



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SÜLFÜRLÜ AMİNO ASİT METABOLİZMASI
BOZUKLUKLARINDA METABOLİK VE ENDOKRİNOLOJİK
DEĞERLENDİRME**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İdan Fırat UNAY

İSTANBUL/2022





**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
BAKIRKÖY DR SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SÜLFÜRLÜ AMİNO ASİT METABOLİZMASI
BOZUKLUKLARINDA METABOLİK VE ENDOKRİNOLOJİK
DEĞERLENDİRME**

Dr. Dr. İdan Fırat UNAY

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SÜLFÜRLÜ AMİNO ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUĞU TANIMI VE SINIFLAMASI.....	2
2.2. SİSTATİYON B SENTAZ EKSİKLİĞİ	6
2.2.1. Klinik Sunum.....	6
2.2.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)	7
2.2.3. Genetik.....	8
2.2.4. Tanı.....	9
2.2.5. Tedavi ve Prognoz	11
2.3. METİYON S-ADENOSİLTRANSFERAZ EKSİKLİĞİ	13
2.3.1. Klinik Sunum.....	13
2.3.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)	13
2.3.3. Genetik.....	14
2.3.4. Tanı.....	14
2.3.5. Tedavi ve Prognoz	14
2.4. GLİSİN N-METİLTRANSFERAZ EKSİKLİĞİ.....	15
2.4.1. Klinik Sunum.....	15
2.4.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)	15
2.4.3. Genetik.....	15
2.4.4. Tanı.....	15
2.4.5. Tedavi ve Prognoz	16
2.5. S-ADENOSİLHOMOSİSTEİN HİDROLAZ EKSİKLİĞİ.....	16

2.5.1. Klinik Sunum.....	16
2.5.2. Metabolik Bozukluk	16
2.5.3. Genetik.....	16
2.5.4. Tanı.....	16
2.5.5. Tedavi ve Prognoz.....	17
2.6. Γ SİSTATİYONAZ EKSİKLİĞİ	17
2.6.1. Klinik Sunum.....	17
2.6.2. Metabolik Bozukluk	17
2.6.3. Genetik.....	17
2.6.4. Tanı.....	17
2.6.5. Tedavi ve Prognoz.....	18
2.7. İZOLE SÜLFİT OKSİDAZ EKSİKLİĞİ.....	18
2.7.1. Klinik Sunum.....	18
2.7.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)	18
2.7.3. Genetik.....	18
2.7.4. Tanı.....	18
2.7.5. Tedavi ve Prognoz.....	19
2.8. METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ EKSİKLİĞİ....	19
2.8.1. Klinik Sunum.....	19
2.8.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)	20
2.8.3. Genetik.....	21
2.8.4. Tanı.....	21
2.8.5. Tedavi ve Prognoz.....	22
2.9. KOBALAMİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	22
2.9.1. Klinik Sunum.....	24
2.9.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)	25
2.9.3. Genetik.....	25
2.9.4. Tanı.....	25
2.9.5. Tedavi ve Prognoz.....	26
2.10. FOLAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI	26
2.10.1. Klinik Sunum.....	27
2.10.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)	27

2.10.3. <i>Genetik</i>	27
2.10.4. <i>Tanı</i>	27
2.10.5. <i>Tedavi ve Prognoz</i>	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. BİYOKİMYASAL ANALİZ	28
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
3.3. ETİK ONAYI.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri ve tecrübe kazanmamda büyük emeği olan ilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım klinik şefim Sayın Prof. Dr. Sadık Sami Hatipoğlu'na ve Sayın Uzm. Dr. Melike Ersoy Olbak ve Doç. Dr. Esra Deniz Papatya Çakır'a en derin saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, değerli uzman ağabey ve ablalarım, zorlukları ve tüm güzellikleri ile 4 yılı beraber aştığımız eşkıdemlerime, tanışmaktan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan, sevgileri ve duaları ile hep destekçim olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İdan Fırat Unay

KISALTMALAR

ADK	:Adenosil Kinaz
AST	:Aspartat Aminotransferaz
ALT	:Alanin Aminotransferaz
EEG	:Elektroensefalografi
ETHE-1	:Sülfür Deoksijenaz
FeS	:Demir Kükürt
GIF	:Gastrik Intrinsik Faktör
GNMT	:Glisin N-Metil Transferaz
GPHN	:Gefirin
MAT	:Metilen Adenosil Transferaz
MMA	:Metil Malonik Asit
MOKS	:Molibden Kofaktör Sentaz
MPST	:3-Merkaptopirüvat Kükürt Transferaz
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
MTHFR	:Metilentetrahidrofolat Redüktaz
OHCB1	:Hidroksikobalamin
P5P	:Pridoksal 5-Fosfat
SAA	:Sülfürlü Amino Asit
SAH	:S-Adenosil Homosistein
SAHH	:S-Adenosil Homosistein Hidrolaz
SAM	:S-Adenosil Metiyonin
SBS	:Sistatyon B sentaz
SGL	:Sistatyon Gama Liyaz
SO	:Sülfid Oksidaz
tHcy	:Total Homosistein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sülfürlü Amino Asit Metabolizması Bozuklukları Sınıflaması.....	2
Tablo 2.Oksolojik Değerlendirme	30
Tablo 3.Kemik Metabolizması Biyokimyasal Bulguları	31
Tablo 4.Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi	31
Tablo 5: Glukoz Metabolizması ve Serum Lipitlerinin Değerlendirilmesi	32
Tablo 6: Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikorlarının Biyokimyasal Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 7: Adrenal Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	34
Tablo 8: Prolaktin Düzey Değerlendirmesi	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Sülfürlü Amino Asitlerin Biyokimyasal Yolakları	4
Şekil 2: Sülfürlü Amino Asit Metabolizması Bozukluklarında Tanı Şeması ...	5
Şekil 3: Hiperhomosisteinemi Ayırıcı Tanısı	10
Şekil 4: MTHFR Metilasyon Yolağı	21
Şekil 5: Kobalamin Metabolizması Yolakları	24



ÖZET

SÜLFÜRLÜ AMİNO ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINDA METABOLİK VE ENDOKRİNOLOJİK DEĞERLENDİRME

Amaç: Bu çalışma ile çocuk metabolizma polikliniğinde sülfürlü amino asit (SAA) metabolizması bozukluğu tanısı almış, tedavi altındaki hastaların güncel klinik ve laboratuvar bulguları belirlenerek ileriye dönük metabolik ve endokrinolojik sistem bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizması Polikliniği'nde 01.02.2015 ile 01.06.2021 tarihleri arasında sülfürlü amino asit (SAA) metabolizması bozukluğu nedeniyle takip edilen 0-18 yaş arası 18 hasta dahil edilmiştir. Hastaların antropometrik ölçüm değerleri, kemik metabolizması biyokimyasal değerlendirilmesi (CA, P, MG, ALP, 25-OH Vitamin D, PTH, 1,25-OH Vitamin D), kemik mineral yoğunluğu, glikoz metabolizması ve serum lipitleri (Glukoz, HbA1c, LDL, HDL, TG), tiroid fonksiyon testleri (fT4, fT3, TSH), tiroid otoantikorları (Anti TG, Anti TPO), adrenal fonksiyon testleri (Korizol, ACTH, NA, K) ve prolaktin düzeyleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %27,8'i (n=5) kız, %72,2'si (n=13) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $8,78 \pm 3,19$ yaş (5-14 yaş arası)'tır. Çalışma grubundaki olguların boy ortalama değeri $0,35 \pm 1,2$ SDS; ağırlık ortalama değeri $-0,01 \pm 1,45$ SDS olup normal aralıktaydı. Çalışma grubundaki hastaların kemik metabolizması biyokimyasal değerlendirilmesi incelendiğinde olguların serum Ca, P, Mg ve ALP düzeylerinin normal sınır aralıklarında olduğu görüldü. Olguların 25-OH Vitamin D düzey ortalamaları $17 \pm 6,98$ (3-29) $\mu\text{g/l}$ idi. İki olgunun 25-OH Vitamin D düzeyi yeterli ($>20 \mu\text{g/l}$); dört olgunun yetersiz (15-20 arası); on bir olguda ise eksiklik ($<15 \mu\text{g/l}$) olduğu tespit edildi. 25-OH Vitamin D değeri düşük olmasına bağlı 17 hastanın PTH değerleri artmış olup, ortalama değeri $48,8 \pm 20,2$ pg/ml olarak saptanmıştır (N:2,7-25 pg/ml). Çalışma grubundaki 16 hastanın kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde her hastanın boya ve yaşa göre kemik mineral yoğunluğu normal olarak saptanmıştır. Olguların ortalama glukoz düzeyi $89,9 \pm 11,46$ mg/dl (67-106,6); HbA1c düzeyi $5,3 \pm 0,18$ (%5-%5,7) olarak normal saptanmıştır (N: %4-6). Lipit profilleri normal sınırlarda saptanmıştır. Çalışma grubundaki olguların TSH değeri ortalaması $2,28 \pm 0,92$ (1,1-1,66) mIU/l idi. (N:0,6-4,8 mIU/l). Olguların

sT4 ve sT3 değerleri de normal aralıktadır. İki olgunun Anti-TG değeri iki kat yüksek saptanmış olup tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrason bulguları normal olarak raporlandığından tedavisiz takip edildi. Hastaların adrenal fonksiyon testleri incelendiğinde olguların ortalama glukoz değeri $89,9 \pm 11,46$ mg/dl (67-106,6). Üç hastanın kan şekeri >100 mg/dl olarak saptanmış olup bakılan kontrol açlık parmak ucu açlık kan şekeri normal aralıktadır saptandığından ileri inceleme yapılmadı.

Çalışma grubundaki olguların ortalama kortizol değeri $7,7 \pm 3,25$ (3,6-14,6) µg/dl idi. Altı hastanın kan kortizol düzeyi 5 µg/dl'in altında saptandığından 1mcg ACTH uyarı testi yapıldı. Yanıt alınarak her bir hastanın kortizol düzeyleri 18 µg/dl'in üzerinde saptandı. Elektrolit dengesizliği saptanmadı. Çalışma grubundaki hastaların ortalama prolaktin değeri $8,78 \pm 3,19$ µg/l (4,7-22,8) idi ($N < 20$ µg/l). Bir hastanın prolaktin değeri 20 µg/l'nin üzerinde ve ancak kontrolü normal saptandı.

Sonuç: Sülfürlü amino asit metabolizması bozukluğu tanılı pediatrik hastalarda özgün bir endokrinopati saptanmamıştır. Ancak hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi, aile öyküsü olan, antropometrik ve pubertal muayenede bulgu saptanan hastaların ileri endokrinolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: endokrinopati, metabolizma, sülfürlü amino asitler

ABSTRACT

EVALUATION OF ENDOCRINOLOGICAL INVOLVEMENT AND METABOLIC STATUS IN CHILDREN WITH SULPHUR-BEARING AMINO-ACID METABOLISM DISORDER

Objective: The aim of this study was to determine the current clinical and laboratory findings of the pediatric patients who were diagnosed with impaired sulfur amino acid (SAA) metabolism in the child metabolism outpatient clinic, and to evaluate the metabolic and endocrinological system findings prospectively.

Material and method: This population based, retrospective, clinical study included eighteen patients aged 0-18 years who were diagnosed with sulphur-bearing amino-acid metabolism disorder between February 2015 and June 2021 in Bakırköy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital Pediatric Metabolism Outpatient Clinic. Anthropometric and biochemical assessment were performed. Biochemical measurements included bone metabolism (Serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D (25-OH-D), 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25-OH-D), total calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone (PTH), bone mineral density, glucose metabolism (Glucose, HbA1c), serum lipid profile (LDL, HDL, TG), thyroid function tests (fT4, fT3, TSH), thyroid auto-antibodies (Anti TG, Anti TPO), adrenal function tests (cortisole, ACTH, sodium, potassium) and prolactin levels. The results were analyzed retrospectively.

Results: Of the eighteen reviewed cases, 5 (27.8%) were female and 13 (72.2%) were male. The mean age was 8.78 ± 3.19 (range 5-14 years). The mean height (SDS) value of the subjects in the study group was 0.35 ± 1.2 ; mean weight (SDS) value was -0.01 ± 1.45 and was within the normal range. When the biochemical evaluation of the bone metabolism was examined, it was observed that the serum Ca, P, Mg and ALP levels of the patients were within the normal range. The mean 25-OH Vitamin D levels of the cases were 17 ± 6.98 (3-29) $\mu\text{g/l}$. In two cases, 25-OH Vitamin D levels were sufficient ($>20 \mu\text{g/l}$); four cases were insufficient (between 15-20); whereas in eleven cases, deficiency ($<15 \mu\text{g/l}$) was detected. Due to the low 25-OH Vitamin D values, the PTH values of 17 patients were increased and the mean value was found to be 48.8 ± 20.2 (N: 2.7-25 pg/ml). In

the evaluation of bone mineral density of 16 patients in the study group, each patient's bone mineral density was found to be normal according to height and age. The mean glucose level of the cases was 89.9 ± 11.46 (67-106.6); HbA1c level was found to be normal as 5.3 ± 0.18 (5%-5.7%) (N: 4-6%). Lipid profiles were within normal limits. The mean TSH value of the subjects in the study group was 2.28 ± 0.92 (1.1-1.66) mIU/l. (N: 0.6-4.8 mIU/l). T4 and T3 values of the cases were also found within the normal range. Anti-TG value was found to be twice as high in two cases, and thyroid function tests and thyroid ultrasound findings were reported as normal, so they were followed up without treatment. When the adrenal function tests of the patients were examined, the mean glucose value of the cases was 89.9 ± 11.46 (67-106.6). The blood glucose level of three patients was found to be >100 mg/dl, and since the control finger stick blood glucose levels were found to be within the normal range, no further examination was performed. The mean cortisol value of the subjects in the study group was 7.7 ± 3.25 (3.6-14.6) $\mu\text{g/dl}$. Since the blood cortisol level of six patients was found to be below 5 $\mu\text{g/dl}$, and low-dose (1 microgram) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis function was performed. Cortisol response was obtained and the cortisol levels of each patient were found to be above 18 $\mu\text{g/dl}$ which were considered within normal range. No electrolyte imbalance was detected. The mean prolactin value of the patients in the study group was 8.78 ± 3.19 (4.7-22.8) (N: <20 $\mu\text{g/l}$). One patient's prolactin level was found to be above 20 $\mu\text{g/l}$, but the control blood testing for prolactin level was normal.

Conclusion: No specific endocrinopathy was detected in pediatric patients diagnosed with sulphur-bearing amino-acid metabolism disorder. However, individual evaluation for each patient should be performed and comprehensive analysis is further needed in patients with family history and for patients with abnormal findings in anthropometric and pubertal examinations.

Keywords: endocrinopathy, metabolism, sulphur bearing amino acid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan metabolizmasındaki sülfürlü amino asitler (SAA) metiyonin, homosistein, sistatyonin, sistein ve taurindir. SAA metabolizmasındaki farklı enzimatik basamaklarındaki kusurlar, farklı kalıtsal metabolik hastalıklara yol açmaktadır. Homosisteinin metiyonine remetilasyonu gibi birçok yolda folik asit ve vitamin B12 (kobalamin) kofaktör olarak görev aldığından folik asit ve kobalamin metabolizması bozuklukları da bu başlık altında incelenir.

Sistatyonin β -sentaz (SBS), sülfür oksidaz (SO) ve metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliklerinin tümü merkezi sinir sistemi (MSS) işlev bozukluğuna, özellikle zeka geriliğine neden olabilir. SBS eksikliği ve MTHFR eksikliği kliniği ağır bulgulardan asemptomatik hastalara kadar geniş bir yelpazede seyreder. Her iki bozukluk da çoğu zaman damar tıkanıklığına neden olarak klinik bulgu gösterir.

Sistatyonin β -sentaz ve SO eksiklikleri ektopik lens gibi göz bulgularına neden olurlar. SO eksikliği klinik olarak tek tiptir, ancak genetik olarak heterojendir ve enzimin fonksiyonel eksikliği, molibden kofaktör biyosentezinin kalıtsal problemlerinden kaynaklanabilir.

Kalıtsal folat emilim bozukluğu ve kobalamin taşınması veya kobalamin kofaktör biyosentezindeki kusurlar, MSS disfonksiyonuna ek olarak megaloblastik anemiye neden olabilir.

Bu çalışma ile çocuk metabolizma polikliniğinde SAA metabolizması bozukluğu tanısı almış, tedavi altındaki hastaların güncel klinik ve laboratuvar bulguları belirlenerek ileriye dönük metabolik ve endokrinolojik sistem bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Sülfürlü amino asit (SAA- metiyonin, homosistein, sistatyonin, sistein ve taurin) metabolizmasındaki farklı enzimatik basamaklarındaki kusurlar, farklı kalıtsal metabolik hastalıklara yol açmaktadır. Homosisteinin metiyonine remetilasyonu gibi birçok yolda folik asit ve vitamin B12 (kobalamin) kofaktör olarak görev aldığından folik asit ve kobalamin metabolizması bozuklukları da bu başlık altında incelenir (Tablo 1).

Tablo 1. Sülfürlü Amino Asit Metabolizması Bozuklukları Sınıflaması

➤ Sistatyon B Sentaz Eksikliği
➤ Metiyonin S-Adenosiltransferaz Eksikliği
➤ Glisin N-Metiltransferaz Eksikliği
➤ S-Adenosilhomosistein Hidrolaz Eksikliği
➤ γ Sistatyonaz Eksikliği
➤ İzole Sülfüt Oksidaz Eksikliği
➤ Metilentetrahidrofolat Redüktaz Eksikliği
➤ Kobalamin Metabolizma Bozuklukları
➤ Folik Asit Metabolizması Bozuklukları

2.1. SÜLFÜRLÜ AMİNO ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUĞU TANIMI VE SINIFLAMASI

Esansiyel bir aminoasit olan metiyonin, metiyonin adenosiltransferaz (MATI/MATIII VE MATII) enzim grupları tarafından s-adenosilmetiyonine (SAM) dönüştürülür.

S-adenosilmetiyoninin metil grubu, biyolojik olarak birçok metilasyon reaksiyonunda kullanılmakla beraber s-adenosilhomosistein (SAH) oluşturur. Oluşan fazla SAM, glisin n-metiltransferaz (GNMT) tarafından döngüden çıkartılır.

S-adenosilmetiyoninin, s-adenosilhomosistein hidrolaz (SAHH) tarafından homosistein ve adenosine bölünür. Aynı zamanda adenosin, adenosinkinaz (ADK) tarafından fosforile edilerek adenosin monofosfata dönüşür. Homosistein,

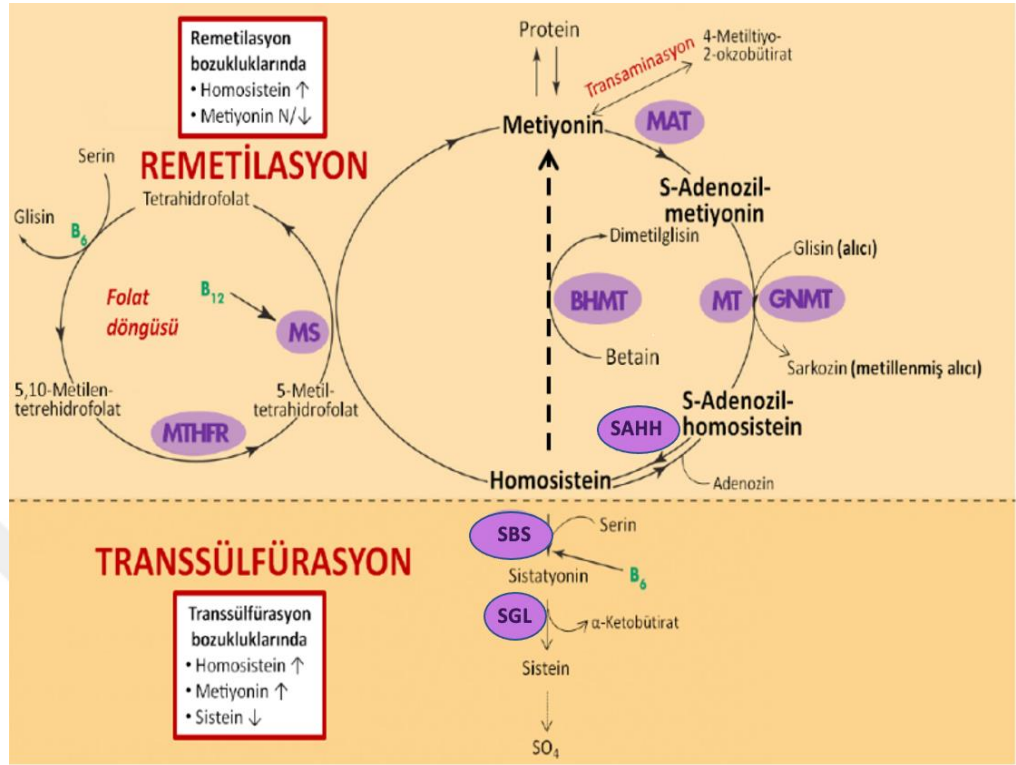
remetilasyon yoluyla veya metil grubu donörü olan betain aracılığıyla tekrar metiyonine dönüşür. Alternatif olarak homosistein, transsülfürasyon yoluyla geri dönüşümsüz olarak sülfata metabolize edilir.

Homosistein, sistein ve α ketobütirat oluşturmak üzere bölünen sistatyonini oluşturmak üzere serin ile yoğunlaştırılır; bu reaksiyonlar sistatyonaz tarafından katalize edildir. SBS homosisteini, sistatyon γ liyaz (SGL) sisteyini substrat olarak kullanarak hidrojen sülfiti oluşturur.

Sisteyin taurine veya mitokondriyal enzimler olan aspartat aminotransferaz (AST) ve 3-merkaptopiruvat kükürt transferaz (MPST) aracılığıyla piruvat ve hidrojen sülfüre dönüşebilir.

Hidrojen sülfürün ve sisteyinin mitokondriyal oksidasyonu, tiosülfat, sülfite ve son olarak sülfat veren birkaç adımı içerir; tiosülfat, sülfür deoksijenaz (ETHE-1) tarafından sülfite dönüştürülürken, sülfite; molibden kofaktör sentaz 1 ve 2 genleri (MOKS 1-2) ve gefirin (GPHN) tarafından kodlanan molibden kofaktörü gerektiren SO ile sülfata dönüşür. Sisteyin kalıntılarından oluşan inorganik sülfür, mitokondriyal demir-sülfür (FeS) kofaktörlerinin oluşumunda kullanılır (Şekil 1).

Şekil 1: Sülfürlü Amino Asitlerin Biyokimyasal Yolakları



SAHH: S-adenozilhomosistein hidrolaz, **BHMT:** Betain-homosistein metiltransferaz, **SBS:** sistatyonin β -sentaz, **SGL:** sistatyonin γ -liyaz, **GNMT:** Glisin N-metiltransferaz, **MAT:** Metiyonin S-adenozil transferaz, **MT:** Metil transferaz, **MTHFR:** Metilen tetrahydrofolat redüktaz, **MS:** metiyonin sentaz)

Yenidoğan döneminde sisteyinin mevcudiyeti sınırlıdır, çünkü transsülfürasyon yoluyla metiyoninden endojen sentezi düşüktür. Yoldaki hız sınırlayıcı enzim olan sistatyonazın aktivitesi doğumda çok düşüktür ve yaşamın ilk birkaç ayında yavaş yavaş arttığından sisteyin, özellikle enzim aktivitesi daha düşük olan preterm bebeklerde esansiyel aminoasit olarak kabul edilmektedir.

Şekil 2: Sülfürlü Amino Asit Metabolizması Bozukluklarında Tanı Şeması

Sülfürlü aminoasit metabolizma bozukluğu hastalıklarındaki bulgular						
Enzim eksikliği	Plazma/serum konsantrasyonu					Diğer testler
	Metiyonin $\mu\text{mol/L}$	tHcy $\mu\text{mol/L}$	SAM nmol/L	SAH nmol/L	Sistatinyonin* nmol/L	
Referans aralıkları	D: 12-15 Y: 40-45	D: 5-7 Y: 10-15	D: 50-80 Y: 120-170	D: 10-20 Y: 40	D: 50-80 Y: 350-500 (1000 yenidoğan)	
Metiyonin demetilasyon defektleri						
MAT I/III	↑↑	n-↑	N	n	n-↑	
GNMT	n-↑↑	n-↑	↑↑	n	↑	Sarkozin normal
SAHH	n-↑↑	n-↑	n-↑↑	↑↑	N	Serum kreatin kinaz artmış, sarkozin artmış Folat düşük veya normal
ADK	n-↑↑	n-↑	↑-↑↑	↑-↑↑	Yetersiz veri	Adenozinin üriner atılımı artmış
Transsülfürasyon defektleri						
SBS	n-↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑	n-↓	Metiyonin/Sistatinyonin artmış, sarkozin artmış
SGL	N	n-↑	Yetersiz veri	Yetersiz veri	↑↑	
Sistein ve H ₂ S oksidasyon defektleri						
SO	Yetersiz veri	↓	Yetersiz veri	Yetersiz veri	Yetersiz veri	Total tCys düşük, yüksek sülfid, idrarda artmış sülfosistein ve tiyosülfat
MOKS1, MOKS2, GPHN	Yetersiz veri	↓	Yetersiz veri	Yetersiz veri	Yetersiz veri	Total tCys düşük, yüksek sülfid, idrarda artmış sülfosistein ve tiyosülfat, serum ürat konsantrasyonu düşük
SÜLFÜR DEOKSİJENAZ	N	Yetersiz veri	Yetersiz veri	Yetersiz veri	Yetersiz veri	İdrarda artmış sülfid ve tiyosülfat; artmış C4 ve C5 açılarnitin
Remetilasyon defektleri						
MTHFR	n-↓	↑-↑↑	n-↓	↑-↑↑	↑-↑↑	Serum folat düzeyi normal veya düşük
cblE, cblG, cblD	n-↓	↑-↑↑	n-↓	↑-↑↑	↑-↑↑	
Kombine cbl defektleri, cblC, cblD, cblF, cblJ	n-↓	↑-↑↑	n-↓	↑-↑↑	↑-↑↑	Kanda artmış C3 açılarnitin ve MMA, B12 vitamini normal veya düşük
Sülfürlü aminoasit metabolizmasının ikincil bozuklukları						
B12 vitamin eksikliği	n-↓	↑-↑↑	n-↓	↑	↑-↑↑	Serum vitamin B12 düzeyi düşük, artmış serum C3 açılarnitin, artmış serum ve idrar MMA atılımı
MMFolat eksikliği	n-↓	↑-↑↑	n-↓	↑	↑-↑↑	Serum folat düzeyi düşük, sarkozin normal veya yüksek
Karaciğer hastalığı	n-↑↑	n-↑	n-↑	n-↑	n-↑	
Renal yetmezlik	N	↑-↑↑	↑-↑↑	↑↑	↑-↑↑	Serum 2-metilsitrat seviyesi artmış, yüksek MMA

tHcy:Total Homosistein, **tCys**:Total Sistein, **SAM**:S-Adenosil metiyonin, **SAH**:S-Adenosil Homosistein, **MAT**:Metiyonin S-Adenosil Transferaz, **SAHH**:S-Adenosil Homosistein Hidrolaz, **ADK**: Adenosil Kinaz, **SBS**:Sistatyon beta sentaz, **SGL**:Sistatyon Gama Sentaz, **SO**:Sülfüt Oksidaz, **MOKS**:Molibden Kofaktör Sentaz, **MTHFR**:Metilentetrahidrofolat Redüktaz, **MMA**: Metil Malonik Asit

2.2. SİSTATİYON β SENTAZ EKSİKLİĞİ

2.2.1. Klinik Sunum

Klinik bulgu spektrumu geniştir ve hafif vakalar sadece tromboemboli gibi geç komplikasyonlarla tanı alabilirler (1). Olgular doğumda klinik bulgu göstermezler. Hastalığın klasik formunda göz, iskelet sistemi, santral sinir sistemi ve vasküler sistem bir arada etkilenirken, bazı hastalarda ise tek sistemde bulgu görülebilir. Klinik bulgular, tedavi edilmemiş pridoksine yanıtız olgularda, pridoksine yanıtılı olgulara göre daha erken ve ağır seyreder. En sık görülen homozigot c.833>T (p.I278T9) mutasyona sahip olgular, çoğunlukla izole vasküler sistemi tutan hafif klinik bulgu ile seyreder (3).

2.2.1.1. Göz: Ektopik lens, miyopi ve glokom sık görülen şiddetli ve hastalığa karakteristik komplikasyonlardır. Ayrıca hastalarda retina dekolmanı ve dejenerasyonu, optik atrofi, katarakt da saptanan bulgular arasındadır. Ektopik lens, 5 ila 10 yaşları arasında tedavi altındaki hastaların çoğunda ve tedavi edilmemiş hastaların neredeyse tamamında 4.dekatın sonunda saptanır ve tanı için en önemli ipucudur. Ektopi genellikle aşağı ve nazale doğrudur, oysa fibrilin-1 geninin mutasyonlarının neden olduğu Marfan sendromu'nda sıklıkla daha erken yaşlarda (ortalama 2-7 yaş) ve yukarı temporale doğru lens dislokasyonu gelişir. Lens ektopisi geliştikten sonra, göz ve baş hareketlerini takiben iriste “iridodonezis” olarak adlandırılan bir titreme hareketi görülebilir (4, 5).

2.2.1.2. İskelet sistemi: Sülfürlü amino asitler kemik protein yapısında önemli yere sahip olduğundan osteoporoz, çocukluk döneminden sonra değişen ağırlıklarda saptanır. Sık görülen sonuçları skolyoz, patolojik kırıklara ve vertebra çökmesine neden olur. Marfan sendromunda olduğu gibi, SBS eksikliğine bağlı homosistinüri hastaları uzun boylu olma eğilimindedirler, puberteye yakın uzun

kemiklerde uzama ve incelme (dolikostenomeli), özellikle dizlerde metafiz ve epifizlerde genişleme ve araknodaktili hastaların yaklaşık yarısında görülür. Diğer kemik deformiteleri genu valgum, pes kavus, pektus karinatum ve pektus ekskavatumdur. Sınırlı eklem hareketliliği, Marfan sendromunda görülen eklem laksitesinin tam tersi bir bulgudur (4, 6). Radyolojik bulgular, intervertebral disklerde bikonkavite ve düzleşmeyi, distal tibia da büyümenin durması, karpal kemiklerde genişleme, gecikmiş lunat gelişimi ve 4. metakarpal kısalığını içerir.

2.2.1.3. Santral sinir sistemi: Psikososyal mental gerilik hastaların yaklaşık %50'inde değişen derecelerde görülür (6). Ayrıca vakaların yaklaşık yarısında öğrenme güçlüğü, nöbetler, elektroensefalografi (EEG) anormallikleri ve otizm gibi psikiyatrik bozukluklar bildirilmiştir (7). Serebrovasküler olayların sonucu olarak fokal nörolojik belirtiler gelişebilir.

2.2.1.4. Vasküler sistem: Vücuttaki arter ve venleri etkileyen tromboembolik olaylar, mortalite ve morbiditenin asıl nedenidir. Prognozu, damarsal tıkanıklığın yeri ve yaygınlığı belirlemektedir. Tromboembolik olaylar ilk on yılda nadirdir ancak daha sonraki yaşlarda ortaya çıkabilir; hafif derecede etkilenmiş yetişkinlerde yaygın bir klinik bulgudur. Derin ven trombozu en yaygın olanıdır ve pulmoner emboliye yol açabilir. Sagittal sinüs trombozu yetişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da görülür. Erişkinlerde ayrıca karotis ve renal arter trombozu riskinde artış vardır. Koroner kalp hastalığı riski daha az derecede artar (7).

2.2.1.5. Diğer bulgular: Nadir görülen komplikasyonlar arasında spontan pnömotoraks ve pankreatit de vardır. Cilt ve saçlarda hipopigmentasyon görülebilir bu tedavi ile normale dönebilir (8).

2.2.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)

Sistatyon B sentaz, sitozolik tetramerik yapıda bir enzimdir ve ağırlıklı olarak karaciğer, pankreas, böbrek ve beyinde eksprese edilir (9). SBS enzim aktivitesi, kültürlenmiş fibroblastlarda ve plazmada saptanır. Katalitik alanı,

substratlarına ek olarak hem ve kofaktör pridoksal 5'fosfat (PLP) bağlar; düzenleyici etki alanı, allosterik SAM'ı bağlar.

Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla beraber SBS eksikliği, SAH ve homosisteyin birikimine, remetilasyon sonucu artan metiyonine, ayrıca sistatyonin ve sistein tükenmesine yol açar. Birikmiş homosistein endoplazmik retikulum stresine sonuçlanır, hücre içi sinyali değiştirir ve proteinler üzerindeki sülfidril gruplarını değiştirir. Artan SAH, metilasyon reaksiyonlarını bozar; azalmış sistatyonin ve sistein apoptoz, oksidatif stres ve yapısal proteinlerin değişikliğiyle ilişkilidir. Homosisteinin –SH grubu, ikinci homosistein molekülü ile ya da –SH grubu ile hızlı reaksiyona girerek homosistein, homosistein-sistein karışık disülfid veya protein bağlı homosistein gibi disülfid bileşiklerin oluşumuna katılır (6). Homosistein birikimi, vasküler hasara ve bunun sonucunda tromboembolik komplikasyonlara yol açar.

Sistatyon B sentaz (SBS) eksikliğine bağlı olsun ya da olmasın homosisteinemde tromboembolik olayların patofizyolojisinde tiyoester olan homosistein-tiyolaktanın (Hcy-tiyolaktan) önemli bir rolü olduğuna dair birçok kanıt vardır. Hcy-tiyolaktan, protein sentezi sırasında spesifik met-tRNA sentaz tarafından metiyonin yerine homosisteinin seçilmesi durumunda sentezlenir. Oluşan tiyoester fibrinojen, albümin, düşük ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (LDL ve HDL) gibi proteinlerin lizin kalıntılarının n-homosisteinilasyonuna neden olur. Bu translayon sonrası modifikasyon protein yapısını değiştirir ve otoimmuniteye neden olarak hücre hasarını ve ölümünü tetikler.

Homosisteinin bir diğer etkisi, kollajen liflerinin anormal çapraz bağlanmasıya neden olarak hastalarda cilt, eklem ve iskelet anormalliklerine de yol açar (10).

2.2.3. Genetik

Sistatyon B sentaz (SBS) eksikliği, tüm dünyada görülen otozomal resesif olarak aktarılan bir hastalıktır. SBS geni 21. kromozomdadır (21q22.3). Genin fonksiyonu, yapısı ve mutasyonları ayrıntılı incelenmiştir (11). Gerçek prevalansı bilinmemekle beraber 1:1800 ile 1:900000 arasında değişmektedir. Güncel veritabanlarında 160'tan fazla mutasyon bildirilmiştir (<http://CBS.lf1.cuni.cz>) (12).

Bazı mutasyonlar piridoksal yanıtıllığı ile ilişkili olup hatalı katlanmalara neden olur (13). Piridoksine yanıtı mutasyonlar, Avrupa kökenli popülasyonlarda yaygın olan c.833T>C (p.I278T) ile c.341C>T (p.A114V) ve son derece piridoksine duyarlı varyant c.146C>'yi içerir (14). Piridoksine yanıt vermeyen fenotiple ilişkili mutasyonlar arasında İber Yarımadası ve Güney Amerika'dan hastalarda c.572T>C (p.T191M), İrlanda ve İngiliz soyundan hastalarda c.919G>A (p.G307S), Katarlı hastalarda T (p.R336C), Orta Avrupa ve Türkiye'de c.1224-2A>C, (p.W409_G453del veya ekzon 12'nin silinmesi) ve Suudi Araplarda c.969G>A (p.W323X) bulunur (15, 16).

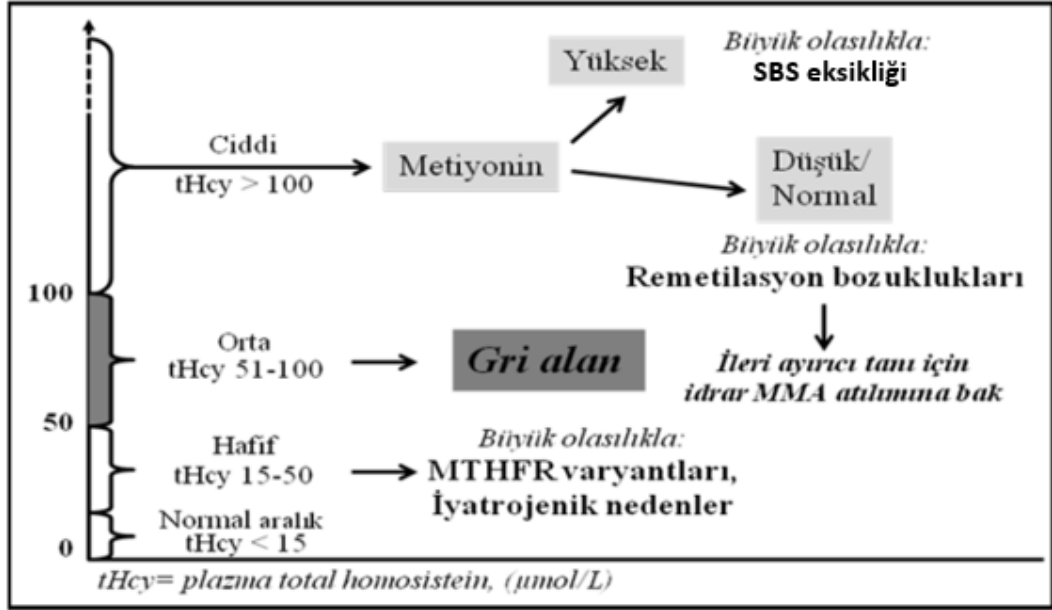
2.2.4. Tanı

Tanı plazmanın kantitatif aminoasit analizi ve total homosistein (tHcy) konsantrasyonunun belirlenmesiyle konur. Genel olarak homosistein değeri>100 µmol/l (N<15) olmakla beraber özellikle yetişkin hastalarda 50 ile 100 µmol/l arasında değerler rapor edilmiştir. Disülfid aminoasitlerin proteine bağlanarak kaybedilmemesi için kan örneğinin bir saat içinde işleme alınması gerekmektedir (17). Düşük hassasiyet ve karmaşık preanalitik gereksinimler nedeniyle serbest homosistein ölçümü önerilmemektedir.

Artmış metiyonin, homosistein ve sistein-homosistei disülfid düzeyleri, düşük sistin ve artmamış sistatyonin bir arada SBS eksikliğinin spesifik bulgularını oluşturur. İstisna olarak bazı piridoksine yanıt veren hastalar kullandıkları multivitamin bileşiklerinde olan düşük doz piridoksine bile hassas olabileceğinden yanlış negatif sonuçlar çıkabilir. Bu nedenle testten en az iki hafta önce multivitaminler dahil piridoksin takviyesinden kaçınmak gerekmektedir.

Hastanın total homosistein düzeyinin belirlenmesi hem ön tanı hem de tedavi izleminde çok önemlidir. Hiperhomosisteinemi, MTHFR eksikliği ve 5 metil-tetrahidrofolat-homosistein-metiltransferaz eksikliği gibi remetilasyon defektlerinde veya sitozolik kobalamin metabolizması bozukluklarına bağlı olarak görülebilmektedir. Bu hastalıklarda çok düşük veya normal metiyonin düzeyleri saptanırken, SBS eksikliğinde metiyoninin yüksek olmasıyla ayırt edilir. Hiperhomosisteinemi ayırıcı tanısı için tanısal algoritma belirtilmiştir (Şekil 3).

Şekil 3: Hiperhomosisteinemi Ayırıcı Tanısı



MTHFR: Metilentetrahidrofolat Redüktaz, **SBS:** Sistatyon B Sentaz, **MMA:** Metil Malonik Asidemi

Plazma homosistein değerleri 50-100 µmol/l arasında olduğu zaman ayırıcı tanıyı çok dikkatli yapmak gerekir. SBS eksikliğinin hafif formları dahil olmak üzere farklı nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Son dönem böbrek yetmezliği, metotreksat, trimetoprim, fenitoin, sulfasalazin, niasin gibi ilaçların uygulanması dahil olmak üzere genetik olmayan hiperhomosisteinemi nedenleri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (17). Birçok ülkede, hipermetiyoninemi tespitine dayalı kütle tarama programları uygulanmaktadır. Daha önce piridoksine yanıt veren hastalarda bildirilen yüksek yanlış negatif sonuç oranını azaltmak amacıyla metiyonin için 67 µmol/l 'lik eşik değer önerilmiştir (18).

Kesin tanı genellikle fibroblast kültüründe azalmış SBS aktivitesinin gösterilmesi ve/veya moleküler değerlendirme ile konur. Ayrıca pratikte yapılmasa da fitohemaglutinin ile uyarılmış lenfositlerle veya karaciğer biyopsisiyle de tanı konulabilir.

Sistatyon B sentaz eksikliği tanısı için saptanan mutasyonların çeşitlilik göstermesi nedeniyle moleküler tanı yöntemleri tanı için güçlü bir ek yaklaşımdır. SBS geninin kodlama bölgelerinin mutasyonları için sistematik tarama,

genotip/fenotip korelasyonunun güvenilir bir şekilde kurulması ve aileye verilecek prenatal destek için gereklidir.

Hassas yüksek performanslı sıvı kromatografisi ardışık kütle spektrometri yöntemiyle Guthrie kartlarındaki kuru kan örneklerinde homosistein seviyeleri ölçülerek güvenilir bir yenidoğan taraması geliştirilmiştir (19).

Brand testi olarak bilinen idrar üzerine siyanür-nitroprusit hızlı testi halen kullanılmasına rağmen zayıf duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.

2.2.5. Tedavi ve Prognoz

Medikal tedavi piridoksin (yanıtlı olgularda), betain ve metiyonin kısıtlı diyetdir. Tedavi, normal büyümeyi sürdürürken ve anormal derecede düşük metiyonin konsantrasyonlarından kaçınırken plazma tHcy konsantrasyonunu düşürerek komplikasyonları önlemeyi amaçlar. Piridoksine duyarlı hastalarda plazma tHcy seviyeleri sıklıkla 50 $\mu\text{mol/l}$ 'nin altına çekilebilir. Piridoksine yanıt vermeyen hastalarda, serbest homosistein konsantrasyonunun 12 $\mu\text{mol/l}$ 'nin altında tutulmasıyla iyi sonuçlar elde edilmiştir (20), bu da 60 $\mu\text{mol/l}$ 'nin altındaki tHcy düzeylerinin kabul edilebilir olduğunu düşündürmektedir.

Sistasyon B sentaz eksikliği olan hastaların yaklaşık %10'u farmakolojik piridoksin dozlarına yanıt verir. SBS eksikliği olan hastalarda, remetilasyona bağlı yüksek SAM konsantrasyonları ile MTHFR'nin inhibisyonu nedeniyle B12 vitamini ve folat eksiklikleri ortaya çıkabilir. B12 vitamini eksikliği giderilmeli ve hastalara folat takviyesi yapılmalıdır bu nedenle folik asit (5-10 mg/gün) ve vitamin B12 (günde 1 mg hidrokobalamin intramuskuler/oral) replasmanı yapılmalıdır.

Piridoksin yanıtılılığının değerlendirilebilmesi için 6 hafta süreyle maksimum 500 mg/gün'e kadar 10 mg/kg/gün piridoksin verilir ve plazma tHcy konsantrasyonu test öncesi ve test sonrasında iki ila üç kez ölçülür. Test normal bir diyet altında yapılır ve hasta katabolik (enfeksiyon, uzamış açlık, aşı sonrası vs.) ise ertelenir. tHcy $<30\%$ 'ünün üzerinde düşerse, hasta piridoksin yanıtı kabul edilir. Uzun süreli tedavi için piridoksin dozu, homosisteinde maksimum düşüş sağlayan en düşük doz olmalıdır. Uzun süreli yüksek dozlardan sonra (genellikle >900 mg/gün) periferik nöropati rapor edildiğinden, 10 mg/kg/gün'ü (maksimum 500 mg/gün) geçmemelidir (21).

Piridoksin yanıtı olmayan hastalarda yaşam boyu metiyonin içermeyen amino asit karışımı ile düşük proteinli diyet tedavisi başlanır. Alınabilecek metiyonin miktarı yaşam boyunca nispeten sabittir. Antropometrik ölçümler ve beslenme durumu, metiyonin ve tHcy konsantrasyonuyla beraber düzenli olarak ölçülerek beslenme düzenlenmelidir. Ölçülü miktarda metiyonin içeren düşük proteinli yiyecekler ve metiyonin içermeyen amino asit karışımları ile vitamin ve mineral takviyeleri ile diyet optimum hale getirilir. Düşük metiyonin diyetini yönetemeyen geç tanı hastalar, aminoasit karışımı takviyesi olmaksızın, minimum güvenli alımın üzerinde olan daha hafif bir protein kısıtlamasından yararlanabilir. Bu, kısmen piridoksine yanıt veren bazı hastalarda kabul edilebilir tHcy seviyelerine yol açabilir.

Betain, homosistein metiltransferaz tarafından katalize edilen homosisteinin metiyonine remetilasyonu için bir metil donörü görevi görür. Bunun yanı sıra betain, mutant SBS enzimi için bir şaperon görevi görebilir. Betain ile tedavi, metiyonin konsantrasyonlarında bir artış ile birlikte plazma tHcy'sinde bir düşüşe yol açar. Başlangıç dozu, çocuklarda 100 mg/kg/gün ve yetişkinlerde 6 g/gün olup, yarılanma ömrü 14 saat olduğu için iki günlük doza bölünür. Doz, cevaba göre ayarlanır ancak 150-200 mg/kg/gün üzerindeki dozların ek fayda sağlamadığı saptanmıştır. Betaine genellikle iyi tolere edilir. Betain, kısmen piridoksine yanıt veren veya diyet tedavisine yeterince uyum sağlayamayan hastalarda da etkindir. Tek başına kullanıldığında, betain nadiren hedef tHcy seviyelerini sağlar ve diyetsiz yüksek metiyonin konsantrasyonlarına neden olması muhtemeldir.

Vitamin C takviyesinin (1 gr/gün) SBS hastalarında homosistinürinin neden olduğu endotel hasarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Böylece uzun vadeli tromboembolik komplikasyon riskini düşürmede kullanılması önerilir.

Tromboemboli önemli bir ölüm nedeni olmakla beraber dipiridamol (4x100 mg) gibi antitrombotikler tek başına ya da asetilsalisilik asit kombine tedavilerinin uzun süreli rutin kullanımının olumlu sonuçları saptanmamıştır ancak antitrombotik tedaviye ihtiyaç bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Elektif cerrahi öncesi biyokimyasal kontrol optimize edilmeli ve uzun süreli immobilizasyon durumlarında düşük moleküler ağırlıklı heparin dahil olmak üzere standart postoperatif önlemler alınmalıdır.

Yenidoğan döneminde tedavi başlanan hastalarda zeka geriliği önlenmiş, lens dislokasyonunun ve trombotik geciktirildiği hatta önlendiği gösterilmiştir. Doğumdan itibaren diyet uyumları iyi olan piridoksin yanıtı olmayan yetişkin SBS eksikliği olan hastalarda zeka ortalamaları normal bulunmuştur. Sonuç olarak, tedavinin başarısı açık biçimde erken tanı ve tedaviye bağlıdır, bu da yenidoğan taramalarının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Ümit verici bir tedavi seçeneği de mutant enzimin hatalı katlanmasını düzeltebilecek şaperon tedavilerdir. Yakın zamanda çeşitli ligandlar, kimyasal şaperonlar ya da doğal bir şaperon olarak çalışan Hsp70 proteini uyarıcıları kullanılarak oldukça fazla sayıdaki SBS mutant enzimin aktivitelerinde artış sağlanmıştır.

2.3. METİYON S-ADENOSİLTRANSFERAZ EKSİKLİĞİ

2.3.1. Klinik Sunum

Metiyonin s-adenosiltransferaz (MAT) eksikliği günümüze kadar henüz altmış hastanın tanımlandığı yenidoğan taraması ile tanı alan asemptomatik olgulardan nörogelişimsel bozukluk tarif edilen olgulara kadar geniş klinik yelpazesi olan bir bozukluktur (22).

Bulgu veren hastalarda, öğrenme güçlüğü, distoni gibi hareket bozuklukları, beyin görüntülemesinde hipomiyelinizasyon saptanmıştır. Çoğu hasta ise klinik bulgu göstermediğinden benign bir bozukluk alabileceği de düşünülmüştür. Plazma metiyonin konsantrasyonları 800 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerinde olan hastaların çoğunda nörolojik anormallikler meydana gelirken, daha düşük seviyelerde asemptomatik seyreder (23).

2.3.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)

Metiyonin s-adenosiltransferaz, ATP kullanarak metiyonini S-adenosilmetiyonine (SAM) dönüştürür. MAT enzimi üç farklı formda bulunur. MAT I ve III aynı gen tarafından kodlanır; bunlar sırasıyla tetramerik ve dimerik formlardır ve her ikisi de karaciğere özgüdür. MAT II, farklı bir gen tarafından kodlanır ve

metiyonini karaciğer dışında SAM'a dönüştürür, bu da MAT I/III eksikliğinin neden nispeten iyi huylu olduğunu açıklar. Hipermetiyoninemisinin derecesi mutasyon tipi ile ilişkilidir. Metiyoninin alternatif metabolizması yaklaşık 300 µM üzerinde plazma metiyonin seviyesinde aktifleşir bu da transaminasyon ürünü 4-metiltiyo-3 oksobütirat ve dimetil sülfürün oluşmasına neden olur, bu birleşikler tipik nefes kokusuna neden olur.

2.3.3. Genetik

Metiyonin s-adenosiltransferaz'ın üç formu bilinmektedir. MAT I ve III aynı gen (MAT1A geni 10. kromozom üzerinde 10q22.3) tarafından kodlanır; bunlar sırasıyla tek bir α -1 subünit birimin tetramerik ve dimerik formlardır ve her ikisi de karaciğere özgüdür. MAT II, farklı bir gen tarafından kodlanır ve metiyonini karaciğer dışında SAM'a dönüştürür, bu da MAT I/III eksikliğinin neden nispeten iyi huylu olduğunu açıklar. MAT1A geninin mutasyonları hem otozomal resesif (24) hem de otozomal dominant hipermetiyoninemiden sorumludur (25).

2.3.4. Tanı

MAT I/III eksikliğinde plazma metiyonin konsantrasyonu 50-2000 µmol/l arasında değişir. MAT I/III eksikliğinde plazma SAM ve SAH seviyeleri normal iken SAHH, ADK ve SBS eksikliklerinde bu metabolitlerden en az biri artmıştır. Kesin tanı mutasyon analiziyle desteklenmelidir.

2.3.5. Tedavi ve Prognoz

Klinik bulgu ve rahatsız edici koku yoksa genellikle tedavi gerektirmez. Klinik bulgu olan hastalarda ise plazma metiyonin seviyeleri 800 µmol/l'nin üzerinde ise metiyonin kısıtlı diyet önerilir ve metiyonin seviyelerine 500-600 µmol/l civarında tutulur. Hipomiyelinize olan hastalara S-adenosilmetiyonin desteğiyle miyelinizasyonda düzelme bildirilmiştir (23).

2.4. GLİSİN N-METİLTRANSFERAZ EKSİKLİĞİ

2.4.1. Klinik Sunum

Glisin N-metiltransferaz (GNMT) eksikliği hipertransaminazemi, hipermetiyoninemi, hepatomegali ve sadece bir hastada gelişme geriliği bildirilen nadir bir bozukluktur (26, 27).

2.4.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)

Glisin N-metiltransferaz, glisini sarkozine dönüştürmek için SAM'den gelen metil grubunu kullanan, metiyonin metabolizmasında rol oynayan bir karaciğer enzimidir. GNMT eksikliği metiyonin ve SAM birikimine neden olurken plazma sarkinizi normaldir.

Bu karaciğer enziminin eksikliğinin doğrudan gösterilmesi mümkün olmamış, ancak ekspresyon çalışmalarında enzim aktivitesinin azaldığını ortaya koyan GMT genindeki mutasyonların bulunması, bu metabolik bozuklukların bir nedeni olarak GNMT enzim eksikliğini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

2.4.3. Genetik

Otozomal resesif kalıtılan bir bozukluk olup, tanıılı hastaların ebeveynlerinde meydana gelen GMT genindeki mutasyonlar için birleşik heterozigotluk bulgusu, bu kusurun otozomal resesif kalıtımını doğrular.

2.4.4. Tanı

Glisin N-metiltransferaz eksikliği, normal sarkozin ve SAH ile büyük ölçüde artmış plazma SAM seviyeleri ve yüksek bir SAM/SAH oranı göstererek diğer hipermetiyoninemi nedenlerinden ayırt edilebilir. SAM seviyeleri normalin 10-30 kat üstünde seyreder. GNMT aktivitesinin tahlili, karaciğer özgüllüğü nedeniyle karmaşıktır. Tanıyı doğrulamak için GNMT geninin moleküler genetik analizi önerilir.

2.4.5. Tedavi ve Prognoz

Düşük metiyonin içeren diyet başlanan bir hastada biyokimyasal değerlerde düzelme saptanmış, ancak tedavisiz takip edilen üç hastada, tanıdan 17 yıl sonra bile klinik bulgu gelişmemesi tedavinin gerekliliğini tartışmaya açmıştır (26).

2.5. S-ADENOSİLHOMOSİSTEİN HİDROLAZ EKSİKLİĞİ

2.5.1. Klinik Sunum

Sadece sekiz hastada bildirilen S-adenosil homosistein hidrolaz (SAHH) eksikliği hipotonitisite ve yüksek plazma kreatin kinaz ile birlikte ciddi bir miyopati ile seyreden nadir bir hastalıktır (28, 29, 30). Bebeklik döneminde kas tutulumuna bağlı solunum yetersizliğine bağlı ölüm bildirilmiştir. Yaşayan hastalarda psikomotor gelişim geriliği, hipomiyelinizasyon ve şaşılık görülmüştür.

2.5.2. Metabolik Bozukluk

S-adenosil homosistein hidrolaz tüm hücrelerde bulunur ve SAH'ın homosistein ve adenosine dönüşmesinde görev alır. SAHH eksikliğinde, SAH bir dizi temel metiltransferaz reaksiyonunu biriktirir ve inhibe eder. Yüksek guanidinoasetat ve düşük fosfotidilkolin seviyeleri görülür.

2.5.3. Genetik

S-adenosil homosistein hidrolaz eksikliği otozomal resesif olarak aktarılmaktadır.

2.5.4. Tanı

S-adenosil homosistein hidrolaz eksikliği olan hastalarda artmış plazma SAM ve büyük ölçüde yüksek SAH seviyeleri vardır. Hafif düzeyde artmış metiyonin ve tHcy yüksekliği ile artmış kreatin kinaz düzeyi görülür. Tanı enzim analizi veya AHCY geninin moleküler genetik analizi ile doğrulanabilir.

2.5.5. Tedavi ve Prognoz

Yaşamın erken dönemlerinde metiyonin kısıtlı bir diyet, plazma SAM ve SAH'ını azaltacak ve hatta bazen normalleştirebilir (28, 29, 30). Bu moleküllerin sentezi sırasında SAH oluştuğu için fosfatidilkolin ve kreatin takviyelerinden de fayda görülmektedir.

2.6. γ SİSTATİYONAZ EKSİKLİĞİ

2.6.1. Klinik Sunum

Hastaların çoğu asemptomatiktir; mental retardasyonu olan hastaların aynı kusura sahip veya kusuru olmayıp aynı semptomları gösteren sağlıklı kardeşleri olması selim bir hastalık olduğunu düşündürmüştür. Mutasyon çalışmalarını klinik sunumla ilişkilendiren yakın tarihli bir çalışma bu görüşü doğrulamaktadır (31).

2.6.2. Metabolik Bozukluk

Pridoksal fosfat gerektiren γ -sistatyonaz enziminin eksikliği dokuda sistatyonin birikmesine neden olur. Plazmada sistatyonin konsantrasyonu artışı ve belirgin şekilde artan atılım mevcuttur ayrıca n-asetilsistatyonin atılımı da artmıştır.

2.6.3. Genetik

Otozomal resesif kalıtım vardır. Sistatyonaz geni klonlanmış (32) ve bu duruma sahip bireylerde mutant aleller tespit edilmiştir (33).

2.6.4. Tanı

Normal plazma metiyonini, homosistinüri yokken idrarda yüksek sistatyonin atılımının olması bu kusura işaret eder (31). Yenidoğanda geçici sistatyoninemi vitamin B6 eksikliği, karaciğer hastalıklarında, tirotoksikozda ve nöral tümörler gibi ikincil bir hastalığa bağlı olarak gelişir.

Enzim aktivitesi, kültürlenmiş deri fibroblastlarında ifade edilebilirken aktivite seviyesi çok küçük olduğundan güvenilir ölçüm yapılamamaktadır bu nedenle mutasyon analiziyle tanı kesinleştirilir (34).

2.6.5. Tedavi ve Prognoz

Hastaların çoğu günlük 100 mg piridoksin uygulamasına iyi yanıt vermektedir. Ancak γ sistatyonaz eksikliği iyi huylu bir bozukluk olduğundan tedavi gerekliliği tartışmalıdır.

2.7. İZOLE SÜLFİT OKSİDAZ EKSİKLİĞİ

2.7.1. Klinik Sunum

Klinik bulgular, beslenememe, hipotoni ve doğum sonrası başlayan dirençli nöbetler, spastisite ve ciddi gelişimsel geriliktir. Çoğu zaman başvuru bir enfeksiyon sırasında başlamış hareket bozukluğu, felç veya gelişme geriliğidir. Hastaların önemli kısmında lens dislokasyonu saptanır (35, 36).

2.7.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)

Sülfite oksidaz, sisteinin kükürt atomunun inorganik sülfata oksidasyonunda son adımı katalize eder. Sülfite nörotoksiktir; bu kısmen eksitotoksisiteye aracılık eden sülfosistein üretiminden kaynaklanmaktadır. Biriken sülfite ayrıca asıcı ligamandaki sistinin çapraz bağlarını bozarak lens dislokasyonuna neden olur.

2.7.3. Genetik

Sülfite oksidaz eksikliği otozomal resesif bir hastalıktır ve SO genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. İzole sülfite oksidaz eksikliğinden etkilenen ağır hastalarda genin klonlanması ve mutant genlerin karakterizasyonu ile moleküler düzeyde belirlenmiştir (37, 38).

2.7.4. Tanı

S-sülfosistein, elektroforez veya kromatografi ile tespit edilir. Klasik iyon değiştirme teknikleriyle idrar ve plazmada ölçülebilen stabil, ninhidrin-pozitif bir tanı parametreleridir. Brand testi olarak bilinen idrarda siyanür-nitroprusit hızlı testi ise zayıf duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Ksantinüri olmaması ve ürik asidin idrarla atılımı izolesülfite oksidaz eksikliğini molibden kofaktör eksikliğinden ayırt eder.

Plazma taurin konsantrasyonları yükselir ve plazma toplam sistein ve total homosistein oldukça düşüktür (39). Kesin tanı mutasyon analizi ile doğrulanır.

2.7.5. Tedavi ve Prognoz

Yenidoğan başlangıçlı vakaların prognozu kötüdür. Sistein ve metiyoninden düşük diyet tedavisinden, hafif form sülfat oksidaz eksikliği olguları yarar gösterebilir (40, 41). Sülfür'ün penisilamine bağlanarak uzaklaştırılması başarısızlıkla sonuçlanmıştır (42). Destek tedavileri önerilir.

2.8. METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ EKSİKLİĞİ

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) eksikliği esas olarak erken çocukluk döneminde ilk bulgusunu verse de bilişsel bozulma herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Yenidoğan ve küçük bebeklerde genellikle beslenme güçlüğü, bilinç azalması, hidrosefali ve hipotoni ile kendini göstermekle beraber apne de sık görülen bir komplikasyondur. Çocukluk döneminde sıklıkla dirençli nöbetler, bilişsel bozukluklar ile kendini gösterir ve sıklıkla zamanla edinilmiş mikrosefali görülür. Artan yaşla beraber periferik nöropati, yürüme anormallikleri ve spastisite belirginleşir. Biz MTHFR eksikliğinin şiddetli (ciddi) formunu inceleyeceğiz.

2.8.1. Klinik Sunum

En yaygın erken belirti apne, nöbetler ve mikrosefali ile birlikte ilerleyici ensefalopatidir. Bununla beraber, hastalar bebeklikten yetişkinliğe kadar herhangi bir zamanda semptomatik hale gelirler ve daha büyük hastalarda ataksik yürüyüş, psikiyatrik bozukluklar (şizofreni) ve serebrovasküler olaylara bağlı semptomlar bildirilmiştir (43-46). İlerleyici beyin atrofisi ve hipomiyelinizasyon görülebilir (47). Otopsi bulguları arasında dilate damarlar, migrogiri, hidrosefali, perivasküler değişiklikler, demiyelinizasyon, gliosis, astrositoz ve makrofaj infiltrasyonu yer almıştır. Bazı hastalarda gösterilen hem serebral arterlerin hem de venlerin trombozu başlıca ölüm nedenidir.

Kobalamin eksikliğine bağlı omuriliğin subakut dejenerasyonunda görülenlere benzer bulgular vardır. Ciddi MTHFR eksikliğinde megaloblastik anemi önemli bir bulgudur.

2.8.2. Metabolik Bozukluk (Patogenezi)

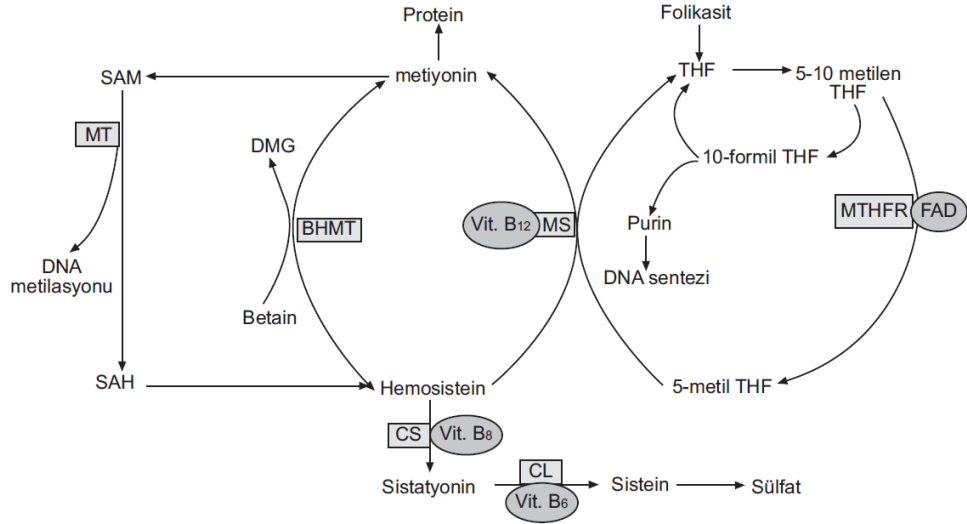
Metilentetrahidrofolat redüktaz, homosisteinin metiyonine dönüşümü için metil donörüdür. MTHFR eksikliğinde, toplam plazma homosistein düzeyi yükselirken ve metiyonin düzeyinin azaldığı görülür (Şekil 4). Beyin omurilik sıvısı folat seviyeleri de azalır.

Metilen-THF'nin metil-THF'ye dönüştürülmesindeki blok, folatların metil-THF olarak yakalanması ile sonuçlanmaz ve pürin ve pirimidin sentezi için yeniden kullanılan folatların mevcudiyeti ile etkileşime girmez. Bu, hastalarda neden megaloblastik anemi olmadığını açıklar.

Bu hastalıktaki nöropatolojinin yüksek homosistein düzeylerinden mi, metiyonin azalmasından ve bunun sonucunda metilasyon reaksiyonları ile etkileşimden mi yoksa diğer bazı metabolik etkilerden mi kaynaklandığı açık değildir.

Şiddetli MTHFR eksikliği olan bireylerin nitrik oksit anestezisine maruz kaldıktan sonra artmış risk altında olabileceği bildirilmiştir (48).

Şekil 4: MTHFR Metilasyon Yolu



SAM:S-Adenosil Metiyonin, **SAH:** S-Adenosil Homosistein, **BHMT:** Betain-Homosistein Metiltransferaz, **MTHFR:**Metilentetrahidrofolat Redüktaz, **THF:**Tetrahidrofolat

2.8.3. Genetik

MTHFR eksikliği, otozomal resesif bir bozukluk olarak kalıtılır. Polimorfizmlere ek olarak, ciddi eksikliğe neden olan elliden fazla mutasyon tanımlanmıştır (49, 50).

2.8.4. Tanı

Metil-tetrahidrofolat, folatın dolaşımdaki başlıca formu olduğundan, serum folat seviyeleri düşük olabilir. Sıfır ila 18 $\mu\text{mol/l}$ arasında değişen plazma metiyonin seviyeleri ile birlikte plazma homosisteininde (60-320 $\mu\text{mol/l}$) ciddi bir artış vardır. Bu değerler sistatyonin sentaz eksikliğinde görülenden çok daha düşüktür. Nörotransmitter seviyeleri sadece birkaç hastada ölçülmesine rağmen, genellikle düşüktür. MTHFR spesifik aktivitesinin doğrudan ölçümü karaciğerde, lökositlerde, lenfositlerde ve kültürlenmiş fibroblastta gerçekleştirilebilir (51, 52).

2.8.5. Tedavi ve Prognoz

Metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliğini erken teşhis etmek önemlidir, çünkü infantil formlarda, sadece doğumdan itibaren tedavi başlanan hastalar iyi prognozlu hastalardır. Doğum öncesi tanıyı takiben betain ile erken tedavi en iyi sonucu vermiştir (53, 54). Önerilen dozlar küçük bebeklerde 2-3 gr/gün (günde ikiye bölünerek), çocuklarda ve yetişkinlerde 6-9 gr/gün aralığında olmuştur. Betain, homosisteinin metiyonine dönüşmesini sağlayan, esas olarak karaciğerde aktif olan bir enzim olan betain metiltransferaz için bir substrattır. Bu nedenle betainin homosistein düzeylerini düşürme ve metiyonin düzeylerini yükseltme konusunda iki kat yararlı etkiye sahiptir.

Betain metiltransferaz beyinde bulunmadığından, merkezi sinir sistemi etkilerine dolaşımdaki metabolit seviyelerinin etkileri aracılık eder. Betain dozu, homosistein ve metiyoninin plazma seviyelerine göre değiştirilmelidir.

Metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliğinde kullanılan diğer terapötik ajanlar arasında folik asit veya indirgenmiş folatlar, metiyonin, piridoksin, kobalamin ve karnitin bulunur (55).

2.9. KOBALAMİN METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

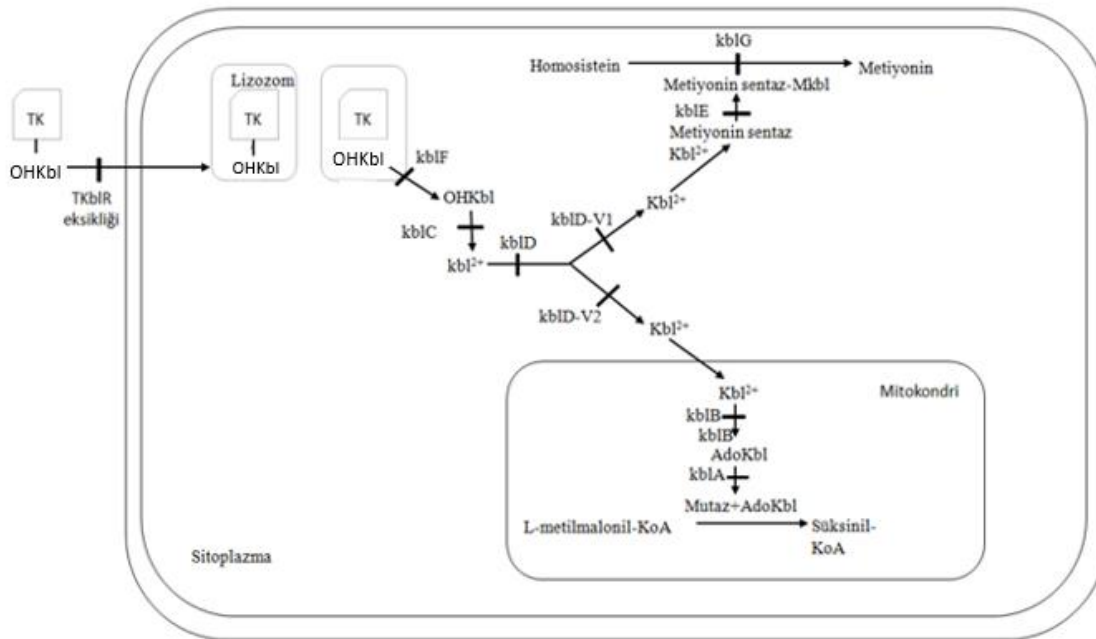
Vitamin B12 (kobalamin) insanlar için hayati önemi olan bir koenzimdir. Özellikle hayvansal kaynaklardaki kobalaminlerden elde edilir. Besinlerle alınan B12 vitamini midenin asit ortamında serbest kalır ve R proteinlerine bağlanarak duodenuma geçerler. Duodenumda R proteinleri pankreatik proteaz ile yıkılır ve B12 vitamini intrinsik faktöre (IF) bağlanır. IF mide pariyetal hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. IF-kobalamin kompleksi, serbest IF'nin aksine enzim sindirimine dirençlidir. IF'ye bağlanan B12 vitamini distal ileumdaki absorptif hücrelerin mikrovillus membranlarında bulunan IF –kobalamin kompleksi için özel reseptör (kubilin ve amnionless (CUBAM) yoluyla absorbe edilir. Plazmaya geçen B12 vitamini taşıyıcı proteinler olan transkobalamin I (TC I), transkobalamin II (TC II) ve haptokorrinlere bağlanır. Kobalaminin %80 kadarı TC I ve haptokorrinlere bağlıdır, ancak fizyolojik olarak önemli olan protein TC II'dir. Kobalamin ve TC II reseptör bağımlı endositozla hücre içine girer. Lizozomlarda TC

II yıkılır ve B12 vitamini metil gruplarının transferi ve DNA sentezi için önemli olan aktif formlarına (adenozil kobalamin ve metil kobalamin) dönüştürülür. İnsanda B12 vitamini iki önemli metabolik reaksiyonda koenzim olarak kullanılır. Birincisi; homosistein ve 5 metil THF'den metionin sentaz enzimi ile metiyonin ve THF sentezi, ikincisi; metilmalonil CoA'dan metilmalonil CoA mutaz enzimi ile süksinil CoA sentezi. Bu reaksiyonların gerçekleşmemesi durumunda metiyonin ve THF sentez edilemezken, homosistein ve metilmalonik asit (MMA) düzeyleri artar. Metiyonin sentezindeki bozulma sonucu miyelin sentezi ve dolayısıyla sinir sistemi gelişmesi etkilenir ve çeşitli nörolojik bozukluklara neden olur. THF sentezindeki bozukluk ise DNA sentezinde bozulmaya neden olur ve sonucunda kemik iliği hücrelerinin gelişiminde duraklama veya prematüre ölümleri, buna bağlı olarakta inefektif hematopoez ve megaloblastik anemi gelişir.

Vitamin B12 ağız yolundan alındıktan sonra emilimi, taşınması ve metabolizması aşamalarında genetik nedenli çeşitli bozukluklar görülebilir. Bunlar arasında en sık görüleni B12 vitamini emilim bozukluğuna yol açan terminal ileumdaki B12 vitamini reseptörü anomalisine bağlı izole emilim bozukluğuna (Imerslund-Grasbeck sendromu) yol açan kübilin (CUBN) ve amnionless (AMN) gen defektleri ve gastrik intrinsik faktör (GIF) salgılanmasının konjenital eksikliği veya yeterli fonksiyon görmeyen İF sentezine yol açan genetik bozukluklardır. Daha az sıklıkta görülen diğer bozukluklar ise konjenital transkobalamin II eksikliği ve kobalaminin biyolojik olarak aktif olan metabolitlerine dönüşmesinde (Adenozil cobalamin sentezinde [CblA, CblB], metioninin sentaz fonksiyonunda [CblE, CblG], ya da her ikisinde de [CblC, CblD ve CblF]) olan defektlerdir (ŞEKİL 5).

Sülfürlü amino asit metabolizması bozukluklarıyla ilişkili olduğundan kobalamin C eksikliği ayrıntılı olarak incelenecektir.

Şekil 5: Kobalamin Metabolizması Yolakları



Adokl:adenosilkobalamin, **CoA:** Koenzim A, **MeKbl:**Metilkobalamin, **OHKbl:**Hidroksikobalamin, **TKbl:**transkobalamin

2.9.1. Klinik Sunum

Kobalamin C eksikliği, Cbl metabolizması bozukluklarının en sık görünen alt tipidir (56, 57). Olgular, beslenme güçlüğü, hipotonisite ve ardından ilerleyici nörolojik bozulma gösterir. Bunu hipertoni, hareket bozukluğu, nöbetler ve koma takip eder. Makrositoz ve hipersegmente nötrofillerle ilişkili olmayan, ancak kemik iliği incelemesinde megaloblastik olan şiddetli pansitopeni veya rejeneratif olmayan bir anemi görülür. Hastalarda böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kardiyomiyopati, interstisyel pnömoni veya yaygın mikroanjyopati ile karakterize hemolitik üremik sendrom gibi çoklu sistem patolojisi gelişebilir. Ek olarak, hiperpigmente bir halka ile çevrili perimaküler hipopigmentasyondan oluşan olağandışı bir retinopati ve bazen nistagmus, mikrosefali ve hidrosefalinin eşlik ettiği periferik bir tuz-biber retinopatisini içerir (58, 59). Konjenital yapısal kalp kusurları mevcut olabilir (60). Az sayıda cblC hastası tanıyı yaşamın dördüncü dekadında alır (58, 61, 62). Bu geç başlangıçlı cblC grubundaki başlıca klinik bulgular konfüzyon,

oryantasyon bozukluğu ve yürüme anormallikleri ve inkontinansdır. Makrositik anemi, ise bu gruptaki hastaların sadece üçte birinde görüldü. Bu nedenle sadece nörolojik bulguların varlığında metabolit düzeylerinin belirlenerek cblC bozukluğunun araştırılması önemlidir.

2.9.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)

Kobalamin-C bozukluğuna, hücresel kobalamin metabolizmasının erken basamaklarında rol oynayan bir proteini kodlayan MMACHC genindeki mutasyonlar neden olur (60). MMACHC proteini, kobalamini bağlar ve üst ligandların alkil-kobalaminlerden (MeCbl'den metil grubu ve AdoCbl'den adenosil grubu dahil) ve CNCbl'den koparılmasını katalize eder (63, 64).

2.9.3. Genetik

Kobalamin-C'den sorumlu MMACHC geni 1p23.2 kromozomundadır (65). Yaygın bir mutasyon olan c.271dupA, Avrupa kökenli hasta popülasyonlarındaki tüm hastalık alellerinin %40'ını veya daha fazlasını oluşturur (65). Farklı bir mutasyon, c.609G→A (p.W203X), Çinli cblC hastalarında hastalığa neden olan alellerin %50'den fazlasını temsil eder (57). Kalıtım otozomal resesiftir. Prenatal tanı, mutasyon analizi veya etiketli propiyonat veya etiketli metiltetrahidrofolatın dahil edilmesi ve kültürlenmiş koryonik villus hücrelerinde ve amniyositlerde MeCbl ve AdoCbl sentezinin ölçülmesi ve metilmalonik asit ve toplam homosistein ölçümü ile gerçekleştirilebilir (66).

2.9.4. Tanı

Artmış plazma total homosistein, düşük normal plazma metiyonin, ve metilmalonik asidüri bu hastalığın biyokimyasal özellikleridir. Genel olarak, görülen metilmalonik asit seviyeleri, metilmalonil-CoA mutaz eksikliği olan hastalarda bulunanlardan daha düşük, ancak Cbl taşıma kusurlarında görülenlerden daha yüksektir. Tam kan sayımı ve kemik iliği muayenesi, hematolojik anormalliklerin tespit edilmesini sağlar. Fibroblast çalışmaları, propiyonat, metiltetrahidrofolat ve CNCbl'den etiketin dahil edilmesinin azaldığını ve hem AdoCbl hem de MeCbl sentezinin azaldığını göstermektedir.

2.9.5.Tedavi ve Prognoz

1 mg/gün parenteral hidroskobalamin (OHCbl) ile tedavi, yüksek metabolit seviyelerini azaltır, ancak bunlar genellikle tamamen normalleşmez. Oral OHCbl'nin yetersiz olduğu ve hem folinik asit hem de karnitinin etkisiz olduğu bulundu. Haftada iki kez sistemik OHCbl (1 mg/gün) ile birlikte günlük oral betain (250 mg/kg/gün), metiyonin ve homosistein düzeylerinin normalleşmesine ve metil malonik asidürinin azalmasına neden olmuştur (67). Başka bir çalışma, bir hastada metilmalonat ve homosistein düzeylerini düzeltmek için günde 20 mg OHCbl kadar gerekli olduğunu bulmuştur (68). OHCbl'nin genel olarak oral yoldan verilmesi etkili görünmese de, bir hastada bu yolun başarılı olduğu bildirilmiştir (69). Hem in vitro çalışmalar hem de hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, siyanokobalamin (CNCbl)'in bu hastalığın tedavisinde OHCbl'den daha az etkili olduğunu göstermektedir (70, 71), bu muhtemelen MMACHC proteininin CNCbl'nin desiyantasyonundaki rolünü yansıtmaktadır (63).

2.10. FOLAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Folik asit (pteroilglutamik asit) karaciğer, yapraklı sebzeler, baklagiller ve bazı meyvelerde bol miktarda bulunur. İnsanlarda folat, aminoasit ve nükleik asit metabolizmalarında koenzim olarak kullanılır. Bu aşamadaki temel rolleri pürin bazlarının, metiyonin gibi amino asitlerin biyosentezlerinde rol almaktır. Eksiklikleri amino asit sentezinde, özellikle metiyonin ve türevleri ile pürin sentezinde sorunlara neden olmaktadır.

Metabolizması, dihidrofolata (DHF) ve tetrahidrofolata (THF) indirgenmeyi, ardından serin veya histidin tarafından sağlanan tek karbonlu bir birimin eklenmesini içerir; bu karbon birimi çeşitli redoks durumlarında (metil, metilen, metenil veya formil) oluşur. Bu tek karbonlu birimin transferi, metiyonin, timidilat ve formilglisinamid ribotid ve pürin sentezinin ara ürünü olan ilaminoimidazolkarboksamid ribotidin endojen oluşumu için gereklidir. Bu

reaksiyonlar ayrıca DHF ve THF'nin rejenerasyonuna da izin verir. Kandaki ve beyin omurilik sıvısındaki baskın folat türevi 5-metiltetrahidrofolattır. Sülfürlü amino asit metabolizması bozukluklarıyla ilişkili olduğundan serebral folat eksikliği ayrıntılı olarak incelenecektir.

2.10.1. Klinik Sunum

Bu bozukluk, normal kan folat seviyeleri ve sadece beyin omurilik sıvısında (BOS) düşük folat seviyeleri ile ilişkili psikomotor gerilik, spastik parapleji, serebellar ataksi ve diskinezi ile yaşamın 1. yılında ortaya çıkar (72, 73).

2.10.2. Metabolik Bozukluk (Patogenez)

BOS'ta folatın başlıca dolaşan formu olan 5-metil THF'nin seviyesi azalmıştır. Bu, koroid pleksusta folat reseptörü α (FR α) fonksiyonunun azalması sonucudur.

2.10.3. Genetik

Serebral folat eksikliğinin, FR α 'ya (folat reseptörü α) karşı yönlendirilen antikorların bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (74). FR α 'yı kodlayan kromozom 11q13.3-q13.5 üzerindeki FOLR1 genindeki mutasyonlar az sayıda ailede tanımlanmıştır (75 – 77).

2.10.4. Tanı

Hastalar, normal serum folat seviyelerinin varlığında azalmış BOS folat seviyeleri ile karakterize edilir

2.10.5. Tedavi ve Prognoz

Serebral folat eksikliği sendromu yalnızca folinik aside (10-20 mg/gün) yanıt verir, folik aside yanıt vermez (74). Folinik asit tedavisi BOS folat konsantrasyonlarını eski haline getirebilir, beyaz cevher kolinini ve inositol tükenmesini tersine çevirip klinik semptomları iyileştirebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Metabolizma Polikliniği'nde 01.02.2015 ile 01.06.2021 tarihleri arasında sülfürlü amino asit metabolizma bozukluğu tanısıyla takip edilen 18 hastanın ileriye dönük endokrinolojik bulguları değerlendirildi. 0-18 yaş arasında, en az bir yıldır sülfürlü amino asit metabolizma bozukluğu tanısıyla takip edilen ve tıbbi kayıtları tam olan hastalar tarandı. Bu koşulları sağlayan 41 hastadan gönüllü onamı veren 18 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubundaki hastalarımızın güncel fizik muayene bulgularına göre büyüme ve puberte durum değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma grubundaki hastaların boy-SDS, ağırlık-SDS ve BKI-SDS değerleri ÇEDD-ÇÖZÜM programında Neyzi kaynaklı referans değerler kullanılarak hesaplandı.

Kemik yaşı, 25-OH vitamin D, 1,25-OH vitamin D, kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), alkalen fosfataz (ALP), kemik yoğunluğu ölçümlerini içeren kemik metabolizması değerlendirmesi yapıldı. Adrenal aks değerlendirmesi için kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve beraberinde elektrolitler (sodyum, potasyum, klor), antidiüretik hormon (ADH), idrar dansitesi belirlendi. Metabolik profilleri, kan şekeri, HbA1c, total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein-LDL kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein-HDL, trigliserit (TG) düzeyleri bakılarak değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4, sT3), tiroid otoantikorları (Anti-TPO, Anti-TG) ve prolaktin düzeyleri kaydedildi.

3.1. Biyokimyasal Analiz

Analizler, hastanemiz biyokimya laboratuvarında 12 saatlik açlık sonrası, sabah 08.00-10.00 saatleri arasında alınan örneklerle yapıldı. Katkısız jelli tüpler 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra dakikada 3000 devir sayısı ile santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kortizol, ACTH, PTH, 25-OH Vitamin D, 1-25 OH Vitamin D, sT4, sT3, TSH, Anti-TG, Anti-TPO ve ADH kemiluminesans yöntem ile, Na ve K indirek iyon selektif elektrot yöntemi ile, glikoz, Ca, P, Mg, ALP, LDL, HDL, TG spektrofotometrik yöntem ile Roche Cobas 8000 cihazında çalışıldı. K2 EDTALI

tüpe alınan kandan ise HbA1c iyon değişim kromatografisi ile Arcray 8180V cihazında çalışıldı. Steril olmayan polipropilen idrar kaplarına alınan idrar numuneleri Dirui H-800 cihazında strip yöntemi ile çalışıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) kullanıldı.

3.3. Etik Onayı

Çalışma öncesinde Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.09.2021 tarih ve 2021-18-11 karar numarasıyla onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız 01.02.2015 ile 01.06.2021 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran %27,8'i (N=5) kız, %72,2'si (N=13) erkek olmak üzere toplam 18 olguyla yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması $8,78 \pm 3,19$ yaş (5-14 yaş arası)'tır. Hastaların ortalama takip süreleri $4,56 \pm 1,4$ (2-6) yıldır. Hastaların dördü kobalamin C eksikliği, dokuzu MTHFR eksikliği, ikisi serebral folat eksikliği, üçü klasik homosistinüri (SBS eksikliği) tanılıdır.

Çalışma grubundaki olguların boy (SDS) ortalama değeri $0,35 \pm 1,2$ SDS; ağırlık (SDS) ortalama değeri $-0,01 \pm 1,45$ SDS olup normal aralıktaydı. (Tablo 2).

Tablo 2.Oksolojik Değerlendirme

Cinsiyet	Yaş	BOY (SDS)	KİLO	BMI
N	13	13	13	13
Erkek	Ortalama ($\pm$ Std sapma)	$8,23 \pm 3,41$	$0,24 \pm 1,17$	$0,02 \pm 1,52$ $-0,3 \pm 1,83$
N	5	5	5	5
Kız	Ortalama ($\pm$ Std sapma)	$10,2 \pm 2,16$	$0,65 \pm 1,44$	$-0,11 \pm 1,43$ $-0,71 \pm 1,5$
N	18	18	18	18
Toplam	Ortalama ($\pm$ Std sapma)	$8,78 \pm 3,19$	$0,35 \pm 1,22$	$-0,01 \pm 1,45$ $-0,42 \pm 1,71$

BMI: Vücut Kitle İndeksi

Çalışma grubundaki hastaların kemik metabolizması biyokimyasal değerlendirilmesi incelendiğinde olguların serum Ca, P, Mg ve ALP düzeylerinin normal sınır aralıklarında olduğu görüldü. Olguların 25-OH Vitamin D düzey ortalamaları $17 \pm 6,98$ (3-29) $\mu\text{g/l}$ idi. İki olgunun 25-OH Vitamin D düzeyi yeterli ($>20 \mu\text{g/l}$); dört olgunun yetersiz (15-20 arası); on bir olguda ise eksiklik ($<15 \mu\text{g/l}$) olduğu tespit edildi. 25-OH Vitamin D değeri düşük olmasına bağlı 17 hastanın PTH değerleri artmış olup, ortalama değeri $48,8 \pm 20,2$ pg/ml olarak saptanmıştır (N:2,7-25 pg/ml) (Tablo 3).

Tablo 3. Kemik Metabolizması Biyokimyasal Bulguları

Cinsiyet	Yaş	BOY (SDS)	CA	P	MG	ALP	PTH	25-OH VİT D	1,25 OH VİT D
N	13	13	13	13	13	13	13	12	12
Erkek	Ortalama ($\pm$ Std sapma)	8,23 $\pm$ 3,42	0,24 $\pm$ 1,17	9,88 $\pm$ 0,3	5,51 $\pm$ 0,8	2,07 $\pm$ 0,13	210 $\pm$ 52,8	44,9 $\pm$ 14,45	12,28 $\pm$ 5,83 72,59 $\pm$ 18,03
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Kız	Ortalama ($\pm$ Std sapma)	10,2 $\pm$ 2,17	0,66 $\pm$ 1,44	9,52 $\pm$ 0,16	4,7 $\pm$ 0,93	2,01 $\pm$ 0,2	223,8 $\pm$ 59,8	58,95 $\pm$ 30,52	13,44 $\pm$ 10 62,34 $\pm$ 23,03
N	18	18	18	18	18	18	18	17	17
Toplam	Ortalama ($\pm$ Std sapma)	8,78 $\pm$ 3,19	0,36 $\pm$ 1,22	9,78 $\pm$ 0,31	5,28 $\pm$ 0,89	2,06 $\pm$ 0,15	213,89 $\pm$ 53,4	48,8 $\pm$ 20,21	12,62 $\pm$ 6,98 69,58 $\pm$ 19,48

Ca: Kalsiyum, **P:** Fosfor, **MG:** Magnezyum, **ALP:** Alkalen Fosfataz, **PTH:** Paratiroid Hormon, **25-OH VİT D:** 25-Hidroksi Vitamin D, **1,25 OH VİT D:** 1,25 Hidroksi Vitamin D

Çalışma grubundaki 16 hastanın kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmiş ve her birinin boya ve yaşa göre kemik mineral yoğunluğu normal olarak saptanmıştır (N: -2, +2 SDS) (Tablo 4).

Tablo 4. Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi

Cinsiyet	Yaş	BOY(SDS)	DEXA (boya göre)	DEXA (yaş göre)
N	13	13	12	12
Erkek	Ortalama($\pm$ Std sapma)	8,23 $\pm$ 3,41	0,24 $\pm$ 1,17	1,3 $\pm$ 1,76 1,67 $\pm$ 1,9
N	5	5	4	4
Kız	Ortalama($\pm$ Std sapma)	10,2 $\pm$ 2,16	0,65 $\pm$ 1,44	1,31 $\pm$ 0,69 1,09 $\pm$ 1,75
N	18	18	16	16
Toplam	Ortalama($\pm$ Std sapma)	8,78 $\pm$ 3,19	0,35 $\pm$ 1,22	1,3 $\pm$ 1,54 1,53 $\pm$ 1,83

DEXA:Kemik Dansitometrisi

Olguların ortalama glukoz düzeyi $89,9 \pm 11,46$ (67-106,6) mg/dl; HbA1c düzeyi $5,3 \pm 0,18$ (%5-%5,7) olarak normal saptanmıştır (N: %4-6). Lipit profilleri normal sınırlarda saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Glukoz Metabolizması ve Serum Lipitlerinin Değerlendirilmesi

	Cinsiyet	Yaş	GLUKOZ	HBA1C	LDL	HDL	TG
Erkek	N	13	13	13	13	13	13
	Ortalama (±Std sapma)	8,23±3,41	88,53±12,35	0,05±0,001	106,9±60,9	53,28±12,58	111,62±41,44
Kız	N	5	5	5	5	5	5
	Ortalama (±Std sapma)	10,2±2,16	93,72±8,76	0,05±0,001	118,9±106,07	70,24±37,65	96,20±17,82
Toplam	N	18	18	18	18	18	18
	Ortalama (±Std sapma)	8,78±3,19	89,97±11,46	0,05±0,001	110,23±72,77	57,99±22,05	107,33±36,57

HBA1C: Hemoglobin A1C, **LDL:**Low Density Lipoprotein, **HDL:** High Density Lipoprotein, **TG:** Triglicerid

Çalışma grubundaki olguların TSH değeri ortalaması $2,28 \pm 0,92$ mIU/l (1,1-1,66) mIU/l idi. (N:0,6-4,8 mIU/l). Olguların sT4 ve sT3 değerleri de normal aralıkta saptanmıştır. İki olgunun Anti-TG değeri iki kat yüksek saptanmış olup tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrason bulguları normal olarak raporlandığından tedavisiz takibe alındı (Tablo 6).

Tablo 6: Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikorlarının Biyokimyasal Değerlendirilmesi

	Cinsiyet	Yaş	TSH	sT4	sT3	ANTI-TG	ANTI-TPO
	N	13	13	13	13	13	13
Erkek	Ortalama (±Std sapma)	8,23±3,41	2,51±0,98	1,32±0,10	4,29±0,59	11,76±2,29	10,08±2,44
	N	5	5	5	5	5	5
Kız	Ortalama (±Std sapma)	10,2±2,16	1,66±0,27	1,25±0,23	4,15±0,4	94,14±133,57	9,28±0,47
	N	18	18	18	18	18	18
Toplam	Ortalama (±Std sapma)	8,78±3,19	2,28±0,92	1,3±0,14	4,25±0,54	34,64±75,12	9,86±2,1

TSH: Tiroit Stimulan hormon, **sT4:** Serbest tiroksin, **sT3:** Serbest Triiyodotironin **ANTI-TG:** Anti Tiroglobulin, **ANTI-TPO:** Anti Tiroid Peroksidaz

Çalışma grubundaki hastaların adrenal fonksiyon testleri incelendiğinde olguların ortalama glukoz değeri $89,9 \pm 11,46$ mg/dl (67-106,6). Üç hastanın kan şekeri >100 mg/dl olarak saptanmış olup bakılan kontrol açlık parmak ucu açlık kan şekeri normal aralıkta saptandığından ileri inceleme yapılmamıştır (Tablo 7).

Çalışma grubundaki olguların ortalama kortizol değeri $7,7 \pm 3,25$ (3,6-14,6) $\mu\text{g/dl}$ idi. Altı hastanın kan kortizol düzeyi $5 \mu\text{g/dl}$ 'in altında saptandığından 1mcg ACTH uyarı testi yapıldı. Yanıt alınarak her bir hastanın kortizol düzeyleri $18 \mu\text{g/dl}$ 'in üzerinde saptandı. Elektrolit dengesizliği saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Adrenal Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Cinsiyet	YAŞ	BOY (SDS)	KİLO (SDS)	GLUKOZ	KORTİZOL	ACTH	NA	K	
	N	13	13	13	13	13	12	12	
Erkek	Ortalama (±Std sapma)	8,23±3,41	0,24±1,17	-0,2±1,5	88,5±12,3	6,78±2,64	24,69±21,5	138,65±1,65	4,47±0,35
	N	5	5	5	5	5	5	5	
Kız	Ortalama (±Std sapma)	10,2±2,16	0,65±1,44	-0,1±1,4	93,72±8,76	10,09±3,77	27±14,78	137,5±1,14	4,55±0,27
	N	18	18	18	18	18	17	17	
Toplam	Ortalama (±Std sapma)	8,78±3,19	0,35±1,22	-0,1±1,4	89,9±11,46	7,7±3,25	25,33±19,5	138,3±1,58	4,5±0,32

ACTH: Adrenokortikotropik hormon, **NA:** Sodyum , **K:** Potasyum

Çalışma grubundaki hastaların ortalama prolaktin değeri $8,78 \pm 3,19 \mu\text{g/l}$ (4,7-22,8) idi ($N < 20 \mu\text{g/l}$). Bir hastanın prolaktin değeri $20 \mu\text{g/l}$ 'nin üzerinde ve ancak kontrolü normal saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Prolaktin Düzey Değerlendirmesi

Cinsiyet		Yaş	PROLAKTİN
Erkek	N	13	13
	Ortalama (± Std sapma)	8,23 (±3,41)	8,64(±2,81)
Kız	N	5	5
	Ortalama(± Std sapma)	10,2(±2,16)	12,71(±6,65)
Toplam	N	18	18
	Ortalama(± Std sapma)	8,78(±3,19)	9,77(±4,41)

5. TARTIŞMA

Sülfürlü aminoasit metabolizma bozukluğu tanılı 0-18 yaş arası 18 çocuk hastanın dahil edildiği çalışmamızda hastaların endokrinolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Literatürde daha önce sülfürlü amino asit metabolizması bozukluğu tanılı hastalarda sistematik bir endokrinolojik değerlendirme çalışması yapılmamıştır. Bunun olası sebepleri, bu gruptaki hastalıkların erken tanı, tedavi olanaklarının öncesinde kısıtlı olması ve sağ kalımın düşük olmasıdır. Bu nedenle endokrinolojik değerlendirme için özellikle belirlenmiş bir rutin yoktur. Biz de çalışmamızda gözlemlediğimiz bu açığı gidermeyi amaçladık.

Kalıtsal metabolizma hastalıklarının bir kısmında fenotipe yerleşmiş endokrinopati bulguları belirlenmiştir. Etkilenme, patolojik mutasyonun doku ekspresyonuna bağlı olarak, primer hastalığın etkisine bağlı olabileceği gibi tedavide uygulanan diyet kısıtlamaları, medikal tedavilerin yan etkilerine bağlı da gelişebilmektedir. Sülfürlü aminoasitler nörolojik sistem, bağ dokusundaki etkilerinin yanı sıra büyüme gelişme üzerinde de etkili olduğu bilinen aminoasitler olduğundan metabolizmasındaki bozuklukların kas-iskelet sistemi, hormon sentezi ve aktivitesini bozulabileceği hipotez edilebilir.

Çalışmamızda, vitamin D eksikliği dışında hastalarımızda anlamlı bir endokrinolojik bozukluk ya da eşlik eden büyüme geriliği saptamadık. Literatürde farklı kalıtsal metabolizma hastalıklarına bağlı yapılmış az sayıdaki çalışmalarla karşılaştırıldığında sülfürlü amino asit metabolizması bozukluklarının endokrinolojik bulguların ön planda olmadığı bir grup oluşturduğu söylenebilir. Şahin ve ark. tarafından takip edilen kalıtsal metabolik hastalık tanılı pediatrik yaş grubunda 249 (%95,8) ve erişkin 11 (%4,2) hastanın olduğu toplam 258 hasta endokrinolojik açıdan değerlendirmiştir (78). Çalışmadaki hastaların 27'sinde (%10,5) büyüme gelişme geriliği saptanmakla beraber neden olarak hastaların tümü endokrinolojik olmayan nedenlerle ilişkilendirilmiştir. Sekiz hasta (%29,6) intoksikasyon metabolizması bozukluğu, on bir hasta (%40,7) enerji eksikliği metabolizması bozukluğu ve sekiz hasta (%29,6) kompleks molekül birikimine gelişen kalıtsal metabolizma hastalığı grubundandı. Büyüme geriliği gözlenen hastaların GH/IGF-1

düzeyi normal saptandığından endokrin dışı nedenler öne çıkmıştır. Kalıtsal metabolik hastalık tanılı (lesitin-kolesterol açıltransferaz (LCAT) eksikliği, diğerininki ise Kearns-Sayre sendromu (KSS) iki (%0,07) hastada tip1 diyabetes mellitus vardı. Gliserol kinaz eksikliği olan sadece bir hastada (%0,4) glukokortikoid eksikliği gözlenmiş. Kalıtsal metabolik hastalık tanılı hastaların hiçbirinde pubertal veya GH bozuklukları ya da tiroid, mineralokortikoid hormonlar veya kemik bozuklukları ile ilgili bozukluk saptanmamıştır. Sülfürlü aminoasit metabolizması bozukluğuna ait endokrinolojik bir bulgu belirtilmemiştir.

Enerji eksikliği tipi kalıtsal metabolizma hastalıklarının en tipik alt grubu olan mitokondriyal hastalıklarda en sık görülen endokrin disfonksiyon glikoz metabolizması bozukluğudur. Mitokondriyal hastalıklarda diabetes mellitus arasındaki ilişki en sık mtDNA nokta mutasyonu m.3243A>G'nin neden olduğu mutasyondur. Bu mutasyon aynı zamanda MELAS (mitokondrial miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve stroke benzeri epizodlar) ile de ilişkilidir ve genel popülasyonda 400 kişiden 1'inde bulunur. Bununla beraber, bu mutasyona sahip bireylerin çoğu asemptomatik (79). m.3243A>G mutasyonunun tüm diyabetes mellitus vakalarının %0,5-2,9'una neden olduğu tahmin edilmektedir ve prevalansı Japonya'dan gelen hastalarda en yüksek %2,99 (80-82)'dir. Çalışma grubundaki olguların glukoz metabolizması değerleri incelendiğinde olguların ortalama HbA1c değeri $5,3 \pm 0,18$ olarak saptanmış olup bütün olguların değerleri normal aralıkta saptanmıştır (N: %4-6). Adrenal eksenin mitokondriyal anormallikleri, özellikle KSS ve Pearson sendromu (83-85) gibi mtDNA deplesyonu ile karakterize edilen sendromlarda tanımlanmıştır. Ayrıca homoplazmik m.8344A>G mutasyonu ile ilişkili bir MELAS fenotipi olan 5 yaşındaki bir çocukta primer adrenal yetmezlik bildirilmiştir.

İntoksikasyon tipi aminoasidopatilerin en yaygını olan fenilketonüri hastalarında TSH'nin normal popülasyondan düşük, sT4'ün ise yüksek olduğu görülmekle beraber hastaların ötroid olduğu belirlenmiştir (86).

Fenilketonüri tanılı 41 pediatrik hastada, kemik mineral yoğunluğu, tiroid fonksiyon testi, demir metabolizması parametreleri, IGF düzeyi, kalsiyum, fosfor, 1,25 vitamin D düzeyi incelenmiş ve kemik mineral yoğunlukları kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış (87). Hastaların fenilalanin değerleriyle kemik mineral

yoğunlukları arasında ilişki saptanmamıştır. Serum ALP değerleri kontrol grubundan yüksek saptanmış. 4 yaşındaki hastalarda kan kalsiyum seviyesi kontrol grubundan yüksek, vücut ağırlıkları ise kontrol grubundan düşüktür. Tanılı hastaların tiroid fonksiyon testleri demir metabolizma belirteçleri, 1,25 vitamin D3 ve IGF-1 seviyeleri normal olarak saptanmıştır.

Tiroid hormon sentezinde görevli homojentisik asit oksidaz enzim eksikliğine bağlı gelişen alkaptonüri tanılı 125 hastada primer hipertiroidizm prevalansı % 0,8'dir. Bu, genel popülasyonda görülen %0,5 oranına benzer iken primer hipotiroidizm prevalansı %16 olarak belirlenmiştir ve genel popülasyonda görülen %3,7 oranından anlamlı düzeyde yüksektir (88).

Gaucher tip 1 ve Fabry hastalıkları enzim replasman tedavisi (ERT) ile tedavi edilebilen en yaygın görülen lizozomal depo hastalıklarıdır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk metabolizma polikliniği takipli ERT alan 26 hastanın (16 tanesi Fabry, 10 tanesi Gaucher tip 1) endokrinolojik değerlendirilmesi yapılmıştır (89). Gaucher tip 1 tanılı hastaların kalsiyum ve magnezyum düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Gaucher tip 1 hastaların %20'sinde (n:2), Fabry hastalarının %12,5'inde (n=2) osteoporoz saptanmıştır. Gaucher tip 1 hastalarının HbA1c değerleri hem kontrol grubundan hem de Fabry hastalarından düşük saptanmıştır.

Konjenital glikozilasyon defektleri (KGD) kalıtsal metabolizma hastalıklarının geniş bir alt grubunu oluşturmaktadır. Ribozomdan sentezlenen inaktif protein prekürsörlerinin aktif forma dönüşmesi için endoplazmik retikulum ve golgide şekerlenmesinde yer alan enzim eksiklikleri grubunu oluşturur (90). Fosfomannomutaz-2 konjenital glikolizasyon defekti (FMM2-KGD), N-glikolizasyonu etkileyen görece yaygın bir KGD'dir. Bozulmuş N-glikolizasyonunun hipotalamo-hipofiz-adrenal eksen üzerindeki etkisini araştırmak için FMM-2-KGD tanılı uluslararası çok merkezli bir çalışmada 43 hastanın sabah ACTH ve Kortizol konsantrasyonları incelenmiştir (90). Hastaların on birinde (%25) kortizol değerleri <5 µg/dl ve sekonder adrenal yetmezliği düşündürecek ACTH seviyeleri saptanmıştır. Düşük doz ACTH stimülasyon testi uygulanan hastalardan birinin kortizol yanıtı düşük saptanmış. ACTH değeri düşük saptanan 11 hastanın 2'sine adrenal yetmezliği tanısı konulmuş ve kortizol tedavisi başlanmış. Bu nedenle

FMM2-KGD tanılı hastaların adrenal yetmezlik riskinin olabileceği düşünülmekte ve tanıdan sonra hastaların sabah ACTH ve Kortizol değerlerinin ölçülmesi önerilmektedir.

Hacettepe Üniversitesi çocuk nefroloji polikliniği takipli sistinozis tanılı 21 hastada yapılan endokrinolojik değerlendirmede hastaların onsekizinin (%85,7) boyu yaşına göre 3.persantilin altında ve bu hastaların %33,3'ünde IGF-1 ve %4,7'sinde düşük IGFBP-3 düzeyi saptanmıştır. 21 hastanın dokuzunda puberte gecikmesi iki erkek hastada hipogonadotropik hipogonadizm tespit edilmiştir. 16 hastaya OGTT yapılmış, 2 hastaya (%9,5) test sonrası DM tanısı konulmuş. Hastaların %33,3'ünde bozulmuş glikoz toleransı tanısı belirlenmiştir. Tüm olguların insülin ve c-peptit değerleri normal saptanmış (91).

Tedavi altındaki klasik galaktozemi tanılı 5-19 yaş arası 37 hastanın (25 K,12 E) endokrinolojik fonksiyonlarını inceleyen çalışmada, GH düzeylerinin erkeklerde düşük, kızlarda yüksek; serum IGF-1 değerleri cinsiyetten bağımsız olarak bebek ve çocuklarda düşük, adölesanlarda alt sınırdan saptanmış, kadınlarda bakılan FSH (folikül uyarıcı hormon) düzeyi yüksek saptanırken diğer hormonlar normal aralıkta saptanmış ve kadınlarda hipergonadotropik hipogonadizm görülmüş (92).

On altı Avrupa metabolizma merkezindeki en sık görülen organik asidemilerden biri olan propiyonik asidemi tanılı 55 hastanın verileri geriye dönük olarak incelenmiş ve hastaların yarısında kemik yaşı gerideyken 8 hastada (%29) kemik yaşı artmış, altı hastada ise (%21) kemik yaşı kronolojik yaşla uyumlu saptanmış (93). Hastaların fiziksel gelişimini değerlendirmek için tıbbi kayıtlardan büyüme parametreleri farklı yaşlarda değerlendirilmiş. Doğumda ortanca boy +0,66 SDS (n:48) saptanmasına rağmen 3 ay-10 yaş arasındaki hastalar popülasyon standartlarına göre daha kısa olma eğiliminde olduğu saptanmıştır (SDS -0,21 ile -0,19). Endokrinolojik değerlendirmede IGF-1 düzeyi, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerden daha düşük saptanmasına rağmen (SDS -3,63 ile 1,12), IGFBP3 seviyesi (n=42) daha yüksek (SDS -1,9 ile 2,25) saptanmıştır. 4 hastada (%8) yüksek TSH seviyesi olmasına rağmen ciddi hipotiroidizm vakası saptanmamış. Bir erkek hastada hipergonadotropik normogonadizm saptanmıştır.

Sülfürlü aminoasitlerin birçok enzimin yapısında yer alması nedeniyle endokrinolojik hastalıklarla beraber olabileceği hipotezi ile bu çalışma yapıldı.

Hastalarımızın erken tanı almış ve tedavi uyumlarının iyi olması, bir kısmının hafif fenotip kliniğinde olması, hastalarda endokrinolojik bulgu saptanmamasının nedeni olarak düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızın tek merkezli olması ve az sayıda hasta içermesi nedeniyle bütüne yönelik kesin bir sonuca varmak güçtür. Çok merkezli ve daha geniş hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Sülfürlü amino asit metabolizması bozukluğu tanılı pediatrik hastalarda özgün bir endokrinopati saptanmamıştır. Ancak hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi, aile öyküsü olan, antropometrik ve pubertal muayenede bulgu saptanan hastaların ileri endokrinolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Mudd S.H., Skovby F., Levy H.L., Pettigrew K.D., Wilcken B., Pyeritz R.E., Andria G., Boers G.H., Bromberg I.L., Cerone R. ve et al., *The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency*. Am J Hum Genet, 1985. 37(1): p. 1-31.
2. Yap S., Boers G.H.J., Wilcken B., Wilcken D.E.L., Brenton D.P., Lee P.J., Walter J.H., Howard P.M. ve Naughten E.R., *Vascular Outcome in Patients With Homocystinuria due to Cystathionine -Synthase Deficiency Treated Chronically: A Multicenter Observational Study*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2001. 21(12): p. 2080-2085.
3. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH (2010) A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Mol Genet Metab 99:1-3
4. Andria G.F. B.; Sebastio, G., *Disorders of Sulfer Amino Acid Metabolism*, in *Inborn Metabolic Diseases*, Saudubray J.M.v.d.B., G.; Walter, J.H., Editor 2012, Springer: Germany.
5. Mulvihill A., Yap S., O'Keefe M., Howard P.M. ve Naughten E.R., *Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population*. J AAPOS, 2001. 5(5): p. 311-
6. Mudd H.S., Levy H.L. ve Kraus J.P., *Disorders of Transsulfuration*, in *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Childs B., Kinzler K.W. ve Vogelstein B., Editors. 2001, McGraw-Hill: New York. p. 2007-2056.
7. Abbott M.H., Folstein S.E., Abbey H. ve Pyeritz R.E., *Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency*:

prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. Am J Med Genet, 1987. 26(4): p. 959-69.

8. De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G (1998) The clinical aspects of cystathionine B-synthase deficiency: how wide is the spectrum ? Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria. *Eur J Pediatr* 157:867-870

9. Kimura H., Hydrogen sulfide: its production, release and functions. *Amino Acids*, 2011.41 (1): p. 113-21.

10. Lubec B., Fang-Kircher S., Lubec T., Blom H.J. ve Boers G.H., Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria. *Biochim Biophys Acta*, 1996. 1315(3): p. 159-62.

11. Miles E.W. ve Kraus J.P., Cystathionine beta-synthase: structure, function, regulation, and location of homocystinuria-causing mutations. *J Biol Chem*, 2004. 279(29): p. 29871-4.

12. CBS mutation database (veri alınma tarihi: 01.02.2013); Veri tabanı kısayolu: <http://cbs.lf1.cuni.cz/query.php>.

13. Kozich V., Sokolova J., Klatovska V., Krijt J., Janosik M., Jelinek K. ve Kraus J.P., Cystathionine beta-synthase mutations: effect of mutation topology on folding and activity. *Hum Mutat*, 2010. 31(7): p. 809-19.

14. Stabler SP, Korson M, Jethva R et al. (2013) Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. *JIMD Rep* 11:149–163

15. Kopecka J, Krijt J, Rakova K, Kozich V (2011) Restoring assembly and activity of cystathionine beta-synthase mutants by ligands and chemical chaperones. *J Inher Metab Dis* 34:39–48
16. Melenovska P, Kopecka J, Krijt J et al. (2015) Chaperone therapy for homocystinuria: the rescue of CBS mutations by heme arginate. *J Inher Metab Dis* 38:287–294
17. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. (2004) Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 50:3–32
18. Peterschmitt M.J., Simmons J.R. ve Levy H.L., Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. *N Engl J Med*, 1999. 341(21): p. 1572-6.
19. Huemer M, Kozich V, Rinaldo P et al. (2015) Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inher Metab Dis* 38: 1007–1019
20. Yap S, Naughten E (1998) Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inher Metab Dis* 21:738–747
21. Abdenur JE, Baronio F et al. (2015) Mudd's disease (MAT I/III deficiency): a survey of data for MAT1A
22. Mudd SH, Jenden DJ, Capdevila A et al. (2000) Isolated hypermethioninemia: measurements of S-adenosylmethionine and choline. *Metabolism* 49:1542-1547

23. Chien YH, Abdenur JE, Baronio F et al. (2015) Mudd's disease (MAT I/III deficiency): a survey of data for MAT1A homozygotes and compound heterozygotes . *Orphanet J Rare Dis* 10:99
24. Kim SZ, Santamaria E, Jeong TE et al. (2002) Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: two Korean compound heterozygous siblings with a novel mutation. *J Inher Metab Dis* 25:661-671
25. Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH et al. (1997) Dominant inheritance of isolated hypermethioninemia is associated with a mutation in the human methionine adenosyltransferase 1A gene. *Am J Hum Genet* 60:540-546
26. Mudd SH, Cerone R, Schiaffino MC et al. (2001) Glycine N-methyltransferase deficiency: a novel inborn error causing persistent isolated hypermethioninaemia. *J Inher Metab Dis* 24:448-464
27. Mudd SH (2011) Hypermethioninemias of genetic and nongenetic origin: A review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157:3-32
28. Baric I, Fumic K, Glenn B et al. (2004) S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency in a human: a genetic disorder of methionine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4234-4239
29. Honzik T, Magner M, Krijt J et al. (2012) Clinical picture of S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency resembles phosphomannomutase 2 deficiency. *Mol Genet Metab* 107:611-613
30. Strauss KA, Ferreira C, Bottiglieri T et al. (2015) Liver transplantation for treatment of severe S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency . *Mol Genet Metab* 116:44-52

31. Kraus JP, Hasek J, Kozich V et al. (2009) Cystathionine gammalyase: clinical, metabolic, genetic and structural studies. *Mol Genet Metab* 97:250-259

32. Lu Y, Odowd BF, Orrego H, Israel Y (1992) Cloning and nucleotide sequence of human liver cDNA encoding for cystathionine gamma-lyase. *Biochem Biophys Res Commun* 189:749-758

33. Wang J, Hegele RA (2003) Genomic basis of cystathioninuria (MIM 219500) revealed by multiple mutations in cystathionine gamma-lyase (CTH). *Hum Genet* 112:404-408

34. Fowler B (1982) Transsulphuration and methylation of homocysteine in control and mutant human fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 721:201-207

35. Tan WH, Eichler FS, Hoda S et al.(2005) Isolated sulfite oxidase deficiency: a case report with a novel mutation and review of the literature. *Pediatrics* 116:757-766

36. Rupar CA, Gillett J, Gordon BA et al.(1996) Isolated sulfite oxidase deficiency. *Neuropediatrics* 27:299-304

37. Garrett RM, Johnson JL, Graf TN et al. (1998) Human sulfite oxidase RI60Q:identification of the mutation in sulfite oxidase deficient patient and expression of the mutant enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:6394-6398

38. Johnson JL, Coyne KE, Garrett RM et al. (2002) Isolated sulfite oxidase deficiency: identification of 12 novel SOUX mutations in 10 patients. *Hum Mutat* 20:74

39. Sass JO, Naksnishi T, Sato T, Shimizu A (2004) New approaches towards laboratory diagnosis of isolated sulfite oxidase deficiency. *Ann Clin Biochem* 41:157-159

40. Touati G, Rusthoven E, Depondt E et al. (2000) Dietary therapy in two patients with a mild form of sulphite oxidase deficiency. Evidence for clinical and biological improvement. *J Inherit Metab Dis* 23:45–53

41. Touati G, Rusthoven E, Depondt E et al. (200) Dietary therapy in two patients with a mild form of sulfite oxidase deficiency. Evidence for clinical and biological improvement. *J Inherit Metab Dis* 23:45-53

42. Tardy P, Parvy P, Charpentier C et al. (1989) Attempt at therapy in sulfite oxidase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 12:94-95

43. Rosenblatt DS (2001) Inborn errors of folate and cobalamin metabolism. In: Carmel R, Jacobsen DW (eds) *Homocysteine in health and disease*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 244-258

44. Ogier de Baulny H, Gerard M, Saudubray JM, Zittoun J (1998) Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 157:S77-S83

45. Erbe RW (1986) Inborn errors of folate metabolism. In: Blakley RL, Benkovic SJ (eds) *Folates and pterins*, vol 3: Nutritional, pharmacological and physiological aspects. Wiley, New York, pp 413-465

46. Visy JM, Le Coz P, Chadeaux B et al. (1991) Homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by stroke in adult siblings. *Neurobiology* 41:1313-1315

47. Sewell AC, Neirich U, Fowler B (1998) Early infantile methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: a rare cause of progressive brain atrophy. *J Inherit Metab Dis* 21:22

48. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K (2003) Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med* 349:45-50

49. Goyette P, Sumner JS, Milos R et al.(1994) Human) methylenetetrahydrofolate reductase:isolation of cDNA, mapping and mutation identification.*Nat Genet* 7:195-200

50. Urreizti R, Moya-Garcia A, Pino-Angeles A et al.(2010) Molecular characterization of five patients with homocystinuria due to severe MTHFR deficiency. *Clin Genet* 78:441-448

51. Rosenblatt D, Lue-Shing H, Arzoumanian A, Low-Nang L, Mat-iaszuk N (1992) methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency:thermolability of residual MTHFR activity, methionine synthase activity, and methylcobalamin levels in cultured fibroblasts. *Biochem Med Metab Biol* 47:221-225

52. Suormala T, Koch HG, Rummel T, Haberle J, Fowler B (2004) methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency: mutations and functional abnormalities. *J Inherit Metab Dis* 27:231

53. Wendel U, Bremer HJ (1984) Betaine in the treatment of homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 142:147-150

54. Schiff M, Benoist JF, Tilea B et al. (2011) Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients. *J Inherit Metab Dis* 34:137-145

55. Abeling NGGM, Gennip v AH, Blom HJ et al. (1999) Rapid diagnosis and methionine administration: basis for a favourable outcome in a patient with methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 22:240-242

56. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI et al. (1997) Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inher Metab Dis* 20:528-538
57. Liu MY, Yang YL, Chang YC et al. (2010) Mutation spectrum of MMACHC in Chinese patients with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *J Hum Genet* 55:621-626
58. Mitchell GA, Watkins D, Melançon SB et al. (1986) Clinical heterogeneity in cobalamin C variant of combined homocystinuria and methylmalonic aciduria. *J Pediatr* 108:410-415
59. Schimel AM, Mets MB (2006) The natural history of retinal degeneration in association with cobalamin C (cblC) disease. *Ophthalmic Genet* 27:9-14
60. Profitlich LE, Kirmse B, Wasserstein MP, Diaz GA, Srivastava S (2009) High prevalence of structural heart disease in children with cblC-type methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Mol Genet Metab* 98:344-348
61. Gold R, Bogdahn U, Kappos L et al. (1996) Hereditary defect of cobalamin metabolism (homocystinuria and methylmalonic aciduria) of juvenile onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:107- 108
62. Guigonis V, Frémeaux-Bacchi V, Giraudier S et al. (2005) Lateonset thrombocytic microangiopathy caused by cblC disease: association with a factor H mutation. *Am J Kidney Dis* 45:588- 595
63. Kim J, Gherasim C, Banerjee R (2008) Decyanation of vitamin B12 by a trafficking chaperone. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:14551- 14554

64. Kim J, Hannibal L, Gherasim C, Jacobsen DW, Banerjee R (2009) A human B12 trafficking protein uses glutathione transferase activity for processing alkylcobalamins. *J Biol Chem* 284:33418- 33424
65. Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD et al. (2006) Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Nat Genet* 38:93-100
66. Morel CF, Watkins D, Scott P, Rinaldo P, Rosenblatt DS (2005) Prenatal diagnosis for methylmalonic acidemia and inborn errors of vitamin B12 metabolism and transport. *Mol Genet Metab* 86:160-171
67. Bartholomew DW, Batshaw ML, Allen RH et al. (1988) Therapeutic approaches to cobalamin-C methylmalonic acidemia and homocystinuria. *J Pediatr* 112:32-39
68. Carrillo-Carrasco N, Sloan J, Valle D, Hamosh A, Venditti CP (2009) Hydroxocobalamin dose escalation improves metabolic control in cblC. *J Inherit Metab Dis* 32:728-731
69. Bain MD, Jones MG, Besley GTN, Boxer LA, Chalmers RA (2003) Oral B12 treatment in Cbl C/D methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 26:42
70. Mellman I, Willard HF, Youngdahl-Turner P, Rosenberg LE (1979) Cobalamin coenzyme synthesis in normal and mutant fibroblasts. Evidence for a processing enzyme activity deficient in cblC cells. *J Biol Chem* 254:11847-11853
71. Andersson HC, Shapira E (1998) Biochemical and clinical response to hydroxocobalamin versus cyanocobalamin treatment in patients with methylmalonic acidemia and homocystinuria (cblC) . *J Pediatr* 132:121-124

72. Ramaekers VT, Häusler M, Opladen T, Heimann G, Blau N (2002) Psychomotor retardation, spastic paraplegia, cerebellar ataxia and dyskinesia associated with low 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid: a novel neurometabolic condition responding to folinic acid substitution. *Neuropediatrics* 33:301-308

73. Ramaekers VT, Blau N (2004) Cerebral folate deficiency. *Dev Med Child Neurol* 46:843-851

74. Ramaekers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM et al. (2005) Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. *N Engl J Med* 352:1985-1991

75. Steinfeld R, Grapp M, Kraetzner R et al. (2009) Folate receptor alpha defect causes cerebral folate transport deficiency: a treatable neurodegenerative disorder associated with disturbed myelin metabolism. *Am J Hum Genet* 85:354-363

76. Cario H, Bode H, Debatin KM, Opladen T, Schwarz K (2009) Congenital null mutations of the FOLR1 gene; a progressive neurologic disease and its treatment. *Neurology* 73:2127-2129

77. Nishimura M, Yoshino K, Tomita Y et al. (1985) Central and peripheral nervous system pathology of homocystinuria due to 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Pediatr Neurol* 1:375-378

78. Erdöl Ş, Sağlam H. Endocrine Dysfunctions in Patients with Inherited Metabolic Diseases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Sep 1;8(3):330-3. doi: 10.4274/jcrpe.2288. Epub 2016 Apr 18.

79. Nesbitt, V. et al. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation—implications for diagnosis and management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 936–938 (2013)

80. Maassen, J. A. et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 53 (Suppl. 1), S103–S109 (2004).

81. Ohkubo, K. et al. Mitochondrial gene mutations in the tRNA(Leu(UUR)) region and diabetes: prevalence and clinical phenotypes in Japan. *Clin. Chem.* 47, 1641–1648 (2001).

82. Kishimoto, M. et al. Diabetes mellitus carrying a mutation in the mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene. *Diabetologia* 38, 193–200 (1995)

83. Williams, T. B. et al. Pearson syndrome: unique endocrine manifestations including neonatal diabetes and adrenal insufficiency. *Mol. Genet. Metab.* 106, 104–107 (2012).

84. Pierce, S. B. et al. Mutations in mitochondrial histidyl tRNA synthetase HARS2 cause ovarian dysgenesis and sensorineural hearing loss of Perrault syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 6543–6548 (2011).

85. Ribes, A. et al. Pearson syndrome: altered tricarboxylic acid and urea-cycle metabolites, adrenal insufficiency and corneal opacities. *J. Inherit. Metab. Dis.* 16, 537–540 (1993)

86. Csaba Sumanszki 1, Erika Kiss 2, Erika Simon 2, Erika Galgoczi 3, Aron Soos 4, Attila Patocs 5 6, Bela Kovacs 4, Endre V Nagy 3, Peter Reismann 7

87. Wang, Kundi, Shen, Ming, Li, Honglei, Li, Xiaowen and He, Chun. "Reduced bone mineral density in Chinese children with phenylketonuria" *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 30, no. 6, 2017, pp. 651-656. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0308>

88. Shirisha Avadhanula 1 2, Wendy J Introne 3, Sungyoung Auh 1, Steven J Soldin 4, Brian Stolze 3, Debra Regier 5, Carla Ciccone 3, Fady Hannah-Shmouni 2, Armando C Filie 6, Kenneth D Burman 7, Joanna Klubo-Gwiezdzinska 1

89. Ersoy, Melike and Pişkinpaşa, Hamide. "Evaluation of endocrinological involvement and metabolic status in patients with Gaucher disease Type 1 and Fabry disease under enzyme replacement therapy" *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 35, no. 4, 2022, pp. 519-527. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0664>

90. Čechová, A., Honzík, T., Edmondson, A. C., Ficicioglu, C., Serrano, M., Barone, R., ... Sarafoglou, K. (2021). Should patients with Phosphomannomutase 2-CDG (PMM2-CDG) be screened for adrenal insufficiency? *Molecular Genetics and Metabolism*, 133(4), 397–399. doi:10.1016/j.ymgme.2021.06.003

91. Gultekingil Keser A, Topaloglu R, Bilginer Y, Besbas N. Long-term endocrinologic complications of cystinosis. *Minerva Pediatr*. 2014 Apr;66(2):123-30. PMID: 24835445.

92. Rubio-Gozalbo ME, Panis B, Zimmermann LJ, Spaapen LJ, Menheere PP. The endocrine system in treated patients with classical galactosemia. *Mol Genet Metab*. 2006 Dec;89(4):316-22. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.07.005. Epub 2006 Aug 28. PMID: 16935538.

93. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, Meissner T, Lindner M, Ensenaer R, Santer R, Bodamer OA, Baumgartner MR, Brunner-Krainz M, Karall D, Haase C, Knerr I, Marquardt T, Hennermann JB, Steinfeld R, Beblo S, Koch HG, Konstantopoulou V, Scholl-Bürgi S, van Teeffelen-Heithoff A, Suormala T, Sperl W, Kraus JP, Superti-Furga A, Schwab KO, Sass JO. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Jan 10;8:6. doi: 10.1186/1750-1172-8-6. PMID: 23305374; PMCID: PMC35687

