 mg/dl olması neonatal hipoglisemi olarak belirlendi (50).

### 3.7. Prognozu Belirleyen Özellikler

Hastaların daha sonraki takiplerinde kaç kez hastaneye yatırılarak takip edildiği, metabolik kriz sayısı, geçirilen enfeksiyonların sayısı ve ne enfeksiyonu olduğu, takip süresi kaydedildi. Elektroensefalografi, kraniyal görüntüleme bulguları ve Denver II gelişimsel tarama testi hastanemiz Radyoloji ve Çocuk Nörolojisi Bölümleri tarafından değerlendirildi. Endikasyon görülerek çekilmiş ise elektroensefalografi (EEG) ve kraniyal görüntüleme bulguları, mutasyon analizi kaydedildi. Çocuğun işlevlerdeki becerilerini yaşitları ile karşılaştıran Denver II gelişimsel tarama testi yapılmış olan hastaların sonuçları değerlendirildi. Beş yaş altında olan çocuklarda ince ya da kaba motor, konuşma/dil, bilişsel, kişisel/sosyal ve günlük yaşam aktiviteleri temel alanlarından iki veya daha fazlasında önemli bir gecikme olması global gelişme geriliği olarak tanımlandı (51, 52). Organik asidemili hastaların izlemde aldıkları ikincil kronik hastalık tanıları belirlendi. Sorgulanmamış ya da eksik kaydedilmiş veriler “bilinmiyor” olarak sınıflandırıldı.

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum), frekans

dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Fisher'in Kesin Testi ve Tek Örneklem Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi ve tüm nicel değişkenlerinin normal dağılıma uymadığı saptandı. İki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılık analizi için Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi, istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında, farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

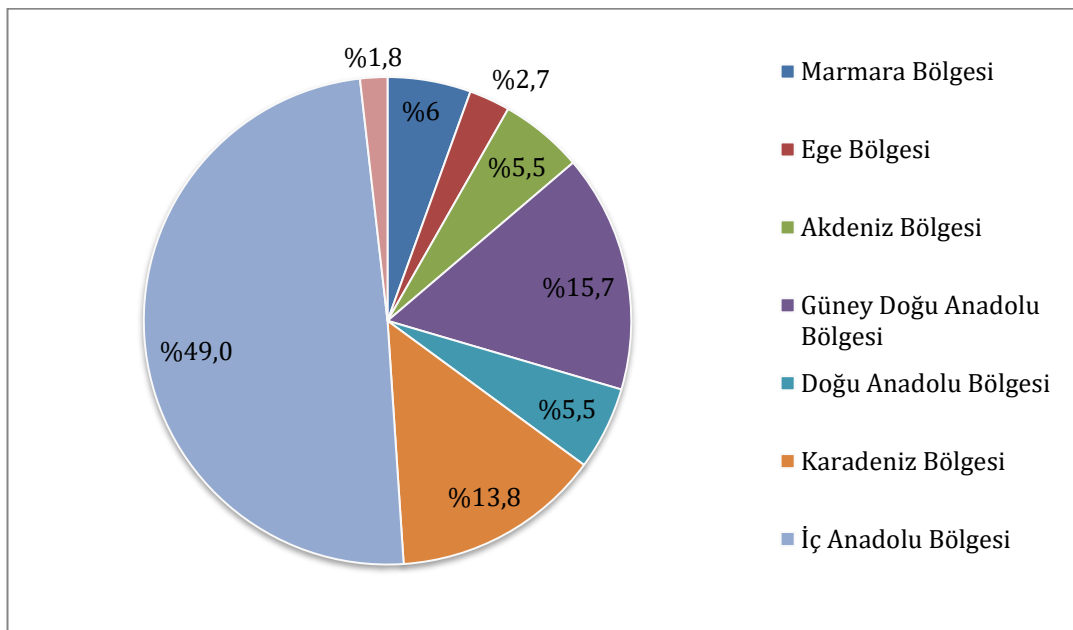
### **3.9. Etik Kurul Onayı**

Çalışma için etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.12.2016 tarih ve GO 16/790-19 karar numarasıyla verilmiştir. (Ek-1)

## 4. BULGULAR

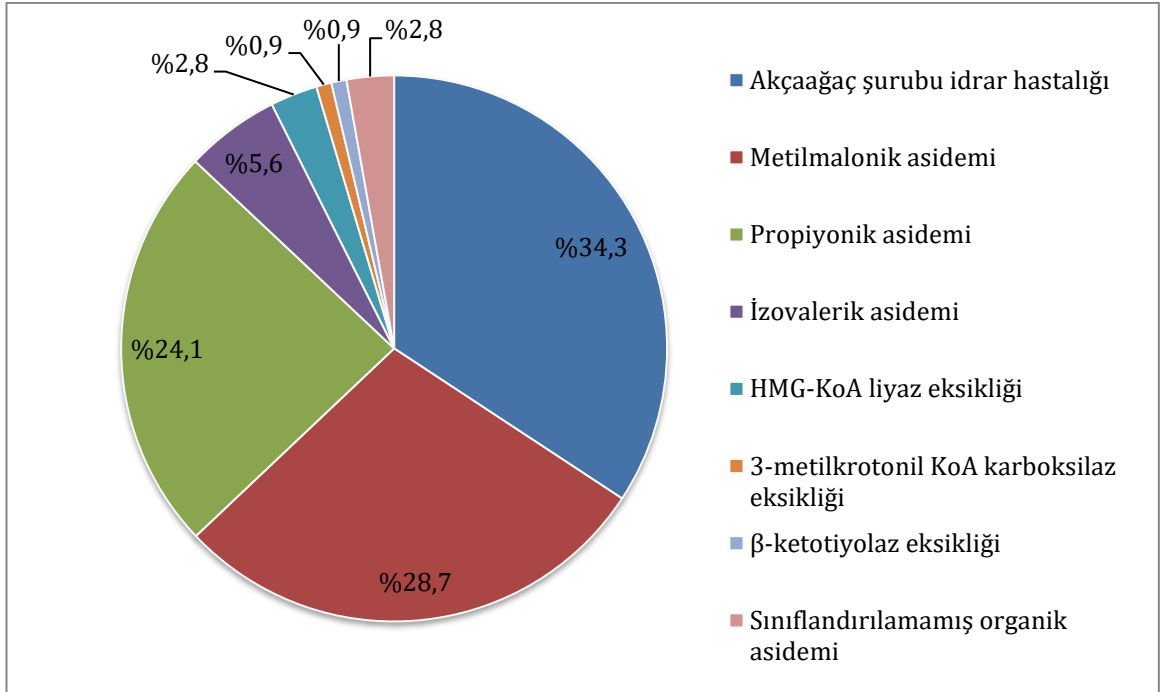
### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 01.01.1987 ile 01.03.2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri'nde izlenip yenidoğan döneminde organik asidemi tanısı alan toplam 108 hasta dahil edildi. 108 hastanın 70'i (%64,8) kız, 38'i (%35,2) erkekti. Hastaların %49'u İç Anadolu Bölgesi'nden başvuruyordu (Şekil 4.1).



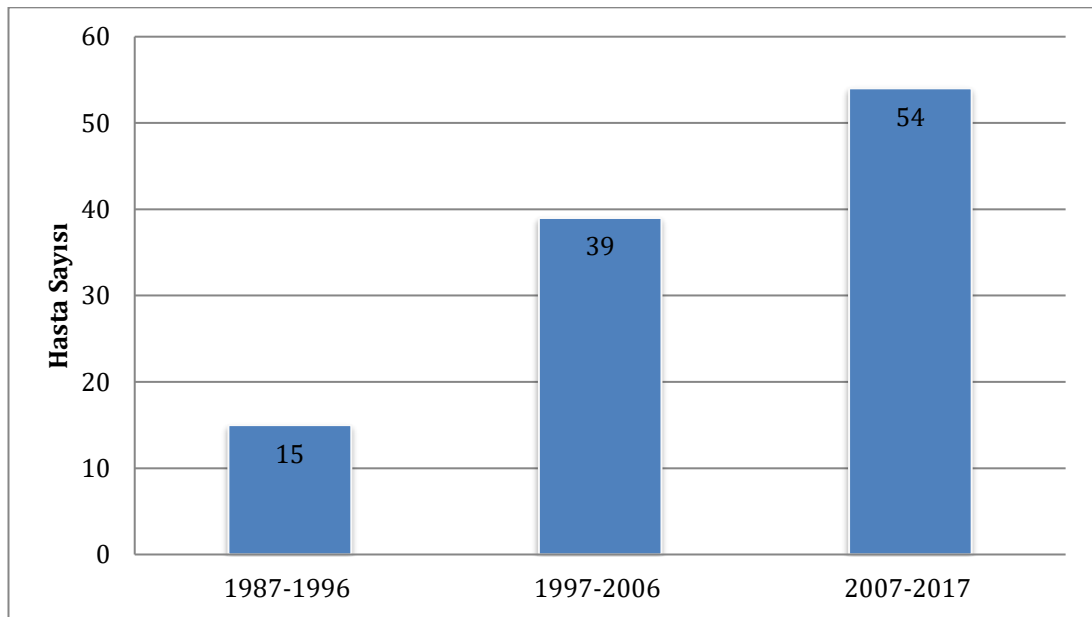
Şekil 4.1 Hastaların başvuru yerlerine göre dağılımı

108 hastanın 37'si (%34,3) MSUD, 31'i (%28,7) MMA, 26'sı (%24,1) PA, 6'sı (%5,6) İVA, 3'ü (%2,8) HMG-KoA liyaz eksikliği, 1'i (%0,9) 3-metilcrotonil-KoA karboksilaz eksikliği ve yine 1'i (%0,9)  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliğiydi. Hastaların 3'ünde (%2,8) ağırlıklı olarak organik asidemi düşünüldü, ancak hastalara kesin tanı konulamadı (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2:** Organik asidemili hastaların dağılımı

Araştırmada incelenen 108 hastanın 15'i (%13,9) 1987-1996 yılları arasında, 39'u (%36,1) 1997-2006 yılları arasında, 54'ü (%50,0) 2007-2017 yılları arasında tanı almıştı (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** Tanı yılına göre hastaların dağılımı

## 4.2. Prenatal Dönem Özellikleri

108 hastanın anne yaşı için ortanca değer 26 yıldır (17-45), hastaların %5,6'sında ileri anne yaşı vardı (Tablo 4.2). Çalışmaya dahil edilen hastaların annelerinin gebelik sayısı için ortanca değer 3'tü (1-8). Hastaların %23,1'inin annesinde en az bir kez abortus öyküsü vardı, abortus sayısı için ortanca değer 1'di (1-4). Hastaların 8'inin (%7,4) annesi kronik hastalık ile izleniyordu. 14 (%13,0) hastanın annesinde gestasyonel dönemde hastalık saptandı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Organik asidemili hastaların annelerinin kronik ve gestasyonel hastalıklarının dağılımı

	Toplam (n=108)		MSUD (n=37)		MMA (n=31)		PA (n=26)		İVA (n=6)	3-metilkrotonil- KoA karboksilaz eksikliği (n=1)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n
<b>Annenin kronik hastalıkları (n=8)</b>										
Akut romatizmal ateş	4	3,7	2	5,4	1	3,2	-	-	-	-
Kronik hipertansiyon	2	1,8	1	2,7	1	3,2	1	3,8	-	-
Metilen tetrahidrofolat redüktaz eksikliği	2	1,8	-	-	-	-	-	-	2	-
<b>Annenin gestasyonel hastalıkları (n=16)</b>										
İdrar yolu enfeksiyonu	6	5,5	3	8,1	-	-	1	3,8	-	-
Preeklampsi	3	2,7	-	-	-	-	1	3,8	1	-
Eklampsi	3	2,7	-	-	1	3,2	0	-	2	-
Gestasyonel diabetes mellitus	2	1,8	1	2,7	-	-	1	3,8	-	-
Plasenta dekolmanı	1	1,8	-	-	-	-	0	-	-	1
Hiperemezis gravidarum	1	0,9	-	-	-	-	0	-	-	-

MSUD: akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi.

108 hastanın 54'ünün (%50) kardeş ölüm öyküsü vardı, ölen kardeş sayısı için ortanca değer 1'di (1-6). 20 (%18,5) hastanın kardeşi metabolik hastalık tanısı almıştı. Hastaların 19'unun (%17,6) ailesinde daha önce metabolik hastalık tanısı ile takip edilen bireyler mevcuttu. İncelenen 108 hastadan sadece İVA tanılı bir hastaya (%0,9) kardeşinde aynı hastalık olması nedeniyle prenatal dönemde mutasyon analizi yapılmış, NC1222G>A mutasyonu saptanmıştı. Diğer hastalara prenatal mutasyon analizi yapılmamıştı (Tablo 4.2). Hastaların prenatal dönemdeki ultrasonografi takiplerinde de patolojik bir bulgu yoktu.



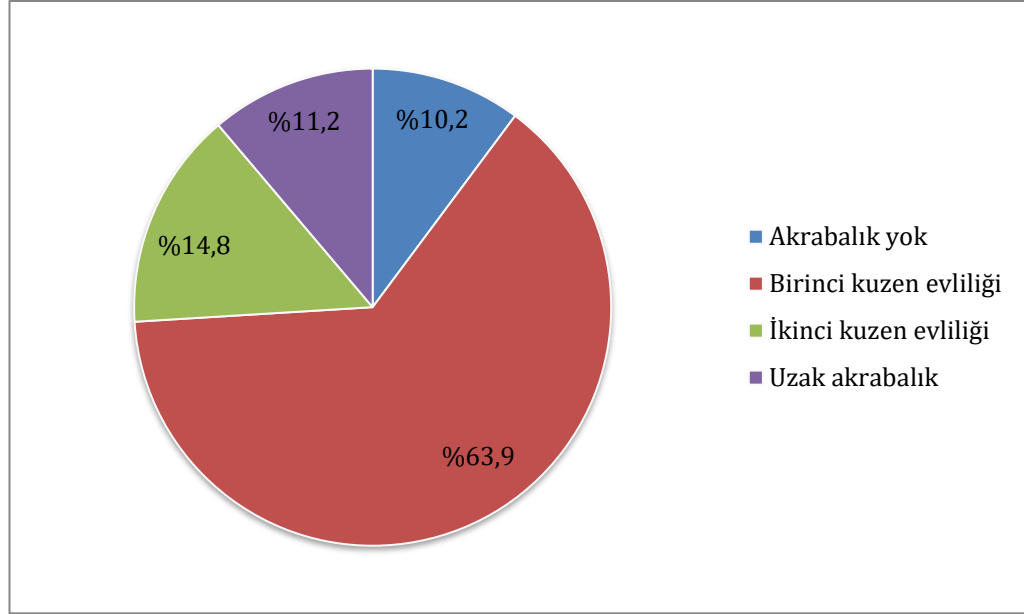
**Tablo 4.2** Prenatal dönem özelliklerinin organik asidemi türlerine göre dağılımı

	Toplam (n=108)	MSUD (n=37)	MMA (n=31)	PA (n=26)	İVA (n=6)	HMG- KoA liyaz eksikliği (n=3)	Sınıflandırılmamış organik asidemiler (n=3)	3-metilcrotonil- KoA karboksilaz eksikliği (n=1)	β-ketotiyolaz eksikliği (n=1)
<b>Anne yaşı (yıl)</b>	26 (17-45)	26 (17-36)	29 (19-38)	26 (19-45)	27,5 (20,32)	29 (21-30)	24 (23-25)	34	28
<35 yaş	102 (94,4)	36 (97,3)	28 (90,3)	24 (92,3)	6	3	3	1	1
≥35 yaş	6 (5,6)	1 (2,7)	3 (9,7)	2 (7,7)	0	0	0	0	0
<b>Baba yaşı (yıl)</b>	30 (20-50)	30 (22-40)	30 (20-44)	29 (21-48)	31,5 (25-35)	31 (29-50)	25 (25-27)	35	32
<b>Anne-babanın akrabalık durumu</b>									
Akrabalık yok	11 (10,2)	2 (5,4)	5 (16,1)	2 (7,7)	0	2	0	0	0
Birinci derece kuzen evliliği	69 (63,9)	23 (62,2)	23 (74,2)	17 (65,4)	3	1	2	0	0
İkinci derece kuzen evliliği	16 (14,8)	6 (16,2)	2 (6,5)	5 (19,2)	1	0	1	0	1
Uzak akrabalık	12 (11,2)	6 (16,2)	1 (3,2)	2 (7,6)	4	0	0	0	0
<b>Gravida</b>	3 (1-8)	2 (1-5)	4 (1-8)	4 (1-8)	3 (1-5)	4 (2-5)	5 (2-6)	2	6
<b>Parite</b>	3 (1-8)	2 (1-5)	3 (1-8)	3,5 (1-8)	2 (1-4)	4 (2-5)	2 (2-3)	2	5
<b>Yaşayan sayısı</b>	3 (1-8)	2 (1-5)	3 (1-8)	3 (1-5)	2 (1-4)	3 (1-3)	2 (2-3)	2	5
<b>Abortus varlığı</b>	25 (23,1)	5 (13,5)	8 (25,8)	4 (15,4)	4	1	2	0	1
<b>Abortus sayısı</b>	1 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-1)	1,5 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	3 (2-4)	-	1
<b>Kaybedilen kardeş öyküsü</b>	54 (50,0)	10 (27,0)	24 (77,4)	14 (53,8)	1	3	1	0	1
<b>Kaybedilen kardeş sayısı</b>	1 (1-6)	1 (1-2)	1 (1-6)	2 (1-3)	1 (1-1)	1 (1-2)	1 (1-1)	-	2
<b>Kardeşlerde metabolik hastalık tanısı varlığı</b>	20 (18,5)	7 (18,9)	7 (18,9)	4 (15,4)	2	0	0	0	0
<b>Ailede metabolik hastalık tanısı ile takipli birey varlığı</b>	19 (17,6)	7 (18,9)	3 (9,7)	7 (26,9)	0	1	1	0	0
<b>Prenatal dönemde mutasyon analizi</b>	1 (0,9)	-	-	-	1	-	-	-	-

Nicel değişkenler “ortanca (min-maks)”, nitel değişkenler ise “sayı (sütun yüzdesi)” şeklinde sunulmuştur.

MSUD: akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi.

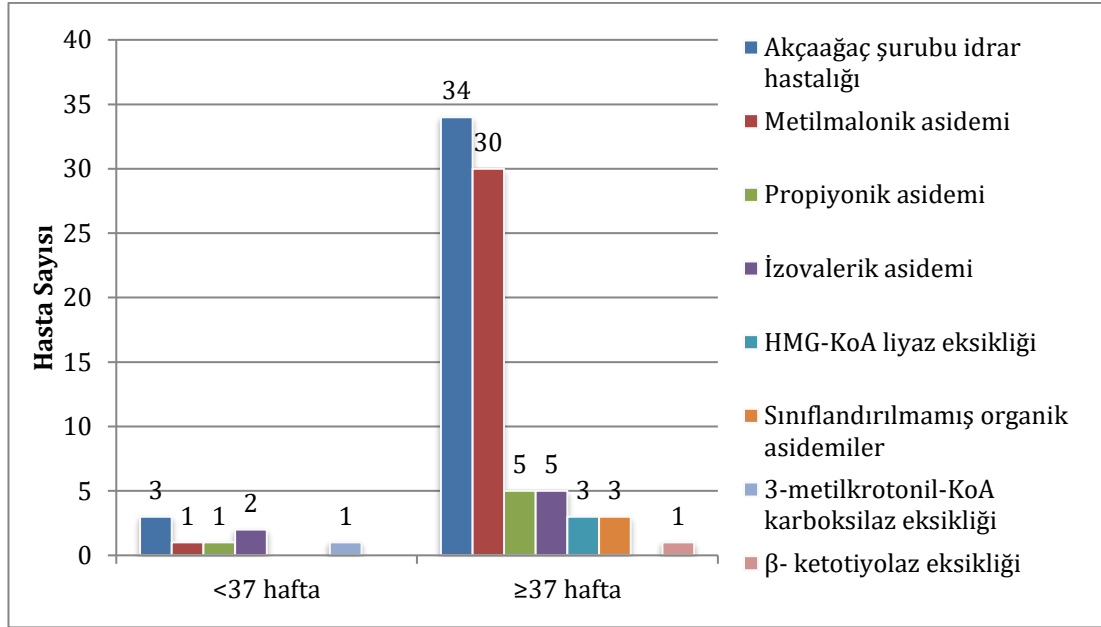
Hastaların anne-babası arasındaki akrabalık ilişkisine bakıldığında 108 hastadan 11'inin (%10,2) anne-babası arasında akrabalık olmadığı, 69 hastanın (%63,9) anne-babasının birinci, 16'sının (%14,8) ikinci kuzen evliliği yaptığı görüldü, 12'si (%11,2) uzak akrabaydı. (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Hastaların anne ve babası arasındaki akrabalık ilişkisi

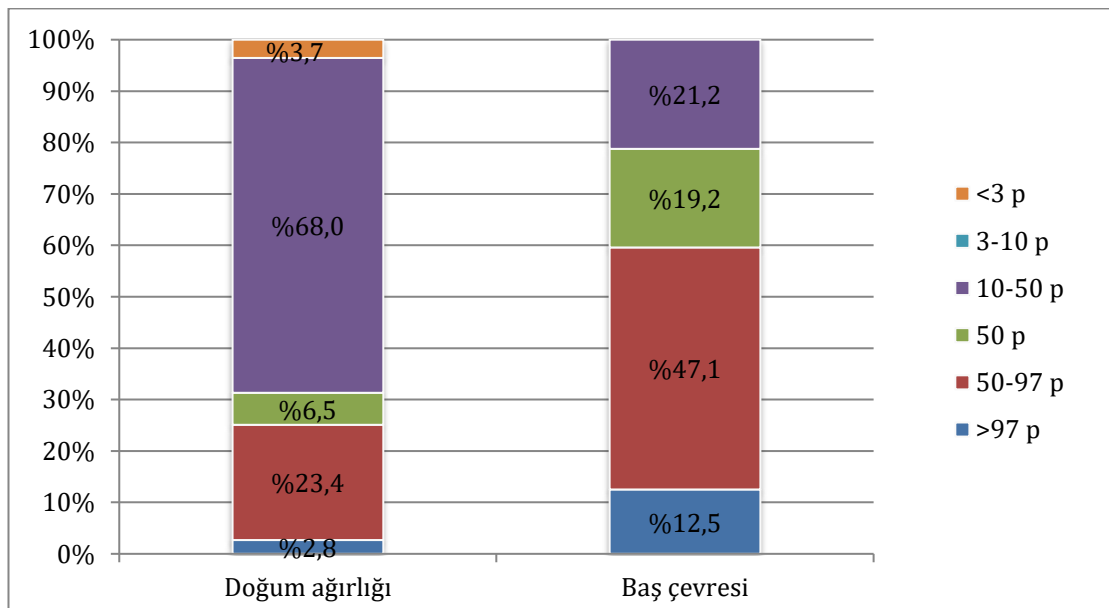
### 4.3. Natal ve Postnatal Dönem Özellikleri

Organik asidemili hastaların gebelik yaşı için ortanca değer 38 haftaydı (32-41). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, İVA, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği tanıları ile takipli birer hasta 32 haftalık doğmuştu (Şekil 4.5). %47,2'si normal spontan vajinal yolla (NSVY), %52,8'i ise sezaryen ile doğmuştu.



**Şekil 4.5.** Gebelik yaşının organik asidemi türüne göre dağılımı

Doğum ağırlığı için ortanca değer 3100 gr'dı (2320-4010). Vakaların 4'ü (%3,7) gestasyon yaşına göre küçüktü. Bu hastaların hepsi MMA'lı hasta grubundandı. 3'ü (%2,8) ise gestasyon yaşına göre büyüktü. Bu hastaların ikisi PA biri de HMG-KoA liyaz eksikliği tanısı almıştı. Mikrocefali görülmezken hastaların %12,5'sinin baş çevresi 97 persentilin üzerindediydi (Tablo 4.3).



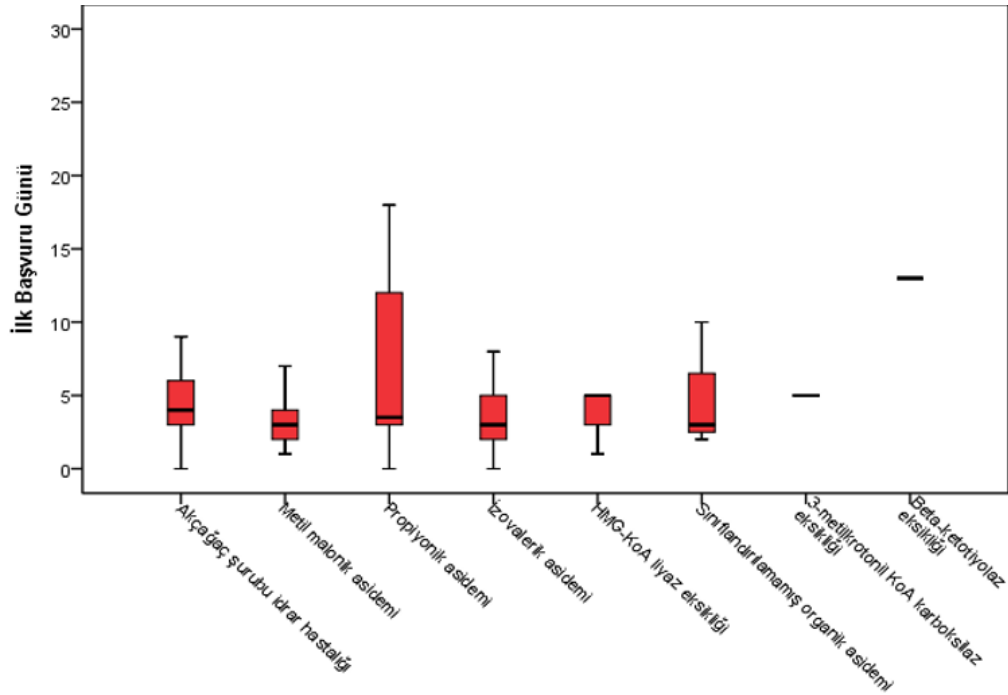
**Şekil 4.6.** Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı ve baş çevresi

**Tablo 4.3.** Natal dönem özelliklerin organik asidemi türüne göre dağılımı

	<b>Toplam (n=108)</b>	<b>MSUD (n=37)</b>	<b>MMA (n=31)</b>	<b>PA (n=26)</b>	<b>İVA (n=6)</b>	<b>HMG-KoA liyaz eksikliği (n=3)</b>	<b>Sınılandırılmamış organik asidemiler (n=3)</b>	<b>3- metilkrotonil KoA karboksilaz eksikliği (n=1)</b>	<b>β- ketotiyolaz eksikliği (n=1)</b>
<b>Cinsiyet</b>									
Kız	70 (64,8)	23 (62,2)	19 (61,3)	18 (69,2)	5	1	2	1	1
Erkek	38 (35,2)	14 (37,8)	12 (38,7)	8 (30,8)	1	2	1	0	0
<b>Doğum şekli, n (%)</b>									
Normal spontan vajinal yol	51 (47,2)	20 (54,1)	12 (38,7)	13 (50,0)	1	1	3	0	1
Sezaryen	57 (52,8)	17 (45,9)	19 (61,3)	13 (50,0)	5	2	0	1	0
<b>Gestasyon yaşı (yıl)</b>	38 (32-41)	38 (32-40)	38 (35-41)	38 (36-41)	38,5 (32-40)	38 (37-39)	38 (38-39)	32	38
<b>Doğum ağırlığı (gr) (n=107)</b>	3100 (2320-4010)	3200 (2320-4010)	2860 (2330-3800)	3430 (2500-3900)	3520 (2830-3700)	3230 (3000-3600)	3450 (3000-3900)	2600	3100
<b>Doğum ağırlığı (persentil) (n=107)</b>									
<3	4 (3,7)	0	4 (12,9)	0	0	0	0	0	0
3-10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-50	68 (63,6)	25 (67,6)	23 (74,2)	12 (46,2)	4	1	1	1	1
50	7 (6,5)	2 (5,4)	1 (3,2)	3 (11,5)	1	0	0	0	
50-97	25 (23,4)	10 (27,0)	3 (9,7)	9 (34,6)	1	1	1	0	0
>97	3 (2,8)	0	0	2 (7,7)	0	1	0	0	0
<b>Baş çevresi (cm) (n=104)</b>									
	35 (30-39,5)	35,5 (30-38,5)	35 (34-36,6)	35,5 (33,5-39,5)	35,9 (33-38,5)	35 (35-36)	36,8 (35-38,5)	32	36
<b>Baş çevresi (persentil) (n=104)</b>									
<3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3-10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10-50	22 (21,2)	7 (20,0)	8 (26,7)	4 (15,4)	2	0	0	1	0
50	20 (19,2)	5 (14,3)	6 (20,0)	6 (23,1)	1	1	0	0	1
50-97	49 (47,1)	18 (51,4)	16 (53,3)	12 (46,2)	1	0	2	0	0
>97	13 (12,5)	5 (14,3)	0	4 (15,4)	2	2	0	0	0

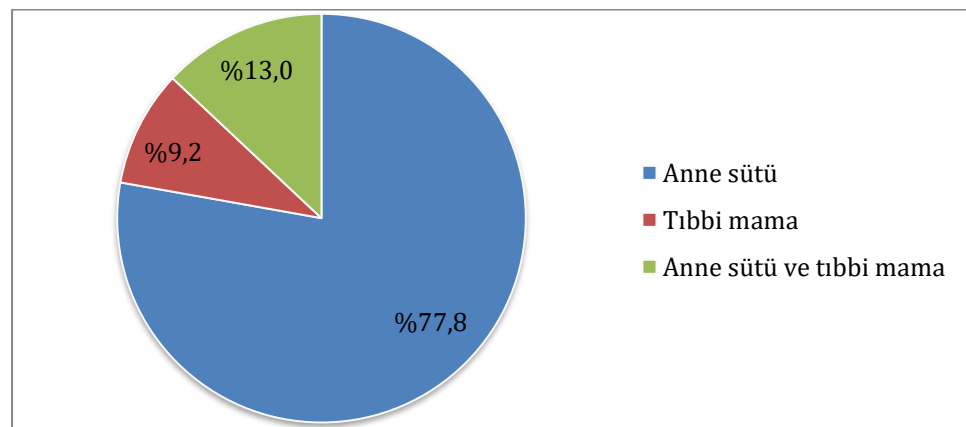
Nicel değişkenler "ortanca (min-maks)", nitel değişkenler ise "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur

MSUD: akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi.



Şekil 4.7. Organik asidemilerin ilk başvuru günlerinin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların ilk başvuru günü yaşamın ilk 24 saati ile 29 gün arasında değişmekteydi, ortanca değer 4 gündü (0-29) (Tablo 4.4). Yaşamın ilk 24 saatinde getirilen hastalar kardeşinde metabolik hastalık olması nedeniyle hastanemizde doğup bulgu vermeden yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalardı. Başvuru gününe kadar hastaların %77,8'i anne sütü, %9,2'si sadece tıbbi mama, geriye kalan %13,0'ü ise anne sütü ve tıbbi mama ile beslenmişti (Şekil 4.8). Bir hastaya sulandırılmış inek sütü verilmişti.



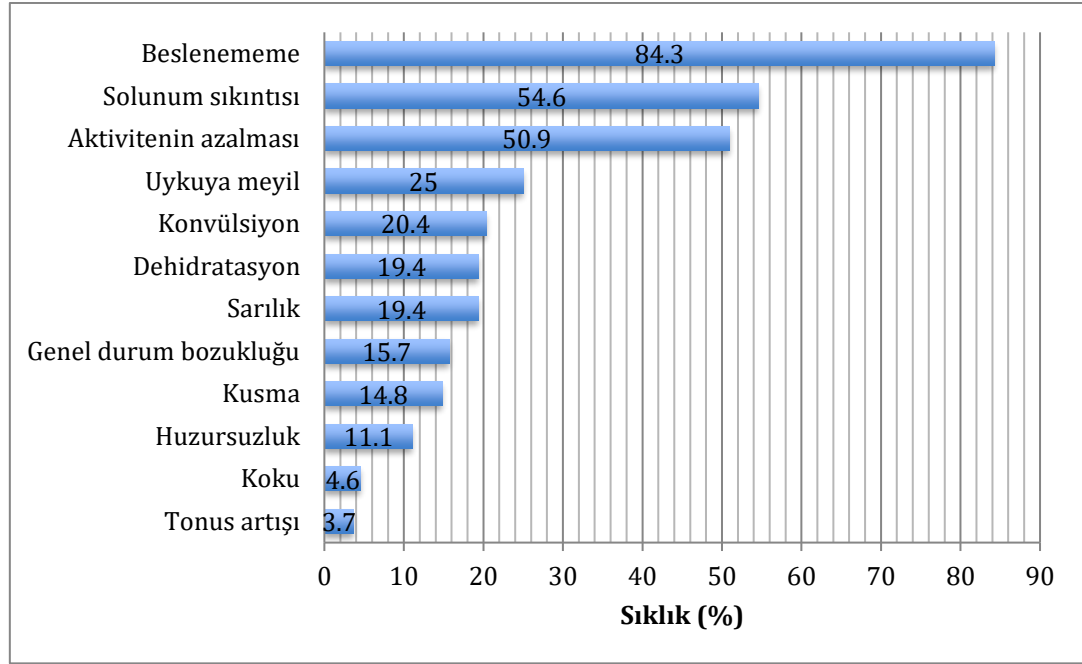
Şekil 4.8. Beslenme şekilleri

**Tablo 4.4.** Organik asidemi türüne göre hastaların başvuru günü, bulguları, periton diyalizi ve entübasyon yapılma durumu

	Toplam (n=108)		MSUD (n=37)		MMA (n=31)		PA (n=26)		İVA (n=6)		HMG-KoA liyaz eksikliği (n=3)		Sınıflandırılmayan organik asidemiler (n=3)		3-metilketonil KoA karboksilaz eksikliği (n=1)		β-ketotiyol az eksikliği (n=1)	
	Ort	Dağ	Ort	Dağ	Ort	Dağ	Ort	Dağ	Ort	Dağ	Ort	Dağ	Ort	Dağ				
<b>İlk başvuru zamani (gün)</b>	4	0-29	4	0-20	3	1-12	3,5	0-18	3	0-8	5	1-15	3	2-10	5	13		
<b>Başvuru bulgusu</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Beslenememe	91	84,3	30	81,1	30	96,8	22	84,6	3	50,0	1	33,3	3	100,0	1	100,0	1	100,0
Solunum sıkıntısı	59	54,6	12	32,4	21	67,7	19	73,1	2	33,3	2	66,7	3	100,0	-	-	-	-
Aktivitenin azalması	55	50,9	20	54,1	22	71,0	8	30,8	1	16,7	1	33,3	3	100,0	-	-	-	-
Uykuya meyil	27	25,0	8	21,6	10	32,3	6	23,1	2	33,3	1	33,3	-	-	-	-	-	-
Konvülsiyon	22	20,4	13	35,1	1	3,2	6	23,1	1	16,7	-	-	-	-	1	100,0	-	-
Dehidratasyon	21	19,4	-	-	11	35,5	6	23,1	-	-	-	-	3	100,0	-	-	-	1
Sarılık	21	19,4	4	10,8	8	25,8	5	19,2	1	16,7	-	-	2	66,7	-	-	-	1
Genel durum bozukluğu	17	15,7	4	10,8	7	22,6	5	19,2	-	-	-	-	1	33,3	-	-	-	-
Kusma	16	14,8	2	5,4	6	19,4	5	19,2	1	16,7	1	33,3	-	-	-	-	-	1
Huzursuzluk	12	11,1	11	29,7	-	-	-	-	1	16,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Koku	5	4,6	3	8,1	-	-	-	-	2	33,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Tonus artışı	4	3,7	3	8,1	-	-	-	-	1	16,7	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Periton Diyalizi</b>	45	41,7	19	51,4	15	48,4	11	42,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Entübasyon</b>	38	35,2	12	32,4	12	38,7	11	42,3	-	-	-	-	3	100,0	-	-	-	1

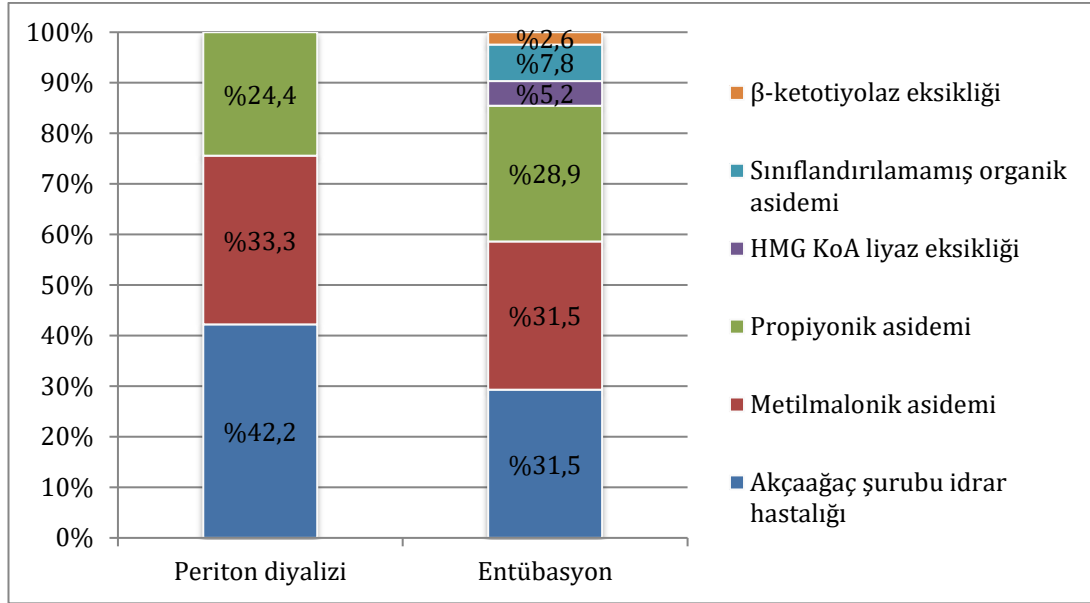
MSUD: akçağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi, Ort: ortanca, Dağ: Dağılım

Çalışmada incelenen 108 hastanın en sık beslenememe şikayeti ile getirildiği görüldü. Hastaların %84,3'ü bu bulgu ile getirildi. Onu %54,6 ile solunum sıkıntısı ve %50,9 ile aktivitenin azalması izledi. En az saptanan başvuru bulgusu %3,7 ile tonus artışıydı (Şekil 4.9, Tablo 4.4).



**Şekil 4.9.** Hastaların ilk başvuru bulguları

Çalışmaya alınan hastaların %35,2'si entübe olarak takip edildi. Hastaların %41,7'sine periton diyalizi yapıldı (Tablo 4.4). Periton diyalizi en sık dirençli asidoz ve hiperamonemi nedeniyle açılmıştı.



**Şekil 4.10.** Organik asidemi türlerine göre periton diyalizi ve entübasyon yapılan hastaların dağılımı

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA ve PA tanılı hastaların bazı prenatal, natal ve postnatal dönem özellikleri karşılaştırıldı. İzovalerik asidemi, HMG-KoA liyaz eksikliği, sınıflandırılmamış organik asidemi, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği ve β-ketotiyolaz eksikliği ile takip edilen hasta sayısının az olması nedeniyle bu hasta grupları karşılaştırmaya alınmadı. Karşılaştırma sonuçları Tablo 4.5'te sunuldu.



**Tablo 4.5.** Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA ve PA ile takip edilen hastaların bazı prenatal, natal ve postnatal özelliklerin karşılaştırılması

	MSUD (n=37)		MMA (n=31)		PA (n=26)		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Gestasyon yaşı (yıl)</b>							
<37 hafta	3	8,1	1	3,2	1	3,8	0,621*
≥37 hafta	34	91,9	30	96,8	25	96,2	
<b>Anne yaşı (yıl)</b>							
≤35 yaş	36	97,3	28	90,3	24	92,	0,478*
>35 yaş	1	2,7	3	9,7	2	7,7	
<b>Abortus</b>	5	13,5	8	25,8	4	15,4	0,387*
<b>Kaybedilen kardeş öyküsü</b>	10	27,0	24	77,4	14	53,8	<0,001*
<b>Annede kronik hastalık varlığı</b>	3	8,1	2	6,5	1	3,8	0,793*
<b>Annede gestasyonel hastalık varlığı</b>	6	16,2	1	3,2	3	11,5	0,220*
	<b>Ort</b>	<b>Dağılım</b>	<b>Ort</b>	<b>Dağılım</b>	<b>Ort</b>	<b>Dağılım</b>	
<b>Doğum ağırlığı (gr) (n=107)</b>	3200	2320-4010	2860	2330-3800	3430	2500-3900	<0,001*
<b>Baş çevresi (cm), (n=104)</b>	35,5	30,0-38,5	35	34,0-36,6	35,5	33,5-39,5	0,121**
<b>İlk başvuru (gün)</b>	4	0-29	3	(1-12) <sup>a</sup>	3,5	0-18	<b>0,037**</b>

\*Ki-kare testi, \*\*Kruskal Wallis testi, <sup>a</sup> Post-hoc ikili karşılaştırmada MSUD ve MMA hastaları arasında anlamlı fark saptandı.

MSUD: akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA ve PA tanılı hastaların prematüre doğum oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,621). Gruplar arasında ileri anne yaşı ve abortus oranları için anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,478; p=0,387) (Tablo 4.5). Metilmalonik asidemili hastalarda kardeş ölümü öyküsü diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazla görüldü (p<0,001). Araştırmaya dahil edilen 108 hastanın 97'sinin (%89,8) anne-babası arasında akrabalık mevcuttu. Türkiye'de bu oranın %24 olduğu göz önüne alındığında; araştırmaya dahil edilen hastaların anne-babası arasındaki akrabalık oranı Türkiye genelinden anlamlı olarak yüksekti (p=0,001). Metilmalonik asidemili hastaların doğum ağırlığı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü (p<0,001). Organik asidemi türleri arasında baş çevresi için anlamlı bir fark yoktu (p=0,121) (Tablo 4.5).

Organik asidemi grupları ilk başvuru günü için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı; MMA'lı hastalar MSUD'li hastalara göre anlamlı olarak daha erken başvurmuştu (p=0,037) (Tablo 4.5).

#### 4.4. Laboratuvar İncelemeleri

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA ve PA tanılı hastaların ilk başvuruındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. İzovalerik asidemi, HMG-KoA liyaz eksikliği, sınıflandırılmamış organik asidemi, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği ve  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği tanıları ile takip edilen hasta sayısının az olması nedeniyle bu hasta grupları karşılaştırmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan 108 hastanın %60,2'sinde ilk başvuruda anemi saptandı. MSUD'li hastaların 22'si (%59,5), MMA'lı hastaların 15'i (%67,7), PA'lı hastaların 15'i (%57,7) ilk gelişinde anemikti.  $\beta$  ketotiyolaz eksikliği ile getirilen hastada da ilk başvuruda anemi saptanmıştı. Hastaların %13,9'unun trombosit değeri 100.000/mm<sup>3</sup>'ün altındaydı. Ağır-orta dereceli trombositopeni MSUD'li hastaların 2'si (%5,4), MMA'lı hastaların 6'sı (%19,4), PA'lılarında 6'sında (%23,1) saptanmıştı. Beyaz küre sayısı çoğunlukla normaldi (Tablo 4.6, Tablo 4.7).

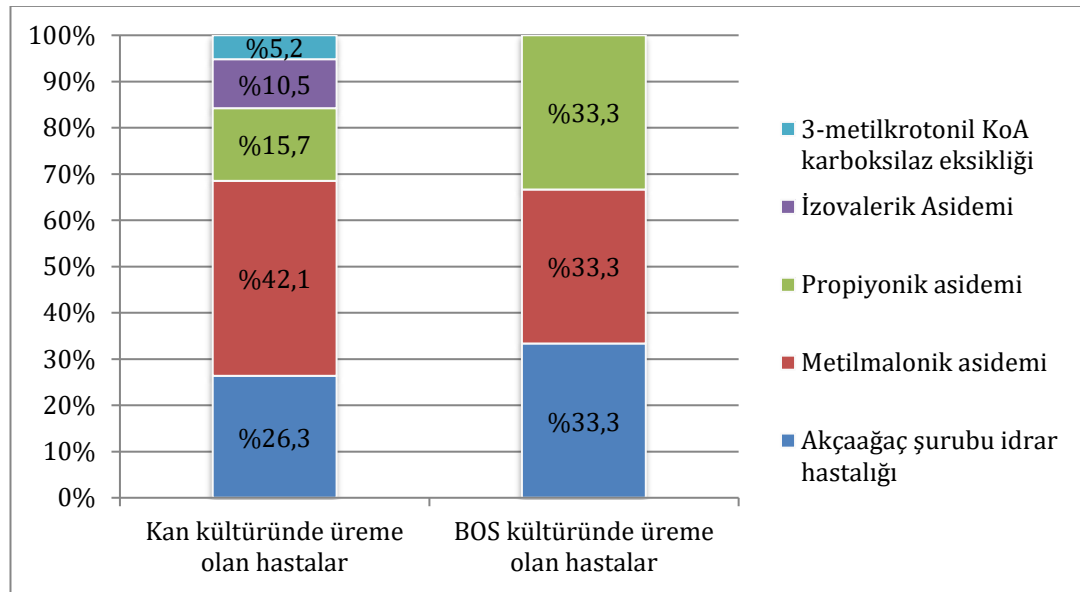
Vakaların %36,1'inde ilk başvuruda kan gazında asidoz görülürken, %6,5'inde alkaloz saptandı, %42,6'sında asit baz dengesi normaldi. İlk başvuru gününde hastaların %72,2'sinde hipokarbi, %6,5'inde ise hiperkarbi saptandı (Tablo 4.6, Tablo 4.7). Metilmalonik asidemili hastaların ilk başvuruındaki kan gazında diğer hasta gruplarına göre daha yüksek oranda asidoz ve hipokarbi vardı (p=0,003). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takip edilen vakaların ilk başvurusunda diğer gruplardan farklı olarak asit baz bozukluğu gözlenmedi (p=0,003).

Amonyak düzeyi ölçülen 61 hastadan %76,4'ünde hiperamonemi mevcuttu. Genellikle orta dereceli amonyak yüksekliği saptansa da özellikle MMA'lı hasta grubunda 2272  $\mu$ g/dl gibi yüksek değerler de vardı. Amonyak için ortanca değer 251  $\mu$ g/dl'ydı (0-2272). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takipli hastalarda amonyak değeri diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü, MMA'lı hastalarda ise anlamlı olarak yüksekti (p=0,001). Hastaların 20'sinde (%32,8) ciddi hiperamonemi görüldü. Organik asidemi türlerine göre bakıldığında ise; MMA'lı 11 (%44,0), PA'lı 9 (%40,9) hastada ciddi hiperamonemi vardı. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanılı hastaların hiçbirinde ciddi amonyak yüksekliği yoktu (Tablo 4.7). Organik asidemi türleri arasında ciddi hiperamonemi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,067) (Tablo 4.7).

Hastaların hemoglobin, trombosit, kan şekeri ve potasyum değerleri

incelendiğinde organik asidemi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.6). Kan şekeri değerine ulaşılabilen 92 hastadan %26,1’inde hipoglisemi mevcuttu. Hastaların %66,0’sında sodyum değeri normal aralıklarda iken %20,2’sinde hiponatremi, %13,8’inde hipernatremi kaydedildi. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takip edilen hastalarda hiponatremi diğer gruplardan anlamlı olarak daha sıklıkla ( $p=0,016$ ) (Tablo 4.6).

İlk başvurudaki karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin bir bozulma saptanmadı. Böbrek fonksiyon testlerinde de hastaların büyük çoğunluğunda bozukluk görülmedi. Metilmalonik asidemili 4 hasta, PA’lı 3 hasta, İVA ve MSUD’li ikişer hastanın ilk başvuruda kreatin değerlerinde ciddi yükseklik saptandı. 108 hastadan kan kültürü alınan 75 hastanın 19’unda (%25,3) üreme vardı. Beyin omurilik sıvısı kültürü alınan 39 hastanın üçünde üreme oldu. Bu hastalar MSUD, MMA ve PA tanıları ile takip ediliyordu (Şekil 4.11).



**Şekil 4.11.** Organik asidemi türülerine göre ilk başvuruda alınan kan kültürü ve BOS kültüründe üremesi olan hastaların dağılımı BOS: beyin omurilik sıvısı

**Tablo 4.6.** Organik asidemi türlerine göre ilk başvurudaki laboratuvar bulgularının dağılımı

	Toplam (n=108)		MSUD (n=37)		MMA (n=31)		PA (n=26)		İVA (n=6)		HMG-KoA liyaz eksikliği (n=3)		Sınıflandırılmayan organik asidemiler (n=3)		3- metilkrotonil KoA karboksilaz eksikliği (n=1)	β- ketotiyolaz eksikliği (n=1)
	Or t.	Dağılım	Ort.	Dağılım	Ort.	Dağılım	Ort.	Dağılım	Ort.	Dağılım	Ort.	Dağılım	Ort.	Dağılım		
Hemoglobin (gr/dl)	12,8	6,8-19,6	13	9,0-16,1	12,2	7,1-19,5	12,1	7,9-19,6	13,4	10,6-15,8	13,5	12,8-15,9	14,3	6,9-16,5	10,8	6,8
Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	8,2	1,4-26,2	10,1	5,6-24,0	8	1,4-14,4	7,4	1,5-26,2	5,8	1,7-16,6	10,3	(1,9-14,9)	2,2	1,6-24,0	4,5	8,4
Trombosit (x10 <sup>3</sup> ) (/mm <sup>3</sup> )	253,5	12-996	374	34-996	230	12-546	181,5	41-447	273	106-724	374	234-483	360	35-367	286	290
pH	7,29	6,90-7,49	7,37	7,05-7,49	7,20	6,90-7,43	7,13	6,90-7,48	7,38	7,11-7,43	7,41	7,36-7,44	6,99	6,92-7,39	7,48	7,25
pCO <sub>2</sub> * (mmHg)	28	7-124	35	13-124	20	7-36	25,5	9-45	34,5	25-45	30	19-31	22	20-23	23,9	16
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	15	3,0-322,2	21,2	9,0-322,2	7,8	3,0-19,7	9,4	3,3-27,0	20	5-23	20	15-22,4	4,5	3-13,6	21,3	7,8
Kan şekeri (mg/dl) (n=106)	65,5	4-720	62,5	24-161	61	20-300	73,5	158-720	65	55-155	30	4-65	75	45-128	67	300
İdrar ketonu (n=106)	1	0-150	1	0-4	1	0-150	1	0-4	0,5	0-5	0		1	0-1	0	0
Laktat (n=105)	2,3	0,7-33	2,2	0,7-33	2,8	1,1-15	3,4	1,2-27,0	1,8	1,0-2,5	1,2	1,1-1,9	3,1	1,6-3,5	3,3	24
Amonyak (µg/dl) (n=61)	251	0-2272	110	0-307	273	11-2272	285,5	60-1308	237		231		112	100-210	-	251
Kan üre azotu (mg/dl) (n=60)	21	0-82	5,8	1,7-23	28	8,9-82,0	22	2-50	15,7	5,5-76,0	22		24		24	-
Kreatinin (mg/dl) (n=60)	0,48	0-1,76	0,4	0,14-0,86	0,6	0,19-1,49	0,5	0,11-1,76	0,5	0,3-0,9	0,45		0,4		0,35	-
Sodyum (mEq/L)	139	129-156	139	129-146	137	132-154	140,5	134-156	141,5	138-150	140	137-144	134	129-145	149	147
Potasyum (mEq/L)	4,74	2,6-7,7	4,66	3,1-7,7	4,8	2,8-7,7	4,9	2,6-7,5	4,5	3,4-6,3	4,4	4,3-5,5	3,9	3,8-4,5	3,2	5,6
Klor (mEq/L)	104	90-124	104	90-113	104	91-124	104	97-118	109,5	102-115	110	109-111	110	90-110	120	110
Anyon açığı	5	1-16	11,9	-12,5-27	26,4	13,3-57,4	24,2	7-41,5	13,0	8-29	11	4,6-18	30,4	14,5-32,0	7,7	29,2
ALT** (U/L) (n=57)	31	9-337	33	9-94	25,5	11-337	33	16-99	17	16-25	22		67		78	100
AST*** (U/L) (n=57)	45	16-360	40	16-87	45	19-360	49	31-77	35	34-68	54		88		43	120
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					n	
Kan kültüründe üreme (n=75)	19	25,3	5	17,9	8	38,1	3	17,6	2	50,0	-	-	0		1	-
BOS kültüründe üreme (n=39)	3	7,7	1	9,1	1	8,3	1	11,1	-	-	-	-	0		-	-

\*pCO<sub>2</sub>: parsiyel karbondioksit basıncı, \*\*ALT: alanin aminotransferaz, \*\*\*AST: aspartat aminotransferaz. Ort: ortanca.

MSUD: akçağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi.

**Tablo 4.7.** Organik asidemi türüne göre başvuru laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Toplam (n=94)		MSUD (n=37)		MMA (n=31)		PA (n=26)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Hemoglobin (gr/dl)</b>									
<13,5	58	61,7	22	59,5	21	67,7	15	57,7	0,693
≥13,5	36	38,3	15	40,5	10	32,3	11	42,3	
<b>Trombosit (x10<sup>3</sup>) (/mm<sup>3</sup>)</b>									
<100.000	14	14,9	2	5,4	6	19,4	6	23,1	0,106
≥100.000	80	85,1	35	94,6	25	80,6	20	76,9	
<b>pH</b>									
<7,35	64	68,1	17	45,9	28	90,3	19	73,1	<b>0,003</b>
7,35-7,45	24	25,5	16	43,2	3	(9,7)	5	19,2	
>7,45	6	6,4	4	10,8	0		2	7,7	
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>									
<35	67	71,3	15	40,5	30	96,8	22	84,6	<b>&lt;0,001</b>
35-45	20	21,3	15	40,5	1	3,2	4	15,4	
>45	7	7,4	7	18,9	0		0		
<b>Kan şekeri (mg/dl) (n=92)</b>									
<47	24	26,1	9	25,0	10	33,3	5	19,2	0,479
≥47	68	73,9	27	75,0	20	66,7	21	80,8	
<b>Amonyak (µg/dl) (n=55)</b>									
<120	13	23,6	6	75,0	2	8,0	5	22,7	<b>0,001</b>
≥120	42	76,4	2	25,0	23	92,0	17	77,3	
> 400	18	32,7	-	-	11	44	9	40,9	0,067
<b>Hiperglisemi (mg/dl) (n=92)</b>									
<180	87	94,5	36	100	27	90	24	92,3	0,170
>180	5	5,5	0		3	10	2	7,7	
<b>Sodyum (mEq/L)</b>									
<135	19	(20,2)	9	(24,3)	7	22,6	3	(11,5)	<b>0,016</b>
135-145	62	(66,0)	27	(73,0)	15	48,4	20	(76,9)	
>145	13	(13,8)	1	(2,7)	9	29,0	3	(11,5)	
<b>Kan</b>									
<b>kültüründe</b>	16	24,2	5	17,9	8	38,1	3	17,6	0,200
<b>üreme (n=66)</b>									

MSUD: akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, PCO<sub>2</sub>: parsiyel karbondioksit basıncı

**Tablo 4.8.** Propiyonik asidemi ve İVA'lı hastaların propiyonil karnitin, izovaleril karnitin düzeyi

	PA (n=26)		İVA (n=6)	
	Ortanca	Dağılım	Ortanca	Dağılım
Propiyonil karnitin (µmol/L) (n=29)	11,6	4-147		
İzovaleril karnitin (µmol/L) (n=6)	-		9,34	5,52-17,44

PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi

Propiyonik asidemili hastaların tanı sırasındaki propiyonil karnitin düzeyi 11,6 µmol/L'ydi (4-147). İzovalerik asidemili hastaların izovaleril karnitin düzeyi ise 9,34 µmol/L'ydi (5,52-17,44) (Tablo 4.8). Metilmalonik asidemili hastaların idrar organik asit analizinde metilmalonik asit atılımı normalin 35 (4-10) katıydı.

**Tablo 4.9.** Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı alan hastaların plazma valin, lösin ve izölösün düzeyi

	MSUD (n=37)	
	Ortanca	Dağılım
Valin (µmol/L)	289	46-1645
Lösün (µmol/L)	2013	141-4507
İzolösün (µmol/L)	311	18,5-2665

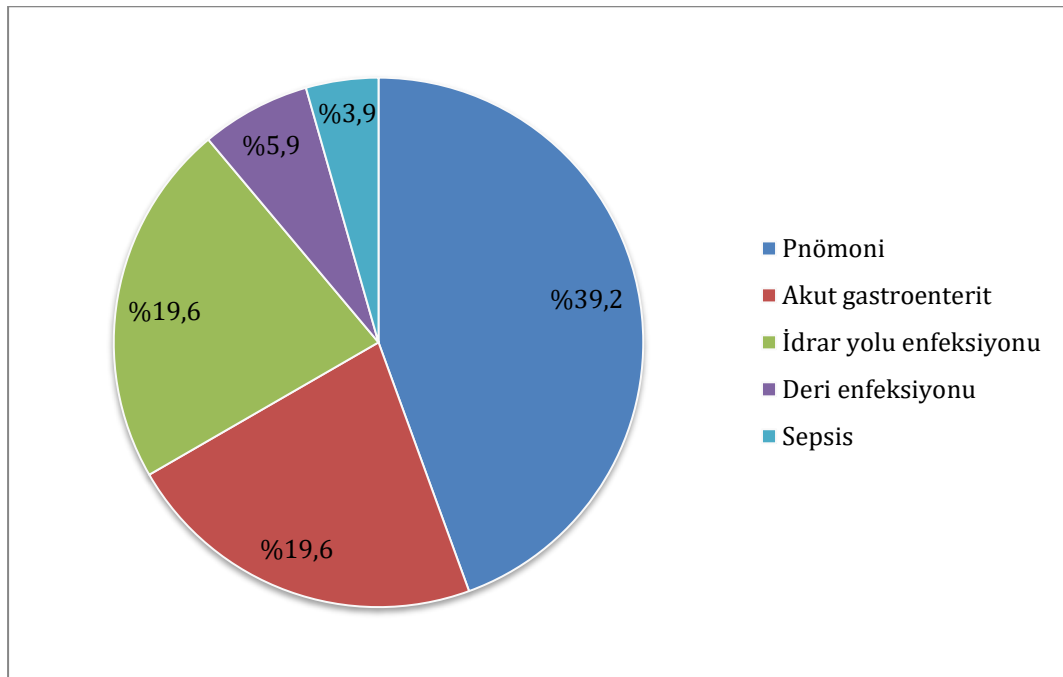
MSUD: akçaağaç şurubu idrar hastalığı

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı olan hastaların tanıdaki lösün düzeyi için ortanca değer 2013 µmol/L'ydi (141-4507). İzölösün 311 µmol/L (18,5-2665), valin ise 289 µmol/L'ydi (46-1645) (Tablo 4.9).

#### 4.5. Prognozu Belirleyen Özellikler

Çalışmaya alınan 108 hastadan 101'inin takip bilgilerine ulaşılabildi. Buna göre ortanca izlem süresi 5 yıldır (1-16). Hastaların %89,8'inin daha sonraki takibinde yeniden metabolik dekompanzasyon ile hastaneye başvurduğu görüldü, ortanca değer 2'ydi (1-18). %47,2'si ise enfeksiyon nedeniyle yatırılmıştı. Enfeksiyon nedeniyle yatış sayısı için ortanca değer 2'ydi (1-10) (Tablo 4.10). Hastaların yatırılmasına neden olan enfeksiyonlar; %39,2 pnömoni, %31,4 akut gastroenterit, %19,6 idrar yolu enfeksiyonu, %5,9 deri enfeksiyonu ve son olarak %3,9 ile sepsis olarak sıralandı

(Şekil 4.12).



**Şekil 4.12.** Yatış gerektiren enfeksiyon hastalıklarının dağılımı

Endikasyon görülerek EEG çekilen 34 hastanın %64,7'sinde anormal bulgu vardı. Kraniyal görüntüleme yapılan 41 hastanın %63,4'ünde patolojik bulgu vardı. Denver II gelişimsel tarama testi ile değerlendirilen 33 hastanın %93,9'unda global gelişme geriliği saptandı (Tablo 4.10).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA ve PA tanılı hastaların ilk başvurusundaki bazı laboratuvar değerleri ile hastaların prognozunu belirleyen özelliklerden Denver II gelişimsel tarama testinde global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgularının varlığı, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının ilişkisi değerlendirildi. İzovalerik asidemi, HMG-KoA liyaz eksikliği, sınıflandırılmamış organik asidemi, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği ve  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği tanıları ile takip edilen hasta sayısının az olması nedeniyle bu hasta grupları karşılaştırmaya alınmadı.

**Tablo 4.10.** Organik asidemi türüne göre prognozu belirleyen özelliklerin dağılımı

	<b>Toplam (n=108)</b>	<b>MSUD (n=37)</b>	<b>MMA (n=31)</b>	<b>PA (n=26)</b>	<b>İVA (n=6)</b>	<b>HMG-KoA liyaz eksikliği (n=3)</b>	<b>Sınıflandırılmamış organik asidemiler (n=3)</b>	<b>3- metil krotonil- KoA karboksilaz eksikliği (n=1)</b>	<b>β- ketotiyolaz eksikliği (n=1)</b>
<b>İzlem süresi (yıl) (n=98)</b>	5 (1-16)	7 (1-16)	4 (1-16)	3,5 (1-13)	7 (1-11)	6 (2-10)	1	5	1
<b>Yatış sayısı (n=101)</b>	2 (0-25)	2 (1-9)	2 (1-9)	2 (0-25)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-1)	1	1
<b>Metabolik dekompanzasyon varlığı</b>	97 (89,8)	34 (91,9)	28 (90,3)	24 (92,3)	5 (83,3)	3	1	1	1
<b>Metabolik dekompanzasyon sayısı (n=97)</b>	2 (1-18)	1 (1-4)	1,5 (1-9)	2 (1-18)	1 (1-2)	1 (1-2)	1	1	1
<b>Yatış gerektiren enfeksiyon varlığı</b>	51 (47,2)	17 (45,9)	14 (45,2)	15 (57,7)	3 (50,0)	2	0	0	0
<b>Yatış gerektiren enfeksiyon sayısı (n=51)</b>	2 (1-10)	2 (1-7)	3 (1-6)	1 (1-10)	2 (1-3)	1 (1-1)	-	-	-
<b>Enfeksiyon türü (n=51)</b>									
İdrar yolu enfeksiyonu	10 (19,6)	4 (23,5)	4 (28,6)	2 (13,3)	0	0	-	-	-
Pnömoni	20 (39,2)	6 (35,3)	6 (42,9)	5 (33,3)	2 (66,7)	1	-	-	-
Akut gastroenterit	16 (31,4)	5 (29,4)	4 (28,6)	5 (33,3)	1 (33,3)	1	-	-	-
Deri enfeksiyonu	3 (5,9)	2 (11,8)	0	1 (6,7)	0	0	-	-	-
Sepsis	2 (3,9)	0	0	2 (13,3)	0	0	-	-	-
<b>Mutasyon analizi</b>	30 (27,8)	8 (24,3)	13 (41,9)	4 (15,4)	3 (50,0)	2			
<b>Global gelişme geriliği varlığı (n=33)</b>	31 (93,9)	19 (100)	3 (100)	6 (100)	1 (33,3)	1	1	1	
<b>Anormal EEG bulgusu (n=34)</b>	22 (64,7)	12 (66,7)	4 (57,1)	4 (66,7)	2 (100)	0	-	-	-
<b>Anormal kraniyal görüntüleme bulgusu (n=41)</b>	26 (63,4)	10 (66,7)	6 (60,0)	7 (87,5)	1 (25,0)	0	1	1	-
<b>Eksitus</b>	36 (33,3)	3 (8,1)	16 (51,6)	12 (46,2)	0	1	3	0	1

Nicel değişkenler "ortanca (min-maks)", nitel değişkenler ise "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur

MSUD: akçağağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi, EEG: elektroensefalografi



Tüm hasta gruplarına bakıldığında hastaların ilk başvuru günü ile anormal EEG ya da kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının ilk başvuru günü ile ilişkisi

		İlk Başvuru Günü		p*
		Ortanca	Dağılım	
Global gelişme geriliği	Yok (n=2)	6,5	5-8	-
	Var (n=31)	4	0-2	
EEG'de anormal bulgu	Yok (n=12)	5	1-15	0,606
	Var (n=22)	4	0-29	
Anormal kraniyal görüntüleme bulgusu	Yok (n=15)	3	0-11	0,989
	Var (n=26)	3	1-29	
İkincil kronik hastalık varlığı	Yok (n=66)	4	0-29	0,640
	Var (n=42)	3	1-15	
Eksitus	Yok (n=72)	4	0-29	0,906
	Var (n=36)	3	1-18	

\*Kruskal Wallis Testi

EEG: elektroensefalografi

Tüm organik asidemili hastalara bakıldığında hipoglisemi ve global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=1,000$ ;  $p=0,259$ ,  $p=0,705$ ;  $p=0,891$ ,  $p=0,323$ ) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının hipoglisemi ile ilişkisi

	Hipoglisemi				p
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Global gelişme geriliği	9	100	22	91,7	1,000
Anormal EEG bulgusu	8	80,0	13	56,5	0,259
Anormal kraniyal görüntüleme bulgusu	5	55,6	20	64,5	0,705
İkincil kronik hastalık varlığı	11	40,7	31	39,2	0,891
Eksitus	11	40,7	24	30,4	0,323

EEG: elektroensefalografi

İlk başvuruda kan gazında asidoz olması ile global gelişme geriliği ve anormal kraniyal görüntüleme bulguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=1,000$ ;

p=0,923). Asidozu olan organik asidemili hastaların daha sonraki takiplerinde istatistiksel anlamlı olarak anormal EEG bulgusu daha sıktı, ikincil kronik hastalık ve eksitus oranları daha yüksekti (p=0,005; p=0,193; p<0,001) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının asidoz ile ilişkisi

	Asidoz (pH<7,35)				p*
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
<b>Global gelişme geriliği</b>	17	94,4	14	93,3	1,000
<b>Anormal EEG bulgusu</b>	5	35,7	17	85,0	<b>0,005</b>
<b>Anormal kraniyal görüntüleme bulgusu</b>	10	62,5	16	64,0	0,923
<b>İkincil kronik hastalık varlığı</b>	12	30,8	30	43,5	<b>0,193</b>
<b>Eksitus</b>	4	10,3	32	46,4	<b>&lt;0,001</b>
*Ki-Kare Testi					

EEG: elektroensefalografi

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takip edilen hastalarda global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları ile ilk başvuruda görülen hiponatremi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takip edilen hastalarda global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının ilk başvurudaki hiponatremi ile ilişkisi

Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı	Hiponatremi				p*
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
<b>Global gelişme geriliği</b>	-	-	-	-	-
<b>Anormal EEG bulgusu</b>	8	61,5	4	80,0	0,615
<b>Anormal kraniyal görüntüleme bulgusu</b>	7	70,0	3	60,0	1,000
<b>İkincil kronik hastalık varlığı</b>	34	39,1	8	38,1	0,934
<b>Eksitus</b>	1	3,6	2	22,2	0,141
*Ki-Kare Testi					

EEG: elektroensefalografi

Tüm organik asidemili hastalara bakıldığında ciddi hiperamonemi ve anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulguları, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=1,000; p=0,621; p=0,123). Organik asidemi türlerine göre bakıldığında MMA'lı hastalarda ciddi hiperamoneminin eksitus

ile ilişkili olduğu görüldü ( $p=0,047$ ) (Tablo 4.15). Ciddi hiperamonemisi olan PA'lı hastalarda ikincil kronik hastalık gelişimi anlamlı olarak daha azdı ( $p=0,187$ )

**Tablo 4.15.** Organik asidemili hastalar ve MMA ve PA tanılı hastalarda ciddi hiperamoneminin global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus ilişkisi

	Toplam				<i>p</i>	MMA				<i>p</i>	PA				<i>p</i>
	Ciddi hiperamonemi					Ciddi hiperamonemi					Ciddi hiperamonemi				
	Yok		Var			Yok		Var			Yok		Var		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Global gelişme geriliği (n=11)	9	81	2	18,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Anormal EEG bulgusu (n=19)	11	64,7	1	50,0	1,000	2	40,0	1	100	1,000	4	80,0	0	0,333	
Anormal kraniyal görüntüleme bulgusu (n=23)	11	64,7	5	83,3	0,621	3	42,9	2	100	0,444	4	100	3	75,0	1,000
İkincil kronik hastalık varlığı (n=61)	20	48,8	8	40,0	0,518	6	42,9	4	36,4	1,000	10	76,9	4	44,4	0,187
Eksitus (n=61)	16	39,0	12	60,0	0,123	4	28,6	8	72,7	0,047	8	61,5	4	44,4	0,666

Değişkenler ise "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur

MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, EEG: elektroensefalografi

Propiyonik asidemili hastaların tanıdaki propiyonil karnitin düzeyleri ile daha sonra görülen ikincil kronik hastalıklar ve eksitus oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,974$ ,  $p=0,837$ ) (Tablo 4.16)

**Tablo 4.16.** Propiyonik asidemili hastaların ilk başvurudaki propiyonil karnitin düzeylerinin global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları ile ilişkisi

Propiyonik asidemi		Propiyonil karnitin (µmol/L)		p*
		Ortanca	Dağılım	
Global gelişme geriliği	Yok (n=0)	-		-
	Var (n=6)	7,4	5,1-14,0	
Anormal EEG bulgusu	Yok (n=2)	14	11-17	-
	Var (n=4)	8,5	7-147	
Anormal kraniyal görüntüleme bulgusu	Yok (n=1)	51		-
	Var (n=7)	11	7,7-147,0	
İkincil kronik hastalık varlığı	Yok (n=7)	12,2	5-20	0,837
	Var (n=15)	11	4-147	
Eksitus	Yok (n=12)	11,6	4-147	0,974
	Var (n=10)	11,4	4,1-21,0	

\*Kruskal Wallis Testi

EEG: elektroensefalografi

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takip edilen hastaların tanıdaki lösin düzeyleri ile anormal EEG ya da kraniyal görüntüleme bulgusu ve sonraki takipte görülen ikincil kronik hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.17)

**Tablo 4.17.** Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı alan hastaların ilk başvurudaki lösin değerlerinin global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık ve eksitus oranları ile ilişkisi

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı		Lösin		p*
		Ortanca	Dağılım	
Global gelişme geriliği	Yok (n=0)	-		-
	Var (n=19)	1100,3	141-4507	
Anormal EEG bulgusu	Yok (n=6)	1898,5	458-2440	0,437
	Var (n=12)	2056,5	1049-4507	
Anormal kraniyal görüntüleme bulgusu	Yok (n=5)	2083	(1335-2987)	0,859
	Var (n=10)	2014	(458-4507)	
İkincil kronik hastalık varlığı	Yok (n=28)	1953,5	141-4507	0,931
	Var (n=9)	2013	1077-3590	
Eksitus	Yok (n=34)	1879,5	141-4507	-
	Var (n=3)	2528	2083-2987	

EEG: elektroensefalografi

**Tablo 4.18.** Organik asidemi türlerine göre mutasyon analizinin dağılımı

<b>MSUD (n=8)</b>	<b>PA (n=4)</b>
C205C>T C784C>A heterozigot	C1311-1312 insA pVal3438serts
C509G>A Arg 170His	PCCB c337c>T(p.Arg113stop)
C533;538 delGCTATG	C1311-1312 insA pVal3438serts
c757G>A, pAla253Thr	PCCB c337c>T(p.Arg113stop)
C757G>Ap253 Thr homozigot	
C773 774 TGC>TAA	
C940 2A>G homozigot	
R183V(c.547C>T)	
<b>MMA (n=13)</b>	<b>İVA (n=3)</b>
C1361G>A	C1222G>A; _PGlu379Lys
c1843C>A p.615T	C158 G>C p.Arg53
C1874A>T PD625V	NC1222G>A
C2020C>T pLeu674Phe	
c360 36inst pLys121fsx1	<b>HMG-KoA liyaz eksikliği (n=2)</b>
C420 421delGp LeuFsx39	C31C>T(p.Arg11x)
c454C>T; pArg152stop	HMGCL C31C>T (p.Arg11x)
C516G>T	
C577 G>A pE193K	
C420 421delGp LeuFsx39	
c454C>T; pArg152stop	
C577G>A P193K CblB	
C982C>T p.L328F	

MSUD: akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi.

Hastaların 30'unun (%27,8) mutasyon analizi vardı (Tablo 4.18). Araştırmada incelenen 108 hastanın %38,9'unun eşlik eden bir hastalığı vardı. Vakaların %10,1'i anemi, %20'si nöbet ve %7,4'ü böbrek hastalığı ile takip ediliyordu. En az görülen hastalıklar aritmi ve astımdı. Birer hasta bu tanılar ile takip ediliyordu (Tablo 4.19). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA ve MSUD'li hastalar karşılaştırıldığında MSUD'li hastalarda komorbid hastalıkların sıklığının daha az olduğu görüldü (p=0,01).

**Tablo 4.19.** Organik asidemilerin izlemi boyunca görülen ikincil kronik hastalıklar

	Toplam (n=108)		MSUD (n=37)		MMA (n=31)		PA (n=26)		İVA (n=6)	HMG-KoA liyaz eksikliği (n=3)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n
<b>Hastalık Varlığı</b>	42	38,9	9	24,9	15	48,4	16	61,5	1	1
<b>Hastalıklar (n=42)</b>										
Anemi	11	10,1	4	10,8	4	12,9	3	11,5	-	-
Nöbet	22	20,3	12	32,4	4	12,9	4	15,3	2	-
Böbrek hastalığı	8	7,4	-	-	5	16,1	2	7,6	-	1
Şok	6	5,5	-	-	2	6,4	2	7,6	-	1
Deri döküntüleri	5	5,0	1	2,7	-	-	4	15,3	-	-
Kardiyomyopati	4	3,7	1	2,7	1	3,2	2	7,6	-	-
Malnütrisyon	4	3,7	1	2,7	1	3,2	2	7,6	-	-
Hemofagositik sendrom	3	2,7	-	-	2	6,4	1	3,8	-	-
Kronik hepatit B taşıyıcılığı	2	1,8	-	-	2	6,4	-	-	-	-
Nötropeni	2	1,8	-	-	-	-	2	7,6	-	-
Aritmi	1	0,9	-	-	-	-	1	3,8	-	-
Astım	1	0,9	1	2,7	-	-	-	-	-	-

MSUD: akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, İVA: izovalerik asidemi.

Sonuç olarak incelenen 108 hastanın %33,3'ü eksitus oldu (Tablo 4.10). Tanı yıllarına göre periton diyalizi, entübasyon ve eksitus oranları karşılaştırıldığında entübasyon ve ölüm oranları için yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,011$ ;  $p<0,001$ ). 1987-1996 yıllarında tanı alan hastalar diğer yıllarda tanı alan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda entübe edilmişti. 2007-2017 yılları arasında tanı alan hastaların ölüm oranları diğer yıllara göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.20). Periton diyalizi yapılma oranlarında tanı yılına göre anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20.** Tanı yılına göre periton diyalizi ve entübasyon yapılma, eksitus oranlarının karşılaştırılması

	1987-1996		1997-2006		2007-2017		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Periton diyalizi</b>	8	53,3	17	43,6	20	37,0	0,503
<b>Entübasyon</b>	10	66,7	9	23,1	19	35,2	<b>0,011</b>
<b>Eksitus</b>	13	86,7	19	48,7	4	7,4	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.6. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanılı 37 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 23'ü (%62,2) kız, 14'ü (%37,8) erkekti. Anne yaşı için ortanca değer 26 yıldır (17-36). Bu hastalardan sadece birinde ileri anne yaşı mevcuttu. Hastaların 35'inin (%94,6) anne babası arasında akrabalık vardı (Tablo 4.2). İki hastanın annesi ARA, birinin annesi ise hipertansiyon ile takip ediliyordu. Bu tanı ile takip edilen hastalardan üçünün annesi gebelikte idrar yolu enfeksiyonu, bir gestasyonel diabetes mellitus tanısı almıştı (Tablo 4.1).

Vakaların beşinin (%13,5) annesinin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü vardı. Ortanca değer 1'di (1-2). On (%27) hastanın kardeş ölüm öyküsü vardı, ortanca değer 1'di (1-2). Yedi (%18,9) MSUD'li hastanın ailesinde metabolik hastalık tanısı ile izlenen birey vardı, yedi (%18,9) hastanın kardeşleri de metabolik hastalık tanısı ile izleniyordu (Tablo 4.2).

Gebelik yaşı için ortanca değer 38 haftaydı (32-40). Bir hasta 32 haftalık bir hasta 36 haftalık doğmuştu. Doğum ağırlığı için ortanca değer 3200 gr'dı (2320-4010). Doğum haftasına göre küçük ya da büyük bebek yoktu. Beş (%14,3) hastada makrosefali mevcuttu. Prematüre doğan bebeklerin risk faktörü bulunmuyordu, antropometrik ölçümleri gebelik yaşına göre normal aralıklardaydı.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile izlenen hastaların ilk başvuru zamanı için ortanca değer 4 gündü (0-29). Dört hasta kardeşi bu tanı ile takip edildiği için doğumda yatırılarak metabolik olarak dekompanze olmadan takip edildi. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile izlenen hastalarda en sık karşılaşılan ilk başvuru bulgusu beslenememeydi (Tablo 4.4). 30 (%81,1) hasta bu şikayet ile getirildi. Diğer sık karşılaşılan yakınmalar ise sırasıyla aktivitenin azalması, konvülsiyon ve solunum sıkıntısıydı. Çemen kokusu sadece üç hastada kaydedilmişti. Tonus artışı ile getirilen hastaların üçü de MSUD tanısı almıştı.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı ile izlenen hastaların 19'una (%51,4) periton diyalizi açılmış, 12'si (%32,4) entübe edilerek izlenmişti (Tablo 4.4). Hastaların beşinin (%17,9) ilk başvurusunda alınan kan kültüründe üreme olmuştu. Bir (%9,1) hastanın da BOS kültüründe üreme saptanmıştı (Tablo 4.6).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanılı hastaların izlem süresi için ortanca değer 7 yıldır (1-16), yatış sayısı için ortanca değer 2'yd (1-9). Hastaların %91,9'unun sonraki

takibinde metabolik dekompanzasyon görüldü, bunun için ortanca değer 1'di (1-4). %45,9'u yatış gerektiren enfeksiyon nedeniyle takip edildi. Ortanca değer 2'ydi (1-7). Hastalar en sık pnömoni (%35,3) nedeniyle yatırılırken onu %29,4 ile akut gastroenterit, %23,5 ile idrar yolu enfeksiyonu ve %11,8 ile deri enfeksiyonu izliyordu (Tablo 4.10). Mutasyon analizi yapıp mutasyon saptanan hastaların %26'sı MSUD ile takip ediliyordu.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı ile takip edilen hastalardan endikasyon görülerek EEG çekilenlerin %66,7'sinde anormal bulgu mevcuttu. Kranial görüntüleme yapılan MSUD'li hastaların %66,7'sinde anormal bulgu saptandı. Denver II gelişimsel tarama testi yapılan 19 MSUD'li hastanın tamamında global gelişme geriliği vardı (Tablo 4.10). Bir hastaya tekrarlayan metabolik dekompanzasyon atağında ikinci kez periton diyalizi açıldı.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanılı 37 hastanın %24,9'unun eşlik eden hastalığı mevcuttu. Hastaların %10,8'inde anemi, %32,4'ünde nöbet, %2,7'sinde deri döküntüleri, kardiyomiyopati, malnütrisyon ve astım görüldü (Tablo 4.19). Sonuç olarak incelenen 37 hastanın %8,1'i kaybedildi.

#### 4.7. Metilmalonik asidemi

Metilmalonik asidemi tanılı 31 hasta yenidoğan döneminde tanı almıştı. 19'u (%61,3) kız, 12'si (%38,7) erkekti. Hastaların anne yaşı için ortanca değer 29 yılı (19-38). Bu hastaların üçünde ileri anne yaşı mevcuttu. 26'sının (%83,9) anne babası arasında akrabalık mevcuttu (Tablo 4.2). Bir hastanın annesi ARA, birinin annesi ise kronik hipertansiyon ile takip ediliyordu. Bu tanı ile takip edilen hastalardan birinin annesi gebelikte idrar yolu enfeksiyonu geçirmişti (Tablo 4.1).

Vakaların sekizinin (%25,8) annesinin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü vardı. Ortanca değer 1'di. 24 (%77,4) hastanın kardeş ölüm öyküsü vardı, ortanca değer 1'di (1-6). Üç (%9,7) MMA'lı hastanın ailesinde metabolik hastalık tanısı ile izlenen birey vardı, yedi (%18,9) hastanın ise kardeşleri de metabolik hastalık tanısı ile almıştı (Tablo 4.2).

Gebelik yaşı için ortanca değer 38 haftaydı (35-41). Doğum ağırlığı için ortanca değer 2860 gr'dı (2330-3800). Gestasyon yaşına göre küçük olan 4 hasta da MMA tanısı almıştı. Bir hasta 35 haftalık doğmuştu. Prematüre doğum için annede bir



risk faktörü bulunmuyordu, antropometrik ölçümleri gebelik yaşına göre normal aralıklardaydı.

Metilmalonik asidemili hastaların ilk başvuru zamanı için ortanca değer 3 gündü (1-12). En sık karşılaşılan ilk başvuru bulguları sırasıyla %96,8 oranında beslenememe, %67,7 solunum sıkıntısı ve %71,0 aktivitenin azalmasıydı. Metilmalonik asidemili hastaların 15'ine (%48,4) periton diyalizi açıldı, 12'si (%38,7) entübe edilerek takip edildi (Tablo 4.4). Hastaların sekizinin (%38,1) ilk başvurusunda alınan kan kültüründe üreme oldu. Bir (%8,3) hastanın da BOS kültüründe üreme saptandı (Tablo 4.6).

Metilmalonik asidemili hastaların ortanca izlem süresi 4 (1-16) yıldır. Hastaların yatış sayısı için ortanca değer 2'ydı (1-9). Hastaların %90,3'ünün daha sonraki takiplerinde metabolik dekompanzasyon gelişmişti, ortanca değer 1,5'di (1-9). Hastaların %45,2'sinde enfeksiyon görüldü, ortanca değer 3'tü (1-6). Enfeksiyon nedeniyle yatırılan hastaların %42,9'u pnömoni, %28,6'sı akut gastroenterit ve idrar yolu enfeksiyonuydu (Tablo 4.10). Mutasyon analizi yapılan hastaların %43'ü MMA'lıydı (Tablo 4.18).

Endikasyon görülerek EEG çekilen MMA'lı hastaların %57,1'inde anormal bulgu kaydedildi. Kranial görüntüleme yapılan MMA'lı hastaların %60,0'ünde patolojik bulgu saptandı. Denver II gelişimsel tarama testi yapılan 3 MMA'lı hastada da global gelişme geriliği vardı (Tablo 4.10).

Metilmalonik asidemili 31 hastanın %48,4'ünün takip edildiği ikincil kronik hastalığı mevcuttu. Bu hastaların %16,1'ünde kronik böbrek hastalığı, %12,9'unda anemi ve nöbet, %6,4'ünde şok, hemofagositik sendrom (HFS) ve kronik hepatit B virus taşıyıcılığı, %3,2'sinde kardiyomyopati ve malnütrisyon görüldü (Tablo 4.19). Metilmalonik asidemili bir hastanın üç kez akut metabolik dekompanzasyon nedeni ile çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldığı ve böbrek fonksiyonlarının da bozulmasıyla hastaya devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon yapıldığı görüldü. Aynı hastaya karaciğer yetmezliği nedeniyle yapılan karaciğer biyopsisinde sadece metabolik hastalığa ikincil bulgular saptandı, hasta karaciğer fonksiyon testleri normal aralıklarda olarak takip edilmektedir. Çalışmaya dahil edilen 31 MMA'lı hastanın %51,6'sı kaybedildi (Tablo 4.10).

#### 4.8. Propiyonik Asidemi

26 hasta yenidoğan döneminde PA tanısı almıştı. Hastaların 18'i (%69,3) kız, 8'i (%30,8) erkekti. Anne yaşı için ortanca değer 26 yıldır (19-45). Hastaların ikisinde ileri anne yaşı, 24'ünün (%92,3) anne-babası arasında akrabalık mevcuttu. Bir hastanın annesi ARA ile takip ediliyordu. Bu tanı ile takip edilen birer hastanın anneleri gebelikte idrar yolu enfeksiyonu, gestasyonel diabetes mellitus ve preeklampsi tanıları ile izlenmişti (Tablo 4.1).

Vakaların dördünün (%15,4) annesinin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü vardı. Ortanca değer 1,5'ti. 14 (%53,8) hastanın kardeş ölüm öyküsü vardı, ortanca değer 2'ydi (1-3). Yedi (%26,9) PA'lı hastanın ailesinde metabolik hastalık tanısı ile izlenen birey vardı, dört (%15,4) hastanın ise kardeşleri de metabolik hastalık tanısı almıştı.

Gebelik yaşı için ortanca değer 38 haftaydı (36-41). Bir hasta 36 haftalık doğmuştu. Doğum ağırlığı için ortanca değer 3430 gr'dı (2500-3900). Prematüre doğum için bir risk faktörü bulunmuyordu, doğum ağırlığı ve baş çevresi gebelik yaşına göre normal aralıklardaydı. Makrosefalik doğan hastalardan dördü (%14,4) PA'lıydı (Tablo 4.3).

Propiyonik asidemili hastaların ilk başvuru günü için ortanca değer 3,5 gündü (0-18). Bir hasta kardeşinde PA tanısı olduğu için doğduktan sonra metabolik krize girmeden hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Propiyonik asidemili hastalarda da en sık karşılaşılan ilk başvuru bulguları (%84,6) beslenememe ve (%73,1) solunum sıkıntısıydı. Altı hastada konvülsiyon, beş hastada ise kusma ilk bulgulardan (Tablo 4.4). Propiyonik asidemili hastaların 11'ine (%42,3) periton diyalizi açılmış, 11'i (%42,3) entübe edilerek takip edilmişti. Hastaların üçünün (%17,6) ilk başvurusunda alınan kan kültüründe üreme oldu. Bir (%11,1) hastanın da BOS kültüründe üreme saptandı (Tablo 4.6).

Propiyonik asidemili hastaların ortanca izlem süresi 3,5 yıldır (1-13). Daha sonraki takiplerinde yatış sayısı için ortanca değer 2'ydi (0-25). Hastaların %92,3'ü tekrarlayan metabolik dekompanzasyon ile yatırılarak takip edildi. Ortanca değer 2'ydi (1-18). Hastaların %57,7'si enfeksiyon nedeniyle yatırılarak takip edildi, ortanca değer 1'di (1- 10). Enfeksiyon türlerine göre dağılım; %33,3 pnömoni ve akut gastroenterit, %13,3 idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis, %6,7 deri enfeksiyonu olarak

görüldü (Tablo 4.10).

Elektroensefalografi çekilen PA'lı hastaların %66,7'sinde anormal bulgu mevcuttu. Kraniyal görüntüleme yapılan PA'lı hastaların %87,5'inde patolojik bulgu vardı. Denver II gelişimsel tarama testi yapılan 6 PA'lı hastanın tamamında global gelişme geriliği saptandı (Tablo 4.10). Mutasyon analizi yapılan hastaların %13'ü PA'lıydı.

Propiyonik asidemili 26 hastanın %61,5'inin takipli olduğu hastalıkları vardı. Hastaların %15,3'ünde nöbet ve deri döküntüsü, %11,5'inde anemi, %7,6'sinde böbrek hastalığı, şok, kardiyomyopati, malnütrisyon ve nötrojeni, %3,8'inde ise HFS ve Möbitz tip II kalp bloğu mevcuttu (Tablo 4.19). Möbitz tip II kalp bloğu hasta doğar doğmaz saptanmış ve pacemaker takılmıştı. Dilate kardiyomyopatisi olan PA'lı bir hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmış, transplantasyon başarılı olmuş ancak hasta mantar sepsis ile kaybedilmişti. Bir PA'lı hastada metabolik dekompanzasyon sırasında akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon uygulanmıştı. Sonuç olarak PA ile takip edilen 26 hastanın %46,2'si kaybedildi (Tablo 4.10).

#### 4.9. İzovalerik Asidemi

Çalışmaya alınan hastalardan 6'sı İVA tanısı ile izleniyordu. 5'i (%83,3) kız, 1'i (%16,7) erkekti. Hastaların anne yaşı için ortanca değer 27,5 yıldır (20-32). Hastaların hepsinin anne-babası arasında akrabalık mevcuttu (Tablo 4.2). İki hastanın annesi MTHFR eksikliği ile takip ediliyordu. Bu tanı ile takip edilen iki hastanın annesi eklampsi ve bir hastanın da annesi preeklampsi tanıları ile izlenmişti (Tablo 4.1).

Vakaların dördünün (%66,7) annesinin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü vardı. Ortanca değer 1'di. Bir (%16,7) hastanın kardeş ölüm öyküsü vardı. İki (%33,3) hastanın ise kardeşleri de metabolik hastalık tanısı almıştı (Tablo 4.2).

Gebelik yaşı için ortanca değer 38,5 haftaydı (32-40). Doğum ağırlığı için ortanca değer 3520 gr'dır (2830-3700). Bir hasta 32 haftalık doğmuştu. Prematüre doğum için bir risk faktörü bulunmuyordu, doğum ağırlığı ve baş çevresi gebelik yaşına göre normal aralıklardaydı. İki (%33,3) hasta makrosefalikti (Tablo 4.3).

İzovalerik asidemili hastaların ilk başvuru günü için ortanca değer 3 gündü (0-

8). Kardeşinde İVA olması nedeniyle prenatal tanı testi yapılan ve tanı alan bir hasta doğumdan sonra metabolik olarak dekompanze olmadan takip edildi. İzoverik asidemili hastalarda da en sık karşılaşılan ilk başvuru bulguları beslenememe ve solunum sıkıntısıydı. Hastalardan birinde konvülsiyon, başka bir hastada da sarılık ilk bulgulardandı. İzoverik asidemili hastaların hiçbirine periton diyalizi yapılmadı, entübe olarak takip edilmedi (Tablo 4.4). Hastaların üçünün (%17,6) ilk başvurusunda alınan kan kültüründe üreme oldu. Bir (%11,1) hastanın da BOS kültüründe üreme saptandı (Tablo 4.5).

İzoverik asidemi tanısı ile takip edilen hastaların ortanca izlem süresi 7 (1-11) yıldır, ilk ataktan sonra hastaneye yatış sayısı için ortanca değer 1'dir (1-2). Hastaların %83,3'ünde metabolik dekompanzasyon görüldü, ortanca değer 1'dir (1-2). Hastaların %50,0'sinde hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon görüldü. Ortanca değer 2'ydi (1-3). Hastalar %66,7 oranında pnömoni, %33,3 akut gastroenterit nedeniyle yatırıldı (Tablo 4.10).

Mutasyon analizi için örnek gönderilen hastaların %10,0'unun İVA'lı olduğu görüldü. Endikasyon görülerek EEG çekilen iki İVA'lı hastada da anormal bulgu mevcuttu. Kraniyal görüntüleme yapılan İVA'lı hastaların %25,0'inde patolojik bulgu saptandı. Denver II gelişimsel tarama testi yapılan 3 İVA'lı hastadan 1'inde (%33,3) global gelişme geriliği saptandı, diğer iki hastanın gelişimi yaşlılarıyla uyumlu olarak değerlendirildi (Tablo 4.10). İzoverik asidemili 6 hastanın 2'si (%33,3) nöbet ile izlenmektedir (Tablo 4.19). Hastaların hepsinin takibine devam edilmektedir. (Tablo 4.10).

#### **4.10. 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-KoA Liyaz Eksikliği**

Çalışmaya alınan hastalardan 3'ü HMG-KoA liyaz eksikliği tanısı ile izleniyordu. biri kız, ikisi erkekti. Hastaların anne yaşı için ortanca değer 29 yıldır (21-30). Hastalardan sadece birinin anne-babası arasında birinci dereceden kuzen evliliği mevcuttu. Hastaların annelerinin takipli olduğu kronik ya da gestasyonel hastalıkları yoktu (Tablo 4.1).

Vakalardan birinin (%33,3) annesinin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü vardı. Üç hastanın da birer kez kardeş ölüm öyküsü vardı, bu hastaların kaybedilme nedeni bilinmiyordu (Tablo 4.2). Bir hastanın kuzeni HMG-KoA liyaz

eksikliği tanısı almıştı.

Gebelik yaşı için ortanca değer 38 haftaydı (37-39). Doğum ağırlığı için ortanca değer 3230 gr'dı (3000-3600). Gebelik yaşına göre küçük ya da büyük bebek yoktu, iki (%66,7) hasta makrosefalik doğmuştu (Tablo 4.3).

3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği tanısı ile takipli olan hastaların ilk başvuru günü için ortanca değer 5 gündü (1-5). Bir hasta kuzeninde aynı tanı olması nedeniyle birinci gününde getirildi. Bu hastalar en sık solunum sıkıntısı ve beslenememe şikayetleri ile getirildi (Tablo 4.4). Hastaların hiçbirinin kan kültürü ya da BOS kültüründe üreme saptanmadı (Tablo 4.6).

3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği tanısı ile takip edilen hastaların ortanca izlem süresi 6 (2-10) yıldır. Yatış sayısı için ortanca değer 1'di (1-2). Bu tanı ile takip edilen hastaların tamamında yeniden metabolik dekompanzasyon görüldü. Ortanca değer 1'di (1-2). Hastaların ikisinde (%66,7) hastanede yatmasını gerektirecek akut gastroenterit ve pnömoni görüldü (Tablo 4.10). Hastaların hiçbirine ilk başvuruda periton diyalizi ve entübasyon yapılmadı.

Denver II gelişimsel tarama testi yapılan bir HMG-KoA liyaz eksikliği olan hastada global gelişme geriliği saptandı (Tablo 4.10). Mutasyon analizi yapılan hastaların %6,6'sı bu tanı ile takip edildi (Tablo 4.18).

3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği tanısı ile takip edilen hastalardan birinde (%33,3) böbrek hastalığı, birinde ise kalp yetmezliği görüldü, hasta kardiyojenik şok nedeniyle kaybedildi (Tablo 4.19). Çalışmaya dahil edilen 3 hastanın biri kaybedildi (Tablo 4.10).

#### **4.11. Sınıflandırılmamış Organik Asidemi**

Çalışmaya alınan hastalardan 3'ünde klinik ve laboratuvar incelemelere göre ağırlıklı olarak organik asidemi düşünülmüş, ancak kesin tanı konulamamıştı. Hastalardan ikisi kız, biri erkekti. Hastaların anne yaşı için ortanca değer 24 yıldır (23-25). Hepsinin anne-babası arasında birinci dereceden kuzen evliliği vardı, annelerinin takipli olduğu kronik ya da gestasyonel hastalıkları yoktu (Tablo 4.1).

Vakalardan ikisinin (%66,7) annesinin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü vardı. Bir (%33,3) hastanın kardeş ölüm öyküsü vardı, bu hastanın kaybedilme nedeni bilinmiyordu. Bir hastanın ailesinde metabolik hastalık tanısı ile izlenen birey

vardı (Tablo 4.2).

Gebelik yaşı için ortanca değer 38 haftaydı (39-39). Doğum ağırlığı için ortanca değer 3450 gr'dı (3000-3900). Gebelik yaşına göre küçük ya da büyük bebek yoktu, hastaların baş çevreleri doğum yaşına göre normal aralıktaydı (Tablo 4.3).

Sınıflandırılmamış organik asidemili hastaların ilk başvuru günü için ortanca değer 3 gündü (2-10). Hastalar aktivitenin azalması, solunum sıkıntısı ve beslenememe bulgularıyla getirildi (Tablo 4.4). İki hastada dehidratasyon ve sarılık bulguları vardı. Hastaların hiçbirinin kan kültürü ya da BOS kültüründe üreme saptanmadı (Tablo 4.6).

Hastaların hepsine periton diyalizi yapıldı ve entübe edildi. Tümü 1987-1997 yılları arasında getirilen, ağırlıklı olarak organik asidemi düşünülen ancak tanısı kesinleştirilemeyen hastalar ilk metabolik krizde kaybedildi (Tablo 4.10).

#### **4.12. 3-Metilkrotonil-KoA Karboksilaz Eksikliği**

Çalışmaya alınan hastalardan biri 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği tanısı ile izleniyordu. 34 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci yaşayan olarak 32 haftalık gebelikten sezaryen ile 2600 gr (10-50p) doğan kız bebeğin anne-babası aynı köydendi. Annesinde plasenta dekolmanı olması üzerine acil sezaryen ile doğmuştu.

Annesinin daha önceki gebeliklerinde abortus öyküsü, kardeş ölüm öyküsü yoktu. Ailede metabolik hastalık tanısı ile izlenen birey yoktu. Beş günlükken beslenememe ve konvüsiyon bulguları ile getirilen hastanın kan kültüründe üreme vardı (Tablo 4.6). Taburculuk sonrası bir kez metabolik dekompanzasyon ile hastaya yatırılarak izlenen hastanın kranial MRG'sinde anormal bulgular mevcuttu. Denver II gelişimsel tarama testinde de global gelişme geriliği vardı. Takibinde eşlik eden hastalık kaydedilmeyen hastanın izlemine devam edilmektedir (Tablo 4.10).

#### **4.13. $\beta$ -Ketotiyolaz Eksikliği**

Çalışmaya alınan hastalardan biri  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği tanısı ile izleniyordu. 28 yaşındaki annenin altıncı gebeliğinden beşinci yaşayan olarak 38 haftalık gebelikten NSVY ile 3100 gr (10-50p) doğan kız bebeğin anne-babası ikinci kuzen evliliği yapmıştı. Annesinin önceki gebeliklerinde bir abortus öyküsü vardı. Hastanın kardeşlerinden biri postpartum dördüncü biri onuncu günde benzer bulgular ile

kaybedilmiş, ancak kesin tanı konulamamıştı.

Onüç günlükken beslenememe, genel durum bozukluğu, sarılık ve dehidratasyon ile getirilen, entübe edilen hasta yirmi iki günlükken eksitus kabul edildi (Tablo 4.10).

## 5. TARTIŞMA

Toplumların sosyal, ekonomik ve kültürel yaşamındaki değişiklikler, koruyucu hekimlik ve temel sağlık hizmetlerine ağırlık verilmesi ile enfeksiyon ve beslenme bozuklukları ile ilişkili hastalıklar önemli ölçüde azalmış, genetik hastalıklar ve tanımlanabilen kalıtsal metabolik hastalıkların insidansı artmıştır. Kalıtsal metabolik hastalıkların sıklığı belirli etnik gruplarda artmakla beraber 1:4.000-1:5.000 olarak belirlenmiştir (4, 5). Ülkemizde akraba evliliği sıktır ve son araştırmalara göre oranı artmaktadır. Bu nedenle hemen hepsi otozomal resesif geçişli olan kalıtsal metabolik hastalıkların da sıklığı ülkemizde yüksektir ve bu hastalıklar önemli bir sağlık sorununu oluşturmaktadır (2, 6).

Kalıtsal metabolizma hastalıkları tanı olanaklarının artması ile beraber hastalıkların ayırıcı tanısında daha fazla yer almaktadır (43). Genel pediatristler, yenidoğan ünitelerinde çalışan hekimler ve pediatrik nörologlar metabolik hastalıklarla daha sık karşılaşır hale gelmiştir (2).

Büyük bölümü organik asidemiler olmak üzere 100'ün üzerinde kalıtsal metabolizma hastalığı yenidoğan döneminde bulgu verir. Organik asidemilerin yenidoğan döneminde insidansı yaklaşık 1:1.000'dir (7). Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında organik asidemiler yüksek riskli hasta grubu ve ağır hasta çocuklarda 200 kat daha sık görülmektedir (13). Sorunsuz bir gebelik ve doğumu takip eden tamamen semptomsuz dönemin ardından klinik repertuarı dar olan yenidoğanlar özgül olmayan bulgular ile getirilir. Organik asidemi tanısının gecikmesi durumunda kademeli olarak kötüleşerek rutin tedaviye yanıt vermeyip kaybedilir. Bu nedenle yenidoğanlarda öncelikle organik asidemi tanısının akla getirilmesi önemlidir. Erken tanı alan hastalarda akut metabolik dekompanzasyon tedavisinde kullanılan pek çok etkili yöntem ile ölüm, mental/motor retardasyon ve büyüme geriliği engellenebilir. Organik asidemi nedeniyle ağır hastalık tablosu ile getirilip kaybedilen hastalarda da tanının konması, aileye daha sonraki gebelikler için genetik danışmanlığın sağlanması ve prenatal tanı olanaklarının sunulabilmesi için önemlidir (13).

Bu retrospektif çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Servisleri'nde 01.01.1987 ile 01.03.2017 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen ve organik asidemi tanısı alan yenidoğanların demografik,



linik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognozunun belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ülkemiz için kalıtsal metabolizma hastalıklarında referans merkezi olan hastanemizde yenidoğan döneminde sık karşılaşılan organik asidemili hastaların özelliklerinin belirlenmesinin erken tanı ve tedavi konusunda farkındalığın artmasına, mortalite ve morbiditenin ise azalmasına katkı sağlayacağı öngörülmektedir. Çalışmanın ilk atakta uygulanan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için önemli olduğu ve yenidoğan döneminde tanı alan organik asidemili hastaların özellikleri için ülkemiz verilerini yansıtacağı düşünülmektedir.

Başlıca organik asidemiler; MSUD, MMA, PA, İVA, multipl karboksilaz eksikliği biotine yanıtı olmayan 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği, HMG-KoA liyaz eksikliği,  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği, GA-I, Canavan hastalığı, D-2-OHGA, L-2-OHGA ve malonik asidüri'dir. Çalışmada yenidoğan döneminde bulgu veren sekiz farklı organik asidemi tipi saptanmıştır. Hastaların %34,4'ü MSUD, %28,7'si MMA, %24,1'i PA, %5,6'sı İVA, %2,8'i HMG-KoA liyaz eksikliği, %2,8'i sınıflandırılmamış organik asidemiler, %0,9'u  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği ve %0,9'u 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği tanısı almıştır. Bu dağılım bazı çalışmalar ile farklılık gösterebilir literatür bilgileri ile uyumdur (12, 17, 19).

30 yıllık sürede hastanemizde takip edilen yenidoğanlardan multipl karboksilaz eksikliği, GA-I, Canavan hastalığı, D-2-OHGA, L-2-OHGA ve malonik asidüri tanısı alan hasta yoktur. Glutarik asidüri tip I bulgularının 14 ay civarında, Canavan hastalığının ise en sık iki-dört ayda bulgu verdiği (14), D-2-OHGA ve L-2-OHGA'nın ise bebeklik ve erken çocukluk döneminde ilk bulgularının görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda bu, beklenen bir durumdur (36). Multipl karboksilaz eksikliğinin ise neonatal başlangıçlı ve juvenil başlangıçlı şekli bilinse de hastaların çok azı yenidoğan döneminde bulgu verir. Karaca ve arkadaşlarının (32) yenidoğan ve aile taraması ile saptanan 210 biyotinidaz eksikliği hastasını değerlendirdiği çalışmada hastalardan dokuzu tanı sırasında semptomatiktir ve bu hastalardan sadece biri yenidoğandır. Malonik asidüri ise oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Bu güne kadar malonik asidüri tanısı alan 30 hasta bildirilmiştir (17).

Organik asidemi tanısı alan hastalardan %49'u İç Anadolu Bölgesi'nden başvururken %15,7'si Güney Doğu Anadolu, %13,8'i Karadeniz, %5,5'i Doğu Anadolu, %5,5' Akdeniz, %5'i Marmara ve %2,7'si Ege Bölgesi'nden başvuruyordu.

Bir hasta Avusturya, bir hasta KKTC'den başvurmuştu. Hem en fazla başvurunun İç Anadolu Bölgesi'nden olması hem de farklı bölgelerden getirilen hasta sayısının fazla olması Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nin Ankara'da bulunan önemli bir referans merkezi olmasıyla açıklanabilir. Ege, Marmara ve Akdeniz Bölgeleri'nden getirilen hastaların az olması bu bölgelerde yenidoğan, metabolizma ve beslenme üniteleri olan üçüncü basamak üniversite hastanelerinin olması ile açıklanabilir. Güney Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgeleri'nden getirilen hastaların göreceli olarak daha fazla olması ise bu bölgelerde akraba evliliğinin daha yaygın olmasına bağlanabilir (6).

Hastaların %13,9'u 1987-1996 yılları arasında, %36,1'i 1997-2006 yılları arasında ve %50,0'si 2007-2017 yılları arasında organik asidemi tanısı almıştı. 2007 yılından sonra tanı alan hasta sayısının belirgin olarak artması tanı yöntemlerinin gelişmesi ve kullanımının yaygınlaşması ile birlikte organik asidemiler konusunda farkındalığın da artması ile açıklanmıştır.

İncelenen 108 hastanın 70'i (%64,8) kız, 38'i (%35,2) erkektir. Erkek/kız oranı 0,54'tür. Otozomal resesif kalıtılan bu hastalık grubunda kız erkek oranı için belirgin fark bulunmaması beklenen durumdur (17, 19, 53). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile izlenen hastaların, E/K oranı 0,60, MMA'lı hastaların 0,63, PA'luların 0,44, İVA'luların 0,2, HMG-KoA liyaz eksikliği ile takip edilenlerin 0,5, sınıflandırılmamış organik asidemilerin 0,5'tir. 3-metilcrotonil-KoA karboksilaz ve  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği tanıları ile takip edilen hastalar da kızdır.

Yenidoğan döneminde organik asidemi tanısı alan hastaların sadece %5,6'sının annesinin yaşı  $\geq 35$ 'dir. Metilmalonik asidemili üç, PA'lı iki, MSUD'li bir hastanın annesinde ileri anne yaşı vardır. Organik asidemiler arasında ileri anne yaşı için literatür bilgileri ile uyumlu olarak fark bulunmamıştır ( $p=0,478$ ) (54).

Hastaların 8'inin (%7,4) annesi kronik hastalık ile izlenmektedir. 14 hastanın (%13,0) annesinde gestasyonel dönemde hastalık saptanmıştır. Hastaların annesinde en sık karşılaşılan gestasyonel hastalık idrar yolu enfeksiyonu olmakla birlikte üçer hastanın annesinin preeklampsi ve eklampsi, ikisinin gestasyonel diabetes mellitus, birinin ise hiperemesis gravidarum ile takip edildiği görülmüştür. Hasta grupları arasında literatür bilgileri ile uyumlu olarak annede kronik ya da gestasyonel hastalık için anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,793$ ,  $p=0,220$ ) (4, 7). İzovalerik asidemili hasta

sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamasa da altı hastanın ikisinin (%33,3) annesinin eklampsi, birinin (%16,6) ise preeklampsi nedeniyle izlendiği kaydedilmiştir, daha sonraki çalışmalarda İVA'lı hastaların annelerinde gestasyonel hastalıkların sıklığının incelenebileceği düşünülmüştür. Organik asidemili hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %9'unun annesinde gestasyonel hastalık saptanmış; en sık karşılaşılan gestasyonel hastalık gestasyonel diabetes mellitus ve arteriyal hipertansiyon olarak bildirilmiş, tüm gebelikler değerlendirildiğinde organik asidemili hastaların annelerinde gestasyonel hastalıkların sıklığının artmadığı belirtilmiştir. Diğer eşlik eden maternal hastalıklar renal hastalık, preeklampsi, eklampsi, epilepsi ve psikiyatrik bozukluklar olarak belirlenmiştir. Çalışmada bu hastalıkların da sıklığının genel topluma göre artmadığının altı çizilmiştir (54).

108 hastadan %89,2'sinin anne-babasının akraba olduğu saptanmıştır. 69 hastanın (%63,9) anne-babasının birinci, 16'sının (%14,8) ikinci kuzen evliliği yaptığı, 12'sinin (%11,2) ise uzak akraba olduğu görülmüştür. Bu oran 2008 yılında %24 olarak belirlenen Türkiye ortalamasından yüksektir ( $p<0,001$ ) (55). Bu, çalışma grubunun otozomal resesif kalıtmalı organik asidemili hastalardan oluşması ile açıklansa da bu akrabalık oranı sadece organik asidemi gruplarının değerlendirildiği diğer çalışmalara (%47) göre de yüksektir (35, 56).

Çalışmaya alınan 108 hastanın 54'ünün (%50) kardeş ölüm öyküsü vardır. Bu hastaların 24'ü MMA tanısı almıştır. Metilmalonik asidemili hastalarda kardeş ölümü öyküsü diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir ( $p<0,001$ ). 20 (%18,5) hastanın ise kardeşi metabolik hastalık tanısı ile takip edilmiştir. Özellikle yenidoğan döneminde pek çok farklı hastalık aynı bulgular ile getirildiği için öz ve soygeçmişteki ipuçlarının kalıtsal metabolik hastalıkların erken tanı ve tedavisindeki önemi tartışmasızdır. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı olan 22 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %43'ünde benzer bulgular ile getirilen ya da metabolik hastalık tanısı alan kardeş öyküsü olmasına rağmen tanının geciktiği bildirilmiştir, bu durum kalıtsal metabolik hastalıklar konusundaki bilinç düzeyinin düşük olması ile açıklanmıştır (53).

108 hastanın gebelik yaşı için ortanca değer 38 haftadır ve preterm doğum için literatür bilgileri ile uyumlu olarak gruplar arasında fark saptanmamıştır ( $p<0,621$ ) (54). Bu araştırmada organik asidemili hastalarda erken doğum oranı %7,4

saptanmıştır. Tüm dünyada bu oranın %11 olduğu göz önüne alındığında organik asidemilerde erken doğum artmamıştır (55). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, İVA, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği tanıları ile takipli birer hasta 32 haftalık doğmuştur. Metilmalonik asidemili 4 hasta (%3,7) ise gestasyon yaşına göre küçüktür. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA ve PA'lı hastalar karşılaştırıldığında MMA'lı hastaların doğum ağırlığının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Hastaların %2,8'si ise gestasyon yaşına göre büyüktür. Bu hastaların ikisi PA biri de HMG-KoA liyaz eksikliği tanısı almıştır. Grünert ve arkadaşlarının (56) PA'lı hastaların klinik seyrini değerlendirdiği çalışmasında hastaların %90'ının term gebelik sonucunda normal antropometrik ölçümler ile doğduğu belirtilmiştir. İzoverik asidemili hastaların incelendiği bir çalışmada da tüm hastaların sorunsuz bir gebelik sonucu doğduğu ve antropometrik ölçümlerinin de normal olduğu bildirilmiştir (35).

Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklardan olan organik asidemilerin fetal dönemde ve doğumda bulgu vermediği bilinmektedir. Fetusun ürettiği toksik metabolitler maternal olarak temizlendiği için bu hastalıkların antenatal dönemde bulgu vermesi beklenmemektedir. Bu nedenle tamamen normal gebelik ve doğumu takiben kötüleşen yenidoğanlarda organik asidemi tanısı akılda tutulmalıdır. Buna karşılık enerji metabolizmasını ilgilendiren hastalıklarda hastalık bulguları intrauterin dönemde başlamaktadır. Metilmalonik asidemili hastalarda artan propiyonil-KoA, 2-metilsitrik asit ve metilmalonik asitin mitokondriyal solunum zincirinde görev alan kompleks II ve IV aktivitesini azalttığı ve piruvat dehidrogenaz kompleks ve trikarboksilik asit döngüsü enzimlerinin baskılanmasına ikincil mitokondriyal disfonksiyona neden olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (54, 57). Metilmalonik asidemi, PA, İVA ve GA-I tanılı hastanın antropometrik ölçümlerinin değerlendirildiği bir çalışmada da MMA'lı hastaların diğer gruplara göre doğum ağırlığının düşük olduğu bildirilmiştir (54). Bu veriler doğrultusunda MMA'lı hastaların bozulmuş enerji metabolizması nedeniyle gebelik yaşına göre küçük doğduğu hipotezi öne sürülebilir. Aynı biyokimyasal yolakta eksiklik nedeniyle görülen PA'da benzeri bir bulgunun olmaması ise aydınlatılması gereken bir noktadır.

Hastaların ilk başvuru günleri yaşamın ilk 24 saati ve 29 gün arasında değişmektedir, ortanca değer ise 4 gündür. Organik asidemili hasta grupları karşılaştırıldığında MMA'lı hastaların istatistiksel anlamlı olarak daha erken

getirildiği görülmüştür ( $p<0,017$ ). Farklı çalışmalarda ilk başvuru zamanı 11 gün olarak bildirilmiştir (4, 29). Ülkemizde yenidoğan döneminde tanı alan tüm kalıtsal metabolizma hastalıklarının değerlendirildiği bir çalışmada ise başvuru günü ortalama  $11,8\pm 10,5$  gün olarak bildirilmiştir (9). İtalya’da yürütülen bir çalışmada klinik bulguyla ve yenidoğan tarama programıyla tanı alan organik asidemili 37 hasta değerlendirilmiş, ilk başvuru günü klinik bulguyla tanı alan hastalarda 11 gün, yenidoğan tarama programı grubunda 4 gün (1-33) olarak belirtilmiştir (29).

Ülkemizde organik asidemiler yenidoğan tarama programı kapsamında değildir ancak öyküsünde kardeş ölümü veya kardeşte metabolik hastalık tanısı olan bebeklerin doğumu ve takibi yenidoğan, metabolizma ve beslenme ünitelerinin olduğu merkezlerde yapılmaktadır. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, PA, İVA’lı hasta grubunda doğumundan itibaren hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak protein alımı kontrollü olarak arttırılan altı hasta vardır.

İncelenen 108 hastanın en sık beslenme problemleri ile getirildiği görülmüştür. Hastaların %84,3’ü bu bulgu ile, %54,6’sı solunum sıkıntısı ve %50,9’u aktivitenin azalması ile getirilmiştir. Yenidoğan döneminde tanı alan organik asidemili hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada en sık karşılaşılan bulgular beslenme problemleri (%20), hiperbilirubinemi (%9) olarak belirtilmiştir (54).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ve İVA’lı hastalarda saptanması beklenen bulgulardan olan özel koku MSUD’li üç (%8,1), İVA’lı iki (%33,3) hastada kaydedilmiştir. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takipli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %81’inde geliş bulguları arasında idrarda koku olduğu belirtilmiştir (53). Hastanemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %37,5 olarak bildirilmiştir (1). Hastalığın en erken ve en özgün bulgusu olan akçaağaç şurubu ya da çemen kokusunun serumende deneyimli personel tarafından yaşamın ilk dört gününde belirlenebileceği belirtilmiş, taze idrarda kokunun belirlenmesinin ise biraz daha zor olduğu söylenmiştir (20). En az saptanan başvuru bulgusu olan tonus artışı (%3,7) beklendiği üzere sadece MSUD’li hastalarda mevcuttur. Morton ve arkadaşlarının çalışmasında (20) 36 MSUD’li hasta değerlendirilmiş ve yaşamın ilk haftasında tanı alan hastaların hepsinde distonik postür olduğu yarısında ise fontanel bombeliğinin çok belirgin olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda görülen hipertoni temel olarak beyin hücrelerinin içinde osmotik olarak aktif lözün miktarının yüksek olması, bu hücrelerin

kompartmanlar arasındaki volüm değişikliğine uyumunun azalması (esansiyel L-amino asitlerin hücre içi protein sentezini bozulması) ve hiponatremi ile açıklanmıştır.

Hastaların ilk başvurudaki laboratuvar incelemelerinde beklenenin aksine hemoglobin ve trombosit değerleri için MSUD, MMA, PA hastaları arasında fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). MSUD'li hastaların 22'si (%59,5), MMA'lı hastaların 15'i (%67,7), PA'lı hastaların 15'i (%57,7) ilk gelişinde anemiktir.  $\beta$  ketotiyolaz eksikliği ile getirilen hastada da ilk başvuruda anemi görülmüştür. Ağır-orta dereceli trombositopeni ise MSUD'li hastaların 2'si (%5,4), MMA'lı hastaların 6'sı (%19,4), PA'lılarında 6'sında (%23,1) saptanmıştır. Beyaz küre sayısı çoğunlukla normaldir. Metilmalonik asidemi, PA ve İVA hastalarında akut metabolik dekompanzasyonda biriken KoA esterlerinin kemik iliği prekürsör hücrelerinin matürasyonunu bozması nedeniyle en sık görülen laboratuvar bozukluklarından olan anemi, trombositopeni ve nötropeni başka çalışmalarda sıklık sırasına göre %82, %35, %29 olarak bildirilmiştir (1, 7, 56, 58). Akçaağaç şurubu idrar hastalığında ise bu laboratuvar bulguları beklenmemektedir (19). Anemi ve trombositopeni PA'lı ve MMA'lı hastalarda benzer oranlarda görülmüş, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,693$ ,  $P=0,106$ ). Akut atakta PA'lı hastalarda anemi ve trombositopeni daha sık görülse de çalışmamızda hastalık grupları arasında farklı olmaması PA'da kemik iliği baskılanması bulgularının akut prezentasyondan iki-üç gün sonra görülmesi ile açıklanabilir (59).

İlk akut atakta bakılan kan pH'sı için ortanca değer 7,29'dur (6,90-7,49). Metilmalonik asidemili hastaların %90'ında  $pH<7,35$ 'tir. Diğer gruplara göre ilk başvuruda kan gazında asidoz ve hipokarbi MMA'lı hastalarda daha sıktır ( $p=0,03$ ). Akçaağaç şurubu idrar hastalığında ise literatür bulguları ile uyumlu olarak ilk başvuruda asit-baz bozukluğu daha az görülmüştür (17, 19). Hastaların ortalama kan şekeri 65,5 mg/dl iken 27 (%25,5) hastada hipoglisemi saptanmıştır. Vakalarda literatür bilgilerinden farklı olarak belirgin hipoglisemi görülmemiştir (8, 15, 17). Gruplar arasında da hipoglisemi açısından fark saptanmamıştır ( $p=0,479$ ).

Organik asidemili hastalarda orta dereceli amonyak yüksekliği saptansa da özellikle MMA'lı hasta grubunda 2272  $\mu\text{g}/\text{dl}$  gibi yüksek değerler de gözlenmiştir. Amonyak için ortanca değer 251  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'dir (0-2272). Akçaağaç şurubu idrar hastalığında literatür verileri ile de uyumlu olarak hiperamonemi daha az görülmüştür

(17, 19). Metilmalonik asidemili hastaların %90'ında, PA'lı hastaların ise %77,3'ünde hiperamonemi görülmüştür. MMA'lı hastalarda hiperamonemi anlamlı olarak daha siktir ( $p=0,001$ ). Ciddi hiperamonemi için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ( $p=0,067$ ) ancak MMA'lı hastalarda başvuruda ciddi hiperamonemi olması mortalite ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0,047$ ). Daha önceki çalışmalarda da PA ve MMA'lı hastalarda metabolik dekompanzasyonun ağırlığını ve uzun dönem sonuçları belirleyen ana değişkenlerden biri amonyak yüksekliği olarak bildirilmiştir (4).

İlk başvuruda karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin bir bozulma saptanmamıştır. Böbrek fonksiyon testlerinde de hastaların büyük çoğunluğunda bozukluk görülmemiş, MMA'lı 4 hasta, PA'lı 3 hasta, İVA ve MSUD'li ikişer hastanın ilk başvurusunda kreatin değerlerinde ciddi yükseklik saptanmıştır. Bu bulgular yetersiz beslenme ve dehidratasyon sonucu gelişen prerenal azotemi ile ilişkilendirilmiştir. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı grubunda hiponatremi diğer gruplara göre daha sık gözlenmiştir ( $p=0,016$ ). Bu durum beyin ödemeine ikincil görülen uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ya da serebral tuz kaybı mekanizmaları ile açıklanmaktadır (20).

İlk başvuruda kan kültürü alınmış olan hastalardan 19'unun kan kültüründe üreme saptanmıştır. Üreme sıklığı değerlendirildiğinde ise hastalık grupları arasında fark bulunmamıştır ( $p=0,200$ ). Beyin-omurilik sıvısı kültürü alınan hastalardan üçünde üreme olmuştur. Üremelerde insidansı yüksek bir patojen bakteri görülmemiştir.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların ortanca izlem süresi 7 yıldır (1-16). %91,9'u sonraki takibinde metabolik dekompanzasyon, %45,9'u enfeksiyon nedeniyle yatırılarak izlenmiştir. Hastalar, en sık pnömoni tanısı ile yatırılmıştır. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısını yenidoğan döneminde alıp takip edilen 36 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 6'sının izlem süresi olan 11 yıl boyunca yeniden yatırılmasını gerektiren bir hastalığı olmamış, iki hasta ise yaşamı tehdit eden ciddi pnömoni ile takip edilip tamamen iyileşmiştir (20).

Metilmalonik asidemi, PA, İVA tanıları ile izlenen hastaların ortanca izlem süreleri sırasıyla 4, 3,5 ve 7 yıl olarak belirlenmiştir. Metilmalonik asidemi, PA, İVA tanıları izlenen hastalar daha sonraki takiplerinde sırasıyla %90,3, %92,3, %83,3 oranlarında metabolik dekompanzasyon nedeniyle; %45,2, %57,7, %50,0 oranlarında

enfeksiyon nedeniyle yatırılmıştır. Propiyonik asidemili 55 hastanın uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada metabolik dekompanzasyon en sık yaşamın ilk yılında görülmüş, ortanca değer 2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada takip edilen hastaların %84'ünün metabolik dekompanzasyon sırasında yoğun bakım ihtiyacı olmuş, akut metabolik dekompanzasyona en sık üst solunum yolu enfeksiyonu neden olmuştur (56). Bizim hasta grubumuza göre atak sıklığının daha düşük olması Grünert ve arkadaşlarının (56) çalışma grubunun yarısının yenidoğan tarama programı ile erken tanı alan hastalardan oluşması ile açıklanmıştır. İzovalerik asidemili hastaların dahil edildiği bir çalışmada hastaların %59'unda tekrarlayan metabolik dekompanzasyon bildirilmiştir. Atak sıklığı yaşı ilerlemesiyle azalmış, hastalarda 9 yaşından sonra hiç atak görülmemiştir (35).

3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği ve 3-metilcrotonil-KoA karboksilaz eksikliği ile takip edilen hastaların ortanca izlem süresi 6 ve 5 yıldır. Bu tanı ile takip edilen hastaların tamamında yeniden metabolik dekompanzasyon görülmüş, HMG-KoA liyaz eksikliği olan hastaların ikisinde (%66,7) hastanede yatmasını gerektirecek akut gastroenterit ve pnömoni görülmüştür. 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği tanısı alan 11 hastanın bildirildiği bir çalışmada yaşayan beş hastanın hepsi asidotik ataklar ile yeniden hastaneye başvurmuştur. Bu çalışmada semptomların başlangıç günü ya da tanı zamanı ile hastalık prognozu arasında bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (41).

Hastalık prognozu global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulguları, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir. Pek çok çalışmada prognostik veriler ilk başvuru günü ile ilişkilendirilse de bu çalışmada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,606$ ,  $p=0,989$ ,  $p=0,640$ ;  $p=906$ ) (4, 20, 29, 57).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısı ile takip edilen hastalardan endikasyon görülerek EEG çekilen ve kraniyal görüntüleme yapılanların %66,7'sinde anormal bulgu saptanmıştır. Denver II gelişimsel tarama testi yapılan 19 MSUD'li hastanın tamamında global gelişme geriliği vardır. Yaşamın yedinci gününden sonra tanı alan MSUD'li hastaların nörogelişimsel sonuçlarının iyi olmadığı, 14. günden sonra tanı alanların ise sonuçlarının çok kötü olduğu bilinmektedir (16, 20). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ilk MSUD atağından sonra yaşayan hastaların %54,5'inde



global gelişme geriliği vardır (53). Morton ve arkadaşlarının (20) çalışmasında ise neredeyse tüm hastaların normal gelişim basamaklarını yakaladığı bildirilmiştir. Bu hasta grubunun yarısı riskli hasta grubu olarak yaşamın ilk gününde tanı almıştır ve lösin düzeyleri göreceli olarak düşüktür (275-733  $\mu\text{mol/L}$ ). Hastaların yarısı ise üçüncü günden sonra tanı almış, lösin düzeyi 1489-3280  $\mu\text{mol/L}$  olarak belirtilmiştir. Hepsinin tedavinin ikinci gününde lösin düzeyi  $<400 \mu\text{mol/L}$ 'dir. Bizim hasta grubumuzdaki MSUD'li hastaların başvuru zamanı için ortanca değer 4 gün, lösin düzeyi ise 2013  $\mu\text{mol/L}$ 'ydi (141-4507). İki çalışmada nörolojik sonuçlardaki belirgin farklılığın hastaların başvuru zamanı ve ilk başvurudaki lösin düzeyi ile açıklanmıştır. Bu çalışmada MSUD'li hastaların tanındaki lösin ve hiponatremi düzeyi ile global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulgusu, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Diğer çalışmalarda ise MSUD'li hastaların nörolojik sonuçlarının yenidoğan döneminde erken tanı, tanı anındaki lösin değerinin yanı sıra sodyum değeri, daha sonraki enfeksiyonlarda uygun medikal tedavinin yapılması ve esansiyel amino asit eksikliklerinin engellenmesi ile mümkün olduğu bildirilmiştir (20). İki çalışmanın sonuçlarının farklı olması bu çalışmada endikasyon görülerek tetkik edilen MSUD'li hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir. Bir başka çalışmada diyet ile tedavi edilen MSUD'li hastaların ( $81\pm 19$ ) ve karaciğer transplantasyonu yapılmış MSUD'li hastaların zeka katsayıları (Intelligence Quotient-IQ) ( $90\pm 15$ ) aynı yaş hasta olmayan kontrol grubunun IQ'ları ( $106\pm 15$ ) ile karşılaştırılmış ve düşük olduğu gösterilmiştir (60). Hoffmann ve arkadaşlarının (61) çalışmasında neonatal ensefalopatiden bağımsız olarak normal bilişsel fonksiyonların MSUD'li hastalarda mümkün olduğu belirtilmiş, yenidoğan tarama programı ile neonatal ensefalopati gelişmeden tanı alan hastaların sonuçlarının yaşam boyu ortalama lösin düzeyleri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Endikasyon görülerek EEG çekilen MMA, PA ve İVA'lı hastalarda sırasıyla %57,1, %66,7 ve %33,3, kraniyal görüntüleme yapılanlarda ise %60,0, %87,5, %25,0 oranlarında patolojik bulgu saptanmıştır. Denver II gelişimsel tarama testi yapılmış olan 3 MMA'lı ve 6 PA'lı hastanın tamamında global gelişme geriliği kaydedilmiştir. Denver II gelişimsel tarama testi yapılan 3 İVA'lı hastadan 1'inde (%33,3) global gelişme geriliği saptanmış, diğer iki hastanın gelişimi yaşlılarıyla uyumlu olarak

değerlendirilmiştir.

Tüm organik asidemili hastalara bakıldığında ilk başvuruda saptanan hipoglisemi ve global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulguları ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=1,000$ ;  $p=0,259$ ,  $p=0,705$ ;  $p=0,891$ ;  $p=0,323$ ). İlk başvuruda kan gazında asidoz olması ile global gelişme geriliği ve anormal kraniyal görüntüleme bulguları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamış ( $p=1,000$ ;  $p=0,923$ ), asidozu olan organik asidemili hastaların daha sonraki takiplerinde istatistiksel anlamlı olarak EEG’de anormal bulguların daha sık, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,005$ ;  $p=0,193$ ;  $p<0,001$ ). Diğer çalışmalarda da ilk başvuruda asidoz ( $pH<7,1$ ) olması ile mortalite oranları ve hastalığın uzun dönem sonuçları ilişkilendirilmiştir (4).

Metilmalonik asidemili hastalarda yeni tedavi yöntemleri ile hastalığın tedavisi ve sağkalım konusunda ilerlemeler sağlandıysa da nörogelişimsel sonuçlarda değişiklik olmadığı savunulmaktadır (4, 29, 57). İlerleyici bilişsel kötüleşme organik asidemilerin hemen hepsinde mevcuttur (4). 4 yaşından daha büyük MMA’lı hastalar değerlendirildiğinde %41’inin IQ skorunun 75’in altında olduğu görülmüştür (28). Başka çalışmalarda ise bu hastalarda %25-65 oranında gelişme geriliğinin olduğu belirtilmiştir (4). Akut metabolik dekompanzasyonda görülen bazal ganglion hasarı ise ağır motor bozukluklara neden olmaktadır. 52 MMA’lı hastanın kraniyal görüntüleme bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %73,1’inin en az bir anormal radyolojik bulgusu olduğu belirtilmiştir (24).

Yenidoğan tarama programı ile erken tanı alan PA’lı hastaların mortalitesinin daha düşük olduğu ancak nörokognitif gelişimin daha iyi olmadığı yönünde görüşler vardır. 55 propiyonik asidemili hastanın uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların yarısından fazlasında motor retardasyon, konuşma geriliği ve hipotoni saptanmıştır. Ataksi ve görme bozuklukları da daha düşük oranlarda bildirilmiştir. Kraniyal görüntüleme yapılan hastaların yarısında patolojik bulgular saptanmıştır (56). Bu oran, bizim hastalarımızın anormal kraniyal görüntüleme bulgularının sıklığından daha düşüktür. Bir başka çalışmada yenidoğan tarama programı ile tanı alan PA’lı hasta grubunun sadece %9’unun normal bilişsel gelişimi olduğu, %75’inin ise orta-ağır mental retarde olduğu gösterilmiştir. (62). Baumgartner

ve arkadaşlarının (4) yayınladığı bir derlemede ise PA'lı hastalarda %59-100 gibi değişen oranlarda gelişme geriliği bildirilmiştir. Bu çalışmada PA'lı hastaların tanı propiyonil karnitin düzeyleri ile daha sonra görülen ikincil kronik hastalıklar ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,974$ ,  $p=0,837$ ).

20 İVA'lı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada yenidoğan döneminde tanı alan hastaların %85'inin nörogelişiminin normal olduğu bildirilmiştir (35). İzoverik asidemili Türk hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise hastaların %50'sinin zekasının ve nörolojik gelişiminin normal olduğu bildirilmiştir (63). Bu çalışmadaki İVA'lı hasta sayısı az olmakla beraber bu nörogelişimsel sonuçlar bizim çalışmamıza benzerdir.

Nizon ve arkadaşlarının (64) organik asidemili 80 hastanın uzun dönem nörolojik prognozunu nörolojik muayene, üç yaşındaki bilişsel testler ve kraniyal görüntüleme sonuçlarını temel alarak değerlendirdiği çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde en ağır nörolojik bulguların PA'lı hastalarda görüldüğü, MMA'lı hastaların nörolojik sonuçlarının PA'lı hastalara göre daha iyi olduğu, en iyi sonuçların ise İVA'lı hasta grubunda olduğu belirtilmiştir. Yaşamın erken döneminde tanı alan hastaların nörolojik prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir ( $p<0,05$ ). En iyi nörolojik prognoz İVA'lı hastalarda olması glisin ile biriken toksik metabolitlerin detoksifikasyonunun etkin olarak yapılabilmesine bağlanmıştır.

Klasik organik asidemilerde pek çok metabolitin artan düzeylerinin nöronal ve glial hücrelerdeki hücre iskelet proteinlerinin fosforilasyonunu değiştirerek hücre içi trafiğin bozulmasına ve nöronal hücre ölümüne sebep olduğu, hastaların nörolojik sonuçlarını etkilediği bilinmektedir. Artan metabolitlerin neden olduğu nöronal apoptozis de nörolojik sonuçların kötüleşmesinde rol oynayan bir başka mekanizmadır. Metilmalonik asit, MAPK ve p53 sinyal yollarına etki ederek nöronal apoptozisi artırır. Propiyonik asidin proapoptotik özelliği nöroblastom hücrelerinde *in vitro* ortamda gösterilmiştir. Akçaağaç şurubu idrar hastalığında artan metabolitlerin ise nöron ve astrositlerde sitokrom-c'den bağımsız olarak apoptozu tetiklediği gösterilmiştir. İzoverik asidin ise olası proapoptotik özellikleri olduğuna dair veri bulunmamaktadır (12).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA, PA ve İVA'lı hastaların Denver II gelişimsel tarama testi ve kraniyal görüntülemeleri literatür bilgileri ile

karşılaştırıldığında hasta grubunun nörolojik sonuçlarının daha kötü olduğu görülmektedir. Bu durum hem hasta grubuna tanı ve tedavi olanaklarının daha kısıtlı olduğu dönemde tanı alan hastaların da dahil edilmesi hem de tetkiklerin her hastaya yapılmayıp sadece endikasyon görülen riskli hastalara yapılması ile açıklanabilir. Ortaya konduğu üzere farklı çalışmalarda organik asidemili hastaların bilişsel sonuçları için çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Hastaların nörolojik değerlendirmesi için standardize edilmiş takvimlerin ve yöntemlerin olmaması ve sınır değerlerin çalışmaya göre farklılık göstermesi nörolojik sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bilindiği üzere kraniyal görüntülemenin rutin olarak yapılması desteklenmemektedir. Endikasyon varlığında tercih edilecek yöntem ise kraniyal MRG'dir (4).

3-Hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği ve 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği ile takip edilen hastaların Denver II gelişimsel tarama testi yapılan birer hastada da global gelişme geriliği vardır. 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği olan hastanın kraniyal MRG'sinde de anormal bulguları mevcuttur.

3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği tanısı ile takip edilen hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada yaşayan hastaların %80'inin nörolojik ve psikometrik değerlendirmelerinin normal olduğu belirtilmiş, kraniyal görüntülemeler ise rezidüel ensefalopatiji ortaya koymuştur (41). Bir vaka bildiriminde de bu tanı ile takip edilen hastanın 2 yaşında gelişiminin ve büyümesinin normal olduğu belirtilmiştir (42). Uygun tedavi ile çoğu hastanın ilk ataktan sonra yaşamına devam ettiği bilinmektedir. Epilepsi, zihinsel yetersizlik, hemipleji, serebral görme kaybı gibi nörolojik sekeller daha çok yenidoğan döneminde görülen hipoglisemi ile ilişkilendirilmiştir (40). Bu veriler bizim çalışmamız ile uyumlu olsa da HMG-KoA liyaz eksikliği ile izlenen hastaların sonuçlarını bildirmek için daha uzun takip süresine ve hasta grubunun genişletilmesine ihtiyaç vardır. Bu hastaların kraniyal görüntüleme bulguları keton cisimciklerinin myelin kolesterolün sentezinde rolü olması ile açıklanmıştır (40).

$\beta$ -ketotiyolaz eksikliği olan 26 hastanın uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastalardan sadece 3'ünde zihinsel yetersizlik tanımlanmış, bir hastanın eksitus olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yenidoğan

döneminde bulgu veren sadece bir hasta olduğu ve bu hastanın da bizim hastamız gibi kardiyomiyopati ile kaybedildiği bildirilmiştir (65). Bu hastalarda ilk atak sonrası genellikle atakların tekrarlamadığı ve sekellerin atak anındaki hipoglisemi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (66).

Organik asidemili hastaların %40'ı yaşamın herhangi bir döneminde hastalığa ikincil bir komplikasyon ile başvurmaktadır (11). Bu çalışmada izlem süresi boyunca anemi; MSUD'li, MMA'lı, PA'lı hastalarda sırasıyla %10,8, %12,9 ve %11,5 oranında görülmüştür. Hastanemizde takip edilen kalıtsal metabolizma hastalıklarının hematolojik bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda en sık görülen hematolojik bulgu %75 ile kronik hastalık anemisi olarak belirlenmiş, ikinci sırada demir eksikliği anemisi görülmüştür. İzovalerik asidemili iki hastada hemolitik anemi bildirilse de bu çalışmaya dahil edilen İVA'lı hastalarda böyle bir bulgu saptanmamıştır. Akut atakta biriken KoA esterlerinin kemik iliği prekürsör hücrelerini baskıladığı bilinmekle birlikte aneminin sadece atak sırasında değil stabil hastalarda da saptandığı gösterilmiştir (56, 58).

Nöbet; MSUD, MMA, PA ve İVA tanıları ile izlenen hastalarda sırasıyla %32,4, %12,9, %15,3, %33,3 oranında görülmüştür. Metilmalonik asidemi ve PA'lı hastaların değerlendirildiği bir derlemede nöbet bu hastalarda sırasıyla %16-53, %25-53 oranlarında saptanmıştır (4). İzlemede MSUD'li hastalardan birinde PA'lı hastalardan ise dördünde akrodermatitis enteropatika benzeri döküntüler görülmüş, döküntüler esansiyel amino asit eksikliğine bağlanmış, tedavi ile gerilemiştir.

Böbrek hastalığı MMA'lı hastaların %16,1'inde, PA'lı hastaların %7,6'sında, HMG-KoA karboksilaz eksikliği ile takip edilen hastaların ise birinde saptanmıştır. Propiyonik asidemili ve HMG-KoA liyaz eksikliği olan hastalarda metabolik dekompanzasyon sırasında akut böbrek yetmezliği görülmüştür, PA'lı hastanın böbrek fonksiyon testleri daha sonra normale dönmüştür. HMG-KoA liyaz eksikliği olan hasta ise kaybedilmiştir. Metilmalonik asidemili hastalarda kronik böbrek yetmezliği %28-47 oranında bildirilmiş olup ortalama 6,5 yaşta gelişmiştir (67). Bu oran bizim verilerimize göre yüksektir. Bu durum, çalışma grubundaki MMA'lı hastaların izlem süresinin 4 yıl olması ile açıklanmıştır. Metabolik kontrolü iyi olmayan hastaların böbrek hastalığı geliştirmeden kaybedilmesinin de bir etken olabileceği düşünülmüştür. Böbrek hastalığı, nefrotoksik olan metilmalonik asidin serum

düzeşinin artarak proksimal tübülde mitokondriyal disfonksiyona neden olmasına bağlanmıştır (57). Bu mekanizmanın kesinleşmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Temel patoloji kronik tübülointerstisyel nefrit ve renal tübüler asidozdur (68). Şimdiye kadar PA'lı sadece 4 hastada kronik böbrek yetmezliğı bildirilmiştir (4).

Kardiyomiyopati, MSUD'li ve MMA'lı birer hastada, PA'lı iki hastada görülmüştür. Dilate kardiyomiyopatisi olan PA'lı bir hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmış, transplantasyon başarılı olmuş ancak transplantasyonun uzun dönemde kardiyak işlevlere etkisi görölmeden hasta mantar sepsis ile kaybedilmiştir. Kardiyomiyopati ve uzun QT sendromu PA ile yıllardır ilişkilendirilmekle birlikte MMA'lı hastalarda son dönemde bildirilmeye başlamıştır (4, 69, 70). Farklı çalışmalarda PA'lı hastalarda kardiyomiyopati %9-23 oranında bildirilmiştir (4, 11, 56). 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliğı tanısı ile takip edilen hastalardan birinde dilate kardiyomiyopatiye ikincil kalp yetmezliğı görölmuş, hasta kardiyojenik şok nedeniyle kaybedilmiştir. Daha önce HMG-KoA liyaz eksikliğı tanısıyla takip edilip dilate kardiyomiyopati ve fatal aritmi görölen 7 aylık ve 29 yaşında hastalar bildirilmiş, bu tablo ikincil karnitin eksikliğine bağlanmıştır (71).

Metilmalonik asidemili iki hasta, PA'lı bir hasta HFS tanısı almıştır. Tavel ve arkadaşlarının (72) çalışmasında bu hastalar bildirilmiş, ara metabolitlerin doğal öldürücü hücrelerin fonksiyonlarını bozarak HFS'ye neden olduğı öne sürölmüştür. Hemofagositik sendrom ile iki hastalığın birlikteliğı daha önce bildirilmemiştir (4).

Bizim hastalarımızda görölmeyen pankreatit, MMA ve PA'lı hastalarda sırasıyla 22 ve 7 hastada bildirilmiş, hastaların metabolik kontrolü ve metabolik dekompanzasyon ile pankreatit arasında bir ilişki olmadığı ve organik asidemilerde görölen pankreatitin gerçek sıklığının daha yüksek olabileceğı savunulmuştur (4,73). Çalışmaya dahil edilen izovalerik asidemili hasta az olsa da literatür bilgileri ile uyumlu olarak bu hastalarda organ tutulumunun daha seyrek göröldüğü dikkat çekmiştir. Daha önceki çalışmalarda İVA'lı bir hastada bilateral kohlear işitme kaybı, hipotiroidizm ve ventriküler septal defekt bildirilmiştir (35).

Metilmalonik asidemi, MSUD ve PA'da organ transplantasyonu yeni gelişmekte olan bir konudur. Propiyonik asidemili ve MSUD'li hastalarda karaciğer, MMA'lı hastalarda ise karaciğer, böbrek ya da böbrek ve karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Bu tedavi sadece çok sık metabolik dekompanzasyonu olan hastalarda

diyet ve farmakolojik tedavi ile hasta stabilizasyonun sağlanamadığı durumlarda düşünülmelidir. Daha önceden karaciğer transplantasyonu yüksek mortalite ile ilişkilendirilirken son yıllarda pek çok vaka raporu başarılı nakil yapılmış hastalarda hastane başvurularının ve hastalık semptomlarının azaldığı, yaşam kalitesinin arttığını bildirmiştir (74). 21 yaşında ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan PA'lı hastanın transplantasyondan kısa süre sonra kardiyak fonksiyonlarının düzeldiği, QT uzamasının gerilediği görülmüştür. Hasta 33 yaşında metabolik kontrolü ve kardiyak fonksiyonları iyi olarak takip edilmektedir (75). Bir başka çalışmada da karaciğer transplantasyonundan sonra kardiyak fonksiyonları tamamen düzelen iki PA'lı hasta bildirilmiştir (76). Transplantasyon MSUD'li hastalarda bilişsel fonksiyonları ve psikiyatrik bozuklukları düzeltme de nörokognitif bozuklukların ilerlemesini engellemekte ve metabolik krizde görülen serebral ödem olasılığını azaltmaktadır (60, 77). Bununla beraber transplantasyonun hastalıkların kesin tedavisi olmadığı bilinmektedir (4).

Son dönem böbrek yetmezliği olan MMA'lı hastalarda böbrek transplantasyonunun hastaların yaşam kalitesini arttırdığı, idrar metilmalonik asit atılımını ve metabolik dekompanzasyon sıklığını azalttığı bildirilmiştir (78). Bu durum böbreğin %18 oranında metilmalonil-KoA mutaz aktivitesi göstermesi ile açıklanmıştır (79). Metilmalonik asidemili hastalardan sadece böbrek transplantasyonu, sadece karaciğer transplantasyonu ve karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada sadece böbrek transplantasyonu yapılan hastaların sağkalımlarının ve nörolojik sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüştür (79).

Tanı düşünülmür düşünülmez erken tanı ve tedavinin başlanması hayat kurtarıcıdır. Akçaağaç şurubu idrar hastalığında tedaviye yaşamın ilk 72 saatinde başlanmadığı takdirde mortalite, morbidite ve tıbbi bakım maliyetinin belirgin olarak arttığı bilinmektedir (20). Bu çalışmaya alınan hastaların %33,3'ü kaybedilmiştir. 1993 ve 1996 yıllarında hastanemizde takip edilen organik asidemili hastaların değerlendirildiği çalışmalarda ölüm oranları %71,2 ve %48,3 olarak bildirilmiştir. (1, 80). Tanı yıllarına göre karşılaştırıldığında 2007-2017 yılları arasında tanı alan hastaların ölüm oranının anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. ( $p < 0,011$ ). Farklı hasta serilerinde de son yıllardaki mortalite oranlarının anlamlı olarak daha düşük

olduğu gösterilmiştir (13, 28, 29). Son 30 yılda organik asidemili yenidoğanların tedavi olanaklarında çok önemli gelişmeler olmuştur. Hastalığa özel üretilen elementer amino asit içeren tıbbi mamalar ve parenteral nütrisyon solüsyonları bu gelişmelerin başında sayılabilir. 1987-1996 yılları arasında tanı alan hastaların ilk başvuruda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla entübe edildiği görülmüştür ( $p=0,001$ ), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla periton diyalizi yapılmıştır. Bu durum, 1987-1996 yıllarında başvuran hastaların klinik durumunun ağır olması ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmada MSUD, MMA ve PA'lı hastaların sırasıyla %8,1, %51,6, %46,2 oranlarında eksitus olduğu görülmüştür. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı için 1990'lı ve 2000'li yıllar için mortalite %27 ve %24 olarak belirtilmiştir (53). Metilmalonik asidemi ve PA için mortalite oranı %20 ve %17 olduğu söylenmiş, ölümlerin yarısının yenidoğan döneminde gerçekleştiğinin altı çizilmiştir (28). Hastanemizde takip edilen İVA'lı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada mortalite %43 olarak gösterilmiştir (63). Bu çalışmaya alınan İVA'lı hastaların hepsinin takibine devam edilmektedir. 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği ile izlenen hastalardan biri kaybedilmiştir. Bu oran Ozand ve arkadaşlarının (41) çalışmasında bu hastalar için 1991 yılında bildirdiği %50 ölüm oranından düşüktür.  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği olan hasta ve sınıflandırılmayan organik asidemiler ilk atakta kaybedilmiştir.

Tüm organik asidemili hastalar değerlendirildiğinde mortalite literatür ile uyumlu bulunsa da organik asidemi alt grupları incelendiğinde literatür verilerine göre mortalite oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, çalışmaya tanı ve tedavi olanaklarının farklı olduğu 30 yıllık bir sürede tanı alan hastaların dahil edilmesi ile açıklanmıştır. Verilere bakıldığında son on yılda tanı alan organik asidemili hasta sayısı artmış, mortalite azalmıştır. Ayrıca diğer çalışmalardan elde edilen veriler sadece yenidoğan döneminde değil tüm yaş gruplarında tanı alan hastaları kapsamaktadır. Bu çalışmada olduğu gibi yenidoğan döneminde tanı alan organik asidemili hastaların enzim düzeylerinin daha düşük olduğu, mortalite ve morbiditesinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Organik asidemilerin uzun dönem sonuçlarının hastaların ataklar dışındaki metabolik kontrolü ile de doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (4, 61). Kısıtlı diyet ve ilaç tedavisine ailenin hakim olması ve uygulaması, hastanın ise bu tedaviye uyum göstermesinin önemi bilinmektedir.



Gelişmekte olan ülkelerden olan Türkiye’de organik asidemilerin mortalite ve morbiditesinin hasta ve ailenin uyum sorunları ile de ilişkili olarak yüksek olduğu düşünülmüştür ancak bu konuda ülkemizin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın retrospektif olması, bazı hastaların ilk başvurudaki laboratuvar değerlerini ve takip bilgilerini de içeren önemli bilgilere ulaşamaması ve çok nadir görülen organik asidemili hastaların verilerinin istatistiksel inceleme için uygun olmaması çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Nadir görülen hastalıkların tanınması ve tedavinin gecikmeden başlanmasının önündeki engel, hastalığın akla getirilip tanı sürecininin başlatılmasıdır (81). Hastalıklar için yenidoğan tarama programlarının olmadığı ülkelerde tanı ve bununla bağlantılı olarak prognozun hekimin öngörüsü ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bazı hastalar tanı alamayabilir, geç tanı alabilir bu nedenle uzun dönemde kalıcı sekeller görülebilir (13). Organik asidemilerin prognozuna katkı sağlamak için hekimlerin nadir görülen hastalıklar konusunda bilinçlendirilmesini ve etkilenmiş bireylerin erken dönemde belirlenmesini destekleyen programlar önemlidir (54).

Başvurudan sonraki ilk 24-48 saatte tedavinin başlanmasının hastalık sekellerini engelleyebildiği bilinmektedir (18). Yenidoğan tarama programları ve erken tanı sayesinde organik asidemili hastaların prognozu ve sağkalım oranları artmaktadır (13, 18, 28). Bir çalışmada yenidoğan tarama programı ile erken tanı alan hastaların tamamının kraniyal görüntüleme sonuçlarının normal olduğu belirtilmiştir (24). Buna karşılık bir başka çalışmada yenidoğan tarama programı ile tanı alan organik asidemili hastaların %50’sinin tarama sonuçları belli olduğunda semptomatik olduğu, bu hastaların yarısının ise zaten tedavi almakta olduğu bildirilmiştir (29). Tüm çalışmalarda mortalitenin azaldığı konusunda fikir birliği varken sağ kalan MMA ve PA’lı hastaların metabolik kriz sayısının azaldığı, fiziksel ve bilişsel gelişiminin ve uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğunu destekler veri yoktur (4, 29). Organik asidemilerin erken başlangıçlı şekillerinin tarama programından fayda göreceği şüphelidir ve akut metabolik dekompanzasyon bulgularının engellenmesinin katkıları ve uzun dönem sonuçlarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Geç başlangıçlı, hafif hastalık şekillerinin ise erken dönemde, hastalık bulguları henüz yokken tanı almasının mortalite ve morbiditeye katkı sağladığı, GA-I ve geç başlangıçlı İVA’lı hastalardan

erken dönemde yenidoğan tarama programı ile tanı alanların mortalite ve morbiditesinin daha iyi olduğu bilinmektedir (29, 35, 54).

Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde kalıtsal metabolik hastalıklardan olan organik asidemiler de sık görülmektedir. Özellikle yenidoğan döneminde klinik bulguların özgül olmadığı göz önünde bulundurulduğunda organik asidemilerin hastalıkların ayırıcı tanısında akılda tutulması önemlidir. Öz ve soygeçmişte bu hastalıklara işaret eden bulgular varsa tanısız işlemlerin ve tedavinin erken başlatılmasının mortalite, morbidite ve uzun dönem sonuçlar üzerindeki yararlı etkileri bilinmektedir. Kaybedilen hastaların organik asidemi tanısı alması daha sonraki gebeliklerde aileye genetik danışmanlığın sağlanması ve prenatal tanı olanaklarının sunulabilmesi için önemlidir. Bu çalışmada da ortaya konduğu gibi yeni tanı ve tedavi seçenekleri ile yıllar içinde organik asidemilerin mortalitesi azalmış ancak morbiditesi azalmamıştır. Bu nedenle uzun dönemde hastalığın komplikasyonları ve tıbbi bakım maliyeti önemli bir sorun teşkil etmektedir. Ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olan organik asidemili hastaların yenidoğan taraması ile erken dönemde tanınmasının ve akut metabolik dekompanzasyon bulgularının engellenmesinin faydalarını ve uzun dönem sonuçlarını araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Bu retrospektif çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Servisleri'nde 01.01.1987 ile 01.03.2017 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen ve organik asidemi tanısı alan yenidoğanların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognozunun belirlenmesi amaçlanmıştır.
2. Çalışmada yenidoğan döneminde bulgu veren sekiz farklı organik asidemi tipi saptanmıştır.
3. Neonatal başlangıçlı organik asidemilerden en sık görüleni MSUD'dir (%34,4). Sırasıyla MMA (%28,7), PA (%24,1), İVA (%5,6), HMG-KoA liyaz eksikliği (%2,8), sınıflandırılmamış organik asidemiler (%2,8),  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği (%0,9) ve 3-metilcrotonil-KoA karboksilaz eksikliği (%0,9) izlenen diğer organik asidemilerdir.
4. Organik asidemi tanısı alan hastalar en sık İç Anadolu Bölgesi'nden (%49) başvururken hastaların %15,7'si Güney Doğu Anadolu, %13,8'i Karadeniz, %5,5'i Doğu Anadolu, %5,5' Akdeniz, %5'i Marmara ve %2,7'si Ege Bölgesi'nden başvurmuştur. Bir hasta Avusturya, bir hasta KKTC'den başvurmuştur.
5. Hastaların %13,9'u 1987-1996 yılları arasında, %36,1'i 1997-2006 yılları arasında ve %50,0'si 2007-2017 yılları arasında organik asidemi tanısı almıştır.
6. İncelenen 108 hastanın 70'i (%64,8) kız, 38'i (%35,2) erkektir.
7. Yenidoğan döneminde organik asidemi tanısı alan hastaların %5,6'sında ileri anne yaşı vardır, organik asidemiler arasında ileri anne yaşı açısından anlamlı fark yoktur ( $p=0,478$ ).
8. Hastaların 8'inin (%7,4) annesi kronik hastalık ile izlenmektedir. 14 hastanın (%13,0) annesinde ise gestasyonel dönemde hastalık saptanmıştır. Hastaların annesinde en sık karşılaşılan gestasyonel hastalık idrar yolu enfeksiyonudur. Organik asidemili hasta grupları arasında annede kronik ve gestasyonel hastalık sıklığı için fark yoktur ( $p=0,793$ ,  $p=0,220$ ). İzovalerik asidemili hasta sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamasa da altı hastanın ikisinin (%33,3) annesinin eklampsi, birinin (%16,6) ise preeklampsi nedeniyle izlendiği kaydedilmiştir, ilerideki çalışmalarda İVA'lı hastaların annelerinde gestasyonel

hastalıkların sıklığının incelenebileceği düşünülmüştür.

9. Organik asidemili hastaların %89,2'sinin anne-babası akrabadır. %63,9'ünün anne-babasının birinci, %14,8'inin ikinci kuzen evliliği yaptığı, %11,2'sinin ise uzak akraba olduğu görülmüştür. Bu akrabalık oranı Türkiye ortalamasına göre yüksektir ( $p<0,001$ ).
10. Yenidoğan döneminde tanı alan organik asidemili hastaların %50'sinin öz geçmişinde kardeş ölüm öyküsü, %18,5'inin ise kardeşte metabolik hastalık öyküsü vardır. Metilmalonik asidemili hasta grubunda kardeş ölümü öyküsü MSUD ve PA'lı hastalara göre anlamlı olarak daha sıktır ( $p<0,001$ ).
11. Organik asidemili hastaların gebelik yaşı için ortanca değer 38 haftadır. Bu çalışmada erken doğum oranı %7,4 saptanmıştır. Tüm dünyada bu oranın %11 olduğu göz önüne alındığında organik asidemilerde erken doğum artmamıştır ( $p=0,233$ ).
12. Gestasyon yaşına göre küçük olan 4 hasta (%3,7) da MMA tanısı ile takip edilmiştir. Metilmalonik asidemili hastaların doğum ağırlığının anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Metilmalonik asidemili hastaların bozulmuş enerji metabolizması nedeniyle gebelik yaşına göre küçük doğduğu hipotezi ileride yapılacak olan çalışmaların konusu olabilir.
13. Hastaların %2,8'si gestasyon yaşına göre büyüktür. Bu hastaların ikisi PA biri de HMG KoA liyaz eksikliği tanısı almıştır.
14. İlk başvuru günü için ortanca değer 4 gündür (0-29). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, MMA, PA'lı hastalar karşılaştırıldığında MMA'lı hastaların daha erken getirildiği görülmüştür ( $p<0,017$ ).
15. Organik asidemili hastaların en sık getirilme nedeni beslenme problemleridir (%84,3). Hastaların %54,6'sı solunum sıkıntısı, %50,9'u aktivitenin azalması, %25'i uykuya meyil, %20,4'ü konvülsiyon, %19,4'ü dehidratasyon, %19,4'ü sarılık, %15,2'si genel durum bozukluğu, %14,8'i kusma, %11,1'i huzursuzluk, %4,6'sı koku, %3,2'si ise tonus artışı ile getirilmiştir.
16. İlk başvurudaki laboratuvar incelemelerinden hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerleri için MSUD, MMA, PA'lı hastalar arasında fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).
17. İlk akut atakta hastaların %36,1'inin kan gazında asidozu vardır. Diğer gruplara

göre ilk başvuruda kan gazında asidoz ve hipokarbi MMA'lı hastalarda daha sıktır. Akçaağaç şurubu idrar hastalığında ise ilk başvuruda asit-baz bozukluğu daha az görülmüştür (p=0,03).

18. Hastaların ortalama kan şekeri 65,5 mg/dl'dir, 27 (%25,5) hastada hipoglisemi saptanmıştır. Gruplar arasında hipoglisemi görülme sıklığı açısından fark saptanmamıştır (p=0,479).
19. Organik asidemili hastaların amonyak için ortanca değeri 251 µg/dl'dir (0-2272), MMA'lı hastalarda amonyak yüksekliği anlamlı olarak daha sıktır (p=0,001). Akçaağaç şurubu idrar hastalığında hiperamonemi daha az görülmüştür. Ciddi hiperamonemi sıklığı için hastalık grupları arasında fark yoktur (p>0,05).
20. İlk başvuruda karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin bir bozulma saptanmamıştır. Böbrek fonksiyon testlerinde de hastaların büyük çoğunluğunda bozukluk görülmemiştir. MMA'lı 4 hasta, PA'lı 3 hasta, İVA ve MSUD'li ikişer hastanın ilk başvurusunda saptanan ciddi kreatin yüksekliği yetersiz beslenme ve dehidratasyon sonucu gelişen prerenal azotemi ile ilişkilendirilmiştir. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı grubunda hiponatremi diğer gruplara göre daha sık gözlenmiştir (p=0,016).
21. İlk başvuruda kan kültürü alınmış olan hastalardan 19'unun kan kültüründe üreme saptanmıştır. Üreme sıklığı değerlendirildiğinde hastalık grupları arasında fark bulunmamaktadır (p=0,200). Beyin-omurilik sıvısı kültürü alınan hastaların üçünde üreme olmuştur. Üremelerde insidansı yüksek bir patojen bakteri görülmemiştir.
22. Hastanemizde takip edilen organik asidemili hastaların %35,2'si entübe olarak takip edilmiş, %41,7'sine periton diyalizi yapılmıştır. Periton diyalizi en sık dirençli asidoz ve hiperamonemi nedeniyle açılmıştır. 1987-1996 yılları arasında tanı alan hastaların istatistiksel anlamlı olarak daha fazla entübe edildiği görülmüştür (p=0,001).
23. Organik asidemili hastaların izlem süresi 5 yıldır (1-16). Hastaların %89,8'inde bu süre içerisinde yeniden metabolik dekompanzasyon görülmüştür. Metabolik dekompanzasyon sayısı için ortanca değer 2'dir (1-8). Hastaların %47,2'si enfeksiyon hastalıkları nedeniyle yatırılmıştır. Organik asidemili hastaların yatırılarak takip edilmesine en sık neden olan enfeksiyon pnömonidir (%39,2).

%31,4 oranında akut gastroenterit, %19,6 idrar yolu enfeksiyonu, %5,9 deri enfeksiyonu, %3,9 sepsis yatış nedeni olmuştur.

24. Denver II gelişimsel tarama testi yapılan 33 hastanın 31'inde global gelişme geriliği saptanmıştır. İzovalerik asidemi ile takip edilen 2 hastanın gelişimi yaşlıları ile uyumlu bulunmuştur.
25. Endikasyon görülerek EEG çekilen hastaların %64,7'sinde anormal bulgu saptanmıştır. Endikasyon görülerek kraniyal görüntüleme yapılan hastaların %63,4'ünde anormal bulgu saptanmıştır.
26. Akçağaç şurubu idrar hastalığı tanısı alan hastaların tanı anındaki lösin düzeyi ile anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulguları arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir ( $p=0,0437$ ,  $p=0,859$ ).
27. Akçağaç şurubu idrar hastalığı tanısı alan hastaların tanıdaki hiponatremi düzeyi ile global gelişme geriliği, EEG ve kraniyal görüntüleme anormal bulgu varlığı, ikincil kronik hastalık ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
28. Propiyonik asidemilerin tanıdaki propiyonil karnitin düzeyleri ile daha sonra görülen ikincil kronik hastalıklar ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=0,974$ ,  $p=0,837$ ).
29. İlk başvuru günü ile global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulguları, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir ( $p=0,606$ ,  $p=0,989$ ,  $p=0,640$ ;  $p=0,906$ ).
30. İlk başvuruda saptanan hipoglisemi ve global gelişme geriliği, anormal EEG ve kraniyal görüntüleme bulguları ve eksitus oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p=1,000$ ;  $p=0,259$ ,  $p=0,705$ ;  $p=0,323$ ).
31. İlk başvuruda kan gazında asidoz olması ile global gelişme geriliği ve anormal kraniyal görüntüleme bulguları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamış ( $p=1,000$ ;  $p=0,923$ ), asidozu olan organik asidemili hastaların daha sonraki takiplerinde istatistiksel anlamlı olarak EEG'de anormal bulguların daha sık, ikincil kronik hastalık gelişimi ve eksitus oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,005$ ;  $p=0,193$ ;  $p<0,001$ ).
32. Metilmalonik asidemili hastalarda ilk başvuruda ciddi hiperamonemi olması ile uzun dönem mortalite sonuçları ilişkili bulunmuştur ( $p=0,047$ )

33. Araştırmada incelenen 108 hastanın %38,9'unun eşlik eden bir hastalığı vardır. Vakaların %10,1'i anemi, %20'si nöbet ve %7,4'ü böbrek hastalığı, %3,7'si kardiyomiyopati, %3,7'si malnütrisyon, %2,7'si hemofagositik sendrom, %1,8'i kronik hepatit B taşıyıcılığı, %1,8'i nötropeni ile takip edilmiştir. % 5,5'i şok, %5'i deri döküntüsü tanısı almıştır. En az görülen hastalıklar olan aritmi ve astım birer hastada görülmüştür. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ile takip edilen hastalar MMA ve PA'lı hastalara göre daha az ikincil kronik hastalıklar ile izlenmiştir (p=0,010).
34. Hastaların %33,3'ü eksitus olmuştur. Çalışmada MSUD, MMA, PA'lı hastalarının mortalitesi sırasıyla %8,1, %51,6, %46,2'dir. 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA liyaz eksikliği ile izlenen hastalardan biri kaybedilmiştir.  $\beta$ -ketotiyolaz eksikliği olan hasta ve sınıflandırılmayan organik asidemili hastalar ilk atakta kaybedilmiştir. İzovalerik asidemili hastaların ve 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği olan bir hastanın takibine devam edilmektedir.
35. Tanı yıllarına göre karşılaştırıldığında 2007-2017 yılları arasında tanı alan hastaların ölüm oranının anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. (p<0,011).

## 7. KAYNAKLAR

1. Çamur S., 199 Organik Asidemili Hastanın Klinik, Laboratuvar ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif olarak Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 1996.
2. Coşkun T. Tanısal Yaklaşım İlkeleri. İçinde: Yurdakök M (ed). Yurdakök Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2017: 1575-1603.
3. Rao AN, Kavitha J, Koch M, Kumar SV. Inborn errors of metabolism: review and data from tertiary care centre Indian J Clin Biochem 2009; 24: 215-222.
4. Baumgartner MR, Hörster F, Vici CD, Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 1-36.
5. Coşkun T. Tanısal yaklaşım ilkeleri. Coşkun T, Yurdakök M (eds). Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2014: 29-57.
6. Tunçbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. Ann Hum Genet 1994; 58: 321-329.
7. Ünal Ö, Sivri HS. Organik Asidemiler. İçinde: Coşkun T, Yurdakök M (ed). Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2014: 97-102.
8. Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism in pediatrics. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). Inborn metabolic diseases (5<sup>th</sup> ed). Berlin: Springer, 2012: 3-52.
9. Gündüz M, Ünal S, Okur İ. Neonates with inborn errors of metabolism: spectrum and short-term outcomes at a tertiary care hospital. The Turkish Journal of Pediatrics 2015; 57: 45-52.
10. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. BMC Pediatr 2012; 12: 1-7



11. Bodamer OA. Organic acidemias. <https://www.uptodate.com/contents/organic-acidemias>. Wolter Kluwer. March 16, 2017.
12. Villani GRD, Gallo G, Scolamiero E. et. al. Classical organic acidurias: diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med* 2016; 1-19.
13. Çoker M. Taramalar. İçinde: Yurdakök M (ed). *Yurdakök Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2017: 1567-1575.
14. Kendirci M, Kardeş F, Üstünkoyuncu PS. Organik asidemiler. İçinde: Yurdakök M (ed). *Yurdakök Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2017: 1667-1685.
15. Nelson DL, Cox MM. Fatty Acid Catabolism. Nelson DL, Cox MM (eds). In: *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4<sup>th</sup> edition. New York: WH Freeman and Company, 2005: 631-655.
16. Ozand PT, Gascon GG. Organic acidurias: a review. Part 2. *J Child Neurol* 1991; 6: 286-303.
17. Baulny OdB, Dionisi-Vici C, Wendel U. Branched chain Organic acidurias/Acidemias. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds) *Inborn Metabolic Diseases* (5<sup>th</sup> ed). Berlin: Springer, 2012: 277-296.
18. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: an updated review. *Ind J Clin Biochem* 2011; 26: 319-325.
19. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Kleigman RM, Stanton, St Geme, Schor (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier, 2016: 649-658.
20. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL et al. Diagnosis and treatment of maple syrup urine disease: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; 109: 999-1008.
21. Treacy E, Clow CL, Reade TR et al. Maple syrup urine disease: interrelations between branched-chain amino-, oxo- and hydroxyacids; implications for treatment; associations with CNS dysmyelination. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15: 121-135.
22. Coulombe JT, Shih VE, Levy HL. Massachusetts Metabolic Disorders Screening Program. II. Methylmalonic aciduria. *Pediatrics* 1981; 67: 26-31.
23. Vatanavicharn N, Champattanachai V, Liammongkolkul S, et al. Clinical and

- molecular findings in Thai patients with isolated methylmalonic academia. *Mol Genet and Metab* 2012; 102: 424-429.
24. Radmanesh A, Zaman T, Ghanaati H. et al. Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 1054-1061.
  25. Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1257-1265.
  26. Kraus JP, Firgaira F, Novotny J, et al. Coding sequence of the precursor of the beta subunit of rat propionyl-CoA carboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 21: 8049-8053.
  27. Lamhonwah AM, Barankiewicz TJ, Willard HF, et al. Isolation of cDNA clones coding for the alpha and beta chains of human propionyl-CoA carboxylase: chromosomal assignments and DNA polymorphisms associated with PCCA and PCCB genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4864-4868.
  28. De Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, et al. Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28: 415-423.
  29. Dionisi Vici C, Deodato F, Roschinger W, 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: 383-389.
  30. Wolf B, Feldman GE. The biotin dependent carboxylase deficiencies. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 699-716.
  31. Jay AM, Conway RL, Feldman GL, et al. Outcomes of individuals with profound and partial biotinidase deficiency ascertained by newborn screening in Michigan over 25 years. *Genet Med* 2015; 17: 205-209.
  32. Karaca, M, Özgül RK, Ünal Ö, et al. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1077-1084.
  33. Möslinger D, Stöckler-Ipsiroglu S, Scheibenreiter S, et al. Clinical and neuropsychological outcome in 33 patients with biotinidase deficiency

- ascertained by nationwide newborn screening and family studies in Austria. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 277-282.
34. Dercksen M, Duran M, Ijlst L, et al. Clinical variability of isovaleric acidemia in a genetically homogeneous population, *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 1021-1029.
  35. Grünert SC, Wendel U. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 1-9.
  36. Kölker S, Struys EA, van der Knaap MS, Jakobs C. Serebral organic acidurias. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (eds). *Blau Physicians guide to Diagnosis, Treatment and Follow up of Inherited Metabolic Diseases*. Berlin: Springer, 2012: 143-156.
  37. Viau K, Ernst SL, Vanzo RJ, et al. Glutaric acidemia type 1: outcomes before and after expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 430-438.
  38. Harting I, Neumaier-Probst E, Seitz A et al. Dynamic changes of striatal and extrastriatal abnormalities in glutaric aciduria type I. *Brain* 2009; 132: 1764-1782.
  39. Topçu M, Aydın OF, Yalçınkaya C, et al. L-2-Hydroxyglutaric aciduria: a report of 29 patients. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 1-7.
  40. Morris AMA. Disorders of ketogenesis and ketolysis. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases* (5<sup>th</sup> ed). Berlin: Springer, 2012: 219-222.
  41. Ozand PT, al Aqeel A, Gascon G, et al. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) lyase deficiency in Saudi Arabia. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14: 174-188.
  42. Santarelli, Cassanello M, Enea A, et al. A neonatal case of 3-hydroxy-3-methylglutaric- coenzyme A lyase deficiency. *Ital J. of Pediatr* 2013; 39: 33-38.
  43. Çoker M. Taramalar. İçinde: Çoşkun T, Yurdakök M (ed). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2014: 97-102.
  44. Yoon HR, Lee KR, Kim H, et al. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34: 115-120.

45. Zytkovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001; 47: 1945-1955.
46. Bulut S. Hipertansif Bozukluklar. İçinde: Öztopcu C (çeviri editörü). *Obstetrik El Kitabı (Altıncı Basım)*, İstanbul: Nobel Kitabevi; 2008: 287-297.
47. Nussbaum, Robert L, McInnes R, Willard HF, Hamosh A, Thompson WM. *Patterns of Single Gene Inheritance*. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2007: 115-151.
48. Celkan T. Anemi Ayırıcı Tanısı. İçinde: Yurdakök M (ed). *Yurdakök Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2017: 3257-3268.
49. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion - a UK perspective. *Neonatology* 2015; 107: 1-7.
50. American Academy of Pediatrics. *Postnatal Glucose Homeostasis in Late Preterm and Term Infants* Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2011; 127: 575-579.
51. Güngör M, Haliloğlu G. Global gelişme geriliği ve zihinsel yetersizlik: genel yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi* 2016; 37: 263-286.
52. Gomez AJ, Standridge SM. A Refined Approach to Evaluating Global Developmental Delay for the International Medical Community. *Pediatric Neurol* 2014; 51: 198-206.
53. Lee J. Y, Chiong SMA, Estrada C, et al. Maple syrup urine disease (MSUD): Clinical profile of 47 Filipino patients. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 281-285.
54. Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 1041-1057.
55. Koç İ, Eryurt MA. The Causal Relationship Between Consanguineous Marriages And Infant Mortality In Turkey. *J Biosoc Sci* 2016:1-20.
56. Grünert SC, Müllerleile S, Silva DL, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8: 1-9.
57. Morath MA, Okun JG, Müller JB, et al. Neurodegeneration and chronic renal

- failure in methylmalonic aciduria-A pathophysiological approach. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31: 35-43.
58. Tavil B, Sivri HS, Coskun T, et al. Haematological findings in children with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 607-611.
  59. Coşkun T. Dallı Zincirli Aminoasitler. İçinde: Aminoasit Metabolizması Bozuklukları. *Katkı Peditari Dergisi* 2003: 91-180.
  60. Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, et al. Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. *J Clin Invest* 2013; 4: 1809-1820.
  61. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U Impact of longitudinal plasma leucine levels in the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res* 2006; 59: 17-20.
  62. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, et al. Propionic acidemia revisited: a workshop report. *Clin Pediatr* 2004, 43:837–843.
  63. Ozgul RK, Karaca M, Kilic M. Phenotypic and genotypic spectrum of Turkish patients with isovaleric acidemia. *Europ J Med Genet* 2014; 57: 596-601.
  64. Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8: 148-160.
  65. Fukao T, Scriver CR, Kondo N. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation defined patients. *Mol Genet Metab* 2001; 72: 109-114.
  66. Sovik O. Mitochondrial 2-Methylacetoacetyl-CoA Thiolase Deficiency: An Inborn Error of Isoleucine and Ketone Body Metabolism. *J Inher Metab Dis* 1993; 16: 46-54.
  67. Cosson MA, Benoist JF, Touati G, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients. *Mol Genet Metab* 2009; 97: 172-178.
  68. D'Angio CT, Dillon MJ, Leonard JV. Renal tubular dysfunction in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 259-263.
  69. Kakavand B, Schroeder VA, Di Sessa TG. Coincidence of long QT syndrome and propionic acidemia. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 160-161.

70. Jameson E, Walter J. Cardiac arrest secondary to long QT<sub>c</sub> in a child with propionic acidemia. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 969-970.
71. Leung ACA, Chan AK, Ezekowitz JA, Leung AKC. A Case of Dilated Cardiomyopathy Associated with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A (HMG CoA) Lyase Deficiency. *Cas Rep Med* 2009: 1-3.
72. Gokce M, Unal O, B. Hismi, et al. Secondary Hemophagocytosis in 3 Patients With Organic Acidemia Involving Propionate Metabolism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29; 92-98.
73. Marquard J, El Scheich T, Klee D, et al. Chronic pancreatitis in branched-chain organic acidurias—a case of methylmalonic aciduria and an overview of the literature. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 241-245.
74. Chen PW, Hwu WL, Ho MC, et al. Stabilization of blood methylmalonic acid level in methylmalonic acidemia after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 337-341.
75. Arrizza, C, De Gottardi, A, Foglia E, et al. Reversal of cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation: a 10-year follow-up. *Transpl Int* 2015; 28: 1447-1450.
76. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010; 156: 128.
77. Shellmer DA, DeVito Dabbs A, Dew MA, et al. Cognitive and adaptive functioning after liver transplantation for maple syrup urine disease: a case series. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 58-64.
78. Lubrano R, Scoppi P, Barsotti P, et al. Kidney transplantation in a girl with methylmalonic acidemia and end stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 848-851.
79. Lubrano R, Elli M, Rossi M, et al. Renal transplant in methylmalonic acidemia: could it be the best option? Report on a case at 10 years and review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1209-1214.
80. Tokatlı A. Coşkun T, Özalp İ. A retrospective evaluation of 78 cases with organic acidemia. *Doğa-Tr J Medical Sciences* 1993; 18: 47-53.
81. Rüeegger CM, Lindner M, Ballhausen D, et al. Cross-sectional observational

study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 21-30.

## 8. EKLER

## Ek 1. Etik Kurul Onay Formu



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1241

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 20 ARALIK 2016 SALI  
**Toplantı No** : 2016/25  
**Proje No** : GO 16/790 (Değerlendirme Tarihi : 20.12.2016)  
**Karar No** : GO 16/790- 19

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Murat YURDAKÖK' ün sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Turgay COŞKUN ile birlikte çalışacakları ve Dr. Yağmur ÜNSAL' ın uzmanlık tezi olan, GO 16/790 kayıt numaralı ve "*Yenidoğan Döneminde Tanı Alan Organik Asidemli Hastaların Klinik Özelliklerinin ve Prognozunun Belirlenmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |  |  |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)      |
| 2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye)         | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)          |
| İZİNLİ                                   |  |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye)      | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)            |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAÇLAM (Üye)         | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)        |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)  | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)      |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)       | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)       | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)         |
| 8. Prof. Dr. Elmas Fbrü YALÇIN (Üye)     | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)        |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)   | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)                |