



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK METABOLİZMA ve BESLENME BİLİM DALI

KALITSAL METABOLİK HASTALIĞI OLAN OLGULARDA
ENDOKRİNOLOJİK BOZUKLUKLAR

Uzm. Dr. Şahin ERDÖL

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2014



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
ÇOCUK METABOLİZMA ve BESLENME BİLİM DALI

KALITSAL METABOLİK HASTALIĞI OLAN OLGULARDA
ENDOKRİNOLOJİK BOZUKLUKLAR

Uzm. Dr. Şahin ERDÖL

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Halil SAĞLAM

Bursa-2014

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	34
Bulgular	37
Tartışma ve Sonuç	50
Kaynaklar	62
Ekler		
Ek-1: Kısaltmalar	67
Teşekkür	68
Özgeçmiş	69

ÖZET

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH) tüm sistemleri olduğu gibi endokrin sistemi de etkileyebilirler. Bu konuda erişkinlerde sınırlı sayıda çalışma mevcutken pediatrik yaş grubunda bu alanda henüz veri mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı çocuk metabolizma polikliniğinden takip edilen ve KMH tanısı almış olan olguların demografik, klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirerek endokrinolojik problemlerinin ortaya konmasıdır.

Veriler, Haziran 2011 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda KMH tanısıyla takip edilen olguların dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi.

KMH tanısı almış 139'u erkek (%53), 121'i kız (%47) toplam 260 hasta çalışmaya alındı. Olguların yaş ortalaması 5,94 (aralık: 0,08-49) yıl olup %95,8'ini (249/260) pediatrik yaş grubu oluşturmaktaydı. Ana ve alt hastalık grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark yoktu. Olguların anne ve babalarında akraba evliliği varlığı ve kardeşlerde benzer hastalık olması anlamlı bulundu. Olguların %25'inde kardeşinde benzer hastalık mevcuttu. Büyüme geriliği açısından değerlendirilebilen 258 olgunun 27'sinde (%10,5) büyüme geriliği mevcut olup tamamı endokrin dışı nedenlerden kaynaklanmaktaydı. Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile büyüme geriliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,002**). Tüm olguların %10'unda mikrosefali mevcut olup serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile mikrosefali varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,020**). Benzer şekilde, serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile nöromotor gerilik varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p<0,001**). Olguların sadece 3'ünde (%1,1) endokrin bozukluk saptanmış olup lesitin kolesterol asil transferaz eksikliği ve Kearns-Sayre Sendromlu birer olguda diyabet, gliserol kinaz eksikliği olan bir olguda ise glukokortikoid eksikliği mevcuttu.

KMH'lı olgularda endokrin bozukluklar nispeten nadirdir. Bu nedenle ayrıntılı bir öyküyle birlikte büyüme eğrilerini ve puberte değerlendirmesini de içeren bir fizik muayene endokrin bir bozukluğa işaret etmedikçe KMH'lı olguların çoğunda rutin endokrinolojik değerlendirmeye gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal, metabolik hastalık, endokrin bozukluk.

SUMMARY

Endocrine Dysfunctions in Patient with Inherited Metabolic Diseases

Inherited metabolic diseases (IMD) can affect many organ systems including endocrine system. Though there are limited data regarding endocrine dysfunctions related to IMD in adults, no data exists in pediatric patients with IMD. The aim of this study was to investigate endocrine dysfunctions in patient with IMD by assessing their demographic, clinical and laboratory data.

Data were obtained retrospectively from the medical reports of the patients with IMD, who were followed in the Division of Pediatric Metabolism and Nutrition between June 2011 and November 2013.

A total of 260 patients [139 males (53%) and 121 females (47%)] with the diagnosis of IMD were included in the study. The mean age of the patients was 5.94 (range: 0.08 to 49) years and 95.8% (249 of 260 patients) were in the pediatric age group. There was no statistically significant difference between main and subgroups of the diseases with respect to the age and gender. Presence of consanguinity and similar diseases in siblings were found to be significant. History of similar diseases was present in 25% of the patients. Growth status was evaluated in 258 patients and of them 27 (10.5%) had growth failure all of which were attributed to non-endocrine reasons. There was a significant correlation between growth failure and serum albumin levels below 3.5 gr/dL (**p=0.002**). Of the patients, 10% had microcephaly and there was a significant correlation between presence of microcephaly and serum albumin levels below 3.5 gr/dL (**p=0.020**). Similarly, there was a significant correlation between presence of microcephaly and serum albumin levels below 3.5 gr/dL (**p=0.001**). Only 3 of 260 (1.1%) patients had endocrine dysfunction. Of these, one with lecithin cholesterol acyl transferase deficiency and other with Kearns-Sayre syndrome had

diabetes and one with glycerol kinase deficiency had glucocorticoid deficiency.

Endocrine dysfunction in patients with IMD is relatively rare. For this reasons there is no need to do routine endocrine evaluations in most patients with IMD unless a careful and detailed history and physical examination point an endocrine dysfunction.

Key words: Inherited, metabolic diseases, endocrine dysfunction.

GİRİŞ

Tek gen kusurunun yol açtığı ve metabolik yollardaki bloklar sonucunda gelişen klinik tablolar kalıtsal metabolik hastalıklar olarak adlandırılmaktadır (1).

Metabolik hastalıklar oluşum mekanizmalarına göre üç gruba ayrılır (Tablo 1).

1.İntoksikasyon tipi bozukluklar

2.Enerji eksikliği tipi bozukluklar

3.Kompleks moleküllerin yapım yıkımını etkileyen bozukluklar

Tablo-1: Metabolik hastalıkların fizyopatolojik sınıflandırması (1).

İntoksikasyon Tipi Bozukluklar	Enerji Eksikliği Tipi Bozukluklar	Kompleks Moleküllerin Yıkımını Etkileyenler
-Amino asit Metab. Boz.	-Glikojen Depo Hastalığı	-Lizozomal Hastalıklar
-Karbonhidrat Metab. Boz.	-Glukoneogenez Boz.	-Peroksizomal Hastalıklar
-Organik asidemiler	-Yağ asidi oksidasyon Boz.	
-Üre Döngüsü Bozuklukları	-Mitokondriyal Hastalıklar	

İlk kez 1901'de Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanan kalıtsal metabolik hastalık kavramından bugüne kadar teknik ve laboratuvar olanaklarının artmasıyla her geçen gün yeni metabolik hastalıklar tanımlanmaktadır. Bu hastalıklardan bazıları son derece ender görülmekle

birlikte, bir bütün olarak değerlendirildiklerinde çocuk sağlığı açısından önemli bir grup oluştururlar (1).

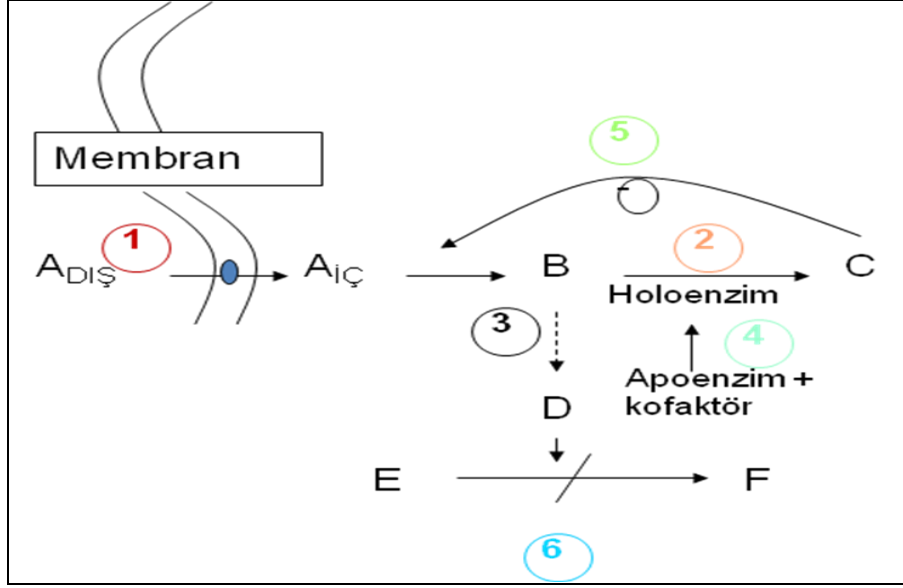
Günümüzde sıklığı 1/1500 olarak bildirilmektedir. Nadir oldukları düşünölen bu hastalıkların sayıları her gün hızla artmaktadır. Gelişmiş ölkelere oranla ölkemizde akraba evliliklerinin ve doğum sayısının yüksek olması sonucu doğumsal metabolizma hastalıklarına daha sık rastlanmaktadır. Genelde 1/10.000 sıklıkla görölen fenilketonüriye ölkemizde 1/4500, genelde 1/60.000 sıklıkta görölen biyotinidaz eksikliğine ölkemizde 1/11.000 oranında rastlanmaktadır. Birçoğunun etkili tedavisi vardır. Tedavisi olmasa bile özgün tanının konulması ailelerin sonraki çocuklar konusunda bilgi sahibi olmalarına olanak sağlamaktadır (2).

Ölkemizde sık görölmeleri nedeniyle metabolik hastalıkların erken tanı ve tedavisi morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından önemlidir (2).

Biz bu çalışmada, çocuk metabolizma polikliniğinden takip edilen ve kalıtsal metabolik hastalık tanısı almış olan olguların retrospektif olarak demografik, klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirerek bu olguların endokrinolojik problemlerini ortaya koymayı amaçladık. Kalıtsal metabolik hastalığı olan erişkinlerdeki endokrinolojik bozukluklarla ilişkili sınırlı sayıda çalışma mevcutken pediatrik yaş grubunda bu alanda henüz veri mevcut değildir. Bu alışma ile kalıtsal metabolik hastalık nedeni ile takip edilen olgularda endokrinolojik problemlerin önemi vurgulanmak istenmiştir.

I. Metabolik Hastalıkların Fizyopatolojisi

Metabolik hastalıklar enzimlerin fonksiyon yapamaması nedeniyle oluşan biyokimyasal bozukluklardır. Bu çeşitli mekanizmalarla oluşabilmektedir (şekil 1) (1).



Şekil-1: Metabolik hastalıkların fizyopatolojisi.

- 1- "Taşıyıcı-aracılı" hareket bozukluğu
- 2- "B"den "C"ye dönüşüm bozukluğu
- 3-"B"den "D"ye aşırı dönüşüm
- 4- "Apoenzim", "kofaktör" etkileşim bozukluğu
- 5- "C" eksikliği sonucu, "A"dan "B"ye dönüşüm inhibisyonunun bozulması
- 6- "D"nin aşırı birikimi sonucu "E"den "F" oluşumunun engellenmesi

Metabolik bozukluklardaki patoloji genellikle metabolik bloğun ardında biriken maddeler veya son ürünün yapılamaması nedenleriyle ortaya çıkmaktadır. Bazı olgularda biriken maddeler diğer dokulara da geçebildiklerinden uzak organlar da etkilenebilmektedir. Ayrıca lizozomal depo hastalıklarında olduğu gibi bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda lokal madde birikimi de söz konusudur. Kalıtsal metabolik hastalıklarda klinik bulgular her hastalıkta hafiften ağıra çok farklı ve geniş bir spektrumda seyredabilmektedir. Aynı gende etkilenme olmasına rağmen mutasyonların farklılığı nedeniyle birçok hastada klasik klinik tablo daha değişkendir (1).

Doğumsal metabolizma bozuklukları, fizyopatolojik olarak metabolik yollara ilişkin bozukluklar (**intermediyer metabolizma bozuklukları**) ve

hücre içine ilişkin bozukluklar (**intraselüler metabolizma bozuklukları**) olarak da ayrılabilir. Metabolik yolları ilgilendiren bozuklukların önemli bir grubu, bir biyokimyasal yolu katalize eden enzim veya kofaktörün eksikliği sonucu gelişen metabolik bloğun proksimalinde substrat ve metabolitlerinin birikmesi ile bağlantılıdır. Bu maddelerin toksik etkileri ile akut veya ilerleyici bir hastalık tablosu (intoksikasyon tablosu) ortaya çıkar. Amino asit metabolizma bozuklukları (fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, homosistinüri, tirozinemi, vb), organik asit metabolizma bozuklukları (metilmalonik, propiyonik, izovalerik asidemi, vb), üre döngüsü bozuklukları, şeker intoleransları (galaktozemi, herediter früktoz intoleransı) bu tür metabolik bozukluklara örneklerdir. Bu grupta toksik metabolitlerin birikerek bulgu vermesi için belli bir süre geçmesi gerekmekte ve bu süre, blok derecesine göre saatlerden yıllara kadar değişebilmektedir. Bu bozuklukların birçoğu, kusma, letarji, karaciğer yetersizliği, koma gibi klinik bulgular ve asidoz, ketoz, hiperamonyemi ve hipoglisemi gibi biyokimyasal bozukluklarla ortaya çıkan akut metabolik ataklarla seyretmektedir. Böyle bir tablo gösteren hastalarda plazma ve idrar amino asit kromatografisi veya organik asit incelemesi gibi yöntemlerle tanı hızla konabilir. Metabolik yollarda blok yapan intermediyer metabolizma bozukluklarında tedavi toksini vücuttan uzaklaştırmaya yöneliktir (1).

İntermediyer metabolizma bozukluklarının diğer bir tipi, enerji üretimi veya kullanımı ile ilgili biyokimyasal reaksiyonlarda bozukluklar sonucu gelişir. Bu hastalıklar özellikle karaciğer, kalp ve iskelet kası, beyin gibi yoğun enerji tüketen ve kimyasal reaksiyonların fazla olduğu dört ana organı tutar. Glikojen depo hastalıkları, glükoneogenez bozuklukları, primer laktik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları bu gruba örneklerdir. Klinik olarak ağır ve yaygın hipotoni, miyopati, kardiyomiyopati, gelişme geriliği, kalp yetmezliği ve dolaşım kollapsı ile ani bebek ölümü sık rastlanan belirtilerdir. Laboratuvar olarak hipoglisemi ve laktik asidemi görülür (1).

Intraselüler metabolizma bozuklukları kompleks moleküllerin hücre içi sentez veya katabolizmasındaki bozukluklardır. Metabolik dengesizlik

olmaksızın depolanma karakteristiktir. Lizozomal depo hastalıkları ve peroksizomal bozukluklar bu gruba örnek oluşturur. Bu grup hastalıklarda belirtiler kalıcı ve ilerleyici özelliktedir. Bu hastalıklar protein yükleme, enfeksiyon gibi araya giren olaylardan etkilenmez ve hastalığın gidişi akut stres durumlarıyla ilişkisizdir (2).

II. Klinik Bulgular

Sık görülen çocukluk çağı sorunlarının ayırıcı tanısında ne zaman kalıtsal metabolik bir hastalığı düşünmemiz gerektiği konusu önemlidir. Bu hastalıkların kesin tanıları genellikle zor ve ayrıntılı biyokimyasal incelemeler gerektirdiğinden, bu incelemelerden önce tanı yaklaşımını kolaylaştıracak basit klinik ve laboratuvar değerlendirmelerinin yapılması önemlidir. Doğumsal metabolizma hastalıklarında tanıya ulaşmada öykü son derece yönlendiricidir. Birkaç istisna dışında bu bozuklukların hemen hepsi otozomal resesif geçiş gösterdiklerinden anne ve baba arasında akrabalık bulunması ve benzer yakınmalarla kaybedilen kardeş öyküsü olması doğumsal metabolizma hastalığını düşündürmelidir. Çocuğun benzer atakları daha önce de geçirmiş olması, belirli besinlerin tüketilmesini izleyerek ya da açlık sonrası veya enfeksiyonla birlikte semptom ve bulguların çıkması da doğumsal metabolizma hastalığı olasılığını artırmaktadır (1).

Öyküde doğumsal metabolizma hastalığını düşündüren başlıca bulgular şunlardır:

- 1- Diyetle değişen yakınma ve bulgular
- 2- Hafif geçirilmesi gereken çocukluk çağı hastalıklarında ya da aşı sonrasında irritabilite, konvülsiyon, ataksi gibi beklenmeyen bulguların gözlenmesi
- 3- Sık hastaneye yatış, etkin tedaviye rağmen nedeni açıklanamayan, düzelmeyen bulgularla hastanın kaybedilmesi
- 4- Psikomotor gerilik, serebral hareket bozukluğu, tekrarlayan asidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi ve akut ensefalopati atakları

- 5- Gelişme geriliği, makrosefali, beslenme bozukluğu, tartı alamama, büyüme geriliği
- 6- Aile öyküsünde açıklanamayan yenidoğan veya süt çocuğu ölümü, mental gerilik
- 7- Anne-baba akrabalığı veya ailede benzer sorunlar
- 8- Gelişim basamaklarında gerileme

Yenidoğan döneminde sorunsuz bir dönemi izleyerek kliniğin beklenmedik bir şekilde bozulması ve metabolik stres tablosunun gelişmesi intoksikasyon tipi doğumsal metabolizma hastalığının karakteristik bulgusudur. Doğumdan sonra saatler ve günler içinde gelişen emme isteksizliği, solunum güçlüğü, apne, hipotoni, kusma, dehidratasyon, letarji ve konvülsiyon gibi belirtilerle başlayan doğumsal metabolizma hastalıkları, kolaylıkla enfeksiyon veya diğer sık görülen hastalıklarla karıştırılabilmekte ve ölüm nedeni hatalı olarak sepsis, kalp yetersizliği veya intraventriküler kanama olarak kaydedilebilmektedir. Üre döngüsü bozuklukları, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı gibi hastalıklar sağlıklı görünen bir yenidoğanda semptomsuz bir dönemi izleyerek ortaya çıkar. Neonatal metabolik distres tablolarının %65'ini akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, organik asidemi, üre döngüsü bozuklukları ve nonketotik hiperglisinemi oluşturmaktadır (1).

Bazı doğumsal metabolizma hastalıklarında ilk bulgu nörolojik sorundur. Bebekte spontan ve uyarı ile gelişen jeneralize hipertonic epizotlar, pedal çevirme hareketleri ve opistotonus görülebilir. Yenidoğan döneminde doğumsal metabolizma hastalıkları dışında nedenlere bağlı koma genellikle hipotoni ile seyreder. Komadaki bir bebekte normal kas tonusu bile rölatif hipertoni olarak değerlendirilmelidir. Metabolik hastalıkta aksiyal hipotoni ile birlikte ekstremitelerde hipertoni, yüksek amplitüdü tremor ve miyoklonik kasılmalar da görülebilir. Bu hareketler genellikle konvülsiyon olarak yorumlanır. Piridoksin bağımlılığına bağlı konvülsiyonlar, nonketotik hiperglisinemi ve sülfid oksidaz eksikliği dışında intermediyer metabolizma bozukluğuna bağlı doğumsal metabolik hastalıklarda gerçek konvülsiyonlar geç dönemde görülür. Metabolik hastalığı olan yenidoğanlarda stupor, koma

veya hipoglisemi olmadan konvülziyon nadirdir. EEG'de "burst süpresyon" paterni tipiktir (1).

Enerji eksikliği ile giden hastalıklarda klinik tablo daha değişkendir. Genellikle semptomsuz bir dönem yoktur. En sık görülen bulgular jeneralize hipotoni, hipertrofik kardiyomiyopati, hızlı ilerleme gösteren nörolojik kötüleşme, hipoglisemi, bazen dismorfi veya malformasyonlardır. İntoksikasyon tipinden farklı olarak letarji ve koma nadiren ilk bulgulardır. Metabolik asidoz ile birlikte veya metabolik asidoz olmaksızın laktik asidemi sık rastlanan bir bulgudur (2).

Yenidoğan döneminde hipoglisemi, hepatik disfonksiyon ve hepatomegalinin birlikte bulunuşu glikojen depo hastalığı Tip I ve Tip III, glükoneogenez bozuklukları, galaktozemi, hereditör früktoz intoleransı, tirozinemi tip I, alfa1-antitripsin eksikliği veya neonatal hemokromatozu düşündürmelidir (2).

Metabolik dengesizlik olmaksızın depolanma ile seyreden hastalıklar (örn. lizozomal hastalıklar) yenidoğan döneminde sadece hidrops fetalis veya asit gibi bulgulara neden olabilirler. GM1 gangliosidoz, Gaucher hastalığı, mukopolisakkaridoz Tip VII, siyalidoz, galaktosiyalidoz ve Niemann-Pick tip I bu gruba örnektir. Bazı doğumsal metabolizma hastalıklarında bulgular doğumda mevcuttur. Örneğin peroksizomal hastalıklarda intrauterin gelişme patolojik süreçten etkilendiğinden doğumda klinik bulgular vardır (2) .

Kalıtsal metabolik hastalık düşündüreren fizik muayene bulguları arasında, alopesi veya anormal saç yapısı, retinada kiraz kırmızısı leke veya retinitis pigmentosa, katarakt veya korneal bulanıklık, hepatomegali veya splenomegali, kaba yüz görünümü, iskelet sistemi tutulumu (gibbus) nörolojik gerileme ve aralıklı veya ilerleyici ataksi veya distoni sayılabilir. Kalıtsal metabolik hastalıktan şüphelenmemize neden olan diğör önemli bulgular ise kilo alamama, mikrosefali, döküntü, sarılık, hipotoni veya hipertoni (1).

Semptomların nedeninin bulunması altta yatan kalıtsal metabolik bir hastalığı ekarte ettirmek için yeterli değıldir. Örneğin renal tübüler asidoz veya siroz altta yatan

bir kalıtsal metabolik hastalık nedeniyle gelişmiş olabilir. Bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda araya giren enfeksiyonlar akut krizlere veya ataklara neden olabilmektedir. Bazı kalıtsal metabolik hastalıklarda tesadüfi olmayan travmaları (örn, glutarik asidemi tip I) veya zehirlenmeyi (örn, metil malonik asidemi) düşündürebilir. Ayrıca kalıtsal metabolik hastalığı olan bir çocuk bıktırıcı huzursuzluğu ile çocuk istismarına veya reddine daha açıktır (2).

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

Tablo-2: Doğumsal metabolizma hastalıklarının yenidoğan dönemi bulguları (2).

Santral Sinir Sistemi	Gastrointestinal Sistem	Kardiyovasküler Sistem	Karaciğer Bozuklukları
-Letarji -Emmeme -İrritabilite -Hipertoni -Hipotoni -Konvülsiyon -Koma	-Kilo alamama -Kusma -İshal	-Apne -Takipne -Solunum sıkıntısı	-Sarılık -Hepatomegali -Yaygın damar içi pıhtılaşması

Tablo-3: Doğumsal metabolizma hastalıklarının bebek ve çocuklardaki klinik bulguları (2).

Akut, tekrarlayan semptomlar	<ul style="list-style-type: none">-Tekrarlayan kusma, letarji, koma, ketoasidoz, ataksi atakları-Hızlı soluk alıp verme, konvülsiyon ve/veya koma-"Reye sendromu"na benzer tablo, tromboembolik olaylar
Kronik, ilerleyici semptomlar	<ul style="list-style-type: none">-Motor ve mental gerilik, davranış bozuklukları-Tonus değişikliği (hipotoni, hipertoni, opistotonus, gevşek bebek)-Özel koku-Miyopati-Mikrosefali, makrosefali veya hidrosefali
Özgül bir organı ilgilendiren devamlı semptomlar	<ul style="list-style-type: none">-Kardiyomiyopati (hipertrofik veya dilate)-Beyin veya kalpte yapısal bozukluklar-Özel yüz görünümü (dismorfi, kaba hatlar)-Sağırılık-Gözde lens, retina ve ön kamara değişiklikleri (katarakt, lens dislokasyonu, optik atrofi, retinitis pigmentoza)-Organomegali (karaciğer/dalak/böbrek)-Nedeni açıklanamayan karaciğer hastalığı, asit-Renal semptomlar (tübülopati, tekrarlayan taş, idrarda değişik renk, koku)-Saç, tırnak ve deride değişiklikler-İskelet değişiklikleri (osteopeni, dizostozis multipleks, litik lezyonlar)

Sık Görülen Klinik Tablolar

Mental Retardasyon. Bazı kalıtsal metabolik hastalıklar başka hiçbir özgün bulguya neden olmadan mental retardasyona yol açabilir. Belirli bir hastalığa işaret etmeyen her mental retardasyonda serum amino asitlerine, idrar organik asitlerine ve serum ürik asit düzeyine bakılmalıdır. Mukopolisakkaridler, süksinilpürinler yönünden idrar analizi ve karbonhidrat-eksikliği ile giden glikoproteinler yönünden serum analizleri gereklidir. Çünkü bu hastalıkların her zaman özgün fizik muayene bulguları yoktur. Manyetik rezonans incelemede saptanan beyinle ilgili anormallikler bazı özgün patolojileri düşündürür (örn, peroksizomal hastalıklarda kortikal migrasyon anomalileri) (1).

Yeni Doğan Döneminde Akut Bulgularla Başvuru. Yeni doğan döneminde akut bulgularla ortaya çıkan kalıtsal metabolik hastalıklar sıklıkla protein veya karbonhidrat metabolizmasındaki bir sorun neticesinde gelişmekte ve klinik olarak sepsisten ayrılamayabilmektedir. En göze çarpan bulgular, beslenmenin reddi, kusma, bilinç veya tonus değişiklikleri, titreme, nöbetler ve sarılıktır. Asidoz veya bilinç değişiklikleri sistemik bulgulara nazaran daha ön planda ise kalıtsal metabolik hastalık olasılığı daha yüksektir. Laboratuvar incelemede; elektrolitler, amonyak, laktat, glukoz, kan gazı ve idrarda keton ve redüktan madde bakılmalıdır. Eğer glisin ensefalopatisi düşünülüyorsa BOS amino asit düzeyleri ölçülmelidir. Serum ve idrar amino asit, organik asit ve serum açil karnitin düzeyleri hastanın ağızdan beslenmesi sırasında yapılmalıdır. Yeni doğanda kardiyomiyopati veya ventriküler aritmi varsa mutlaka serum açil karnitin analizi yapılmalıdır (1).

Süt Çocuğu veya Büyük Çocukta Kusma ve Ensefalopati. Serum elektrolitleri, amonyak, glukoz, idrar pH'sı, idrarda redüktan madde ve idrar ketonları kusma ve ensefalopatisi olan tüm hastalarda sonuçları etkileyebilecek herhangi bir tedavi verilmeden önce bakılmalıdır. Reye benzeri bir tabloda başvuruda (örn, kusma, ensefalopati ve hepatomegali) amino asitler, açil karnitinler, karnitin düzeyi ve organik asitleri hızla

çalışılmalıdır. Hipoglisemiye rağmen uygunsuz oranda düşük serum ve idrar ketonları yağ asit oksidasyon defektini akla getirmelidir (1).

Hipoglisemi. Açlık süresi, hepatomegali olup olmaması ve Kussmaul solunum hipogliseminin ayırıcı tanısında mutlaka bakılması gereken ipuçlarıdır. Serum insülin, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerine bakılmalıdır. İdrarda keton, idrar organik asitleri, plazma laktatı, serum açıl karnitin profili, karnitin düzeyi, amonyak ve ürik asit düzeyleri ölçülmelidir. Yeni doğanda keton üretimi yetersizdir ve hipoglisemi veya asidozda ketonüri olması kalıtsal metabolik hastalığı daha fazla düşündürmelidir. Daha büyük çocuklarda hipoglisemiyle orantısız şekilde idrar keton düşüklüğü yağ asit oksidasyon defektini akla getirmelidir. Keton sentezinin değerlendirilmesi için yaşa uygun süredeki bir açlık sonrasında eş zamanlı olarak serum 3-hidroksibutirat, aseto-asetat düzeyleri ve serbest yağ asitleri ölçülmelidir (1).

Hiperamonyemi. Hiperamonyeminin klinik bulguları ani ve hızlı olarak ortaya çıkmakta ve ilerlemektedir. İlk olarak çevreyle ilgisizlik, irritabilite, ve davranış değişiklikleri görülmekte, beraberinde kusma, ataksi, letarji, nöbetler ve koma, amonyağın yükselmesiyle beraber ortaya çıkan diğer klinik bulgular olmaktadır. Takipne karakteristik bir bulgu olup, amonyak yüksekliğinin solunuma direkt etkisi ile ortaya çıkmaktadır (1).

Ağır hiperamonyemi; üre döngüsü enzim defektlerinde, organik asidemiler veya yağ asit oksidasyon defektlerinde (örn, karnitin-açıl karnitin transferaz eksikliği) veya prematürelde yeni doğanın geçici hiperamonyemisi şeklinde ortaya çıkabilir. Amonyak yüksekliğinin nedeni bilinmiyorsa, kantitatif plazma amino asit düzeyleri (örn, sitrülün düzeyi), karnitin ve açıl karnitin esterlerinin analizi ve idrar organik asit analizi ile orotik asit düzeylerinin ölçümü gereklidir. Respiratuvar alkaloz genellikle üre döngüsü enzim defektlerinin ve yeni doğanın geçici hiperamonyemisinin bir bulgusu iken, metabolik asidoz bir organik asidemiye işaret etmektedir (1).

Asidoz. Kalıtsal metabolik hastalıklar yaşamın herhangi bir döneminde akut veya kronik artmış anyon açıklı metabolik asidoza neden olabilir. Özellikle asidoza tekrarlayan kusma veya hiperamonyemi eşlik ediyorsa veya asidozun ağırlığı klinik durumla orantısız ise kalıtsal metabolik

hastalıklar mutlaka düşünölmelidir. Kalıtsal metabolik hastalıklarda metabolik asidozun standart tedavi yaklaşımlarıyla düzeltilmesi zordur. Anyon açığıının temel nedenleri metabolik ve laktik asidozdur. β ketotiaz eksikliği gibi anormal keton üretimi olan durumlar, metil malonik asidemi veya diğör organik asidüriler, artmış anyon açıklı metabolik asidoza sık olarak yol açan nedenlerdir. Anyon açığıının artmadığı metabolik asidoz nedeni renal tübüler asidoz (izole veya Fankoni Sendromu) gibi durumlardır. Renal fankoni sendromuna veya renal tübüler asidoza neden olan kalıtsal metabolik hastalıklar sistinozis, tip I tirozinemi, karnitin palmitoil transferaz eksikliği, galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, Lowe Sendromu ve mitokondriyal hastalıklardır. Tanı için serum glukoz ve amonyak düzeyleri ile idrar pH'sı ve ketonlarının ölçümleri gereklidir. Kronik asidoz varlığında idrar organik asit analizi normal dahi olsa laktat ve pirüvat düzeyleri çalışılmalıdır. Akut hastalık durumunda laktat ve pirüvat düzeylerinin değörlendirilmesi ve yorumu zordur (1).

III. Tanı

Doğumsal metabolizma hastalıklarında tanı konulamamasının ya da tanının gecikmesinin en önemli nedeni hekimlerin bu hastalıkların nadir olduğu düşüncesiyle günlük uygulamada öncelikle daha sık rastlanılan durumları düşünmeleridir. Özellikle yenidoğanda ve süt çocuğunda sepsis, doğumsal metabolizma hastalıklarına sıklıkla eşlik eder. Ayrıca yenidoğanların ve küçük bebeklerin her tür ağır hastalık durumları, iyi emmeme, letarji, kilo alamama gibi özgün olmayan ortak belirtilerle seyrettiğinden, birçok olgu tanı konulmadan kaybedilmektedir. Bu hastalıklarda genellikle özgül otopsi bulguları da bulunmadığından ölüm nedeni enfeksiyon olarak kaydedilmekte ve altta yatan hastalık belirlenememektedir. Doğumsal metabolizma hastalıklarının yalnızca psikomotor gerilik, konvülsiyon gibi klinik bulguların varlığında ve yalnızca yenidoğanda ve küçük süt çocuklarında akla gelmesi de yanıştır. Bu hastalıklarda çok çeşitli klinik bulgularla karşılaşılabileceği bugün iyi

bilinmektedir. Bu hastalıklar doğumsal olmakla birlikte klinik bulguların ortaya çıkma yaşı, metabolik bozukluğun derecesine göre farklıdır. Erişkin yaşa kadar belirti vermeyen olgular vardır. Doğumsal metabolizma hastalıkları gerçekte vücuttaki karmaşık biyokimyasal olayların bozukluklarını yansıtmaktadır, ancak basit birkaç tarama testi ile bu hastalıklara ilk tanısal yaklaşım kolayca yapılabilir. Diğer önemli bir nokta da birçok doğumsal metabolizma hastalığı ara ara oluşan akut ataklarla seyrettiğinden, böyle bir hastalık düşünülen çocuklarda kan ve idrar örneklerinin akut dönemde değerlendirilmesi gereğidir. Bu yapılmadığında çok sayıda olgu atlanabilmektedir (1).

Doğumsal metabolizma hastalıkları tanısında iki farklı laboratuvar yaklaşımı vardır. Bunlardan ilki bir koruyucu hekimlik hizmeti olan, seçici olmadan her yenidoğana hastalık belirtileri ortaya çıkmadan uygulanan "yenidoğan taraması"dır. Diğer yaklaşım ise öykü ve/veya klinik bulguları nedeniyle "doğumsal metabolik hastalık şüphesi olan bir hastanın örneklerinin laboratuvar incelemesi"dir (2).

A. Yenidoğan taraması

Bir hastalığın yeni doğan tarama programına alınma ölçütleri; görülme sıklığı, tedavi edilmediğinde ortaya çıkaracağı sorunların ciddiyeti, tedavi ile bu sorunların ne oranda önlenebileceği ve taramanın maliyeti ile tedavinin maliyetidir. Kütle spektrometrisinin kullanıma girmesi ile yeni doğan taraması çerçevesinde bakılan hastalık sayısı giderek artmış, günümüzde birçok ülkede 20 temel hastalık ve birçok sekonder sorunu da kapsar hale gelmiştir. Doğumsal metabolizma hastalıklarının bir kısmında, erken tedavi ile mental retardasyon gibi geriye dönüşümsüz kalıcı hasar ya da ölümün önlenmesi amacıyla "yenidoğan taraması" uygulanmaktadır. Fenilketonüri, biyotinidaz eksikliği ve hipotiroidi, hemen her ülkede yenidoğanların istisnasız olarak taranması gerekliliği kabul edilmiş üç hastalıktır. Bu tarama programı çok sayıda ülkede devlet sorumluluğunda yürütülmektedir (2).

Yenidoğan tarama merkezleri, pilot çalışmalar sonucu kendi bölgelerinde tarama için koşulların uygun olduğunu belirledikleri orta zincirli yağ asiti oksidasyon bozukluğu, konjenital adrenal hiperplazi, galaktozemi ve

akçaağaç şurubu idrarı hastalığı gibi hastalıkları tarama programlarına eklemiştir (2).

İlk yenidoğan tarama programı, 1962'de Guthrie tarafından kurulan ve bugün için önemini aynı değerinde koruyan, ucuz, semikantitatif ve bakteriyolojik inhibisyon esasına dayanan yöntemle fenilketonüri hastalığı için başlatılmıştır. Ekonomik ve teknolojik koşulları iyi bazı merkezlerde, "tandem" kütle spektrofotometrisi gibi komplike aletlerin yenidoğan tarama programlarında kullanılmaya başlanması ile bugün aynı anda 35'in üzerinde hastalığın yenidoğan taraması yapılabilmektedir (2).

Her yenidoğandan tarama örneği, hastaneden taburcu edilirken alınmalıdır. Böylece bebek, bir süre proteinle beslenmiş ve metabolize edemediği madde kanda birikmiş olur. Örnek alma zamanı hiçbir zaman yaşamın ilk haftasını geçmemelidir. Erken taburcu edilen bebeklerden de yenidoğan tarama örneği alınması ihmal edilmemeli, ancak yalancı negatiflik riski nedeniyle ilk iki hafta içinde ikinci örnek alınarak yenidoğan tarama merkezine gönderilmelidir. Sağlık kuruluşları dışında gerçekleşen doğumlarda yaşamın ilk haftası içinde ev ziyareti ile ebe tarafından yenidoğan tarama örneği alınarak tarama merkezine gönderilmelidir (2).

Kuvöz bakımı, intravenöz antibiyotik uygulaması gibi nedenlerle hastanede kalan ya da hastalığı nedeniyle yeterince beslenemeyen bebekleri de kapsayacak şekilde doğan tüm bebeklerden yaşamın ilk haftası içinde örnek alınarak değerlendirilmeli, tarama kartında özel durumlar belirtilmelidir. Yenidoğanda tarama örneğinin kan değişimi, periton diyalizi gibi uygulamalar öncesinde alınması için yenidoğan hemşiresi bilinçlendirilmelidir (2).

Yenidoğan tarama testlerinin tümünde Guthrie kartı denilen özel filtre kağıtları kullanılmaktadır (Şekil 2). Tarama için kan örneği alınırken alkol dışında bir dezenfektan madde kullanılmamasına, kanın Guthrie kartında işaretli dairelerin tümüne, önlü-arkalı homojen olarak emdirilmesine dikkat edilmelidir. Kan örnekleri yüksek ısı veya güneş ışığından korunarak oda ısısında kurutulduktan sonra zarflara konup, bekletilmeden tarama merkezine gönderilmelidir (2).

Tablo-4: Doğumsal metabolik hastalık tanısında laboratuvar incelemeleri

Grup	Testler
Rutin testler -Hastalığın organ tutulum ve derecesini belirlemeye yönelik testler -Görüntüleme yöntemleri	-Rutin biyokimyasal testler -Elektrofizyolojik testler -Histopatolojik, histokimyasal, ultrastrüktürel incelemeler
Yarı özgül testler -Bir doğumsal metabolik hastalığa yönelmeyi sağlayan testler	-Doğumsal metabolik hastalık selektif taraması -Plazma: Amonyak, laktat, pirüvat, amino asitler, 3-hidroksibutirat, asetoasetat, serbest yağ asitleri, karnitin profili -İdrar: Amino asitler, organik asitler, mukopolisakkaridler, oligosakkaridler, bakır, vb. -BOS: Protein, laktat, pirüvat, amino asit, organik asitler
Özgül testler -Kesin tanı sağlayan testler	-Kan hücreleri, doku, deri fibroblast kültüründe enzim analizleri -Mutasyonu göstermeye yönelik genetik incelemeler

BOS: Beyin omurilik sıvısı

Rutin testler, hastalığın hangi doğumsal metabolizma hastalık grubuna girdiğini saptayabilmek için organ veya dokuların tutulum ve derecesini gösteren başlıca incelemelerdir. Bu testler kanda glukoz, ürik asit, kreatinin, üre, amonyak, kan gazları gibi biyokimyasal testleri içerir. Ayrıca gereğinde EEG, EMG, uyarılmış potansiyeller ve sinir ileti incelemesi, EKG gibi özgül elektrofizyolojik incelemeler, iskelet grafileri, ekokardiyografi, bilgisayarlı

tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme incelemeleri tanıya yardımcıdır. Hücre organel fonksiyonlarının patolojisi sonucu oluşan doğumsal metabolizma hastalıklarında tanı için histopatolojik, histokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalar gerekebilir (1).

Yarı özgül metabolik testler, metabolik yoldaki sorunu belirlemek ve doğumsal metabolizma hastalıkları içinde hangi gruba girdiğini saptamak için uygulanır. Bu testler yeterince özgül değildir ve metabolik bozukluğun etiolojisine ilişkin kesin bilgi sağlamaz. Bu testlerden elde edilen normal dışı sonuçlar, özgül tanıyı destekledikleri için tanı ve tedavide yol gösterici olmaktadır (1).

Yarı özgül laboratuvar testlerinin bir bölümü doğumsal metabolizma hastalık şüphesinde ilk yaklaşımı yapabilmek için selektif (seçici) tarama yöntemlerini oluşturur. Amino asit ve karbonhidrat metabolizmaları ile bazı organik asidemilere ilk yaklaşımı sağlayan bu testler idrarda yapılan bir grup değerlendirmedir. İdrar rengi ve kokusunda değişiklik yapan durumlar (Tablo 5), idrarda FeCl₃ testinde oluşan renk değişiklikleri, idrarda indirgen madde varlığı, idrarda dinitrofenilhidrazin (DNPH) testi ve ketostik sonuçları ve idrarda nitroprüssit testi gibi. İdrar "fast blue B" test incelemesinde metilmalonik asidüride mor renk oluşmaktadır. Molibden kofaktör eksikliği ve izole sülfite oksidaz selektif tarama testi olarak kullanılan "sülfite test" çok taze idrarda ticari stik ile uygulanır, ancak yalancı negatiflik oranı çok yüksektir (2).

Tablo-5: İdrarda renk değişikliği yapan durumların yorumlanması.

Renk	Bileşik	Hastalık
-Mavi	-İndikan	-Mavi çocuk bezi sendromu
-Mavi/kahverengi	-Homogentisik asit	-Alkaptonüri
-Kahverengi	-Methemoglobin	-Miyoglobinüri
-Kırmızı	-Eritrosit	-Hematüri
-Kırmızı	-Porfirinler	-Porfiri
-Kırmızı	-Pirazolonlar	-İlaçlar
-Kırmızı	-Fenolftalein	-Kimyasallar
-Açık kırmızı	-Üratlar	-Hiperürikozüri
-Kırmızı	-Pancar	-Beslenme kaynaklı

Bu incelemeler, doğumsal metabolizma hastalığı kuşkusu olan hasta hakkında ön bilgi sağlama açısından önemlidir. Ancak selektif tarama testinin negatif olması hastalık olmadığı anlamına gelmemektedir. Örneklerin alınış zamanı, saklama ve ilgili laboratuvara gönderme koşulları, hastanın beslenme ve tedavi durumu gibi çok sayıda değişken, test sonuçlarını etkileyebilir. Doğumsal metabolizma hastalıkları ile uğraşan ekip hastanın klinik ve laboratuvar verilerine göre yönlendirilerek tanıya ulaşabilir (1).

Doğumsal metabolik hastalık kesin tanısı için primer biyokimyasal, bazen de genetik bozukluğun belirlenmesi gerekir. Özgün metabolik ve moleküler düzeyde incelemelerle enzim eksikliğinin ve/veya hastalığa yol açan mutasyonların gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir. Bu testler belirli merkezlerde uygulanabilen, özel donanım ve birikim gerektiren incelemelerdir (1).

Otopside alınan örnekler de kalıtsal metabolik hastalık tanısı için kullanılabilir. Örnekler mutlaka uygun zamanda gecikmeden alınmalı, ya direkt analiz edilmeli ya da özel bir analiz yapılması veya yeni bir klinik bilgi veya bu alanda tanısal bir gelişme beklenecekse dondurularak saklanmalıdır. Diğer aile bireylerinin analizi bazen kaydedilmiş bir hastanın tanısına ışık tutabilmektedir. Anne babanın veya bir kardeşin heterozigot taşıyıcılar olduklarının gösterilmesi de mümkün olmaktadır (1).

IV. Tedavi

Tedavide ilk olarak yapılması gereken azalmış enzim aktivitesini arttırmaya çalışmaktır. Gen tedavisi uzun dönemdeki en önemli amaçtır. Ancak günümüzde halen gen tedavisinin hedef organlara ulaştırılması ve gen aktivitesinin tam anlamıyla kontrol edilebilmesi hedeflerine erişilememiştir. Enzimi yerine koyma tedavisi lizozomal depo hastalıklarında geliştirilen etkili bir tedavi yoludur. Organ nakli (karaciğer veya kemik iliği) bazı durumlarda iyi bir enzim kaynağı sağlamaktadır. Bazı hastalıklarda ise vitaminleri de içeren kofaktörlerin farmakolojik dozlarda verilmesi mevcut enzim aktivitesinin arttırılmasında etkili bir tedavi yöntemi olmaktadır. Rezidüel enzim aktivitesi

ya farmakolojik yöntemlerle transkripsiyon arttırılarak (transkripsiyonel düzenlemenin üst düzeyde olması) ya da şaperon tedavileri ile son ürün olan proteinin daha uzun süre stabilizasyonu sağlanarak arttırılabilmektedir. Tedavide bir diğer seçenek de enzim eksikliğinin ortaya çıkardığı bulgularla mücadele etmektir. Substrat birikimini önlemeye yönelik yaklaşımlar arasında diyet ile öncü maddelerin verilmesinin kısıtlanması (örn, fenilketonüri için düşük fenilalaninli diyet verilmesi), katabolizma artışına engel olunması, prekürsör aşamasında enzim sentezinin inhibisyonu (örn, tirozinemi tip I tedavisinde NTBC verilmesi) veya farmakolojik yöntemlerle veya diyaliz ile birikimi istenmeyen maddelerin uzaklaştırılmasıdır (örn, izovalerik asidemide glisin tedavisi verilmesi). Yetersiz üretilen bir madde için de destek tedavisi verilmektedir (1).

Doğumsal metabolizma hastalığı düşünülen acil hastaya yaklaşım

Metabolik hastalıklar ciddi klinik seyir gösterirler. Başlangıçta hafif olabilen semptomlar hızla kötüleşerek koma ve ölüm saatler içinde görülebilir. Zamanında, yoğun ve hızlı bir tedavi ile derin komada olan hastalar bile tamamıyla iyileşebilir (1).

Öykü ve klinik bulgular doğumsal metabolizma hastalığı açısından kuşku uyandırıyorsa, hastanın vital bulgularını stabilize etmeye yönelik tedavi planlanırken bir yandan da doğumsal metabolizma hastalığı tanısı için idrar örneği toplanmalı, serum örneği ayrılmalıdır. Akut semptomatik dönemdeki hastada ileri tetkikleri sürdürebilmek için 24 saatlik idrarın mümkünse porsiyonlar şeklinde toplanması gereklidir. Serum ayrılarak -20 °C'de saklanmalı, eğer herhangi bir nedenle lomber ponksiyon yapılıyorsa beyin omurilik sıvısı örneği de aynı şekilde korunmalıdır. Oral beslenmenin henüz kesilmediği, akut semptomatik başlangıç döneminde alınan örnekler tanısal açılarından daha değerlidir. Hastada acil metabolik hastalık kuşkusu durumunda mümkünse tanı ve tedavi için bir doğumsal metabolizma hastalıkları tanı merkezi ile temas kurulmalı ve işbirliğine gidilmelidir (1).

Hastaların ağızdan alımları tümüyle kesilmelidir. İntravenöz yolla uygun miktarda glukoz desteği, metabolik krize yol açabilecek bilinen metabolik bir hastalık durumunda katabolik süreci önleyebilmekte veya en

aza indirebilmektedir. Birçok metabolik hastalık glukoz uygulamasına iyi yanıt verirken, bazılarında (örn, pirüvat dehidrogenaz eksikliğine bağlı primer laktik asidoz) etkili olamayabilmektedir. Yağ asit oksidasyon defektleri dışlandıktan sonra hemen intravenöz yağ emülsiyonlarının başlanması kritik kalori desteğini sağlayabilir. Ağır veya giderek artan amonyak yüksekliği farmakolojik olarak veya diyaliz ile tedavi edilmelidir. Tanı konulabilirse özgün tedavilere hemen başlanmalıdır (1).

Metabolik hastalıkların sınıflaması (1).

A-Karbonhidrat Metabolizması Hastalıkları

Glikojen Depo Hastalıkları

Karaciğeri Tutanlar

- Glikojen Depo Hastalığı Tip I
- Glikojen Depo Hastalığı Tip III
- Glikojen Depo Hastalığı Tip IV
- Glikojen Depo Hastalığı Tip VI
- Glikojen Depo Hastalığı Tip IX
- Glikojen Depo Hastalığı Tip 0

Kası Tutanlar

- Glikojen Depo Hastalığı Tip V
- Glikojen Depo Hastalığı Tip VIII
- Fosfogliserat Kinaz Eksikliği
- Glikojen Depo Hastalığı Tip X
- Glikojen Depo Hastalığı Tip XI
- Glikojen Depo Hastalığı Tip XII
- Glikojen Depo Hastalığı Tip XIII
- Kas Glikojen Depo Hastalığı Tip 0

Jeneralize Tutulumu Yol Açanlar

- Glikojen Depo Hastalığı Tip II

- Danon Hastalığı
- Lafora Hastalığı

Galaktoz Metabolizması Hastalıkları

- Galaktoz-1-Fosfat Üridiltransferaz Eksikliği
- Üridin Difosfat-Galaktoz 4'Epimeraz Eksikliği
- Galaktokinaz Eksikliği
- Fanconi-Bickel Sendromu

Früktoz Metabolizması Hastalıkları

- Esansiyel Früktozüri
- Hereditör Früktoz İntoleransı
- Früktoz-1,6-Bifosforaz Eksikliği

Glukoz Transport Defektleri

- Konjenital Glukoz/Galaktoz Malabsorpsiyonu
- Renal Glukozüri
- Glukoz Transporter Defekti Sendromu (GLUT1 eksikliği)
- Fanconi-Bickel Sendromu (GLUT2 eksikliği)
- Pentoz Fosfat Yolu Hastalıkları
- Riboz-5-Fosfat İzomeraz Eksikliği
- Transaldolaz Eksikliği

B-Aminoasit Metabolizması Hastalıkları ve Transport Defektleri

Hiperfenilalaninemiler

- Fenilalanin Hidroksilaz Eksikliği
- Maternal Fenilketonüri
- Biopiterin Metabolizması Hastalıkları

Tirozin Metabolizması Hastalıkları

- Hereditör Tirozinemi Tip I

- Hereditör Tirozinemi Tip II
- Hereditör Tirozinemi Tip III
- Geçici Tirozinemi
- Alkaptonüri
- Hawkinsüri

Dallı Zincirli Amino asidüriler

- Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı
- İzovalerik Asidüri
- Propionik Asidüri
- Metilmalonik Asidüri
- 3-Metilkrotonil Glisinüri
- 3-Metilglutakonik Asidüri tip I
- Kısa Zincirli Açıl-KoA Dehidrogenaz Eksikliği
- 2-Metil-3-Hidroksibütiril-KoA-Dehidrogenaz Eksikliği
- İzobütiril-KoA-Dehidrogenaz Eksikliği
- 3-Hidroksiizobütirik Asidüri
- Malonik Asidüri

Üre Döngüsü Enzim Defektleri ve İlişkili Defektler

Üre Döngüsü Enzim Defektleri

- Karbamil Fosfat Sentetaz Eksikliği
- Ornitin Transkarbamilaz Eksikliği
- Argininosüksinat Sentetaz Eksikliği
- Argininosüksinat Liyaz Eksikliği
- Argininaz Eksikliği
- N-Asetilglutamat Sentetaz Eksikliği

Üre Döngüsü Metabolitlerinin Transport Defektleri

Sülfür İçeren Amino Asit Metabolizması Hastalıkları

- Homosistinüri

- Methionin S-Adenoziltransferaz Eksikliği
- Glisin N-Metiltransferaz Eksikliği
- S-Adenozilhomosistein Hidrolaz Eksikliği
- γ -Sistationaz Eksikliği
- İzole Sülfid Oksidaz Eksikliği
- Ornitin Metabolizması Hastalıkları
- Ornitin Aminotransferaz Eksikliği
- Δ^1 Pirolin-5-Karboksilat Sentaz Eksikliği

Serebral Organik Asidemiler ve Lizin Katabolizması Hastalıkları

- Hiperlizinemi/Sakoropinüri
- Hidroksilizinüri
- 2-Amino-/2-Oxo-Adipik Asidüri
- Glutarik Asidüri tip I
- L-2-Hidroksiglutarik Asidüri
- D-2-Hidroksiglutarik Asidüri
- N-Asetilaspartik Asidüri
- Nonketotik Hiperlizinemi

Prolin ve Serin Metabolizması Hastalıkları

C-Mitokondriyal Enerji Metabolizması Hastalıkları

Pirüvat Metabolizması ve Trikarboksilik Asit Siklusu Defektleri

Mitokondriyal Yağ Asit Oksidasyon Defektleri

Solunum Zincir Defektleri

Kreatin Eksikliği Sendromları

D-Vitamine Tedavisine Yanıt Veren Bozukluklar

Biyotin Yanıtlı Bozukluklar

- Holokarboksilaz Sentetaz Eksikliği
- Biyotinidaz Eksikliği
- Biyotin Yanıtlı Bazal Ganglion Hastalığı

Kobalamin ve Folat Metabolizması ve Transport Defektleri

- Kobalaminin Emilim ve Transport Defektleri
- Kobalaminin Hücre İçi Kullanım Defektleri
- Kombine adenzilkobalamin ve Metilkobalamin Eksiklikleri

Folatın Emilim ve Metabolizma Defektleri

E-Nörotransmitter ve küçük peptid defektleri

F-Organel ilişkili Bozukluklar

Sfingolipid metabolizma bozuklukları

- Gaucher hastalığı
- Nieman pick hastalığı tip A ve B
- GM-1 Gangliosidozis
- GM-2 Gangliosidozis
- Krabbe
- Metakromatik lökodistrofi
- Fabry hastalığı
- Farber hastalığı
- Nieman Pick hastalığı tip C

Mukopolisakkaridozlar ve oligosakkaridozlar

- MPS 1 (Hurler , Scheie , Hurler/Scheie)
- MPS 2 (Hunter)
- MPS 3 (San Flippo A-D)
- MPS 4 (Morquio A-B)
- MPS 6 (Moratoux-Lamy)
- MPS 7 (Sly)
- MPS 9

Mukolipidozlar

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

-ML 4

Oligosakkaridozlar

- Mannosidoz (alfa ve beta)
- Fukosidoz
- Aspartil glukozaminüri
- Schindler hastalığı
- ISSD (infantil sialik asit depo hastalığı)
- Salla hastalığı
- Galaktosialidozis

Peroksizomal hastalıklar

- Zellweger sendromu
- Rizomelik kondraplazia punktata
- Neonatal Adrenolökodistrofi
- D- bifonksiyonel protein eksikliği
- İnfantil refsum hastalığı
- X e bağlı Adrenolökodistrofi/Adrenomyelonöropati
- Refsum hastalığı
- Primerhiperoksalüri tip 1
- Peroksizomal 2 metilacil KoA rasemaz eksikliği

Konjenital glikolizasyon defektleri

Sistinozis

Primer hiperoksalüriler

V. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Endokrin Sisteme Etkileri

Kalıtsal metabolik hastalıklar genellikle otozomal resesif kalıtılan ve enzim defekti nedeni ile oluşan hastalıklardır. Kalıtsal metabolik hastalıklarda bir ya da birden fazla organ etkilenebilir.

Hastalık oluşum mekanizmalarına göre; Hücresel intoksikasyon tipi, enerji eksikliği tipi ve kompleks molekül tipi olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar. Her üç mekanizma ile oluşan kalıtsal metabolik hastalıklarda olgular karşımıza ciddi endokrinolojik problemlerle gelebilmektedir. Vantghem ve arkadaşlarının (3) 2012 yılında erişkinlerde yapmış oldukları çalışmada birçok endokrin bezin etkilendiği, fakat diabetes mellitus, tiroid disfonksiyonu ve gonadal yetersizliğin daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. Schaefer ve arkadaşlarının (4) 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada ise mitokondriyal hastalıklarda endokrin bozuklukların, özellikle de diabetes mellitusun sık olduğu ortaya konmuştur. Yine Faggiano ve arkadaşlarının (5) 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada Fabry hastalığında çok çeşitli latent endokrin disfonksiyonların olabileceği ve bunların hayati tehlike oluşturabileceği ortaya konmuştur. Dolayısıyla kalıtsal metabolik hastalıklar ciddi endokrin disfonksiyonlarla birlikte olabilmektedir, bu durumun bilinmesi ve basit testlerle önceden ortaya konması oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Kalıtsal metabolik hastalıkların özellikle intoksikasyon ile giden tiplerinde protein kısıtlaması yapılabilmekte bu da malnütrisyonla, malnütrisyonla ilişkili problemlere ve esansiyel amino asit eksikliklerine yol açabilmektedir.

Protein ve enerji alımının yetersiz olması durumunda büyüme ilk etkilenen süreçtir. İlk gözlemlenen değişiklik tartı alımında duraklama veya yavaşlamadır, beslenme yetersizliği devam ederse lineer büyümede duraklama ve yavaşlama da eklenir. Ön hipofizden büyüme hormonu salgısı artarak büyüme hormonu bazal değerleri yükselmiş bulunabilir, ancak serum IGF-1 düzeyleri azalmıştır. Kortizol veya diğer kortikosteroid hormon düzeyleri normal veya yüksektir fakat hipoalbüminemi durumunda serbest

kortizol artar (6). IGF-1 salınımı beslenme ile yakın ilişkilidir, beslenme sonrası kan glukoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-1 salınımını tetikler (7).

Esansiyel amino asitler hücrenin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için hayati öneme sahip, mutlaka vücut dışından alınması gerekli olan besin maddeleridir. Eksiklikleri durumunda fenilalanin eksikliği sendromu, arjinin eksikliği sendromu gibi ciddi akut klinik tablolara ve büyüme gelişme geriliği, nöromotor gerilik gibi kronik problemlere yol açabilmektedir (8,9).

Kalıtsal metabolik hastalıklarda; intoksikasyon grubunda direkt hasar ile, enerji eksikliği tipinde ATP üretilmemesi nedeni ile, kompleks molekül birikimi ile giden tipinde ise çeşitli maddelerin hücre içinde birikerek hücre fonksiyonunu bozması nedeni ile nöromotor gerilik gelişebilmektedir (1,2).

Büyüme

Kalıtsal metabolik hastalıklarda boy kısalığı genelde çoklu sebeplere bağlıdır. Bunlar karaciğer ve böbrek yetmezliği, yetersiz beslenme, psikososyal nedenler veya primer hastalığa bağlı olabilir (3). Literatürde hipopitüitarizme bağlı büyüme geriliği olan az sayıda vaka olup bunlar birkaç vaka ile mitokondriyal sitopatiler (10) ve demir birikimi olan (11-13) hastalıklardır.

Büyüme geriliği mitokondriyal sitopatiler, sistinozis ve galaktozemili olgularının %30 ile %60'ında görülebilmektedir (3).

IGF-1 salınımı beslenme ile yakın ilişkilidir, beslenme sonrası kan glukoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-1 salınımını tetikler (7). Rao ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yetersiz protein alımının büyüme geriliğine neden olduğu gösterilmiştir (14). Literatürde kalıtsal metabolik hastalıklarda BH/IGF-1 aksını inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır, bundan dolayı büyüme geriliğinin etiyolojisini için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (3).

Glukoz Metabolizması

Birçok kalıtsal metabolik hastalık karşımıza diyabet ile gelebilir, diyabet genelde pankreas beta hücre fonksiyonlarının bozulması sonucu insülinopeni nedeni ile oluşmaktadır (3). İntoksikasyon tipi KMH'dan herediter

hemokromatozis (15) ve aseruloplazminemide (16) demir birikimi ile, organik asidürilerde (17,18) muhtemelen ketoasidoza bağlı pankreatit nedeni ile diyabet gelişebilmektedir. Enerji eksikliği tipi KMH'dan mitokondriyal hastalıklar (19,20) ve glikojen depo hastalıklarında (21,22) ATP üretilmemesinden dolayı beta hücre fonksiyonlarının bozulması nedeni ile diyabet gelişmektedir, glikojen depo hastalıklarında aynı zamanda hipertrigliseridemiye bağlı pankreatitte gelişebilmektedir. Organel transport bozukluğu ile giden KMH'dan sistinoziste (23) lizozomlarda sistin birikimi, tiamin sensitif megaloblastik anemide (24-26) ise tiaminin beta hücresine alınamaması nedeni ile beta hücre apoptozu gelişmesinden dolayı diyabet gelişmektedir.

Kearns-Sayre Sendromu (KSS) tek geniş bir baz topluluğunun mutasyonu sonucunda pitoz, diyabet, kalp bloğu yapabilen mitokondriyal hastalıktır (27).

Kemik Metabolizması

Erişkinlerde yapılmış az sayıda çalışmada KMH'da kemik metabolizması bozukluğu hipoparatiroidi nedeniyle olmaktadır. Hipoparatiroidi nadiren diğer metabolik hastalıklarda oluşabilmekle birlikte en sık mitokondriyal hastalıklarda oluşmaktadır (28,29). Mitokondriyal hastalıklardan en iyi KSS'da tanımlanmıştır, Qude ve arkadaşlarının (30) yapmış oldukları çalışmada 21 kronik progresif oftalmopleji ve KSS'lu erişkin olgunun 2'sinde hipoparatiroidi saptamışlardır. Horwitzm ve ark. (31) yapmış oldukları çalışmada KSS'lu olguların otopsi çalışmasında paratiroid bezlerin atrofik ya da olmadığını saptamıştır. Yine Siegel ve ark. (32) yapmış oldukları çalışmada hipoparatiroidisi olan KSS'li olgularda bazal ganglionlarda bilgisayarlı tomografi ile kalsifikasyon saptamışlardır.

Hipoparatiroidi aynı zamanda demir birikiminin olduğu talasemilerde (33), bakır birikiminin olduğu Wilson hastalığında, uzun zincirli yağ asitlerinin birikimi olduğu adrenolökodistrofide ve globotriasilseramid birikimi olan Fabry hastalığında nadiren görülebilir (34,35).

Yağ asit oksidasyon defektlerinden LCHAD eksikliğinde (Uzun zincirli 3-hidroksi asil koenzim A dehidrogenaz eksikliği) akut dekompanasyon döneminde sıklıkla geçici hipoparatiroidi gelişmektedir (36,37).

Tiroid Fonksiyonları

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda KMH'da tiroid fonksiyon bozukluğu özellikle enerji metabolizma defektlerinde ve kompleks molekül sentezi ya da yıkımı ile giden hastalıklarda gösterilmiştir. Tiroid disfonksiyonu genellikle primer hipotiroidi şeklinde olmakla birlikte birçok olguda hipofiz bezi tutulumu da eşlik edebilir (3).

Birçok yayında mitokondriyal hastalıklardan özellikle KSS ve MELAS sendromunda primer hipotiroidizm bildirilmiştir (38-42). Mitokondriyal hastalıklarda enerji üretilmemesi nedeniyle tiroperoksidaz aktivitesi azalarak tiroid hormon sentezi bozulur (3).

Glikojen depo hastalığı tip 1'e neden olan glukoz-6-fosfataz eksikliğinde hipofiz, adrenal, tiroid ve paratiroid bezinde glukojen birikimi gösterilmiştir, bununla birlikte tip 1b'de nötropenide bulunduğu enfeksiyonlara ve otoimmüniteye yatkınlık söz konusudur (3). Melis ve arkadaşlarının (43) yapmış oldukları çalışmada glikojen depo hastalığı tip 1b'de otoimmün hipotiroidinin prevalansının arttığı gösterilmiştir, bununla birlikte tip 1a'da ise kontrol grubuna göre tiroidopatilerin daha az olduğu görülmüştür. Aynı zamanda glikojen depo hastalığı tip 1b'de TSH, tiroglobulin ve antiperoksidazın kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır.

Fabry hastalığında globotriasileramid birikimi nedeni ile hipotiroidi gelişebilmektedir (3). Hafif formlarında hayatın geç dönemlerinde sadece kalp ve böbrek tutulumu görülebilir. Hauser (44) ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 11 fabry hastasının 4'ünde subklinik non-otoimmün hipotiroidi saptamıştır. Faggiono ve ark.'nın (45,46) yapmış oldukları çalışmalarda ise 18 Fabry hastasının 10'nun hipotirodisinde enzim tedavisi ile düzelme saptamışlardır.

Sistinozis hastalarının %75'inde tiroid bezinde sistin birikimine bağlı hipotiroidi görülmektedir (3).

Tip 1 hiperokzalüri karaciğer peroksizomal enzimi olan alanin glioksalat aminotransferaz eksikliği sonucu oluşur. Tip 1 hiperokzalüride hipotiroidi genellikle tiroid bezinde kalsiyum okzalat birikimi nedeniyle oluşur (3).

Nötral lipit depo hastalığı trigliserit ilişkili protein eksikliği sonucu hücrede trigliserit birikimi ile sonuçlanan non-lizozomal depo hastalığıdır (47). Benelli ve arkadaşlarının (48) yapmış olduğu çalışmada hastalığın iktiyozis tipinde gelişen tiroid nodüler distrofide intraselüler trigliserit birikimini göstermişlerdir.

Konjenital glikozilasyon defektlerinde glikoprotein sentezinde problem olduğundan sıklıkla hipotiroidi saptanabilmektedir (3).

Selenoprotein, selenyum ile birlikte glutatyon peroksidaz ve deiyodinaz enzimlerinin aktivasyonunda görev yapar. Selenoprotein eksikliği hastalığında deiyodinaz görev yapamadığından hipotiroidi gelişebilir. Bu olgularda T3 düşük, T4 ise yüksek saptanır ve selenyum suplementasyonuna cevap vermezler (3).

Glukokortikoid Fonksiyonları

KMH'dan adrenolökodistrofi ve enerji metabolizma defektlerinde glukokortikoid eksikliği görülebilir (3).

X'e bağlı adrenolökodistrofi, KMH içinde en sık primer adrenal yetmezliğe neden olan hastalıktır (49,50). Adrenal yetmezlik erişkin yaşta, 3-4 yaşından sonra görülür ve ilk semptom olabilir.

Fabry hastalığında subklinik adrenal yetmezlik görülebilir. Faggiano ve arkadaşlarının (45) yapmış oldukları çalışmada kortikotropin uyarı testi ile 18 fabry olgusunun 1'inde kısmi adrenal yetmezlik saptamışlardır.

Niemann-Pick hastalığı sfingomyelin fosfodiesteraz eksikliği sonucu gelişen lizozomal lipit depo hastalığıdır (3). Strisciuglio ve arkadaşları (51) yapmış oldukları çalışmada non-nöropatik, hepatosplenomegali ile giden tip B'de adölesan ve erişkinlerde kısmi adrenal yetersizlik varlığını göstermişlerdir.

Çocukluk çağında mitokondriyal hastalıklara bağlı adrenal yetmezlik nadir olmakla birlikte ilk semptom olabilir (52), ilk semptom olması kötü

prognoz ile ilişkili olabilir (53-55). Erişkin yaşta subklinik adrenokortikal yetmezlik multisistemik tutulumun bir parçası olabilir (56).

Mineralokortikoid Fonksiyonları

Kalıtsal metabolik hastalıklarda primer mineralokortikoid eksikliği saptanmamıştır. Fakat özellikle mitokondriyal hastalıklarda tübülopatiye sekonder çeşitli tipte aldosteron sekresyon bozuklukları gelişebilir (3). Shimizu ve arkadaşlarının (57) yapmış oldukları çalışmada A3243G nokta mutasyonu olan mitokondriyal sitopatili bir anne ve iki çocuğunda tübülopatiye sekonder hiperkalemi ve hipoadesteronizm saptamışlardır.

Gonad Fonksiyonları

Kalıtsal metabolik hastalıklardan intoksikasyon grubundan hemakromatozis ve galaktozemide; enerji eksikliği grubundan mitokondriyal hastalık ve glikojen depo hastalığında; kompleks molekül grubundan ise peroksizomal hastalıklar, Fabry hastalığı, sistinozis, konjenital glikozilasyon defektlerinde ve transpoter defeklerinden selenoprotein eksikliğinde hipogonadizm görülebilir. KMH'da medikal tedavilerde ilerlemeye karşın özellikle adölesan ve erişkin yaş grubunda hipogonadizm önemli bir problem oluşturmaktadır (3).

McDermott ve arkadaşlarının (58) yapmış oldukları çalışmada hemakromatozis olan 38 erkeğin %5,2'sinde, 141 bayanın %6,4'ünde hipogonadizm saptamışlardır. Buretic ve arkadaşları (59) hemakromatoziste hipotalamo-hipofizer-gonadal aks tutulumunun hipofizer demir birikimi nedeniyle oluştuğunu göstermişlerdir. Erken tanı, şelasyon ve flebotomi tedavileri ile hipogonadizm gerileyebilmektedir (3).

Klasik galaktozemide artmış olan galaktoz-1-fosfat hızla foliküler hücrelerde apoptoza neden olmaktadır (60). Yenidoğan taramasında saptanarak katı diyet uygulayan olgularda dahi mental retardasyon, katarakt ve kızlarda ovaryan yetersizlik gelişebilmektedir (61). Yaşları 17 ile 51 yıl arasında değişen 34 klasik galaktozemili bayan hastanın incelendiği bir çalışmada sadece 4 olgunun menstrüasyonları düzenli saptanmış ve bir olgunun spontan gebeliği olabilmiş (62). Gozalbo ve arkadaşlarının (63)

yapmış olduğu çalışmada 16'sı bayan olan 33 klasik galaktozemili hastanın tüm bayanlarında ovaryan yetersizlik saptanmıştır.

Hemakromatozis ve klasik galaktozemi ovaryan yetersizliğe neden olan intoksikasyon grubunun iki ana hastalığıdır (3).

Kompleks molekül birikimi ile giden hastalıklardan X'e bağlı adrenolökodistrofide (X-ALD), peroksizomlarda çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonun yapılamaması nedeniyle çok uzun zincirli yağ asitleri adrenal bez, testis ve myelin kılıfta hasar oluşturmaktadır (49,50). Olguların 2/3'ünde klinik hipogonadizm ve gonadotropik aksta anormallikler saptanabilmektedir (64). Aversa ve arkadaşlarının (65) yapmış oldukları çalışmada X-ALD'li bir olguda plazma çok uzun zincirli yağ asitlerini normale düşürmelerine rağmen spermatogenezde ciddi bozulma ve hızla azospermi gelişimini göstermişlerdir.

Konjenital glikozilasyon defektlerinde (CDG), endoplazmik retikulum ve golgide proteinlerin glikozilasyonu bozumuştur (3). CDG hastalarında hipogonadizmin nedeni, özelliklede erkeklerde gonadlarda fibrozis gelişimidir (66).

Sistinoziste lizozomlarda sistin birikimi nedeniyle testislerde fibrozis ve atrofi gelişmektedir. Etkilenen erkeklerin %50 ile 75'inde hipergonadotropik hipogonadizm saptanmıştır (3). Winkler ve arkadaşlarının (67) yapmış olduğu çalışmada sistinozise bağlı kronik böbrek yetmezliği olan 17 olguda geçikmiş puberte saptamışlardır.

Fabry hastalığında kadınların %89'unda menstrüel düzensizlikler veya spontan abortus saptanmış olmakla birlikte gonadotropik stimölasyon testleri normal saptanmıştır. Erkeklerde ise sıklıkla oligospermi tespit edilmiştir (3).

Peroksizomal, lizozomal ve endoplazmik retikulumu ilgilendiren hastalıklarda sıklıkla geçikmiş puberte, hipogonadizm ve infertiliteye rastlanmaktadır (3).

Mitokondriyal hastalıklarda hiper yada hipogonadotropik hipogonadizme yol açan olgular bildirilmiştir (68). Harvey ve arkadaşlarının (39) yapmış oldukları çalışmada KSS'lu olgularda hipogonadizmin %20'lere ulaşabildiğini bildirmişlerdir.

Lee ve arkadaşları (69), 13 glikojen depo hastalığı tip I, 14'te tip III'lü polikistik overi olan olguyu 4,8 yıl takip etmişler ve hiperinsülinemi dışında hormonal bozukluk saptamamışlardır, fakat olgularda geçikmiş puberte, büyüme geriliği saptanmıştır. Glikojen depo tip I ve III'te erişkin hastalarda polikistik over sendromu; tip VI ve IX'da spontan düzelen geçikmiş puberte görülebilmektedir (3).

Hipogonadizm enerji metabolizması bozukluklarında organel ile ilişkili bozukluklara göre daha az görülmektedir (3).

Amaç

Kalıtsal metabolik hastalığı olan erişkinlerdeki endokrinolojik bozukluklarla ilişkili sınırlı sayıda çalışma mevcutken pediatrik yaş grubunda bu alanda henüz veri mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı çok büyük bir bölümünü pediatrik yaş grubunun oluşturduğu kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan olgularımızın endokrinolojik açıdan değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2013-18/32 sayısı ile verilen olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapıldı.

Veriler, Haziran 2011 ile Kasım 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda takip edilen yaşları 0,08 ile 49 yıl arasında değişen 260 kalıtsal metabolik hastalığı olan olgunun dosyalarından elde edildi.

Hastaların dosya kayıtlarından elde edilen veriler tablo 6'da özetlendi.

Tablo-6: Dosya kayıtlarından elde edilen veriler.

A. DEMOGRAFİK BULGULAR

- 1.Ad, soyad
- 2.Yaş: Verilerin alındığı andaki yaşı doğum tarihine göre ondalık olarak hesaplandı
- 3.Cinsiyet
- 4.Tanı: Olguların tanısı hastalık oluşum mekanizmasına göre üç ana grup altında toplandı; Hücrel intoksikasyonla seyreden kalıtsal metabolik hastalığı olanlar, enerji eksikliği ile giden kalıtsal metabolik hastalığı olan olgular, kompleks molekül birikimi ile giden kalıtsal metabolik hastalığı olan olgular.

B. ÖYKÜ

- 1.Anne baba arasında akraba evliliği derecesi:
 - 0.derece=Akrabalık yok
 - 1.derece=Kardeş çocuklarının evliliği
 - 2.derece=Kardeş torunlarının evliliği
 - 3.derece= 1 ve 2.derece dışındaki evlilikler
 - 4.derece=Aynı köy
- 2.Ailede benzer hastalık varlığı
- 3.Ailede kimde benzer hastalık olduğu: Kardeş, anne, baba, kuzen, dede, hala vb.

C. FİZİK BAKI

- 1.Fizik bakı bulguları
 - a.Boy
 - b.Ağırlık
 - c.Baş çevresi

d.Boy, ağırlık ve baş çevresi persentilleri: Baş çevresi persentili %3'ün altında olanlarda mikrosefali var kabul edildi

2.Büyüme geriliği değerlendirilmesi: Boy uzunluğu persentili %3'ün altında olanlarda boy SDS'si bakıldı, -2'nin altında olanlarda büyüme geriliği var olarak kabul edildi.

3.Nöromotor gerilik: Yaşına göre uygun nöromotor gelişim basamağını göstermemesi

4.Puberte muayenesi: Kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşına kadar pubertesi başlamayanlar geçikmiş puberte olarak kabul edildi, ve bu hastaların hipogonadizm açısından incelenmesi planlandı.

5.Patolojik fizik bakı bulguları

D. LABORATUVAR: Diyabet varlığını değerlendirmek amacıyla serum glukoz değerleri araştırıldı, kan şekeri yüksekliği olan olguların HgbA1c düzeyleri araştırıldı. Adrenal bezin mineralokortikoid fonksiyonlarını değerlendirmek için serum sodyum (Na) ve potasyum (K) düzeyleri incelendi. Na/K<20 olması durumunda renin, anjiyotensin, aldosteron değerlerinin incelenmesi planlandı. Adrenal bezin glukokortikoid fonksiyonlarını değerlendirmek için adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol düzeyleri incelendi. Tiroid bezinin fonksiyonlarını değerlendirmek için serum tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T4 (sT4) düzeyleri incelendi. Kemik metabolizma bozukluğunu değerlendirmek için serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri incelendi. Boyu 3 persentilin altında olan olguların boy SDS'si bakıldı, -2'nin altında olanların serum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) değeri dosyadan incelendi. Bu olguların yıllık büyüme hızları ve kemik yaşları hesaplandı. Hastaların malnütrisyon durumlarını değerlendirmek için serum albumin düzeyleri incelendi.

Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri spektrofotometrik end-point yöntemiyle, serum ALP düzeyleri spektrofotometrik kinetik yöntemle, serum sodyum ve potasyum düzeyleri iyon selektif elektrot (ICT) yöntemiyle, serum albumin düzeyleri spektrofotometrik end-point yöntemiyle Architect c16000

cihazında (Abbott Diagnostics, A.B.D.), serum kortizol, ACTH, sT4 ve IGF-1 düzeyleri ise kemilüminesans immünoassay (CLIA) yöntemiyle Architect i2000 cihazında (Abbott Diagnostics, A.B.D.) çalışıldı.

İstatistiksel analiz Windows tabanlı kullanılan “SPSS for Windows Version 16.0” programıyla yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare (chi-square) testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki ortalamalar student’s t testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson katsayısı kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) alındı. Aritmetik ortalamalar, ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak verildi.

BULGULAR

A. Demografik Bulgular

Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda Haziran 2011 ile Kasım 2013 tarihleri arasında kalıtsal metabolik hastalık tanısı almış (KMH) 139'u erkek (%53), 121'i kız (%47) toplam 260 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların ana ve alt hastalık gruplarına göre sayıları tablo 7'de verildi.

Tablo-7: Ana ve alt hastalık gruplarına göre hastaların sayıları.

Tanı	Olgu Sayısı	Yüzdesi
1) Hücresel İntoksikasyon Tipi	167	64
-Fenilalanin metabolizması bozukluğu	77	30
-Lipit metabolizması bozukluğu	46	18
-Amino asit metabolizması bozukluğu	17	6
-Organik asidemiler	11	4
-Üre döngüsü bozukluğu	9	3
-Galaktozemi	7	3
2) Enerji Eksikliği Tipi	76	29
-Mitokondriyal hastalığı olan olgular	29	11
-Biyotinidaz eksikliği	25	10
-Glikojen depo hastalığı	14	5
-Glukoneogenez bozukluğu	8	3
3) Kompleks Molekül Birikimi Tipi	17	7
-Sfingolipidozlar ve Peroksizomal hast.	9	4
-Mukopolisakkaridozlar ve oligosakkaridozlar	8	3
TOPLAM	260	100

Cinsiyete göre ana hastalık grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,145).

Cinsiyete göre alt hastalık grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,232).

Çalışmaya dahil edilen olguların 249 tanesi (%95,8) pediatrik yaş grubunda, 11 tanesi (%4,2) ise erişkin yaş grubunda idi.

Ana hastalık grupları arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,053).

Alt hastalık gruplarına göre olguların yaş ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri tablo 8'de verildi.

Tablo-8: Olguların yaş ortalamaları.

Tanısı	Yaş Ortalaması	Minimum	Maksimum
Fenilalanin Metabolizması Bozukluğu	2,84	0,24	19,5
Lipit Metabolizması Bozukluğu	8,18	1,08	18,66
Amino Asit Metabolizması Bozukluğu	4,56	0,41	16,16
Organik Asidemiler	3,79	1,08	7,58
Üre Döngüsü Bozukluğu	5,22	0,58	19,90
Galaktozemi	1,86	0,75	5,08
Mitokondriyal Hastalıklar	8,14	0,33	43,33
Biyotinidaz Eksikliği	3,53	0,41	10,75
Glikojen Depo Hastalığı	7,78	1,58	19,50
Glukoneogenez Bozukluğu	7,69	2,00	18,00
Sfingolipit-Peroksizomal Hastalıklar	11,28	0,08	49,0
MPS-Oligosakkaridozlar	6,41	3,66	9,41
Toplam	5,94	0,08	49,0

MPS: Mukopolisakkaridoz

B.Fizik Bakı

Hastaların boy ($p=0,250$) ve ağırlık ($p=0,224$) dağılımları açısından ana hastalık grupları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Büyüme geriliği açısından değerlendirilebilen 258 olgunun 27'sinde büyüme geriliği mevcuttu (%10,5).

Ana hastalık grupları arasında büyüme geriliği açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0,005$). Anlamlı fark hücrel intoksikasyon grubu ile kompleks molekül grubu arasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,009$).

Büyüme geriliği olan 27 olgunun 11'i (%40,7) hücrel intoksikasyon grubunda, 11'i (%40,7) enerji eksikliği grubunda, 5'i (%18,6) ise kompleks molekül birikimi ile giden ana hastalık grubundaydı. Alt hastalık gruplarında büyüme geriliği yüzdeleri tablo 9'da verildi.

Tablo-9: Alt hastalık gruplarında büyüme geriliği yüzdeleri.

Hastalık Grupları	Toplam Olgu Sayısı	Büyüme Geriliği Yüzdesi
Organik Asidemiler	11	18,1
Amino Asit Metabolizması Bozukluğu	17	11,7
Üre Döngüsü Bozukluğu	9	11,1
Lipit Metabolizması Bozukluğu	46	6,5
Fenilalanin Metabolizması Bozukluğu	76	3,9
Galaktozemi	7	0
Glikojen Depo Hastalığı	14	28,5
Mitokondriyal Hastalık	28	25,0
Biyotinidaz Eksikliği	25	0
Glukoneogenez Bozukluğu	8	0
Sfingolipidoz- Peroksizomal Hastalık	9	33,3
MPS- Oligosakkaridozlar	8	25,0

MPS: Mukopolisakkaridoz

Tüm olguların %21,5'i protein kısıtlaması yapmaktaydı.

Tablo 10'da protein kısıtlaması ve hipoalbuminemi ile büyüme geriliği arasındaki yüzde oranları verildi.

Tablo-10: Protein kısıtlaması ve hipoalbuminemi ile büyüme geriliği arasındaki yüzde oranları.

		N	Büyüme Geriliği	
			Var	Yok
Protein Kısıtlaması	Var	55	12,7	87,3
	Yok	203	9,9	90,1
Hipoalbuminemi	Var	14	42,9	57,1
	Yok	228	9,2	90,8

Olgularda protein kısıtlaması ile büyüme geriliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,712$). Büyüme geriliği olan 27 olgunun sadece 7'sinde (%26) protein kısıtlaması mevcuttu.

Serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında olan 14 olgunun 6'sında (%42,9) büyüme geriliği mevcuttu.

Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile büyüme geriliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$).

Tüm olguların %10'unda mikrosefali mevcuttu.

Protein kısıtlaması ve hipoalbuminemi varlığı ile mikrosefali varlığı arasındaki oranlar tablo 11'de verildi.

Tablo-11: Protein kısıtlaması ve hipoalbuminemi varlığı ile mikrosefali varlığı arasındaki yüzdeler.

		N	Mikrosefali	
			Var	Yok
Protein Kısıtlaması	Var	54	20,4	79,6
	Yok	185	7,0	93,0
Hipoalbuminemi	Var	11	36,4	63,6
	Yok	213	9,4	90,6

Protein kısıtlaması yapılan 54 olgunun 11'inde (%20,4) mikrosefali mevcuttu.

Protein kısıtlaması yapılan olgularda mikrosefali varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,009**).

Serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında olan 11 olgunun 4'ünde (%36,4) mikrosefali mevcuttu.

Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile mikrosefali varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,020**).

Tüm olguların %24,2'sinde nöromotor gerilik mevcuttu. Protein kısıtlaması ve hipoalbuminemi varlığı ile nöromotor gerilik varlığı arasındaki oranlar tablo 12'de verildi.

Tablo-12: Protein kısıtlaması ve hipoalbuminemi varlığı ile nöromotor gerilik varlığı yüzdeleri.

		N	Nöromotor Gerilik	
			Var	Yok
Protein Kısıtlaması	Var	56	53,6	46,4
	Yok	204	16,2	83,8
Hipoalbuminemi	Var	14	85,7	14,3
	Yok	230	22,2	77,8

Protein kısıtlaması yapılan 56 olgunun 30'unda (%53,6) nöromotor gerilik mevcuttu.

Protein kısıtlaması yapılan olgularda nöromotor gerilik varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).

Serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında olan 14 olgunun 12'sinde (%85,7) nöromotor gerilik mevcuttu.

Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile nöromotor gerilik varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).

Nöromotor gerilik varlığı açısından ana hastalık grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,508$).

Alt hastalık gruplarındaki nöromotor gerilik yüzdeleri tablo 13'de verildi.

Tablo-13: Alt hastalık gruplarına göre nöromotor gerilik yüzdeleri.

Hastalık Grupları	Toplam Olgu Sayısı	Nöromotor Gerilik Yüzdesi
Organik Asidemiler	11	72,7
Üre Döngüsü Bozukluğu	9	55,6
Amino Asit Metabolizması Bozukluğu	17	41,2
Fenilalanin Metabolizması Bozukluğu	77	18,2
Galaktozemi	7	14,3
Lipit Metabolizması Bozukluğu	46	6,5
Mitokondriyal Hastalık	29	48,3
Glikojen Depo Hastalığı	14	14,3
Glukoneogenez Bozukluğu	8	12,5
Biyotinidaz Eksikliği	25	8,0
Sfingolipidoz- Peroksizomal Hastalık	9	44,4
MPS- Oligosakkaridozlar	8	25,0
Tüm Hastalar	260	24,2

MPS: Mukopolisakkaridoz

Hipogonadizm Değerlendirmesi: Pubertal dönemde olan olguların hiçbirinde geçikmiş veya erken puberte bulguları olmadığından hipogonadizm açısından tetkik edilmedi.

C.Öykü

Olguların anne ve babalarında akraba evliliği oranları yüksek bulundu. Aynı köyden olma da dahil edildiğinde olguların %49'unun anne ve babası akraba idi. Tablo 14'de akraba evliliği yüzdeleri verildi.

Tablo-14: Akraba evliliği yüzdeleri.

Ana Hastalık Grubu	Akraba Evliliği Derecesi					Toplam
	0	1	2	3	4	
Hücresele İntoksikasyon Tipi	37	21	2	2	3	65
Enerji Eksikliği Tipi	12	10	2	3	1	28
Kompleks Molekül Birikimi	2	3	1	0	1	7
Toplam	51	34	5	5	5	100

Olguların %65'inde ailede benzer hastalık yok iken, %35'inde mevcut idi. Tüm olgularda ailede benzer hastalık olması yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0,292$).

Lipit metabolizma bozukluğu olan olguların %77'sinde, organik asit metabolizma bozukluğu olan olguların %55'inde, galaktozemili olguların %42'sinde, biyotinidaz eksikliği ile izlenmekte olan olguların %48'inde, sfingolipidozların %78'inde ailede benzer hastalık mevcuttu. Mitokondriyal hastalık tanısı ile izlenmekte olguların ise %76'sında ailede benzer hastalık yoktu. Tablo 15'de tüm hastalık gruplarında ailede benzer hastalık varlığı yüzdeleri verildi.

Tablo-15: Ailede benzer hastalık varlığı yüzdeleri.

Hastalık Grupları	N	Yüzdesi
Lipit Metabolizması Bozukluğu	44	77
Organik Asidemiler	11	55
Galaktozemi	7	43
Amino Asit Metabolizması Bozukluğu	17	29
Üre Döngüsü Bozukluğu	9	22
Fenilalanin Metabolizması Bozukluğu	77	8
Biyotinidaz Eksikliği	25	48
Glikojen Depo Hastalığı	14	36
Glukoneogenez Bozukluğu	7	29
Mitokondriyal Hastalık	29	24
Sfingolipidoz- Peroksizomal Hastalık	9	78
MPS- Oligosakkaridozlar	8	25
Tüm Hastalar	257	35

MPS: Mukopolisakkaridoz

Tüm olgularda kardeşte benzer hastalık olması anlamlı bulundu ($p=0,010$). Kalıtsal metabolik hastalık tanısı ile izlenmekte olan olguların %25'inde kardeşinde benzer hastalık mevcuttu.

D.Laboratuvar

Ana hastalık gruplarındaki biyokimyasal değerler tablo 16'da belirtildi.

Tablo-16: Ana hastalık gruplarında biyokimyasal değerler.

Hastalık Grubu	Glukoz (mg/dL)	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	ALP (IU/L)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Albümin (g/dL)
	Med(Min-Maks)	Ort±SS	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)
Hücreyel İntoksikasyon	84(61-209)	9,88±0,48	5,1(3,2-6,7)	225(59-494)	137(130-143)	4,3(3,4-6,8)	4,17(3,0-5,1)
Enerji Eksikliği	86(57-336)	9,78±0,57	4,9(3,0-6,6)	199(45-378)	137(132-142)	4,3(3,3-5,4)	4,16(2,4-4,8)
Kompleks Molekül Birikimi	87(74-105)	9,47±0,34	4,5(2,6-6,1)	215(65-401)	136(130-143)	4,3(3,5-5,5)	3,94(2,3-4,6)
Tüm Hastalarda	85(57-336)	9,82±0,51	5,0(3,0-6,7)	215(45-494)	137(130-143)	4,3(3,3-6,8)	4,13(2,3-5,1)

ALP: Alkalen fosfataz

Na: Sodyum

K: Potasyum

Ana hastalık gruplarındaki hormonal değerler tablo 17’de belirtildi.

Tablo-17: Ana hastalık gruplarındaki hormonal değerler.

Hastalık Grubu	TSH (µIU/dL)	ST4 (ng/dL)	ACTH (pg/mL)	Kortizol (µg/L)
	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)
Hücreyel İntoksikasyon	2,05(0,10-5,0)	1,18(0,81-1,87)	20(2,3-862)	9,1(0,10-37)
Enerji Eksikliği	2,18(0,60-4,8)	1,22(0,86-1,74)	18,8(1,6-161)	8,1(2,9-119)
Kompleks Molekül Birikimi	2,05(0,34-4,7)	1,2(0,81-2,76)	24,6(3,0-54,4)	10,1(3,1-25,2)
Tüm Hastalar	2,09(0,10-5,0)	1,23(0,81-2,76)	19,7(1,6-862)	8,98(0,10-119)

TSH: Tiroid stimülan hormon

ST4: Serbest tiroksin

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

Alt hastalık gruplarındaki biyokimyasal değerler tablo 18'de belirtildi.

Tablo-18: Alt hastalık gruplarındaki biyokimyasal değerler

Hastalık Grubu	Glukoz (mg/dL)	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	ALP (IU/L)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Albümin (g/dL)
	Med(Min-aks)	Ort±SS	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)
Fenilalanin Met.	84(61-109)	10,0±0,49	5,4(3,7-6,7)	227(62-494)	136(130-143)	4,4(3,5-5,5)	4,14(3,2-4,8)
Lipit Met.	83(70-209)	9,78±0,40	4,8(3,2-6,1)	204(59-314)	138(134-143)	4,3(3,7-5,3)	4,32(3,7-5,1)
Amino asit Met.	80(63-99)	9,75±0,55	4,9(4,1-6,2)	222(79-420)	137(134-141)	4,1(3,5-5,0)	4,19(3,8-4,7)
Organik Asit Metabolizması	86(75-96)	9,81±0,51	5,0(4,2-5,5)	189(135-243)	138(136-140)	4,4(3,5-6,8)	4,12(3,4-4,5)
Üre Döngüsü Bozukluğu	93(70-105)	9,60±0,52	5,3(3,3-5,8)	243(88-347)	137(136-140)	4,2(3,5-5,0)	3,87(3,0-4,5)
Galaktozemi	96(85-106)	9,92±0,37	5,5(5,1-5,9)	263(199-352)	138(136-140)	4,3(3,4-5,2)	4,38(4,2-4,6)
Mitokondriyal Hastalık	83(71-336)	9,60±0,56	4,6(3,0-6,6)	166(51-360)	137(132-141)	4,4(3,3-5,3)	4,07(2,4-4,8)
Biyotinidaz Eks.	86(71-109)	9,90±0,42	5,2(3,4-6,4)	213(121-317)	137(134-141)	4,3(3,5-5,1)	4,19(3,6-4,6)
Glikojen Depo Hastalığı	88(57-107)	10,0±0,83	4,7(3,7-6,6)	234(86-378)	137(132-142)	4,2(3,7-5,4)	4,09(2,5-4,7)
Glukoneogenez Bozukluğu	83(79-99)	9,71±0,33	4,9(4,0-5,7)	184(45-333)	137(133-139)	4,5(3,8-5,3)	4,32(4,0-4,8)
Sfingolipit- Peroksizomal	87(78-105)	9,45±0,39	4,5(2,6-5,1)	228(65-401)	135(130-139)	4,4(3,9-5,5)	3,72(2,3-4,4)
MPS- Oligosakkaridoz	87,5(74-103)	9,50±0,30	4,5(4,1-6,1)	201(138-289)	136(132-138)	4,1(3,5-5,2)	4,16(3,7-4,6)
Tüm Hastalarda	85(57-336)	9,82±0,51	5,0(2,6-6,7)	215(45-494)	137(130-143)	4,3(3,3-6,8)	4,13(2,3-5,1)

ALP: Alkalin fosfataz

Na: Sodyum

K: Potasyum

MPS: Mukopolisakkaridoz

Alt hastalık gruplarındaki hormonal değerler tablo 19'da belirtildi.

Tablo-19: Alt hastalık gruplarındaki hormonal değerler.

Hastalık Grubu	TSH	ST4	ACTH	Kortizol
	(μ IU/dL)	(ng/dL)	(pg/mL)	(μ g/L)
	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)	Med(Min-Maks)
Fenilalanin Metabolizması	2,18(0,69-5,0)	1,28(0,99-1,87)	20,2(2,3-155)	10,6(3,8-26,3)
Lipit Metabolizması	1,88(0,51-3,7)	1,23(0,98-1,56)	19,6(3,6-862)	11,9(0,1-26,8)
Amino Asit Metabolizması	2,28(1,04-4,8)	1,22(0,90-1,44)	20,2(10,8-60,1)	10,8(3,1-21,1)
Organik Asidemiler	2,20(1,34-4,4)	1,10(0,81-1,35)	13,9(4,3-34,9)	7,0(3,8-12,8)
Üre Döngüsü Bozukluğu	2,33(1,13-3,7)	1,15(0,89-1,32)	25,2(19,5-99)	12,6(5,3-25,2)
Galaktozemi	1,66(0,10-2,8)	1,13(0,88-1,46)	16,5(9,1-76)	10,0(3,0-37,0)
Mitokondriyal Hastalık	1,86(0,60-4,7)	1,22(0,86-1,74)	18,1(7,2-54,8)	8,7(3,3-17,6)
Biyotinidaz Eksikliği	2,47(1,18-4,8)	1,22(1,01-1,55)	19,0(1,6-161)	8,8(2,9-18,5)
Glikojen Depo Hastalığı	2,50(1,12-4,8)	1,18(0,97-1,42)	13,9(4,6-32)	19,3(3,8-119)
Glukoneogenez Bozukluğu	2,18(0,69-5,0)	1,26(0,98-1,53)	27,3(10,6-31,1)	11,6(5,1-18)
Sfingolipit-Peroksizomal	1,55(0,34-3,9)	1,11(0,82-2,76)	19,3(3,0-54,4)	10,5(3,1-25,2)
MPS-Oligosakkaridozlar	2,41(1,22-4,7)	1,26(1,17-1,46)	24,6(15,7-37,9)	8,9(3,5-16,2)
Tüm Hastalar	2,09(0,10-5,0)	1,23(0,81-2,76)	19,7(1,6-862)	8,98(0,10-119)

TSH: Tiroid stimulan hormon

ST4: Serbest tiroksin

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

Glukoz ve Diyabet Değerlendirmesi

Ana hastalık grupları arasında glukoz değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.32$).

Alt hastalık grupları arasında glukoz değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.25$).

Tüm olguların ikisinde diyabet saptandı (%0,07). Olguların birinin tanısı lipit metabolizma bozukluklarından LCAT eksikliği (Lesitin kolesterol asil transferaz), diğerinin tanısı ise mitokondriyal hastalıklardan Kearns-Sayre Sendromu idi.

Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizması Değerlendirmesi

Hücrel intoksikasyon grubunun kalsiyum değerleri $9,88\pm 0,48$ mg/dL, enerji eksikliği grubunun $9,78\pm 0,57$ mg/dL, kompleks molekül grubunun ise $9,47\pm 0,34$ mg/dL saptandı. Olguların yaşıa göre kalsiyum değerleri normal aralıklardaydı.

Hücrel intoksikasyon grubunun ortalama serum fosfor değerleri 5,11 (min:3,20-maks:6,70) mg/dL, enerji eksikliği grubunun 4,9 (min:3,0-maks:6,60) mg/dL, kompleks molekül grubunun ise 4,50 (min:2,60-maks:6,10) mg/dL idi. Olguların yaşıa göre fosfor değerleri normal aralıklardaydı.

Hücrel intoksikasyon grubunun ortalama alkalen fosfataz değerleri 225 (min:59-maks:494) IU/L, enerji eksikliği grubunun 199 (min:45-mak:378) IU/L, kompleks molekül grubunun ise 215 (min:65-maks:401) IU/L idi. Olguların yaşıa göre alkalen fosfataz değerleri normal aralıklardaydı.

Yaşıa göre kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz değerleri normal olan olgularda kemik metabolizma bozukluğu saptanmadı.

Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirmesi

Ana ($p=0,56$) ve alt ($p=0,14$) hastalık grupları arasında TSH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ana ($p=0,48$) ve alt ($p=0,52$) hastalık grupları arasında sT4 değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Olguların tamamında yaşıa göre TSH ve sT4 düzeyleri normal saptandı, hipotiroidi veya hipertiroidi saptanmadı.

ACTH, Kortizol ve Glukokortikoid Eksikliği Değerlendirmesi

Ana ($p=0,14$) ve alt ($p=0,11$) hastalık grupları arasında serum ACTH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ana ($p=0,48$) ve alt ($p=0,27$) hastalık grupları arasında serum kortizol değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Serum ACTH ve kortizol düzeyleri incelenebilen 248 olgunun 1'inde (%0,4) glukokortikoid eksikliği saptandı, tanısı lipit metabolizma bozukluklarından gliserol kinaz eksikliği idi.

Sodyum, Potasyum ve Mineralokortikoid Eksikliği Değerlendirmesi

Ana (p=0,28) ve alt (p=0,36) hastalık grupları arasında serum sodyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ana (p=0,86) ve alt (p=0,53) hastalık grupları arasında serum potasyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Olguların tamamında yaşa göre serum sodyum ve potasyum düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde normal saptandı, mineralokortikoid eksikliği saptanmadı.

IGF-1 Eksikliğin Değerlendirmesi

Serum IGF-1 düzeyi bakılan 27 hastanın 6'sında yaşa göre eksiklik mevcuttu (%22).

Ana tanı grupları arasında IGF-1 eksikliği yönünden anlamlı fark saptanmadı (p=0,79). Olguların 4'ü (%67) hücrel intoksikasyon grubundan, 2'si (%33) ise enerji eksikliği grubundandı.

Alt tanı grupları arasında IGF-1 eksikliği yönünden anlamlı fark saptanmadı (p=0,88). Altı olgunun 3'ünde (%50) fenilalanin metabolizması bozukluğu, 1'er olguda (%16,7) ise amino asit metabolizması bozukluğu, mitokondriyal hastalık ve glikojen depo hastalığı mevcuttu.

Serum IGF-1 eksikliği olan 6 olgunun 4'ünde (%67) protein kısıtlaması mevcuttu.

IGF-1 eksikliği olan 6 olgunun 5'inde (%83) büyüme geriliği mevcutken, büyüme geriliği olan 21 olgunun 16'sında (%76) serum IGF-1 düzeyleri normaldi.

Serum Albümin Düzeyinin Değerlendirmesi

Serum albümin düzeyi bakılan 244 hastanın 14'ünde (%5,7) serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin altındaydı.

Serum IGF-1 eksikliği ile serum albüminin 3,5 g/dL'nin altında olması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,056). Serum IGF-1 eksikliği olan 6 olgunun 3'ünde (%50) serum albümini 3,5 g/dL'nin altındaydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kalıtsal metabolik hastalıkların özellikle intoksikasyon ile giden tiplerinde protein kısıtlaması yapılabilmekte bu da malnütrisyonla, malnütrisyonla ilişkili problemlere ve esansiyel amino asit eksikliklerine yol açabilmektedir.

Protein ve enerji alımının yetersiz olması durumunda büyüme ilk etkilenen süreçtir. İlk gözlemlenen değişiklik tartı alımında duraklama veya yavaşlamadır, beslenme yetersizliği devam ederse lineer büyümede duraklama ve yavaşlama da eklenir. Ön hipofizden büyüme hormonu salgısı artarak büyüme hormonu bazal değerleri yükselmiş bulunabilir, ancak serum IGF-1 düzeyleri azalmıştır. Kortizol veya diğer kortikosteroid hormon düzeyleri normal veya yüksektir fakat hipoalbuminemi durumunda serbest kortizol artar (6). IGF-1 salınımı beslenme ile yakın ilişkilidir, beslenme sonrası kan glukoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-1 salınımını tetikler (7). Çalışmamızda serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile büyüme geriliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,002**). Serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında olan 14 olgunun 6'sında (%43) büyüme geriliği, 7'sinde (%50) malnütrisyon mevcuttu.

Esansiyel amino asitler hücrenin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için hayati öneme sahip, mutlaka vücut dışından alınması gerekli olan besin maddeleridir. Eksiklikleri durumunda fenilalanin eksikliği sendromu, arjinin eksikliği sendromu gibi ciddi akut klinik tablolara ve büyüme gelişme geriliği, nöromotor gerilik gibi kronik problemlere yol açabilmektedir (8,9).

Kalıtsal metabolik hastalıklar genellikle otozomal resesif kalıtıldığından cinsiyet dağılımları açısından fark bulunmamaktadır (1). Çalışmamızda cinsiyete göre ana hastalık grupları (p=0,145) ve alt hastalık grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,232).

Kalıtsal metabolik hastalıklar enzim eksikliğinin derecesine göre intrauterin dönemden erişkin yaşa kadar herhangi bir dönemde bulgu verebilmektedir (1,2). Bizim yapmış olduğumuz 260 kalıtsal metabolik

hastalığı olan olguyu içeren çalışmamızda ana hastalık grupları arasında yaş dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,053$). Olguların yaş ortalaması 5,94 yıl ve yaş aralıkları 0,08 ile 49 yıldır.

Kalıtsal metabolik hastalıklar genellikle otozomal resesif kalıtıldığından akraba evliliğinin sık olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir (1,2). Türkiye İstatistik Kurumu'nun tüm Türkiye'de resmi kayıtlardan elde edilen 2011 verilerine göre akraba evliliği oranı %21,2'dir. Çalışmamızda aynı köyden olmada dahil edildiğinde olguların %49'unun anne ve babası akraba idi, aynı köyden olma dahil edilmediğinde ise bu oran %44 idi. Dolayısıyla kalıtsal metabolik hastalık olan olguların anne ve babaları arasındaki akraba evliliği oranı tüm topluma göre daha yüksektir. Akraba evliliği olan olgularda ise metabolik hastalıklar en sık kardeş çocuklarının evliliklerinde saptandı ($n=34/49$; %69,4).

Kalıtsal metabolik hastalık şüphesi olan olgularda ailede benzer hastalık varlığı önemlidir (1,2). Çalışmamızda olguların %35'inde ailede benzer hastalık mevcut idi. Sfgolipidozların %78'inde, lipit metabolizma bozukluğu olan olguların %77'sinde, organik asit metabolizma bozukluğu olan olguların %55'inde, biyotinidaz eksikliği ile izlenmekte olan olguların %48'inde, galaktozemili olguların %42'sinde ailede benzer hastalık mevcuttu.

Mitokondriyal hastalıklardan özellikler solunum zincir defektlerinin bir kısmının kalıtımı mitokondriyal DNA'dan kaynaklığından maternal geçiş olmaktadır, bu olgularda aile öyküsü genellikle mevcut değildir (1,2,4). Çalışmamızda mitokondriyal hastalık tanısı ile izlenmekte olan olguların ise %76'sında ailede benzer hastalık yoktu. Ailede benzer hastalık olan %24 olguda otozomal resesif kalıtım olabileceği düşünüldü.

Tüm olgularda kardeşte benzer hastalık olması anlamlı bulundu ($p=0,010$). Kalıtsal metabolik hastalık tanısı ile izlenmekte olan olguların %25'inde kardeşinde benzer hastalık saptandı. Bu da tanı konulan olguların kardeşlerinin de mutlaka incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

Tüm olguların %21,5'i protein kısıtlaması yapmaktaydı. Protein kısıtlaması yapılan olgularda mikrosefali varlığı arasında anlamlı ilişki

saptandı (**p=0,009**). Protein kısıtlaması yapılan 54 olgunun 11'inde (%20,4) mikrosefali mevcuttu.

Tüm olguların %10'unda mikrosefali mevcuttu. Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile mikrosefali varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,020**). Serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında olan 11 olgunun 4'ünde (%36) mikrosefali mevcuttu.

Kalitsal metabolik hastalıklarda; intoksikasyon grubunda direkt hasar ile, enerji eksikliği tipinde ATP üretilmemesi nedeni ile, kompleks molekül birikimi ile giden tipinde ise çeşitli maddelerin hücre içinde birikerek hücre fonksiyonunu bozması nedeni ile nöromotor gerilik gelişebilmektedir (1,2). Çalışmamızda nöromotor gerilik varlığı açısından ana hastalık grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,508$) ve tüm olguların %24,2'sinde nöromotor gerilik mevcuttu.

Protein kısıtlaması yapılan olgularda nöromotor gerilik varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p<0,001**). Protein kısıtlaması yapılan 56 olgunun 30'unda (%53,6) nöromotor gerilik mevcuttu.

Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile nöromotor gerilik varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p<0,001**). Serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında olan 14 olgunun 12'sinde (%85,7) nöromotor gerilik mevcuttu. Bu hastaların tamamı intoksikasyonla seyreden kalitsal metabolik hastalıklar grubundandı.

Protein kısıtlaması yapılan olgular genelde intoksikasyon ile seyreden olgular olduğundan nöromotor gerilik ve mikrosefali varlığının intoksikasyona mı, yoksa protein eksikliğine mi bağlı olduğuna bu çalışma ile karar verilememektedir, bunun için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bulgularımız protein kısıtlaması yapılan hastalarda serum albümin düzeyinin yakından izlenmesinin ve albumin düzeyinin 3,5 g/dL'nin üzerinde tutulmasının hastaların prognozu açısından yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Büyüme Değerlendirmesi: Kalitsal metabolik hastalıklarda boy kısalığı genelde çoklu sebeplere bağlıdır. Bunlar karaciğer ve böbrek yetmezliği, yetersiz beslenme, psikososyal nedenler veya primer hastalığa

bağlı olabilir (3). Çalışmamızda büyüme geriliği açısından değerlendirilebilen 258 olgunun 27'sinde büyüme geriliği mevcuttu (%10,5). Literatürde hipopitüitarizme bağlı büyüme geriliği olan az sayıda vaka vardır, bunlar birkaç vaka ile mitokondriyal sitopatiler (10) ve demir birikimi olan (11-13) hastalıklardır.

Büyüme geriliği mitokondriyal sitopatiler, sistinozis ve galaktozemili olgularının %30 ile %60'ında görülebilmektedir (3). Çalışmamızda mitokondriyal sitopatili hastaların %25'inde büyüme geriliği mevcut iken, galaktozemili 7 olgumuzda büyüme geriliği saptanmadı.

IGF-1 salınımı beslenme ile yakın ilişkilidir, beslenme sonrası kan glukoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-1 salınımını tetikler (7). Çalışmamızda olgularda protein kısıtlaması ile büyüme geriliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,712$) fakat serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile büyüme geriliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,002$). Serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında olan 14 olgunun 6'sında (%43) büyüme geriliği mevcuttu. Rao ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yetersiz protein alımının büyüme geriliğine neden olduğu gösterilmiştir (14). Çalışmamızda serum IGF-1 eksikliği olan 6 olgunun 3'ünde (%50) serum albümini 3,5 g/dL'nin altındaydı. Literatürde kalıtsal metabolik hastalıklarda BH/IGF-1 aksını inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır, bundan dolayı büyüme geriliğinin etiyolojisini için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (3). Çalışmamızda büyüme geriliği olan 27 hastanın hiçbirinde büyüme hormon yetersizliği saptanmamıştır.

Diyabet Değerlendirmesi: Birçok kalıtsal metabolik hastalık karşımıza diyabet ile gelebilir, diyabet genelde pankreas beta hücre fonksiyonlarının bozulması sonucu insülinopeni nedeni ile oluşmaktadır (3). İntoksikasyon tipi KMH'dan herediter hemokromatozis (15) ve aseruloplazminemide (16) demir birikimi ile, organik asidürilerde (17,18) muhtemelen ketoasidoza bağlı pankreatit nedeni ile diyabet gelişebilmektedir. Enerji eksikliği tipi KMH'dan mitokondriyal hastalıklar (19,20) ve glikojen depo hastalıklarında (21,22) ATP üretilmemesinden dolayı beta hücre fonksiyonlarının bozulması nedeni ile diyabet

gelişmektedir, glikojen depo hastalıklarında aynı zamanda hipertrigliseridemiye bağlı pankreatitte gelişebilmektedir. Organel transport bozukluğu ile giden KMH'dan sistinoziste (23) lizozomlarda sistin birikimi, tiamin sensitif megaloblastik anemide (24,25,26) ise tiaminin beta hücrelerine alınamaması nedeni ile beta hücre apoptozu gelişmesinden dolayı diyabet gelişmektedir.

Çalışmamızda ana ($p=0,32$) ve alt ($p=0,25$) hastalık grupları arasında glukoz değerleri açısından anlamlı fark saptanmamış olup, tüm olguların ikisinde diyabet saptandı (%0,07). Olguların birinin tanısı lipit metabolizma bozukluklarından Lesitin kolesterol asil transferaz (LCAT) eksikliği, diğerinin tanısı ise mitokondriyal hastalıklardan Kearns-Sayre Sendromu (KSS) idi. KSS tek geniş bir baz topluluğunun mutasyonu sonucunda pitoz, diyabet, kalp bloğu yapabilen mitokondriyal hastalıktır (27). Bizim olgumuzda da diyabet, pitoz ve total atriovenriküler blok bulunmaktaydı.

Kemik Metabolizması Değerlendirmesi: Erişkinlerde yapılmış az sayıda çalışmada KMH'da kemik metabolizması bozukluğu hipoparatiroidi nedeniyle olmaktadır. Hipoparatiroidi nadiren diğer metabolik hastalıklarda oluşabilmekle birlikte en sık mitokondriyal hastalıklarda oluşmaktadır (28,29). Mitokondriyal hastalıklardan en iyi KSS'da tanımlanmıştır, Qude ve arkadaşlarının (30) yapmış oldukları çalışmada 21 kronik progresif oftalmopleji ve KSS'lu erişkin olgunun 2'sinde hipoparatiroidi saptamışlardır. Horwitz ve ark. (31) yapmış oldukları çalışmada KSS'lu olguların otopsi çalışmasında paratiroid bezlerin atrofik ya da olmadığını saptamıştır. Yine Siegel ve ark. (32) yapmış oldukları çalışmada hipoparatiroidisi olan KSS'li olgularda bazal ganglionlarda bilgisayarlı tomografi ile kalsifikasyon saptamışlardır. Çalışmamızda KSS'lu bir çocuk olgumuz olup, hipoparatiroidisi mevcut değildi.

Hipoparatiroidi aynı zamanda demir birikiminin olduğu talasemilerde (33), bakır birikiminin olduğu Wilson hastalığında, uzun zincirli yağ asitlerinin birikimi olduğu adrenolökodistrofi ve globotriasilseramid birikimi olan Fabry hastalığında nadiren görülebilir (34,35).

Yağ asit oksidasyon defektlerinden LCHAD eksikliğinde (Uzun zincirli 3-hidroksi asil koenzim A dehidrogenaz eksikliği) akut dekompanasyon döneminde sıklıkla geçici hipoparatiroidi gelişmektedir (36,34).

Çalışmamızda olgularımızın tamamında yaşa göre kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz değerleri normal olup rikets dahil hiçbir kemik metabolizma bozukluğu saptanmadı. Hastaların izleminde kırık veya kemik ağrısı yakınması olmadığından DEXA çekilmedi.

Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirmesi: Erişkinlerde yapılan çalışmalarda KMH'da tiroid fonksiyon bozukluğu özellikle enerji metabolizma defektlerinde ve kompleks molekül sentezi ya da yıkımı ile giden hastalıklarda gösterilmiştir. Tiroid disfonksiyonu genellikle primer hipotiroidi şeklinde olmakla birlikte birçok olguda hipofiz bezi tutulumu da eşlik edebilir (3).

Birçok yayında mitokondriyal hastalıklardan özellikle KSS ve MELAS sendromunda primer hipotiroidizm bildirilmiştir (38,39,40,41,42). Mitokondriyal hastalıklarda enerji üretilmemesi nedeniyle tiroperoksidaz aktivitesi azalarak tiroid hormon sentezi bozulur (3).

Glikojen depo hastalığı tip 1'e neden olan glukoz-6-fosfataz eksikliğinde hipofiz, adrenal, tiroid ve paratiroid bezinde glukojen birikimi gösterilmiştir, bununla birlikte tip 1b'de nötropenide bulunduğu enfeksiyonlara ve otoimmüniteye yatkınlık söz konusudur (3). Melis ve arkadaşlarının (43) yapmış oldukları çalışmada glikojen depo hastalığı tip 1b'de otoimmün hipotiroidinin prevalansının arttığı gösterilmiştir, bununla birlikte tip 1a'da ise kontrol grubuna göre tiroidopatilerin daha az olduğu görülmüştür. Aynı zamanda glikojen depo hastalığı tip 1b'de TSH, tiroglobulin ve antiperoksidazın kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır.

Fabry hastalığında globotriasileramid birikimi nedeni ile hipotiroidi gelişebilmektedir (3). Hafif formlarında hayatın geç dönemlerinde sadece kalp ve böbrek tutulumu görülebilir. Hauser (44) ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 11 fabry hastasının 4'ünde subklinik non-otoimmün hipotiroidi saptamıştır. Faggiono ve ark.'nın (45,47) yapmış oldukları

çalışmalarda ise 18 Fabry hastasının 10'nun hipotirodisinde enzim tedavisi ile düzelme saptamışlardır.

Sistinozis hastalarının %75'inde tiroid bezinde sistin birikimine bağlı hipotiroidi görülmektedir (3).

Tip 1 hiperokzalüri karaciğer peroksizomal enzimi olan alanin glioksalat aminotransferaz eksikliği sonucu oluşur. Tip 1 hiperokzalüride hipotiroidi genellikle tiroid bezinde kalsiyum okzalat birikimi nedeniyle oluşur (3).

Nötral lipit depo hastalığı trigliserit ilişkili protein eksikliği sonucu hücrede trigliserit birikimi ile sonuçlanan non-lizozomal depo hastalığıdır (47). Benelli ve arkadaşlarının (48) yapmış olduğu çalışmada hastalığın iktiyozis tipinde gelişen tiroid nodüler distrofide intraselüler trigliserit birikimini göstermişlerdir.

Konjenital glikozilasyon defektlerinde glikoprotein sentezinde problem olduğundan sıklıkla hipotiroidi saptanabilmektedir (3).

Selenoprotein, selenyum ile birlikte glutatyon peroksidaz ve deiyodinaz enzimlerinin aktivasyonunda görev yapar. Selenoprotein eksikliği hastalığında deiyodinaz görev yapamadığından hipotiroidi gelişebilir. Bu olgularda T3 düşük, T4 ise yüksek saptanır ve selenyum suplementasyonuna cevap vermezler (3).

Çalışmamızda ana hastalık grupları (p=0,56) ve alt hastalık grupları (p=0,14) arasında TSH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Yine ana hastalık grupları (p=0,48) ve alt hastalık grupları (p=0,52) arasında sT4 değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Olguların tamamında yaşa göre TSH ve sT4 düzeyleri normal saptandı, hipotiroidi saptanmadı.

Glukokortikoid Eksikliği Değerlendirmesi: KMH'dan adrenolökodistrofi ve enerji metabolizma defektlerinde glukokortikoid eksikliği görülebilir (3).

X'e bağlı adrenolökodistrofi, KMH içinde en sık primer adrenal yetmezliğe neden olan hastalıktır (49,50). Adrenal yetmezlik erişkin yaşta, 3-4 yaşından sonra görülür ve ilk semptom olabilir.

Fabry hastalığında subklinik adrenal yetmezlik görülebilir. Faggiano ve arkadaşlarının (45) yapmış oldukları çalışmada kortikotropin uyarı testi ile 18 fabry olgusunun 1'inde kısmi adrenal yetmezlik saptamışlardır.

Niemann-Pick hastalığı sfingomyelin fosfodiesteraz eksikliği sonucu gelişen lizozomal lipit depo hastalığıdır (3). Strisciuglio ve arkadaşları (51) yapmış oldukları çalışmada non-nöropatik, hepatosplenomegali ile giden tip B'de adölesan ve erişkinlerde kısmi adrenal yetersizlik varlığını göstermişlerdir.

Çocukluk çağında mitokondriyal hastalıklara bağlı adrenal yetmezlik nadir olmakla birlikte ilk semptom olabilir (52), ilk semptom olması kötü prognoz ile ilişkili olabilir (53-55). Erişkin yaşta subklinik adrenokortikal yetmezlik multisistemik tutulumun bir parçası olabilir (56).

Çalışmamızda ana hastalık grupları ($p=0,14$) ve alt hastalık grupları ($p=0,11$) arasında serum ACTH değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Yine ana hastalık grupları ($p=0,48$) ve alt hastalık grupları ($p=0,27$) arasında serum kortizol değerleri açısından da anlamlı fark saptanmadı. Serum ACTH ve kortizol düzeyleri incelenebilen 248 olgunun 1'inde (%0,4) glukokortikoid eksikliği saptandı, tanısı lipit metabolizma bozukluklarından gliserol kinaz eksikliği idi.

Mineralokortikoid Eksikliği Değerlendirmesi: Kalıtsal metabolik hastalıklarda primer mineralokortikoid eksikliği saptanmamıştır. Fakat özellikle mitokondriyal hastalıklarda tübülopatiye sekonder çeşitli tipte aldosteron sekresyon bozuklukları gelişebilir (3). Shimizu ve arkadaşlarının (57) yapmış oldukları çalışmada A3243G nokta mutasyonu olan mitokondriyal sitopatili bir anne ve iki çocuğunda tübülopatiye sekonder hiperkalemi ve hipoaldosteronizm saptamışlardır.

Çalışmamızda ana ($p=0,28$) ve alt ($p=0,36$) hastalık grupları arasında serum sodyum değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Yine ana ($p=0,86$) ve alt ($p=0,53$) hastalık grupları arasında serum potasyum değerleri açısından da anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda olguların tamamında yaşa göre serum sodyum ve potasyum düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde normal saptandı, mineralokortikoid eksikliği saptanmadı.

Hipogonadizm Değerlendirmesi: Kalıtsal metabolik hastalıklardan intoksikasyon grubundan hemakromatozis ve galaktozemide; enerji eksikliği grubundan mitokondriyal hastalık ve glikojen depo hastalığında; kompleks molekül grubundan ise peroksizomal hastalıklar, Fabry hastalığı, sistinozis, konjenital glikozilasyon defektlerinde ve transpoter defektlerinden selenoprotein eksikliğinde hipogonadizm görülebilir. KMH'da medikal tedavilerde ilerlemeye karşın özellikle adolesan ve erişkin yaş grubunda hipogonadizm önemli bir problem oluşturmaktadır (3).

McDermott ve arkadaşlarının (58) yapmış oldukları çalışmada hemakromatozis olan 38 erkeğin %5,2'sinde, 141 bayanın %6,4'ünde hipogonadizm saptamışlardır. Buretic ve arkadaşları (59) hemakromatoziste hipotalamo-hipofizer-gonadal aks tutulumunun hipofizer demir birikimi nedeniyle oluştuğunu göstermişlerdir. Erken tanı, şelasyon ve flebotomi tedavileri ile hipogonadizm gerileyebilmektedir (3).

Klasik galaktozemide artmış olan galaktoz-1-fosfat hızla foliküler hücrelerde apoptoza neden olmaktadır (60). Yenidoğan taramasında saptanarak katı diyet uygulayan olgularda dahi mental retardasyon, katarakt ve kızlarda ovaryan yetersizlik gelişebilmektedir (61). Yaşları 17 ile 51 yıl arasında değişen 34 klasik galaktozemili bayan hastanın incelendiği bir çalışmada sadece 4 olgunun menstrüasyonları düzenli saptanmış ve bir olgunun spontan gebeliği olabilmiş (62). Gozalbo ve arkadaşlarının (63) yapmış olduğu çalışmada 16'sı bayan olan 33 klasik galaktozemili hastanın tüm bayanlarında ovaryan yetersizlik saptanmıştır.

Hemakromatozis ve klasik galaktozemi ovaryan yetersizliğe neden olan intoksikasyon grubunun iki ana hastalığıdır (3).

Kompleks molekül birikimi ile giden hastalıklardan X'e bağlı adrenolökodistrofide (X-ALD), peroksizomlarda çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonun yapılamaması nedeniyle çok uzun zincirli yağ asitleri adrenal bez, testis ve myelin kılıfta hasar oluşturmaktadır (49,50).

Olguların 2/3'ünde klinik hipogonadizm ve gonadotropik aksta anormallikler saptanabilmektedir (64). Aversa ve arkadaşlarının (65) yapmış oldukları çalışmada X-ALD'li bir olguda plazma çok uzun zincirli yağ asitlerini normale düşürmelerine rağmen spermatogenezde ciddi bozulma ve hızla azospermi gelişimini göstermişlerdir.

Konjenital glikozilasyon defektlerinde (CDG), endoplazmik retikulum ve golgide proteinlerin glikozilasyonu bozumuştur (3). CDG hastalarında hipogonadizmin nedeni, özellikle erkeklerde gonadlarda fibrozis gelişimidir (66).

Sistinoziste lizozomlarda sistin birikimi nedeniyle testislerde fibrozis ve atrofi gelişmektedir. Etkilenen erkeklerin %50 ile 75'inde hipergonadotropik hipogonadizm saptanmıştır (3). Winkler ve arkadaşlarının (67) yapmış olduğu çalışmada sistinozise bağlı kronik böbrek yetmezliği olan 17 olguda geçikmiş puberte saptamışlardır.

Fabry hastalığında kadınların %89'unda menstrüel düzensizlikler veya spontan abortus saptanmış olmakla birlikte gonadotropik stimülasyon testleri normal saptanmıştır. Erkeklerde ise sıklıkla oligospermi tespit edilmiştir (3).

Peroksizomal, lizozomal ve endoplazmik retikulumu ilgilendiren hastalıklarda sıklıkla geçikmiş puberte, hipogonadizm ve infertiliteye rastlanmaktadır (3).

Mitokondriyal hastalıklarda hiper ya da hipogonadotropik hipogonadizme yol açan olgular bildirilmiştir (68). Harvey ve arkadaşlarının (39) yapmış oldukları çalışmada KSS'lu olgularda hipogonadizmin %20'lere ulaşabildiğini bildirmişlerdir.

Lee ve arkadaşları (69), 13 glikojen depo hastalığı tip I, 14'te tip III'lü polikistik overi olan olguyu 4,8 yıl takip etmişler ve hiperinsülinemi dışında hormonal bozukluk saptamamışlardır, fakat olgularda geçikmiş puberte, büyüme geriliği saptanmıştır. Glikojen depo tip I ve III'te erişkin hastalarda polikistik over sendromu; tip VI ve IX'da spontan düzelen geçikmiş puberte görülebilmektedir (3).

Hipogonadizm enerji metabolizması bozukluklarında organel ile ilişkili bozukluklara göre daha az görülmektedir (3).

Çalışmamızda puberte yaşına gelmiş ve de geçmiş olguların hiçbirinde geçikmiş puberte bulunmadığından hipogonadizm saptanmadı. Olgularımızın %80'i (n=210/260) puberte öncesi dönemdeydi.

Sonuç olarak; kalıtsal metabolik hastalıklarda endokrinolojik bozuklukları ile daha önce yapılan birçok çalışma olmasına karşın bunlar daha çok erişkin hastaları ya da erişkinlerin ağırlıkta olduğu karma hastaları içermiştir. Yapılan bu çalışmalarda birçok metabolik hastalıkta enzim aktivitesine ve etkilenme süresine bağlı olarak değişen derecelerde endokrin bozukluklar görülmüştür. Biz bu çalışmada hemen hemen tamamını çocukların oluşturduğu kalıtsal metabolik hastalığı olan olgularda endokrin fonksiyonları incelediğimizde olguların %1,1'inde (n=3/260) endokrin bozukluk saptandı. Olguların ikisi diyabet olup birinin tanısı lipit metabolizma bozukluklarından LCAT eksikliği (Lesitin kolesterol asil transferaz), diğerinin tanısı ise mitokondriyal hastalıklardan Kearns-Sayre Sendromu idi. Gliserol kinaz eksikliği tanısı konan üçüncü olguda ise glukokortikoid eksikliği saptandı. Dolayısıyla kalıtsal metabolik hastalık tanısı ile izlediğimiz çocuk olgularda endokrinolojik testlerin rutin olarak yapılmasına gerek olmadığı, ancak poliklinik kontrollerinde ayrıntılı bir öyküyle birlikte büyüme eğrilerini ve puberte değerlendirmesini de içeren bir fizik muayene sonrasında gerek duyulması durumunda endokrinolojik inceleme yapılabileceği kanısına varılmıştır. Fakat çalışmamızda olgular ortalama üç yıl izlendiğinden ve KMH progresif hastalıklar olduğundan daha kesin sonuca varmak için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda olguların %49'unun anne ve babası akraba idi. Yine tüm olguların %25'inde kardeşinde benzer hastalık mevcuttu. Dolayısıyla anamnez alınırken mutlaka akraba evliliği ve ailede benzer hastalık varlığı sorgulanmalıdır. Eğer bir olguya kalıtsal metabolik hastalık tanısı konulmuşsa diğer tüm kardeşler incelenmelidir.

Büyüme geriliği açısından değerlendirilebilen 258 olgunun 27'sinde büyüme geriliği mevcuttu (%10,5). Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile büyüme geriliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,002**). Kalıtsal metabolik hastalıklarda büyüme geriliği primer hastalığa

bağlı olabileceği gibi medikal tedavide proteinin ve kaloninin çok fazla kısıtlı verilmesinden de oluşabilir, bundan dolayı medikal tedavi verirken albümin 3,5 g/dL'nin üzerinde tutulmalıdır.

Tüm olguların %10'unda mikrosefali mevcuttu. Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile mikrosefali varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,020**). Serum albümin düzeyinin 3,5 g/dL'nin altında olması ile nöromotor gerilik varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (**p<0,001**). Bu olgularda mikrosefali ve nöromotor gerilik hastalığa bağlı MSS hasarı yapan toksik maddelere bağlı olabileceği gibi malnütrisyonu sekonderde gelişebilir, yine medikal tedavide bu komplikasyonların önlenmesi için serum albümin düzeyi 3,5 g/dL'nin üzerinde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter John H. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. 5th Ed. Springer- Verlag, Berlin; 2012.
2. Demirkol M. Gökçay G. Metabolizma Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 1. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010. 775-895.
3. Vantyghem M. Endocrine manifestation related to inherited metabolic diseases in adults. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012;7:11-15.
4. Schaefer AM, Walker M, Turnbull D. Endocrine disorders in mitochondrial disease. Molecular and Cellular Endocrinology 2013;06:04-07.
5. Faggiano A, Milone F, Filippella M. Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006;91:4319-25.
6. Saner G. Durmaz Ö. Protein Enerji Malnütrisyonu. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 1. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010. 239-50.
7. Bundak R. Normal Büyüme. Günöz H. Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları; 2003. 39-64.
8. Bobbye R. Phenylalanine deficiency syndrome. The Journal of Pediatrics 1966;69:246-49.
9. Jeffrey K. Arginine Deficiency Syndrome. Am J Dis Child, 1981;135:437-42.
10. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, et al. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. Hum Mutat 2003;22:275-87.
11. Watanabe M, Asai C, Ishikawa K, et al. Central diabetes insipidus and hypothalamic hypothyroidism associated with aceruloplasminemia. Intern Med 2010;49:1581-85.
12. Gama R, Smith MJ, Wright J, Marks V. Hypopituitarism in primary haemochromatosis, recovery after iron depletion. Postgrad Med J 1995;1:297-98.
13. Lanes R, Muller A, Palacios A. Multiple endocrine abnormalities in a child with Blackfan-Diamond anemia and hemochromatosis Significant improvement of growth velocity and predicted adult height following growth hormone treatment despite liver damage. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:325-28.
14. Kamalas R. Evolution of kwashiorkor and marasmus. Lancet 1974;303:709-11.
15. Vantyghem MC, Fajardy I, Dhondt F, et al. Phenotype and HFE genotype in a population with abnormal iron markers recruited from an Endocrinology Department. Eur J Endocrinol 2006;154:835-41.
16. Ogimoto M, Anzai K, Takenoshita H, et al. Criteria for early identification of aceruloplasminemia. Intern Med 2011;50:1415-18.

17. Erdem E, Cayonu N, Uysalol E. Chronic intermittent form of isovaleric acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:503-05.
18. 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;170:241-45.
19. Kobayashi T, Nakanishi K, Nakase H: In situ characterization of islets in diabetes with a mitochondrial DNA mutation at nucleotide position 3243. *Diabetes* 1997;46:1567-71.
20. Lightfoot YL, Chen J, Mathews CE: Role of the Mitochondria in Immune- Mediated Apoptotic Death of the Human Pancreatic β Cell Line β Lox5. *PLoS One* 2011;6:206-17.
21. Irimia JM, Meyer CM, Peper CL, et al. Impaired glucose tolerance and predisposition to the fasted state in liver glycogen synthase knock-out mice. *J Biol Chem* 2010;285:12851-61.
22. Spiegel R, Rakover-Tenenbaum Y, Mandel H, et al. Secondary diabetes mellitus: late complication of glycogen storage disease type 1b. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:617-19.
23. Filler G, Amendt P, von Bredow MA, Rohde W, Ehrich JH. Slowly deteriorating insulin secretion and C-peptide production characterizes diabetes mellitus in infantile cystinosis. *Eur J Pediatr* 1998;157:738-42.
24. Borgna-Pignatti C, Azzalli M, Pedretti S. Thiamine-responsive megaloblastic anemia syndrome: long-term follow-up. *J Pediatr* 2009;155:295-97.
25. Bouyahia O, Ouderni M, Ben Mansour F, Matoussi N, Khaldi F. Diabetic ketoacidosis revealing thiamine responsive megaloblastic anemia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:477-79.
26. Alzahrani AS, Baitei E, Zou M, Shi Y. Thiamine transporter mutation: an example of monogenic diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2006;155:787-92.
27. Whittaker RG, Schaefer AM, McFarland R, et al. Prevalence and progression of diabetes in mitochondrial disease. *Diabetologia* 2007;50:2085–89.
28. Shanti B, Silink M, Bhattacharya K, et al. Hypoparathyroidism and insulin-dependent diabetes mellitus in a patient with Kearns-Sayre syndrome harbouring a mitochondrial DNA deletion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:637-41.
29. Papadimitriou A, Hadjigeorgiou GM, Divari R, et al. The influence of Coenzyme Q10 on total serum calcium concentration in two patients with Kearns-Sayre Syndrome and hypoparathyroidism. *Neuromuscul Disord* 1996;6:49-53.
30. Quade A, Zierz S, Klingmüller D. Endocrine abnormalities in mitochondrial myopathy with external ophthalmoplegia. *Clin. Invest* 1992;70,396–402.
31. Horwitz, SJ, Roessmann U. Kearns Sayre syndrome with hypoparathyroidism. *Ann. Neurol.* 1978;3:513–18.

32. Seigel RS, Seeger JF, Gabrielsen TO. Computerised tomography in oculocraniosomatic disease (Kearns–Sayre syndrome). *Radiology* 1979;130:159–64.
33. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6:158-69.
34. Okada M, Higashi K, Enomoto S, et al. A case of Wilson’s disease associated with hypoparathyroidism and amenorrhea. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1998;95:445-49.
35. Misery L, Gregoire M, Prieur F. Fabry’s disease and hypoparathyroidism. *Ann Med Interne (Paris)* 2002;153:283-85.
36. Tyni T, Rapola J, Palotie A, Pihko H. Hypoparathyroidism in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation. *J Pediatr* 1997;131:766-68.
37. Baruteau J, Levade T, Redonnet-Vernhet I, Mesli S, Bloom MC, Broué P. Hypoketotic hypoglycemia with myolysis and hypoparathyroidism: an unusual association in medium chain acyl-CoA deshydrogenase deficiency (MCADD). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:1175-77.
38. Balestri P, Grosso S. Endocrine disorders in two sisters affected by MELAS syndrome. *J Child Neurol* 2000;15:755-58.
39. Harvey JN, Barnett D. Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:97-103.
40. Ohno K, Yamamoto M, Engel AG, Harper CM. MELAS- and Kearns-Sayre-type co-mutation with myopathy and autoimmune polyendocrinopathy. *Ann Neurol* 1996;39:761-66.
41. Hsieh RH, Li JY, Pang CY, Wei YH: A novel mutation in the mitochondrial 16S rRNA gene in a patient with MELAS syndrome, diabetes mellitus, hyperthyroidism and cardiomyopathy. *J Biomed Sci* 2001;8:328-35.
42. Pfeffer G, Sirrs S, Wade NK, Mezei MM. Multisystem disorder in late-onset chronic progressive external ophthalmoplegia. *Can J Neurol Sci* 2011;38:119-23.
43. Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2007;15:300-5.
44. Hauser AC, Gessl A, Lorenz M, Voigtländer T, Födinger M, Sunder-Plassmann G. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:715-22.
45. Faggiano A, Pisani A, Milone F. Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4319-25.
46. Faggiano A, Severino R, Ramundo V, et al. Thyroid function in Fabry disease before and after enzyme replacement therapy. *Minerva Endocrinol* 2011;36:1-5.
47. Liang WC, Nishino I. State of the art in muscle lipid diseases. *Acta Myol* 2010;29:351-6.

48. Benelli E, Fiore E, Giustarini E, et al. Clear cells detection in nodular thyroid disease is not always indicative of neoplasia: description of the first case of thyroid involvement in multisystem triglyceride storage disease. *Thyroid* 2008;8:1001-3.
49. Wang Y, Busin R, Reeves C, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism. *Mol Genet Metab* 2011; 104:160-6.
50. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr* 2011;170:1049-54.
51. Strisciuglio P, Di Maio S, Parenti G, et al. Evidence of polyglandular involvement in Niemann-Pick disease type B. *Eur J Pediatr* 1987; 146:431-33.
52. Bruno C, Minetti C, Tang Y, et al. Primary adrenal insufficiency in a child with a mitochondrial DNA deletion. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:155-61.
53. Nicolino M, Ferlin T, Forest M, et al. Identification of a large-scale mitochondrial deoxyribonucleic acid deletion in endocrinopathies and deafness: report of two unrelated cases with diabetes mellitus and adrenal insufficiency, respectively. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3063-67.
54. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:1293-99.
55. Boles RG, Roe T, Senadheera D, Mahnovski V, Wong LJ. Mitochondrial DNA deletion with Kearns Sayre syndrome in a child with Addison disease. *Eur J Pediatr* 1998;157:643-47.
56. Hopkins SE, Somoza A, Gilbert DL. Rare autosomal dominant POLG1 mutation in a family with metabolic strokes, posterior column spinal degeneration, and multi-endocrine disease. *J Child Neurol* 2010; 25:752-56.
57. Shimizu J, Inatsu A, Oshima S, et al. Hyperkalemia in familial mitochondrial cytopathy. *Clin Nephrol* 2008;70:348-53.
58. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2451-55.
59. Buretić-Tomljanović A, Vlastelić I, Radojčić Badovinac A, et al. The impact of hemochromatosis mutations and transferrin genotype on gonadotropin serum levels in infertile men. *Fertil Steril* 2009;91:1793-800.
60. Forges T, Monnier-Barbarino P, Leheup B, Jouvét P. Pathophysiology of impaired ovarian failure in galactosemia. *Hum Reprod Update* 2006; 12:573-84.
61. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, et al. The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis* 2011.
62. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, et al. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Hum Reprod Update* 2010;16:177-88.

63. Gubbels CS, Land JA, Rubio-Gozalbo ME. Fertility and impact of pregnancies on the mother and child in classic galactosemia. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:334-43.
64. Assies J, Gooren LJ, Van Geel B, Barth PG. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl* 1997;20:315-21.
65. Aversa A, Palleschi S, Cruccu G, et al. Rapid decline of fertility in a case of adrenoleukodystrophy. *Hum Reprod* 1998;13:2474-79.
66. Lecca MR, Maag C, Berger EG, Hennet T. Fibrotic response in fibroblasts from congenital disorders of glycosylation. *J Cell Mol Med* 2011;15:1788-96.
67. Winkler L, Offner G, Krull F, Brodehl J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur J Pediatr* 1993;152:244-49.
68. Carod-Artal FJ, Herrero MD, Lara MC, et al. Cognitive dysfunction and hypogonadotropic hypogonadism in a Brazilian patient with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy and a novel ECGF1 mutation. *Eur J Neurol* 2007;14:581-85.
69. Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV. The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:601-06.

EKLER

Ek-1: Kısaltmalar

Kalitsal metabolik hastalık	KMH
Yağ asidi oksidasyon bozukluğu	YAOB
Mukopolisakkaridoz	MPS
Alkalen fosfataz	ALP
Sodyum	Na
Potasyum	K
Tiroid uyarıcı hormon	TSH
Serbest T4	sT4
Adrenokortikotropik hormon	ACTH
İnsülin benzeri büyüme faktörü	IGF-1
Üre döngüsü bozukluğu	ÜDB
Büyüme hormonu	BH
Kearns-Sayre Sendromu	KSS
X'e bağlı adrenolökodistrofi	X-ALD
Konjenital glikozilasyon defekti	CDG
Merkezi sinir sistemi	MSS
Alanin aminotransferaz	ALT
Aspartat aminotransferaz	AST
Kalsiyum	Ca
Fosfor	P
Dual Energy X-Ray Absorbtiometry	DEXA
Olgu Sayısı	N

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Betül SEVİNİR olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde geçen öğrencilik, asistanlık ve yandal eğitim dönemlerimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren, oldukça verimli bir yandal dönemi geçirmemi sağlayan, her zaman bilimi ve analitik düşünceyi ön plana çıkarmamızı bizlere öğreten çok değerli hocam Doç. Dr. Halil SAĞLAM'a,

Öğrencilik, asistanlık ve yandal eğitimim boyunca gerek bilgisi ile gerekse de çalışma ahlakı ile bizlere örnek olan ve bölümümüzde yandal yapmamda büyük katkısı olan çok değerli hocam Prof.Dr. Ömer Faruk TARIM'a,

Tez çalışmamda ve yandal eğitimim boyunca yardımlarını ve abiliklerini esirgemeyen Doç. Dr. Metin DEMİRKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Erdal EREN'e,

Yandal uzmanlık eğitimimiz süresince hep beraber zaman geçirdiğimiz, tanımaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Durmuş DOĞAN, Uzm. Dr. Hatice Dilek CAN GÖKALP ve Uzm. Dr. Sevil DORUM'a,

Eğitimimim boyunca birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Uyum içinde verimli bir şekilde çalıştığımız Çocuk Metabolizma hemşiremiz Sedriye Öztürk'e ve metabolizma diyetisyenimiz Ferah Günden'e,

Bu zorlu ve kutsal yolda desteğini her zaman hissettiğim eşim Fatmagül'e, bana hayatın anlamını daha iyi anlatan çocuklarım Yiğit ve Ayşe Selin'e, doğup, büyüüp ve yetişmemizde her türlü fedakârlığı esirgemeyen anne ve babama, her daim yanımda olan kardeşlerime,

Teşekkürü borç bilirim.

Uzm. Dr. Şahin ERDÖL

ÖZGEÇMİŞ

09 Nisan 1977 yılında İstanbul'da doğdum. İlkokul ve ortaokulu Çayırova Fatih İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi 1992-1996 yılları arasında Sezai Türkeş-Feyzi Akkaya (STFA) Anadolu Meslek Lisesi Bilgisayar Bölümü'nde tamamladım. 1996 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Aynı yıl Kocaeli İli Gölcük İlçesi Yazlık Beldesi'nde sağlık ocağında mecburi hizmet amacıyla göreve başladım. Görevim esnasında Eylül 2003 TUS sınavını kazanarak Ocak 2003'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Nisan 2009'da çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı oldum. Ağustos 2009'da Ankara GATA'da tabip asteğmen olarak başladığım askerlik hizmetimi Temmuz 2010'da tabip teğmen olarak bitirdim. Eylül 2010'da Korgan Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetime başladım, görevim esnasında yandal uzmanlık sınavını kazanarak Şubat 2011'de çocuk metabolizma ve beslenme yandal eğitimime başladım, halen Uludağ Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda eğitimim devam etmektedir. Evli ve iki çocuk babasıyım.