



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA
KARACİĞER TUTULUMUNUN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ:
DOKUZ YILLIK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr. Samire BAYRAMOVA

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU**

**ANKARA
2022**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA
KARACİĞER TUTULUMUNUN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ:
DOKUZ YILLIK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. Samire BAYRAMOVA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU

ANKARA

2022

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Doğumsal Metabolizma Hastalıklarında Karaciğer Tutulumunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Dokuz Yıllık Merkez Deneyimi” başlıklı tez; bilimsel ve ahlak değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/ hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 17.09.2021 tarihinde İ7-532-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr.Samire BAYRAMOVA

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

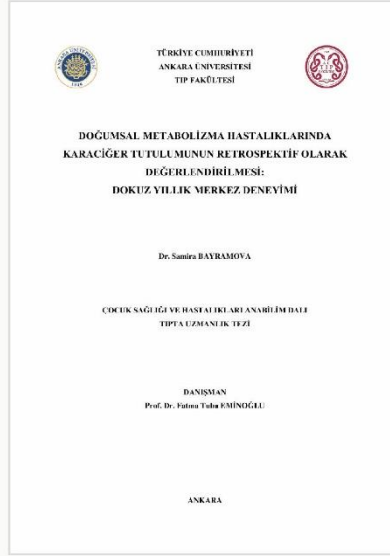


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Samira Bayramova
Ödev başlığı: Tezler
Gönderi Başlığı: DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA KARACİĞER T...
Dosya adı: Samira_Bayramova_Tez...docx
Dosya boyutu: 343.56K
Sayfa sayısı: 86
Kelime sayısı: 19,095
Karakter sayısı: 134,672
Gönderim Tarihi: 24-Kas-2022 10:14ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 1962507838



DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA KARACİĞER TUTULUMUNUN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: DOKUZ YILLIK MERKEZ DENEYİMİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **12**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr.Samire BAYRAMOVA	Sınav tarihi: 29 /11 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Doğumsal Metabolizma Hastalıklarında Karaciğer Tutulumunun Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Dokuz Yıllık Merkez Deneyimi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Aydan KANSU

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Engin KÖSE

ÖNSÖZ

Bu araştırma boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, çok kıymetli hocam Prof. Dr. Fatma Tuba EMİNOĞLU'na tecrübelerinden yararlanırken bana göstermiş olduğu sabır ve manevi desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Araştırma görevlisi olarak devam ettiğim Ankara Üniversitesi'nde, bilimsel donanım, mesleki beceri ve tıbbi etik açısından kazandırdıkları değerler için başta çok değerli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olmak üzere tüm fakülte öğretim üyelerine ayrı ayrı sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Araştırma boyunca her konuda desteklerini hissettiğim tüm Çocuk Metabolizma Bilim Dalı ekibine;

Tez süremde yolumun kesiştiği, derin bilgi ve tecrübelerine her zaman hayranlık duyduğum, bir akademisyen olarak asistanların eğitim hayatına paha biçilmez değerler katan, benim için çok büyük bir şans olarak değerlendirdiğim çok sevgili hocam, abim Doç. Dr. Engin KÖSE'ye;

Sabri, nezaketi, bilgisi ile tüm tez süresi boyunca bana destek olan, beni her zaman yüreklendiren, her sıkıştığımda bir abla sıcaklığıyla yanımda olan, kendime birçok konuda örnek edindiğim sevgili ablam Uzm. Dr. Merve KOÇ YEKEDÜZ'e;

Herkes hayatta kazandıklarını ailesine borçludur ancak ben herkesten daha çok borçluyum. Hayatım boyunca, her konuda beni destekleyen, tüm seçimlerimde arkamda olan, beni güven duygusu içinde büyüten sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Arkadaşlığı ve sevgisi ile yanımda olan, anlatmak istediklerimi gözlerimden okuyan, sevgili teyzem Peri'ye;

Güven ve sevgisiyle her zaman destek olan sevgili eşime;

Hayatımda bir güneş gibi parlayan, her saniyemi şükran duygusuyla geçirmeme vesile olan, her gülümsemesiyle ömrüme mutluluk katan canım kızım Sevil'e;

Sonsuz teşekkür, sevgi ve minnetlerimle.

Dr. Samire BAYRAMOVA

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	6
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Doğumsal Metabolik Hastalıklar	8
4.1.1. Doğumsal Metabolik Hastalıkların Fiziopatolojisi	10
4.1.2. İntoksikasyon Tipi Metabolik Hastalıklar	11
4.1.3. Enerji Metabolizması Hastalıkları	11
4.1.4. Kompleks Molekül Sentez veya Yıkımında Bozuklukların Neden Olduğu Hastalıklar	12
4.2. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Karaciğer Tutulumu	13
4.2.1. Hepatomegali	15
4.2.2. Karaciğer Fonksiyon Testlerinde Yükseklik	16
4.2.3. Kolestatik Karaciğer Hastalığı	17
4.2.4. Yağlı Karaciğer Hastalığı	18
4.2.5. Siroz	19
4.2.6. Akut Karaciğer yetmezliği	21
4.3. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Klinik Yaklaşım	23

4.3.1. Aile Hikâyesi	23
4.3.2. Doğumsal Metabolizma Hastalıklarında Fizik Muayene	23
4.3.3. Doğumsal Metabolizma Hastalıklarında Tanı	24
4.3.3.1. Spesifik Metabolik Tetkikler	24
4.3.4. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Tedavi	28
4.3.5. Karaciğer nakli	29
5. GEREÇ ve YÖNTEM	31
5.1. Araştırma Tipi	31
5.2. Klinik Bilgi	31
5.3. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	32
5.4. Araştırmada Dışlanma Kriterleri	33
5.5. Çalışmanın Yöntemi	33
5.6. İstatistiksel Değerlendirme	34
6. BULGULAR	35
7. TARTIŞMA	53
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	62
9. KAYNAKÇA	65
10. EKLER	74
Ek-1: Hasta Takip Formu	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Aminoasit
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
AFP	: Alfa fetoprotein
A1AT	: Alfa-1 antitripsin
AKY	: Akut karaciğer yetmezliği
CDG	: Konjenital glikozilasyon bozuklukları
CoQ	: Koenzim Q
CPS	: Karbamoilfosfat sentaz
DMH	: Doğumsal metabolik hastalıklar
E	: Erkek
ERT	: Enzim replasman tedavisi
GGT	: Gama glutamil transferaz
GDH	: Glikojen depo hastalığı
HM	: Hepatomegali
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HE	: Hepatik ensefalopati
K	: Kız
KH	: Karbonhidrat
KC	: Karaciğer
LDH	: Lizozomal depo hastalıkları
MID	: Mitokondriyal disfonksiyon
MPS	: Mukopolisakkaridoz
MMA	: Metil malonik asidemi
Min	: Minimum
Maks	: Maksimum
MSUD	: Akçaağaç şurubu idrar hastalığı
NAGS	: N-asetilglutamat sentetaz
LAL	: Lizozomal asit lipaz
LSD	: Lizozomal depo hastalığı
OA	: Organik asit
Ort	: Ortalama

OR	: Otozomal resesif
OTC	: Ornitin transkarbamilaz
PB	: Peroksizomal bozukluklar
PTZ	: Protrombin zamanı
PC	: Piruvat karboksilaz
PDH	: Piruvat dehidrogenaz
SM	: Splenomegali
SD	: Standart deviasyon
YAO	: Yağ asidi oksidasyon
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Doğumsal metabolik hastalıkların fizyopatolojisi.	10
Şekil 6.1. Araştırmanın Akış Şeması	35
Şekil 6.2. Doğuştan metabolik hastalıkların tanı alt gruplarına göre dağılımı.....	38



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Hepatomegali ile giden doğumsal metabolik hastalıklarının yaş gruplarına göre dağılımı.....	15
Tablo 4.2. Kolestaz ile giden doğumsal metabolik hastalıklar	18
Tablo 4.3. Erken çocukluk döneminde siroza neden olan doğumsal metabolik hastalıkların yaşa göre sınıflandırılması.	20
Tablo 4.4. Akut karaciğer yetmezliğine neden olan DMH'lar ve klinik özellikler	21
Tablo 4.5. İnfant dönemi akut karaciğer yetmezliğine neden olan en sık doğuştan metabolik hastalıkların yaş gruplarına göre sınıflandırılması.	22
Tablo 4.6. Karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklarda ilk basamak tetkikler.	26
Tablo 4.7. Karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklarda ikinci basamak tetkikler.	27
Tablo 6.1. Karaciğer Tutulumu Saptanan Olguların Demografik Ve Klinik Özellikleri	36
Tablo 6.2. Doğuştan Metabolik Hastalık Tanılarının Dağılımı	37
Tablo 6.3. Grup 1 ve Grup 2 Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	39
Tablo 6.4. Doğumsal Metabolik Hastalık Tanısı Ön Görmede Demografik ve Klinik Özelliklerin Lojistik Regresyon Analizi	40
Tablo 6.5. Gruplar Arası Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme Sonuçlarının Karşılaştırılması	42
Tablo 6.6 Gruplar Arası Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme Sonuçlarının Lojistik Regresyon Analizi	45
Tablo 6.7 Grup 1' in DMH Tanılarına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 6.8 Grup 1' in DMH Tanılarına Göre Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması	50

1. TÜRKÇE ÖZET

Giriş: Doğumsal metabolizma hastalıkları, karaciğer de dahil olmak üzere birçok organ bozukluklarını kapsayan heterojen bir gruptan oluşur. Yüzkırkiki farklı tipte doğumsal metabolik hastalığın karaciğer tutulumu yaptığı bildirilmiştir. Hepatomegali ve/veya anormal karaciğer fonksiyon testlerinin klinik hastalığın bir parçasını oluşturduğu metabolik bozukluklar, metabolik karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Metabolik karaciğer hastalıkları; organomegali, ensefalopati (hiperamonyemi ve/veya primer laktik asidemiye bağlı), akut karaciğer yetmezliği, siroz ve/veya portal hipertansiyon, kolestatik karaciğer hastalığı tablolarıyla ortaya çıkabilir.

Amaç: Bu araştırmada, DMH şüphesi ve tanısı ile takip edilen çocuk hastalarda karaciğer tutulumunun, demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme özelliklerin belirlenmesi, klinik seyir ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda, 2012 ve 2021 tarihleri arasında DMH şüphesi ile metabolizma poliklinikte takibe alınan 1237 çocuk hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri geriye dönük incelenerek, karaciğer tutulumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. DMH tanısı kesinleşenler (Grup 1) ve DMH tanısı şüphesi olanlar (Grup 2) şeklinde iki gruba ayrılmıştır.

Bulgular: Karaciğer tutulumu saptanan 415 çocuğun tanı anındaki ortalama yaşı 9 ay (2-36 ay), 204'ü (%49,2) kız, 211'i (%50,8) erkek idi. Grup 1'de akrabalık oranı (%66,5), Grup 2'den (%46,4) daha yüksekti. Grup 1 hastaların 31'inde (%15) DMH tanılı kardeş ve 56'sında (%27,2) ölen kardeş öyküsü mevcuttu. Sarılık, kusma, akolik gaita, hipotonisite, karaciğer yetmezliği, yenidoğan kolestazı, kronik karaciğer hastalığı ve sağkalım açısından her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı. Grup 2'de ishal sıklığı (%12) Grup 1'e (%4,4) göre daha sık bulundu. Grup 1'de plazma amonyak düzeyi Grup 2 hastalarına göre daha yüksek saptandı. Grup 1'in metabolik analizlerinde patolojik sonuç, Grup 2'ye göre daha sıklıkla görüldü. Görüntüleme sonuçları incelendiğinde, Grup 1'de ultrasonografide patolojik bulgu sıklığı Grup 2'ye göre daha sıklıkla görüldü. Grup 1 alt tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde kusma en sık, organik asidemi (%51,6) ve üre siklus defektlerinde (%55) saptandı. Hepatomegali, en sık karbonhidrat metabolizma bozukluklarında (%82,5), aminoasidopatilerde (%68,8) görüldü. Splenomegali, karbonhidrat metabolizma hastalıkları (%30,4) ve kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (%47,6) daha sık saptandı. Dismorfik bulgu en sık kompleks molekül yapımı ve

yıkımı ile ilgili bozukluklarda görülmüştür. Kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%86,1) ve aminoasidopatilerde (%78,6) patolojik USG bulgu sıklığı diğer tanı gruplarına göre daha yüksekti. Karaciğerde nodül (%42,9) ise en sık aminoasidopatilerde (tirozinemi tip 1) izlendi. Sağkalım en düşük mitokondriyal hastalıklarda (%14,2) saptandı.

Tartışma: Araştırmamız doğumsal metabolik hastalıkların tanı, tedavi ve izlemini yapan üçüncü basamak bir merkezin 9 yıllık deneyimini sunan bir çalışma olup pediatrik yaş grubunda DMH tanısı ve şüphesi ile çocuk metabolizma bilim dalında izlenen hastalarımızda %33 gibi yüksek bir oranda karaciğer tutulumu olduğu gösterilmiştir. Araştırmamızda karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklar, tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde en yüksek oranın kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarına (%20,4) ait olduğu görüldü. Bunu mitokondriyal hastalıklar (%16), lipid metabolizma hastalıkları (%16) ve organik asidemiler (%15) izledi. Araştırmamızda doğumsal metabolik hastalık alt gruplarına göre karaciğer tutulumunun eşlik eden fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik incelemelerin özellikleri değerlendirilmiş olup, tanı alt grupları için önemli tanısal ipuçları elde edilmiştir. Doğumsal metabolik hastalık şüpheli olguların başvuru anında ve takiplerinde karaciğer tutulumu açısından değerlendirilmesi hem tanı hem de prognoz ön görülmesi için çok önemli ve yol göstericidir. Özellikle akut karaciğer yetmezliği ile başvuran ve tedavi edilebilir doğuştan metabolik hastalıklarda morbidite ve mortalitenin azaltılması, sekelsiz sağkalımın sağlanabilmesi için doğru tanı ve erken tedavi başlanması çok önemlidir

Sonuç: Ön planda karaciğer tutulumu ile başvuran küçük çocuklarda henüz tanı konulmamış bir doğumsal metabolik hastalık her zaman akılda bulundurulmalıdır. Son olarak metabolizma ve gastroenteroloji uzmanları arasında iş birliğinin olması hastaların tanılarının, takiplerinin ve uygun tedavilerinin zamanında uygulanması açısından büyük önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Doğumsal metabolik hastalık, transaminaz yüksekliği, hepatomegali, karaciğer yetmezliği

2. ABSTRACT

Background: Inherited metabolic disorders (IMDs) comprise a heterogeneous group that includes diseases of many organs, including the liver. One hundred and forty-two different types of IMDs have been reported to involve the liver. IMDs in which hepatomegaly and/or abnormal liver function tests form part of the clinical disease is defined as metabolic liver disease. Metabolic liver diseases may present with organomegaly, encephalopathy (due to hyperammonemia and/or primary lactic acidemia), acute liver failure, cirrhosis and/or portal hypertension, and cholestatic liver disease.

Objective: This study aimed to determine demographic, clinical, laboratory, imaging features, clinical course, and prognostic factors in pediatric patients followed up with diagnosis or suspicion of IMDs with liver involvement.

Materials and Methods: Demographic, clinical, laboratory, and radiological data of 1237 pediatric patients who were followed up with the suspicion of IMDs between 2012 and 2021 in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolism, were analyzed retrospectively. IMDs patients with hepatic involvement were included in the study. Those with a confirmed diagnosis of IMDs (Group 1) and those with suspected IMDs (Group 2) were divided into two groups.

Results: The median age at diagnosis of 415 children with hepatic involvement was nine months (2-36 months), 204 (49.2%) were girls, and 211 (50.8%) were boys. The rate of consanguineous marriage in Group 1 (66.5%) was higher than in Group 2 (46.4%). In Group 1 patients, 31 (15%) had a sibling with IMDs and 56 (27.2%) had a deceased sibling. There was no statistical difference between the two groups regarding jaundice, vomiting, acholic stool, hypotonicity, liver failure, neonatal cholestasis, chronic liver disease, and survival. The frequency of diarrhea was found to be higher in Group 2 (12%) than in Group 1 (4.4%). The plasma ammonia level was higher in Group 1 than in Group 2. In the metabolic analyzes of Group 1, the pathological outcome was more frequent than in Group 2. When the imaging

results were examined, the frequency of pathological findings in ultrasonography was higher in Group 1 than in Group 2. When group 1 was evaluated according to sub-groups, vomiting was found most frequently in organic acidemia (51.6%) and urea cycle defects (55%). Hepatomegaly was most common in carbohydrate metabolism disorders (82.5%) and aminoacidopathies (68.8%). Splenomegaly, carbohydrate metabolism diseases (30.4%), and molecular complex formation and degradation (47.6%) were found more frequently. Dysmorphic finding was most frequently seen in molecular complex formation and degradation disorders. The frequency of pathological ultrasonography findings was higher in diseases related to molecular complex formation and degradation (86.1%) and aminoacidopathies (78.6%). Nodules in the liver (42.9%) were most frequently observed in aminoacidopathies (tyrosinemia type 1). Survival rate was the lowest in mitochondrial diseases (14.2%).

Discussion: Our study presents the 9-year experience of a tertiary center that diagnoses, treats, and monitors IMDs. It has been shown that a high rate of 33% liver involvement was observed in our pediatric patients who were followed up in the pediatric metabolism department with the diagnosis and suspicion of IMDs. In our study, when IMDs with liver involvement were evaluated according to the diagnostic groups, it was seen that the highest rate belonged to disorders related to molecular complex formation and degradation (20.4%). This was followed by mitochondrial diseases (16%), lipid metabolism diseases (16%), and organic acidemias (15%). In our study, physical examination findings accompanying liver involvement, characteristics of laboratory, and radiological examinations were evaluated according to IMDs groups, and important diagnostic clues were obtained for diagnostic subgroups. Evaluation of cases with suspected IMDs in terms of liver involvement at the time of admission and during follow-up is critical and guides for both diagnosis and prediction of prognosis. Accurate diagnosis and early treatment initiation are essential to reduce morbidity and mortality and ensure sequela-free survival, especially in treatable IMDs presenting with acute liver failure.

Conclusion: Undiagnosed IMDs should always be kept in mind in young children with hepatic involvement. Finally, cooperation between metabolism and gastroenterology specialists is of great importance in the timely diagnosis, follow-up, and appropriate treatment of patients.

Keywords: Congenital metabolic disease, elevated transaminases, hepatomegaly, liver failure



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğumsal metabolik hastalıklar (DMH), herbiri tek tek nadir görülmelerine karşın, çok sayıda metabolik hastalık bir arada değerlendirildiğinde sayıca önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır (1). Büyük çoğunluğu otozomal resesif kalıtımla geçer. Ülkemizde doğum sayısı (2021 yılı için 1 milyon 79 bin 842) ve akraba evliliği oranı (%23,4) yüksek olduğundan doğumsal metabolik hastalıkların görülme sıklığı da diğer ülkelere nazaran yüksektir (1).

İlk kez 1901’de Sir Archibald Garrod tarafından tanımlanan DMH kavramına günümüze kadar laboratuvar ve genetik tanı olanaklarının artmasıyla her geçen gün yeni bir doğumsal metabolik hastalık eklenmektedir.

Doğumsal metabolik hastalıkların çoğu yenidoğan bebek veya çocukları etkileyen ağır klinik tablolarla ortaya çıkmakta, kalıcı nörolojik etkilenme, sekel veya ölüme neden olmaktadır. Altta yatan mekanizma, metabolik yolaklarda yer alan enzimleri, taşıyıcı proteinleri veya reseptörleri kodlayan genlerdeki mutasyonlardır. Bu mutasyonlar, biyokimyasal yolaklarda görev alan çeşitli enzimlerin veya taşıyıcı protein ya da reseptörlerin sentezinde eksikliğe neden olmaktadır. Bu durum vücutta toksik etkiye sahip veya normal vücut fonksiyonlarına engel olan ürünlerin birikmesine ve normal yolaklarda ortaya çıkan son ürünün sentezinin gerçekleşmemesine bağlı olarak çok farklı sistemleri etkileyebilen klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur (2).

Doğumsal metabolizma hastalıkları, karaciğer de dahil olmak üzere birçok organ bozukluklarını kapsayan heterojen bir gruptan oluşur. Tanımlanmış olan 1000’den fazla doğumsal metabolik hastalıklardan 142 farklı tipte DMH’nın, karaciğer tutulumu yaptığı bildirilmiştir (3,4). Hepatomegali ve/veya anormal karaciğer fonksiyon testlerinin klinik hastalığın bir parçasını oluşturduğu metabolik bozukluklar, metabolik karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Metabolik karaciğer hastalıkları; organomegali, hiperamonyemi ve/veya primer laktik asidemiye bağlı ensefalopati, akut karaciğer yetmezliği, siroz ve/veya portal hipertansiyon, kolestatik karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, hepatoselüler kanser tablolarıyla ortaya çıkabilir. Çocukluk çağında hepatomegali, akut karaciğer yetmezliği, siroz, kolestaz olgularının 1/3’ünün metabolik hastalık kaynaklı olduğu saptanmıştır (3). Akut karaciğer yetmezliğinde, 2 yaş öncesi olguların 2/3’ünden, 18 yaş altı olguların %10-15’ inden DMH’ların sorumlu olduğu ve bu olgularda mortalite oranının yaklaşık %22-65 olduğu bildirilmiştir (3,4). Çocukluk çağı tüm karaciğer nakillerinin %8-13 ‘nün sebebinin DMH olduğu raporlanmıştır (4,5).

Bu alışmada DMH’da karaciğer tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları, ocuk Metabolizma Bilim Dalı’nda DMH şüphesi olan veya DMH tanısı kesinleştirilen ve eşlik eden karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, fizik muayenede; hepatomegali, splenomegali, sarılık, ultrasonografik görüntülemede; hepatomegali, splenomegali, karaciğerde siroz, nodül, hepatosteatoz, akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, kolestaz saptanan olguların tanıları, klinik ve demografik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri retrospektif olarak araştırılmıştır.



4.GENEL BİLGİLER

Metabolizma, metabolitlerin (kimyasal bileşikler) birbirlerine dönüşümünü (enzim aktiviteleri), bu dönüşümün yer aldığı biyokimyasal yolları, yollarındaki metabolit akımı düzenleyen mekanizmaları içerir. Hücre içerisinde molekül ya da metabolitlerin etkileşimini ifade eden bilgi akışındaki dengesizlik, organizmanın öngörülen sürecinde kalıcı ya da geçici olarak bir sorun yaratırsa hastalık ortaya çıkar. Bu sistemdeki genetik temelli aksamalar doğumsal metabolik hastalıklara neden olur (2).

Farklı kalıtsal özellikleri olmakla birlikte vakaların büyük çoğunluğu otozomal resesif geçişli olduğundan akraba evlilik oranının yüksek olduğu ülkemizde doğumsal metabolik hastalıklar tüm dünya verilerine göre daha sık görülmektedir (2,3).

4.1.Doğumsal Metabolik Hastalıklar

Doğumsal metabolik hastalıklar, yaşamın herhangi bir döneminde bulgu verebilir ve herhangi bir organ, sistemini etkileyebilir. En sık görüldüğü yaş grubu yenidoğan ve süt çocukluğu dönemi olmasına rağmen patojenik varyantların etkisine göre, toksik madde birikimi bazen yıllar sürebilmekte ve bulgular daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilmekte ya da gebelik gibi fizyolojik süreçlerle de tetiklenebilmektedir. Yenidoğan döneminde ilk bulgular, etkilenen metabolik yolağın ilişkili olduğu organ veya sisteme göre değişmekle birlikte, doğumdan saatler ya da günler sonra başlayabilir (4,5). Yenidoğan bebekte aktivitede azalma, emmeme, kusma, solunum sıkıntısı, uykuya meyil veya nöbet gibi spesifik olmayan bulgular çoğunlukla sepsis gibi sık görülen durumlarla karıştırılabilmektedir. Oysa ilk semptomu yakalamak erken tanı için son derece önemlidir. Hastalığın erken tanısı ile hem hastalığa yönelik etkin tedavi sağlanır hem de ailenin sonraki gebeliği için uygun genetik danışma verilebilir. Bu sebeple özellikle yenidoğan döneminde bulgu veren DMH'lara, dikkatli ve özenli yaklaşmak, genetik tanı için biyolojik örnek saklamak son derece önemlidir. Öykü, aile ağacı, geçmiş veya mevcut gebelik öyküsü de tanı için yönlendirici olabilmektedir. Bazı hastalıklarda etkilenmiş fetus intrauterin bulgu verebilir (örneğin, doğumsal kolesterol metabolizması bozuklukları; Smith-Lemli-Opitz sendromu), gebelikte fetus annenin sağlığını etkileyebilir (örneğin, fetüste homozigot veya bileşik heterozigot yağ asidi oksidasyon bozukluğu sonucu annede HELLP tablosunun gelişmesi) ya da metabolik hastalık tanılı anne fetusu etkileyebilir (örneğin maternal fenilketonüri) (6,7).

Doğumsal metabolik hastalıklar “intoksikasyon tipi metabolik hastalıklar”, “enerji metabolizması hastalıkları” ve “kompleks molekül hastalıkları” olmak üzere üç grupta sınıflandırılır.

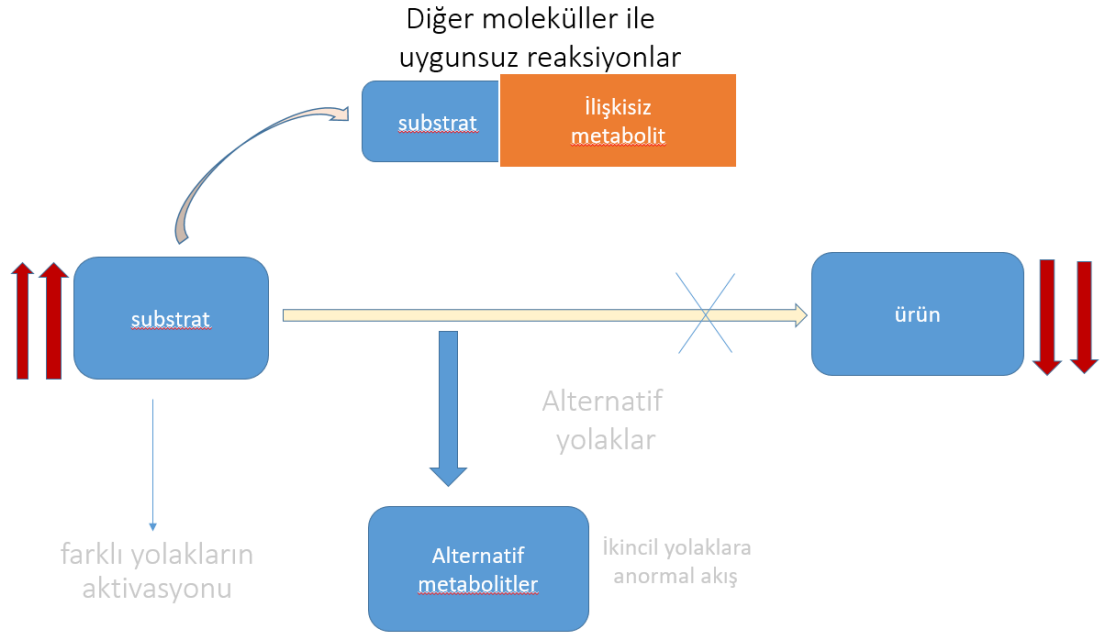
Metabolik yollara ilişkin DMH’lerin büyük çoğunluğu sorunun olduğu yolağa ait substrat veya metabolitin birikmesi sonucu oluşmakta ve bu maddelerin toksik etkileriyle akut veya ilerleyici bir hastalık tablosu (intoksikasyon tablosu) ortaya çıkmaktadır. Amino asit metabolizma bozuklukları (tirozinemi, homosistinüri, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, fenilketonüri, vb), organik asit metabolizma bozuklukları (propionik, metilmalonik, izovalerik asidemi, vb), üre döngüsü bozuklukları, karbonhidrat metabolizması bozuklukları (herediter fruktoz intoleransı, galaktozemi, vb) bu tür metabolik bozukluklara örneklerdir. Bu grupta toksik metabolitlerin birikerek bulgu vermesi için metabolik yolaktaki bloğun yerine veya düzeyine göre saatlerden yıllara kadar değişkenlik gösterebilen bir süre geçmesi beklenmektedir. Bu bozuklukların birçoğu kusma, letarji, karaciğer yetersizliği, koma gibi klinik bulgular; asidoz, ketoz, hiperamonyemi ve hipoglisemi gibi biyokimyasal bozukluklarla ortaya çıkan akut metabolik ataklarla seyretmektedir (8). İntoksikasyon tipi metabolik hastalıkların çoğu kan gazı, glukoz, laktat, amonyak, plazma amino asitleri, idrar organik asitleri ve açılarnitin profilini içeren temel metabolik taramalarla teşhis edilebilmektedir.

Metabolik yollara ilişkin DMH’lerin bir diğer grubu ise; enerji üretimi veya kullanımı ile ilgili biyokimyasal reaksiyonlardaki bozukluklar ile ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar sonucunda özellikle karaciğer, kalp ve iskelet kası, beyin gibi enerji tüketimi ve kimyasal reaksiyonların yoğun olduğu dört ana organ tutulumu ile karşımıza çıkar. Glikojen depo hastalıkları, glukoneogenez bozuklukları, primer laktik asidemiler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları bu gruba verilebilecek örneklerdendir (2, 9).

Kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili doğumsal metabolik hastalıklar ise hücresel organellerin (lizozomlar, peroksizomlar, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı) kompleks moleküllerin sentezini, yeniden şekillenmesini, geri dönüşümünü, transferini ve katabolizmasını bozan hastalıkları içermektedir. Lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar, konjenital glikozilasyon defektleri bu gruba örnek oluşturmaktadır (2, 9).

4.1.1. Doğumsal Metabolik Hastalıkların Fiziopatolojisi

Doğumsal metabolik hastalıklar bir enzimin, kofaktörlerinin veya taşıyıcı protein eksikliğine bağlı olarak toksik bir substrat veya ürünün birikmesi ve/veya son ürünün sentezlenememesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.1) (2,11).



Şekil 4.1. Doğumsal metabolik hastalıkların fiziopatolojisi.

Doğumsal metabolik hastalıklarda genetik bir bozukluktan kaynaklanan ilgili biyokimyasal yolun bloke olması substratın birikmesine neden olmaktadır. Biriken substrat direkt olarak toksik etki gösterebilmekte veya metabolik akışın ikincil biyokimyasal yollara sapması sebebiyle vücutta normalde üretilmeyen metabolitlere dönüşerek toksik etkiye neden olabilmektedir (11).

Doğumsal metabolik hastalıklar, fiziopatolojik olarak intermediyer metabolizma hastalıkları (metabolik yollara ilişkin) ve intraselüler metabolizma hastalıkları (hücre içine ilişkin) olarak da ayrılabilir. Aminoasit metabolizma bozuklukları intermediyer metabolizma hastalıklarına, lizozomal ve peroksizomal bozukluklar ise intraselüler metabolizma hastalıklarına örnek oluşturmaktadır (11). Diğer mekanizma ise ürün eksikliğine bağlı klinik bulguların ortaya çıkması şeklindedir.

4.1.2. İntoksikasyon Tipi Metabolik Hastalıklar

Metabolik blok sonucu ara ürünler birikerek akut ilerleyici bir klinik oluşturur. Bu grupta aminoasit metabolizması bozuklukları [fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), homosistinüri, tirozinemi vs.], pek çok organik asidüriler (metilmalonik asidüri, propiyonik asidüri, izovalerik asidüri vs.), doğumsal üre siklus defektleri, karbohidrat metabolizma bozuklukları (galaktozemi, hereditör fruktoz intoleransı), metal intoksikasyonu (Wilson hastalığı, Menkes hastalığı, hemokromatozis) ve porfiri yer alır. Bu gruptaki hastalıkların bazı klinik özellikleri benzerlik göstermektedir. Plasentanın fonksiyonları sayesinde embriyo-fetal gelişimi etkilemezler, toksik madde birikimi için başlangıçta semptomsuz bir ara dönem vardır ve intoksikasyonun klinik belirtileri akut (kusma, koma, karaciğer yetmezliği, tromboembolik komplikasyonlar, vb.) veya kronik (gelişime geriliği, ektopia lentis, kardiyomiyopati vb.) olabilir. Semptom ve bulgular yenidoğandan geç erişkine kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Akut metabolik ataklar, araya giren enfeksiyon, ateş gibi katabolik süreçler ve substratların alımı ile tetiklenebilir. Bu grup hastalıklar; plazma ve idrar amino asit analizi (HPLC yöntemi ile), idrar organik asit analizi (GCMS yöntemi ile), karnitin/açilkarnitin profil analizi (LCMS yöntemi ile) gibi metabolik testlerle tanınır ve eksik olan enzimin tayini veya genetik analiz ile tanı kesinleşir (10, 11). Bu gruptaki hastalıkların bir kısmının tedavisi vardır. Toksik metabolitin acil olarak uzaklaştırılması, substrat alımının kısıtlanması, tıbbi beslenme tedavisi, özel arındırıcı ilaçlar (karnitin, sodyum benzoat, penisillamin, vb.) ve vitaminler ile bu gruptaki hastaların tedavileri düzenlenebilir.

4.1.3. Enerji Metabolizması Hastalıkları

Bu grup hastalıklar karaciğer, kalp, kas, beyin veya diğer dokularda enerji üretimi veya tüketimindeki tam veya kısmi eksikliğe bağlı ortaya çıkar. Bu grupta doğumsal laktik asidemi (piruvat taşıyıcı defekti, piruvat karboksilaz, piruvat dehidrogenaz ve krebs siklus enzim eksiklikleri), mitokondriyal solunum zincir hastalıkları, yağ oksidasyon defektleri, keton metabolizması bozuklukları yer alır. Enerji eksikliği ile giden ve özellikle karaciğer, kalp, kas ve beyin gibi enerji gereksinimi yüksek olan organları etkileyen hastalıklardır. Mitokondriyal ve sitoplazmik enerji yollarının etkilendiği iki alt grupta, klinik özellikler, tanı ve tedavi yaklaşımları farklıdır (11-13).

Mitokondriyal enerji eksikliği tablosunda klinik daha ağırdır, tanı ve tedavi zordur. Biyokimyasal reaksiyonları mitokondride gerçekleşen piruvat karboksilaz (PC), piruvat dehidrogenaz (PDH) ve krebs döngüsü kusurlarının neden olduğu mitokondriyal solunum zinciri bozuklukları, konjenital laktik asidemiler, mitokondriyal taşıyıcı veya koenzim Q (CoQ)

sentezi bozuklukları, yağ asidi oksidasyon defektleri, ketogenez ve ketoliz bozuklukları gibi hastalıklar bu gruptadır. Bu gruptaki yaygın semptomlar arasında; hepatomegali, ciddi jeneralize hipotoni, miyopati, kardiyomiyopati, gelişme geriliği, kardiyak yetmezlik, dolaşım kollapsı, ensefalopati ve bebeklikte beklenmedik ani ölüm sendromu görülebilir. Laboratuvar olarak sıklıkla hipoglisemi, hiperlaktatemi, nadiren amonyak yüksekliği gibi bulgular gözlenebilmektedir. Tanıda mitokondriyal DNA ve nükleer DNA analizi yapılmaktadır. Mitokondriyal hastalıklarda karnitin, B vitamin kompleksleri gibi destek tedavileri önerilse de günümüzde etkin tedavileri yoktur. Sadece CoQ sentez kusurları CoQ takviyeleri ile kısmen tedavi edilebilir (2, 12, 13).

Sitoplazmik enerji eksikliği tablosu ise, sitoplazmadaki biyokimyasal yolların enzim kusurlarından kaynaklanır, daha hafif klinikle seyreder ve genellikle tıbbi beslenme tedavileri vardır. Glikoliz, glikojen metabolizması, glukoneogenez bozuklukları, kreatin metabolizması kusurları ve pentoz fosfat yolu kusurları gibi hastalıkları içerir. Laboratuvar bulgular olarak; hipoglisemi, laktat yüksekliği, metabolik asidoz ön plandadır. Mitokondriyal bozukluklardan bazıları ve pentoz fosfat yolu kusurları embriyo-fetal gelişimi etkileyerek dismorfizm, displazi ve malformasyonlara neden olabilmektedir. Sitoplazmik enerji eksikliği tipi metabolik hastalıkların tanısı için sıklıkla açlık testi gibi geniş fonksiyonel testlere ihtiyaç duyulur, dokuda veya hücre kültüründe enzimatik analizler ve detaylı moleküler incelemeler ile tanı kesinleştirilir. Bu grupta yer alan bazı hastalıklarda sık aralıklarla beslenme ve diyetle kompleks karbonhidrat eklenmesi ile tedavi düzenlenebilir (2, 12, 13).

4.1.4. Kompleks Molekül Sentez veya Yıkımında Bozuklukların Neden Olduğu Hastalıklar

Bu grup DMH'lerde hücre organellerindeki kompleks moleküllerin sentezi veya yıkımı bozuktur. Semptomlar sıklıkla kalıcı ve ilerleyici olup araya giren olaylardan veya besin alımından bağımsızdır. Tüm lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar, hücre içi trafik bozukluğu ile ilgili hastalıklar, alfa-1 antitripsin eksikliği, konjenital glikozilasyon hastalıkları (CDG) ve kolesterol sentez hastalıkları bu grupta yer alır (12,13). Son yıllarda enzim replasman tedavisinin (ERT) gelişmesiyle birlikte, tedaviye erken başlanması hayat kurtarıcı bir öneme sahiptir. Tanı sıklıkla eksik olan enzim miktarının tayini veya genetik analizle konulabilir. Enzim replasman tedavisi, eksik olan enzimin yerine konulması esasına dayanır. Enzimin yerine konulmasıyla organ hasarına neden olan maddelerin birikiminin önlenmesi ve böylece klinik yarar sağlanması amaçlanmaktadır. Günümüzde gaucher hastalığı, fabry hastalığı, pompe hastalığı, mukopolisakkaridoz tip I, II, IV, VI, VII, lizozomal asit lipaz

eksikliği, nöronal seroid lipofusinozis tip II ve alfa mannosidoz hastalıklarında enzim replasman tedavisi uygulanmaktadır. Enzim replasman tedavileri genelde iyi tolere edilebilen, güvenli tedaviler olarak bildirilmektedir (14).

4.2. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Karaciğer Tutulumu

Doğumsal metabolik hastalıklar birden fazla sistem tutulumu ile seyredebileceğinden farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Şu ana kadar tanımlanmış 1000'den fazla DMH mevcut olup tanı yöntemlerinin geliştirilmesine paralel olarak bu sayı her geçen gün artmaktadır. Doğumsal metabolik hastalıklar, sadece tek bir sistemi (endokrin sistem, immün sistem, koagülasyon faktörleri, lipoproteinler) veya tek bir organı (bağırsaklar, renal tübüller, eritrositler, bağ doku) tutabildiği gibi birçok hücre ya da organ tarafından yaygın olarak kullanılan metabolik yolları etkileyerek (lizozomal depo hastalıkları, mitokondriyal bozukluklara bağlı enerji metabolizması hastalıkları vb) çoklu sistem tutulumu ile kendini gösterebilir (21).

Vücudun en büyük iç organı olan karaciğer, çok sayıda hayati fonksiyon yerine getirir. Metabolizmadaki en önemli organlardan biridir ve amino asitlerden şekerlere kadar çok çeşitli moleküllerin metabolize edilmesinden sorumludur. Birçok biyokimyasal süreci düzenler; metabolitlerin birbirine dönüşümü, serum proteinleri, kan pıhtılaşma faktörleri, kolesterol ve safra asitleri gibi biyomoleküllerin sentezi ve salgılanması, glikojen formunda glikozun, mineral ve vitaminlerin depolanması, amonyak, bilirubin, toksinler ve ilaç metabolitlerinin vücuttan atılması gibi çok önemli görevleri vardır. Anabolik ve katabolik yolların merkez organı olan karaciğer, DMH'da en ciddi şekilde etkilenen ve toksik ara maddelere ilk maruz kalan organlardan biridir (15, 16).

Yenidoğan döneminde çoğu metabolik karaciğer hastalığı, kolestaz (sarılık, akolik dışkı ve koyu renkli idrar) veya akut karaciğer yetmezliği (hipoglisemi, hipoalbuminemi, asit, koagülopati, ensefalopati ve sarılık) ile birlikte çoklu sistem bozukluğunun bir parçası olarak ortaya çıkar. Daha büyük çocuklarda kronik karaciğer hastalığı ve siroz (zayıf kilo alımı, hepatomegali, asit, varislere sekonder gastroözofageal kanama) özellikleri ile başvurular daha sıktır.

Çocukluk çağı akut karaciğer yetmezliğinin yaklaşık %30'u DMH'lardan kaynaklanmaktadır. Bu oran yenidoğanlarda daha yüksektir. Erken çocukluk döneminde DMH'lar karaciğer sirozunun en yaygın nedenleri arasındadır. İdiyopatik olarak sınıflandırılan akut karaciğer yetmezliğine sirozlarında büyük bir kısmına tanı konulamamış DMH'ların neden olduğu düşünülmektedir. Metabolik karaciğer hastalıkları, çocuklarda karaciğer nakillerinin

yaklaşık %10-20'sinden sorumludur. Erken tanı ve karaciğerde geri dönüşsüz hasar oluşmadan uygunlanan spesifik tedavi ile bir kısım metabolik karaciğer hastalığında tedavi başarısı yüksektir. Aynı zamanda tedavisi olmayan metabolik karaciğer hastalıklarında da tanı konulması, aileye bir sonraki gebelikler için genetik danışım vermek için önem göstermektedir.

Metabolik karaciğer hastalıklarında öykü çok önemlidir. Akraba evliliği, spontan abortus ve yenidoğan döneminde kaybedilmiş bebek öyküsü, katabolik süreçlerde hastalığın aktive olması (ateş, uzamış açlık vb), tekrarlayan kusma, ishal, büyümede gecikme, boy kısalığı, spesifik yiyeceklerden kaçınma gibi bulgular bazı metabolik hastalık açısından uyarıcı ipuçlarıdır. Aynı zamanda; dismorfik muayene bulguları, ödem, tedaviye dirençli nöbetler, letarji, tekrarlayan hipoglisemi atakları, gelişimsel gecikme, hipotonisite, katarakt, renal tübülöpatoji, sarılık, hepatosplenomegali, karaciğer yetmezliği gibi bulgular da metabolik hastalıkların tanısı için önemli ve akılda bulundurulması gereken semptomlardır (21). Metabolik karaciğer hastalıklarında erken tanı; sağ kalım ve yaşam süresini önemli oranda etkilemektedir. Tedavisi olmayan hastalıklarda ya da hastanın kaybedildiği durumlarda dahi tanı konulabilmesi, aileye sonraki gebeliklerde prenatal tanı, genetik danışmanlık sağlanabilmesi ve sağlıklı bebekler dünyaya getirebilmeleri açısından önemlidir.

Karaciğer fonksiyonlarında bozukluklara; karbohidrat metabolizması bozukluklarından galaktozemi, hereditör fruktoz intoleransı, fruktoz 1,6-bisfosfataz eksikliği, glikojen depo hastalığı (Ia, Ib, III, IV, VI, IXa, IXb ve IXc), Fanconi-Bickel sendromu, transaldolaz eksikliği, gliserol-3-fosfat dehidrogenaz 1 eksikliği, sitrülünemi tip 2, konjenital glikozilasyon bozuklukları; amino asit bozukluklarından tirozinemi tip 1'i, üre siklus bozukluklarından karbamil fosfat sentaz 1 eksikliği, ornitin transkarbamilaz eksikliği, sitrülünemi, argininosüksinik asidemi, N-Asetil glutamat sentaz eksikliği, hiperornitinemi – hiperammonemi – homositrüllinüri sendromu (HHH sendromu), lizinürik protein intoleransı; yağ asit oksidasyon defektlerinden karnitin palmitoiltransferaz-I eksikliği, karnitin palmitoiltransferaz-II eksikliği, primer karnitin eksikliği, karnitin-açilkarnitin translokaz eksikliği, çok uzun zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği, uzun zincirli 3-hidroksil açıl-KoA, 3-Hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A liyaz eksikliği, multipl açıl-koenzim A dehidrogenaz eksikliği; mitokondriyal hastalıklardan LARS hastalığı, elektron taşıma zinciri eksiklikleri, POLG1, MPV17, deoksiguanozin kinaz mutasyonları, GRACILE sendromu, süksinil-koenzim A sentetaz eksikliği, fosfoenolpiruvat karboksikinaz eksikliği; lizozomal depo hastalıklarından gaucher tip I, II ve III, niemann-Pick sendromu (tip A, B ve C), sandhoff hastalığı, siyalidoz (tip II), galaktosiyalidoz, sialik asit taşıyıcı bozukluğu, I-cell hastalığı, GM1 gangliosidoz, multipl sülfataz eksikliği, wollman hastalığı, farber hastalığı (tip I), mukopolisakkaridozlar;

peroksizomal hastalıklardan Zellweger hastalığı, infantil Refsum hastalığı; metal metabolizması bozukluklarından juvenil hemokromatoz, hemokromatozis, Wilson hastalığı, idiyopatik bakır toksikozu, safra asit metabolizması bozuklukları neden olabilmektedir (16, 21, 22).

Doğumsal metabolik hastalıklarda karaciğer tutulumu; hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, kolestatik karaciğer hastalığı, akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, yağlı karaciğer hastalığı, siroz, hepatoselüler karsinom (HCC) şeklinde gözlenebilir.

4.2.1. Hepatomegali

Hepatomegali, karaciğer içindeki hücresel ve yapısal elemanların sayı ve büyüklüğünde artışla ortaya çıkan bir klinik tablodur. Hepatomegali genellikle karaciğer hastalığının ilk klinik belirtisidir. Hastanın tanısız değerlendirilmesinde splenomegalinin varlığı veya yokluğu ve hepatomegali gelişmiş karaciğerin yapısı klinik tanı açısından yardımcı olmaktadır. Etiyolojide safra kanal hastalıkları (intra ve ekstrahepatik) (biliyer atrezi, Caroli hastalığı, koledok kistleri, konjenital hepatik fibrozis, Alagille sendromu), vasküler hastalıklar (Budd-Chiari sendromu, venooklüzif hastalıklar), metabolik hastalıklar (lizozomal depo hastalığı (LSDs), Gaucher hastalığı, mukopolisakkaridozlar (MPS), Niemann–Pick hastalığı, peroksizomal hastalıklar, tirozinemi tip 1, Wilson hastalığı, glikojen depo hastalıkları Ia, Ib, III, VI, IX gibi hastalıklar yer almaktadır (22, 23)

Hepatomegali ile giden DMH'ların yaş gruplarına göre dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir (24).

Tablo 4.1. Hepatomegali ile giden doğumsal metabolik hastalıklarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Hepatomegali ile giden sık görülen doğumsal metabolik hastalıklar
< 3 ay	• Lizozomal depo hastalıkları • CDG sendromu tip 1 • Glukoneogenez defektleri • Mevalonik asiduri
3 ay -2 yaş	• Glikojen depo hastalıkları • Glukoneogenez defektleri • Lizozomal depo hastalıkları • Alfa-1 antitripsin eksikliği
>2 yaş	• Hemokromatozis • Lizozomal depo hastalıkları • Kolesterol ester depo hastalıkları • Glikojen depo hastalığı tip 6 ve9

Persistan izole hepatomegalisi olan hastalarda, ek bulguların varlığı ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Persistan izole hepatomegaliye kardiyomiyopati eşlik ederse glikojen depo hastalığı (GDH) tip 3, pompe hastalığı, hemokromatozis, yağ asit oksidasyon defektleri; kas güçsüzlüğünün eşlik ettiği durumlarda GDH tip 3, 4, 6 ve 9, fruktoz intoleransı, yağ asit oksidasyon defektleri; hemolitik anemi eşlik ettiği durumlarda fruktoz intoleransı; diabetes mellitus, hipogonadizm eşlik ederse hemokromatozis; lipodistrofi, ters meme ucu görülürse CDG sendromu tip 1, hipoglisemi eşlik ederse glikojen depo tip 1 ve 3 akla gelmelidir (24, 25).

Doğumsal metabolik hastalık etiolojisinde hepatomegali çok önemli klinik ipuçlarından biridir. Klinik şüphe halinde en kısa zamanda metabolik hastalık etiyojisine yönelik tanı testlerinin yapılması önerilmektedir.

4.2.2. Karaciğer Fonksiyon Testlerinde Yükseklik

Karaciğer değişik fonksiyonel ve anatomik yapılardan oluşmuş vücudun en büyük ve en önemli metabolik organıdır. Bu organın ana yapısını oluşturan parankimal hücreler (hepatosit) karbonhidrat, protein, lipid metabolizmasını düzenlemenin yanı sıra albümin, pıhtılaşma faktörleri gibi proteinlerin ve enzimlerin sentezlerini gerçekleştirmektedir. Bunun dışında bilindiği üzere safra üretimi, regülasyonu ve sekresyonu ile ilaçların ve kimyasal maddelerin detoksifikasyonu hepatositlerde yapılmaktadır. Karaciğer çok farklı biyokimyasal, sentez ve ekskresyon fonksiyonları da yerine getirmektedir. Karaciğerin kompleks fonksiyonlarına rağmen, doğumsal metabolik hastalığa hepatik klinik yanıt sınırlıdır ve genellikle enfeksiyonlar veya zehirlenmeler gibi edinsel nedenlerden kaynaklanınlardan ayırt edilemez. Bu nedenle tek bir biyokimyasal test ile karaciğer fonksiyonları saptanamaz. Bu sebepten karaciğer tutulumu ile giden DMH'larda geniş tanısal laboratuvar değerlendirme gerekmektedir (15). Karaciğer fonksiyon testleri bu açıdan çok büyük öneme sahiptir. Karaciğer fonksiyon testleri denilince alanin aminotransferaz (ALT), aspartataminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), 5' nükleotidaz, bilirubin, albümin, total protein ve protrombin zamanı (PTZ) gibi testler akla gelmektedir. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda enzimlerin artış paterni tanıya yardımcı olmaktadır. Hepatosellüler paternde enzim yüksekliğinde özellikle aminotransferaz artışı, kolestatik paternde enzim yüksekliği olan hastalarda ise ALP değerinin aminotransferazlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda akut karaciğer yetmezliği açısından değerlendirilirken bu hastalarda enzim yükseklikleriyle beraber hepatik ensefalopati ve protrombin yüksekliğinin saptanması da prognoz açısından oldukça önemlidir (15, 17). Karaciğer fonksiyon testleri, hepatosit hasarının ve fonksiyon bozukluğunun derecesini

gösterme açısından oldukça önemlidir. Bu testlerden ALT ve AST hepatosellüler hasarı gösterirken; GGT, ALP ve bilirubin kolestazı; total protein, albümin, PTZ karaciğer sentez kapasitesini gösteren testlerdir. Ancak çoğu karaciğer hastalıklarında bu testlerin bozuklukları birlikte görülürken, sadece bu enzimlerin bozukluk dereceleri hastalıklar arasında birbirinden farklılık göstermektedir. Transaminaz ve alkalen fosfotaz yüksekliği olan bir hastada gama-glutamilttransferaz düzeyi, safra asit sentez bozuklukları veya safra salgılanması ile ilgili ailesel intrahepatik kolestaz bozukluklarını düşündürmektedir (36). Konjuge bilirubin hepatosellüler hasarda ve kolestazda yükseklik göstermektedir (21). Protrombin zamanı karaciğer hücre hasarının şiddetinin oldukça iyi bir göstergesidir. Protrombin zamanının 4'ün üzerinde olması şiddetli karaciğer yetmezliği, yaygın geri dönüşümsüz hepatosellüler nekroz gibi durumlarda görülmektedir (36). Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan bir yenidoğanda düşük transaminaz düzeyi ve yüksek ferritin neonotal hemokromatozisi düşündürmektedir (36). Galaktozemi ve hereditör früktoz intoleransı gibi durumlarda total ve konjuge bilirubin yüksekliği görülmektedir (21). Tanıda bir diğer önemli nokta semptomların ortaya çıkma yaşıdır. İlk 3 ayda karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklar direkt hiperbilirubinemi prezentasyonu ile gitmektedir (43). Karaciğer fonksiyon bozukluğu klinikte çok sık karşılaşılan bir durum olup erken tanı ve tedavi edilmez ise ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır.

4.2.3. Kolestatik Karaciğer Hastalığı

Kolestaz; safra yapımının veya atılımının bozulduğu, serumda direkt bilirubinin >2 mg/dl ya da total bilirubin seviyesi >5 mg/dl iken direkt bilirubin değerinin total bilirubinin $>20\%$ olması şeklinde tanımlanmaktadır (25). Bu durum, hepatositler tarafından yetersiz safra oluşturulması veya intrahepatik veya ekstrahepatik safra yollarında herhangi bir tıkanıklık sonrasında gelişebilir. Çocuklarda ve yenidoğanlarda kolestaz perinatal dönemdeki enfeksiyonlara, özellikle safra kanal bozukluğu ile giden konjenital anomalilere, genetik ve metabolik bozukluklara bağlı gelişebilir. Etiyolojide Niemann–Pick C, tirozinemi, galaktozemi, arginaz eksikliği, safra sentez bozuklukları, sitrin eksikliği, peroksizomal bozukluklar gibi DMH'lerde rol oynamaktadır.

Üç ayın altında kolestatik karaciğer hastalığı Niemann-Pick tip C, Tirozinemi tip 1 ve peroksizomal hastalıklar gibi doğumsal metabolik hastalıklarda görülebilmektedir (24,26). Yenidoğan döneminde açıklanamayan kolestazın ayırıcı tanısında arginaz eksikliğine bağlı gelişen hiperargininemi de dahildir (25). Neonatal dönemde kolestaz nedenleri çeşitlilik göstermektedir. Kolestatik hastaların değerlendirilmesi, klinik bulguların non-spesifik olması

nedeniyle zordur. Erken tanı ve zamanında tedavi, mortalite, morbidite ve optimal prognoz için çok önemlidir.

Kolestaz ile giden doğumsal metabolik hastalıklarının yaş gruplarına göre dağılımı tablo 4.2’de verilmiştir (30).

Tablo 4.2. Kolestaz ile giden doğumsal metabolik hastalıklar

Kolestaz ile giden doğumsal metabolik hastalıklar
• Alfa1-antitripsin
• Tirozinemi tip 1
• Niemann-Pick tip C
• Peroksizomal hastalıklar
• Safra asid sentez bozuklukları
• Galaktozemi
• Arginaz eksikliği
• Argininosüksinat liyaz eksikliği
• Kolesterol ester depo hastalıkları
• Herediter früktoz intoleransı
• Transaldolaz eksikliği
• Safra sentez bozuklukları
• Sitrin eksikliği
• Peroksizomal hastalıklar

4.2.4. Yağlı Karaciğer Hastalığı

Çocuklarda ve erişkinlerde en sık gözlenen kronik karaciğer hastalığıdır. Alkol, viral etkenler, doğuştan metabolik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, ilaç kullanımı gibi diğer nedenlerin dışlanması şartıyla, hepatositlerde %5 ve üzerinde yağlanma olması durumudur. Erişkin %20-30’unda, kaza ile ölen çocukların totalde %9.6, obezitesi olan çocukların ise otopsilerinde %38’inde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı görülmüştür (27). Obezite ve metabolik sendrom sıklık ve ilişkisi iyi bilindiğinden, hepatosteatozun sekonder nedenlerinden olan DMH nadir olmaları nedeniyle gözden kaçabilmektedir. Güncel pratik rehberler bazı sık görülen DMH’ları dışlamak amacıyla laboratuvar testleri önermektedir. Öykü ve fizik muayenede şüpheli bulgular olması durumunda metabolik taramalar yapılması gerekmektedir (27).

Enerji metabolizması hastalıklarından karbonhidrat metabolizması bozuklukları, yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal hastalıklar; lipid depo hastalıklarından lizozomal asit lipaz (LAL) eksikliği, Chanarin- Dorfman Sendromu, Nieman- Pick hastalığı Tip C; lipoprotein metabolizma bozukluklarından familial hipertrigliseridemi, hipobetalipoproteinemi ve

abetalipoproteinemi; amino asit metabolizma bozukluklarından herediter tirozinemi tip 1, üre siklus defektleri; konjenital glikozilasyon bozuklukları, diğer metabolik karaciğer hastalıklarından Wilson hastalığı, safra asit sentez kusurları, alfa-1 antitripsin eksikliği, NBAS eksikliği non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına neden olan DMH nedenleri arasındadır (27-29).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan küçük çocuklarda; hepatosteatozun bu yaş grubundaki metabolik hepatopatilerin önemli bir bulgusu olduğu bilindiğinden, DMH'lar açısından detaylı araştırma yapılmalıdır. Bununla birlikte adolesan ve yetişkinlerde, obezite prevalansındaki artış nedeniyle hekimler nadiren, ayırıcı tanıda DMHları düşünürler. Özellikle yüksek akraba evlilikleri olan popülasyonlarda, hekimlerde DMH'ların erişkin dönemde başka semptomlar olmadan da non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ortaya çıkabileceği konusundaki farkındalığı çok önemlidir (27, 28, 29).

4.2.5. Siroz

Karaciğer sirozu, devamlılık gösteren bir hasarlanma sonucu gelişen ve zaman içinde hepatosit kitlesinde azalmayla beraber diffüz fibrozis, rejeneratif nodüller, bozulmuş lobüler yapı ve karaciğer içi vasküler şantların görüldüğü ciddi bir hastalık tablosudur (30). Siroz, hepatosellüler hasarın son aşamasıdır. Siroz ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek hastalıklar çok geniş bir yelpazeyi oluşturmaktadır. Bebeklerde siroz en sık olarak biliyer atrezi ve genetik-metabolik hastalıklardan kaynaklanırken, daha büyük çocuklarda otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, alfa-1-antitripsin eksikliği ve primer sklerozan kolanjitten kaynaklanmaktadır (30). Enfeksiyon, inflamatuvar ve vasküler hastalıkları, safra yolları bozuklukları ve son olarak DMH etyolojide önemli rol oynamaktadır (30, 31).

Erken çocukluk döneminde siroza neden olan DMH'ler tablo 4.3'te verilmiştir (24, 25, 30-32).

Tablo 4.3. Erken çocukluk döneminde siroza neden olan doğumsal metabolik hastalıkların yaşa göre sınıflandırılması.

Yaş	Siroza neden olan DMH'ler
<1 yaş	• Galaktozemi • Neonatal hemokromatozis • Tirozinemi tip 1 • Fruktozemi • Glikojen depo hastalığı 3 ve 4 • Mitokondriyal hepatopatiler • Solunum zinciri defektleri • Üre siklus defektleri • Lizozomal depo hastalıkları (Gaucher, Niemann Pick)
>1 yaş	• Tirozinemi tip 1 • Kolesterol ester depo hastalığı (steatoz ve siroz) • Alfa 1 antitripsin eksikliği • Fibrinojen depo hastalığı • Herediter fruktoz intoleransı • Hemokromatozis • Üre siklus defektleri • Lizozomal depo hastalıkları (Gaucher, Niemann Pick)

Sirozlu hastalarda başvuru kliniği hastanın kompanse ya da dekompanse olma durumuna göre değişmektedir: dekompanse hastalarda ensefalopati, asit, varis kanaması; kompanse hastalarda en sık büyüme ve gelişmede gecikme görülebilmektedir. Bulantı, kusma, anoreksi, halsizlik, karın ağrısı, kas güçsüzlüğü gibi non-spesifik semptomlar eşlik edebilir. Karaciğer normal boyutta, normalden küçük veya düzensiz kenarlı palpe edilebilir.

Sirozun laboratuvar araştırması kapsamlı olmalı ve hem bulaşıcı hem de genetik-metabolik hastalıkları tespit edecek şekilde tasarlanmalıdır. Tedavi etiyoloji nedenlerine göre değişiklik göstermektedir. Hepatit B ve C'de antiviral tedaviler, otoimmün hepatitte immunsupresifler, Wilson hastalığında diyet ve bakır şelasyonu, galaktozemide galaktoz ve laktoz içermeyen diyet, tirozinemide tirozin ve fenialaninden kısıtlı diyet ve NTBC tedavisi ile siroza ilerleyiş önlenabilir (32). Medikal tedavi ile başarısızlık durumunda ise karaciğer nakli önerilmektedir.

4.2.6. Akut Karaciğer yetmezliği

Akut karaciğer yetmezliği (AKY); önceden bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı olmayan bireylerde ani başlangıçlı hiperbilirubinemi, hepatik ensefalopati (HE) ve koagülopati ile karakterize yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden klinik bir tablodur. Akut karaciğer yetmezliği kliniği oldukça değişken, mortalitesi yüksek ve heterojen bir hastalık grubudur. Akut karaciğer yetmezliği;

- 1.Kronik karaciğer hastalığı olmayan bir çocukta karaciğer hasarının biyokimyasal kanıtı;
2. K vitamini verilmesine rağmen koagülopatinin düzelmemesi;
3. INR>1.5 (eşlik eden ensefalopati) veya >2.0 (ensefalopati olmaksızın), olarak tanımlanmaktadır (42).

Erken çocukluk döneminde etiyolojik nedenler toksik veya enfeksiyöz nedenlerden çeşitli doğuştan metabolik hastalıklara kadar geniş bir yelpazededir (24, 25). Akut karaciğer yetmezliğine neden olan DMH'lara galaktozemi, tirozinemi tip 1, mitokondriyal oksidatif zincir defektleri, üre siklus defektleri, yağ asidi oksidasyon defektleri, neonatal hemokromatozis, hereditör fruktoz intoleransı, Niemann–Pick tip B ve C, fosfomannaz izomeraz eksikliği gibi hastalıklar neden olmaktadır (24, 25).

Akut karaciğer yetmezliğine neden olan DMH'lar ve klinik özellikleri tablo 4.4'te özetlenmiştir (42).

Tablo 4.4. Akut karaciğer yetmezliğine neden olan DMH'lar ve klinik özellikler

AKY'ne neden olan DMH'lar	Klinik özellikler
• Mitokondriyal hepatopati, mtDNA deplezyon sendromu	• Hipotoni, ensefalopati, laktat yüksekliği
• Neonatal hemokromatozis	• Hepatosellüler nekroz, siroz, ferritin ve AFP yüksekliği
• Galaktozemi	• Sarılık, renal hastalıklar
• Yağ asit oksidasyon defektleri	• Kardiyomiyopati, hipoglisemi, laktat yüksekliği
• Niemann Pick Tip C	• Sarılık, hipotoni, hepatosplenomegali
• Konjenital glikozilasyon defektleri	• Hepatomegali, hepatosellüler disfonksiyon, protein kaybettiren enteropati
• NBAS, nadiren RINT, LARS1 veya SCYL1 mutasyonu	• Tekrarlayan karaciğer yetmezlik sendromu, kısa boy, optik atrofi

İnfant döneminde akut karaciğer yetmezliğine neden olan doğuştan metabolik hastalıkların yaş gruplarına göre sınıflaması aşağıda tablo 4.5'te verilmiştir (24, 25).

Tablo 4.5. İnfant dönemi akut karaciğer yetmezliğine neden olan en sık doğuştan metabolik hastalıkların yaş gruplarına göre sınıflandırılması.

Yaş	İnfant dönem akut karaciğer yetmezliği ile giden DMH'lar
0-7 gün	Neonatal hemokromatozis Mitokondriyal DNA deplesyon sendromları
1-4 hafta	Galaktozemi Tirozinemi
2-6 ay	Safra asit sentez defektleri
6-12 ay	Mitokondriyal DNA deplesyon sendromları Hereditör fruktoz intoleransı

Erken dönemde AKY'de klinik bulgular non-spesifiktir. Serum aminotransferaz yüksekliği, bilirubin ve PT/INR değerlerinin bozulması karaciğer yetmezliği için karakterize başlangıç dönem laboratuvar bulguların yanı sıra, ani ciddi hepatosit kaybı, multiorgan yetmezliği ve komplikasyonlarına bağlı ölüm görülebilmektedir.

Neonatal dönem akut karaciğer yetmezliği ile giden DMH nedenlerinden mitokondriyal DNA deplesyon sendromu ve mitokondriyal hepatopati ensefalopati laktat yüksekliği; neonatal hemokromatozis hepatosellüler nekroz, siroz, alfa-fetoprotein (AFP) yüksekliği; galaktozemi kolestatik sarılık; üre siklus bozuklukları ensefalopati ve hiperamonyemi; Niemann Pick tip C sarılık, hepatosplenomegali; konjenital glikozilasyon bozuklukları hepatomegali, hepatosellüler disfonksiyon gibi klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır (24, 25).

Geç infant veya erken çocukluk döneminde de fulminan karaciğer yetmezlik kliniği neonatal veya erken infant dönemi akut karaciğer yetmezliği ile benzer klinik şekilde ortaya çıkabilmektedir. Tirozinemi tip I ve fruktoz intoleransı genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde; üre siklus bozuklukları ve yağ asidi oksidasyon defektleri her yaşta akut karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir (24, 25). Viral enfeksiyon kaynaklı olan akut karaciğer yetmezliği, nedeni bilinmeyen vakalar ve ilaç toksisitesi sonrası gelişen akut karaciğer yetmezliği, daha çok bu yaş grubu çocuklarda görülmektedir. Bu vakalarda INR ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri daha yüksek bulunmaktadır. Etyolojide en sık viral enfeksiyonlar, ikinci sıklıkta nedeni bilinmeyen vakalar, üçüncü sıklıkta ise doğumsal metabolik hastalıklar gelmektedir (33).

Yağ asidi oksidasyon defektleri de erken ve geç infant döneminde hızla ilerleyen hepatosellüler nekroz nedenleri arasında kabul edilmiştir. Yağ asidi oksidasyon grubu

hastalıklar; miyopati, kardiyomiyopati, hipoketotik hipoglisemi, hiperürisemi, kreatin kinaz (CK) yüksekliği, orta derecede laktik asidoz gibi klinik tablolarla karşımıza çıka bilmektedir. Bebeklik döneminde akut hepatosellüler nekroz sırasında, bu farklılaştırıcı özellikler genel metabolik bozukluklar ile karışabilmektedir. Laktat, piruvat 3-hidroksibutirat, karnitin, kan amino asitleri, idrar organik asitleri ve açıl karnitin analizi gibi metabolik tetkikler tanıda yardımcı olmaktadır (35).

Nedeni bilinmeyen vakaların birçoğunun tanı konulmamış DMH'ye ikincil olduğu düşünülmektedir. Yeni tanısal tetkikler sayesinde çocuklarda akut karaciğer yetmezliğine neden olan metabolik, genetik ya da otoimmün-immün nedenlere spesifik tanı konulabilir. Doğumsal Metabolik hastalıklarda spesifik tedavi ve transplantasyon ile prognoz, diğer hastalık gruplarına göre oldukça iyidir (34).

4.3. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Klinik Yaklaşım

4.3.1. Aile Hikâyesi

Birçok DMH, otozomal resesif kalıtım özelliği gösterdiğinden, ebeveynler arasında akrabalık olması tanısal ipucu sağlayabilir. Hastalığın kendine özgü etnik veya coğrafi yapısı varsa, belirli hastalıklar için toplumdaki yüksek taşıyıcılık oranı ve sonuç olarak aile ağacında etkilenen çocuk sayısının fazla olması da bilgi vericidir (2). Büyük kardeşler, yani indeks olgu, benzer bir bozukluktan veya açıklanamayan akut, örneğin sepsis, ensefalopati ve ani bebek ölümü sendromu gibi nedenlerden biyolojik örnek saklanmaksızın kaybedilebilir. Özellikle üre siklus bozukluğu, organik asidemiler ve yağ asidi oksidasyon bozukluklarının akut ölümcül sonuçları vardır. Aile öyküsünde akrabalık, akrabalarda nedeni bilinmeyen bebek ölümü, kardeşte benzer klinik bulgular, hastada nörolojik etkilenim, büyüme gelişme geriliği, makrosefali, beslenme bozukluğu, gıda alımıyla ilişkili kusma atakları, dalgınlık, hastalık ve aşı gibi stres sonrası; irritabilite, dalgınlık, konvülsiyon, ataksi, gelişimsel duraklama ve regresyon, psikomotor gecikme, akut ensefalopati, koma gibi klinik bulgular ve tekrarlayan asidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi gibi laboratuvar bulgular DMH tanısı için önemli ipuçlarıdır (2,12). Tıbbi kayıtların eksik olması, tanı için önemli klinik ipuçlarını atlayabilir, bazen ailenin verdiği bilgiler daha değerli olabilmektedir.

4.3.2. Doğumsal Metabolizma Hastalıklarında Fizik Muayene

Doğumsal metabolizma hastalığından şüphelenilen her çocuk, ayrıntılı bir fizik muayene ile organ fonksiyonlarının değerlendirildiği, rutin laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle

araştırılmalıdır. Ayrıca, işitme ve görme muayeneleri yapılmalıdır. Mevcut semptomlara ve klinik seyre bağlı olarak ayrıntılı bir fizik muayene ile yeniden değerlendirme, altı ayda bir tekrarlanmalıdır. Özellikle kesin tanı konulamadığında, tespit edilen ek bulgular büyük önem taşır. Çoklu organ sistemlerinin tutulumu, doğumsal metabolik hastalık lehine en güçlü klinik bulgulardan biridir. Bu, özellikle mitokondriyal, peroksizomal hastalıklar veya lizozomal depo hastalıkları gibi organel metabolizması kusurları için geçerlidir. Dismorfik özellikler veya malformasyonlar gibi yapısal anomaliler, kompleks moleküllerin metabolizması veya mitokondriyal enerji metabolizmasını etkileyen bozukluklardan kaynaklanır. İskelet bulguları özellikle dizostozis multipleks adı verilen radyolojik bulgular lizozomal hastalıklardan mukopolisakkaridoz, mukolipidoz, oligosakkaridozlarda saptanmaktadır. Organomegali, genellikle lizozomal depo hastalıklarının bir göstergesi iken, izole hepatomegali çok çeşitli enzim bozukluklarında (glikojen depo hastalıkları, kolesterol ester depo hastalıkları, mukopolisakkaridoz, mukolipidoz) görülebilir. İdrar rengi ve kötü vücut kokusu DMH şüphesi için ipuçları sağlayabilir. İdrar redüktan madde pozitifliği karaciğer tutulumu ile giden hastalıklardan olan galaktozemi ve fruktoz intoleransında görülmektedir (2, 13, 15, 16).

4.3.3. Doğumsal Metabolizma Hastalıklarında Tanı

Son yıllarda tanısal gelişmeler DMH'lar için yeni tedavi seçeneklerinin ve stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. DMH'lar, çocukluk çağı boyunca önemli bir mortaliteye neden olduğundan tanı, tedavi ve izlemin doğru yönetilmesi, hasta, aile bireyleri, sosyal güvenlik kurumları ve dolaylı olarak tüm toplum açısından önemlidir. Detaylı bir klinik muayene, radyolojik görüntülemeler, biyokimyasal incelemeler ilk aşamada tanıya yardımcı yöntemlerdir. Ayrıca gerektiğinde elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG), elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcı olabilmektedir.

Öykü, fizik muayene, ek sistem muayene bulgusu olan veya tarama testinde şüpheli bulgu saptanan hastaların ileri tetkik edilmeleri gerekmektedir. Yenidoğan tarama testleri ve selektif tarama testleri tanısal değildir. Bu nedenle tarama sonrasında anormal bir sonuç elde edildiğinde, mutlaka tanısal testler uygulanmalıdır. Ayrıca yanlış negatif sonuçların olabileceği de göz önüne alındığında, normal bir tarama test sonucu hastalığı kesin olarak dışlamamaktadır.

4.3.3.1. Spesifik Metabolik Tetkikler

Rutin biyokimyasal testler, hastalığın hangi doğumsal metabolizma hastalık grubuna girdiğini saptayabilmek için organ veya dokuların tutulum ve derecesini gösteren başlıca

incelemelerdir. Tanıda birinci basamak rutin testler dışında geniş metabolik testler büyük önem taşımaktadır. İdrarda metil malonik asit testi, nitroprussit testi, ketoasit testi, redüktan madde, sülfittoksit testi, idrar organik asit analizi (GC/MS ile), idrarda kantitatif aminoasit miktar tayini (Tandem MS/HPLC ile), idrar şeker kromatografisi (glukoz, galaktoz, fruktoz, sakkaroz, laktoz), mukopolisakkarit (kondroitin sülfat); kanda laktat, piruvat, amonyak, karnitin, homosistein, biyotinidaz aktivitesi, plazmada kantitatif aminoasit miktar tayini (LC-MS/MS-HPLC ile), kanda kantitatif aminoasit ve karnitin/açıl karnitin analizi (LC-MS-MS) gibi spesifik metabolik tetkikler tanıda yol göstermektedir (5).

İdrar Organik Asit Analizi

İdrar organik asit analizi, DMH şüphesi olan hastalarda tanıya yönelik önemli ipuçlarından biridir. İdrar hem normal hem de anormal metabolizma dahil olmak üzere çok sayıda farklı kaynaktan ortaya çıkan yüzlerce farklı organik asit içermektedir. Organik asidüri tanısı için rutin olarak kullanılmakta olan bu test, idrar organik asit analizi için bir gaz kromatografik yöntem çalışmasıdır (37). Fruktoz 1,6 bisfosfataz eksikliği, β -ketotiyolaz eksikliği, fumaraz eksikliği, karnitin palmitoiltransferaz I eksikliği, homosistinüri, fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), tirozinemi, non-ketotik hiperglisinemi, argininosüksinik asit liyaz eksikliği, argininosüksinik asit sentetaz eksikliği, ornitin transkarbamilaz eksikliği ve D-gliserik asidemi dahil üre döngüsü bozuklukları gibi hastalıkların tanısı da idrar organik asit analizi ile konulmaktadır (38).

Tandem Kütle Spektrometre İncelemeleri

Tandem kütle spektrometresi, DMH tanısında ilk olarak yaklaşık 20 yıl önce kullanılmaya başlanmıştır. Taranabilir hastalık spektrumunun önemli ölçüde artması ve çoklu hastalık tarama testlerinin geliştirilme fikri bu tanısal testin yaygınlaşmasında önemli ölçüde rol oynamıştır. LCMS/MS yöntemi ile hem kromatografik olarak benzer moleküller ayrılabilmekte hem de sıralı kütle spektrometresinde maddelerin öncü ve ürün iyon geçişleri birlikte analiz edildiğinde özgüllüğü yüksek sonuçlar elde edilebilmektedir. Ayrıca hastalıkla ilgili olarak arttığı veya azaldığı öngörülen birkaç steroid ya da metabolitin bir arada değerlendirilmesi özellikle tanıya ve ayırıcı tanıya yaklaşımdaki sensitivite ve spesifiteyi arttırmaktadır (39). Yağ asidi oksidasyon defektleri, bazı organik asidemilerin tanısında karnitin, açıl karnitin profili kullanılmaktadır. Bu test tek başına tanı koydurucu olmamakla beraber, diğer metabolik testlerle birlikte klinik değerlendirmede çok kıymetlidir.

Kan ve İdrar Amino Asitleri

Serum, idrar ve beyin-omurilik sıvısında bulunan amino asitler, vücut proteinlerinin metabolizması sırasında açığa çıkmaktadır. Vücut sıvılarındaki amino asit konsantrasyonları, amino asitlerin vücuttaki sentezi, dokular tarafından kullanımı ve gıdalarla alınan ya da vücuda ait proteinlerin yıkılımı arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Normal, sağlıklı bireylerde, açken amino asitlerin vücut sıvılarındaki konsantrasyonları nispeten stabil bulunduğu halde, doğuştan metabolik hastalığı olan çocuklarda amino asitlerin plazmada birikimi veya idrarla aşırı miktarda atılımı gibi durumlar ortaya çıkmaktadır. Amino asit metabolizması ile ilişkili defektlerin bir kısmı yaşamın herhangi bir döneminde klinik bulgu verebildiği halde, bir kısmı yaşamın çok erken dönemlerinden itibaren mental ve fiziksel gelişme geriliği ve nörolojik sorunlar ile ortaya çıkmaktadır. Kan ve idrar amino asit profilinin değerlendirilmesi sonucu maple syrup urine hastalığı (MSUD), tirozinemi, fenilketonüri (PKU), argininosüksinat liyaz eksikliği, argininosüksinat sentetaz eksikliği (sitrülinemi), propiyonik asidemi, metilmalonik asidüri, hiperlizinemi, ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTC), beta-aminoizobütirik asidüri, hartnup hastalığı (idrar), sistinüri (idrar), sistinozis (idrar), homosistinüri gibi hastalıkların tanı konulması mümkün olabilmektedir (40).

Karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklarda ilk basamak tetkikler tablo 4.6.'da verilmiştir (15).

Tablo 4.6. Karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklarda ilk basamak tetkikler.

-
- Alanin ve aspartat aminotransferaz (transaminazlar)
 - Laktat dehidrogenaz
 - Kreatin kinaz
 - Alkalın fosfotaz
 - Gama-glutamiltransferaz
 - Direkt / indirek bilirubin
 - Koagülasyon paneli: PT, PTT, Faktör V, VII, XI
 - Albumin, prealbumin
 - Kreatinin, ürik asit, CK
 - Kan şekeri
 - Amonyak
 - Hepatit paneli: A, B, C
 - Viral panel: CMV, EBV, HSV, TOXO, HİV
 - Abdominal USG
 - Ekokardiyografi
-

Karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklarda ikinci basamak tetkikler tablo 4.7’de verilmiştir (15). Ayrıca abdomen/kranial MR, işitme testi, oftalmolojik incelemeler tanıda ipucu sağlamaktadır.

Tablo 4.7. Karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklarda ikinci basamak tetkikler.

• Plazma/ Serum • Bakır, seruloplazmin • Alfa fetoprotein • Kolesterol, trigliserit • Serum demir ve ferritin, transferrin, transferrin saturasyonu • Laktat, piruvat, 3-hidroksibutirat, asetoasetat • Serbest yağ asitleri • Amino asitler • Serbest ve total karnitin, açilkarnitin profil • Alfa 1 antitripsin, • Lizozomal enzimler • İdrar • Aminoasit • Keton • Organik asit • 24 saatlik idrarda bakır • Spesifik safra asitleri (safra asit sentez bozukluğu)
• İnfant dönem • Galaktoz-1 fosfat uridil transferaz (galaktozemi) • Çok uzun zincirli yağ asitleri (Peroksizomal hastalıklar) • Transferrin izoelektrik odaklanma CDG sendromu

4.3.3.2 Enzimatik ve Genetik Tetkiler

Doğumsal metabolik hastalık tanısında enzimatik ve genetik tanı testleri tanının kesinleştirilmesi için büyük önem taşımaktadır. Enzimatik tanıda genellikle lökositler, fibroblast hücre kültürleri, serum veya plazma kullanılmaktadır. Enzimin spesifik organ veya dokularda eksprese olduğu DMH’lerde enzimatik aktivite sadece o organ veya doku biyopsilerinden alınan materyalden ölçülebilmektedir. Örneğin; GDH Tip 1a için sadece karaciğer biyopsisi ile elde edilen örnekte glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesi ölçülebilmektedir. Galaktozemide ise; eritrosit içi galaktoz 1 fosfat üridil transferaz enzimi ölçülerek enzimatik tanı konulabilir. Olgun eritrositler dışında tüm hücrelerde lizozomal enzimler bulunduğundan, serum, fibroblast kültürü, kuru kan örneği gibi birçok hücreden lizozomal enzim aktiviteleri ölçülerek eksik olan enzim gösterilebilmektedir. Tüm mukopolisakkaridoz (MPS) tiplerinde, amniyotik sıvıda ve koryonik villüs hücre kültüründe enzim aktivitesi ölçülerek prenatal tanı

konulması mümkündür. Koryonik villus hücreleri veya hücre kültüründe enzim incelemesi ile Hunter sendromu dışındaki MPS'lerde prenatal tanı hamileliğin ilk 3 ayında koyulabilmektedir. Mukopolisakkaridozların yanı sıra diğer lizozomal depo hastalıklarının tanısında da enzimatik tanı yöntemleri kullanılmaktadır.

Doğumsal metabolik hastalıkların çoğu otozomal resesif (OR) geçiş gösteren, tek gen hastalıkları olup (monogenik), sorumlu mutasyonların büyük çoğunluğu, tek veya birkaç nükleotidi etkileyen DNA değişiklikleridir. Bu nedenle, patojenik varyantların tanımlanmasında moleküler tanı yöntemleri yardımcı olmaktadır. Özgün fenotip ya da yenidoğan tarama testlerinin yönlendirmesiyle moleküler tanı koymada Sanger dizileme tekniği kullanılmaktadır. Günümüzde genetik testler, hem ulaşılabilmede kolaylık, hem de tanı için sıklıkla periferik kan örneğinin DNA dizilemesinin yapılabilmesi için yeterli olması gibi nedenler ile en sık tercih edilen tanı yöntemi haline gelmiştir. Hastalıkla ilişkili genin tanımlanması, hastaya en erken zamanda en uygun tedavinin uygulanmasına olanak sağladığı gibi ailenin bilgilendirilmesi, ailedeki diğer olası etkilenmiş ya da taşıyıcıların belirlenmesi, ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olabilmeleri konusunda yol gösterecek genetik danışmayı da yönlendirmektedir (2, 17).

4.3.4. Doğumsal Metabolik Hastalıklarda Tedavi

Doğumsal metabolik hastalıkların tedavisinde son on yıl içinde oldukça önemli gelişmeler kaydedilmiştir (17). Gelecekte hastalara daha iyi tedavi imkanları sunabilmek adına önemli gelişmeler de devam etmektedir. Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi doğumsal metabolik hastalıklarda da erken teşhis çok büyük önem arz etmektedir. Metabolik hastalıkların bir kısmı tedavi edilebilmekte, diğer bir kısmı ise hastalıktan etkilenmeden ya da az etkilenerek yaşamlarını sürdürebilmektedir. Son yıllarda tanı ve tedaviye yönelik yapılan çalışmalar DMH'da enzim yerine koyma tedavisi (ERT), substrat azaltma tedavisi (SRT), şaperon tedavileri, koenzim-kofaktör tedavileri, spesifik hücre-organ nakli ve gen tedavileri mevcut uygulamalar arasındadır. Doğumsal metabolik hastalıklarda tedavi yaklaşımları akut ve kronik tedavi olarak iki ana başlık altında incelenmektedir.

Akut tedavi şüpheli/kesin doğumsal metabolik hastalıktan kaynaklanan akut ataktaki bir hastayı tedavi etmek için alınacak tüm hayati önlemleri ve gerektiğinde hemodiyaliz/hemodiyafiltrasyon gibi acil girişimleri içermektedir.

Doğumsal metabolik hastalıklar için kronik tedavi edici yaklaşımlar aşağıda sıralanmaktadır:

1. Substratı azaltarak yapılan tedaviler

- a. Besinsel kısıtlama
- b. Substrat inhibisyonu

2. Rezidüel enzim indüksiyonu

- a. Kofaktör takviyesi
- b. Şaperon tedavisi

3. Eksik enzimin yerine konulması

- a. Enzim replasman tedavisi
- b. Hücre / organ nakli

5. Toksik substratın uzaklaştırılması

- a. Diyaliz / hemofiltrasyon
- b. Tıbbi tedavi

6. Gen terapileri

4.3.5. Karaciğer nakli

Karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıklarda karaciğer naklinin birçok hastalarda başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Karaciğer nakli, Wilson hastalığı, hemokromatoz, tirozinemi tip 1, üre siklus bozuklukları, glikojen depo hastalığı tip 1, 3 ve 6 gibi doğumsal metabolik hastalıklarda rezidüel enzim sağlayarak hastalığın seyrini yavaşlatmak veya kür sağlamaktadır (17, 18).

Karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilebilen doğumsal metabolik hastalıklar aşağıda verilmiştir (18, 41).

- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Üre siklus defektleri
- İzole karaciğer tutulumu ile gide mitokondriyal hastalıklar
- Tirozinemi
- Herediter hemokromatozis
- Glikojen depo hastalıkları
- Primer hiperoksaluria
- Herediter familyal hiperkolesterolemi

- Akçaağaç şurubu hastalığı
- Organik asidemiler
- Doğuştan metabolik hastalıklara sekonder gelişen HCC

Hastaların çoğunun transplantasyondan 1 yıl sonra %90 iyileşme oranlarına sahip olduğu görülmüştür (19). Doğumsal metabolik karaciğer hastalıklarına yönelik yapılan çalışmalar, bu bozukluklar için karaciğer nakli yapılan hastaların zamanlaması, seçimi ve yönetiminde önemli gelişmelere yol açmıştır. Karaciğer nakli hem altta yatan nedeni, hem de portal hipertansiyonun komplikasyonlarını etkili bir şekilde tedavi etmektedir. Bu nedenle DMH'ların çoğu için karaciğer nakli ile mükemmel uzun vadeli sonuçlar elde edilmektedir (19,20,36). Doğumsal metabolik hastalıklara bağlı karaciğer nakli sonrası uzun süreli sağkalım değerlendirildiğinde diğer endikasyonlara bağlı karaciğer nakillerine benzer şekilde sepsis, fulminan hepatit, kronik rejeksiyon gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (41). Bu nedenle karaciğer nakli ile diğer tedavi seçenekleri arasında karar verirken hasta özelinde ve hastalığa özgün tutulumlar da göz önüne alarak değerlendirme yapılmalıdır.

Sonuç olarak erken tanı tedavinin başarılı olması için en önemli basamaktır. Tanıda gecikme hayat boyu kalıcı sekellere yol açabileceği gibi ölüme de yol açabilmektedir. Hastalıkların doğru tanımlanması özellikle akraba evliliklerinin çok görüldüğü ülkemizde aileye genetik bilgi verme ve prenatal tanı açısından da önemlidir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırma Tipi

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı'nda Haziran 2012-2021 yılları arasında “Doğumsal Metabolik Hastalık” şüphesi ile takip edilmekte olan 1237 hastanın dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilerek yapılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: İ7-532-21, tarih: 2021/314).

5.2. Klinik Bilgi

Olguların, Ek-1'de belirtilen klinik bilgi formuna göre karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik; fizik muayenede hepatomegali, splenomegali, sarılık; ultrasonografik görüntülemelerde hepatomegali, splenomegali, karaciğerde siroz, nodül, hepatosteatoz saptanan; kolestatik karaciğer hastalığı, akut karaciğer yetmezliği; kronik karaciğer yetmezliği olan hastalar karaciğer tutulumu olarak değerlendirildi. Bu hastaların DMH tanıları, demografik bilgileri, öykü ve fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik verileri, sağkalım süreleri açısından dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Demografik veriler: Cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, metabolik hastalık tanısı ve tanı yaşı, ailede akrabalık, ailede benzer hastalık varlığı, ölen kardeş öyküsü incelenmiştir.

Öykü ve fizik muayene: karaciğer tutulumu bulgularının varlığı ve başlama tarihi değerlendirildi. Olguların fizik muayenelerinde inspeksiyonda görülebilen ve dizostosis multipleks olarak bilinen; makrosefali, kalınlaşmış kortikal kemik ve kafatası, kaba yüz görünümü, ve mandibular prognatizm gibi fasiyal anomali bulguları, genu valgum vb iskelet sistemi bulguları; gastrointestinal sistem muayenesinde abdominal obezite, hepatomegali, splenomegali, karaciğer transplantasyonu insizyon skarı, perkütan endoskopik gastrotomi insizyon skarı; nörolojik sistem muayenesinde makrosefali, istemsiz hareketler, hipotoni, mental motor retardasyon vb. bulgularının varlığı değerlendirildi.

Laboratuvar Verileri: Hastaların mevcut DMH tanılarında kullanılan biyokimyasal, enzim ve genetik test yöntemleri değerlendirildi. Karaciğer tutulumunu değerlendirme açısından AST, ALT, INR, GGT, AFP, CK, laktat düzeyleri incelendi.

Radyolojik Veriler: Hastaların karaciğer tutulumu abdominal ultrasonografik görüntüleme ile; hepatomegali, splenomegali, karaciğerde siroz, nodül, hepatosteatoz varlığı açısından değerlendirildi.

Tanısal tetkikler: Olgular biyokimyasal, enzimatik ve genetik tanı yöntemleri olarak 3 grupta değerlendirildi.

Biyokimyasal tanı: metabolik tetkiklerden karnitin açıl karnitin analiz incelemeleri, idrar organik asit analizi, kan ve idrar aminoasit analiz, lizozomal tarama, transferrin izoelektiko daklanma testleri ile tanısal sonuç verenler;

Enzimatik tanı: eritrosit içi, lökosit içi, fibroblast kültürü veya karaciğer biyosisinde enzimatik ölçüm ile tanı almış olgular;

Genetik tanı;

OR kalıtım paterni gösteren hastalıklar için hastalıkla ilişkilendirilmiş ve/ veya yeni tanımlanmış homozigot/ bileşik heterozigot patojenik varyant tespit edilmesi, otozomal dominant ya da X'e bağlı kalıtım için ise; heterozigot veya hemizigot patojenik varyant tespit edilmesi

Mitokondriyal hastalıklarda nükleer DNA ile kodlanıyorsa ve kalıtım paternine uygun patojenik varyantlar, mitokondriyal DNA ile kodlanıyorsa mitokondriyal DNA'da patojenik varyasyonlar ve/veya duplikasyon delesyon saptanması ile tanı almış olgular değerlendirildi.

Karaciğer tutulumu: Hastaların karaciğer tutulumu; kolestatik karaciğer hastalığı, akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, radyolojik görüntüleme sonucu karaciğerde hepatomegali, splenomegali, karaciğerde siroz, nodül, hepatosteatoz varlığı olarak değerlendirildi. AST>35 U/L; ALT>35 U/L; GGT>42 U/L; INR>1,1 olan hastalar karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olarak; direk bilirubin >2 veya direk bilirubin total bilirubinin %20'den daha fazla yüksekliği kolestaz; ensefalopati varsa INR>1.5 ve ensefalopati yoksa INR >2 olan hastalar ise akut karaciğer yetmezliği olarak değerlendirildi.

Karaciğer nakli: Karaciğer tutulumu olan DMH'lardan takiplerinde karaciğer nakli yapılan hastalar değerlendirildi.

Sağkalım: Olguların klinik takip süreleri boyunca mortalite durumları değerlendirildi.

5.3. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

2012 ve 2021 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve doğumsal metabolik hastalık şüphesi olan veya tanı almış;

1. Tanı esnasında karaciğer tutulumu olan hastalar,
2. Takip esnasında karaciğer tutulumu gelişen tüm hastalar dahil edilmiştir.

5.4. Araştırmada Dışlanma Kriterleri

Bu çalışmaya doğumsal metabolik hastalıklar ile birlikteliği kanıtlanmamış veya karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliği açıklayacak aşağıda belirtilen klinik duruma sahip olan hastalar dahil edilmemiştir.

- Viral Hepatitler
- Otoimmün hepatit
- Toksik hepatit
- Obezite ilişkili karaciğer yağlanması
- Wilson hastalığı

Yenidoğan döneminde;

- Biliyer atrezi
- Alagille sendromu
- Koledok kisti
- TPN'ye bağlı kolestaz
- Genetik olarak ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz
- TORCH grubu infeksiyonları

5.5. Çalışmanın Yöntemi

Hastaların ocuk metabolizma dosyaları ve hastane veri kayıt sistemi incelenerek, önceden hazırlanmış takip formuna uygun olarak; adı/soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti, varsa metabolik hastalık tanıları, başvuru anındaki semptomları ve fizik muayene bulguları, karaciğer tutulumu ile ilişkili semptomların başlama ve tanı yaşları, aile öyküleri, yenidoğan döneminde sarılık laboratuvar ve radyolojik tetkikleri, varsa enzimatik ve genetik tanıları kaydedilmiştir (Ek-1)

Hastaların fizik muayenelerinde; dismorfik bulgularının varlığı; gastrointestinal sistem muayene bulguları açısından ikter, hepatomegali, splenomegali, nörolojik sistem muayene bulguları olarak; makrosefali, istemsiz hareketler, hipotoni, mental motor retardasyon bulguları diğer sistemlerin tutulumu (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb), laboratuvar bulgular açısından; kan şekeri, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), INR, gama-

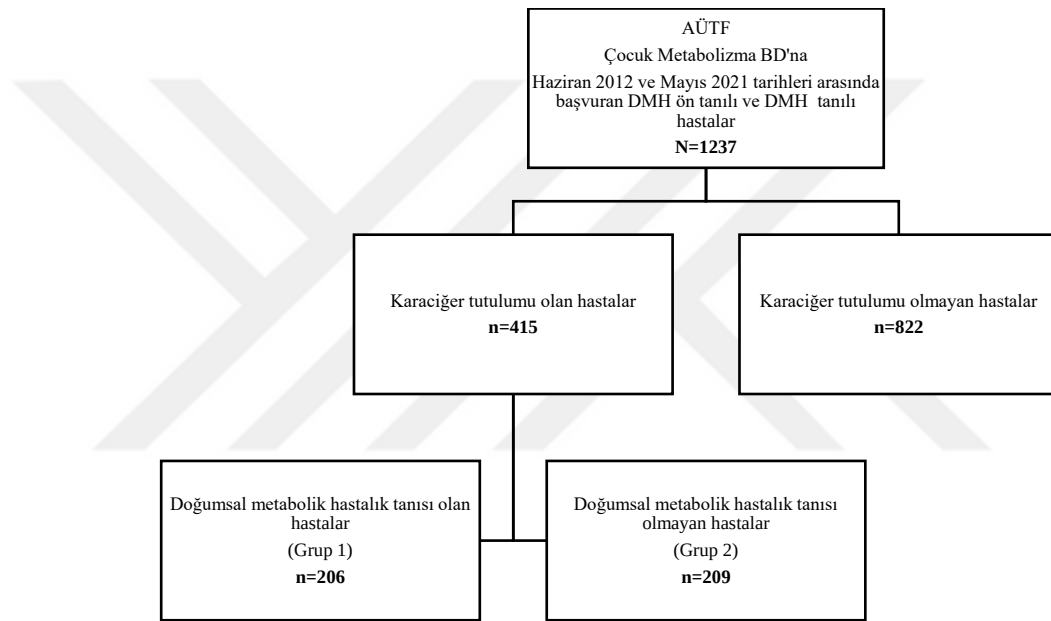
glutamiltransferaz (GGT), alfa-fetoprotein (AFP), laktat, amonyak anormallikleri, radyolojik görüntüleme; abdomen ultrasonografi (USG), elektroensefalografi (EEG) bulguları kaydedildi. Karaciğer biyopsi sonuçları not edildi. İzleminde karaciğer tutulumu klinik, laboratuvar, görüntüleme ve biyopsi sonuçları ile değerlendirilerek kronik karaciğer tutulumu olanlar kaydedildi. Takiplerinde hastaların sağkalımları, karaciğer nakli ve sonrasındaki kayıtları değerlendirildi.

5.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik programı ile yapıldı. Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama $\pm$ standart sapma (SD), ortanca (minimum-maksimum) değerleri, kategorik verilerde ise hasta sayısı (yüzde) değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testi kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan değişkenlerde Bağımsız Örneklem t testi ile, uymayan değişkenlerde ise Mann Whitney U ile analiz yapıldı. Üç veya daha fazla grubun numerik verilerinin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan değişkenlerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Kruskal Wallis testi ile analiz yapıldı. Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Bu testlerde saptanan anlamlı parametreler lojistik regresyon analizi ile yeniden değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon analizinde odds oranı (OO) %95 güven aralığı (%95 GA) içinde hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

6. BULGULAR

Bu araştırma Haziran 2012 ve Mayıs 2021 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'nde doğumsal metabolik hastalık ön tanısı ve DMH tanıları ile takip edilmekte olan 1237 hastanın çocuk metabolizma dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilerek yapıldı. Araştırmaya alınan 1237 hastanın 415'inde karaciğer tutulumu saptandı. Araştırmaya dahil edilen örneklemde karaciğer tutulumu tespit edilen hastalar DMH tanısı kesinleşenler (Grup 1) ve DMH tanısı şüphesi olanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Araştırmanın Akış Şeması

Araştırmaya dahil edilen 415 karaciğer tutulumu olan hastanın tanı anındaki ortalama yaşı 9 ay (2-36 ay) idi. Hastaların 204'ü (%49,2) kız, 211'i (%50,8) erkek idi. 234 (%56,4) hastanın ebeveynler arasında akrabalık öyküsü vardı. Hastaların 40'ünde (%9,6) DMH tanılı kardeş öyküsü varken, 113'ünde (%27,2) benzer aile öyküsü mevcuttu. Hastaların 95'inin (%22,9) soygeçmişinde ölen kardeş öyküsü vardı. Karaciğer tutulumu saptanan 415 hastanın 206'sında (%49,2) DMH tanısının kesinleştirilmiş olduğu belirlendi (Tablo 6.1).

Karaciğer tutulumu saptanan 415 hastanın klinik bulguları değerlendirildiğinde, 53'ünde (%12,8) sarılık, 90'ında (%21,7) kusma, 34'ünde (%8,2) ishal, 4'ünde (%1) akolik gaita, 19'unda (%4,6) ikterik görünüm saptandı. Fizik muayenede ise; 164'ünde (%39,5) hepatomegali, 68'inde (%16,4) splenomegali, 92'inde (%22,2) dismorfik bulgu, 100'ünde (%24,1) hipotonisite, 117'sinde (%28,2) anormal nörolojik muayene bulgusu mevcuttu. Diğer

sistem tutulumu (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb) 267'sinde (%64,3) görüldü. Karaciğer tutulumu saptanan 415 hastanın 59'unda yenidoğan kolestazi, (%14), 62'sinde (%14,9) karaciğer yetmezliği, 71'inde (%17,1)) ise kronik karaciğer hastalığı vardı. Hastaların 37'sine (%8,9) karaciğer biyopsisi, 8'ine (%1,9) karaciğer nakli yapıldığı gözlemlendi. Sağkalım oranı ise %87,7 olarak saptandı (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Karaciğer Tutulumu Saptanan Olguların Demografik Ve Klinik Özellikleri

Parametreler	Araştırma grubu (N=415)
DMH tanısı var/yok, n (%)	206 (49,6) / 209 (50,4)
Cinsiyet K/E, n (%)	204 (49,2) / 211 (50,8)
Yaş (ay), Ortalama $\pm$ SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	26,5 $\pm$ 37,7 (0-179) 9 [2-36]
Vücut ağırlığı SDS, Ortalama $\pm$ SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	-0,1 $\pm$ 1,82 (-8,0- +4,6) 0,3 [-1,28 - +1,2]
Boy SDS, Ortalama $\pm$ SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	0,15 $\pm$ 1,78 (-7,0-+4,0) 0,6 [-0,95-+1,41]
Ebeveynlerde akrabalık öyküsü, n (%)	234 (56,4)
Doğumsal metabolik hastalık tanılı kardeş, n (%)	40 (9,6)
Kardeş ölümü, n (%)	95 (22,9)
Ailede benzer hastalık öyküsü, n (%)	113 (27,2)
Sarılık, n (%)	53 (12,8)
Kusma, n (%)	90 (21,7)
İshal, n (%)	34 (8,2)
Akolik gaita, n (%)	4 (1)
Dismorfik bulgu, n (%)	92 (22,2)
Hipotonisite, n (%)	100 (24,1)
Fizik muayenede hepatomegali, n (%)	164 (39,5)
Fizik muayenede splenomegali, n (%)	68 (16,4)
İkterik görünüm, n (%)	19 (4,6)
Karaciğer yetmezliği, n (%)	62 (14,9)
Anormal nörolojik muayene bulgusu, n (%)	117 (28,2)
Yenidoğan kolestazi, n (%)	71 (17,1)
Karaciğer biyopsisi, n (%)	37 (8,9)
Kronik karaciğer hastalığı, n (%)	59 (14,2)
Diğer sistem tutulumu, n (%)*	267 (64,3)
Karaciğer nakli, n (%)	8 (1,9)
Sağkalım, n (%)	364 (87,7)

DMH: doğumsal metabolik hastalık, E: erkek, K: Kız, maks: maksimum, min: minimum, SD: standart deviasyon, SDS: standart deviasyon skoru. *Diğer sistem tutulumu (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb).

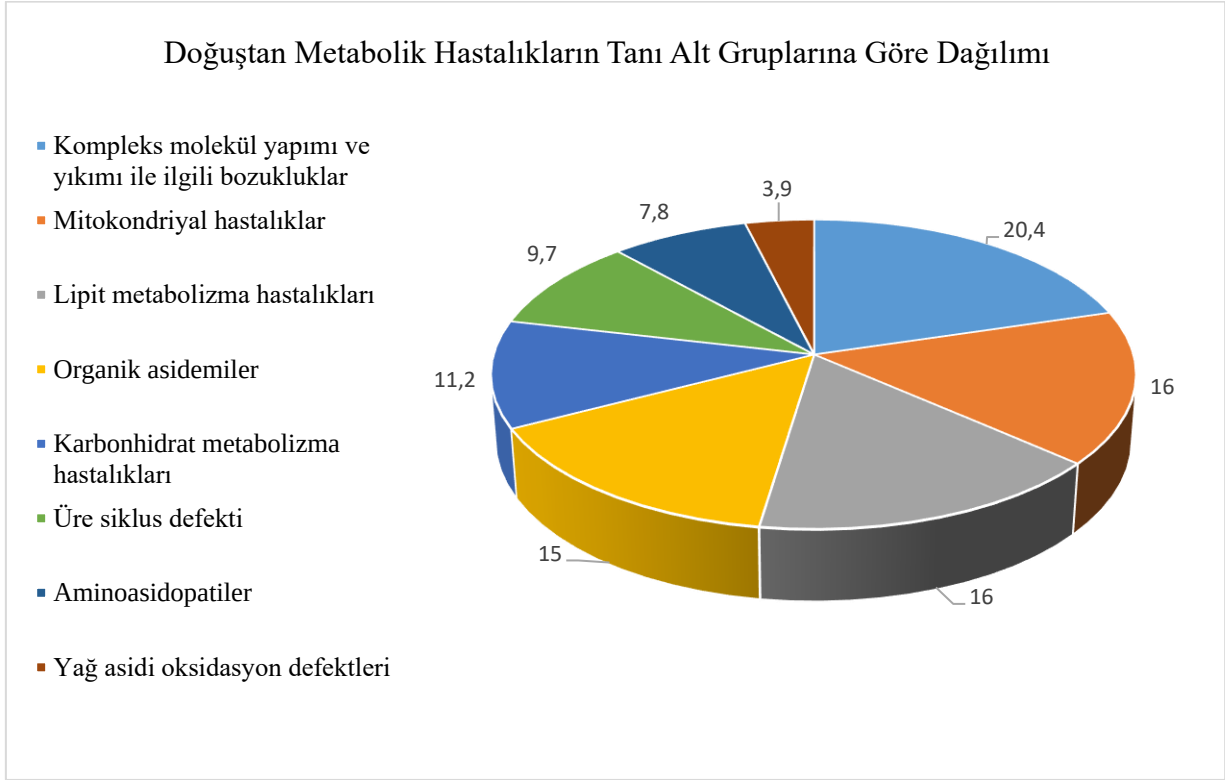
Doğumsal metabolik hastalık tanılı hastaların tanılarına göre sınıflandırılması Tablo 6.2.'de sunulmaktadır. Hastaların 42'sinin (%20,4) kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (lizozomal depo hastalığı / peroksizomal hastalık / konjenital glikozilasyon defektleri), 33'nün (%16) mitokondriyal hastalık, 33'nün (%16) lipid metabolizma bozukluğu, 31'nin (%15) organik asidemi, 23'nün (%11,2) karbonhidrat metabolizma bozukluğu, 20'sinin

(%9,7) üre siklus defekti, 16'sının (%7,8) aminoasidopati, 8'inin (%3,9) yağ asit oksidasyon defekti tanısı ile izlendiği belirlendi (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Doğuştan Metabolik Hastalık Tanılarının Dağılımı

DMH tanısı, n (%)	Araştırma Grubu (N=206)
Kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar	42 (20,4)
Niemann Pick tip A/B	11 (26,2)
Mukopolisakkaridoz	9 (21,4)
Gaucher hastalığı	7 (16,6)
Niemann Pick tip C	6 (14,3)
GM-1 gangliosidoz	4 (9,5)
Zellweger sendromu	3 (7,1)
Konjenital Glikozilasyon Defekti tip1a (PMM2-CDG)	1 (2,3)
Konjenital Glikozilasyon Defekti tip1b (MPI-CDG)	1 (2,3)
Mitokondriyal hastalıklar	33 (16)
Mitokondriyal DNA deplezyon sendromu	8 (24,3)
Deoksiguanozin kinaz eksikliği	6 (18,12)
Koenzim Q10 eksikliği	5 (15,15)
Leigh sendromu	5 (15,15)
Kombine oksidatif fosforilasyon eksikliği	3 (9)
Solunum zincir defekti kompleks 1 eksikliği	2 (6)
Mitokondriyal kompleks 3 eksikliği	1 (3)
Koenzim Q6 gen defekti	1 (3)
Koenzim Q2 gen defekti	1 (3)
Lipit metabolizma hastalıkları	33 (16)
Ailesel Hiperkolesterolemi	24 (72,7)
Hipertrigliseridemi	5 (15,15)
Hipolipoproteinemi	4 (12,12)
Organik asidemiler	31 (15)
Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı	12 (38,7)
Metilmalonik asidemi	10 (30,3)
Propiyonik asidemi	3 (9)
İzovalerik asidemi	2 (6)
Kobalamin sentez defekti	4 (12)
Karbonhidrat metabolizma hastalıkları	23 (11,2)
Galaktozemi	9 (39)
Glikojen depo hastalığı tip 1	8 (34,8)
Fruktoz intoleransı	2 (8,7)
Fruktoz 1-6 bifosfataz eksikliği	1 (4,3)
Glikojen depo hastalığı tip 3	1 (4,3)
Glikojen depo hastalığı tip 0	1 (4,3)
Glikojen depo hastalığı tip 4	1 (4,3)
Üre siklus defekti	20 (9,7)
Sitrülinemi tip 1	11 (55)
OTC eksikliği	3 (15)
Karbamoil fosfat sentetaz 1 eksikliği	3 (15)
NAGS eksikliği / CPS eksikliği	2 (10)
Argininosüksinik asidüri	1 (5)
Aminoasidopatiler	16 (7,8)
Tirozinemi tip 1	13 (81,2)
Yenidoğanın geçici tirozinemisi	2 (12,5)
Tirozinemi tip 3	1 (6,2)
Yağ asidi oksidasyon defektleri	8 (3,9)
Yağ asit oksidasyon defekti	4 (50)
Primer karnitin eksikliği	2 (25)
Çok uzun zincirli yağ asit oksidasyon defekti	1 (12,5)
Orta zincirli açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği	1 (12,5)

CPS: Karbamoilfosfat sentaz, NAGS: N-asetilglutamat sentetaz, OTC: Ornitin transkarbamilaz



Şekil 6.2. Doğuştan metabolik hastalıkların tanı alt gruplarına göre dağılımı

Araştırmaya dahil edilen hastalardan Grup 1 ve Grup 2 hastalarının demografik özellikleri Tablo 6.3.’te sunulmuştur. Her iki grup hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Grup 1’de ebeveynler arasında akrabalık sıklığı %66,5 iken ($n=137$), Grup 2’de bu oran %46,4’dü ($n=97$) ($p<0,001$). Grup1’in 31’inde (%15) DMH tanılı kardeş ve 56’sında (%27,2) kardeş ölümü öyküsü mevcutken, Grup 2’nin sırayla 9’unda (%4,3) ve 39’unda (18,7) DMH tanılı kardeş ve ölen kardeş öyküsü vardı ($p<0,001$; $p=0,039$) (Tablo 6.3).

Grup 1 ve Grup 2 hastaları klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında; sarılık, kusma, akolik gaita, hipotonisite, karaciğer yetmezliği, yenidoğan kolestazı, kronik karaciğer hastalığı ve sağkalım açısından her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p<0.05$). Grup 2’de ishal semptomunun gözlenmesi (%12) Grup 1’e (%4,4) göre daha sık bulundu ($p=0,005$). Grup 1’de dismorfik bulgu hastaların 58’inde (%28,2) görülürken, Grup 2’de hastaların 34’ünde (%16,3) saptanmıştır ($p=0,004$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Grup 1 ve Grup 2 Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametreler	Grup 1 (n=206)	Grup 2 (n=209)	P
Cinsiyet K/E, n (%)	106 (51,5) / 100 (48,5)	98 (46,9) / 111 (53,1)	0,352
Yaş (Ay), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	27,4±39,1 (0-179) 9,5 [1,75-35,2]	25,9±36,4 (1-172) 9 [2-37]	0,856
Vücut ağırlığı SDS, Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	1,70±1,70 (-8,0-1,0) 0,30 [-1-1]	1,94±1,94 (-8-4,6) 0,30 [-1,5-1,25]	0,902
Boy SDS Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	1,63±1,63 (-7-3,20) 0,60 [-0,6-1,4]	0,05±1,91 (-6-4) 0,70 [-1,13-1,4]	0,712
Ebeveynlerde akrabalık öyküsü, n (%)	137 (66,5)	97 (46,4)	<0,001
DMH tanılı kardeş, n (%)	31 (15)	9 (4,3)	<0,001
Kardeş ölümü, n (%)	56 (27,2)	39 (18,7)	0,039
Ailede benzer hastalık öyküsü, n (%)	72 (35)	41 (19,6)	<0,001
Sarılık, n (%)	21 (10,2)	32 (15,3)	0,118
Kusma, n (%)	49 (23,8)	41 (19,6)	0,303
İshal, n (%)	9 (4,4)	25 (12)	0,005
Akolik gaita, n (%)	1 (5)	3 (1,4)	0,623*
Dismorfik bulgu, n (%)	58 (28,2)	34 (16,3)	0,004
Hiptonite, n (%)	49 (23,8)	51 (24,4)	0,883
Fizik muayenede hepatomegali, n (%)	88 (42,7)	76 (36,4)	0,186
Fizik muayenede splenomegali, n (%)	39 (18,9)	29 (13,9)	0,164
İkterik görünüm, n (%)	8 (3,9)	11 (5,3)	0,501
Akut Karaciğer yetmezliği, n (%)	30 (14,6)	32 (15,3)	0,831
Anormal nörolojik muayene bulgusu, n (%)	53 (25,7)	64 (30,6)	0,268
Yenidoğan kolestazi, n (%)	33 (16)	38 (18,2)	0,559
Karaciğer biyopsisi, n (%)	17 (8,3)	20 (9,6)	0,638
Kronik karaciğer hastalığı, n (%)	30 (14,6)	29 (13,9)	0,841
Diğer sistem tutulumu**, n (%)	125 (60,7)	142 (67,9)	0,122
Karaciğer nakli, n (%)	6 (2,9)	2 (1)	0,147
Sağkalım, n (%)	176 (85,4)	188 (90)	0,161

DMH:doğumsal metabolik hastalık, E: erkek, K: Kız, maks: maksimum, min: minimum, SD: standart deviasyon, SDS: standart deviasyon skoru,* Fisher's exact test

**Diğer sistem tutulumu (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb)

Doğumsal metabolik hastalık tanısı ön görmeye demografik ve klinik özelliklerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi Tablo 6.4'te sunulmaktadır. Tek değişkenli regresyon analizinde ebeveynler arasında akrabalık öyküsü [(OO:2,293 (1,541-3,410); p<0,001)], DMH tanılı kardeş öyküsü [(OO:3,937 (1,824-8,496); p<0,001)], kardeş ölümü öyküsü [(OO:1,627 (1,023-2,588); p=0,040)], ailede benzer hastalık öyküsü {(OO:2,202 (1,410-3,438; p=0,001)], dismorfik bulgu saptanması [(OO:2,017 (1,252-3,249); p=0,004)] Grup 1 ile ilişkili saptanırken, ishal öyküsü [(OO:0,336 (0,153-0,739); p=0,007)] Grup 2 ile ilişkili bir bulgu olarak saptandı. Doğumsal metabolik hastalık ile ilişkili parametreler arasında yapılan çok değişkenli regresyon analizinde ebeveynler arasında akrabalık öyküsü [(OO:2,117 (1,399-

3,203): $p<0,001$], metabolik hastalık tanılı kardeş öyküsü [(OO:3,200 (1,428-7,172); $p=0,005$)], dismorfik bulgu [(OO:1,885 (1,146-3,103); $p=0,013$)] Grup 1 için en anlamlı bulgular olarak değerlendirilirken, ishal varlığı [(OO:0,298 (0,130-0,680): $p=0,004$)] Grup 2 için en anlamlı bulgu olarak saptandı. (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Doğumsal Metabolik Hastalık Tanısı Ön Görmede Demografik ve Klinik Özelliklerin Lojistik Regresyon Analizi

Parametreler	Tek değişkenli regresyon modeli		Çok değişkenli regresyon modeli	
	OO (%95 GA)	P	OO (%95 GA)	P
Cinsiyet	0,833 (0,567-1,224)	0,352		
Yaş (Ay)	1,001 (0,996-1,006)	0,675		
Vücut ağırlığı SDS	1,037 (0,932-1,154)	0,504		
Boy SDS	1,067 (0,954-1,193)	0,258		
Ebeveynlerde akrabalık öyküsü	2,293 (1,541-3,410)	<0,001	2,117 (1,399-3,203)	<0,001
Metabolik hastalık tanılı kardeş	3,937 (1,824-8,496)	<0,001	3,200 (1,428-7,172)	0,005
Kardeş ölüm öyküsü	1,627 (1,023-2,588)	0,040		
Ailede benzer hastalık öyküsü	2,202 (1,410-3,438)	0,001		
Sarılık	0,628 (0,349-1,130)	0,121		
Kusma	1,279 (0,801-2,043)	0,303		
İshal	0,336 (0,153-0,739)	0,007	0,298 (0,130-0,680)	0,004
Akolik gaita	0,335 (0,35-3,247)	0,345		
Dismorfik bulgu	2,017 (1,252-3,249)	0,004	1,885 (1,146-3,103)	0,013
Hipotonisite	0,967 (0,617-1,516)	0,883		
Fizik muayenede hepatomegali	1,305 (0,880-1,963)	0,186		
Fizik muayenede splenomegali	1,450 (0,858-2,450)	0,166		
İkterik görünüm	0,727 (0,286-1,847)	0,503		
Karaciğer yetmezliği	0,943 (0,549-1,618)	0,831		
Anormal nörolojik muayene bulgusu	0,785 (0,511-1,205)	0,268		
Yenidoğan kolestazi	0,858 (0,514-1,432)	0,559		
Karaciğer biyopsisi	0,850 (0,432-1,673)	0,638		
Kronik karaciğer hastalığı	1,058 (0,610-1,836)	0,841		
Diğer sistem tutulumu*	0,728 (0,487-1,090)	0,123		
Karaciğer nakli	3,105 (0,619-15,566)	0,168		
Sağkalım	0,655 (0,362-1,187)	0,163		

GA: güven aralığı, OO: odds oranı, SDS: standart deviasyon skoru. * Diğer sistem tutulumu (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb)

Grup 1 ve Grup 2’de hastaların laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 6.5’te sunulmaktadır. Bu değerlendirme sonucuna göre kan şekeri, kreatinin, BUN, albümin, total protein, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, INR, CK değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 6.5.).

Grup 1’de plazma amonyak düzeyi [ortalama 93 mmol/L (25-75 persentil 51,75 – 245,0)], Grup 2’ye [ortalama 49 mmol/L (25-75 persentil 36,7-61,0)] göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$) (Tablo 6.5.).

Laktat düzeyi, Grup 1’de [ortalama 18 mmol/L (25-75 persentil 11,9-35,2)], Grup 2’ye [ortalama 15 mmol/L (25-75 persentil 10,3-23)] göre daha yüksekti ($p=0,032$). İdrarda redükten madde, Grup 1’in %66,7’sinde ($n=22$), Grup 2’de ise %41’inde ($n=25$) yüksekti ($p=0,017$). Grup 1’de karnitin/açilkarnitin ve idrar organik asit analizlerinde patolojik sonuç (sırasıyla %79,4 ve %42,5), Grup 2’ye göre (sırasıyla %60,7 ve %5,4) daha sıklı ($p<0,001$) (Tablo 6.5.). Radyolojik görüntüleme sonuçları incelendiğinde, Grup 1’de patolojik USG bulguları (hepatomegali, splenomegali, karaciğerde nodül, hepatosteatoz, siroz) (%62,5) Grup 2’ye (%25,6) göre daha sıklı ($p<0,001$). Ultrasonografi bulguları tek tek incelendiğinde Grup 1’de (%53,3) hepatomegali görülme sıklığı Grup 2’ye (%22,6) göre daha fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 6.5.).

Tablo 6.5. Gruplar Arası Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=206)	Grup 2 (n=209)	P
Kan şekeri (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	82±22 (24-166) 83 [67-96]	89±25 (47-196) 86 [75-98]	0,160
Kreatinin (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	0,41±0,40 (0,02-3,3) 0,3 [0,18-0,44]	0,42±0,46 (0,04-3,77) 0,27 [0,20-0,42]	0,730
BUN (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	10,5±8,7 (0,40-65) 9 [4,1-13]	11,47±12 (1-109) 9 [6-12,4]	0,308
Albumin (g/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	3,7±0,65 (2,1-5,2) 3,8 [3,2-4,2]	3,74±0,7 (2,2-7,2) 3,8 [3,3-4,2]	0,772
Total protein (g/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	5,9±1,1 (3,3-9,2) 6 [5,1-6,7]	5,9±1,1 (3,3-9,1) 5,8 [5,1-6,8]	0,952
Total bilirubin (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	3,9±6,1 (0,09-44) 0,9 [0,52-5,03]	4,9±7,2 (0,09-42,7) 1,2 [0,52-7,2]	0,205
Direk bilirubin (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	1,3±2,8 (0,02-18,24) 0,36 [0,16-0,81]	1,76±4 (0,03-25) 0,37 [0,18-1,05]	0,472
Direkt bilirubinemi, n (%)	152 (77,6)	142 (70,6)	0,117
AST (U/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	344±855 (13-8997) 113 [56,5-284,5]	432±1610 (3-21410) 110 [60-243]	0,998
AST yüksekliği (>35 U/L), n (%)	189 (92,2)	200 (95,7)	0,135
ALT (U/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	322±1893 (5-26780) 90 [43-202]	311±887 (9-9899) 92 [40-249]	0,363
ALT yüksekliği (>35 U/L), n (%)	162 (79)	165 (78,9)	0,985
ALP (U/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	421±393 (30-3629) 318 [224-472]	417±440 (27-3052) 291 [213-425]	0,332
GGT (U/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	170,8±217 (5-1635) 92 [23-234]	180±376 (9-4380) 71 [27-190]	0,574
GGT yüksekliği (>42 U/L), n (%)	141 (69,5)	139 (67,1)	0,616
INR Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	1,69±1,34 (0,83-10) 1,18 [1,06-1,75]	1,56±1,02 (0,78-7,77) 1,17 [1-1,6]	0,188
INR yüksekliği (>1,1), n (%)	107 (69,5)	100 (63,7)	0,280
CK (ng/mL), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	699,3±3284 (8,50-33356) 136 [76-227]	575,52±1944 (8,39-19925) 130 [76,5-305]	0,445
Amonyak (mmol/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	240±422 (8-3229) 93 [51,75-245]	51,2±39 (11-439) 49 [36,7-61]	<0,001

ALT:alanin aminotransferaz; AST:aspartat aminotransferaz CK:kreatin kinaz; GGT:gama glutamil transferaz

Tablo 6.5 Gruplar Arası Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme Sonuçlarının Karşılaştırılması
(Devamı)

Parametreler	Grup 1 (n=206)	Grup 2 (n=209)	P
Total kolesterol (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	188±111 (40-1079) 164 [124-227]	170±84 (78-664) 157 [128-198]	0,213
Trigliserit (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	211±797 (33-2871) 150 [81-198]	306±354 (14-8554) 132 [81-245]	0,147
LDL (mg/dL), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	110±74 (13-580) 88 [64-140]	98 (12-365) [71-118]	0,707
HDL (mg/dL), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	50,8±30 (0,7-298) 48 [34-62]	98 ±22 (3-142) 45 [34-56]	0,622
Serum laktat (mmol/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	34±76 (0,8-609) 18 [11,9-35,2]	17,3±10,8 (1,20-45) 15 [10,3-23]	0,032
Ph Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	7,39±0,11 (6,94-7,70) 7,41 [7,37-7,45]	7,37±0,17 (6-7,62) 7,40 [7,34-7,44]	0,171
HCO3 (mmol/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	20,54±5,4 (1,50-40) 21 [18-23]	20,75±5,7 (6-37) 20 [17,8-23,6]	0,925
AFP (ng/mL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	10279±23104 (0,57-113922) 9,38 [2,28-2036]	8516±21756 (0,77-98291) 16,5 [2,57-2525]	0,838
Metionin (mmol/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	24,35±78 (5,37-168) 17 [14-26,6]	41±21,9 (1,20-541) 19 [10,9-27,5]	0,302
Tirozin (mmol/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	149±262 (5-1770) 59,5 [36-124]	94,2±125 (21-801) 60 [43-90,5]	0,765
Fenilalanin (mmol/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	66,1±107 (5,4-766) 42 [31,5-62]	58,54±46 (24-400) 48 [39-69]	0,500
Alanin (mmol/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	354±308 (0-1337) 265 [124,8-505]	330,8±174 (0-966) 289 [213-447]	0,597
AlAT (g/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	28,8±140 (0,60-828) 1,33 [1,13-1,78]	1,54±0,43 (0,79-3,81) 1,42 [1,29-1,81]	0,185
Ferritin (ng/mL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	181,5±487 (0,19-4637) 36 [20-95,5]	333±785 (4,50-5385) 37,5 [14-210]	0,888
İdrar redüktan madde pozitifliği, n (%)	22 (66,7)	25 (41)	0,017
İdrar keton pozitifliği (%)	27 (16,5)	25 (14,5)	0,609
Hipoglisemi, n (%)	17 (8,3)	11 (5,3)	0,230
Karnitin/açilkarnitin değerlendirilmesinde patolojik bulgu, n (%)	166 (79,4)	125 (60,7)	<0,001
İdrar organik asit değerlendirmesinde patolojik bulgu, n (%)	54 (42,5)	9 (5,4)	<0,001
USG bulgusu (HM, SM, KC'de nodül, hepatosteatoz, siroz), n (%)	85 (62,5)	34 (25,6)	<0,001
USG Hepatomegali, n (%)	72 (53,3)	30 (22,6)	<0,001
USG Splenomegali, n (%)	42 (31,1)	28 (21,1)	0,061
USG Hepatosteatoz, n(%)	27 (20)	16 (12)	0,075
USG KC nodülü, n (%)	9 (6,7)	4 (3)	0,163
USG Siroz, n (%)	3 (2,2)	1 (0,8)	0,321

AFP:alfa fetoprotein; AlAT:alfa 1 antitripsin; HM:hepatomegali; KC:karaciğer; LDH:laktat dehidrogenaz; SM:splenomegali; USG:ultrasonografi.

Tek değişkenli regresyon analizinde Grup 1 ve Grup 2'nin laboratuvar bulguları incelendiğinde, amonyak yüksekliği [(OO:1,022 (1,013-1,030); $p<0,001$)], serum laktat yüksekliği [(OO: 1,030 (1,005-1,056); $p=0,018$)] patolojik USG bulgusu [(OO:4,853 (2,880-8,178) ; $p<0,001$)], USG ile saptanan hepatomegali [(OO:3,924 (2,312-6,659; $p<0,001$)], idrarda redükten madde pozitifliği [(OO:0,347 (1,258-1,619); $p<0,001$)], karnitin/açilkarnitin analizinde patolojik bulgu saptanması [(OO:1,400 (1,258-1,619); $p<0,001$)] ve idrar organik asit analizinde patolojik bulgu saptanması [(OO:12,904 (6,045-27,546); $p<0,001$)] Grup 1 lehine anlamlı saptandı. Bu parametreler arasında yapılan çok değişkenli regresyon analizinde patolojik USG bulgusunun varlığı [(OO:89,377 (1,722-4639,048); $p=0,026$)], DMH öngörme yönünde en anlamlı bulgu olarak belirlendi (Tablo 6.6.).

Tablo 6.6 Gruplar Arası Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme Sonuçlarının Lojistik Regresyon Analizi

Parametreler	Tek değişkenli regresyon modeli		Çok değişkenli regresyon modeli	
	OO (%95 GA)	P	OO (%95 GA)	P
Kretinin yüksekliği	0,980 (0,635-1,513)	0,928		
BUN yüksekliği	0,991 (0,973-1,010)	0,368		
Albumin yüksekliği	0,936 (0,707-1,238)	0,641		
Total protein yüksekliği	0,998 (0,838-1,188)	0,981		
Total bilirubin yüksekliği	0,978 (0,949-1,008)	0,149		
Direkt bilirubin yüksekliği	1,435 (0,913-2,257)	0,117		
AST yüksekliği	0,532 (0,229-1,232)	0,141		
ALT yüksekliği	1,005 (0,626-1,612)	0,985		
ALP yüksekliği	1,000 (1,000-1,000)	0,909		
GGT yüksekliği	1,113 (0,734-1,687)	0,616		
INR yüksekliği	1,298 (0,809-2,082)	0,280		
CK yüksekliği	0,873 (0,545-1,398)	0,571		
Amonyak yüksekliği	1,022 (1,013-1,030)	<0,001		
Total kolesterol yüksekliği	1,002 (0,999-1,005)	0,139		
Trigliserit yüksekliği	1,000 (1,000-1,001)	0,263		
LDL yüksekliği	1,003 (0,999-1,007)	0,127		
HDL yüksekliği	1,004 (0,995-1,013)	0,396		
Serum laktat yüksekliği	1,030 (1,005-1,056)	0,018		
pH yüksekliği	3,542 (0,508-24,704)	0,202		
HCO ₃ yüksekliği	0,993 (0,949-1,040)	0,770		
AFP yüksekliği	1,000 (1,000-1,000)	0,655		
A1AT yüksekliği	1,128 (0,827-1,539)	0,446		
Ferritin yüksekliği	1,000 (0,999-1,000)	0,071		
USG bulgusu (HM, SM, KC'de nodül, hepatosteatoz, siroz)	4,853 (2,880-8,178)	<0,001	89,377 (1,722-4639,048)	0,026
USG hepatomegali	3,924 (2,312-6,659)	<0,001		
USG splenomegali	1,694 (0,974-2,946)	0,062		
USG hepatosteatoz	1,828 (0,934-3,578)	0,078		
USG karaciğerde nodül	2,304 (0,692-7,672)	0,174		
USG siroz	3,000 (0,308-29,213)	0,344		
İdrar redüktan madde	1,347 (1,143-1,842)	0,019		
İdrar keton	0,857 (0,474-1,549)	0,609		
Hipoglisemi	1,611 (0,735-3,529)	0,233		
Karnitin/açilkarnitin patolojik bulgu	1,400 (1,258-1,619)	<0,001		
İdrar organik asit patolojik bulgu	12,904 (6,045-27,546)	<0,001		

AFP: alfa fetoprotein; ALT:alanin aminotransferaz; AST:aspartat aminotransferaz A1AT:alfa 1 antitripsin; CK:kreatin kinaz; GGT:gama glutamil transferaz; HM:hepatomegali; KC:karaciğer; LDH:laktat dehidrogenaz; SM:splenomegali; USG:ultrasonografi

Grup 1’de tanılara göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 6.7’de sunulmaktadır.

Doğuştan metabolik hastalık tanısı alan Grup 1’deki olgular tanılarına göre sınıflandırıldığında; ebeveynler arasında akrabalık sıklığı en az lipit metabolizması hastalıklarında (%30,3) görülürken, kardeş ölüm öyküsü sıklığı üre siklus defektlerinde (%60) diğer hastalık gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde; kusma, organik asidemiler (%51,6) ve üre siklus defektlerinde (%55) diğer gruplara göre daha sık saptandı ($p<0,001$). Grup 1’de fizik muayene bulguları incelendiğinde, hepatomegali, karbonhidrat metabolizma bozuklukları (%82,5), aminoasidopatiler (%68,8) ve kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%71,4) diğer tanı gruplarına göre daha sık saptandı ($p<0,001$). Splenomegali, karbonhidrat metabolizma hastalıkları (%30,4) ve kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%47,6) daha sık görülürken ($p<0,001$), diğer sistem tutulumu açısından anormal nörolojik muayene bulgusu mitokondriyal hastalıklar (%57,6), kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%38,1) ve üre siklus defektlerinde (%40) daha sık olduğu saptandı ($p<0,001$). Dismorfik bulgu yüzdesi kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda diğer tanı gruplarına göre daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Hipotonisite, mitokondriyal hastalıklarda diğer tanı gruplarına kıyasla daha sık görüldü ($p<0,001$).

Diğer sistem tutulumlarının görülme sıklığı (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb) organik asidemiler (%64,8), mitokondriyal bozukluklar (%75,4) ve yağ asit oksidasyon defektlerinde (%75) diğer tanı gruplarına göre daha yüksekti ($p=0,001$).

Sağkalım oranının mitokondriyal hastalıklarda (%14,2) diğer tanı gruplarına göre daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo 6.7.).

Tablo 6.7 Grup 1’ in DMH Tanılarına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Karbonhidrat metabolizma hastalıkları (n=23)	Organik asidemiler (n=31)	YAO defektleri (n=8)	Mitokondriyal hastalıklar (n=33)	Lipit metabolizma bozukluğu (n=33)	Kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (n=42)	Üre siklus defekti (n=20)	Aminoasidopatiler ve diğerleri (n=16)	P
Cinsiyet K/E, n (%)	14 (60,9) / 9 (39,1)	18 (58,1) / 13 (41,9)	4 (50) / 4 (50)	13 (39,4) / 20 (60)	18 (54,5) / 15 (15)	19 (45) / 23 (54,8)	8 (40) / 12 (60)	12 (75) / 4 (25)	0,278
Yaş (Ay) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	22,6±32 (1-118) 11 [2-38]	17±33 (0-153) 2 [1-21]	25,7±52 (1-156) 6,5 [1,5-17]	23,9±33 (1-120) 11 [2,5-25,5]	69±51 (2-179) 69 [26-116]	22,7±24,8 (1-92) 13 [5,75-33]	1,95±4 (0-21) 1 [1-1]	10±13 (1-51) 10 [5,25-17]	<0,001
Vücut ağırlığı SDS, Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	-0,0 ±2 (-8-2) 0,56 [-0,49-1,28]	-4,6±1,34 (-3,5-2,18) -0,54 [-1,24-0,6]	0,36±0,73 (-0,8-1,20) 6,5 [-0,19-1]	-0,93±1,7 (-5,4-2,1) 11 [-2,4-0,45]	1,4±1,5(-4-3,5) 69 [0,8-2,6]	-0,4±1,6 (-3,1-2,9) -0,5 [-1,6-0,72]	0,4±0,65 (-1-1,9) -0,51 [0,1-0,6]	-0, ±1,3 (-4-1,2) 0,2 [-1-0,3]	<0,001
Boy SDS Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	0,073 ±2,3 (-7-2,4) 0,8 [-0,06-1,24]	-0,16 ±1,5 (-4-1,60) 0,5 [-1,07-0,8]	0,96±0,4 (0,60-1,50) 0,8 [0,6-1,41]	-0,33±1,7 (-3,20-2,90) -0,58 [-1,6-1,2]	1,38±1,3 (-3-3,20) 1,6 [0,87-2]	0,09±1,5 (-3-3,10) 0,4 [-1-1,5]	0,45±0,74 (-0,86-2,10) 0,5 [-0,16-0,8]	0,02±1,6 (-5-1,80) 0,4 [-0,6-1,2]	<0,001
Akrabalık, n (%)	13 (56,5)	28 (90,3)	8 (100)	24 (72,7)	10 (30,3)	30 (71,4)	11 (55)	13 (81,3)	<0,001
Metabolik hastalık tanımlı kardeş, n (%)	3 (13)	3 (9,7)	2 (25)	7(21,2)	2 (6,1)	9 (21,4)	3 (15)	2 (12,5)	0,554
Kardeş ölümü, n (%)	3 (13)	11 (35,5)	3 (37,5)	13 (39,4)	0 (0)	12 (28,6)	12 (60)	2 (12,5)	<0,001
Ailede benzer hastalık öyküsü, n (%)	6 (26,1)	9 (29)	3 (37,5)	17 (51,5)	11 (33,3)	14 (33,3)	8 (40)	4 (25)	0,507
Sarılık, n (%)	3 (13)	1 (3,2)	0 (0)	6 (18,2)	2 (6,1)	4 (9,5)	2 (10)	3 (18,8)	0,432
Kusma, n (%)	7 (30,4)	16 (51,6)	0 (0)	4 (12,1)	2 (6,1)	6 (14,3)	11 (55)	3 (18,8)	<0,001
İshal, n (%)	0	1 (3,2)	1 (12,5)	3 (9,1)	0 (0)	2 (4,8)	0 (0)	2 (12,5)	0,243
Dismorfik bulgu, n (%)	8 (34,8)	2 (6,5)	1(12,5)	8 (24,2)	0 (0)	35 (83,3)	1 (5)	3 (18,8)	<0,001
Hiponisit, n (%)	1 (4,3)	4 (12,9)	1 (12,5)	19 (57,6)	0 (0)	16 (38,1)	6 (30)	2 (12,5)	<0,001
FM hepatomegali, n (%)	19 (82,5)	4 (12,9)	3 (37,5)	14 (42,4)	4 (12,1)	30 (71,4)	3 (15)	11 (68,8)	<0,001
FM splenomegali, n (%)	7 (30 4)	0 (0)	1 (12 5)	3 (9,1)	1 (3)	20 (47,6)	1 (5)	6 (37,5)	<0,001
İkterik görünüm, n (%)	3 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)	1 (5)	3 (18,8)	0,08
Karaciğer yetmezliği, n (%)	5 (21,7)	2 (6,5)	1 (12,5)	7 (21,2)	0 (0)	4 (9,5)	6 (30)	5 (31,3)	0,013
Nörolojik muayene bulgusu, n (%)	1 (4,3)	6 (19,4)	1 (12,5)	19 (57,6)	0 (0)	16 (38,1)	8 (40)	2 (12,5)	<0,001
Yenidoğan kolestazi, n (%)	6 (26,1)	6 (19,4)	3 (37,5)	3 (9,1)	5 (15,2)	5 (11,9)	4 (20)	1 (6,3)	0 348
Karaciğer biyopsisi, n (%)	2 (8,7)	0 (0)	0 (0)	4 (12,1)	5 (15,2)	2 (4,8)	2 (10)	2 (12,5)	0,391
Kronik karaciğer hastalığı, n(%)	6 (26,1)	0 (0)	1 (12,5)	5 (15,2)	1 (3)	9 (21,4)	1 (5)	7 (43,8)	0,001
Diğer sistem tutulumu*, n (%)	20 (87)	17 (64,8)	6 (75)	25 (75,8)	15 (45,5)	14 (33,3)	5 (25)	9 (56,3)	0,001
Karaciğer nakli, n (%)	0 / 23 (100)	1 (3,2)	0	2 (6,1)	0	0	1 (5)	2 (12,5)	0,197
Sağkalım, n (%)	22 (85,7)	27 (87,1)	6 (75)	25 (14,2)	33 (100)	36 (85,7)	11 (55)	16 (100)	<0,001

E:erkek; FM: fizik muayene; HM:hepatomegali; K:kız; KC: karaciğer; SD: standart deviasyon; SDS: standart deviasyon skoru; SM:splenomegali *Diğer sistem tutulumu (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb)

Grup 1 tanı gruplarına göre laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde kan şekeri [ortalama 54 mg/dL (45-66,2)] ($p<0,001$) karbonhidrat metabolizma hastalıklarında diğer tanı gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. BUN [ortalama 2,2 mg/dL (1,07-4,0)] ($p<0,001$) üre siklus defektlerinde, albümin [ortalama 3,2 (2,9-3,7)] ($p<0,001$) ve total protein ise [ortalama 5,2 (4,4-6,1)] ($p<0,001$) organik asidemilerde diğer tanı gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Total bilirubin [ortalama 6,5 (3,4-13)] ($p=0,003$) ve direk bilirubin [ortalama 1,4 (0,6-3,8)] ($p<0,001$) üre siklus defektlerinde diğer tanı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Lipit metabolizma hastalıklarında AST [ortalama 49 U/L (35-104)] ($p=0,02$) ve GGT [ortalama 21 U/L (12-48)] ($p<0,001$) değerlerinin diğer tanı gruplarına kıyasla daha düşük olduğu görüldü ($p=0,02$, $p<0,001$). Kreatin kinaz (CK) değerinin yağ asit oksidasyon defektlerinde [ortalama 331 ng/mL (152-11308)] ve mitokondriyal hastalıklarda [ortalama 200 ng/mL (90-289)] diğer tanı gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). Amonyak seviyesi, üre siklus defektleri [ortalama 512 mmol/L (266-1532)] ($p<0,001$), organik asidemilerde [ortalama 212 mmol/L (136-332)] ($p<0,001$) diğer tanı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Total kolesterol [ortalama 206 mg/dL (145-235)] ($p<0,001$) ve trigliserit lipit metabolizma bozuklukları [ortalama 247 mg/dL (172-296)] ($p<0,001$) ve karbonhidrat metabolizma bozukluklarında diğer tanı gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu. LDL yüksekliği [ortalama 157 mg/dL (80-210)] ($p<0,001$) en sık lipit metabolizma bozukluklarında görüldü (Tablo 6.8.).

Laboratuvar parametreler değerlendirildiğinde alfa-fetoprotein (AFP) mitokondriyal hastalıklar [ortalama 8142 ng/mL (936-54000)] ($p<0,001$) ve aminoasidopatilerde [ortalama 16610 ng/mL (29-54000)] ($p<0,001$); plazma alanin düzeyi ise mitokondriyal hastalıklarda [ortalama 402 mmol/L (254-800)] ($p=0,007$) diğer tanı gruplarına göre daha yüksek saptandı. Aminoasidopatilerde (%53,3) idrarda keton pozitifliği sıklığının diğer tanı gruplarına göre daha düşük olduğu görüldü ($p=0,015$). Karnitin/açılıkarnitin analizi ve idrar organik asit incelemesinde DMH'ye yönelik anlamlı sonuç sıklığı organik asidemiler (%59,1) ve üre siklus defektlerinde (%80) diğer tanı gruplarına göre daha yüksekti ($p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 6.8.).

Grup 1 tanı gruplarına göre radyolojik görüntüleme parametreleri açısından değerlendirildiğinde; abdomen ultrasonografisi raporları incelendiğinde, kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%86,1) ve aminoasidopatilerde (%78,6) patolojik USG bulgu sıklığı diğer tanı gruplarına göre daha yüksekti ($p<0,0001$). Abdomen ultrasonografi bulguları açısından USG'de saptanan patolojiler sınıflandırılarak incelendiğinde aminoasidopatiler (%78,6) ve kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (%80,6) tanısı olan grupta hepatomegali, kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (%77,8) tanısı olan grupta splenomegali,

aminoasidopatilerde (%42,9) karaciğerde nodül görülme sıklığı daha yüksekti ($p<0,0001$; $p<0,0001$; $p<0,0001$) (Tablo 6.8.).



Tablo 6.8 Grup 1' in DMH Tanılarına Göre Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler	Karbonhidrat metabolizma hastalıkları (n=23)	Organik asidemiler (n=31)	YAO defektları (n=8)	Mitokondriyal hastalıklar (n=33)	Lipit metabolizma bozukluğu (n=33)	Kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (n=42)	Üre siklus defekti (n=20)	Aminoasidopatiler ve diğerleri (n=16)	p
Kan Şekeri (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	55,3±18,6 (24-100) 54 [45-66,2]	86,8±22 (51-140) 84 [65-100]	72±11,6 (63-95) 68,5 [63-82]	86±23,4 (55-152) 84 [71-96]	84±24 (45-166) 80 [70-93]	88±19 (54-158) 87 [76-97]	84±14 (58-111) 85 [78-92]	92±17 (67-130) 90 [81-101]	<0,001
Kreatinin (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	0,43±0,45 (0,02-1,74) 0,3 [0,16-0,45]	0,45±0,33 (0,05-1,35) 0,37 [0,20-0,7]	0,65±0,67 (0,18-1,98) 0,28 [0,18-1,2]	0,39±0,31 (0,07-1,71) 0,32 [0,20-0,47]	0,31±0,18 (0,07-0,86) 0,30 [0,12-0,42]	0,28±0,16 (0,09-0,76) 0,24 [0,16-0,36]	0,74±0,6 (0,05-1,89) 0,5 [0,30-1,3]	0,37±0,8 (0,07-3,3) 0,18 [0,1-0,24]	0,04
BUN (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	12,2±7,5 (2-32) 10 [7,9-16,8]	13,5±12,6 (1-65) 12 [5-17]	19,7±14 (5,1-42) 15 [8-33,4]	12±9,3 (1-45) 9 [7-15,3]	9,9±5,7 (3-34) 9,5 [6,3-12]	9±5,6 (0,40-32) 8 [4,5-12]	3,6±4,3 (1-20) 2,2 [1,07-4]	7,87±4,9 (3-24) 6,5 [4,5-9,7]	<0,001
Albumin (g/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	3,77±0,74 (2,10-4,85) 4 [3,3-4,2]	3,4±0,7 (2,5-5) 3,2 [2,9-3,7]	3,2±0,64 (2,2-4) 3,3 [2,6-3,8]	3,8±0,64 (2,70-5,1) 3,9 [3,3-4,3]	4,19±0,48 (3,2-5) 4,8 [3,8-4,5]	3,7±0,48 (2,5-4,5) 3,8 [3,4-4,2]	3,20,56 (2,2-4,5) 3,3 [2,9-3,5]	3,78±0,6 (2,9-5,2) 3,8 [3,2-4,2]	<0,001
Total protein (g/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	6,2±1 (3,8-8,4) 6,4 [5,8-6,8]	5,2±0,9 (3,9-7,1) 5,2 [4,4-6,1]	5,3±0,8 (3,7-6,4) 5,3 [4,8-6]	5,9±1 (3,9-8,4) 6,3 [5,1-6,7]	6,9±1,07 (3,5-8,3) 6,9 [6,1-7,3]	6±0,8 (4,6-7,9) 6 [5,3-6,6]	5,4±1,4 (3,3-8,7) 5 [4,4-6,3]	6±1,2 (4,3-9,2) 6,3 [5,1-6,5]	<0,001
Total bilirubin (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	4,4±6,4 (0,1-21,6) 0,6 [0,35-9,9]	3,4±5,2 (0,29-18) 1 [0,5-2,27]	3,4±5,7 (0,47-16,3) 0,7 [0,6-3]	3,4±4,3 (0,23-14) 1 [0,59-6,3]	2,3±4,7 (0,13-18) 0,6 [0,47-1,57]	3,2±7,3 (0,09-44) 0,9 [0,54-2,28]	8,4±6,8 (0,54-22,8) 6,5 [3,4-13]	5,4±7 (0,27-23) 2 [0,7-8,8]	0,003
Direk bilirubin (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	1,54±2,7 (0,06-10,85) 0,2 [0,12-1,1]	1,1±2,5 (0,04-13) 0,45 [0,23-0,8]	0,87±0,7 (0,17-2,14) 0,6 [0,2-1,6]	1,4±2,7 (0,04-11) 0,4 [0,15-0,72]	0,28±0,3 (0,02-1,18) 0,2 [0,13-0,4]	1±2 (0,04-10) 0,3 [0,16-0,55]	3,7±5,4 (0,1-18,2) 1,4 [0,6-3,8]	1,4±2,1 (0,1-8,8) 0,7 [0,24-1,5]	<0,001
Direkt bilirubin yüksekliği, n (%)	18 (78,3)	26 (83,9)	6 (85,7)	24 (75)	20 (69)	32 (82,1)	12 (63,2)	14 (87,5)	0,545
AST (U/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	381±531 (32-2486) 183 [88-501]	160±191 (17-797) 99 [52-99]	2094±3123 (56-8997) 558 [114-3632]	260±285 (33-1205) 140 [82-349]	89±94 (15-404) 49 [35-104]	318±363 (30-1325) 123 [77-507]	672±1343 (29-4992) 113 [68-486]	122±82 (13-13) 110 [78,7-143]	<0,001
AST yüksekliği, n (%)	22 (95,7)	30 (96,8)	8 (100)	32 (97)	24 (72,4)	40 (97,6)	19 (95)	14 (87,5)	0,002
ALT (U/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	242±218 (15-890) 167 [79-345]	112±114 (6-540) 77 [41-136]	699±984 (43-3039) 495 [59-722]	975±4640 (18-26780) 96 [49-140]	100±147 (15-690) 49 [25-92]	173±208 (10-796) 73 [34-234]	346±768 (5-3461) 120 [59-224]	119±89 (23-357) 94 [57-150]	0,005
ALT yüksekliği, n (%)	20 (87)	26 (83,9)	8 (100)	29 (87,9)	20 (60,6)	30 (73,2)	16 (80)	13 (81,3)	0,081
ALP (U/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	392±277 (105-1363) 277 [237-532]	333±137 (83-657) 328 [238-421]	291±109 (183-486) 261 [194-379]	408±363 (130-1679) 286 [210-426]	335±227 (30-1162) 266 [225-374]	455±323 (122-1560) 333 [225-536]	383±311 (78-1436) 269 [203-522]	850±939 (60-3629) 500 [275-1206]	0,228

Tablo 6.8. Grup 1' in DMH Tanılarına Göre Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması (Devamı-1)

Parametreler	Karbonhidrat metabolizma hastalıkları (n=23)	Organik asidemiler (n=31)	YAO defektları (n=8)	Mitokondriyal hastalıklar (n=33)	Lipit metabolizma bozukluğu (n=33)	Kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (n=42)	Üre siklus defekti (n=20)	Aminoasidopatiler ve diğerleri (n=16)	p
GGT (U/L) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	236±335 (11-1635) 128 [74-284]	196±153 (16-526) 165 [87-292]	146±115 (9-339) 127 [46-252]	210±254 (6-851) 92 [23,5-346]	39,9±52 (6-283) 21 [12-48]	128±175 (5-923) 54 [16,5-205]	278±281 (6-895) 149 [61,7-366]	186±150 (7-560) 149 [83,7-258]	<0,001
GGT yüksekliği, n (%)	20 (87)	28 (90,3)	6 (75)	23 (69,7)	8 (25,8)	23 (56,1)	19 (95)	14 (87,5)	<0,001
INR Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. Persentil]	1,98±2,4 (0,83-10,5) 1,1 [0,98-2,24]	1,25±0,2 (1,03-1,909) 1,2 [1,1-1,35]	1,50±0,4 (1,06-1,95) 1,4 [1,12-1,94]	1,93±1,5 (0,86-7,15) 1,3 [1,06-2,2]	1,13±1,1 (0,87-1,82) 1,2 [0,99-1,19]	1,33±1,2 (0,88-3,14) 1,3 [1,03-1,38]	2,39±1,9 (0,86-8,64) 1,7 [1,17-2,94]	2,21±1,2 (0,97-4,27) 1,9 [1,14-3,66]	0,018
INR yüksekliği, n (%)	8 (50)	21 (84)	4 (80)	18 (66,7)	7 (50)	22 (64,7)	16 (84,2)	11 (78,6)	0,136
CK (ng/mL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	205±383 (17-1772) 90 [67-148]	201±182 (40-706) 132 [98-206]	5054±8625 (65-21505) 331 [152-11308]	1254±5769 (22-33356) 200 [90-289]	580±1888 (8,50-8997) 150 [74-225]	170±378 (9,38-1594) 69 [29,5-115,5]	1135±1411 (141-4404) 674 [210-1390]	151±64 (33-262) 142 [107-213]	<0,001
Amonyak (mmol/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	73,6±47 (26-221) 58 [45-98]	236±125 (52-524) 212 [136-332]	130±124 (42-411) 70 [56,7-178]	107±135 (12-719) 59 [40-138]	-	54,6±27 (8-112) 49 [35,5-71]	857±804 (74-3229) 512 [266-1532]	72,9±26 (39-113) 76 [46,25-95,7]	<0,001
Total kolesterol (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	213±94 (116-530) 206 [145-235]	151±50 (76-294) 135 [151-50]	142±39 (90-196) 146 [102-178]	198±232 (40-1079) 144 [112-176]	243±98 (44-445) 247 [172-296]	166,9±59 (75-368) 162 [120-200]	149±29 (109-176) 157 [120-175]	134±41 (72-223) 123 [117-158]	<0,001
Trigliserit (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	517±689 (80-3053) 268 [99-673]	165±145 (17-527) 107 [66-239]	117±53 (51-189) 117 [68-167]	158±212 (29-976) 97 [63-185]	572±1513 (14-8554) 201 [77-464]	194±100 (53-482) 187 [124-238]	107±75 (37-221) 90 [42-181]	104±50 (48-229) 98 [63-133]	0,001
LDL (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	114,8± 54 (36-236) 99 [68-152,7]	72±25 (41-127) 67 [50-89]	79±29 (48-113) 72 [53-110]	118±121 (26-580) 83 [71-116]	153±86 (13-377) 157 [80-210]	102±52 (42-269) 94 [59-129]	85±22,4 (71-125) 71 [71-104]	70±37 (15-147) 65 [47-89]	0,001
HDL (mg/dL) Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	52,9±27 (23-141) 47 [33-63]	54±18 (20-91) 51 [38-65]	47±25 (15-80) 43 [25-72]	47±24 (7-95) 47 [29-56]	64±46 (27-298) 53 [43-69]	35±19 (0,7-109) 31 [26-46]	53±30 (6-86) 51 [27,5-80]	46,5±18 (5-71) 46 [38-64]	0,003
Serum laktat (mmol/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	36,6±59 (1,20-260) 24 [12,8-36]	22,6±24 (1,60-60) 13 [1,78-48,7]	-	46±109 (0,99-609) 23 [14,4-40]	-	13,9±6 (4-25) 13 [9,7-17,7]	19,6±28 (2,50-52) 4 [2,5-48]	13,7±11 (0,80-20,5) 20 [0,8-20]	0,278
Ph Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	7,36±0,14 (7-7,50) 7,4 [7,35-7,46]	7,41±0,1 (6,94-7,66) 7,4 [7,38-7,45]	7,37±0,08 (7,23-7,46) 7,39 [7,30-7,45]	7,38±0,14 (7-7,6) 7,42 [7,36-7,46]	7,40±0,08 (7,30-7,53) 7,40 [7,33-7,47]	7,41±0,06 (7,31-7,65) 7,41 [7,37-7,45]	7,39±0,15 (7,05-7,70) 7,38 [7,36-7,49]	7,40±0,03 (7,34-7,45) 7,40 [7,37-7,43]	0,987
HCO3 (mmol/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	20,2±3,21 (16-27) 19,9 [17,8-22]	20,87±5,9 (6,50-40) 21 [18,8-23]	19±3 (15-25) 19 [18-20,6]	17,6±5,9 (1,50-31) 21 [15-21]	20,4±3 (16-27) 19 [16,5-24]	22,5±6 (8,9-31) 18 [21-24]	23±4,3 (11-39) 23 [17,7-27]	20±2,4 (16-24) 21 [18-22]	0,017

ALT:alanin aminotransferaz; AST:aspartat aminotransferaz; A1AT:alfa 1 antitripsin; CK:kreatin kinaz; GGT:gama glutamil transferaz; LDH:laktat dehidrogen

Tablo 6.8 Grup 1' in DMH Tanılarına Göre Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması (Devamı-2)

Parametreler	Karbonhidrat metabolizma hastalıkları (n=23)	Organik asidemiler (n=31)	YAO defektları (n=8)	Mitokondriyal hastalıklar (n=33)	Lipit metabolizma bozukluğu (n=33)	Kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (n=42)	Üre siklus defekti (n=20)	Aminoasidopatiler ve diğerleri (n=16)	p
AFP (ng/mL), Ortalama ± SD (min-maks)Ortanca [25.-75. persentil]	92±226 (0,6-904) 5,3 [2,1-46]	-	-	25096±26065 (0,9-54000) 8142 [936-54000]	7,9±10,4 (0,57-25,9) 1,9 [1,1-18]	2949±10380 (0,74-37490) 2,9 [1,68-7,39]	-	33517±37734 (2,78-113922) 16610 [29-54000]	<0,001
Metionin (mmol/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	33,4±55 (5,4-158) 12 [9,3-25]	44±77 (2,76-312) 16 [8,5-35]	22,4±8,8 (7,32-30) 26 [15-28]	47,7±112 (1,20-541) 15 [11-26]	-	20,6±5,1 (13,9-29) 21 [16,2-23,7]	35,8±34 (2,2-112) 21 [9-58,7]	49,8±80 (8,4-230) 16 [13,9-22,5]	0,901
Tirozin (mmol/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	137±259 (22-725) 38 [26-60]	116±170 (14-820) 53 [31,5-128]	51,8±29 (14-82) 43 [26,5-81,5]	105±138 (10-603) 64 [29-124]	-	47,9±19 (28,8-79) 46 [29,7-62,5]	54,5±29 (5-110) 55 [36-71]	465±502 (33-1770) 333 [71,5-745,5]	0,040
Fenilalanin (mmol/L), Ortalama ± SD (min-maks) Ortanca [25.-75. persentil]	132,3±253 (27-708) 39 [33-43]	89,6±149 (22-766) 54 [32,5-64,5]	47±10 (39-62) 42 [39-57,5]	59,6±31 (14-138) 51 [38-86]	-	35±11 (23-52) 33 [24,5-46]	32±18 (7-73) 25 [20,7-45,5]	44±22 (5,4-91) 39 [30,4-61]	0,116
Alanin (mmol/L), Ortalama ± SD (min-maks); Ortanca [25.-75.Persentil]	371±185 (214-729) 299 [266-520]	210±242 (0-923) 136 [15-259]	214±143 (35-370) 250 [66,5-344]	523±389 (12-1337) 402 [254-800]	-	289±102 (220-438) 227 [220,7-411]	495±316 (43-1197) 439 [268-655]	264±233 (0-605) 244 [0-473]	0,007
Ferritin (ng/mL), Ortalama ± SD (min-maks); Ortanca [25.-75. persentil]	245±461 (8-1579) 30 [20,7-174]	315±972 (2-4637) 89 [38,7-142]	20±7,4 (9-30) 20 [14,5-25,5]	181±397 (0,19-1659) 27 [10-66]	155,8±272 (9-1091) 28 [17,5-208]	151,9±300 (10-1457) 63 [28,5-98]	26±21 (9-70) 18 [13-41]	119±265 (11-1036) 41 [28-76]	0,12
İdrar redüktan madde, n (%)	2 (18,2)	-	1 (50)	5 (71,4)	0 (0)	2 (28,6)	1 (50)	0 (0)	0,218
İdrar keton pozitifliği, n (%)	19 (90,5)	19 (76)	6 (75)	24 (82,8)	16 (76,2)	29 (87,9)	10 (90,9)	8 (53,3)	0,015
Hipoglisemi, n (%)	10 (43,5)	1 (3,2)	2 (25)	2 (6,1)	1 (3)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	<0,001*
Karnitin/açilkarnitin patolojik bulgu, n (%)	0 (0)	13 (59,1)	6 (80)	1 (3,3)	0 (0)	1 (6,3)	12 (80)	4 (36,4)	<0,001
İdrar organik asit patolojik bulgu, n (%)	2 (11,8)	20 (90,9)	1 (14,3)	8 (26,7)	0 (0)	2 (11,8)	13 (76,5)	8 (57,1)	<0,001
Lizozomal tarama patolojik bulgu, n (%)	0 (0)	-	-	0 (0)	-	16 (80)	-	0 (0)	0,003
CDG patolojik bulgu, n (%)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	2 (50)	-	0 (0)	0,370
USG bulgusu (HM, SM, KC'de nodül, hepatosteatoz, siroz), n (%)	15 (71,4)	1 (14,3)	3 (75)	7 (30,4)	16 (64)	31 (86,1)	1 (16,7)	11 (78,6)	<0,001
USG Hepatomegali , n (%)	15 (71,4)	1 (14,3)	2 (50)	7 (31,8)	6 (24)	29 (80,6)	1 (16,7)	11 (78,6)	<0,001
USG Splenomegali, n (%)	4 (19)	0 (0)	0 (0)	3 (13,6)	0 (0)	28 (77,8)	0 (0)	7 (50)	<0,001
USG Hepatosteatoz, n (%)	6 (28,6)	0 (0)	1 (25)	2 (9,1)	15 (60)	3 (8,3)	0 (0)	0 (0)	<0,001
USG karaciğer nodülü, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5,6)	0 (0)	6 (42,9)	<0,001
USG Siroz, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (14,3)	0,092

*Fischer exact test. AFP: alfa fetoprotein; KC: karaciğer; HM: hepatomegali; SM: splenomegali; USG: ultrasonografi; **tabloda verilen yüzdelere, ilgili parametrelerin bakılabildiği hasta sayılarına göre hesaplanmıştır

7. TARTIŞMA

Doğumsal metabolik hastalıklar, metabolik yollarda enzim, kofaktör veya taşıyıcı proteinlerin sentezlenememesi ya da aktivitesinde azalma nedeniyle, vücudun biyokimyasal işlevlerindeki bozukluklar sonucu ortaya çıkan genetik bir hastalık grubudur. Çok sayıda doğumsal metabolik hastalık yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar hayatın farklı evrelerinde klinik bulgu verebilmektedir. Bunun yanında DMH'lar çok farklı klinik bulgular ile prezente olabilmekte ve birçok ve daha sık gözlenen hastalıkların klinik bulguları ile karıştırılabilmektedir. Hastada kalıcı nörolojik hasar ve yaşamı tehdit edecek herhangi bir durum gelişmeden erken tanı ve tedaviye ulaşmak çok önemlidir. Fakat klinik bulguların geniş spektrumu, DMH tanısının netleştirilmesinde ve uygun erken tedavinin başlanmasında büyük engel oluşturmaktadır (44).

Doğumsal metabolik hastalıklar, birçok organ ve sistemi tutabilmektedir. Doğumdan sonra başlayan konvülsiyon, apne, ağır hipotoni, asit, hidrops fetalis ve dismorfik bulgular metabolik hastalık şüphesi uyandırıcı bulgulardandır. Bunun yanında konjenital glikozilasyon bozuklukları, pürivat dehidrogenaz kompleks eksikliği, glutarik asidüri tip 2 veya 3-OH izobütirik asidüri gibi hastalıklarda dismorfik bulguların yanısıra kardiyak, renal ve iskelet bozuklukları da görülebilmektedir. Peroksizomal bozukluklarda hipotoniye ek olarak Down sendromu stigmalarına benzer yüz bulguları saptanabilmektedir. Kolesterol sentez bozukluğu yapan Smith-Lemli Opitz sendromunda, X-linked kondrodisplazi punktata ve mevalonik asidüri gibi tanılarda da karakteristik dismorfik bulgular vardır (45). Uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyon defektleri ve solunum zincir defektleri doğumdan hemen sonra veya geç neonatal dönemde kardiyomiyopati veya aritmi ile kendini gösterebilir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve hipotoni birlikteliğinde Pompe hastalığını akla gelmelidir (46). Doğumsal metabolik hastalıkların önemli bir kısmına hepatik tutulum da eşlik etmektedir. Bir araştırmada çocukluk çağında görülen akut karaciğer yetmezliklerinin %35'inin DMH kaynaklı olduğu görülmüştür (5,23). Galaktozemi, alfa 1-antitripsin eksikliği, mitokondriyal hastalıklar, neonatal hemokromatozis, yağ asidi oksidasyon defektleri, tirozinemi tip 1, Niemann Pick tip C hastalığı ve hereditör fruktoz intoleransına bağlı parankimal karaciğer hastalığı ortaya çıkabilmektedir (45). Çalışmamızda DMH tanısı ve şüphesi olan hastaların %33'ünde karaciğer tutulumu saptanmıştır.

Yenidoğan döneminde metabolik karaciğer hastalığının teşhisi son derece önemlidir. Galaktozemi, tirozinemi tip I, safra asidi sentez defektleri ve konjenital glikozilasyon defekti tip Ib gibi erken tedavi ile dramatik yanıt alınan hastalıklarda erken tanı oldukça önemlidir (36). Doğumsal metabolik hastalıkların büyük kısmının otozomal resesif kalıtılması nedeniyle, anne baba arasında akrabalık varlığında, DMH tanısı almış kardeş ve kardeş ölümü varlığında, DMH tanısına daha sık rastlanmaktadır (26,47). Seliem ve ark. yaptığı bir çalışmada 57 DMH tanılı hastanın %57,8'inin aile öyküsünde ebeveynleri arasında akrabalık; %24,5'inde DMH tanılı kardeş öyküsü ve %21'inde kardeş ölüm öyküsünün mevcut olduğu bildirilmiştir (48). Bizim çalışma grubumuzda da benzer şekilde DMH tanısı kesinleşen Grup 1'de olguların %56,4'ünde akraba evliliği, %27,2'sinde ailede DMH öyküsü, %22,9'unda kardeş ölüm öyküsü olduğu saptanmış olup, Grup 2'den daha yüksektir. Literatürden bir diğer araştırmada, akut karaciğer yetmezliği ile takipli olup DMH tanısı alan 39 hastanın %50'sinde DMH açısından pozitif aile öyküsünün olduğu ve DMH açısından pozitif aile öyküsü duyarlılığının %75, özgüllüğünün ise %66,7 olduğu görülmüştür (49). Araştırmamızda da benzer şekilde ebeveyn akrabalığının DMH açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, karaciğer tutulumu ile gelen olgularda aile öyküsü sorgulamanın ne kadar önemli olduğuna işaret etmektedir. Özellikle akraba evliliği ve ailede benzer öyküsü olan hastalarda mutlaka DMH'ların dışlanması gerekmektedir.

Doğumsal metabolik hastalıklar farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Örneğin, kusma, intoksikasyon tipi hastalıklarda sık görülürken, dismorfik bulgular daha çok lizozomal depo hastalıkları, konjenital glikozilasyon defektleri, mitokondriyal hastalıklarda görülmektedir (21,50,51). İntoksikasyon tipi DMH'larda meydana gelen santral sinir sisteminin tutulumu (ensefalopati vb.), hastalarda beslenememe bulantı kusma gibi semptomlara yol açmaktadır. Araştırmamızda da doğumsal metabolik hastalık ve KC tutulumu saptanan Grup 1 olgularında kusma şikayetinin en sık organik asidemi ve üre siklus defekti gibi intoksikasyon tipi metabolik hastalığı olan bireylerde olduğu görülmüştür. Ayrıca, çalışmamızda ishal, karaciğer tutulumu ile giden DMH tanısı kesinleşen Grup 1 olgularımızda daha düşük saptandığında, KC tutulumu olan olgularda DMH tanısını ekarte etmede yol gösterici bir parametre olabilir.

Dismorfik bulgular DMH açısından oldukça önemli klinik bulgular arasındadır. Doğumsal metabolik hastalıklar alt grupları değerlendirildiğinde, DMH'ya ikincil karaciğer tutulumu ile giden olgularda dismorfik bulguların kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda daha sık görüldüğü bulunmuştur (21). Bir derleme makalesinde, lizozomal depo

hastalıklarında özellikle mukopolisakkaridoz, oligosakkaridoz, mukolipidoz vb hastalarda iki taraflı kısa ve künt parmaklar, kaba yüz görünümü, burun kökü basıklığı, eklem deformiteleri, herni, makroglossi, vücutta kıllanma artışı, vertebra anomalileri gibi dismorfik bulgular olduğu gösterilmiştir (50). Özellikle peroksizomal hastalıklarda hepatomegaliye eşlik eden büyük ön fontanel, geniş alın, epikantal katlantılar gibi dismorfik bulgular da görülmektedir (21,51). Konjenital glikozilasyon defektlerinde ise strabismus, bitemporal basıklık, ince üst dudaklar anormal yağ yastıkçıkları gibi dismorfik bulgular saptanmaktadır. Bizim araştırmamızda Grup 1 ve Grup 2 olguları klinik bulgular açısından incelendiğinde dismorfik bulguların metabolik hastalığı ön görmede, literatür ile uyumlu olarak, istatistiksel anlamlı olduğu belirlendi ve en sık kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda olduğu tespit edildi. Bu bulgular bize karaciğer tutulumu ile giden metabolik hastalıkların tanısında klinik öykünün yanında fenotipik özelliklerin de ayrıntılı değerlendirilmesinin tanı koymadaki gücünü ve önemini göstermektedir.

Doğumsal metabolik hastalık tanısında fizik muayene bulguları önemli bir ipucu oluşturmaktadır. İzole hepatomegali glikojen depo hastalıklarında görülmesine karşın, izole splenomegali veya hepatosplenomegali lizozomal depo hastalıklarının önemli bulgularındandır (50,52). DMH'nın eşlik ettiği akut karaciğer yetmezliği durumunda, hastaneye başvuru bulgularını inceleyen bir araştırmada, en sık görülen fizik muayene bulgusu hepatomegali (%72) ve sarılık (%67) olarak bildirilmiştir (3). 2021 yılında Japonya'da Kido ve ark. yayınladığı bir çalışmada ise üre siklus defekleri ile takipli 229 hastanın %13'ünde hepatomegali, %45'inde bulantı veya kusma, %3'ünde ishal olduğu görülmüştür (53). Akut karaciğer yetmezliği ile takipli 2 yaşından küçük çocuklarda yürütülen bir kohort çalışmasında DMH'ya ikincil karaciğer hastalığı olan hastalarda gelişme geriliği ve kusma şikâyeti sık görülmüştür (5). Karaciğer tutulumu ile gelen olgularda fizik muayenede organomegalinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir (50,51). İzole hepatomegali, izole splenomegali veya hepatosplenomegalinin varlığı ayırıcı tanı yapmak açısından klinisyene yön gösterebilmektedir. Araştırmamızda da hepatomegali bulgusu karbonhidrat metabolizması bozuklukları (galaktozemi, glikojen depo hastalıkları), kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda ve aminoasidopatilerde (tirozinemi tip 1) diğer alt gruplara göre sık görülmüştür. Karaciğer yapısı da önemlidir, inguinale kadar ve yumuşak karakterde palpe edilen karaciğerde daha çok depo hastalıklarından glikojen depo hastalıkları düşünülürken; sert ve nodüler yapıda bir karaciğerde siroza doğru ilerleme potansiyeli yüksek olan tirozinemi tip 1 düşünülmektedir. Splenomegalinin ise kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarında daha sık

rastlandığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da splenomegali %47,6 ile kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda en sık görülmüştür. Sonuç olarak, araştırmamız karaciğer tutulumu ile gelen olgularda belli klinik ve fizik muayene bulgularının bazı doğumsal metabolik hastalıklara işaret ettiğini göstermiştir.

Mitokondriyal hastalıklardan olan Leigh sendromu ve Barth sendromu olan çocuklarda erken çocukluk döneminde hipotoni görüldüğü bildirilmiştir (54). Bir derlemede hipotoni ve kardiyomiyopati ile başvuran üç hastada etyoloji araştırılırken ikisinde mitokondriyal hastalık saptanmıştır (55). Ayrıca, hipotonisite Pompe hastalığının en belirgin bulgulardan biridir (56). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hipotoni en sık % 57,6 ile mitokondriyal hastalıklarda görüldü ve 3 hasta da Pompe tanısı ile takip edilmekteydi.

Thomas ve ark. 2015 yılında yaptığı bir çalışmada organik asidemilerde uzundönem komplikasyonlar olarak; renal tübüler asidoz, böbrek yetmezliği, kardiyomiyopati ve uzun QT sendromu, kronik pankreatit, osteopeni ve osteoporoz bildirilmiştir (57). Bir diğer çalışmada ise mitokondriyal hastalıklarda endokrinolojik sistem tutulumu açısından hipogonadizm, hipoadrenalizm, hipoparatiroidizm ve diyabetes mellitusun sık görüldüğü gösterilmiştir (58). Mitokondriyal hastalıklarda renal tutulum açısından; Fanconi sendromu, renal tübüler asidoz, böbrek yetmezliği; kas tutulumu açısından miyopati, egzersiz intoleransı; kardiyomiyopati, infertilite, skolyoz gibi bulguların sık görüldüğü gösterilmiştir (59). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde diğer sistem tutulumlarının görülme sıklığı (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb) organik asidemiler (%64,8), mitokondriyal bozukluklar (%75,4) ve yağ asit oksidasyon defektlerinde (%75) diğer tanı gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır.

Doğumsal metabolik hastalık tanısı koymada, fizik muayene ve öyküye ek olarak laboratuvar bulguları da yön göstericidir. Karaciğer fonksiyon testlerinin karaciğer hasarının tipini belirlemede önemli rolü vardır. Alanin aminotransferaz (ALT) karaciğer için daha spesifik olduğu halde aspartat aminotransferaz (AST) ise hepatosellüler hasarda daha erken yükselen aminotransferazdır. Gamaglutamil transferaz (GGT) ve alkalin fosfataz (ALP) intrahepatik kolestazda yükselen aminotransferazdır. Konjuge bilirubin, hem hepatosellüler hasarda hem de kolestazda yükselabilen karaciğer spesifik testidir. Pediatrik karaciğer ve safra hastalıkları ile takipli 493 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında hastaların %29,6'sının (n=146) metabolik bir etiyolojiye sahip olduğu görülmüştür (5). Diğer bir kohort çalışmada infantil kolestaz vakalarının %2,5'unun etiyolojisinde mitokondriyal deplesyon sendromu olduğu görülmüştür (5). Galaktozemi ve herediter fruktoz intoleransı gibi hastalıklarda total ve

konjuge bilirubin yüksekliği görülebilmektedir (21). Üre siklus defektleri ile takipli olan hastaların araştırıldığı bir çalışmada, karaciğer fonksiyon testleri değerdendirilmiş ve alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzimleri hastaların %41'inde >100 IU/L bulunmuştur (53). Akut karaciğer yetmezliği ile başvuran ve metabolik hastalık tanısı alan hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin değerdendirildiği bir çalışmada ise hastaların başvuru anından ALT, amonyak ve bilirubin değerdeleri yüksek bulunmuştur (3). Ribas ve ark. yaptığı bir derlemede üre siklus bozuklukları, organik asidemiler ve yağ asit oksidasyon defektlerinde hiperamonemi olduğu bildirilmiştir (60). Güven ve ark. yaptığı bir araştırmada ise akut karaciğer yetmezliği ile başvuran ve doğumsal metabolik hastalık tanısı alan hastaların laboratuvar değerdeleri incelendiğinde, bilirubin, INR ve amonyak yüksekliğinin sık olduğunu gösterilmiştir (49). Karaciğer tutulumu ile giden doğumsal metabolik hastalıkların değerdendirildiği bir başka çalışmada da bilirubin yüksekliği ve hiperamonyeminin tanı için önemine dikkat çekilmiştir (33). Bizim araştırmamızda, doğumsal metabolik hastalık alt gruplarının laboratuvar parametreleri değerdendirildiğinde lipit metabolizma hastalıklarında AST ve GGT değerdeleri, diğer grup metabolik hastalıklara kıyasla daha düşük olduğu görülürken, AST parametresine ait en yüksek değerdeler, yağ asit oksidasyon defektlerinde kaydedilmiştir. Ayrıca beklendiği üzere amonyak, üre siklus defektleri ve organik asidemilerde diğer DMH alt gruplarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. BUN ve üre değerdeleri ise en düşük üre siklus defektlerinde izlenmiştir. INR değerdeleri karaciğer yetmezliğinin gösterilmesinde önemli bir parametredir (61). Araştırmamızda, aminoasidopatilerde, karbohidrat metabolizma bozukluklarında ve üre siklus defektlerinde INR değeri diğer doğumsal metabolik hastalık gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Hegarty ve ark. akut karaciğer yetmezliği ile başvuran 5 yaş altı 127 çocukta etiyolojinin değerdendirildiği bir çalışmada; 36'sında doğumsal metabolik hastalık (17'sinde galaktozemi, 7'sinde mitokondriyal hastalık, 4'ünde ornitin transkarbomilaz eksikliği, 4'ünde tirozinemi, 3'ünde Niemann Pick tip C hastalığı, 1'inde ise konjenital glikozilasyon defekti) olduğu gösterilmiştir (61). Bizim araştırmamızda da akut karaciğer yetmezliği, hastaların %14,6'ünde saptanmış olup sırasıyla en yüksek aminoasidopatilerde (%31,3), üre siklus defektleri (%30), karbonhidrat metabolizması hastalıklarında (%21,7) gözlenmiştir. Akut karaciğer yetmezliğine neden olan ve tedavi edilebilir DMH grubunda olan aminoasidopatilerden tirozinemi tip 1 ve karbonhidrat metabolizma bozukluklarından galaktozemi özellikle akut karaciğer yetmezliği ile başvuran yenidoğan ve süt çocuğu dönemindeki olgularda hızla dışlanmalıdır.

Karaciğer tutulumunun yanı sıra bazı doğumsal metabolik hastalıklar kas tutulumu da gözlenmektedir. Çalışmamızda kas tutulumuna bağlı CK yüksekliği mitokondriyal hastalıklar ve yağ asidi oksidasyon defektlerinde diğer DMH alt gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Özellikle Pompe hastalığı, konjenital glikolizasyon defektleri, mitokondriyal hastalıklar, yağ asidi oksidasyon defektleri, karaciğer tutulumuna ek olarak kas tutulumu ve CK yüksekliği saptanan hastalık gruplarıdır.

Hipoglisemi, DMH'lar içerisinde en fazla karbonhidrat metabolizma hastalıklarında, özellikle galaktozemi, hereditör fruktoz intoleransı, glikojen depo hastalıklarında görülmektedir (62). Aynı zamanda fruktoz 1-6 bifosfat az eksikliği, yağ asit oksidasyon defektleri, organik asidemiler, akçağaç şurubu idrar hastalığı, mitokondriyal hastalıklar gibi DMH'larda hipoglisemi görülmektedir (63). Çalışmamızda da hipoglisemi en sık karbonhidrat metabolizma hastalıklarından (%43,5) özellikle glikojen depo hastalıkları, galaktozemide görülmüş olup, ikinci sıklıkta keton negatifliği ile birlikte hipoglisemi yağ asidi oksidasyon defektlerinde (%25) gözlenmiştir. Hipoglisemi anında alınan keton, laktat, kan gazı, amonyak, insülin, kan aminoasitleri, idrar organik asitler, karnitin açıl karnitin analizi gibi kritik örnekler ayırıcı tanı açısından yardımcı olmaktadır.

Özellikle karaciğer tutulumu da gözlenen hastalıklardan; bir lizozomal depo hastalığı olan lizozomal asit lipaz eksikliğinde total kolesterol ve LDL yüksekliği saptanırken, familial lipoprotein lipaz eksikliği ve diğer ailesel hiperlipidemilerde trigliserit yüksekliği ön planda olmaktadır. Glikojen depo tip 1 hastalarında da hepatomegaliye eşlik eden önemli laboratuvar parametrelerden biri de oldukça yüksek saptanan trigliserit değerleridir (64). Çalışmamızda karaciğer tutulumu saptanan ve lipit metabolizması bozuklukları olan hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit değerlerinin diğer tanı gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Alfa-fetoprotein (AFP), glikoprotein yapısında onkofetal bir proteindir. Fetüs karaciğerinde, yolk kesesinde ve fetüs gastrointestinal sisteminde üretilmektedir. Birinci trimesterde fetüs kanında en fazla miktarda bulunan proteindir. Daha sonra yavaş-yavaş düşmeye başlayarak, doğum sonrası birinci yılında erişkin kanında bulunan seviyeye geriler. Klinik olarak karaciğer, over, testis tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılan bir belirteçtir. Alfa-fetoprotein değerleri özellikle ilk yıllarda yaşa göre belirlenen referans aralıklarına göre değerlendirilmelidir. Glikojen depo tip 1 ve tip 3'le takipli olup hepatik adenom saptanan hastalarda AFP değeri yüksek bildirilmiştir. Ayrıca AFP değerleri tirozinemi tip 1 olgularında hem tanı hem de tedavinin izlenmesinde oldukça yardımcı bir laboratuvar parametresidir. Aynı

zamanda mitokondriyal deplesyon sendromlarında laktat yüksekliği, metiyonin yüksekliği ve AFP yüksekliği birlikteliği gözlenmekte ve tanısal ipucu oluşturmaktadır (65). Araştırmamızda da AFP değeri en yüksek olarak mitokondriyal hastalıklar ve aminoasidopatilerde özellikle tirozinemi tip 1'de görülmüştür. Tüm bu sonuçlar hastaların başvuru anındaki karaciğer fonksiyon testlerinin, amonyak, AFP ve diğer laboratuvar parametrelerinin birlikte değerlendirilmesinin ayırıcı tanıda önemini vurgulamaktadır.

Organik asidemilerde karnitin/açilkarnitin analizi ve idrar organik asit incelemesinin tanıda önemli rol oynadığı, ayırıcı tanıların oluşturulmasında kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir (66). Çalışmamızda da benzer olarak karnitin/açilkarnitin analizinde DMH'ye yönelik anlamlı sonuç sıklığı yağ asidi oksidasyon defektlerinde (%80) ve organik asidemilerde (%59,1) diğer tanı gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Karnitin/açilkarnitin analizi aynı zamanda yağ asidi oksidasyon defektlerinin tanısının oluşturulmasında ve tiplendirilmesinde önemli bir role sahiptir ancak tüm metabolik tetkiklerin akut atak anında çalışılması ve değerlendirilmesi tanı açısından kritik öneme sahiptir.

Radyolojik incelemeler de DMH tanısının oluşturulmasında ve sınıflandırılmasında önemli bir yere sahiptir. Pozzato ve ark. 2005 yılında yaptığı bir çalışmada glikojen depo hastalıkları, galaktozemi, fruktoz metabolizma bozuklukları olan 30 hasta (4 ay-27 yaş arası) abdomen ultrasonografisi ile karaciğer ekojenitesi, karaciğer, böbrek ve dalağın boyutları açısından değerlendirilmiştir. Glikojen depo hastalığı olan hastalarda (%95,4), fruktoz metabolizması bozukluğu olan hastalarda (%6,6) ve galaktozemisi olan hastalarda (%33,3) karaciğer boyutlarının büyüdüğü görülmüştür. Galaktozemili hastalarda karaciğer ekojenitesinde artış görülmezken, glikojen depo hastalığı olan (%90,9) ve hereditör fruktoz intoleransı olan hastalarda hepatik ekojenitenitenin arttığı gösterilmiştir. Tip I glikojen depo hastalığı olan hastaların %47'sinde her iki böbrek boyutlarında artış görülmüştür (67). Pozzato ve ark. 2001 yılında yaptığı bir diğer çalışmada, glikojen depo tip 1 ile takipli 14 hastanın ultrasonografi ile karaciğer, böbrek, dalak, portal sistem, hepatik venler ve hepatik arterleri değerlendirmiş; 14 hastanın 13'ünde (%93) karaciğer boyutlarının büyüdüğü, 11 hastada (%79) hepatik ekojenitede artış olduğunu saptamıştır. Dokuz hastada (%64) her iki böbrekte, 6 hastada (%43) dalakta büyüme görülmüştür. Hastaların hiçbirinde fokal hepatik lezyon tanımlanmamıştır (68). Lee ve ark. yaptığı çalışmada parankimal ekojeniteyi değerlendirmek için, glikojen depo hastalıkları ile takipli olan 70 hastaya (27 hasta glikojen depo tip 1, 24 hasta glikojen depo tip 3 ve 19 hasta glikojen depo tip 6/9) hepatik ultrasonografi yapılmıştır. Bu hastaların 31'inde (%44) USG'de normal veya hafif parankim değişikliklerinin olduğu ve glikojen depo tip 1'le takipli hastaların

%41'inde, glikojen depo tip 3'le takipli hastaların %25'inde ve glikojen depo tip 6/9 ile takiplilerin %11'inde orta derece parankimal değişiklik olduğu görülmüş, 21-29 yaş arasında 7 yetişkin hastanın (6'sı glikojen tip 1, 1'i glikojen tip 3 tanılı) USG görüntülemesinde hepatik tümör olduğu bildirilmiştir. Glikojen depo tip 1'le takipli olup tümör saptanan hastaların, daha şiddetli hepatik parankimal değişikliklere sahip olduğu rapor edilmiştir. Abdomen ultrasonografisinin karaciğer tümörü oluşumu riski taşıyan glikojen depo tip 1 hastalarını belirlemede yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (69). Çalışmamızda hepatosteatoz en sık lipid metabolizma bozukluğu (%60), karbonhidrat metabolizma bozukluklarında (%28,6), ve yağ asidi oksidasyon defektlerinde (%12,5) gözlenmiş olup; bu grupta glikojen depo hastalıkları, fruktoz metabolizma bozukluklar, ailesel hiperlipidemiler ve uzun zincirli yağ asidi oksidasyon defekti ve karnitin metabolizması bozukluğu tanıları ile izlediğimiz hastalarımız bulunmakta idi. Zeybek ve ark. yaptığı bir çalışmada tirozinemi tip 1 ile takipli olan 38 hastanın 36'sında (%94,6) abdomen USG'de karaciğerde hepatomegali; 33'ünde (%87) karaciğerde granüler görünüm; 19'unda (%50) multipl hipoekoik nodül; 20'sinde (%53) hiperekoik nodül; 13'ünde (%34) siroz görülmüştür (69). Araştırmamızdaki tirozinemi tip 1 tanılı 10 hastanın %60'ında karaciğerde hepatomegali, % 60'ında karaciğerde nodül saptanmıştır. Bir literatür derlemesi verisine göre, siroz DMH'ler içinde en sık aminoasidopati ve karbonhidrat metabolizma bozukluklarında görülmüştür (71). Çalışmamızda da benzer şekilde siroz en sık %14,3 oranında aminoasidopatilerde, ikinci sırada %4,8 oranında karbonhidrat metabolizma bozukluklarında saptanmıştır. Organik asidemilerde, yağ asidi oksidasyon defektlerinde, mitokondriyal hastalıklar, kompleks molekül yapım ve yıkımı ile ilgili bozukluklar ve üre siklus defektinde siroza ait bulgu izlenmemiştir. Bu veriler, ultrasonografik inceleme bulgularının doğumsal metabolik hastalık tanısında önemli bir yol gösterici olduğunu kanıtlamaktadır. Karaciğer tutulumu ile gelen olgularda karaciğerin ve diğer tüm batin organlarının ayrıntılı olarak görüntülenmesi tanıda önemlidir.

Oishi ve ark. yaptığı bir çalışmada karaciğer nakli yapılan 446 hastanın etiyolojisi araştırılmıştır. Bu hastalardan %25,6'sı üre siklus bozukluğu, %6,5'i MSUD, %7,4'i tirozinemi, %5,2'si glikojen depo hastalığı ile takipliydi (71). Araştırmamızda karaciğer nakli yapılan bir olgu propiyonik asidemi, bir olgu sitrülinemi tip 1, diğer iki olgu tirozinemi tip 1, 2 olgu ise mitokondriyal hastalık tanıları ile takipliydi.

Eom ve ark. yaptığı bir çalışmada mitokondriyal hastalıkla takipli olan 221 hasta mortalite açısından değerlendirilmiştir. Bu hastalarda ölüm oranı %14, ortalama ölüm yaşı 6 (0,9-12,8 yıl) olarak gösterilmiştir (100). Çalışmamızda da sağkalım oranı en düşük olarak mitokondriyal

hastalıklarda (%14,2) saptanmıştır. Mitokondriyal hastalıklar her yaşta, sıklıkla çoklu organ-sistem tutulumu ile seyreden, kür sağlayıcı tedavisi olmayan ve progresif seyirli hastalıklardır.

Sonuç olarak; araştırmamız doğumsal metabolik hastalıkların tanı, tedavi ve izlemine yapan üçüncü basamak bir merkezin 9 yıllık deneyimini sunan bir çalışmadır. Pediatrik yaş grubunda DMH tanısı ve şüphesi ile çocuk metabolizma bilim dalında izlenen hastalarımızda %33 gibi yüksek bir oranda karaciğer tutulumu saptanmıştır. Aynı zamanda araştırmamızda doğumsal metabolik hastalık alt gruplarına göre karaciğer tutulumuna eşlik eden fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik incelemelerin özellikleri değerlendirilmiş olup, tanı alt grupları için önemli tanısal ipuçları elde edilmiştir. Doğumsal metabolik hastalık şüpheli olguların başvuru anında ve takiplerinde karaciğer tutulumu açısından değerlendirilmesi önemli ve yol göstericidir. Özellikle akut karaciğer yetmezliği ile başvuran ve tedavi edilebilir DMH'larda morbidite ve mortalitenin azaltılması için doğru tanı ve erken tedavi başlanması çok önemlidir. Ön planda karaciğer tutulumu ile başvuran küçük çocuklarda henüz tanı konulmamış bir DMH her zaman akılda bulundurulmalıdır. Son olarak metabolizma ve gastroenteroloji uzmanları arasında işbirliğinin olması hastaların tanılarının, takiplerinin ve uygun tedavilerinin zamanında uygulanması açısından önem taşımaktadır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu araştırmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde, Haziran 2012 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında “Doğumsal Metabolik Hastalık” ön tanısı ve kesin tanı alıp, bu tanılarla takip edilmekte olan 1237 olgu değerlendirildi.

1. Araştırmaya alınan 1237 hastanın 415'inde karaciğer tutulumu saptandı.
2. 415 hastanın 206'sı (%49,2) DMH ile takipliydi. Araştırmaya dahil edilen örneklemde karaciğer tutulumu tespit edilen hastalar DMH tanısı kesinleşenler (Grup 1) ve DMH tanısı şüphesi olanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı.
3. Her iki grup hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy açısından istatistiksel fark saptanmadı.
4. Grup 1'de ebeveynler arasında akrabalık sıklığı %66,5 iken (n=137), Grup 2'de bu oran %46,4'tü (n=97). Grup 1'in 31'inde (%15) DMH tanılı kardeş ve 56'sında (%27,2) kardeş ölümü öyküsü mevcutken, Grup 2'nin sırayla 9'unda (%4,3) ve 39'unda (18,7) DMH tanılı kardeş ve ölen kardeş öyküsü vardı. Grup 1 ve Grup 2 hastaları klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında; sarılık, kusma, akolik gaita, hipotonisite, karaciğer yetmezliği, yenidoğan kolestazı, kronik karaciğer hastalığı ve sağkalım açısından her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı. Grup 2'de ishal semptomunun gözlenmesi (%12) Grup 1'e (%4,4) göre daha sık bulundu. Grup 1'de dismorfik bulgu hastaların 58'inde (%28,2) görülürken, Grup 2'de hastaların 34'ünde (%16,3) saptanmıştır.
5. Grup 1 ve Grup 2 hastaları laboratuvar bulgular açısından karşılaştırıldığında; kan şekeri, kreatinin, BUN, albümin, total protein, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, INR, CK değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı.
6. Grup 1'de plazma amonyak düzeyi [ortalama 93 mmol/L (25-75 persentil 51,75 – 245,0)], Grup 2'ye [ortalama 49 mmol/L (25-75 persentil 36,7-61,0)] göre daha yüksek saptandı.
7. Laktat düzeyi, Grup 1'de [ortalama 18 mmol/L (25-75 persentil 11,9-35,2)], Grup 2'ye [ortalama 15 mmol/L (25-75 persentil 10,3-23)] göre daha yüksekti (p=0,032). İdrarda redüktan madde, Grup 1'in %66,7'sinde (n=22), Grup 2'de ise %41'inde (n=25)

yüksekti. Grup 1’de karnitin/açilkarnitin ve idrar organik asit analizlerinde patolojik sonuç (sırasıyla %79,4 ve %42,5), Grup 2’ye göre (sırasıyla %60,7 ve %5,4) daha sıklı. Radyolojik görüntüleme sonuçları incelendiğinde, Grup 1’de patolojik USG bulguları (hepatomegali, splenomegali, karaciğerde nodül, hepatosteatoz, siroz) (%62,5) Grup 2’ye (%25,6) göre daha sıklı. Ultrasonografi bulguları tek tek incelendiğinde Grup 1’ de (%53,3) hepatomegali görülme sıklığı Grup 2’ye (%22,6) göre daha fazlaydı.

8. Grup 1’deki olgular tanılarına göre sınıflandırıldığında; ebeveynler arasında akrabalık sıklığı en az lipit metabolizması hastalıklarında (%30,3) görülürken, kardeş ölüm öyküsü sıklığı üre siklus defektlerinde (%60) diğer hastalık gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.

9. Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde kusma, organik asidemiler (%51,6) ve üre siklus defektlerinde (%55) diğer gruplara göre daha sık saptandı. Grup 1’de fizik muayene bulguları incelendiğinde, hepatomegali, karbonhidrat metabolizma bozuklukları (%82,5), aminoasidopatiler (%68,8) ve kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%71,4) diğer tanı gruplarına göre daha sık saptandı. Splenomegali, karbonhidrat metabolizma hastalıkları (%30,4) ve kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%47,6) daha sık görülürken, diğer sistem tutulumu açısından anormal nörolojik muayene bulgusu mitokondriyal hastalıklar (%57,6), kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%38,1) ve üre siklus defektlerinde (%40) daha sık olduğu görüldü. Dismorfik bulgu yüzdesi kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda diğer tanı gruplarına göre daha yüksek saptandı. Hipotonisite, mitokondriyal hastalıklarda diğer tanı gruplarına kıyasla daha sık görüldü.

10. Diğer sistem tutulumlarının görülme sıklığı (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb) organik asidemiler (%64,8), mitokondriyal bozukluklar (%75,4) ve yağ asit oksidasyon defektlerinde (%75) diğer tanı gruplarına göre daha yüksekti.

11. Sağkalım oranı mitokondriyal hastalıklarda (%14,2) diğer tanı gruplarına göre daha düşük olduğu görüldü.

12. Grup 1 tanı gruplarına göre laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde kan şekeri [ortalama 54 mg/dL (45-66,2)] karbonhidrat metabolizma hastalıklarında diğer tanı gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. BUN [ortalama 2,2 mg/dL (1,07-4,0)] üre siklus defektlerinde, albümin [ortalama 3,2 (2,9-3,7)] ve total protein

ise [ortalama 5,2 (4,4-6,1)] organik asidemilerde diğer tanı gruplarına göre daha düşük bulunmuştur. Total bilirubin [ortalama 6,5 (3,4-13)] ve direk bilirubin [ortalama 1,4 (0,6-3,8)] üre siklus defektlerinde diğer tanı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Lipit metabolizma hastalıklarında AST [ortalama 49 U/L (35-104)] ($p=0,02$) ve GGT [21 U/L (12-48)] değerlerinin diğer tanı gruplarına kıyasla daha düşük olduğu görüldü. Kreatin kinaz (CK) değerinin yağ asit oksidasyon defektlerinde (%66,7), mitokondriyal hastalıklarda (%51,5) diğer tanı gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlendi. Amonyak seviyesi, üre siklus defektleri [ortalama 512 mmol/L (266-1532)], organik asidemilerde [ortalama 212 mmol/L (136-332)] diğer tanı gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur.

13. Laboratuvar parametreler değerlendirildiğinde total kolesterol [ortalama 206 mg/dL (145-235)] ve trigliserit lipit metabolizma bozuklukları [ortalama 247 mg/dL (172-296)] ve karbonhidrat metabolizma bozukluklarında diğer tanı gruplarına kıyasla daha yüksek bulundu. LDL yüksekliği [ortalama 157 mg/dL (80-210)] en sık lipit metabolizma bozukluklarında görülmüşken, alfa-fetoprotein (AFP) mitokondriyal hastalıklar [ortalama 8142 ng/mL (936-54000)] ve aminoasidopatilerde [ortalama 16610 ng/mL (29-54000)] ($p<0,001$); plazma alanin düzeyi ise mitokondriyal hastalıklarda [ortalama 402 mmol/L (254-800)] diğer tanı gruplarına göre daha yüksek saptandı. Aminoasidopatilerde (%53,3) idrarda keton pozitifliği sıklığının diğer tanı gruplarına göre daha düşük olduğu görüldü. Karnitin/açilkarnitin analizi ve idrar organik asit incelemesinde DMH'ye yönelik anlamlı sonuç sıklığı organik asidemiler (%59,1) ve üre siklus defektlerinde (%80) diğer tanı gruplarına göre daha yüksekti.

14. Grup 1 tanı gruplarına göre radyolojik görüntüleme parametreleri açısından değerlendirildiğinde; abdomen ultrasonografisi raporları incelendiğinde, kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklarda (%86,1) ve aminoasidopatilerde (%78,6) patolojik USG bulgu sıklığı diğer tanı gruplarına göre daha yüksekti. Abdomen Ultrasonografi bulguları açısından USG'de saptanan patolojiler sınıflandırılarak incelendiğinde aminoasidopatiler (%78,6) ve kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (%80,6) tanısı olan grupta hepatomegali, kompleks molekül yapımı ve yıkımı ile ilgili bozukluklar (%77,8) tanısı olan grupta splenomegali, aminoasidopatilerde (%42,9) karaciğerde nodül görülme sıklığı daha yüksekti.

9. KAYNAKÇA

1. Türkiye İstatistik Kurumu 2021 verileri, <https://tuikweb.tuik.gov.tr/HbPrint.do?id=24646>
2. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, (Eds.). Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. 6th ed. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter J, (Eds.), editors. © Springer Berlin, Heidelberg 1990, 1995, 2000, 2006, 2012, 2016; 2016.
3. Costa FD, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I, Pinto C. Acute liver failure related to inherited metabolic diseases in young children. *Anales de Pediatr a* (English Edition). 2018 Feb 1;88(2):69-74. McKiernan P. Metabolic liver disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2012 Jun 1;36(3):287-90.
4. Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019 Jun 1;127(2):117-21.
5. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014 Jun 1;4(2):151-62.
6. Yıldız Y, Sivri HS. Maternal phenylketonuria in Turkey: outcomes of 71 pregnancies and issues in management. *European Journal of Pediatrics*. 2019 Jul;178(7):1005-11.
7. W. L. (Eds. . Hoffmann, Georg F. F., Zschocke, Johannes, Nyhan, *Inherited Metabolic Diseases*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010, 2017.
8. Collardeau-Frachon S, Cordier MP, Rossi M, Guibaud L, Vianey-Saban C. Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: autopsy findings suggestive of a metabolic disorder. *Journal of inherited metabolic disease*. 2016 Sep;39(5):597-610.
9. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of “inborn metabolic diseases”. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015 Nov;38(6):1003-6.
10. Lanpher B, Brunetti-Pierri N, Lee B. Inborn errors of metabolism: the flux from Mendelian to complex diseases. *Nature Reviews Genetics*. 2006 Jun;7(6):449-59.

11. Lamari F, Mochel F, Saudubray JM. An overview of inborn errors of complex lipid biosynthesis and remodelling. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015 Jan;38(1):3-18.
12. Saudubray JM, Baumgartner MR, Wanders R. Complex lipids. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2015 Jan;38(1):1-.
13. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Italian journal of pediatrics*. 2018 Nov;44(2):117-26.
14. Patterson M. GF Hoffmann, J. Zschocke, W. Nyhan (eds): *Inherited metabolic diseases. A clinical approach*.
15. Clarke JT. *A clinical guide to inherited metabolic diseases*. Cambridge University Press; 2005 Dec 8.
16. Desnick RJ, Grabowski GA. Advances in the treatment of inherited metabolic diseases. *Advances in Human Genetics* 11. 1981:281-369.
17. Moini M, Mistry P, Schilsky ML. Liver transplantation for inherited metabolic disorders of the liver. *Current opinion in organ transplantation*. 2010 Jun 1;15(3):269-76.
18. Maiorana A, Nobili V, Calandra S, Francalanci P, Bernabei S, El Hachem M, Monti L, Gennari F, Torre G, de Ville de Goyet J, Bartuli A. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatric Transplantation*. 2011 Mar;15(2):E25-9.
19. Weledji EP. Paediatric metabolic conditions of the liver. *EMJ Hepatol*. 2015;3(1):55-62..
20. Pierre G, Chronopoulou E. Metabolic disorders presenting as liver disease. *Paediatrics and Child Health*. 2013 Dec 1;23(12):509-15.
21. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Springer Science & Business Media; 2003.
22. Horvath GA, Stowe RM, Ferreira CR, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. III. Psychiatric presentations. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020 May 1;130(1):1-6.
23. Soden J, Sokol RJ, Suchy FJ. Intestinal failure-associated liver disease. *Liver Disease in Children*. 2014 Feb 20;234.

24. Gomes Martins E, Santos Silva E, Vilarinho S, Saudubray JM, Vilarinho L. Neonatal cholestasis: an uncommon presentation of hyperargininemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2010 Dec;33:503-6.
25. Shepherd R, Kelly DA. Complications and management of chronic liver disease. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 2004:349-77.
26. Yıldız Y, Sivri HS. Inborn errors of metabolism in the differential diagnosis of fatty liver disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2020 Jan;31(1):3.
27. Flisiak-Jackiewicz M, Bobrus-Chociej A, Wasilewska N, Lebensztejn DM. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)—New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction?. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Mar 1;10(5):924.
28. Liebe R, Esposito I, Bock HH, Vom Dahl S, Stindt J, Baumann U, Luedde T, Keitel V. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 2021 Jun 1;74(6):1455-71.
29. Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World journal of hepatology*. 2015 Mar 27;7(3):392.
30. Lane ER, Hsu EK, Murray KF. Management of ascites in children. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2015 Oct 3;9(10):1281-92.
31. Chapin CA, Bass LM. Cirrhosis and portal hypertension in the pediatric population. *Clinics in liver disease*. 2018 Nov 1;22(4):735-52.
32. Alam S, Lal BB. Metabolic liver diseases presenting as acute liver failure in children. *Indian pediatrics*. 2016 Aug;53(8):695-701.
33. Squires Jr RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, Dhawan A, Rosenthal P, Rodriguez-Baez N, Murray KF, Horslen S. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *The Journal of pediatrics*. 2006 May 1;148(5):652-8.
34. Oey NA, Wijburg FA, Vekemans M, Augé J, Steiner C, Wanders RJ, Waterham HR, Ruiters JP, Attié-Bitach T. Long-chain fatty acid oxidation during early human development. *Pediatric research*. 2005 Jun;57(6):755-9.

35. Clayton PT. Diagnosis of inherited disorders of liver metabolism. *Journal of inherited metabolic disease*. 2003 Mar;26(2-3):135-46.
36. Tanaka K, West-Dull A, Hine DG, Lynn TB, Lowe T. Gas-chromatographic method of analysis for urinary organic acids. II. Description of the procedure, and its application to diagnosis of patients with organic acidurias. *Clinical chemistry*. 1980 Dec 1;26(13):1847-53.
37. Wasant P, Liammongkolkul S, Kuptanon C, Vatanavicharn N, Sathienkijakanchai A, Shinka T. Organic acid disorders detected by urine organic acid analysis: twelve cases in Thailand over three-year experience. *Clinica Chimica Acta*. 2008 Jun 1;392(1-2):63-8.
38. Rashed MS. Clinical applications of tandem mass spectrometry: ten years of diagnosis and screening for inherited metabolic diseases. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 2001 Jul 5;758(1):27-48.
39. Tan IK, Gajra B, Lim MS. Study of inherited metabolic disorders in Singapore-13 years experience. *ANNALS-ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE*. 2006 Nov 1;35(11):804.
40. Mazariegos G, Shneider B, Burton B, Fox IJ, Hadzic N, Kishnani P, Morton DH, McIntire S, Sokol RJ, Summar M, White D. Liver transplantation for pediatric metabolic disease. *Molecular genetics and metabolism*. 2014 Apr 1;111(4):418-27..
41. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism*. Schattauer verlag; 2011.
42. McKiernan P, Ball S, Santra S, Foster K, Fratter C, Poulton J, Craig K, McFarland R, Rahman S, Hargreaves I, Gupte G. Incidence of primary mitochondrial disease in children younger than 2 years presenting with acute liver failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016 Dec;63(6):592.
43. Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn screening for inherited metabolic disorders; news and views. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013 Sep;18(9):801.
44. Coşkun T, Tokatli A, Ozalp I. Inborn errors of biotin metabolism. Clinical and laboratory features of eight cases. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1994 Oct 1;36(4):267-78.
45. Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. *Journal of Mother and Child*. 2020 Jun 1;24(2):3-8.

46. Afroze B, Lakhani L, Naz F, Somani S, Yunus ZM, Brown N. Challenges identified in the management of patients with inherited metabolic disorders—A five year experience from Pakistan. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2016 Aug 15;17(3):259-64.
47. Sharma R, Reinstadler B, Engelstad K, Skinner OS, Stackowitz E, Haller RG, Clish CB, Pierce K, Walker MA, Fryer R, Oglesbee D. Circulating markers of NADH-reductive stress correlate with mitochondrial disease severity. *The Journal of clinical investigation*. 2021 Jan 19;131(2).
48. Seliem ZS, Mehaney DA, Abd elmoteleb Selim L, El-Saiedi SA, Ismail RI, Almenabawy NM, Ammar RI, Saad IA, Soliman MM, Elmonem MA. Clinical and biochemical spectrum of metabolic cardiomyopathy in Egyptian children. *African Health Sciences*. 2022 Apr 29;22(1):200-9.
49. Güven B, Sağ E, Karagüzel G, Çakır M. Acute liver failure associated with metabolic diseases: A 10-year single-center experience. *Pediatrics International*. 2020 May;62(5):609-14.
50. Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics*. 2009 Apr;123(4):1191-207.
51. Ondruskova N, Cechova A, Hansikova H, Honzik T, Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation: Still “hot” in 2020. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2021 Jan 1;1865(1):129751.
52. Anderson S. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders—Continuing Education Posttest. *Journal of Pediatric Health Care*. 2018 May 1;32(3):295-7.
53. Anderson S. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders—Continuing Education Posttest. *Journal of Pediatric Health Care*. 2018 May 1;32(3):295-7.
54. Kisler JE, Whittaker RG, McFarland R. Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010 May;52(5):422-33.
55. Figarella-Branger D, Pellissier JF, Scheiner C, Wernert F, Desnuelle C. Defects of the mitochondrial respiratory chain complexes in three pediatric cases with hypotonia and cardiac involvement. *Journal of the neurological sciences*. 1992 Mar 1;108(1):105-13.

56. Koirala S, Poudel A, Basnet R, Subedi K. Pompe Disease: Cyanosed hypotonic infant with normal respiratory rate. *Kathmandu University Medical Journal*. 2015;13(2):172-4.
57. Thomas JA. Organic acidemias. In *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* 2015 (pp. 187-201). Springer, Cham.
58. Ng YS, Lim AZ, Panagiotou G, Turnbull DM, Walker M. Endocrine manifestations and new developments in mitochondrial disease. *Endocrine reviews*. 2022 Jun;43(3):583-609.
59. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn DR, Zeviani M, Turnbull DM. Mitochondrial diseases. *Nature reviews Disease primers*. 2016 Oct 20;2(1):1-22.
60. Ribas GS, Lopes FF, Deon M, Vargas CR. Hyperammonemia in Inherited Metabolic Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2021 Oct 19:1-8.
61. Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *European journal of pediatrics*. 2015 Oct;174(10):1387-92.
62. Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, Wemeau JL, Saudubray JM, Douillard C. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012 Dec;7(1):1-9.
63. Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010 Oct;33(5):501-6.
64. Derks TG, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015 May;38(3):537-43.
65. Jett KA, Baker ZN, Hossain A, Boulet A, Cobine PA, Ghosh S, Ng P, Yilmaz O, Barreto K, DeCoteau J, Mochoruk K. Mitochondrial dysfunction reactivates α -fetoprotein expression that drives copper-dependent immunosuppression in mitochondrial disease models. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022 Oct 27.
66. Vreken P, Van Lint AE, Bootsma AH, Overmars H, Wanders RJ, Van Gennip AH. Rapid diagnosis of organic acidemias and fatty-acid oxidation defects by quantitative electrospray tandem-MS acyl-carnitine analysis in plasma. In *Current Views of Fatty Acid Oxidation and Ketogenesis* 2002 (pp. 327-337). Springer, Boston, MA.

67. Pozzato C, Curti A, Radaelli G, Fiori L, Rossi S, Riva E, Cornalba G. Abdominal ultrasonography in inherited diseases of carbohydrate metabolism. *La Radiologia Medica*. 2005 Jan 1;109(1-2):139-47.
68. Pozzato C, Botta A, Melgara C, Fiori L, Gianni ML, Riva E. Sonographic findings in type I glycogen storage disease. *Journal of clinical ultrasound*. 2001 Oct;29(8):456-61.
69. Lee P, Mather S, Owens C, Leonard J, Dicks-Mireaux C. Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases. *The British Journal of Radiology*. 1994 Nov;67(803):1062-6.
70. Koirala S, Poudel A, Basnet R, Subedi K. Pompe Disease: Cyanosed hypotonic infant with normal respiratory rate. *Kathmandu University Medical Journal*. 2015;13(2):172-4.
71. Oishi K, Arnon R, Wasserstein MP, Diaz GA. Liver transplantation for pediatric inherited metabolic disorders: considerations for indications, complications, and perioperative management. *Pediatric transplantation*. 2016 Sep;20(6):756-69.
72. Núñez-Ramos R, Montoro S, Bellusci M, del Fresno-Valencia MR, Germán-Díaz M, Urruzuno P, Medina E, Manzanares J. Acute liver failure: outcome and value of pediatric end-stage liver disease score in pediatric cases. *Pediatric Emergency Care*. 2018 Jun 1;34(6):409-12.
73. Jouvét P, Touati G, Lesage F, Dupic L, Tucci M, Saudubray JM, Hubert P. Impact of inborn errors of metabolism on admission and mortality in a pediatric intensive care unit. *European journal of pediatrics*. 2007 May;166(5):461-5.
74. Hon KL, Leung KK, Kwok AM, Belaramani KM. Inborn errors of metabolism in critically ill children: initial acute care guide. *Pediatric Emergency Care*. 2021 Jul 1;37(7):e422-3.
75. Sivaraman RP, Balakrishnan U, Chidhambaram S, Tarikare S, Sankaranarayanan S. Profile and outcome of children with inborn errors of metabolism in a tertiary pediatric intensive care unit in South India. *Indian Journal of Child Health*. 2019 Mar 27;6(3):104-9.
76. Brett A, Pinto C, Carvalho L, Garcia P, Diogo L, Gonçalves I. Acute liver failure in under two year-olds-are there markers of metabolic disease on admission?. *Annals of Hepatology*. 2013 Sep 15;12(5):791-6.
77. Lipari P, Shchomak Z, Boto L, Janeiro P, Moldovan O, Abecasis F, Gaspar A, Vieira M.

- Inborn errors of metabolism in a tertiary pediatric intensive care unit. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2020 Dec 15.
78. Lipari P, Shchomak Z, Boto L, Janeiro P, Moldovan O, Abecasis F, Gaspar A, Vieira M. Inborn errors of metabolism in a tertiary pediatric intensive care unit. *Journal of Pediatric Intensive Care*. 2020 Dec 15.
 79. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Springer Science & Business Media; 2003.
 80. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum: manual of metabolic paediatrics*. Schattauer Verlag; 2004..
 81. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Springer Science & Business Media; 2003.
 82. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, editors. *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Springer Science & Business Media; 2003.
 83. Garanto A, Ferreira CR, Boon CJ, van Karnebeek CD, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic disorders. VII. Ocular phenotypes. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2022 Feb 15.
 84. Leonard, J. V., & Morris, A. A. M. Urea cycle disorders. In *Seminars in neonatology* (Vol. 7, No. 1, pp. 27-35). WB Saunders. 2002 Feb.
 85. Ward JC. Inborn errors of metabolism of acute onset in infancy. *Pediatrics in Review*. 1990 Jan;11(7):205-16.
 86. Karpen SJ. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. *Clinics in perinatology*. 2002 Mar 1;29(1):159-80.
 87. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2011 Aug 1 (Vol. 16, No. 4, pp. 222-228). WB Saunders.
 88. Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Erratum: Update on metabolic liver disease (*Pediatric Clinics of North America* (February 1996)(35)). *Pediatric clinics of North America*. 1996 Jan 1;43(3):x.
 89. Ives NK. Management of neonatal jaundice. *Paediatrics and Child Health*. 2011 Jun 1;21(6):270-6.
 90. El-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary

disease. In *Seminars in liver disease* 1998 (Vol. 18, No. 03, pp. 195-202). © 1998 by Thieme Medical Publishers, Inc..

91. Feldman A, Suchy F. Approach to the infant with cholestasis. *Liver disease in children*, 4rd edn. Cambridge University Press, Cambridge. 2014:101-10.
92. Harkness RA, Pollitt RJ, Addison GM, editors. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. Springer Netherlands; 1991.
93. Weiss AK, Vora PV. Conjugated hyperbilirubinemia in the neonate and young infant. *Pediatric Emergency Care*. 2018 Apr 1;34(4):280-3.
94. Hamosh A, Johnston MV. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, and D. Valle, Eds.).
95. Scriver CR. *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill; 2001.
96. Grunewald S, Clayton P. Diversity of congenital disorders of glycosylation. *The Lancet*. 2001;357(9266):1382-3.
97. McClean P, Davison SM. Neonatal liver failure. In *Seminars in neonatology* 2003 Oct 1 (Vol. 8, No. 5, pp. 393-401). WB Saunders.
98. Seashore MR, Rinaldo P. Metabolic disease of the neonate and young infant. In *Seminars in perinatology* 1993 Oct 1 (Vol. 17, No. 5, pp. 318-329).
99. de Baulny HO. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. In *Seminars in neonatology* 2002 Feb 1 (Vol. 7, No. 1, pp. 17-26). WB Saunders.
100. Eom S, Lee HN, Lee S, Kang HC, Lee JS, Kim HD, Lee YM. Cause of death in children with mitochondrial diseases. *Pediatric Neurology*. 2017 Jan 1;66:82-8.

10. EKLER

Ek-1: Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:

Dosya Protokol No:

Doğum tarihi:

Başvuru tarihi:

Başvuru yaşı:

Cinsiyet:

ÖYKÜ:

Ailede ebeveynlerde akrabalık öyküsü:

Ailede ölen kardeş öyküsü:

Ailede DMH tanılı kardeş öyküsü ve tanısı:

Ailede benzer hastalık öyküsü:

Sarılık:

Kusma:

İshal:

İdrar renk değişikliği:

Akolik gaita:

FİZİK İNCELEME:

VA:(%) Boy:.....(%)

Dismorfik yüz görünümü:

Hepatomegali:

Splenomegali:

İkterik görünüm:

Hipotonisite:

Anormal nörolojik muayene bulgusu :

Yenidoğan Kolestazi:

Akut Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer biyopsisi: 1)Glükoz , 2)yağ , 3)Cu birikimi

Kolestatik karaciğer hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı:

Varsa diğer sistem tutulumu:

Enzimatik tanı:

Saptanan mutasyon:

Hastaya koyulan Doğumsal Metabolik Hastalık Tanısı:

Hastaya koyulan Doğumsal Metabolik Hastalık Tanısı Adı:

Tanının Yer Aldığı Hastalık Grubu:

İdrarda renk değişikliği:

Akolik gayta

LABORATUVAR İNCELEMELERİ :

Kan Şekerı:

Kreatinin:

BUN:

TPR:

Albumin:

T.BİL/D.BİL:

AST/ALT:

ALP/GGT:

INR:

CPK:

T.kol:

LDL:

HDL:

TG:

Amonyak:

Serum Alfa-fetöprotein:

Ferritin:

Hipoglisemi:

Serum Laktat:

Varsa kan gazı

Tandem kütle spektrometre incelemeleri

CDG analizi:

ÇUZYA analizi:

Kan ve idrar aminoasitleri

İdrar organik asit analizi

İdrarda keton:

İdrarda reduktan madde:

RADYOLOJİK TETKİKLER:

USG bulgusu (HM, SM, KC'de nodül, hepatosteatoz, siroz)

USG'de hepatomegali:

USG'de splenomegali:

USG'de nodül:

USG'de siroz:

USG'de hepatosteatoz:

Kolestaz öyküsü:

Akut karaciğer yetmezlik öyküsü:

Kronik karaciğer hastalığı öyküsü:

Karaciğer biyopsi öyküsü:

Varsa diğer sistem tutulumu (endokrinopatiler, kardiyopulmoner sistem tutulumu, göz tutulumu, işitme, karaciğer dışı gastroenterolojik tutulum varlığı vb)

Tanısal tetkikler; biyokimyasal, enzimatik ve genetik

Karaciğer nakli:

Sağkalım: