



T.C. SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

ENTOKSİKASYON TİPİ KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARDA
TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Veysel ÇAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2020



T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ

ENTOKSİKASYON TİPİ KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARDA
TİYOL/DİSÜLFİD DENGESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Veysel ÇAM

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Çiğdem Seher KASAPKARA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2020

PDF Eraser Free



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince değerli bilgilerini benimle paylaşan ve tez süresince yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasapkara'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Prof. Dr. Saliha Şenel olmak üzere bütün hocalarıma,

Asistanlık yıllarımda en büyük kazanımlarımdan olan; emeği, yorgunluğu, mutluluğu ve hüznü birlikte yaşadığım canım kardeşlerim 2015 Eylül dönemine,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif duyduğum, meslek yaşantım boyunca sevgi ve özlemle anacağım asistan doktor arkadaşlarıma,

Karşılıksız sevgi ve destekleriyle bugün olduğu gibi yarınlarımda da yanımda olmayı sürdüreceğim anne ve babama, ikinci annem saydığım ablama ve ilk öğretmenim abime,

Tez çalışmam boyunca her daim desteğini eksik etmeyerek sabır ve sevgiyle bu süreçte her daim yanımda olan kıdemlim, canım yol arkadaşım, sevgili eşim Uz. Dr. Ebru Cihan Çam'a

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Veysel ÇAM

Ankara/2020

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| KISALTMALAR..... | iv |
| ŞEKİLLER..... | vi |
| TABLolar..... | vii |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT..... | x |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. ENTOKSİKASYON TİPİ METABOLİK HASTALIKLAR..... | 3 |
| 2.1.1. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları..... | 3 |
| 2.1.1.1. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD)..... | 3 |
| a. Klasik MSUD..... | 4 |
| b. Hafif (Intermediate) MSUD..... | 5 |
| c. Aralıklı (Intermittent) MSUD..... | 5 |
| d. Tiamin yanıtı MSUD..... | 6 |
| 2.1.1.2. Fenilketonüri (FKÜ)..... | 6 |
| a. Fenilalanin hidroksilaz eksikliği..... | 6 |
| b. Tetrahydrobiopterin eksikliği..... | 7 |
| c. Maternal FKÜ (Fenilalanin embriyopatisi)..... | 8 |
| 2.1.1.3. Tirozinemi..... | 8 |
| a. Tirozinemi tip 1 (Hepatorenal tirozinemi)..... | 8 |
| 2.1.1.4 Nonketotik hiperglisinemi (NKH)..... | 9 |
| a. Neonatal nonketotik hiperglisinemi..... | 9 |
| b. İnfantil nonketotik hiperglisinemi..... | 10 |
| c. Geç başlangıçlı nonketotik hiperglisinemi..... | 10 |
| d. Geçici nonketotik hiperglisinemi..... | 10 |
| 2.1.2 Üre Döngüsü Bozuklukları..... | 10 |
| 2.1.2.1 Arjininemi..... | 12 |
| 2.1.2.2. Arjinosüksinik asidüri..... | 12 |

| | |
|---|----|
| 2.1.2.3. Ornitin transkarbamilaz eksikliği..... | 12 |
| 2.1.2.4. Karbamoil fosfat sentetaz 1 ve N-asetil glutamat sentetaz eksikliği... | 12 |
| 2.1.2.5. Sitrülinemi tip 1..... | 13 |
| 2.1.2.6. Sitrülinemi tip 2..... | 13 |
| 2.1.2.7. Hiperornitinemi hiperamonyemi homositrülinemi (HHH) sendromu.... | 13 |
| 2.1.3 Organik Asidemiler..... | 14 |
| 2.1.3.1. Metilmalonik asidemi (MMA)..... | 14 |
| 2.1.3.2. Propiyonik asidemi (PA)..... | 15 |
| 2.1.3.3. İzovaleirik asidemi (İVA)..... | 16 |
| 2.1.3.4. Glutarik asidüri tip 1 (GA 1)..... | 16 |
| 2.1.4 Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları..... | 16 |
| 2.1.4.1 Klasik galaktozemi..... | 16 |
| 2.2. OKSİDATİF STRES VE TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ..... | 17 |
| 2.2.1 Reaktif Oksijen Türleri (ROT)..... | 17 |
| 2.2.2. Antioksidanlar..... | 17 |
| 2.2.3. Tiyol/disülfid Dengesi..... | 18 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 19 |
| 4. BULGULAR..... | 21 |
| 5. TARTIŞMA..... | 50 |
| 6. SONUÇLAR..... | 57 |
| KAYNAKLAR..... | 60 |
| EKLER..... | 66 |
| EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (SAĞLIKLI KONTROL)..... | 66 |
| EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (TANILI OLGULAR)..... | 67 |
| EK 3: EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (SAĞLIKLI KONTROL)..... | 68 |
| EK 4: EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (TANILI OLGULAR)..... | 70 |
| EK 5: BEYAN FORMU..... | 73 |
| EK 6: ÖZGEÇMİŞ..... | 74 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| ALP | Alkalen fosfataz |
| ASL | Arjininosüksinat liyaz |
| ASS | Arjininosüksinat sentetaz |
| BCKDH | Dallı zincirli aminoasit alfa ketoasit dehidrogenaz |
| BH4 | Tetrahidrobiopterin |
| BOS | Beyin omurilik sıvısı |
| CAT | Katalaz |
| CPS 1 | Karbamoil fosfat sentetaz 1 |
| DHPR | Dihidropteridin redüktaz |
| DNPH | 2,4-dinitrofenilhidrazin |
| FKÜ | Fenilketonüri |
| GA 1 | Glutarik asidüri tip 1 |
| GALT | Galaktoz-1-fosfat uridil transferaz |
| GCS | Glisin parçalayıcı enzim kompleksi |
| GGT | Gama glutamil transferaz |
| GSH-Px | Glutatyon peroksidaz |
| GST | Glutatyon transferaz |
| HHH | Hiperornitinemi hiperamonyemi homositrülinemi |
| İVA | İzovalerik asidemi |
| LNAA | Büyük nötral aminoasitler |

PDF Eraser Free

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| MDA | Malondialdehit |
| MMA | Metilmalonik asidemi |
| MSUD | Akçaağaç şurubu idrar hastalığı |
| NAGS | N-asetil glutamat sentaz |
| NMDA | N-metil-D-aspartik asit |
| OTC | Ornitin transkarbamilaz |
| PA | Propiyonik asidemi |
| PAH | Fenilalanin hidroksilaz |
| ROT | Reaktif oksijen türleri |
| SOD | Süperoksit dismutaz |
| SOR | Serbest oksijen radikalleri |
| TAS | Total antioksidan seviye |
| TBA-RS | Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler |
| TOS | Total oksidan seviye |

ŞEKİLLER

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Olguların başvuru yakınmaları..... | 22 |
| Şekil 2. Olguların metabolik kontrol ve tedavi uyumu dağılımları..... | 23 |
| Şekil 3. Hasta ve kontrol grupları arasında nativ tiyol/total tiyol oranı dağılımı..... | 26 |
| Şekil 4. Hasta ve kontrol grupları arasında disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranı dağılımı..... | 27 |
| Şekil 5. Tanı gruplarına göre aile öyküsü oranlarının dağılımı..... | 28 |
| Şekil 6. Tanı gruplarına nativ tiyol/total tiyol oranı dağılımları..... | 31 |
| Şekil 7. Tanı grupları arasında disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranı dağılımları..... | 32 |
| Şekil 8. Metabolik kontrol durumuna göre nativ tiyol/total tiyol oranı dağılımları..... | 35 |
| Şekil 9. Metabolik kontrol durumuna göre disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranı dağılımları..... | 36 |
| Şekil 10. Amonyak, sitrülün ve lösün düzeyleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki korelasyonun saçılım grafiği ile gösterimi..... | 44 |

TABLolar

Tablo 1. Demografik özellikler..... 21

Tablo 2. Olguların başvuru yakınmaları..... 22

Tablo 3. Olguların tanı dağılımları..... 23

Tablo 4. Olguların metabolik kontrol durumuna göre sınıflandırılması ve tedavi dağılımları..... 24

Tablo 5. Tanı gruplarına göre tedavi dağılımları..... 25

Tablo 6. Hasta ve kontrol grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımları 27

Tablo 7. Tanılara göre demografik özellikler..... 29

Tablo 8. Tanılara göre başvuru yakınmaları, metabolik kontrol bulguları ve tedavi dağılımları..... 30

Tablo 9. Tanı gruplarına göre tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı..... 33

Tablo 10. Metabolik kontrol durumuna göre demografik özellikler..... 34

Tablo 11. Metabolik kontrol durumuna göre tedavi uyumu 35

Tablo 12. Metabolik kontrol durumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı... 36

Tablo 13. Tanı gruplarında metabolik kontrol durumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı..... 38

Tablo 14. Tedavi uyumuna göre demografik özellikler..... 39

Tablo 15. Tedavi uyumuna göre tiyol/disülfid parametrelerin dağılımı..... 40

Tablo 16. Tanı gruplarında tedavi uyumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı..... 41

Tablo 17. Hasta grubunda tiyol/disülfid parametreleri ile ilişkili demografik bulgular.. 42

Tablo 18. Metabolik belirteçler ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki..... 45

Tablo 19. Tanı alt gruplarına göre nativ tiyol ve total tiyol düzeylerinin dağılımı..... 47

Tablo 20. Tanı alt gruplarına göre disülfid ve tiyol oranlarına ait dağılımlar..... 49

ÖZET

Giriş: Dinamik tiyol/disülfid dengesi; antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, enzim ve protein fonksiyonlarının regülasyonu, protein yapılarının stabilizasyonunda, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletiminde önemli role sahiptir. Literatürde, metabolik hastalıklarda oksidatif stresin tiyol/disülfid parametreleri ile değerlendirildiği iki çalışma mevcuttur: Bunlardan biri akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) olan olgularda, diğeryse L-2-hidroksiglutarik asidürili olgularda yapılmıştır. Fenilketonüri, organik asidemi, üre döngüsü bozuklukları ve galaktozemi olgularında daha önce tiyol/disülfid dengesi araştırılmamıştır. Çalışmamızda; entoksikasyon tipi kalıtsal metabolik hastalık tanılı olgularda, oksidatif stres durumunun belirlenmesi, izlem parametreleri, metabolik kontrol durumu ve tedavi uyumuyla ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde, entoksikasyon tipi kalıtsal metabolik hastalık tanısı ile izlenen olgular ve Sosyal Pediatri Polikliniği'ne kontrol amaçlı başvuran sağlıklı gönüllüler dâhil edildi. Olguların başvuru yaşları, başvuru yakınmaları, cinsiyetleri, vücut ağırlıkları, boyları, ebeveynleri arasındaki akrabalık durumları, ailede benzer hastalık öyküsü, yaşlarına göre nörolojik gelişimleri ve aldıkları tedaviler elektronik dosya verilerinden tarandı ve kaydedildi. Olgular, tedavi uyumu ve metabolik kontrol durumu açısından "iyi" ve "kötü" diye gruplandırıldı. Gelişim basamaklarına göre yaşlarıyla uyumlu ve yaşlarına geri şeklinde gruplandırıldı. Total tiyol, nativ tiyol ve disülfid seviyeleri plazmada otomatik spektrofotometrik bir yöntem kullanılarak değerlendirildi. Hasta grupları (fenilalanin metabolizma bozuklukları, diğer aminoasit metabolizması bozuklukları, üre döngüsü bozuklukları, organik asidemi ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları) ve kontrol grubunun tiyol-disülfid parametreleri karşılaştırıldı. Metabolik kontrol durumu, tedavi uyumu ve metabolik belirteçler ile tiyol/disülfid dengesi arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel analiz IBM SPSS 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Hasta grubunun ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$). Hasta grubunda ortanca disülfid düzeyi ($p=0,004$), ortanca disülfid/nativ tiyol oranı ($p=0,001$) ve ortanca disülfid/total tiyol oranı ($p=0,002$) kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı. Ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol

PDF Eraser Free

ve ortanca disülfid/total tiyol oranları kontrol grubu ile karbonhidrat metabolizma bozukluğu olan gruplarda benzer olup diğer tanı gruplarında anlamlı olarak yüksek saptandı. Ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı organik asidemi grubunda, diğer tanı gruplarına ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı. Kötü metabolik kontrollü olgularda ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı anlamlı olarak düşük ($p=0,001$); ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranları ise yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,014$, $p=0,002$, $p=0,01$). Tedavi uyumsuzluğu olan olgularda ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı düşük saptanırken; disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranları anlamlı farklılık göstermedi. Disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranlarıyla amonyak, sitrülün ve lösin parametreleri arasında korelasyon saptandı; fenilalanin ve laktat düzeyleriyle anlamlı ilişki saptanmadı.

Tartışma: Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda tiyol/disülfid dengesi bozulmuştur. İyi metabolik kontrol ve tedaviye uyumla oksidatif hasar önlenir. İzlem parametreleriyle (amonyak, lösin ve sitrülün) oksidatif durum arasında ilişki vardır. Literatür bilgileri ışığında, çalışmamız fenilketonüri, galaktozemi ve üre döngüsü bozukluklarında tiyol/disülfid dengesinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Tiyol; disülfid; amonyak; lösin; metabolik hastalık; oksidatif stres

ABSTRACT

Introduction: Dynamic thiol / disulfide homeostasis has an important role in antioxidant protection, detoxification, signal transmission, apoptosis, regulation of enzyme functions, stabilization of protein structures, regulation of protein functions, transcription and cellular signal transmission. There are two studies in the literature in which oxidative stress is evaluated with thiol / disulfide parameters in inborn errors of metabolism. One of them analyses patients with maple syrup urine disease (MSUD) while the other one is concentrated on patients with L-2 hydroxyglutaric aciduria. The thiol / disulfide balance has not been previously investigated in patients with phenylketonuria, organic acidemia, urea cycle disorders, and galactosemia. The aim of this study is to determine the oxidative stress status, its relationship with follow up parameters, the role of metabolic control and treatment compliance among patients diagnosed with intoxication type of hereditary metabolic disease.

Materials and methods: The patients who were followed up with the diagnosis of hereditary metabolic disease in pediatric metabolism outpatient clinic and healthy individuals who admitted to the social pediatrics outpatient clinic were included in the study. From the electronic file data of the cases; admission age, complaint, gender, body weight, height, consanguinity among their parents, family history of illness, neurological development and treatments were recorded. Cases are grouped as good and bad in terms of treatment compliance and metabolic control status. In terms of development steps, they were grouped as normal and underdeveloped when compared with their peers. Total thiol, native thiol and disulfide levels were evaluated in plasma using an automated spectrophotometric method. The thiol-disulfide balances of the patient groups (phenylalanine metabolism disorders, other amino acid metabolism disorders, urea cycle disorders, organic acidemia and carbohydrate metabolism disorders) and control group were compared. The relationship between metabolic control status, treatment compliance, metabolic markers and thiol / disulfide balance was investigated. Statistical analysis was performed using IBM SPSS 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL).

Results: The mean native thiol / total thiol ratio of the patient group was significantly lower compared to the control group ($p = 0.001$). The median disulfide level ($p = 0.004$), the median disulfide / native thiol ratio ($p = 0.001$) and the median disulfide / total thiol ratio ($p = 0.002$)

PDF Eraser Free

were higher in the patient group compared to the control group. The median disulfide level, median disulfide / native thiol and median disulfide / total thiol ratios were similar in the control group and in groups with carbohydrate metabolism disorders, but were significantly higher in other groups. The mean native thiol / total thiol ratio was significantly lower in the organic acidemia group compared to the other groups. In the cases with poor metabolic control, the median native thiol / total thiol ratio was significantly low ($p = 0.001$), the median disulfide level, the median disulfide / native thiol and median disulfide / total thiol ratios were higher (respectively $p = 0.014$, $p = 0.002$, $p = 0.01$). Native thiol / total thiol ratio was found to be low in cases incompatible with treatment. The disulfide level, median disulfide / native thiol and disulfide / total thiol ratios did not differ significantly. Disulfide / native thiol, disulfide / total thiol, native thiol / total thiol ratios were associated with ammonia, citrulline, leucine parameters. There were no significant relationship with phenylalanine and lactate levels.

Conclusion: Thiol/disulfide homeostasis was impaired in intoxication type metabolic diseases. Oxidative damage can be prevented by good metabolic control and compliance with treatment. There is a relationship between follow up parameters (ammonia, leucine and citrulline) and oxidative status. To the best of our knowledge there has been no study in the literature evaluating thiol / disulfide balance in urea cycle defects, phenylketonuria and galactosemia patients.

Keywords: Thiol; disulfide; ammonia; leucine; metabolic disease; oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda, metabolik yolakta enzim veya kofaktör düzeyinde blok vardır. Metabolik bloktan önceki basamaklarda biriken maddeler çeşitli organ ve sistemlerde hasara yol açar. Çoğunlukla yenidoğan döneminde başlayan aminoasit metabolizma bozuklukları (akçaağaç idrar şurubu hastalığı, tirozinemi tip I, fenilketonüri, nonketotik hiperglisinemi), organik asidemiler (propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, izovalerik asidemi, glutarik asidüri tip 1), üre döngüsü bozuklukları, (sitrülinemi tip 1, arjininemi, ornitin transkarbamilaz [OTC] eksikliği, karbamoil fosfat sentetaz 1 [CPS 1] eksikliği, N-asetil glutamat sentaz [NAGS] eksikliği) ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili bozukluklar (galaktozemi) entoksikasyon tipi alt başlığında yer alan metabolik hastalıklardır.

Literatürde, oksidatif stresin metabolik hastalıkların patogenezinine ve nörolojik hasara olan katkısı sıklıkla tartışılmıştır. Fenilketonüri (FKÜ) tanılı olgularda, akçaağaç şurubu idrar hastalığında (MSUD), nörodejeneratif hastalıklarda, kobalamin defektlerinde, peroksizomal bozukluklarda ve daha birçok grupta oksidatif stresin varlığı gösterilmiştir(1-5). Bu çalışmalarda total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBA-RS), malondialdehit (MDA), antioksidan enzim düzeyleri, üriner belirteçler (di-tirozin, izoprostan) vb. oksidatif stres parametreleri kullanılmıştır.

Dinamik tiyol/disülfid dengesi; antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, enzim ve protein fonksiyonlarının regülasyonu, protein yapılarının stabilizasyonu, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletiminde önemli role sahiptir. Çoğunluğu otozomal resesif olarak kalıtılan metabolik hastalıklar, ülkemizde akraba evliliğinin yaygın olması nedeniyle sık görülür. Ülkemizin farklı bölgelerinden yönlendirilen hastaları izleyen hastanemizde, entoksikasyon tipi metabolik hastalıklar önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır.

Literatürde, metabolik hastalıklarda oksidatif stresin tiyol/disülfid parametreleriyle değerlendirildiği iki çalışma mevcuttur: Bunlardan ilki MSUD'li hastalarda ikincisi L-2-hidroksiglutarik asidüri olgularda yapılmıştır(6, 7). Fenilketonüri, organik asidemi, üre döngüsü bozuklukları ve galaktozemi hastalarında daha önce tiyol/disülfid dengesi araştırılmamıştır. Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda, oksidatif stresin varlığının gösterilmesi ve antioksidan tedavi desteğinin sağlanması klinik fayda sağlayabilir. Bu hasta grubunda, oksida-

PDF Eraser Free

tif stresi gösteren önemli bir parametre olan tiyol/disülfid dengesi ve hastalığın izleminde önemli olan parametrelerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENTOKSİKASYON TİPİ METABOLİK HASTALIKLAR

Kalitsal metabolik hastalıkların görülme sıklığı 1/4000-5000'dir. Büyük çoğunluğunun otozomal resesif kalıtılması nedeniyle; akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkemizde metabolik hastalıklar daha sık görülür.

Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda, metabolik yolakta blok sonucu ara ürünler birikerek çeşitli organ ve sistemlerde hasara yol açar. Çoğunlukla yenidoğan döneminde başlayan aminoasit metabolizma bozuklukları (akçaağaç idrar şurubu hastalığı, tirozinemi tip I, fenilketonüri, nonketotik hiperglisinemi), organik asidemiler (propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, izovalerik asidemi, glutarik asidüri tip 1), üre döngüsü bozuklukları, (sitrülinemi tip 1, arjininemi, OTC eksikliği, CPS 1 eksikliği, NAGS eksikliği) ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili bozukluklar entoksikasyon tipi alt başlığında yer alan metabolik hastalıklardır.

İlk belirtiler genellikle yenidoğan döneminde görülmekle birlikte, ilerleyen yaşlarda hatta yetişkin dönemde de ortaya çıkabilir. Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda, semptom ve bulgular sessiz bir evreyi takiben belirir. Kusma, emmede azalma, bilinç değişikliği, nöbet, anormal vücut kokusu, hiperamonyemi, karaciğer yetmezliği, metabolik asidoz en sık görülen semptom ve bulgulardır.(8). Açlık, enfeksiyon, artmış katabolizma ve cerrahi girişim tekrarlayan ataklara ve nörolojik hasara neden olur.

Tedavi seçenekleri arasında; diyet kısıtlaması, eksik metabolitin yerine konması, ko-faktör eklenmesi, toksik bileşiklerin medikal tedavi (sodyum benzoat, sodyum fenilbütirat vb.) veya hemodiyaliz ile uzaklaştırılması, kemik iliği-organ transplantasyonu vardır(9).

2.1.1. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları

2.1.1.1. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD)

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) otozomal resesif kalıtılan metabolik bir hastalık olup dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) yıkımının ikinci basamağında görevli olan dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrogenaz (BCKDH) enziminin aktivitesinin azalmasından kaynaklanır. Bu enzim kompleksi E1 alfa, E1 beta, E2, E3 alt ünitelerinden oluşur,

PDF Eraser Free

kofaktörü tiamindir (10). BCKDH enzim aktivitesinin azalması; idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plazmada lösin, izölösün ve valinin ketoasitlerinin birikmesine yol açar. Artmış dallı zincirli aminoasitler ve ketoasitleri; iskelet sistemi, nörolojik sistem ve immün sistemde toksisiteye neden olur. Hastalığın klasik başlangıç bulguları; kusma, ensefalopati, tonus artışı, emmede azalma ve idrarda akçaağaç şurubu-çemen kokusudur.

Enzim kompleksinin alt bileşenleri esas alınarak yapılan bir sınıflandırma bulunmakla birlikte; günümüzde hastalar klinik bulgular ve tiamin yanıtına göre 5 gruba ayrılmaktadır: klasik, intermediate (ara), intermittan (aralıklı), tiamine yanıtı MSUD ve E3 (lipoamid dehidrogenaz) eksikliği.

a. Klasik MSUD: Enzim aktivitesinin %2'nin altında olduğu, en ağır seyreden ve en sık görülen tiptir(11). Hastalar; doğumdan birkaç gün sonra çemen kokusu, beslenme güçlüğü ve kusma yakınmalarıyla başvururlar. Tanı ve tedavide gecikme olması durumunda, tekrarlayıcı hareketler (pedal çevirme), ekstremitelerde tonus artışı, letarji, beyin ödemi ve koma gelişebilir. Ensefalopati tablosundan artmış lösin ve türevi a-ketoizokaproik asitin sorumlu olduğu düşünülür. Yüksek lösin seviyeleri; subkortikal gri cevherde beyin ödemine neden olur, glutamat seviyelerini tüketir, oksidatif stresi artırır ve santral sinir sistemi içerisinde diğer önemli aminoasitlerin taşınmasını yarışmalı inhibisyonla engeller(12). Lösin, düzeyinin yüksek olması durumunda dallı zincirli aminoasit aminotransferaz enzimi ile a-ketoizokaproik aside metabolize edilir. Alfa-ketoizokaproik asit; nörotransmitterlerin ve aminoasitlerin yapısını bozar, oksidatif fosforilasyonu inhibe eder ve serebral laktik asidoza neden olur. Sonuç olarak; ensefalopati ve beyin ödemi gelişir. Nörolojik bulgular nedeniyle sıklıkla menenjit ve sepsis ile karıştırılabilir.

Laboratuvar incelemesinde; idrarda keton varlığı, hipoglisemi ve hafif-orta metabolik asidoz; daha az sıklıkta hiperamonyemi görülür. Kanda kantitatif aminoasit analizinde izölösün, lösin ve valin düzeylerinde belirgin artışa eşlik eden alloizölösün varlığı mevcuttur. İdrarda kantitatif aminoasit incelemesinde yine izölösün, lösin, valin yüksekliği ve bunların ketoasitlerinde artış saptanır. Ketoasit varlığının belirlenebilmesi için geleneksel olarak 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) kullanılır. Akut dönemde yapılan kraniyal görüntüleme beyin ödemi gösterirken, izlemde hipomiyelinizasyon ve atrofi görülür.

PDF Eraser Free

Tedavide agresif bir yaklaşım gereklidir. Dallı zincirli aminoasit içeren protein alımının durdurulması ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması amaçlanmalıdır. Hidrasyon; idamenin 1-1,5 katı, yüksek dekstroz içeren intravenöz sıvıyla sağlanmalıdır. Hiperglisemi gelişmesi durumunda gerekirse insülin kullanılabilir. Günlük idame gereksiniminin %120-150'si oranında kalori verilmelidir. Yoğun tedaviye rağmen ensefalopatik seyreden olgulara hemodiyaliz yapılmalıdır(12).

Hastalığın uzun dönem tedavisinde dallı zincirli aminoasit kısıtlı diyet uygulanır. Yaşam boyu diyet tedavisiyle; dallı zincirli aminoasitlerin plazma konsantrasyonlarını hedef aralıklar içinde tutarak; normal büyümeyi desteklemek, entelektüel işlev ve gelişimi korumak amaçlanır(13). Plazma aminoasit seviyeleri, yaşamın ilk altı ayında 1-2 haftalık aralıklarla izlenir. İlerleyen yaşlarda aylık ve üç aylık aralıklarla izleme devam edilir. Hedef plazma lösin düzeyi, beş yaşından küçük hastalarda 75-200 µmol/l ve beş yaşından büyük hastalarda 75-300 µmol/l aralığında tutulmalıdır(14).

Dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz enziminin yaklaşık yüzde 10'u karaciğerde eksprese edilir; bu nedenle ciddi psikomotor kayıp, düşük yaşam kalitesi, sık akut metabolik kriz ve tekrarlayan hastaneye yatışı olan olgularda karaciğer transplantasyonu tedavi seçenekleri arasında yer alır(15).

b. Hafif (Intermediate) MSUD: Hafif MSUD, dallı zincirli alfa ketoasit dehidrojenaz kompleksinin E1-alfa bileşenindeki mutasyonlarla ilişkili nadir görülen bir hastalıktır(16). Enzim aktivitesi normalin %3'ü ile %30'u arasındadır. Klinik bulgular; gelişme geriliği, irritabilite, distoni ve nöbet gibi nörolojik belirtilerle sınırlıdır. Hastalar her yaşta semptomatik olabilmekte birlikte; ilk başvuru genellikle doğumdan sonraki birkaç ay içerisinde gelişim geriliği nedeniyle olur. Enzim aktivitesi daha yüksek olan hastalar daha geç yaşlarda bulgu verir(17). Lösin, izölösün ve valin düzeyleri klasik MSUD'ye kıyasla sınırlı yükselir.

c. Aralıklı (Intermittent) MSUD: İkinci en yaygın MSUD tipidir. Etkilenen hastalar normal büyüme ve gelişme gösterir. Semptomlar genellikle 5 ay - 2 yaş arası görülmekle birlikte; 8 yaşına kadar gecikebilir(18). Tipik olarak sağlıklı görünen bir çocukta, enfeksiyon (sıklıkla otitis media veya gastroenterit), cerrahi girişim ve aşırı protein alımı gibi katabolik stres durumlarında ketoasidoz tablosuna neden olur. Bu ataklar sırasında hastalığa özgü karakteristik anormal vücut kokusu, kusma, letarji, nöbet, koma ve ölüm görülebilir. Laboratu-

var bulguları ve tedavisi klasik MSUD ile benzerdir. Hastalar ataklar arasında asemptomatiktir ve laboratuvar testleri normaldir(19).

d. Tiamin yanıtı MSUD: Tiamine yanıtı MSUD, BCKDH'nin E2 bileşenindeki mutasyonlarla ilişkili nadir bir fenotiptir. Klinik bulguları hafif tipe benzer. Tedavisinde dallı zincirli aminoasitlerden kısıtlı diyetle birlikte tiamin verilir(20).

2.1.1.2. Fenilketonüri (FKÜ)

Fenilketonüri, fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzim aktivitesindeki eksiklikten kaynaklanan ve tedavi edilmediğinde mental retardasyona neden olan bir hastalıktır. PAH ve kofaktörü tetrahidrobiopterin (BH4), fenilalaninin tirozine dönüşümünü katalizleyerek, diyetle alınan fenilalaninin yaklaşık %75'inin atılmasını sağlar(21). PAH enzim aktivitesindeki eksiklik, idrarda ve kanda fenilalanin metabolitlerinin artmasıyla sonuçlanır. Yüksek fenilalanin seviyesinin ve fenilalanin metabolitlerinin santral sinir sistemi hasarındaki rolü kesin olmakla birlikte; transport sistemlerini doyurarak diğer büyük nötral aminoasitlerin kan-beyin bariyerinden taşınmasını inhibe ettiği, buna bağlı olarak dopamin ve serotonin seviyelerini düşürdüğü düşünülmektedir(22, 23). PAH eksikliğine bağlı fenilalanin metabolizma bozuklukları fenilalanin düzeyine göre; klasik fenilketonüri (>20 mg/dl, >1200 µmol/l), hafif fenilketonüri (10-20 mg/dl, 600-1200 µmol/l), hafif hiperfenilalaninemi (2-10 mg/dl, 120-600 µmol/l) olarak sınıflandırılır(24).

a. Fenilalanin hidroksilaz eksikliği: Fenilketonüri vakalarının çoğu otozomal resesiftir, PAH eksikliğinden kaynaklanır. PAH'ı kodlayan gen, 12. Kromozomun uzun kolunda bulunur. Yenidoğan bebekler beslenmenin başlamasından önce asemptomatiktir. Yenidoğan taraması ile tespit edilmezse, FKÜ erken bebeklik dönemine kadar semptomna neden olmayabilir. Hastalığın karakteristik özellikleri kusma, mental retardasyon, nöbetler, davranışsal anormallikler, mikrosefali, dermatit ve küf kokusudur. Hastalar genellikle açık ten rengine sahiptir. Tedavi edilmemiş olguların yaklaşık %90'ında orta-ağır zeka geriliği mevcuttur. %2 oranında normal zeka gelişimi olabilir. Yenidoğan taramasıyla tanı konularak tedaviye gecikmeden başlanılan hastalarda bile nörolojik sekeller olabilir. Özellikle frontal lob etkilenmesine bağlı bilişsel fonksiyonlarda bozulma gözlenir(25).

Klasik fenilketonüri teşhisi, serumda fenilalanin konsantrasyonunun 20 mg/dl' (1200 µmol/l)'nin üzerinde bulunmasına dayanır. Tandem mass spektrometresi ile yapılan yenido-

PDF Eraser Free

ğan taramasında düşük veya normal tirozin düzeyiyle birlikte, yüksek fenilalanin düzeyi FKÜ düşündürür. Tanı, plazma aminoasit incelemesiyle doğrulanır. İdrar incelemesinde fenilketonların (fenilpirüvat, fenilasetat) atıldığı görülür.

Fenilketonüride tedavinin temelini düşük fenilalanin içerikli diyet oluşturur. Tedavi kararı fenilalanin düzeyine göre verilir. Fenilalanin düzeyi 6 mg/dl (360 µmol/l)'nin üzerinde olan bebeklerde tedavi, mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır(26). Çocukluk döneminden sonra diyete devam etmeyen hastalarda hafif bilişsel bozukluklar bildirilmiştir; bu nedenle diyete devam edilmesi önerilir(27). Fenilalanin esansiyel bir aminoasit olup eksikliğinde letarji, gelişme geriliği, anemi, döküntü, diyare ve ölüm görülebilir; bu nedenle tedavi planı fenilalanin düzeyinin 2-6 mg/dl (120-600 µmol/l) aralığında olması hedeflenerek yapılır.

Fenilketonüride diyet tedavisinin zorluğu nedeniyle alternatif tedaviler denenmiştir. Rezidüel enzim aktivitesi olan hiperfenilalaninemilerde, PAH'ın kofaktörü BH4 (sentetik formu sapropterin dihidroklorür) diyette önemli değişikliklere neden olabilir. Sapropterin duyarlılığı öngörülemmez, bu nedenle test edilip %30 üzerinde düşüşler olup olmadığı gözlenmelidir. Fenilalanini toksik olmayan bir metabolite çeviren rekombinant fenilalanin amonyum liyaz enzimi henüz geliştirilme aşamasındadır(28). Büyük nötral aminoasitler (LNAA), fenilalaninle aynı transport mekanizmasını kullanarak yarışmalı inhibisyona neden olurlar. LNAA'lar küçük çocuklar veya gebelerde önerilmez.

b. Tetrahidrobiopterin eksikliği: Hiperfenilalaninemili hastaların %1-3'ünden sorumludur. Tetrahidrobiopterin (BH4); fenilalanin hidroksilaz (PAH), tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilazın kofaktörüdür; bu nedenle BH4 eksikliğine bağlı hiperfenilalaninemili hastalarda dopamin, serotonin ve katekolaminlerin eksikliğine bağlı ağır nörolojik bulgular (beslenme güçlüğü, mental retardasyon, nöbet, irritabilite, distoni, kore, atetoz, hipotoni, otonomik disfonksiyon) erken bebeklik döneminde ortaya çıkar(29). Fenilalanin düzeyleri değişkendir.

Hiperfenilalaninemili tüm yenidoğanların BH4 eksikliği açısından taranması gerekir. İdrar ve kanda neopterin ve biopterin ölçümü, Guthrie örneğinde dihidropteridin redüktaz (DHPR) aktivitesi ölçümü başlangıç laboratuvar testleridir. BOS örneğinde nörotransmitter metabolitlerinin azalmış olduğu gösterilebilir. BH4 eksikliğine sebep olan guanozin trifosfat

PDF Eraser Free

siklohidrolaz (GTPCH), 6-pürivoyl tetrahidropterin sentaz (PTPS) ve dihidropteridin redüktaz (DHPR) gibi enzimlerin aktiviteleri deri fibroblast kültürlerinde ölçülebilir(30).

Tedavide klasik FKÜ'den farklı olarak fenilalanin için hedeflenmiş sınırların yanı sıra, BH4, L-Dopa ve 5-hidroksi triptofan (5-HTP) desteği sağlanır. BOS folat düzeyi düşük olduğundan DHPR eksikliğinde folinik asit verilir(31).

c. Maternal FKÜ (Fenilalanin embriyopatisi): Gebeliğin erken evrelerinde kan fenilalanin düzeyi > 360 µmol/l seyreden FKÜ'lu annelerin bebeğinde görülür. Önlenebilmesi için tedaviye konsepsiyondan önce başlanmalı ve gebelik boyunca izlenmelidir. Düşük doğum ağırlığı, dismorfik yüz, mikrosefali, mental retardasyon ve doğumsal kalp hastalıklarının görüldüğü bir tablo meydana gelir.

2.1.1.3. Tirozinemi

Tirozin tiroid hormonu, melatonin ve katekolamin sentezinde görev alan yarı esansiyel bir aminoasittir. Endojen olarak fenilalanin hidroksilaz enzimi aracılığıyla fenilalaninden sentezlenir. Edinilmiş hipertirozinemi karaciğer hasarı ve hipertiroidizmde görülür(32). Yenidoğanlarda 4-hidroksifenilpiruvat dioksijenaz enziminin işlevindeki immatüriteden kaynaklanan geçici tirozinemi olabilir. Hafif bilişsel gecikmeler bildirilmişse de kendini sınırlayan bir tablodur(33). Kalıtsal tirozinemi, eksik olan enzim ve ortaya çıkan klinik tabloya göre üçe ayrılır.

a. Tirozinemi tip 1 (Hepatorenal Tirozinemi): Tirozin katabolizmasındaki son enzim olan fumarilasetoasetat hidrolaz enziminin eksikliğinden kaynaklanır. Biriken fumarilasetoasetat, proteinlerin glutatyon ve sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girerek hepatositler ve proksimal renal tübül hücrelerinde oksidatif hasara yol açar(34). Böbrek hasarı aminoasidüri, glukozüri, hipofosfatemi ve renal tübüler asidozun görüldüğü fankoni sendromuna; karaciğer hasarı ise hipoglisemi, ılımlı transaminaz artışı, belirgin koagülopati ve alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliğiyle karakterize bir tabloya yol açar. Hastalıkta tonus artışı, kusma, paralitik ileus, kas güçsüzlüğü ve ekstremitelerde şiddetli ağrıyla karakterize porfiri ataklarına benzeyen nöropatik krizler olur(35). Kalp tutulumuna bağlı interventriküler septal hipertrofi yaygındır(36). Adacık hücre hiperplazisine bağlı hiperinsulinemik hipoglisemi ve ilerleyen yaşlarda beta hücrelerinde nekroza bağlı diyabetes mellitus rapor edilmiştir(37, 38).

İdrar ve kan örneklerinde bakılan süksinilasetonun yüksekliği tanısaldır. Tirozin düzeyi artmış olmakla birlikte tanıda yeri yoktur. Karaciğer hasarına ikincil metiyonin düzeyi artabilir. İdrar organik asit inelemeğinde 4-hidroksifenil pirüvik asit, p-hidroksi fenillaktik asit ve p-hidroksifenil hidroksiasetik asit görülebilir.

Yenidoğan taramasıyla saptanan asemptomatik olgularda nitisinon (2-[2-Nitro-4-trifluoromethyl-benzoyl]-1,3-cyclohexanedione) ve fenilalanin/tirozin kısıtlı diyet gecikmeden başlanmalıdır. Nitisinon, tirozin yıkımını 4-hidroksi fenil pirüvat dioksijenaz basamağında inhibe ederek süksinilaseton oluşumuna engel olur. Dozu 1 mg/kg/gün'dür, karaciğer yetmezliğinde bu doz iki katına çıkarılır(39). Süksinilaseton düzeyi 24 saat içerisinde normale döner, 1 hafta içerisinde klinik yanıt alınır(40). Nitisinon tedavisine yanıt alınamayan olgularda karaciğer nakli düşünülmelidir.

2.1.1.4 Nonketotik hiperglisinemi (NKH)

Ketotik olmayan hiperglisinemi (NKH), glisin parçalayıcı enzim kompleksindeki (GCS) bir kusurun neden olduğu otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. GCS, dört farklı kromozomda kodlanmış dört proteinden oluşur: B,H,T ve L proteinleri. Bunlar sırasıyla pirodoksal fosfat, lipoik asit, tetrahidrofolat ve lipoamid dehidrogenazı içerir(41). Artmış glisinin eksitator NMDA reseptörünü uyardığı ve nörodejenerasyondan sorumlu olduğu düşünülmür(42). NKH'nin dört tipi vardır: neonatal, infantil, geçici ve geç başlangıçlı.

a. Neonatal nonketotik hiperglisinemi: En sık görülen tipi olup doğumda normal olan yenidoğanlarda birkaç gün içerisinde başlayan apne, hıçkırık nöbetleri, hipotoni, letarji, koma ve ölüm görülür. Sağ kalan olgularda nörolojik sekeller sıktır. Laboratuvar bulguları BOS, kan ve idrarda artmış glisin seviyeleriyle karakterizedir. BOS glisin düzeyi diğer vücut sıvılarına oranla daha fazla artış gösterir. Eş zamanlı yapılan ölçümde BOS glisin/plazma glisin oranının 0.08' den yüksek olması tanısaldır. Kesin tanı enzim aktivitesinin ölçümü (en sık P protein) veya genetik incelemeyle konur. Yenidoğan döneminde sıklıkla miyoklonik tarzda nöbetleri olan hastaların EEG'sinde burst supresyon paterni izlenirken; erken bebeklik döneminde hipsaritmi görülür(43). Beyin MR görüntüleme ventrikülomegali, posterior fossa kistleri, korpus kallozum agenezisi, gecikmiş miyelinizasyon ve atrofi rapor edilmiştir(44, 45). MR spektroskopide glisin piki görülür(46). Tedavide glisin bağlayıcı sodyum benzoat ve

PDF Eraser Free

N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonisti dekstrometorfan kullanılır. Ketamin yarışmalı inhibisyon yaparak glisinini etkisini azaltır.

b. İnfantil nonketotik hiperglisinemi: Genellikle yenidoğan döneminde normal olup altıncı aydan sonra psikomotor gecikme farkedilir ve nöbetler başlar. Nöbetler çeşitli tiplerde olabilir ve tedavi edilmesi neonatal tipe göre nispeten daha kolaydır. Motor becerilerde ve dil gelişiminde gerilik ile birlikte davranış problemleri görülür(47).

c. Geç başlangıçlı nonketotik hiperglisinemi: İki yaştan yetişkinliğe kadar herhangi bir dönemde bulgu verebilir. Bilişsel fonksiyonlarda hafif azalma ve davranış problemleriyle birlikte ataksi, kas güçsüzlüğü, alt ekstremitelerde spastisite görülebilir. Ortalama yaşam ömrü uzundur.

d. Geçici nonketotik hiperglisinemi: Klinik ve laboratuvar bulguları olarak klasik NKH'ye oldukça benzeyen; ancak haftalar içerisinde glisinini normal seviyelere gelmesiyle çoğunlukla sekelsiz iyileşen bir tablodur. Enzimin geçici immatüritesiyle ilişki olduğu düşünülmektedir(48).

2.1.2 Üre Döngüsü Bozuklukları

Üre döngüsü, nitrojenin üreye dönüştürülerek atılmasını sağlayan metabolik yoldur. Üç mitokondriyal (NAGS, CPS, OTC) ve üç sitoplazmik (arjininosüksinat sentetaz [ASS], arjininosüksinat liyaz [ASL], arjinaz) enzimden oluşur. Bu enzimlerden birinin eksikliği, üre döngüsü bozukluğuna neden olur. OTC eksikliği X'e bağlı; diğerleri otozomal resesif kalıttır. Arjinaz eksikliği dışında üre döngüsü bozuklukları, özellikle yenidoğan döneminde hiperamonyemi ve hayatı tehdit eden metabolik dekompanasyonlara neden olabilir. Çoğunlukla erken çocuklukta döneminde belirti vermekle birlikte; kısmi enzim eksikliği olan hastalar yetişkinlikte dahi semptomatik olabilir.

Üre döngüsü bozuklukları; tipik olarak doğumdan sonraki ilk 1-2 günde normal görünen bebeklerin beslenmeye başlamasıyla; uyku hali, zayıf emme, kusma, letarji ve koma gibi bulgulara neden olur(49). Hiperamonyemili yenidoğanlarda sık görülen erken bir bulgu, solunumsal alkalozu neden olan merkezi hiperventilasyondur. Hiperventilasyonun amonyak, glutamin ve diğer metabolitlerin birikmesinden kaynaklanan serebral ödemden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sağ kalan hastalarda nörolojik sekeller sıktır. Enfeksiyon, cerrahi, travma,

PDF Eraser Free

açlık gibi katabolizmanın arttığı durumlarda metabolik dekompanasyonlar tekrarlayabilir. Enzim eksikliğinin parsiyel olduğu olgular, ilerleyen yaşlarda kronik kusma, gelişimsel gecikme, nöbet, baş ağrısı, protein intoleransı veya psikiyatrik bozukluklarla başvurabilir(50).

Tanınım ana kriteri hiperamonyemidir. Yenidoğanlarda amonyak için normal sınırlar büyük çocuklara göre daha yüksektir. 150 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerindeki amonyak düzeyleri hiperamonyemi olarak kabul edilir. Hiperamonyemi ayırıcı tanısı için kan gazı, serum laktat, serum glukoz, serum elektrolitleri, plazma aminoasitleri ve idrar organik asit düzeyleri ölçülmelidir. Normal anyon açığı ile birlikte hiperamonyemi üre döngüsü bozukluklarını düşündürür(51). İdrar organik asit ve kan aminoasit incelemesi eksik enzimin tanımlanması için yol gösterici olabilir. Örneğin; spesifik bir aminoasit yüksekliği olmayan hastada idrar orotik asit yüksekliği OTC lehineyken, CPS 1 eksikliğinde orotik asit düşük bulunmaktadır.

Tedavide birincil amaç amonyağın hızla uzaklaştırılmasıdır. %10 dekstroz, %0,45-0,9 NaCl içeren mayiyle hidrasyon tercih edilir. Protein alımı durdurulur veya asgari miktarda (0.25 gr/kg/gün) esansiyel aminoasit karışımı eklenir. Sodyum benzoat (250 mg/kg) glisin ile sodyum fenilasetat (250 mg/kg) ise glutamin ile konjugasyon yaparak idrarla atılmasını sağlar(52). Hipernatremi ve hipopotasemiye neden olabildiklerinden toksisite izlemi yapılmalıdır. Arjinin (200-600 mg/kg) rezidüel fonksiyonları iyileştirip amonyak ve ara ürünlerin atılımını hızlandırır. N-karbamilglutamat (100 mg/kg), NAGS eksikliğinde üre döngüsünün ilk enzimini (CPS 1) aktive ederek plazma amonyak düzeyinin normal seviyelere hızlı bir şekilde düşmesini sağlar(53). Amonyak seviyesi 300-500 $\mu\text{mol/l}$ ise hemodiyaliz hazırlığı yapılır ve medikal tedavilere başlanır. 500 $\mu\text{mol/l}$ 'in üstündeki amonyak seviyesi ile başvuran hastalara medikal tedavi ve hemodiyaliz birlikte başlanmalıdır.

Uzun süreli tedavi; katabolik süreçlerden kaçınma, protein alımının kısıtlanması ve medikal tedavinin (sodyum benzoat, sodyum fenilasetat, L-arjinin, sitrülün) devamına dayanır. NAGS eksikliğinde N-karbamilglutamat replasmanı, diyet gereksinim duyulmadan amonyak seviyelerinin düzenlenmesi için yeterli olur. Arjinin ve sitrülün, arjininemili hastalarda kontrendikedir. Nöbeti olan olgularda hiperamonyemiyi arttırabileceği için valproik asit kullanımından kaçınılmalıdır(54).

2.1.2.1 Arjininemi: Arjininemiye, üre döngüsündeki arjininin ornitin ve üreye hidrolize olduğu son basamağı katalizleyen arjinaz enziminin eksikliği neden olur. Diğer üre dön-

PDF Eraser Free

güsü bozukluklarının aksine; arjininemili hastalarda hiperamonyemik ensefalopati nadiren görülür(55). Spastik dipleji, ataksi, mental retardasyon, gelişimsel basamakların kaybını içeren yavaş ilerleyici nörolojik belirtiler gösterir. Nöbet sık görülür. Hepatomegali az sayıda hastada gözlenmiştir ve akut hiperamonyemik ataklarla ilişkili olabilir(56). Laboratuvar incelemesinde BOS ve plazmada arjininin belirgin yüksekliği görülür. Amonyak normal veya hafif artmıştır. Tanı, eritrositlerdeki arjinaz aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesi veya genetik inceleme ile doğrulanır(57).

2.1.2.2. Arjinosüksinik asidüri: Yaşamın ilk günlerinde çok yüksek amonyak düzeyleri ve ağır bir klinikle ortaya çıkar. Mortalitesi oldukça yüksektir. Geç başvuran olgularda mental retardasyon, gelişme geriliği, hipertansiyon, safra taşı, karaciğer fibrozu ve hepatomegali olabilir. Tedavi edilmeyen hastalarda sık görülen bir bulgu kuru ve kırılğan saçlardır (trikoreksis nodoza). Plazma ve idrarda arjinosüksinik asit artışı ve sitrülün düzeyinde artış (sitrülinemiye göre daha az) ASL eksikliği düşündürür. BOS arjinosüksinik asit seviyeleri plazmaya göre genellikle daha yüksektir(58). Kesin tanı, enzim aktivitesinin ölçülmesi ve genetik mutasyonun saptanmasıyla konur.

2.1.2.3. Ornitin transkarbamilaz eksikliği: Ornitin transkarbamilaz; karbamoil fosfat ve ornitinden sitrülün sentezini katalizleyen mitokondriyal bir enzimdir. X'e bağlı kalıtılan bu eksiklik, erkeklerde yenidoğan döneminde fatal seyrederek. Heterozigot dişiler çoğunlukla asemptomatik kalmakla birlikte hiperamonyemik ensefalopati atakları ve bilişsel fonksiyonlarda azalma görülebilir(59). Asemptomatik hastalarda otovegan (proteinli gıdalardan kaçınma) beslenme görülebilir. Plazma aminoasit ölçümünde glutamin ve alanin yüksekliği saptanır. İdrarda artmış orotik asit yüksekliği CPS 1 ile ayırımında kullanılır. Kesin tanı karaciğer dokusunda enzim analiziyle yapılır. Protein yüklemesi ile asemptomatik kadın hastalarda hiperamonyemi provokasyonu yapılabilmektedir. Kadın taşıyıcıların tanısında allopurinol testi ile idrar orotat artışının gösterilmesi kullanılır.

2.1.2.4. Karbamoil fosfat sentetaz 1 ve N-asetil glutamat sentetaz eksikliği: Karbamoil fosfat sentaz, üre döngüsünün ilk enzimatik reaksiyonunda görev alır. Aktivatörü N-asetilglutamat, asetil-CoA ve glutamattan N-asetilglutamat sentaz (NAGS) tarafından katalize edilen bir reaksiyonla sentezlenir. Bu iki enzimin eksikliğinin klinik sonuçları benzerdir. Enzim eksikliğinin ağırlığına göre bulgular yenidoğan döneminde ağır bir klinik tabloyla ortaya çıkabileceği gibi, 30-40 yıl asemptomatik seyrettikten sonra hiperamonyemi atağına sebep

PDF Eraser Free

olabilir. Laboratuvar incelemesinde hiperamonyemi, düşük sitrülün ve arjinin düzeyleriyle birlikte, azalmış idrar orotik asit atılımı gözlenir. NAGS eksikliğinde hastalar protein kısıtlaması olmaksızın karbamilglutamat tedavisiyle izlenebilir.

2.1.2.5. Sitrülünemi tip 1: Arjinosüksinik asit sentetaz eksikliği neden olur. Yenidoğan döneminde klasik bulgularla seyreden, erişkinlikte daha hafif bulgulara yol açan ve hiperamonyeminin olmadığı asemptomatik formları vardır. Akut neonatal tipte bebekler doğumda normal görünür. Birkaç gün içerisinde hiperamonyemi gelişir ve aşamalı olarak emmede zayıflık, kusma, letarji ve kafa içi basınç artışı belirtileri gelişir. Kantitatif plazma aminoasit incelemesinde normalin yaklaşık 100 katı sitrülün ve idrar organik asit incelemesinde orotik asit atılımında artma gözlenir. Tanı enzim çalışmaları ile konur.

2.1.2.6. Sitrülünemi tip 2: Sitrin (aspartat-glutamat taşıyıcı proteini), kromozom 7q21.3'te bulunan bir gen (SLC25A13) tarafından kodlanan bir mitokondriyal taşıyıcıdır(60). Aspartatın sitoplazmaya taşınarak üre döngüsüne katılmasını sağlar. Yokluğunda aspartat bulunmadığı için sitrülünün arjinosüksinik aside dönüşümü gerçekleşmez ve birikir. Kolestaz ve nöropsikiyatrik bozukluklarla seyreden iki tipi vardır. Yenidoğan döneminde direk bilirubinemi, kanama diyatezi, artmış gama glutamil transferaz (GGT), artmış alkale fosfataz (ALP) ve tipik olarak normal transaminaz seviyelerinin olduğu bir kolestaz tablosuna neden olur. Bu hastalıkta nedeni bilinmeyen bir şekilde hipergalaktozemi vardır. Nöropsikiyatrik bozukluklarla seyreden erişkin tipi genellikle üçüncü dekad ve sonrasında görülür. Tekrarlayan hiperamonyemi atakları olur. Sitrin üre döngüsünün yanı sıra glikolizde görev aldığı için karbonhidrat kısıtlı diyet önerilir.

2.1.2.7. Hiperornitinemi hiperamonyemi homositrülünemi (HHH) sendromu: Hiperornitinemi hiperamonyemi homositrülünemi sendromu, ornitin taşınmasını sağlayan proteini kodlayan ORNT1 genindeki mutasyonların neden olduğu nadir bir üre döngüsü bozukluğudur(61). Kusma, letarji, nöbet, koma ve karaciğer hasarının olduğu şiddetli bir formdan; hafif öğrenme güçlüğüne olduğu daha hafif bir forma kadar değişen heterojen bir hastalığı temsil eder. Ornitin üre döngüsüne giremediği için bu hastalarda hiperamonyemi görülür. Karbamoil fosfat, ortamda ornitin bulunmadığı için lizin ile birleşerek homositrüline dönüşür(62). Sonuç olarak; laboratuvar incelemesinde hiperornitinemi, hiperamonyemi ve homositrülünemi saptanır.

2.1.3 Organik Asidemiler

Organik asidemiler toksik organik asit metabolitlerinin birikmesi ve idrarda artmış atılımıyla karakterize kalıtsal metabolik hastalıklardır. Aminoasit metabolizmasındaki spesifik enzim eksikliklerinden kaynaklanır. Organik asidemiler yenidoğan döneminde veya erken bebeklik döneminde klinik olarak belirgin hale gelir; ancak ergenlik veya yetişkinliğe kadar bulgu vermeyen daha hafif formları mevcuttur. Beslenmenin başlanmasıyla kısa bir iyilik dönemini takiben artmış anyon açıklı ağır metabolik asidoz, ketozis ve hiperamonyemi gelişir. Bu tabloya hipoglisemi, pansitopeni ve sıvı elektrolit dengesizliği eşlik edebilir. Yenidoğan döneminde bulgu veren birçok metabolik hastalıkta olduğu gibi, zayıf emme, kusma, hipotoni, letarji ve komaya kadar ilerleyen bir tablo görülebilir. Artmış katabolizma durumlarında metabolik dekompanasyonlar tekrarlanır. Sık görülen organik asidemilerden bazıları; propiyonik asidemi, metilmalonik asidemi, izovalerik asidemi ve glutarik asidüri tip 1'dir.

2.1.3.1. Metilmalonik asidemi (MMA): Metilmalonik asidemiye, metilmalonil-CoA mutaz enziminin eksikliği, kofaktörü adenzil-kobalaminin taşınmasında veya sentezindeki kusurlar veya metilmalonil-CoA epimeraz enziminin eksikliği neden olur(63). Metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümü bozulmuştur. Treonin, metiyonin, valin, izolösin, kolesterol yan zinciri ve tek zincirli yağ asitlerinin katabolizmasından elde edilen propiyonil-CoA, D-metilmalonil-CoA'yı oluşturmak için propiyonil-CoA karboksilaz ile katalize edilir. Metilmalonil-CoA epimeraz daha sonra D-metilmalonil-CoA'yı L-metilmalonil-CoA'ya dönüştürür. Yenidoğan döneminde letarji, kusma, hipotoni, hipotermi, solunum sıkıntısı, şiddetli ketoasidoz, hiperamonyemi ve organik asitlerin kemik iliğini baskılamasına ikincil olarak sitopeni ile ortaya çıkabilir. Doğumdan haftalar veya aylar sonra uyuşukluk, kusma, dehidratasyon, büyüme yetersizliği, hepatomegali, hipotoni ve ensefalopati ile başvurabilirler(63). Tanıda idrar organik asit ve plazma açilkarnitin incelemesinden faydalanılır. Açilkarnitin profilinde C3 (propionil karnitin) ve C4DC (metilmalonil karnitin) yüksekliği saptanır. İdrar organik asit incelemesinde metilmalonik asit, propiyonik asit ve metabolitlerinin (metil sitrat ve 3-OH propionik asit) artışı görülür.

Akut atak tedavisinde protein alımı durdurulur. Glukoz derişimi yüksek mayiyle hidrasyon sağlanır, hiperglisemi gelişmesi durumunda insülin infüzyonu başlanabilir. Karnitin 100 mg/kg yükleme ve 100 mg/kg/gün idame dozundan önerilir. Günlük 1000 mcg hidrokobalamin intramüsküler olarak yapılır. 250-500 µmol/l arasındaki amonyak düzeylerinde

PDF Eraser Free

medikal tedavi (Na benzoat ve Na fenilbütirat) ile birlikte, diyaliz hazırlığına başlanır. Karbamilglutamat, üre döngüsünde CPS 1'i aktive eden N-asetil glutamatın bir analogudur. MMA ve propiyonik asidemi (PA) hastalarında, propiyonil-CoA ile indüklenen hiperamonyemiği antagonize etmek için kullanılabilir(64). 500 µmol/l' nin üzerindeki amonyak düzeyi veya medikal tedaviye yanıtız olgularda diyaliz endikedir(65).

Uzun dönem tedavisinde düşük doğal protein içerkli diyete metiyonin, treonin, izolösin ve valin içermeyen bir amino asit karışımı eklenir. Vitamin B 12 yanıtız olgularda hidrok-sikobalamin haftalık uygulanır. L-karnitin, propiyonil grup eliminasyonunu arttırır ve toksik koenzim a esterlerini idrarda elimine edilebilecek daha az toksik karnitin esterlerine dönüştürür; bu nedenle akut atak tedavisinde ve idame tedavide kullanılır(66).

2.1.3.2. Propiyonik asidemi (PA): Propiyonil-CoA; izolösin, valin, treonin, metiyonin, tek zincir yağ asitlerinin, timidin, urasil ve kolesterolün katabolizması yoluyla oluşur. Ek olarak, bağırsak bakterileri tarafından önemli miktarda propiyonil-CoA üretilebilir. Propiyonik asidemi, iki farklı alt birimden oluşan (13q32 kromozomunda alfa zinciri ve 3q13.3 kromozomunda beta zinciri) biotin bağımlı propiyonil-CoA karboksilaz enziminin eksikliğinden kaynaklanmaktadır(67).

Hastalığın yenidoğan dönemindeki klinik bulguları ve ciddiyeti MMA ile benzerdir. MMA'dan farklı olarak kalpte ileti anormallikleri (uzun QT), hem dilate hem de hipertrofik kardiyomiyopati görülür(68). Tanıda idrar organik asit incelemesi ve açilkarnitin profilinden yararlanılır. İdrar organik asit incelemesinde propiyonik asit, metilsitrat, 3-OH propiyonik asit, tiglik asit, tigliylglisin ve propiyonilglisin dâhil olmak üzere propionil-CoA metabolitleri yüksek saptanır. Total ve serbest karnitin seviyelerinde azalmaya eşlik eden C3 açilkarnitin yüksekliği görülür. Hiperamonyemi propiyonil-CoA'nın N-asetil glutamat sentaz enzimini inhibisyonuna bağılı olarak gelişir. Kesin tanı için fibroblast kültüründe enzim aktivitesi ve genetik inceleme gerekir.

Akut ve kronik tedavisi MMA ile benzerdir, farklı olarak günlük biotin tedavisi başlanmalıdır. Diyete rağmen tekrarlayan atakları veya kardiyomiyopatisi olan olgularda karaciğer transplantasyonu uygulanabilir. Transplantasyon sonrası kardiyomiyopatide düzelme bildirilmiştir(69).

PDF Eraser Free

2.1.3.3. İzovalerik asidemi (İVA): Lösin metabolizmasında izovaleril-CoA'yı 3-metilcrotonil CoA'ya dönüştüren izovaleril-CoA dehidrogenaz enziminde eksiklik vardır. İVA tipik olarak yenidoğan döneminde organik asidemi belirtileri gösterir. İzovalerik asit birikimi terli ayak kokusuna neden olur(70). İdrar organik asit incelemesinde izovalerilglisin, 3-hidroksi izovalerik asit birikimi görülür. Açıkarnitin profilinde artmış izovaleril-2 metilbutiril-karnitin (C5) seviyeleri ve idrar organik asit in incelemesinde izovalerilglisin, 3-hidroksi-izovalerik asit birikiminin gösterilmesi İVA için anlamlıdır. Moleküler genetik analiz ile tanı doğrulanmalıdır.

2.1.3.4. Glutarik asidüri tip 1 (GA 1): Riboflavin bağımlı glutaril-CoA dehidrogenazın eksikliğine bağlı gelişir. Bu enzim triptofan, hidroksilizin ve lizin aminoasitlerinin katabolizmasındaki glutaril-CoA'nın krotonil-CoA'ya dönüştüğü basamakta görev alır. Diğer organik asidemilerin aksine GA 1 sıklıkla yenidoğan döneminde bulgu vermez. Genellikle altıncı aydan sonra enfeksiyonla tetiklenen ensefalit benzeri bir ataktan sonra motor-mental becerilerin kaybı gelişir. Baş kontrolü, yutma fonksiyonu ve kas tonusu etkilenir. Distoni ve orofasyal diskinezi gelişir(71). Bilişsel fonksiyonlar tekrarlayan ataklarla azalır(72). Akut metabolik kriz öncesinde hastalığın tek bulgusu makrosefalidir(73). Doğumda baş çevresi normal ve makrosefali olabilir; ancak hızla artar.

İdrarda glutarik asit ve 3-hidroksiglutarik asit düzeyi belirgin artmıştır. Açıkarnitin profili glutarilkarnitin (C5DC) arttığını ve karnitin seviyelerinin düştüğünü gösterir. Beyin MR görüntülemesinde kaudat nukleuslarda ve putamende bilateral nekroz, belirgin fronto-temporal atrofi ve beyaz cevherde demiyelinizasyon alanları izlenir(74).

Lizin ve triptofanın bulunmadığı bir aminoasit karışımı desteğiyle, düşük doğal protein içerikli diyet tedavinin temelini oluşturur(75). L-karnitin ve riboflavin desteği sağlanmalıdır. Distoni ve diğer hareket bozuklukları için baklofen uygun bir seçenektir.

2.1.4 Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları

2.1.4.1 Klasik galaktozemi: Klasik galaktozemi, galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) enziminin eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Metabolize edilemeyen galaktoz ve metabolitleri karaciğer, beyin, lens, böbrek ve overlerde birikir. İnsidansı farklı yayınlarda 1/40000 ile 1/60000 arasında değişkenlik göstermektedir. Laktoz içeren beslenmenin başlamasıyla (anne sütü veya formül mama) sarılık, kusma, hepatomegali,

PDF Eraser Free

gelişme geriliği, kanama diyatezi, letarji ve sepsis görülebilir. E. Coli sepsisi sık görülür(76). Lenste galaktitol birikmesiyle, sıklıkla ikinci haftadan sonra, katarakt oluşur(77).

Karaciğer hasarına bağlı hiperbilirubinemi, transaminazlarda artış ve koagülopati görülür. Renal tübüler hasar ilişkili metabolik asidoz, glukozüri, amino asidüri, albuminüri olabilir. Plazma galaktoz, galaktitol ve eritrosit galaktoz-1-fosfat düzeyleri artmıştır. İdrarda reduktan madde tayini spesifik olmamakla birlikte tarama testi olarak kullanılabilir. Tanı için GALT enzim aktivitesi bakılır.

Galaktozeminin tedavisi diyetten laktoz içeren gıdanın çıkarılmasıdır. Diyete başlandıktan sonra katarakt hızlıca düzelir, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normale döner; ancak erken tanı ve laktozsuz diyete rağmen bilişsel gecikme, konuşma bozukluğu, osteoporoz ve hipergonadotropik hipogonadizm gibi klasik galaktozeminin geç komplikasyonları önlenemez(78).

2.2. OKSİDATİF STRES VE TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ

2.2.1 Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Yapısında eşlenmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Organizmadaki oksijen metabolizmasının sonucu olarak üretilirler. Fizyolojik düzeylerde ROT organizma için olumlu işlevler üstlenir. Sitotoksik T lenfositler aracılığıyla kanser hücrelerinin öldürülmesine ve enfeksiyonlara karşı doğal immünitenin bir parçası olarak fagositoza yardımcı olurlar. Hücre içi kalsiyum salınımı, guanilat siklaz aktivasyonu, sitokin salınımı ve hücre içi iletişimde görev alırlar(79). ROT iskemi, enfeksiyon, radyoaktivite, yüksek oksijen basıncı, kimyasal ajanlara maruziyetle artar. ROT'un artışı hücre membranında lipid hasarına, hücre içindeki protein ve DNA yapılarının da bozulmasına yol açar.

2.2.2. Antioksidanlar

Antioksidanlar üretilmiş serbest oksijen radikallerinin (SOR) tepkimeye girmelerini engelleyerek oksidatif hasarı önleyen bileşiklerdir. Antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olarak iki sınıfa ayrılır. Enzimatik antioksidanlar: katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleridir. Alfa-tokoferol, ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, pterin), β -karoten, askorbik asit ve folik asit non-enzimatik antioksidanlardan bazılarıdır(80). Organizmada sürekli olarak üretilen

PDF Eraser Free

ROT'un etkilerinin antioksidanlarla sınırlandırılması gerekir. ROT ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin bozulması oksidatif strese neden olur.

2.2.3. Tiyol/disülfid dengesi

Tiyoller, alkollerin kükürt analogudur ve alkolde yer alan hidroksil grubundaki oksijenin yerini kükürt almıştır. Bu sebeple tiyol kelimesi Yunanca kükürt anlamındaki "tiyo" ve "alkol" kelimelerinden oluşur. RSH formülü ile ifade edildiği üzere karbon atomuna bağlı sülfür ve hidrojenle oluşur. -SH fonksiyonel grubu, tiyol grubu veya sülfidril olarak adlandırılır. Tiyol/disülfid dengesi anti-oksidan korunma, detoksifikasyon, hücre büyümesi, hücre sel sinyal iletimi, apoptoz gibi aktiviteler için önemli bir işleve sahiptir(81). İnsan vücudunda bulunan tiyoller; düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamil sistein), sistein rezidüleri ve proteinlerin tiyol gruplarıdır. Tiyoller, oksidatif strese ikincil meydana gelen oksidanlar ile oksitlenerek disülfid (SS) bağlarını oluştururlar. Oluşan yapılar geriye dönüşümlüdür ve tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. İndirgenmiş (nativ tiyol) ve yükseltgenmiş (disülfid) seviyeleri arasında dinamik bir denge oluşur. Oksidatif stresin arttığı durumlarda, tiyol grupları artan serbest radikallerle etkileşerek organizmayı korumaktadır. Oksidatif stresin arttığı durumlarda tiyol azalırken disülfid artmış olur(82). Bu yüzden, dinamik tiyol-disülfid dengesinin belirlenmesi oksidatif stresin değerlendirilmesinde faydalıdır. Bu amaçla;

- Nativ Tiyol [-SH], dinamik disülfid [-S-S-], toplam tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeyleri ölçülmekte,
- Tiyol ve disülfid arasındaki homeostazın değerlendirilebilmesi için birbirlerine oranları hesaplanmaktadır.

Disülfid/toplam tiyol ve disülfid/nativ tiyol oranlarındaki $[-SS- / (-SH + SS-)]$ ve $(-SS- / -SH)$ artış ve nativ tiyol/toplam tiyol oranındaki $[SH / (-SH+SS-)]$ azalma, tiyol/disülfid redoks denge sisteminin disülfid tarafına kaydığını, yani oksidatif stresin arttığını gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Ünitesi'nde takipli, entoksikasyon tipi kalıtsal metabolik hastalık tanısı ile izlenen olgularda tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesini hedefleyen prospektif bir çalışma olarak planlandı.

Çalışma için gerekli etik kurul onayı 2019-086 karar numarası ile T.C. SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Ek 1).

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde takip edilen, izlem verilerine ulaşılabilen olgular ve Sosyal Pediatri Polikliniği'ne kontrol amacıyla başvuran, sağlıklı gönüllüler dâhil edildi. Kronik hastalığı olanlar ile eş zamanlı alınan tetkiklerinde; anemi, vitamin eksikliği veya hiperlipidemisi olanlar kontrol grubundan çıkarıldı.

Olguların başvuru yaşları, başvuru yakınmaları (tarama pozitifliği, sepsis benzeri klinik tablo, emmede azalma, kusma, akut karaciğer hasarı, ailede metabolik hastalık öyküsü, nöbet, anormal vücut kokusu, makrosefali , hipotoni ve sarılık), cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, ebeveynleri arasında akrabalık durumları, ailede benzer hastalık öyküsü, yaşlarına göre nörolojik gelişimleri ve aldıkları tedaviler elektronik dosya verilerinden; tarandı ve kaydedildi.

Olgular örneklem büyüklükleri de dikkate alınarak; aminoasit metabolizması bozukluğu, fenilalanin metabolizması bozukluğu, organik asidemi, üre döngüsü bozukluğu ve karbonhidrat metabolizması bozukluğu olmak üzere beş grupta sınıflandırıldı. Fenilalanin metabolizma bozuklukları bir aminoasit metabolizma bozukluğu olduğu halde hastalığın yaygınlığı ve ülkemizde sık görülmesi nedeniyle farklı bir grup olarak sınıflandırıldı.

Olguların iyi ve kötü metabolik kontrollü olarak sınıflandırılması, hastalıkların izleminde önemli metabolik belirteçler kullanılarak yapıldı. Fenilalanin metabolizma bozukluklarında 0-12 yaş arası olan olgular için 120-360 µmol/l, 12 yaşından büyük olgular için 120-600 µmol/l olan hedef fenilalanin düzeyleri kullanıldı(83). Tirozinemi olguları tirozin düzeyleri ve

PDF Eraser Free

AFP değeri ile sınıflandırıldı. AFP için hedef değer olan 10 ng/l sınır olarak kullanıldı(39). MSUD olgularında lösin düzeyi metabolik belirteç olarak kullanıldı. Güncel kılavuzlar, 5 yaş öncesi için 75-200 $\mu\text{mol/l}$, 5 yaş sonrası için 75-300 $\mu\text{mol/l}$ hedeflerini önermektedir(84). Non-ketotik hiperglisinemi olgularında plazma hedef glisin düzeyi ($\leq 300 \mu\text{mol/l}$) kullanıldı(85).

Hastaların başvuruları sırasında takibi için alınan tetkiklerden santrifüj sonrası kullanılabilir durumda olan serum örnekleri -80 derecede saklandı. Hastalardan ayrıca kan örneği alınmadı. Tüm örnekler toplandıktan sonra hepsi aynı anda çözülüp, tiyol – disülfid parametreleri Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında otomatik analizör cihazı kullanılarak çalışıldı(86).

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Student T testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla gruplar arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında ANOVA testi (posthoc: Bonferroni düzeltmesi), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Kruskal Wallis H testi (posthoc: Dun's düzeltmesi) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

1. Tüm popülasyon

Araştırma popülasyonu 41 sağlıklı gönüllü ve 67 entoksikasyon tipi metabolik hastalık tanılı olgudan oluştu. Olguların %44,8'i (n:30) erkek, ortalama yaşı 21 gün (0,7 ay), ortalama tetkik yaşı 26 ay, ortalama vücut ağırlığı persentili %23,4 ve ortalama boy persentili %29,3 olarak belirlendi. Olguların %71,6'sının (n:48) ebeveynleri arasında akrabalık olduğu, %32,8'inde (n:22) ailede metabolik hastalık öyküsü olduğu saptandı. Olguların %49,3'ünde (n:33) nörolojik gelişim geri olarak belirlendi.

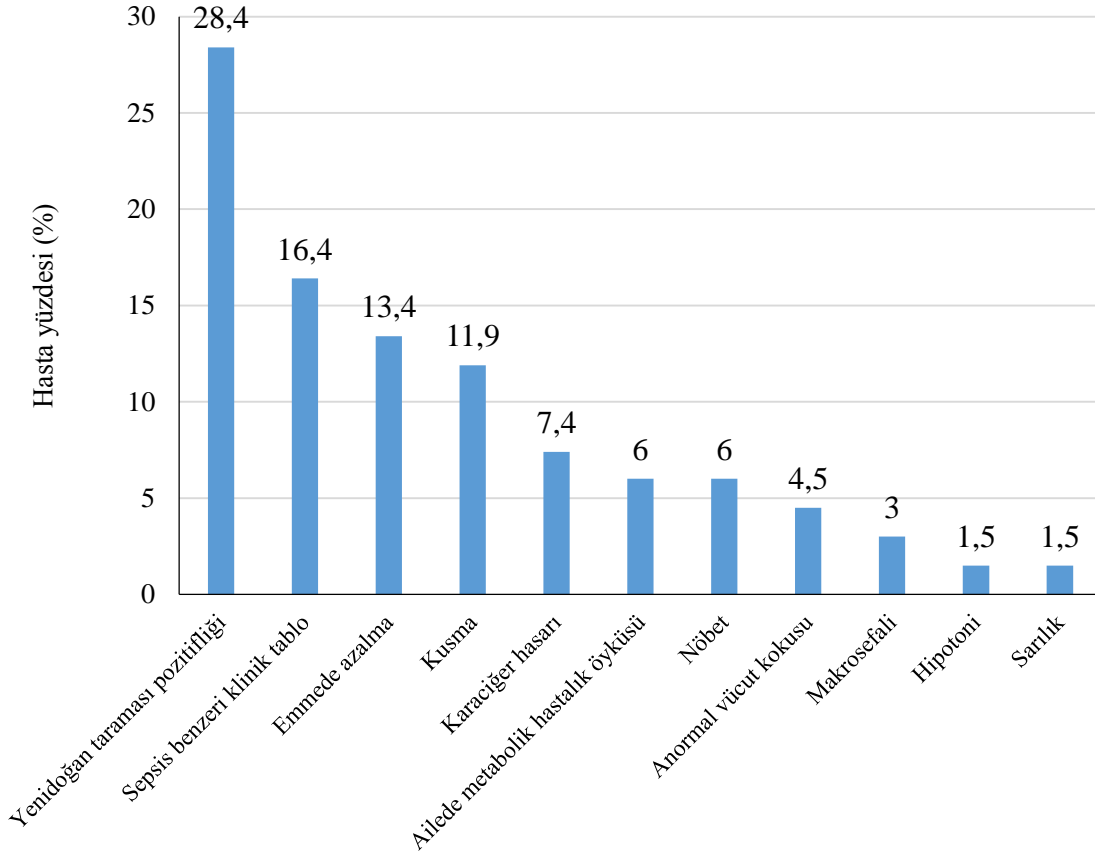
Tablo 1. Demografik özellikler

| Demografik özellikler | Kontrol n=41 | Hasta n=67 | p |
|-------------------------|-----------------|----------------|-------|
| Cinsiyet, n(%) | | | |
| Kız | 23(56,1) | 37(55,2) | 0,999 |
| Erkek | 18(43,9) | 30(44,8) | |
| Tanı yaşı, ay | - | 0,7(0,1-120) | - |
| Tetkik yaşı, ay | 36(13-106) | 26(1-180) | 0,089 |
| VA, p | - | 23,4(0,1-90,6) | - |
| VA, SDS | - | -0,7(-3,6-1,3) | - |
| Boy, p | - | 29,3(0,1-99) | - |
| Boy, SDS | - | -0,5(-4,3-2,7) | - |
| Akrabalık, n(%) | - | 48(71,6) | - |
| Aile öyküsü, n(%) | - | 22(32,8) | - |
| Nörolojik gelişim, n(%) | | | |
| Uyumlu | - | 34(50,7) | - |
| Geri | - | 33(49,3) | - |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortalama (min—max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Olguların en sık başvuru yakınmaları: yenidoğan taraması pozitifliği (%28,4), sepsis benzeri klinik tablo (%16,4), emmede azalma (%13,4) ve kusma (%11,9) idi (Şekil 1) (Tablo 2).



Şekil 1. Olguların başvuru yakınmaları

Tablo 2. Olguların başvuru yakınmaları

| Başvuru yakınması | Hasta n=67 n(%) |
|----------------------------------|--------------------|
| Yenidoğan taraması pozitifliği | 19(28,4) |
| Sepsis benzeri klinik tablo | 11(16,4) |
| Emmede azalma | 9(13,4) |
| Kusma | 8(11,9) |
| Karaciğer hasarı | 5(7,4) |
| Ailede metabolik hastalık öyküsü | 4(6,0) |
| Nöbet | 4(6,0) |
| Anormal vücut kokusu | 3(4,5) |
| Makrosefali | 2(3,0) |
| Hipotoni | 1(1,5) |
| Sarılık | 1(1,5) |

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Olguların %28,4'ü (n:19) fenilalanin metabolizma bozukluğu; %20,9'u (n:14) diğer aminoasit metabolizma bozuklukları; %25,4'ü (n:17) organik asidemi; %16,4'ü (n:11) üre döngüsü bozukluğu; %8,9'u klasik galaktozemi idi (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların tanı dağılımları

| Tanı | Tüm popülasyon n=67 n(%) | Tanı altgrup n(%) |
|---|-----------------------------|----------------------|
| Aminoasit metabolizma bozuklukları | 14(20,9) | |
| Nonketotik hiperglisinemi | 4(6,0) | 4(28,6) |
| MSUD | 7(10,4) | 7(50,0) |
| Tirozinemi tip1 | 3(4,5) | 3(21,4) |
| Fenilalanin metabolizma bozuklukları | 19(28,4) | |
| HFA | 6(9,0) | 6(31,5) |
| Tetrahidrobiopterin metabolizma. bozuklukları | 1(1,5) | 1(5,3) |
| Klasik fenilketonüri | 12(17,9) | 12(63,2) |
| Galaktozemi (Karbonhidrat metabolizma bozuklukları) | 6(9,0) | 6(100,0) |
| Organik asidemi | 17(25,4) | |
| GA 1 | 3(4,4) | 3(17,6) |
| İVA | 2(3,0) | 2(11,8) |
| MMA | 6(9,0) | 6(35,3) |
| PA | 6(9,0) | 6(35,3) |
| Üre döngüsü bozuklukları | 11(16,4) | |
| Arjininemi | 1(1,5) | 1(9,1) |
| Arjininosüksinik asidüri | 1(1,5) | 1(9,1) |
| CPS 1eksikliği | 1(1,5) | 1(9,1) |
| OTC eksikliği | 2(3,0) | 2(18,2) |
| Sitrülinemi tip 1 | 6(8,9) | 6(54,5) |

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Olguların %38,8'i (n:26) kötü metabolik kontrollüydü. Tedavi uyumsuzluğu oranı ise %37,3'tü (n:25) (Şekil 2) (Tablo 4).



Şekil 2. Olguların metabolik kontrol ve tedavi uyumu dağılımları

Tablo 4. Olguların metabolik kontrol durumuna göre sınıflandırılması ve tedavi dağılımları

| Kontrol ve tedavi bulguları | Tüm popülasyon n=67 n(%) |
|---|--------------------------------|
| Metabolik kontrol, n(%) | |
| İyi | 41(61,2) |
| Kötü | 26(38,8) |
| Tedavi | |
| Serbest diyet | 6(8,9) |
| Laktozsuz diyet | 6(8,9) |
| MSUD diyeti | 7(10,5) |
| Fenilalanin kısıtlı diyet | 11(16,5) |
| Yalnızca protein kısıtlı diyet | 6(8,9) |
| Antiepileptik | 1(1,5) |
| BH4 | 1(1,5) |
| Protein kısıtlı diyet, Na benzoat, sitrüllin | 1 (1,5) |
| Protein kısıtlı diyet, Karnitin | 1(1,5) |
| Protein kısıtlı diyet, Nitisinon | 3(4,5) |
| Protein kısıtlı diyet, Karnitin, Glisin | 1(1,5) |
| Protein kısıtlı diyet, Na benzoat | 1(1,5) |
| Protein kısıtlı diyet, Karnitin, B12 | 6(8,9) |
| Dekstrometorfan, Antiepileptik, Na benzoat | 3(4,5) |
| Protein kısıtlı diyet, Arjinin, Na benzoat | 2(3,0) |
| Protein kısıtlı diyet, Na benzoat, Na fenilasetat | 1(1,5) |
| L-DOPA, 5-OH-triptofan, BH4 | 1(1,5) |
| Ga 1 mama, Riboflavin, Karnitin | 3(4,5) |
| Protein kısıtlı diyet, Karnitin, Biotin, Anti Epileptik | 6(8,9) |
| Tedavi uyumu, n(%) | |
| Uyumlu | 42(62,7) |
| Uyumsuz | 25(37,3) |

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

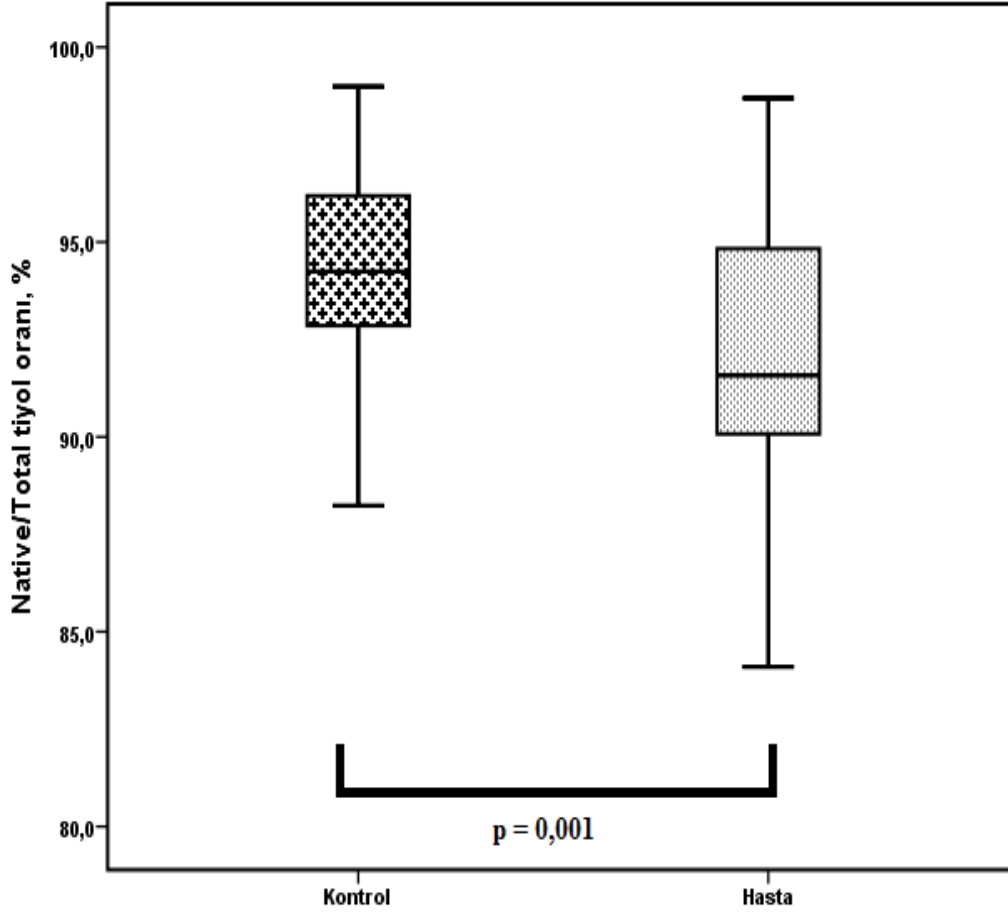
Tanı gruplarına göre alınan tedavilerin dağılımı Tablo 5’de gösterildi.

Tablo 5. Tanı gruplarına göre tedavi dağılımları

| Tanı | Tanı alt grup | Tedavi | n(%) |
|------------------------|-------------------------------|---|----------|
| Aminoasit met. boz. | Nonketotik hiperglisinemi | Antiepileptik | 1(25,0) |
| | | Dekstrometorfan, Antiepileptik, Na benzoat | 3(75,0) |
| | MSUD | MSUD diyeti | 7(100,0) |
| | Tirozinemi | Protein kısıtlı diyet, Nitisinon | 3(100,0) |
| Fenilalanin met. boz. | HFA | Serbest diyet | 6(100,0) |
| | Tetrahidrobiopterin met. boz. | L-DOPA, 5-OH-triptofan, BH4 | 1(100,0) |
| | Klasik Fenilketonüri | Fenilalanin kısıtlı diyet | 11(91,7) |
| | | BH4 | 1(8,3) |
| Karbonhidrat met. boz. | Galaktozemi | Laktozsuz diyet | 6(100,0) |
| | GA 1 | Ga 1 mama, Riboflavin, Karnitin | 3(100,0) |
| Organik asidemi | İVA | Protein kısıtlı diyet, Karnitin | 1(50,0) |
| | | Protein kısıtlı diyet, Karnitin, Glisin | 1(50,0) |
| | MMA | Protein kısıtlı diyet, Karnitin, B12 | 6(100,0) |
| | PA | Protein kısıtlı diyet, Karnitin, Biotin, Anti epileptik | 6(100,0) |
| Üre döngüsü boz. | Arjininemi | Protein kısıtlı diyet, Na benzoat | 1(100,0) |
| | Arjininosüksinik asidüri | Protein kısıtlı diyet, Na benzoat, Na fenilasetat | 1(100,0) |
| | CPS 1 eksikliği | Protein kısıtlı diyet, Arjinin, Na benzoat | 1(100,0) |
| | OTC eksikliği | Protein kısıtlı diyet, Na benzoat, Arjinin | 1 (50,0) |
| | | Protein kısıtlı diyet, Na benzoat, Sitrülin | 1 (50,0) |
| | Sitrülinemi tip 1 | Protein kısıtlı diyet | 6(100,0) |

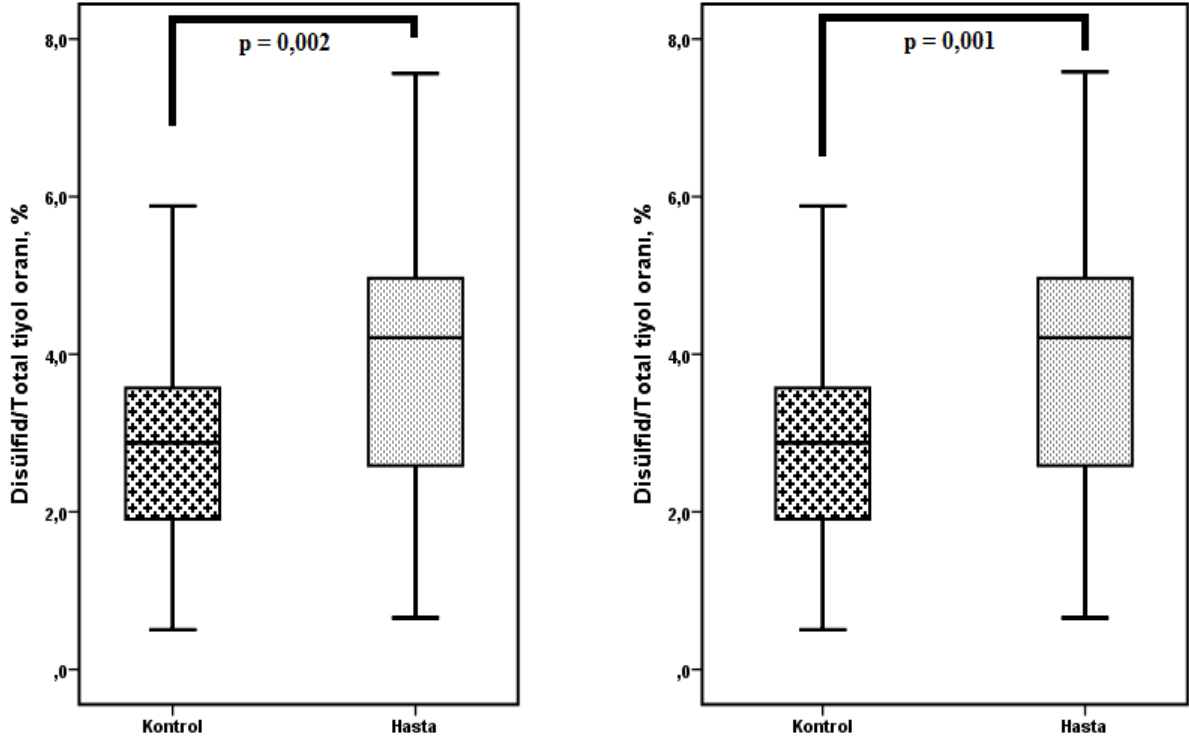
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Kontrol grubu ile hasta grubu arasında ortalama nativ tiyol ve ortalama total tiyol düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi; fakat ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptandı (%92,0±3,3 - 94,1±2,7; p=0,001) (Şekil 3).



Şekil 3. Hasta ve kontrol grupları arasında nativ tiyol/total tiyol oranı dağılımı

Hasta grubunda ortanca disülfid düzeyi (9,6 - 7,8; p=0,004), ortanca disülfid/nativ tiyol oranı (%4,6 - %3,1; p=0,001) ve ortanca disülfid/total tiyol oranı (%4,2 - %2,9; p=0,002) kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı (Şekil 4).



Şekil 4. Hasta ve kontrol grupları arasında disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranı dağılımı

Tablo 6. Hasta ve kontrol grupları arasında tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımları

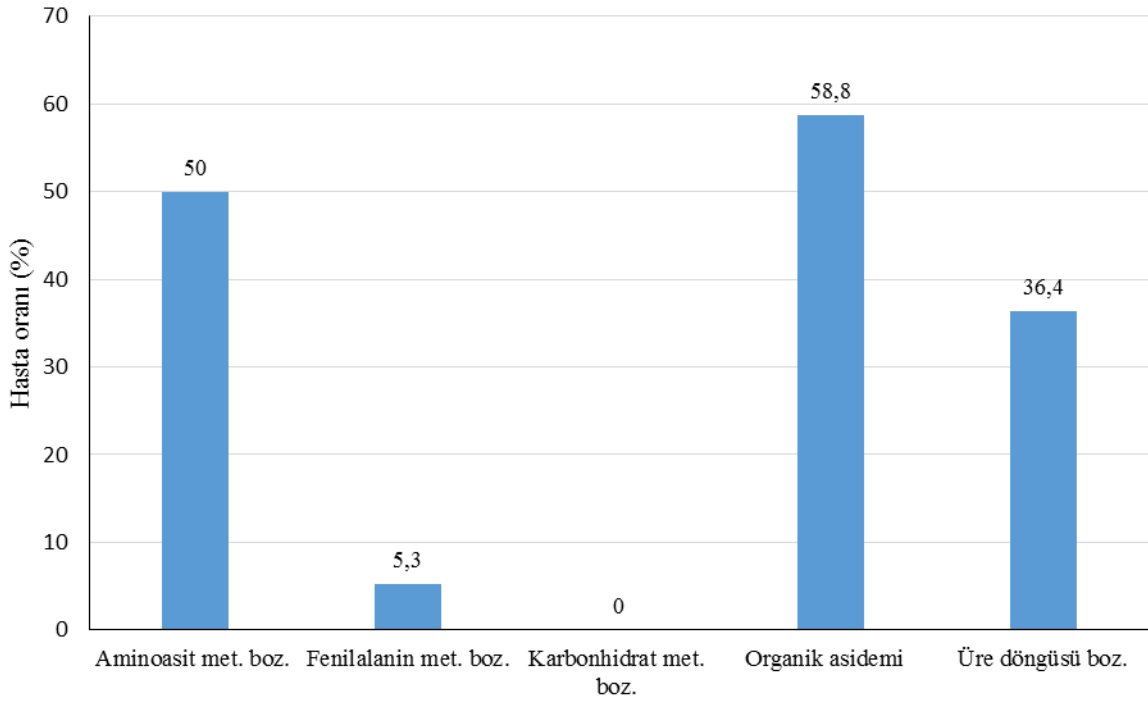
| Tiyol/disülfid parametreleri | Kontrol n=41 | Hasta n=67 | p |
|-------------------------------|-----------------|----------------|--------|
| Nativ tiyol | 477,5±73,7 | 461,7±104 | 0,397 |
| Total tiyol | 507,2±77,9 | 501,6±110,1 | 0,778 |
| Disülfid | 12,0(3,1-40,3) | 19,8(2,9-51,2) | 0,004* |
| Disülfid/nativ tiyol oranı, % | 3,1(0,5-6,7) | 4,6(0,7-9,5) | 0,001* |
| Disülfid/total tiyol oranı, % | 2,9(0,5-5,9) | 4,2(0,6-8,0) | 0,002* |
| Nativ/total tiyol oranı, % | 94,1±2,7 | 92,0±3,3 | 0,001* |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

2. Tanı Gruplarına Göre Dağılımlar

Tanı grupları arasında cinsiyet dağılımları anlamlı farklılık göstermedi. Üre döngüsü bozukluğu olan olguların tanı ve tetkik yaşları diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı. Tanı grupları arasında vücut ağırlığı ve boy persentil değerleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 7).

Tanı grupları arasında ebeveynler arası akrabalık evliliği oranları anlamlı farklılık göstermedi. Ailede metabolik hastalık öyküsü oranı ise organik asidemi tanı grubunda diğer tanı gruplarına kıyasla yüksek saptandı, bunu sırasıyla; aminoasit metabolizma bozukluğu ve üre döngüsü bozukluğu olan olgular izledi (Şekil 5) (Tablo 7).



Şekil 5. Tanı gruplarına göre aile öyküsü oranlarının dağılımı

Tanı grupları arasında nörolojik gelişim geriliği olanların oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 7).

Tanılarına göre başvuru yakınmaları, metabolik kontrol bulguları ve tedavi dağılımları Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 7. Tanılara göre demografik özellikler

| Demografik özellikler | Aminoasit met. boz. n=14 | Fenilalanin met. boz. n=19 | Karbonhidrat met. boz. n=6 | Organik asidemi n=17 | Üre dön. boz. n=11 | p |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------|--------|
| Cinsiyet, n(%) | | | | | | |
| Kız | 8(57,1) | 13(68,4) | 4(66,7) | 6(35,3) | 6(54,5) | 0,370 |
| Erkek | 6(42,9) | 6(31,6) | 2(33,3) | 11(64,7) | 5(45,5) | |
| Tanı yaşı, ay | 0,8(0,2-11) | 0,7(0,3-120) | 0,3(0,2-3) | 1,7(0,1-13) | 23(0,1-119) | 0,046* |
| Tetkik yaşı, ay | 25(9-96) | 26(1-180) | 22,5(3-60) | 12(1-60) | 70(1-132) | 0,023* |
| VA, p | 14,4(0,1-79,2) | 41(0,3-90,6) | 19,5(12,2-62,6) | 17,3(0,1-54,9) | 33,1(1,9-57,6) | 0,488 |
| VA, SDS | -1,1(-3,6-0,8) | -0,2(-2,8-1,3) | -0,9(-1,2-0,3) | -0,9(-3,5-0,1) | -0,4(-2,2-0,2) | 0,472 |
| Boy, p | 57,6(0,1-98,6) | 33,7(2,9-91,7) | 24(17,6-99) | 32,6(0,5-99) | 18,5(0,1-76,5) | 0,626 |
| Boy, SDS | 0,2(-4,3-2,2) | -0,4(-1,9-1,4) | -0,7(-0,9-2,7) | -0,5(-2,6-2,7) | -0,9(-3,7-0,7) | 0,643 |
| Akrabalık, n(%) | 13(92,9) | 9(47,4) | 5(83,3) | 13(76,5) | 8(72,7) | 0,061 |
| Aile öyküsü, n(%) | 7(50,0) | 1(5,3) | 0(0) | 10(58,8) | 4(36,4) | 0,001* |
| Nörolojik gelişim, n(%) | | | | | | |
| Uyumlu | 4(28,6) | 11(57,9) | 5(83,3) | 6(35,3) | 8(72,7) | 0,055 |
| Geri | 10(71,4) | 8(42,1) | 1(16,7) | 11(64,7) | 3(27,3) | |

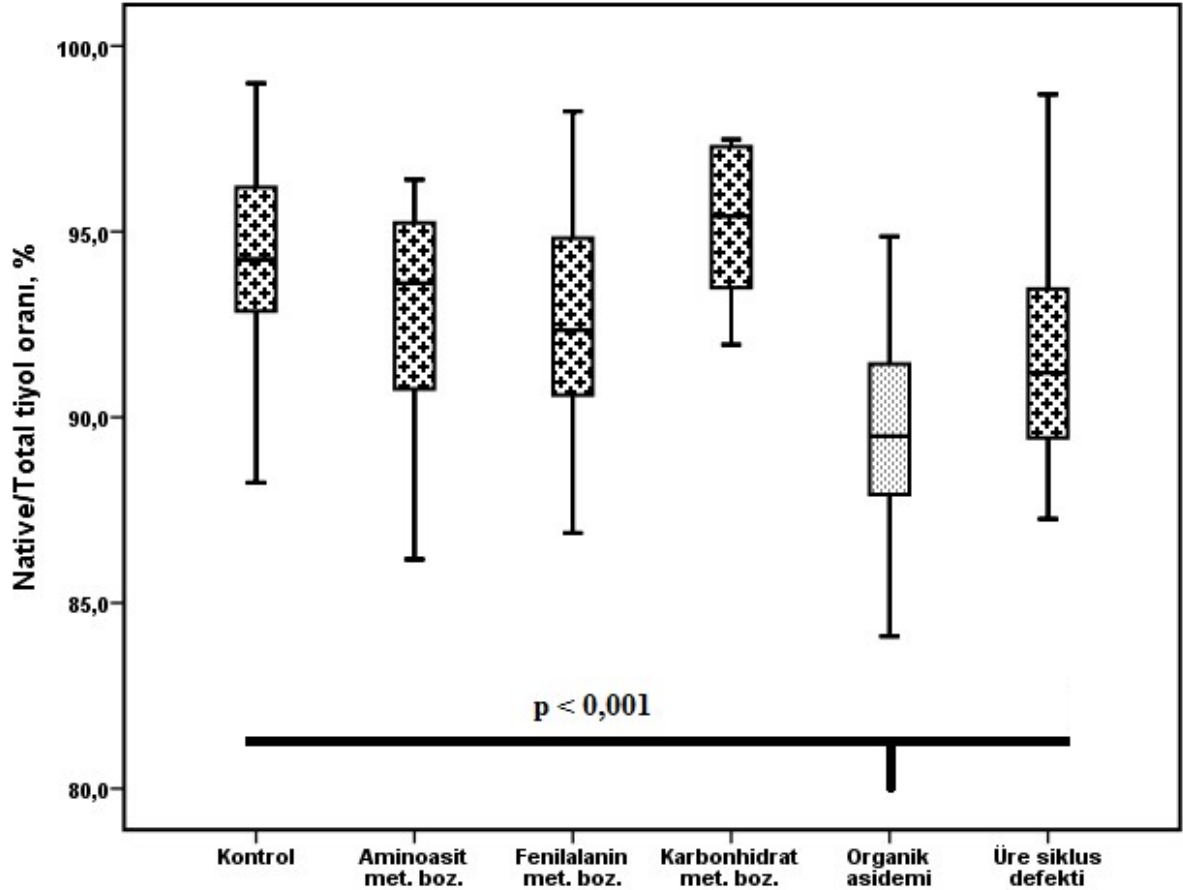
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.
 Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Tablo 8. Tanılara göre başvuru yakınmaları, metabolik kontrol bulguları ve tedavi dağılımları

| Klinik Bulgular | Aminoasit met. boz. n=14 | Fenilalanin met. boz. n=19 | Karbonhidrat met. boz. n=6 | Organik asidemi n=17 | Üre döngüsü boz. n=11 | p |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| Başvuru yakınması, n(%) | | | | | | |
| Ailede metabolik hastalık öyküsü | 0 | 0 | 0 | 0 | 4(36,4) | |
| Anormal vücut kokusu | 3(21,4) | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Emmede azalma | 3(21,4) | 0 | 0 | 6(37,4) | 0 | |
| Gelişme geriliği | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Hipotoni | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(9,1) | |
| Karaciğer hasarı | 3(21,4) | 0 | 2(33,3) | 0 | 0 | <0,001* |
| Kusma | 0 | 0 | 0 | 4(25) | 4(36,4) | |
| Makrosefali | 0 | 0 | 0 | 2(12,5) | 0 | |
| Nöbet | 4(28,6) | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Sarılık | 0 | 0 | 0 | 1(6,3) | 0 | |
| Sepsis benzeri klinik tablo | 1(7,1) | 0 | 4(66,7) | 3(18,8) | 2(18,2) | |
| Tarama pozitifliği | 0 | 19(100,0) | 0 | 0 | 0 | |
| Metabolik kontrol, n(%) | | | | | | |
| İyi | 7(50,0) | 12(63,2) | 6(100,0) | 8(47,1) | 8(72,7) | |
| Kötü | 7(50,0) | 7(36,8) | 0 | 9(52,9) | 3(27,3) | 0,162 |
| Tedavi uyumu, n(%) | | | | | | |
| Uyumlu | 8(57,1) | 12(63,2) | 5(83,3) | 8(47,1) | 9(81,8) | |
| Uyumsuz | 6(42,9) | 7(36,8) | 1(16,7) | 9(52,9) | 2(18,2) | 0,346 |

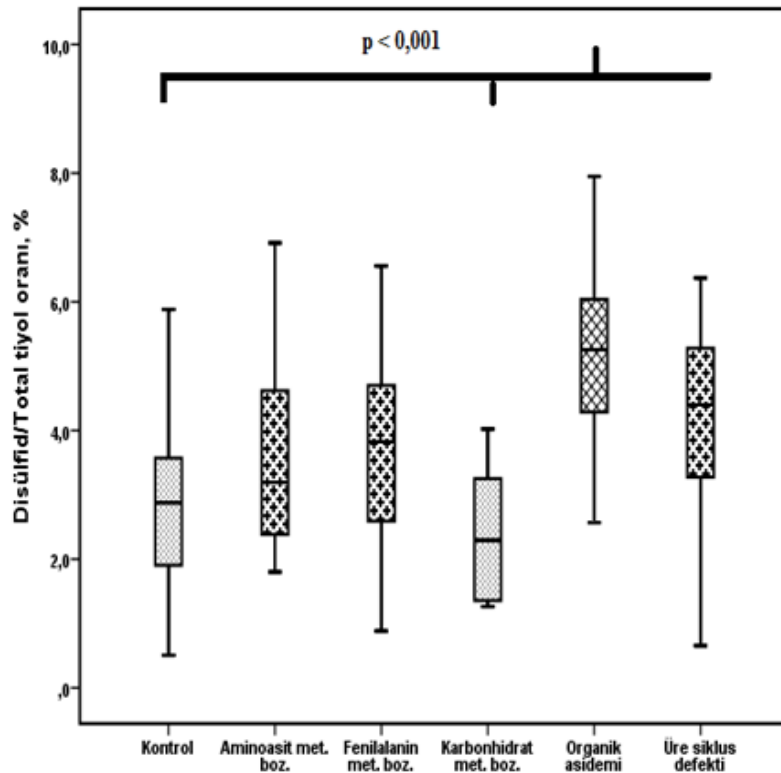
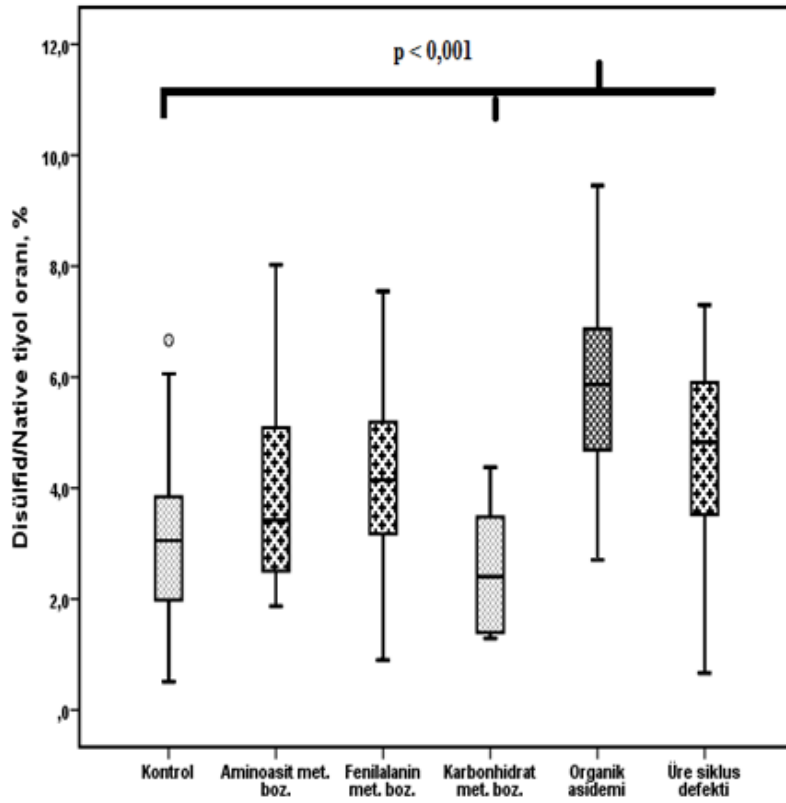
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Kontrol ve tanı grupları arasında ortalama nativ tiyol, ortalama total tiyol düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi; fakat ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı organik asidemi grubunda diğer tanı gruplarına ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (Şekil 6) (Tablo 9).



Şekil 6. Tanı gruplarına nativ tiyol/total tiyol oranı dağılımları

Ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranı kontrol grubu ile karbonhidrat metabolizma bozukluğu olgularında benzer olup diğer tanı gruplarında anlamlı olarak yüksek saptandı. Organik asidemi grubunda diğer tanı gruplarına kıyasla ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranı yüksek saptandı, geriye kalan diğer tanı grupları arasında ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranı benzer saptandı (Şekil 7) (Tablo 9)



Şekil 7. Tanı grupları arasında disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranı dağılımları

Tablo 9. Tanı gruplarına göre tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı

| Tiyol/disülfid parametreleri | Kontrol n=41 | Aminoasit met. boz. n=14 | Fenilalanin met. boz. n=19 | Karbonhidrat met. boz. n=6 | Organik aside- mi n=17 | Üre döngüsü boz. n=11 | p |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------|
| Nativ tiyol | 477,5±73,7 | 479,9±128,7 | 494,4±127,8 | 455,4±50,4 | 415,8±81,8 | 456,3±49,1 | 0,171 |
| Total tiyol | 507,2±77,9 | 518,5±144,3 | 532,2±129,4 | 478,1±47,2 | 464,4±92,1 | 497,6±57,1 | 0,411 |
| Disülfid | 12,0(3,1-40,3) | 17,1(8,0-51,2) | 19,2(5,9-38,0) | 10,3(6,3-17,8) | 25(10,8-37,9) | 21,8(2,9-32,7) | 0,002* |
| Disülfid/nativ tiyol oranı, % | 3,1(0,5-6,7) | 3,8(1,9-8,0) | 4,1(0,9-7,5) | 2,4(1,3-4,4) | 5,9(2,7-9,5) | 4,8(0,7-7,3) | <0,001* |
| Disülfid/total tiyol oranı, % | 2,9(0,5-5,9) | 3,6(1,8-6,9) | 3,8(0,9-6,6) | 2,3(1,3-4,0) | 5,3(2,6-8,0) | 4,4(0,7-6,4) | <0,001* |
| Nativ/total tiyol oranı, % | 94,1±2,7 | 92,7±3,1 | 92,7±3,0 | 94,2±2,2 | 89,6±2,7 | 92,8±3,7 | <0,001* |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
 Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.
 Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

3. Metabolik Kontrol Durumuna Göre Dağılımlar

Kötü metabolik kontrollü olgularda nörolojik gelişimi geri olanların oranı iyi metabolik kontrollü olgulara kıyasla yüksek saptandı (%76,9 - %31,7; $p < 0,001$); diğer demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 10).

Tablo 10. Metabolik kontrol durumuna göre demografik özellikler

| Demografik özellikler | Metabolik Kontrol | | p |
|--------------------------------|-------------------|----------------|---------|
| | İyi n=41 | Kötü n=26 | |
| Cinsiyet, n(%) | | | |
| Kız | 23(56,1) | 14(53,8) | 0,999 |
| Erkek | 18(43,9) | 12(46,2) | |
| Tanı yaşı, ay | 0,7(0,1-119) | 0,7(0,1-120) | 0,588 |
| Tetkik yaşı, ay | 32(1-132) | 17,5(1-180) | 0,347 |
| VA, p | 38,3(0,1-90,6) | 11,9(0,1-79,2) | 0,158 |
| VA, SDS | -0,3(-3,6-1,3) | -1,2(-3,5-0,8) | 0,148 |
| Boy, p | 41(0,1-99) | 17,3(0,3-99) | 0,109 |
| Boy, SDS | -0,2(-4,3-2,7) | -0,9(-2,8-2,7) | 0,151 |
| Akrabalık, n(%) | 26(63,4) | 22(84,6) | 0,094 |
| Aile öyküsü, n(%) | 12(29,3) | 10(38,5) | 0,594 |
| Nörolojik gelişim, n(%) | | | |
| Uyumlu | 28(68,3) | 6(23,1) | <0,001* |
| Geri | 13(31,7) | 20(76,9) | |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

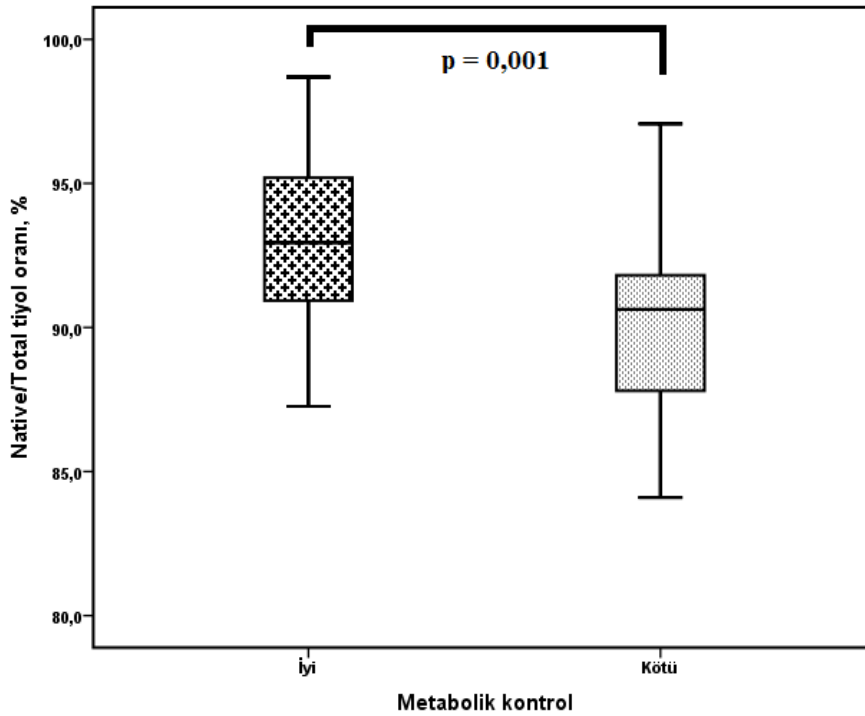
Kötü metabolik kontrollü olgularda, tedavi uyumsuzluğu oranı iyi metabolik kontrollü olgulara kıyasla yüksek saptandı (%73,1 vs %14,6; $p < 0,001$) (Tablo 11)

Tablo 11. Metabolik kontrol durumuna göre tedavi uyumu

| Klinik bulgular | Metabolik Kontrol | | p |
|---------------------------|-------------------|--------------|---------|
| | İyi n=41 | Kötü n=26 | |
| Tedavi uyumu, n(%) | | | |
| Uyumlu | 35(85,4) | 7(26,9) | <0,001* |
| Uyumsuz | 6(14,6) | 19(73,1) | |

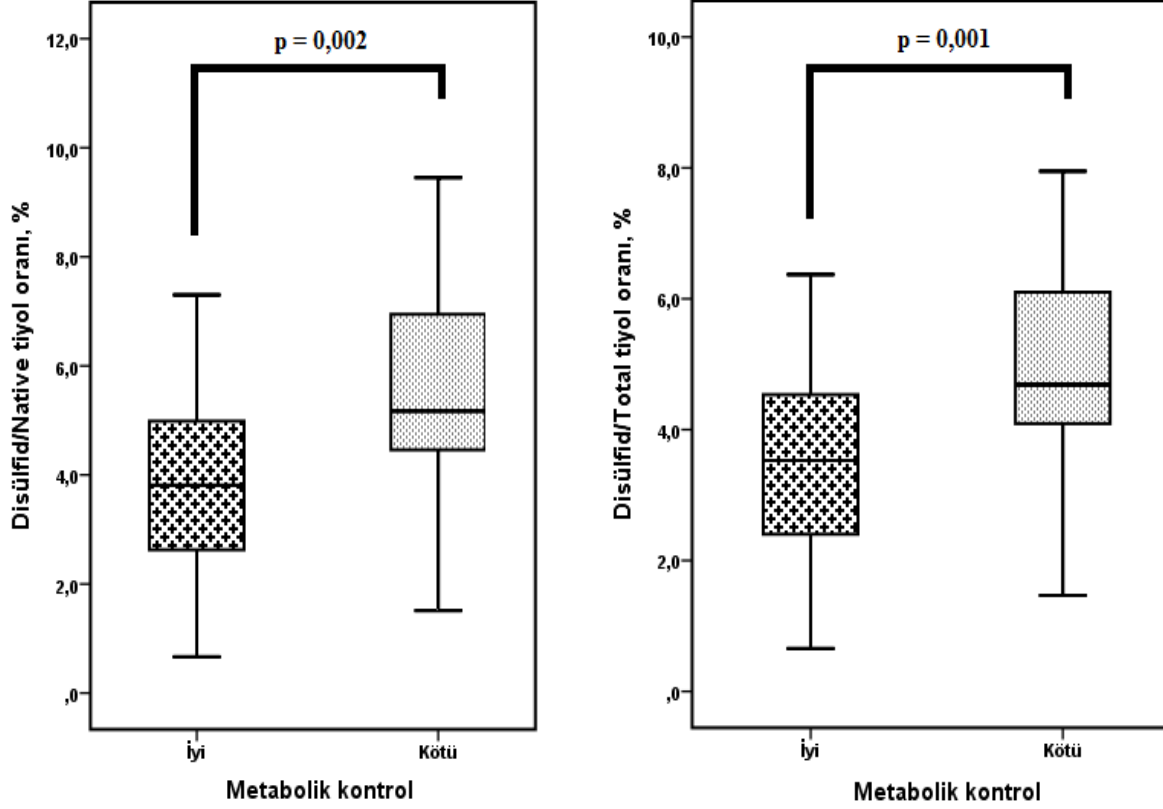
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

İyi ve kötü metabolik kontrollü olgular arasında ortalama nativ tiyol, ortalama total tiyol düzeyleri anlamlı farklılık yoktu; fakat ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı kötü metabolik kontrollü olgularda anlamlı olarak düşük saptandı (Şekil 8).



Şekil 8. Metabolik kontrol durumuna göre nativ tiyol/total tiyol oranı dağılımları

Kötü metabolik kontrollü olguların ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranları, iyi metabolik kontrollü olgulara kıyasla yüksek saptandı (Şekil 9).



Şekil 9. Metabolik kontrol durumuna göre disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranı dağılımları

Tablo 12. Metabolik kontrol durumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı

| Tiyol/disülfid parametreleri | Metabolik Kontrol | | p |
|-------------------------------|-------------------|----------------|--------|
| | İyi n=41 | Kötü n=26 | |
| Nativ tiyol | 467,3±76,1 | 452,8±138,5 | 0,581 |
| Total Tiyol | 501,9±79,4 | 501,1±148 | 0,976 |
| Disülfid | 17,8(2,9-31,8) | 22,3(9,8-51,2) | 0,014* |
| Disülfid/Nativ tiyol oranı, % | 3,8(0,7-7,3) | 5,2(1,5-9,5) | 0,002* |
| Disülfid/Total tiyol oranı, % | 3,5(0,7-6,4) | 4,7(1,5-8) | 0,001* |
| Nativ/Total tiyol oranı, % | 93,1±3 | 90,3±3,2 | 0,001* |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.

Aminoasit metabolizma bozukluğu olgularında metabolik kontrol durumuna göre ortalama nativ tiyol düzeyi, ortalama total tiyol düzeyi, ortanca disülfid düzeyi anlamlı farklılık göstermedi. Kötü metabolik kontrollü olguların ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranları yüksek saptandı; ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı ise düşük saptandı (sırasıyla %5,1 - %2,6; $p=0,026$; %4,6 vs 2,5; $p=0,026$; %90,7 \pm 2,9 vs 94,7 \pm 1,8; $p=0,009$) (Tablo 13).

Fenilalanin metabolizma bozukluğu olgularında, metabolik kontrol durumuna göre oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Karbonhidrat metabolizma bozukluğu olgularının tamamının iyi metabolik kontrollü olması nedeniyle istatistiksel kıyaslama yapılamadı (Tablo 13).

Organik asidemi olgularında, metabolik kontrol durumuna göre oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Üre döngüsü bozukluğu olgularında metabolik kontrol durumuna göre oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Tanı gruplarında metabolik kontrol durumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı

| Tanı | Metabolik kontrol | n | Nativ tiyol | Total Tiyol | Disülfid | Disülfid/ Nativ tiyol oranı, % | Disülfid/ Total tiyol oranı, % | Nativ/ Total tiyol oranı, % |
|------------------------|-------------------|----|-------------|-------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Aminoasit met. boz. | İyi | 7 | 494,7±85 | 522,9±92,8 | 11,9(8-24,8) | 2,6(1,9-5) | 2,5(1,8-4,5) | 94,7±1,8 |
| | Kötü | 7 | 465±167,7 | 514,1±190,9 | 21,9(9,9-51,2) | 5,1(2,5-8) | 4,6(2,4-6,9) | 90,7±2,9 |
| | p | | 0,683 | 0,915 | 0,097 | 0,026* | 0,026* | 0,009* |
| Fenilalanin met. boz. | İyi | 12 | 493,2±92,1 | 530,2±95,1 | 19,5(5,9-31,6) | 4(0,9-6) | 3,7(0,9-5,3) | 93±2,7 |
| | Kötü | 7 | 496,3±182,9 | 535,6±183,3 | 18(9,8-38) | 4,7(1,5-7,5) | 4,3(1,5-6,6) | 92,3±3,6 |
| | p | | 0,961 | 0,933 | 0,967 | 0,773 | 0,592 | 0,667 |
| Karbonhidrat met. boz. | İyi | 6 | 455,4±50,4 | 478,1±47,2 | 10,3(6,3-17,8) | 2,4(1,3-4,4) | 2,3(1,3-4) | 95,2±2,2 |
| | Kötü | 0 | - | - | - | - | - | - |
| | p | | - | - | - | - | - | - |
| Organik asidemi | İyi | 8 | 423,2±70,2 | 467,6±77,7 | 24,5(10,8-28,5) | 5,7(2,7-6,8) | 5,1(2,6-6) | 90,5±2,5 |
| | Kötü | 9 | 409,2±94,6 | 461,5±107,9 | 28,3(11,3-37,9) | 6,9(4,4-9,5) | 6(4-8) | 88,8±2,8 |
| | p | | 0,737 | 0,897 | 0,277 | 0,236 | 0,236 | 0,209 |
| Üre döngüsü boz. | İyi | 8 | 457,5±49,4 | 493,3±55,8 | 20,2(2,9-31,8) | 4,6(0,7-7,3) | 4,2(0,7-6,4) | 92,8±3,8 |
| | Kötü | 3 | 453,1±58,9 | 508,9±71,9 | 31,3(19,8-32,7) | 6,4(5-6,9) | 5,6(4,5-6,1) | 89,1±1,6 |
| | p | | 0,902 | 0,710 | 0,194 | 0,133 | 0,133 | 0,145 |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.

4. Tedavi Uyumuna Göre Dağılımlar

Tedavi uyumsuzluğu olan olgularda, nörolojik gelişimi geri olanların oranı tedaviye uyumlu olgulara kıyasla yüksek saptandı (%80 - %31; $p < 0,001$); diğer demografik özellikler anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi uyumuna göre demografik özellikler

| Demografik özellikler | Tedavi Uyumuna | | P |
|--------------------------------|----------------|-----------------|---------|
| | Uyumlu n=42 | Uyumsuz n=25 | |
| Cinsiyet, n(%) | | | |
| Kız | 27(64,3) | 10(40,0) | 0,076 |
| Erkek | 15(35,7) | 15(60,0) | |
| Tanı yaşı, ay | 0,8(0,1-119) | 0,7(0,1-120) | 0,701 |
| Tetkik yaşı, ay | 27(1-132) | 15(1-180) | 0,645 |
| VA, p | 35,9(0,3-79,2) | 15,8(0,1-90,6) | 0,35 |
| VA, SDS | -0,4(-2,8-0,8) | -1(-3,6-1,3) | 0,315 |
| Boy, p | 38,4(0,1-98,6) | 13(0,1-99) | 0,182 |
| Boy, SDS | -0,3(-3,7-2,2) | -1,1(-4,3-2,7) | 0,193 |
| Akrabalık, n(%) | 28(66,7) | 20(80,0) | 0,277 |
| Aile öyküsü, n(%) | 12(28,6) | 10(40,0) | 0,422 |
| Nörolojik gelişim, n(%) | | | |
| Uyumlu | 29(69,0) | 5(20,0) | <0,001* |
| Geri | 13(31,0) | 20(80,0) | |

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Tedavi uyumsuzluğu olan olgularda, uyumlu olanlara kıyasla ortalama nativ tiyol, ortalama total tiyol düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi; fakat ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı anlamlı olarak düşük saptandı (%90,9±3,5 - %92,7±3,1; $p=0,035$) (Tablo 15).

Tedavi uyumsuzluğu olan olgularda ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranı uyumlu olanlara kıyasla anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi uyumuna göre tiyol/disülfid parametrelerin dağılımı

| Tiyol/disülfid parametreleri | Tedavi Uyumu | | p |
|-------------------------------|----------------|-----------------|--------|
| | Uyumlu n=42 | Uyumsuz n=25 | |
| Nativ tiyol | 474,1±107,7 | 440,8±96 | 0,207 |
| Total tiyol | 510,7±109 | 486,4±112,5 | 0,387 |
| Disülfid | 19,1(2,9-33,3) | 20,8(8-51,2) | 0,169 |
| Disülfid/Nativ tiyol oranı, % | 4,4(0,7-7,3) | 5(1,9-9,5) | 0,076 |
| Disülfid/Total tiyol oranı, % | 4(0,7-6,4) | 4,5(1,8-8) | 0,062 |
| Nativ/Total tiyol oranı, % | 92,7±3,1 | 90,9±3,5 | 0,035* |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.

Aminoasit metabolizma bozukluğu olguları tedavi uyumuna göre sınıflandırıldığında oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Fenilalanin metabolizma bozukluğu olguları tedavi uyumuna göre sınıflandırıldığında oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Karbonhidrat metabolizma bozukluğu olguları arasında tedavi uyumsuzluğu olan 1 olgu olması nedeniyle istatistiksel kıyaslama yapılamadı (Tablo 16).

Organik asidemi olanlar tedavi uyumuna göre sınıflandırıldığında oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Üre döngüsü bozukluğu olanlarda tedavi uyumsuzluğu olan 2 olgu olması nedeniyle istatistiksel kıyaslama yapılamadı (Tablo 16).

Tablo 16. Tanı gruplarında tedavi uyumuna göre tiyol/disülfid parametrelerinin dağılımı

| Tanı | Tedavi uyumu | n | Nativ tiyol | Total Tiyol | Disülfid | Disülfid/ Nativ tiyol oranı, % | Disülfid/ Total tiyol oranı, % | Nativ/ Total tiyol oranı, % |
|------------------------|--------------|----|-------------|-------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Aminoasit met. boz. | Uyumlu | 8 | 463,7±131,7 | 494,7±136 | 14,5(9,9-22,8) | 2,8(2,5-5,4) | 2,6(2,4-4,9) | 93,4±2,2 |
| | Uyumsuz | 6 | 501,5±133,3 | 550,2±161,6 | 22,4(8-51,2) | 4,5(1,9-8) | 4,1(1,8-6,9) | 91,7±4,1 |
| | p | | 0,607 | 0,499 | 0,491 | 0,755 | 0,755 | 0,332 |
| Fenilalanin met. boz. | Uyumlu | 12 | 531,8±143,3 | 569,1±142 | 19,5(5,9-31,6) | 4(0,9-6) | 3,7(0,9-5,3) | 93,1±2,9 |
| | Uyumsuz | 7 | 430,2±61,4 | 469±76,6 | 18(9,8-38) | 4,7(2,4-7,5) | 4,3(2,3-6,6) | 92±3,2 |
| | p | | 0,095 | 0,105 | 0,902 | 0,650 | 0,482 | 0,436 |
| Karbonhidrat met. boz. | Uyumlu | 5 | 461,6±53,7 | 484,2±50 | 8,9(6,3-17,8) | 2,1(1,3-4,4) | 2(1,3-4) | 95,2±2,4 |
| | Uyumsuz | 1 | 424,6 | 447,8 | 11,6 | 2,7 | 2,6 | 94,8 |
| | p | | - | - | - | - | - | - |
| Organik asidemi | Uyumlu | 8 | 432,2±71,3 | 482,2±78,6 | 25,5(12,9-33,3) | 6(3,5-7,1) | 5,4(3,3-6,2) | 89,6±2 |
| | Uyumsuz | 9 | 401,2±91,7 | 448,6±104,6 | 24,1(10,8-37,9) | 5(2,7-9,5) | 4,6(2,6-8) | 89,6±3,4 |
| | p | | 0,454 | 0,469 | 0,888 | 0,963 | 0,963 | 0,997 |
| Üre döngüsü boz. | Uyumlu | 9 | 450,6±50,6 | 486,9±55,6 | 19,8(2,9-31,8) | 4,6(0,7-7,3) | 4,2(0,7-6,4) | 92,6±3,6 |
| | Uyumsuz | 2 | 481,7±45 | 545,7±47 | 32(31,3-32,7) | 6,7(6,4-6,9) | 5,9(5,6-6,1) | 88,3±0,6 |
| | p | | - | - | - | - | - | - |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min—max) olarak gösterildi.

5. Hasta grubunda tiyol/disülfid parametreleri ile ilişkili demografik ve klinik parametreler

Tiyol disülfid parametreleri ile demografik özellikler arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunda tiyol/disülfid parametreleri ile ilişkili demografik bulgular

| Değişkenler | Korelasyon | Nativ tiyol | Total Tiyol | Disülfid | Disülfid/ Nativ tiyol oranı, % | Disülfid/ Total tiyol oranı, % | Nativ/ Total tiyol oranı, % |
|-------------|------------|-------------|-------------|----------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Tetkik yaşı | r | 0,130 | 0,105 | -0,053 | -0,152 | -0,138 | 0,138 |
| | p | 0,185 | 0,285 | 0,589 | 0,120 | 0,159 | 0,159 |
| VA, p | r | 0,139 | 0,123 | 0,109 | -0,013 | 0,013 | -0,013 |
| | p | 0,306 | 0,365 | 0,424 | 0,925 | 0,926 | 0,926 |
| VA, SDS | r | 0,140 | 0,126 | 0,110 | -0,011 | 0,014 | -0,014 |
| | p | 0,302 | 0,353 | 0,420 | 0,933 | 0,919 | 0,919 |
| Boy, p | r | 0,186 | 0,176 | -0,029 | -0,143 | -0,108 | 0,108 |
| | p | 0,196 | 0,222 | 0,839 | 0,321 | 0,454 | 0,454 |
| Boy, SDS | r | 0,188 | 0,179 | -0,023 | -0,136 | -0,101 | 0,101 |
| | p | 0,192 | 0,212 | 0,875 | 0,346 | 0,483 | 0,483 |

r = korelasyon katsayısı

PDF Eraser Free

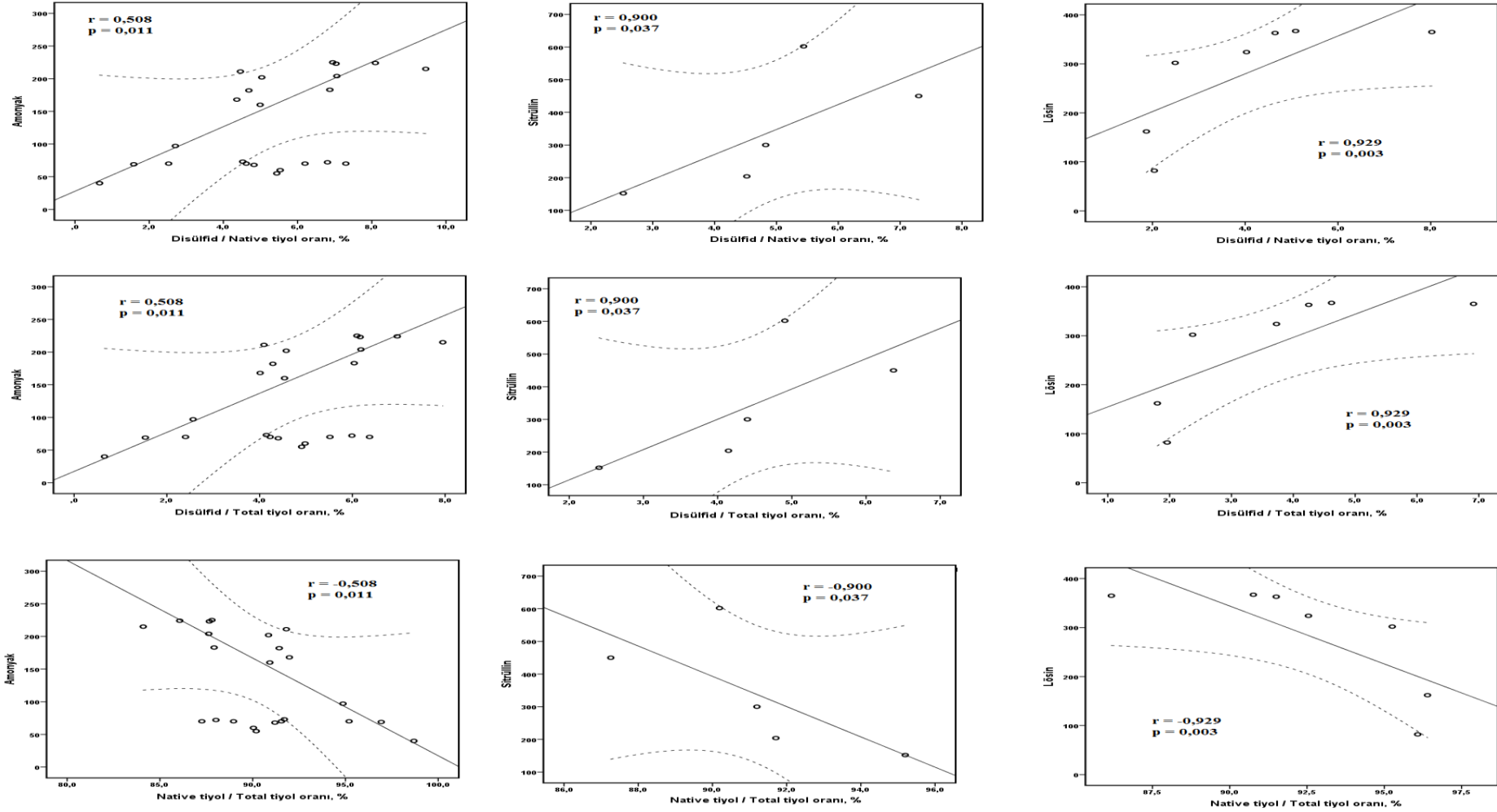
Nativ tiyol düzeyi ve total tiyol düzeyi ile sitrulin düzeyi (sırasıyla; $r = -0,718$; $p = 0,020$; $r = -0,718$; $p = 0,020$) arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 18).

Disülfid düzeyi ile amonyak düzeyi ($r = 0,536$; $p = 0,007$) ve lösün düzeyi ($r = 0,607$; $p = 0,048$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 18).

Disülfid/nativ tiyol oranı ile amonyak düzeyi ($r = 0,508$; $p = 0,011$), sitrulin düzeyi ($r = 0,900$; $p = 0,037$) ve lösün düzeyi ($r = 0,929$; $p = 0,003$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil 10) (Tablo 18).

Disülfid/total tiyol oranı ile amonyak düzeyi ($r = 0,508$; $p = 0,011$), sitrulin düzeyi ($r = 0,900$; $p = 0,037$) ve lösün düzeyi ($r = 0,929$; $p = 0,003$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Şekil 10) (Tablo 18).

Nativ tiyol/total tiyol oranı ile amonyak düzeyi ($r = -0,508$; $p = 0,011$), sitrulin düzeyi ($r = -0,900$; $p = 0,037$) ve lösün düzeyi ($r = -0,929$; $p = 0,003$) arasında negatif korelasyon saptandı (Şekil 10) (Tablo 18).



Şekil 10. Amonyak, sitrülin ve lösin düzeyleri ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki korelasyonun saçılım grafiği ile gösterimi

Tablo 18. Metabolik belirteçler ile tiyol/disülfid parametreleri arasındaki ilişki

| Değişkenler | Korelasyon | Nativ tiyol | Total Tiyol | Disülfid | Disülfid/ Nativ tiyol oranı, % | Disülfid/ Total tiyol oranı, % | Nativ/ Total tiyol oranı, % |
|-------------|------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Amonyak | r | 0,075 | 0,162 | 0,536 | 0,508 | 0,508 | -0,508 |
| | p | 0,728 | 0,449 | 0,007* | 0,011* | 0,011* | 0,011* |
| Laktat | r | -0,404 | -0,404 | -0,310 | -0,235 | -0,235 | 0,235 |
| | p | 0,171 | 0,171 | 0,303 | 0,439 | 0,439 | 0,439 |
| Sitrülin | r | -0,718 | -0,718 | 0,400 | 0,900 | 0,900 | -0,900 |
| | p | 0,020* | 0,020* | 0,505 | 0,037* | 0,037* | 0,037* |
| Fenilalanin | r | -0,149 | -0,151 | 0,088 | 0,232 | 0,270 | -0,270 |
| | p | 0,542 | 0,538 | 0,721 | 0,340 | 0,263 | 0,263 |
| Lösin | r | 0,001 | 0,036 | 0,607 | 0,929 | 0,929 | -0,929 |
| | p | 0,999 | 0,939 | 0,048* | 0,003* | 0,003* | 0,003* |

r = korelasyon katsayısı

PDF Eraser Free

Tanı alt gruplarında olgu sayısı 3'ten az olanların dâhil edilmediği tiyol/disülfid parametrelerin değerlendirmeleri Tablo 19-20'de gösterildi.

Aminoasit metabolizma bozukluğu olan nonketotik hiperglisinemi, MSUD ve tirozinemi tanılı olgularda ortalama nativ tiyol, ortalama total tiyol ve ortalama nativ tiyol/ total tiyol oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 19).

Klasik fenilketonüri ve HFA tanılı olgularda ortalama nativ tiyol, ortalama total tiyol ve ortalama nativ tiyol/ total tiyol oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 19).

Organik asideminin alt grubu olan PA tanılı olgularda, GA 1 ve MMA tanılı olgulara kıyasla ortalama nativ tiyol ve ortalama total tiyol düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi, ortalama Nativ tiyol/ Total tiyol oranı ise düşük saptandı (Tablo 19).

Propiyonik asidemi tanılı olgularda nativ tiyol/total tiyol oranı diğer tanı gruplarına (nonketotik hiperglisinemi, MSUD, tirozinemi, HFA, klasik fenilketonüri, Galaktozemi, GA 1, MMA ve sitrölinemi tip 1) düşük saptandı; ancak ortalama nativ tiyol ve ortalama total tiyol düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 19).

Tablo 19. Tanı alt gruplarına göre nativ tiyol ve total tiyol düzeylerinin dağılımı

| Tanılar | n | Nativ tiyol | Grup içi, p | Gruplar arası, p | Total tiyol | Grup içi, p | Gruplar arası, p | Nativ tiyol/ Total tiyol oranı | Grup içi, p | Gruplar arası, p |
|---------------------------|----|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|------------------|--------------------------------|-------------|------------------|
| Aminoasit met. boz. | | | | | | | | | | |
| Nonketotik hiperglisinemi | 4 | 531,5±100,0 | | | 571,9±94,3 | | | 92,7±2,4 | | |
| MSUD | 7 | 416,8±105,0 | 0,185 | | 449,7±113,1 | 0,201 | | 92,7±3,6 | 0,998 | |
| Tirozinemi | 3 | 558,2±176,5 | | | 607,9±222,0 | | | 92,8±4,0 | | |
| Fenilalanin met. boz. | | | | | | | | | | |
| HFA | 6 | 488,7±108,6 | 0,889 | | 524,5±102,5 | 0,857 | | 92,8±3,3 | 0,923 | |
| Klasik fenilketonüri | 12 | 498,4±146,0 | | | 537,1±150,1 | | | 92,7±3,1 | | |
| Karbonhidrat met. boz. | | | | | | | | | | |
| Galaktozemi | 6 | 455,4±50,4 | - | 0,092 | 478,1±47,2 | - | 0,142 | 95,1±2,2 | - | <0,001* |
| Organik asidemi | | | | | | | | | | |
| GA 1 | 3 | 483,6±68,3 | | | 538,6±66,3 | | | 90,0±1,7 | | |
| MMA | 6 | 448,5±78,0 | 0,071 | | 499,1±90,7 | 0,101 | | 91,0±1,9 | 0,045* | |
| PA | 6 | 362,6±72,9 | | | 409,9±86,9 | | | 88,7±3,9 | | |
| Üre döngüsü bozuklukları | | | | | | | | | | |
| Sitrülinemi tip 1 | 6 | 462,4±57,4 | - | | 506,8±58,7 | - | | 91,2±2,6 | - | |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

PDF Eraser Free

Aminoasit metabolizma bozukluğu olan nonketotik hiperglisinemi, MSUD ve tirozinemi tanılı olgularda ortanca disülfid, ortanca disülfid/ nativ tiyol oranı, ortanca disülfid/ total tiyol oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 20).

Fenilalanin metabolizma bozukluğu olan HFA ve klasik fenilketonüri tanılı olgularda ortanca disülfid, ortanca disülfid/ nativ tiyol oranı, ortanca disülfid/ total tiyol oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 20).

Organik asidemi olan GA 1, MMA ve PA tanılı olgularda ortanca disülfid, ortanca disülfid/ nativ tiyol oranı, ortanca disülfid/ total tiyol oranı anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 20).

Propiyonik asidemi, GA 1, MMA ve sitrölinemi tip 1 tanılı olgularda ortanca disülfid/nativ tiyol oranları ve ortanca disülfid/ total tiyol oranları; nonketotik hiperglisinemi, MSUD, tirozinemi, HFA, klasik fenilketonüri ve galaktozemi tanılı olgulara anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Tanı alt gruplarına göre disülfid ve tiyol oranlarına ait dağılımlar

| Tanılar | n | Disülfid | Grup içi, p | Gruplar arası, p | Disülfid/ Nativ tiyol oranı | Grup içi, p | Gruplar arası, p | Disülfid/ Total tiyol oranı | Grup içi, p | Gruplar arası, p |
|---------------------------|----|------------------------|-------------|------------------|-----------------------------|-------------|------------------|-----------------------------|-------------|------------------|
| Aminoasit met. boz. | | | | | | | | | | |
| Nonketotik hiperglisinemi | 4 | 19,5(17,0-24,8) | | | 3,9(2,8-5,4) | | | 3,6(2,6-4,9) | | |
| MSUD | 7 | 12,1(8,0-34,2) | 0,559 | | 4,0(1,9-8,0) | 0,768 | | 3,7(1,8-6,9) | 0,768 | |
| Tirozinemi | 3 | 11,9(11,6-51,2) | | | 2,6(2,5-6,7) | | | 2,5(2,4-5,9) | | |
| Fenilalanin met. boz. | | | | | | | | | | |
| HFA | 6 | 21(5,9-24,4) | 0,999 | | 4,2(0,9-6,0) | 0,999 | | 3,9(0,9-5,3) | 0,964 | |
| Klasik fenilketonüri | 12 | 18,6(6,2-38) | | | 4,1(1,5-7,5) | | | 3,8(1,4-6,6) | | |
| Karbonhidrat met. boz. | | | | | | | | | | |
| Galaktozemi | 6 | 10,3(6,3-17,8) | - | 0,013 | 2,4(1,3-4,4) | - | 0,003* | 2,3(1,3-4,0) | - | <0,005* |
| Organik asidemi | | | | | | | | | | |
| GA 1 | 3 | 28,1(26-28,5) | | | 5,5(4,7-6,8) | | | 5,3(4,3-6,0) | | |
| MMA | 6 | 24,5(16-36,2) | 0,839 | | 5,3(4,4-7,1) | 0,711 | | 4,8(4,0-6,2) | 0,711 | |
| PA | 6 | 25,5(10,8-37,9) | | | 6,8(2,7-9,5) | | | 6,0(2,6-8,0) | | |
| Üre döngüsü bozuklukları | | | | | | | | | | |
| Sitrülinemi tip 1 | 6 | 23(12,4-31,8) | - | | 4,7(2,5-7,3) | - | | 4,3(2,4-6,4) | - | |

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda pediatrik yaş grubunda entoksikasyon tipi metabolik hastalık tanısıyla izlenen olgularda ve sağlıklı kontrollerde tiyol/disülfid dengesi değerlendirilerek oksidatif stres durumu araştırılmıştır.

Oksidatif stresin doğumsal metabolik hastalıklardaki rolü farklı parametrelerle yapılan çalışmalarla birçok kez değerlendirilmiştir. Literatürde, metabolik hastalıklarda tiyol/disülfid dengesini araştırarak oksidatif stresin değerlendirildiği, biri MSUD tanılı olgularda diğeri L-2-hidroksiglutarik asidüri tanılı olgularda olmak üzere iki çalışma mevcuttur. Cansever ve ark.nın L-2-hidroksiglutarik asidüri tanılı olgularda yaptıkları çalışmada, antioksidan tedavinin tiyol/disülfid parametreleri üzerindeki etkisini araştırılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen olguların 14'ü antioksidan tedavi almakta olup kontrol grubuna kıyasla tiyol/disülfid parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Uygulanan antioksidan tedavinin oksidatif hasarı önlediği düşünülmüştür(7). Çalışmamız; fenilketonüri, organik asidemiler, galaktozemi, üre döngüsü bozuklukları ve diğer aminoasit metabolizma bozukluğu olgularında tiyol/disülfid dengesinin değerlendirildiği ilk çalışma olacaktır. Araştırmamızda tiyol/disülfid parametrelerinin kontrol grubuna kıyasla değişimi incelendi; bununla birlikte olguların demografik özellikleri, metabolik kontrol durumu, tedavi uyumu ve izlem parametrelerinin (amonyak, laktat, sitrülün, fenilalanin, lösin) tiyol/disülfid parametreleri ile ilişkisi değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grupları cinsiyet ve yaş olarak benzer popülasyonlar olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Metabolik hastalıkların çoğunluğu otozomal resesif kalıtıldığı için akraba evliliği ve önemli bir risk faktörüdür(87). Çalışmamızda olguların %71,6'sının ebeveynleri arasında akrabalık mevcut iken, ailede doğumsal metabolik hastalık öyküsü %32,8'inde vardı. Olguların başvuru yakınmaları veya metabolizmaya yönlendirilme nedenleri; yenidoğan taraması pozitifliği, sepsis benzeri klinik tablo, emmede azalma, kusma, akut karaciğer hasarı, ailede metabolik hastalık öyküsü, nöbet, anormal vücut kokusu, makrosefali, hipotoni ve sarılık olup doğumsal metabolizma hastalıklarında sık görülen başvuru şekilleriydi(88).

Olguların %38,8'i (n:26) kötü metabolik kontrollüydü, tedavi uyumsuzluğu olanların oranı ise %37,3'tü(n:25). Kötü metabolik kontrollü olarak kabul edilen grupta tedaviye uyumsuzluk oldukça yüksek olup aralarındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p<0,001$). Tedaviye uyumsuzluğu olan olgular çoğunlukla yabancı uyruklu, sosyoekonomik şartları kötü ve takiplere düzenli gelmeyen olgulardan oluşuyordu.

Olguların %49,3'ünde (n:33) nörolojik gelişim geri olarak belirlendi. Fenilketonürlü tedavisiz olguların %95'ten fazlasında IQ puanlarında düşüş olduğu bilinmektedir. Weglage ve ark.nın yaptığı çalışmada; yenidoğan döneminde tanı alan ve tedavi edilen fenilketonürlü hastalarda bile hafif nörolojik bozulma olduğu gösterilmiştir(89). Erken tanı alan galaktozemi olgularında diyet tedavisi altında bile nörolojik bulguların gelişebileceği bildirilmiştir (90, 91). Organik asidemilerde akut metabolik krizlerle nörolojik durumda kötüleşme olabileceği gibi özellikle geç başlangıç formlarda yavaş ilerleyici nörolojik bulgular olabileceği bilinmektedir(92). Tüm gruplarda kötü tedavi uyumuna eşlik eden nörolojik kötüleşme kaçınılmazdır. Çalışmamızda da tedavi uyumsuzluğu olan olgularda nörolojik gelişimde gecikme, tedavi uyumlu olgulara kıyasla daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p<0,001$).

Olguların güncel yaşı, vücut ağırlığı ve boy persentil değerleriyle tiyol/disülfid parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Olguların ortanca disülfid düzeyi (9,6 vs 7,8; $p=0,004$), ortanca disülfid/nativ tiyol oranı (%4,6 vs %3,1; $p=0,001$) ve ortanca disülfid/total tiyol oranı (%4,2 vs %2,9; $p=0,002$) kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı. Nativ tiyol/total tiyol oranı ise anlamlı olarak düşük saptandı (%92,0 \pm 3,3 vs 94,1 \pm 2,7; $p=0,001$). Bu bulgular entoksikasyon tipi metabolik hastalık tanılı olgularda oksidatif stres varlığını göstermektedir.

Kötü metabolik kontrollü olguların, ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranı iyi metabolik kontrollü olgulara kıyasla yüksek saptandı. Ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı ise anlamlı olarak düşük saptandı. Tedavi uyumsuzluğu olan olgularda ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı uyumlu olanlara kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı (%90,9 \pm 3,5 vs %92,7 \pm 3,1; $p=0,035$). Ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranı anlamlı farklılık göstermedi. Metabolik kontrol durumunun ve tedavi uyumunun tiyol/disülfid parametreleriyle ilişki olduğu görüldü.

Aminoasit metabolizması bozukluğu olan olgular incelendiğinde, kötü metabolik kontrollü olguların iyi metabolik kontrollü olgulara kıyasla ortanca disülfid/nativ tiyol oranı (%5,1

PDF Eraser Free

vs %2,6; $p=0,026$), ortanca disülfid/total tiyol oranı (%4,6 vs 2,5; $p=0,026$) yüksek saptandı. Ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı ise (%90,7±2,9 vs 94,7±1,8; $p=0,009$) düşük saptandı. Galaktozemi tanılı olguların tamamının iyi metabolik kontrollü olması nedeniyle istatistik kıyaslama yapılamadı; bununla birlikte galaktozemi tanılı olgular ile kontrol grubunun tiyol/disülfid parametreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Organik asidemi, fenilketonüri ve üre döngüsü bozukluğu olan olgular metabolik kontrol durumuna göre sınıflandırıldığında; ortanca disülfid/nativ tiyol oranı, ortanca ve disülfid/total tiyol oranı kötü metabolik kontrollü grupta yüksek, ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı düşüktü; ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu. Bu durumun örneklemin küçük olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Zubarioğlu ve ark.nın iyi tedavi uyumu ve metabolik kontrolü olan MSUD tanılı olgularda yaptığı bir çalışmada tiyol/disülfid parametrelerinde kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamış, iyi metabolik kontrolün ve düzenli takibin oksidatif stresi önlediği öne sürülmüştür(6). Mc Guire ve ark.nın doğumsal metabolik hastalıklarda oksidatif stresi araştırdıkları bir çalışmada olguların klinik durumuyla oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon saptanmıştır(93). Söz konusu çalışmada organik asidemi, üre döngüsü bozuklukları ve MSUD tanılı olgular yer alıp çalışmamızdaki popülasyonla benzerlik taşımaktadır.

Widmer ve ark. tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada hiperamonyeminin oksidatif stres yaratarak astrositleri etkilediği ve artmış proteozom aktivitesine neden olduğu anlaşılmıştır. Aynı çalışmada amonyak artışının yarattığı oksidatif stresin antioksidan tedaviyle azaldığı gözlenmiştir(94). Benzer şekilde amonyak toksisitesine bağlı oksidatif stresin astrosit üzerindeki etkileri farklı çalışmalarda araştırılmış, benzer sonuçlara ulaşılmıştır(95, 96). Kosenko ve ark. hiperamonyeminin süperoksit üretimini arttırdığını; glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini azalttığını göstermiştir(97). Hiperamonyemi, nitrik oksit metabolizmasını bozarak ve oksidatif stresi arttırarak gelişen merkezi sinir sisteminde kortikal atrofi, ventriküler genişleme, demiyelinizasyona neden olup bilişsel bozukluklara ve nöbetlere yol açabilir(98). Çalışmamızda amonyak artışının tiyol/disülfid parametreleri ve oksidatif stres üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Amonyak düzeyinin, disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol oranı ve disülfid/total tiyol oranı ile korele olduğu saptandı (sırasıyla $r= 0,536$; $p=0,007$, $r= 0,508$; $p=0,011$, $p= 0,508$; $p=0,011$). Nativ tiyol/total tiyol oranı ile amonyak düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0,508$;

PDF Eraser Free

$p=0,011$). Amonyak artışına bağlı oksidatif hasar ilk kez tiyol/disülfid parametreleriyle değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız; amonyak artışının oksidatif strese neden olduğunu gösteren literatür ile uyumludur.

Prestes ve ark. fareler üzerinde deneysel olarak yaptıkları çalışmada; total antioksidan seviye (TAS), toplam radikal yakalama antioksidan kapasitesi (TRAP) ve antioksidan enzim aktiviteleriyle sitrülün düzeyi arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Sitrülünün antioksidan enzimleri etkilememekle birlikte TRAP'ı ve TAS'ı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada amonyak düzeyinin etkisi de araştırılmış ve benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Sitrülenimide oksidatif stresin nörolojik bulgularla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür(99). Çalışmamızda disülfid/nativ tiyol oranı ve disülfid/total tiyol oranı ile sitrulin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r= 0,900$; $p=0,037$, $r= 0,900$; $p=0,037$). Nativ tiyol/ total tiyol oranı ile sitrulin düzeyi ($r= -0,900$; $p=0,037$) arasında negatif korelasyon saptandı. Çalışmaya dâhil edilen sitrülenimi tip 1 tanılı olguların amonyak düzeyleri normal aralıktaydı. Bu sonuçlar sitrülün artışını oksidatif strese yol açan bağımsız bir risk faktörü olarak öne çıkarmaktadır.

Barschak ve ark. MSUD tanılı olgularda yaptıkları bir çalışmada, plazmada lipid peroksidasyonunun artmış olduğunu ve antioksidan savunmanın azaldığını göstermiştir(100). Bu durum hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığını düşündürmektedir. Söz konusu çalışmaya dâhil edilen olguların ortalama lösin düzeyi $2346.1 \pm 810 \mu\text{mol/l}$ olup hedef sınırlardan oldukça yüksektir. Yine Barschak ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada dallı zincirli aminoasit (lösin, izölösün ve valin) düzeyleriyle oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır(101); ancak Scaini ve ark. tarafından dallı zincirli aminoasitlerin birikiminin serbest oksijen radikallerini arttırarak DNA hasarına neden olduğu ve antioksidan tedaviyle bu etkinin sınırlandırılabilceği gösterilmiştir(102). Mc Guire ve ark.nın doğumsal metabolik hastalıklarda yaptıkları geniş kapsamlı ve yaklaşık altı ay süren bir çalışmada, lösin düzeyleriyle oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon saptanmıştır(93). Zubarioğlu ve ark.nın MSUD'de oksidatif stresi tiyol/disülfid parametreleriyle değerlendirdikleri iyi metabolik kontrollü 20 olguyla yaptıkları çalışmada kontrol grubuna kıyasla tiyol/disülfid dengesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İyi tedavi uyumu ve metabolik kontrolle oksidatif stresin önlenilebileceği ve ek antioksidan desteğe ihtiyaç olmayacağı düşünülmüştür(6).

PDF Eraser Free

Çalışmamıza 7 MSUD tanılı olgu dâhil edildi. MSUD'li olgular ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid parametreleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı; ancak disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ile lösin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r= 0,929$, $p=0,003$; $r= 0,929$, $p=0,003$). Nativ tiyol/total tiyol oranı ile lösin düzeyi ($r= -0,929$; $p=0,003$) arasında negatif korelasyon saptandı. Barshak ve ark. nın yaptığı çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda lösin düzeyinin oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon saptandı.

Akçağaç şurubu idrar hastalığında izlem lösin düzeyiyle yapılmaktadır. Çalışmamızın sonuçları, Zubarioğlu ve ark.nın oksidatif stresin önlenmesinde metabolik kontrolün önemini vurguladıkları çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur. Bu konuda yapılan çalışmalarda hasta popülasyonu sınırlı olup daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolit pirüvat, aerobik şartlarda asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülürken anaerobik şartlarda laktik aside dönüştürülür. Laktat karaciğerde metabolize edilir, böbreklerden ve iskelet kasından atılır. Doku hipoksisi, karaciğer hasarı ve pirüvatın metabolize edilmesindeki defektler laktat yüksekliğine yol açar. Organik asidemiler, yağ oksidasyon defektleri, solunum zinciri bozuklukları, MSUD ve üre döngüsü bozukluklarında laktat yüksekliği beklenir.

Literatürde oksidatif stres oluşumunda laktatın rolü sıklıkla yoğun egzersiz, karaciğer hasarı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanserli dokularda araştırılmıştır. Bloomer ve ark.nın akut egzersiz sonrası oksidatif stres parametreleriyle laktat düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, oksidatif stresi yansıtan protein karbonil bileşikleri ve malondialdehit düzeyleri artmıştır; ancak laktat düzeyiyle anlamlı korelasyon saptanmamıştır(103). Harms ve ark. Huntington hastalığı tanılı olgularda, kortikal laktat seviyelerinin oksidatif hasar yarattığını göstermiştir(104).

Çalışmamıza dâhil edilen olguların ortalama laktat düzeyi $2.43 \text{ mmol/l} \pm 1.46$ arasında bulundu. Çalışmamızda laktat düzeyleriyle tiyol/disülfid parametreleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı saptanmıştır. Laktat tiyol/disülfid ilişkisinin daha geniş hasta popülasyonu ve laktat düzeyi yüksek olgularla kıyaslanarak araştırılması uygun olabilir.

Literatürde galaktozemide oksidatif stres varlığı, Castro ve ark. tarafından deneysel olarak galaktoz uygulaması sonrası tiyobarbitürik asit reaktif maddelerin akut artışıyla göz-

PDF Eraser Free

lemellenmiştir(105). GALT enziminden yoksun sinek larvalarında deneysel olarak yapılan bir çalışmada ise galaktoza maruziyetle oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada oksidan maddelere maruziyetle ortalama yaşam ömründe azalma saptanmıştır(106).

Çalışmamıza galaktozemi tanılı altı olgu dâhil edildi. Tamamının diyet uyumu iyi, idrar redüktan madde ve şeker kromatografisi sonuçları negatifti. Tiyol/disülfid parametrelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık yoktu. Bulgular iyi diyet uyumuyla galaktozemide oksidatif stresin önlenebileceğini işaret etmektedir.

Mc Guire ve ark. doğumsal metabolik hastalıklarda oksidatif stresi idrar di-tirozin ve izoprostan düzeyleriyle değerlendirmiştir. MMA ve PA tanılı 33 olgu glisin düzeylerine göre iyi ve kötü metabolik kontrollü olarak sınıflandırılıp izoprostan düzeylerinin kötü kontrollü grupta yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada OTC eksikliği olan 3 olgunun uzun dönem izleminde, oksidatif durumuyla amonyak ve glutamin düzeyleriyle uyumun zayıf olduğu gösterilmiştir(93). Üre döngüsü bozukluğu olan olguların oksidatif stres durumunun tartışıldığı bir derlemede ise, amonyakla birlikte diğer metabolitlerinde oksidan-antioksidan dengesini bozabileceği belirtilmiştir(107).

Çalışmamızda organik asidemi ve üre döngüsü bozukluğu olgularında disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranı kontrol grubuna kıyasla yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı organik asidemi grubunda diğer tanı gruplarına ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı. Her iki grupta da iyi ve kötü metabolik kontrollü ayırım sonrası yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı farklılık saptanmadı; bununla birlikte her iki hasta grubunda da metabolik kontrolü yansıtan amonyak düzeyiyle tiyol/disülfid parametreleri arasında korelasyon saptandı. Ayrıca sitrülünemi tip 1 tanılı olguların sitrülün düzeyiyle tiyol/disülfid parametreleri arasında korelasyon saptandı. Bulgular her iki grupta da oksidatif stresin varlığını ve metabolik kontrolün önemini göstermektedir.

Literatürde fenilketonürilerde oksidan-antioksidan dengenin değerlendirildiği çalışmalarda sıklıkla iki mekanizma üzerinde durulmuştur: Birincisi, fenilalanin kısıtlı diyetle ikincil selenyum, çinko, ubikinon-10 ve L-karnitin vb. antioksidan eksiklikleri; ikincisi ise fenilalanin ve metabolitlerinin artışına bağlı serbest radikal üretimidir(108-110).

Çalışmamızda fenilalanin metabolizma bozukluğu olan olgularda disülfid düzeyi, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranı kontrol grubuna kıyasla yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı; ayrıca fenilalanin düzeyiyle tiyol/disülfid parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktu. Çalışmaya dâhil edilen olgular, fenilalanin düzeyi için 360 µmol/l üst sınır kabul edilerek iyi ve kötü metabolik kontrollü olarak sınıflandırıldığında; 19 hastanın 12'si iyi metabolik kontrollü (fenilalanin düzeyi:120-360 µmol/l), 7'si kötü metabolik kontrollü (fenilalanin düzeyi >360 µmol/l) olarak değerlendirildi. Sierra ve ark.nın hafif hiperfenilalaninemili olgular ile klasik fenilketonürlü olgularını karşılaştırdıkları çalışmada, selenyum düzeyleri her iki grupta normal olup antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz aktivitesi sağlıklı kontrollere göre azalmış olarak bulunmuştur; ancak iki grup arasında fark olmayıp, enzim aktivitesinin düşük olmasıyla dengesiz aminoasit profili arasında ilişki kurulmuştur(111). Çalışmamızda diyet kısıtlaması olmayan HFA'lı olgular ile fenilalanin kısıtlı diyet ile beslenen klasik fenilketonürlü olgular arasında tiyol/disülfid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sonuçlarımız, Sierra ve ark.nın yaptıkları çalışmayla örtüşmektedir.

Çalışmamızda; organik asidemiler, galaktozemi, üre döngüsü bozuklukları, fenilalanin metabolizma bozuklukları ve diğer aminoasit metabolizma bozukluklarında daha önce araştırılmamış olan tiyol/disülfid dengesi incelendi. Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda tiyol-disülfid dengesinin bozulduğu, oksidan-antioksidan dengenin tedavi uyumu ve iyi metabolik kontrolle ilişkili olduğu saptandı. Çalışmamız tedavi planlamasında antioksidan tedavilerin rolü için yol gösterici olabilir. Metabolik hastalıklarda antioksidan tedavinin doğrudan değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Entoksikasyon tipi kalıtsal metabolik hastalık tanılı olgularda kontrol grubuna göre oksidatif stres artmış olarak bulunmuştur.
2. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,001$).
3. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla ortanca disülfid düzeyi ($p=0,004$), ortanca disülfid/nativ tiyol oranı ($p=0,001$) ve ortanca disülfid/total tiyol oranı ($p=0,002$) yüksek saptandı.
4. Organik asidemi, üre döngüsü bozuklukları, fenilalanin metabolizma bozuklukları ve aminoasit metabolizma bozuklukları olan olgularda ortanca disülfid düzeyi ($p=0,002$), ortanca disülfid/nativ tiyol ($p<0,001$) ve ortanca disülfid/total tiyol ($p<0,001$) oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı.
5. Organik asidemili olgularda ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$).
6. Kötü metabolik kontrollü olgularda nörolojik gelişimde gecikme sıklığı, iyi metabolik kontrollü gruba kıyasla yüksek saptandı ($p<0,001$).
7. Kötü metabolik kontrollü olgularda tedavi uyumsuzluğu, iyi metabolik kontrollü olgulara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,001$).
8. Kötü metabolik kontrollü olguların ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı iyi metabolik kontrollü olgulara kıyasla düşük saptandı ($p=0,001$).
9. Kötü metabolik kontrollü olguların ortanca disülfid düzeyi ($p=0,014$), ortanca disülfid/nativ tiyol ($p=0,002$) ve ortanca disülfid/total tiyol ($p=0,001$) oranı iyi metabolik kontrollü olgulara kıyasla yüksek saptandı.
10. İyi ve kötü metabolik kontrollü aminoasit metabolizması bozukluğu olan olgularda nativ tiyol düzeyi, ortalama total tiyol düzeyi, ortanca disülfid düzeyi arasında anlamlı farklılık yoktu. Ortanca disülfid/nativ tiyol oranı ($p=0,026$), ortanca disülfid/total tiyol

oranı ($p=0,026$) yüksek saptandı, ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı ($p=0,009$) düşük saptandı.

11. Üre döngüsü bozukluğu, organik asidemi ve fenilalanin metabolizması bozukluğu olgularında metabolik kontrol durumuna göre tiyol/disülfid parametreleri arasında farklılık saptanmadı.
12. Tedavi uyumsuzluğu olan olgularda nörolojik gelişimde gecikme sıklığı, tedavi uyumu iyi olan olgulara kıyasla yüksek saptandı ($p<0,001$).
13. Tedavi uyumsuzluğu olan olgularda ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı iyi tedavi uyumu olan olgulara kıyasla anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,035$). Ortanca disülfid düzeyi, ortanca disülfid/nativ tiyol ve ortanca disülfid/total tiyol oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
14. Tanı alt grupları tedavi uyumuna göre sınıflandırıldığında gruplar arasında tiyol/disülfid parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
15. Boy ve vücut ağırlığı persentilleriyle tiyol/disülfid parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.
16. Nativ tiyol düzeyi ve total tiyol düzeyi ile sitrulin düzeyi (sırasıyla; $r=-0,718$, $p=0,020$; $r=-0,718$, $p=0,020$) arasında negatif korelasyon saptandı.
17. Disülfid düzeyi ile amonyak düzeyi ($r=0,536$, $p=0,007$) ve lösin düzeyi ($r=0,607$, $p=0,048$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
18. Disülfid/ Nativ tiyol oranı ile amonyak düzeyi ($r=0,508$, $p=0,011$), sitrulin düzeyi ($r=0,900$; $p=0,037$) ve lösin düzeyi ($r=0,929$, $p=0,003$) arasında pozitif korelasyon saptandı.
19. Disülfid/ Total tiyol oranı ile amonyak düzeyi ($r=0,508$, $p=0,011$), sitrulin düzeyi ($r=0,900$, $p=0,037$) ve lösin düzeyi ($r=0,929$, $p=0,003$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

PDF Eraser Free

20. Nativ tiyol/ Total tiyol oranı ile amonyak düzeyi ($r = -0,508$, $p = 0,011$), sitrulin düzeyi ($r = -0,900$, $p = 0,037$) ve lösin düzeyi ($r = -0,929$, $p = 0,003$) arasında negatif korelasyon saptandı.
21. Hiperfenilalaninemi ve fenilketonüri olguları arasında tiyol/disülfid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
22. Aminoasit metabolizması bozukluğu olan MSUD, NKH, tirozinemi olguları arasında tiyol/disülfid parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
23. Organik asidemi olan PA tanılı olgularda, GA 1 ve MMA tanılı olgulara kıyasla ortalama nativ tiyol/total tiyol oranı düşük olup diğer parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Ercal N, Aykin-Burns N, Gurer-Orhan H, McDonald JD. Oxidative stress in a phenylketonuria animal model. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(9):906-11.
2. Mescka C, Moraes T, Rosa A, Mazzola P, Piccoli B, Jacques C, et al. In vivo neuroprotective effect of L-carnitine against oxidative stress in maple syrup urine disease. *Metabolic brain disease*. 2011;26(1):21-8.
3. Reynolds A, Laurie C, Mosley RL, Gendelman HE. Oxidative stress and the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *International review of neurobiology*. 2007;82:297-325.
4. Pastore A, Martinelli D, Piemonte F, Tozzi G, Boenzi S, Di Giovamberardino G, et al. Glutathione metabolism in cobalamin deficiency type C (cblC). *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2014;37(1):125-9.
5. Nordgren M, Fransen M. Peroxisomal metabolism and oxidative stress. *Biochimie*. 2014;98:56-62.
6. Zubarioglu T, Kiykim E, Cansever MS, Neselioglu S, Aktuglu-Zeybek C, Erel O. Evaluation of dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in maple syrup urine disease patients under treatment. *Metabolic brain disease*. 2017;32(1):179-84.
7. Cansever MS, Zubarioglu T, Oruc C, Kiykim E, Gezdirici A, Neselioglu S, et al. Oxidative stress among L-2-hydroxyglutaric aciduria disease patients: evaluation of dynamic thiol/disulphide homeostasis. *Metabolic brain disease*. 2019;34(1):283-8.
8. Ellaway C, Wilcken B, Christodoulou J. Clinical approach to inborn errors of metabolism presenting in the newborn period. *Journal of paediatrics and child health*. 2002;38(5):511-7.
9. Ezgu F. Inborn errors of metabolism. *Advances in clinical chemistry*. 73: Elsevier; 2016. p. 195-250.
10. Mitsubuchi H, Nobukuni Y, Hayashida Y, Ohta K, Indo Y, Akaboshi I, et al. Gene analysis of maple syrup urine disease (MSUD). *Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology*. 1993;41(5):484-91.
11. Manoli I, Shchelochkov O, Venditti P. Isoleucine leucine, valine and related organic acidemias. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2019. p. 708.
12. Blackburn PR, Gass JM, e Vairo FP, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *The application of clinical genetics*. 2017;10:57.
13. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;112(3):210-7.
14. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatric research*. 2006;59(1):17.
15. Wendel U, Saudubray J, Bodner A, Schadewaldt P. Liver transplantation in maple syrup urine disease. *European journal of pediatrics*. 1999;158(2):S060-S4.
16. Zhou M, Lu G, Gao C, Wang Y, Sun H. Tissue-specific and nutrient regulation of the branched-chain α -keto acid dehydrogenase phosphatase, protein phosphatase 2Cm (PP2Cm). *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(28):23397-406.
17. Manoli I, Venditti C. Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Translational science of rare diseases*. 2016;1(2):91-110.
18. Valman H, Patrick A, Seakins J, Platt J, Gompertz D. Family with intermittent maple syrup urine disease. *Archives of disease in childhood*. 1973;48(3):225-8.

19. Axler O, Holmquist P. Intermittent maple syrup urine disease: two case reports. *Pediatrics*. 2014;133(2):e458-e60.
20. Fisher CW, Chuang J, Griffin T, Lau K, Cox R, Chuang D. Molecular phenotypes in cultured maple syrup urine disease cells. Complete E1 alpha cDNA sequence and mRNA and subunit contents of the human branched chain alpha-keto acid dehydrogenase complex. *Journal of Biological Chemistry*. 1989;264(6):3448-53.
21. Flydal MI, Martinez A. Phenylalanine hydroxylase: function, structure, and regulation. *IUBMB life*. 2013;65(4):341-9.
22. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *The Lancet*. 2010;376(9750):1417-27.
23. Hagen MEK, Pederzolli CD, Sgaravatti AM, Bridi R, Wajner M, Wannmacher CM, et al. Experimental hyperphenylalaninemia provokes oxidative stress in rat brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2002;1586(3):344-52.
24. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;112(2):87-122.
25. Enns G, Koch R, Brumm V, Blakely E, Suter R, Jurecki E. Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: revisiting the evidence. *Molecular genetics and metabolism*. 2010;101(2-3):99-109.
26. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*. 2014;16(2):188.
27. Amber E, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of inherited metabolic disease*. 2011;34(1):165-71.
28. Thomas J, Levy H, Amato S, Vockley J, Zori R, Dimmock D, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular genetics and metabolism*. 2018;124(1):27-38.
29. Porta F, Ponzzone A, Spada M. Long-term safety and effectiveness of pramipexole in tetrahydrobiopterin deficiency. *European journal of paediatric neurology*. 2016;20(6):839-42.
30. Mascaro I, Ceravolo F, Ferraro S, Procopio D, Falvo F, Grisolia M, et al. Neurological Involvement in Tetrahydrobiopterin Deficiency. *Journal of Pediatric Biochemistry*. 2016;6(01):019-24.
31. Ventzke A, Hoffmann J, Crushell E, Monavari A, Mayne PD, Knerr I. Malignant Phenylketonuria (PKU) Due to Dihydropteridine Reductase (DHPR) Deficiency. 2015.
32. Zhang M-H, Setchell KD, Zhao J, Gong J-Y, Lu Y, Wang J-S. Δ 4-3-oxosteroid-5 β -reductase deficiency: Responses to oral bile acid therapy and long-term outcomes. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(7):859.
33. Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2001;4(3):212-21.
34. Liang H-CL, Shertzer HG, Nebert DW. "Oxidative stress" response in liver of an untreated newborn mouse having a 1.2-centimorgan deletion on chromosome 7. *Biochemical and biophysical research communications*. 1992;182(3):1160-5.
35. Bijarnia S, Puri RD, Ruel J, Gray GF, Jenkinson L, Verma IC. Tyrosinemia type I—diagnostic issues and prenatal diagnosis. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2006;73(2):163-5.
36. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Karamnejad H, Malekpour A. Clinical and para clinical findings in the children with tyrosinemia referring for liver transplantation. *International journal of preventive medicine*. 2013;4(12):1380.
37. Baumann U, Preece M, Green A, Kelly D, McKiernan P. Hyperinsulinism in tyrosinaemia type I. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005;28(2):131-5.

38. Lindberg T, Nilsson K, Jeppsson J. Hereditary tyrosinaemia and diabetes mellitus. *Acta Paediatrica*. 1979;68(5):619-20.
39. De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8(1):8.
40. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, Van Karnebeek CD, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genetics in Medicine*. 2017;19(12):1380.
41. Sato K, Yoshida S, Fujiwara K, Tada K, Tohyama M. Glycine cleavage system in astrocytes. *Brain research*. 1991;567(1):64-70.
42. Ohya Y, Ochi N, Mizutani N, Hayakawa C, Watanabe K. Nonketotic hyperglycinemia: treatment with NMDA antagonist and consideration of neuropathogenesis. *Pediatric neurology*. 1991;7(1):65-8.
43. Markand ON, Garg BP, Brandt IK. Nonketotic hyperglycinemia: electroencephalographic and evoked potential abnormalities. *Neurology*. 1982;32(2):151-.
44. Press G, Barshop B, Haas R, Nyhan W, Glass R, Hesselink J. Abnormalities of the brain in nonketotic hyperglycinemia: MR manifestations. *American journal of neuroradiology*. 1989;10(2):315-21.
45. Bekiesinska-Figatowska M, Rokicki D, Walecki J. MRI in nonketotic hyperglycinaemia: case report. *Neuroradiology*. 2001;43(9):792-3.
46. Heindel W, Kugel H, Roth B. Noninvasive detection of increased glycine content by proton MR spectroscopy in the brains of two infants with nonketotic hyperglycinemia. *American journal of neuroradiology*. 1993;14(3):629-35.
47. Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Molecular genetics and metabolism*. 2005;86(1-2):61-9.
48. Tada K, Kure S, Takayanagi M, Kume A, Narisawa K. Non-ketotic hyperglycinemia: a life-threatening disorder in the neonate. *Early human development*. 1992;29(1-3):75-81.
49. Summar ML, Mew NA. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia: Urea cycle defects and related disorders. *Pediatric Clinics*. 2018;65(2):231-46.
50. Blair NF, Cremer PD, Tchan MC. Urea cycle disorders: a life-threatening yet treatable cause of metabolic encephalopathy in adults. *Practical neurology*. 2015;15(1):45-8.
51. Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea cycle disorders overview. *GeneReviews*[®][Internet]: University of Washington, Seattle; 2017.
52. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis: outcome of urea-cycle enzymopathies. *New England Journal of Medicine*. 1984;310(23):1500-5.
53. Kim S, Paik WK, Cohen PP. Ammonia intoxication in rats: protection by N-carbamoyl-L-glutamate plus L-arginine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1972;69(12):3530-3.
54. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*. 2013;23(4):236.
55. Lee BH, Jin HY, Kim G-H, Choi J-H, Yoo H-W. Argininemia presenting with progressive spastic diplegia. *Pediatric neurology*. 2011;44(3):218-20.
56. Braga A, Vilarinho L, Ferreira E, Rocha H. Hyperargininemia presenting as persistent neonatal jaundice and hepatic cirrhosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997;24(2):218-21.
57. Korman SH, Gutman A, Stemmer E, Kay BS, Ben-Neriah Z, Zeigler M. Prenatal diagnosis for arginase deficiency by second-trimester fetal erythrocyte arginase assay and first-trimester ARG1 mutation analysis. *Prenatal diagnosis*. 2004;24(11):857-60.

58. Levin B, Mackay HM, Oberholzer V. Argininosuccinic aciduria: An inborn error of amino acid metabolism. *Archives of disease in childhood*. 1961;36(190):622.
59. Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(12):855-60.
60. Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). *Journal of human genetics*. 2002;47(7):333-41.
61. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, et al. The hyperornithinemia–hyperammonemia–homocitrullinuria syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10(1):29.
62. Shih VE, Efron ML, Moser HW. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria: a new disorder of amino acid metabolism associated with myoclonic seizures and mental retardation. *American Journal of Diseases of Children*. 1969;117(1):83-92.
63. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated methylmalonic acidemia. *GeneReviews®[Internet]*: University of Washington, Seattle; 2016.
64. Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, Malvagia S, La Marca G, Donati MA. N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology*. 2010;97(3):286-90.
65. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9(1):130.
66. Sauer SW, Okun JG, Hoffmann GF, Koelker S, Morath MA. Impact of short-and medium-chain organic acids, acylcarnitines, and acyl-CoAs on mitochondrial energy metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 2008;1777(10):1276-82.
67. Lam AHW, Lam K, Tsui F, Robinson B, Saunders M, Gravel R. Assignment of the alpha and beta chains of human propionyl-CoA carboxylase to genetic complementation groups. *American journal of human genetics*. 1983;35(5):889-99.
68. Kakavand B, Schroeder V, Di Sessa T. Coincidence of long QT syndrome and propionic acidemia. *Pediatric cardiology*. 2006;27(1):160-1.
69. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, Jais J-P, Rabier D, de Keyzer Y, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(1):128-34.
70. Budd MA, Tanaka K, Holmes LB, Efron ML, Crawford JD, Isselbacher KJ. Isovaleric acidemia: clinical features of a new genetic defect of leucine metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1967;277(7):321-7.
71. Gordon N. Glutaric aciduria types I and II. *Brain and development*. 2006;28(3):136-40.
72. Zschocke J, Quak E, Guldborg P, Hoffmann GF. Mutation analysis in glutaric aciduria type I. *Journal of medical genetics*. 2000;37(3):177-81.
73. Trefz F, Hoffmann G, Mayatepek E, Lichter-Konecki U, Weisser J, Otten A, et al. Macrocephaly as the initial manifestation of glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 1991;139(11):754-8.
74. Saltık S, Ergüven M, Sevük S, Özümzütoprak N. Glutarik asidüri tip 1.
75. Hedlund GL, Longo N, Pasquali M, editors. Glutaric acidemia type 1. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2006: Wiley Online Library.
76. Barr PH. Association of Escherichia coli sepsis and galactosemia in neonates. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 1992;5(1):89-91.
77. Sutton VR, Rand EB. Galactosemia: clinical features and diagnosis. *UpToDate Waltham, MA: UpToDate*. 2015.

78. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2012;35(2):279-86.
79. Devasagayam T, Tilak J, Bolor K, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele R. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*. 2004;52(794804):4.
80. KARABULUT H, GÜLAY MŞ. Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2016;1(1):65-76.
81. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(10):1329-38.
82. Dickinson DA, Forman HJ. Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochemical pharmacology*. 2002;64(5-6):1019-26.
83. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(9):743-56.
84. Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, Douglas TD, Frazier DM, Hook DG, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: an evidence and consensus based approach. *Molecular genetics and metabolism*. 2016;118(2):72-83.
85. Van Hove J, Kerckhove KV, Hennermann J, Mahieu V, Declercq P, Mertens S, et al. Benzoate treatment and the glycine index in nonketotic hyperglycinaemia. *Journal of inherited metabolic disease*. 2005;28(5):651-63.
86. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):326-32.
87. Tuncbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Annals of human genetics*. 1994;58(4):321-9.
88. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998;102(6):e69-e.
89. Weglage J, Pietsch M, Fünders B, Koch H, Ullrich K. Neurological findings in early treated phenylketonuria. *Acta Paediatrica*. 1995;84(4):412-5.
90. Koch TK, Schmidt KA, Wagstaff JE, Ng WG, Packman S. Neurologic complications in galactosemia. *Pediatric neurology*. 1992;8(3):217-20.
91. Lo W, Packman S, Nash S, Schmidt K, Ireland S, Diamond I, et al. Curious neurologic sequelae in galactosemia. *Pediatrics*. 1984;73(3):309-12.
92. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C, editors. *Methylmalonic and propionic aciduria*. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*; 2006: Wiley Online Library.
93. Mc Guire PJ, Parikh A, Diaz GA. Profiling of oxidative stress in patients with inborn errors of metabolism. *Molecular genetics and metabolism*. 2009;98(1-2):173-80.
94. Widmer R, Kaiser B, Engels M, Jung T, Grune T. Hyperammonemia causes protein oxidation and enhanced proteasomal activity in response to mitochondria-mediated oxidative stress in rat primary astrocytes. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2007;464(1):1-11.
95. Rao KR, Jayakumar A, Norenberg MD. Role of oxidative stress in the ammonia-induced mitochondrial permeability transition in cultured astrocytes. *Neurochemistry international*. 2005;47(1-2):31-8.
96. Häussinger D, Görg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Current opinion in clinical nutrition & metabolic care*. 2010;13(1):87-92.
97. Kosenko E, Kaminsky M, Kaminsky A, Valencia M, Lee L, Hermenegildo C, et al. Superoxide production and antioxidant enzymes in ammonia intoxication in rats. *Free radical research*. 1997;27(6):637-44.

98. Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain research reviews*. 2007;56(1):183-97.
99. Prestes CC, Sgaravatti AM, Pederzoli CD, Sgarbi MB, Zorzi GK, Wannmacher CM, et al. Citrulline and ammonia accumulating in citrullinemia reduces antioxidant capacity of rat brain in vitro. *Metabolic brain disease*. 2006;21(1):61-72.
100. Barschak AG, Sitta A, Deon M, de Oliveira MH, Haeser A, Dutra-Filho CS, et al. Evidence that oxidative stress is increased in plasma from patients with maple syrup urine disease. *Metabolic brain disease*. 2006;21(4):279-86.
101. Barschak AG, Sitta A, Deon M, Barden AT, Dutra-Filho CS, Wajner M, et al. Oxidative stress in plasma from maple syrup urine disease patients during treatment. *Metabolic brain disease*. 2008;23(1):71-80.
102. Scaini G, Jeremias IC, Morais MO, Borges GD, Munhoz BP, Leffa DD, et al. DNA damage in an animal model of maple syrup urine disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2012;106(2):169-74.
103. Bloomer RJ, Cole BJ. Relationship between blood lactate and oxidative stress biomarkers following acute exercise. *The Open Sports Medicine Journal*. 2009;3(1).
104. Harms L, Meierkord H, Timm G, Pfeiffer L, Ludolph A. Decreased N-acetyl-aspartate/choline ratio and increased lactate in the frontal lobe of patients with Huntington's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997;62(1):27-30.
105. Castro MB, Ferreira BK, Cararo JH, Chipindo AE, Magenis ML, Michels M, et al. Evidence of oxidative stress in brain and liver of young rats submitted to experimental galactosemia. *Metabolic brain disease*. 2016;31(6):1381-90.
106. Jumbo-Lucioni PP, Hopson ML, Hang D, Liang Y, Jones DP, Fridovich-Keil JL. Oxidative stress contributes to outcome severity in a *Drosophila melanogaster* model of classic galactosemia. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(1):84-94.
107. Parmeggiani B, Vargas CR. Oxidative stress in urea cycle disorders: Findings from clinical and basic research. *Clinica Chimica Acta*. 2018;477:121-6.
108. Rocha JC, Martins MJ. Oxidative stress in phenylketonuria: future directions. *Journal of inherited metabolic disease*. 2012;35(3):381-98.
109. Vargas C, Wajner M, Sitta A. Oxidative stress in phenylketonuric patients. *Molecular genetics and metabolism*. 2011;104:S97-S9.
110. Ribas GS, Sitta A, Wajner M, Vargas CR. Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence? *Cellular and molecular neurobiology*. 2011;31(5):653.
111. Sierra C, Vilaseca MA, Moyano D, Brandi N, Campistol J, Lambruschini N, et al. Antioxidant status in hyperphenylalaninemia. *Clinica chimica acta*. 1998;276(1):1-9.

EKLER

EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (SAĞLIKLI KONTROL)

Araştırma Projesinin adı: Entoksikasyon tipi Kalıtsal Metabolik Hastalık tanısı ile izlenen olgularda tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasapkara

Diğer Araştırmacıların Adı:

Asistan Dr. Veysel ÇAM

Benim adım Veysel ÇAM;

Senin yaşlarında olup da Entoksikasyon tipi Kalıtsal Metabolik hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalığı daha iyi anlamak, bu hastalığa sahip çocukların hastaneye yatışlarını azaltmak ve daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır. Bu araştırmayı sürdürebilmek için hasta çocukların yanı sıra onların yaşlarına yakın olan sağlıklı çocukları da araştırmaya katmamız gerekiyor. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen sana ek bir işlem yapılmayacak, doktorun tarafından istenen tahlillerinden arta kalan kanlar kullanılacaktır.

Araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz; ancak adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Çocuğun adı ve soyadı:

Araştırmacının Adı-Soyadı: Veysel ÇAM

İmzası

Tel:

Velisinin adı ve soyadı:

İmzası:

İmzası:

EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (TANILI OLGULAR)

Araştırma Projesinin adı: Entoksikasyon tipi Kalıtsal Metabolik Hastalık tanısı ile izlenen olgularda tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasapkara

Diğer Araştırmacıların Adı:

Asistan Dr. Veysel ÇAM

Benim adım Veysel ÇAM; ben ve bazı başka doktorlar senin şüandaki hastalığınla ilgili bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığı daha iyi anlamak, bu hastalığa sahip çocukların hastaneye yatışlarını azaltmak ve daha az canı yanarak hastane de izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece tedavin sırasında zaten senden alınacak olan kandan bu araştırma yürütülecek.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz; ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak ve tedavini aynı şekilde sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Çocuğun adı ve soyadı:

İmzası:

Velisinin adı ve soyadı:

İmzası:

Araştırmacının Adı-Soyadı: Veysel ÇAM

Tel:

İmza:

EK 3: EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (SAĞLIKLI KONTROL)

Araştırma Projesinin Adı: Entoksikasyon tipi Kalıtsal Metabolik Hastalık tanısı ile izlenen olgularda serum tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasapkara

Diğer Araştırmacıların Adı:

Asistan Dr. Veysel ÇAM

Değerli anne ve babalar;

Benim adım Veysel ÇAM. Sizin çocuğunuzun yaşlarında olup da Kalıtsal metabolik hastalığı olan çocuklarda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalığı daha iyi anlayıp hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirilebilmek için aynı yaş gruplarında sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılmalarına gereksinim vardır.

Araştırmaya ben, Veysel ÇAM ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sizin çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını isterseniz çocuğunuzdan istenen 2 ml kan almak olacaktır.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz; ancak sizin çocuğunuzun adını ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Eğer çocuğunuzun bu çalışmaya dahil edilmesine izin verirseniz kalıtsal metabolik hastalığa sahip olan akranlarının daha güvenilir ve başarılı bir şekilde tanı almasına ve tedavi edilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız. Aklınıza şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim aşağıda bulunmaktadır.

Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını kabul ediyorsanız lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanızı atınız. Daha sonra bu formun bir kopyası size verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

PDF Eraser Free

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırcının adı-soyadı, ünvanı: Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasapkara, Asistan Dr. Veysel ÇAM

Tel: Çiğdem Seher KASAPKARA

Veysel ÇAM

İmza:

EK 4: EBEVEYNLER İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (TANILI OLGULAR)

Araştırma Projesinin Adı: Entoksikasyon tipi Kalıtsal Metabolik Hastalık tanısı ile izlenen olgularda tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasapkara

Diğer Araştırmacıların Adı:

Asistan Dr. Veysel ÇAM

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan "Entoksikasyon tipi Kalıtsal Metabolik Hastalık tanısı ile izlenen olgularda" isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda entoksikasyon tipi (kalıtsal, vücutta hatalı madde birikimlerine yol açan) kalıtsal metabolik hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- *Ülkemizin farklı bölgelerinden yönlendirilen hastaları izleyen hastanemizde entoksikasyon tipi metabolik hastalıklar önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda oksidatif stresi gösteren önemli bir parametre olan tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışma hastalığın daha iyi anlaşılmasını ve tedavi olanaklarının geliştirilmesini amaçlıyor.*
- *Çalışma tek merkezli olacak ve yaklaşık olarak 80 çocuğun katılması planlanmaktadır.*

Çocuğum bu çalışmaya katılmalı mı?

Çocuğunuzun bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzun çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çocuğunuzun hastalığı nedeni ile yapılan rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında ondan alınan kanda tiyol ve disülfid isimli maddelerin düzeyinin nasıl değiştiği araştırılacaktır.

PDF Eraser Free

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, çocuğumun görebileceği olası bir zarar durumunda ne yapılacak?

Araştırmadan dolayı çocuğunuzun göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi müdahale tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan üstlenilecektir.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Çalışmadan toplum yararı beklenmektedir. Kalıtsal Metabolik hastalıkların izleminde bu parametrenin nasıl değiştiği anlaşılmış olacaktır.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır; ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir; ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Veysel ÇAM

GÖREVİ :Araştırmacı

TELEFON :

Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasap-kara ve Asistan Dr. Veysel Çam tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

PDF Eraser Free

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasapkara 'yı Dr. Veysel Çam'ı rayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, ünvanı: Çiğdem Seher Kasapkara, Veysel Çam

Tel:

İmza:

PDF Eraser Free

EK 5: BEYAN FORMU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Şubat 2020

Veysel ÇAM

EK 6: ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Veysel ÇAM
Doğum yeri :
Doğum tarihi :
Medeni durumu : Evli
İletişim adresi :
İletişim telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

II. Eğitimi:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Hastalıkları ve Doğum ve
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Diyarbakır Rekabet Kurumu Cumhuriyet Fen Lisesi

III- Bilimsel Etkinlikler

28.04.2019-02.05.2019 55. Türk Pediatri Kongresi

Temmuz.2019 Ankara ilinde Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği tarafından gerçekleştirilen Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu

20.12.2017-22.12.2017 tarihleri arasında Ankara İlinde Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Başkanlığı Çocuk Ergen Kadın Üreme Sağlığı Hizmetleri Birimi koordinasyonunda gerçekleştirilen Neonatal Resusitasyon kursu