

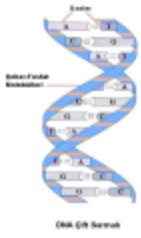


Metabolik Hastalıkların Tedavi ve İzlemi

Dr. Ali Dursun

Hacettepe Üniversitesi

İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi

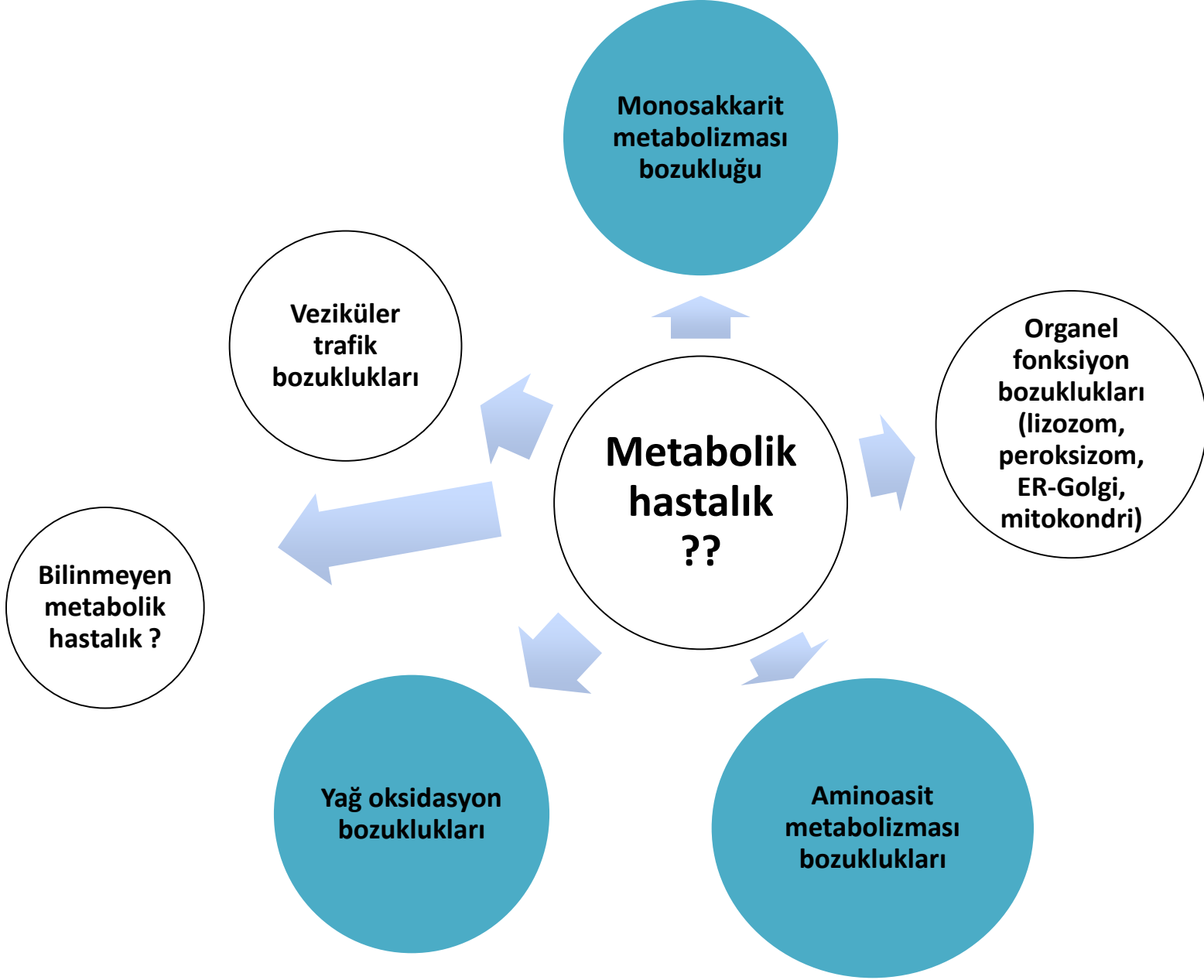


TANIM

- **Metabolizma; Metabolitlerin** (kimyasal bileşikler) birbirlerine dönüşümünü (enzim aktiviteleri), bu dönüşümün yer aldığı biyokimyasal yolları, yollardaki metabolit akımı düzenleyen mekanizmaları içerir
- **Metabolik hastalık:** Hücre içerisinde molekül ya da metabolitlerin etkileşimi ifade eden **bilgi akışındaki dengesizlik**, organizmanın öngörülen sürecinde kalıcı ya da geçici olarak bir sorun yaratırsa hastalık ortaya çıkar. Bu sistemdeki genetik temelli aksamalar “**kalıtsal metabolik hastalıklar**”a neden olur (**Inborn Errors of Metabolism**)

A group of disorders apparently caused by point defects in the metabolism of simple intermediary metabolites, like amino acids and monosaccharides.

Sir Archibald Garrod, 1902



Öykü

Metabolik
Hastalık
şüphesi

- Semptomların ortaya çıkış **zamanı**
 - Doğumdan sonra semptomsuz dönemin olması
 - Doğumdan sonra semptomsuz dönemin olmaması
- Semptomların **diyet** ile ilişkisi
 - Belirli gıdalara karşı isteksizlik (şeker yememe, proteinli gıdalardan sakınma)
 - Belirli gıda alımından sonra şikayetlerin ortaya çıkması
- Semptomların **katabolik stres** (açlık-enfeksiyon vs) ile provake olması
- **Tekrarlayan** metabolik kriz /ensefalopati atakları
- **Özel koku** (çemen, terli ayak, kedi idrarı, çöp kokusu..)
- **Benzer kardeş** ya da akraba öyküsünün olması
- Akraba evliliği
- Dismorfik bulgular

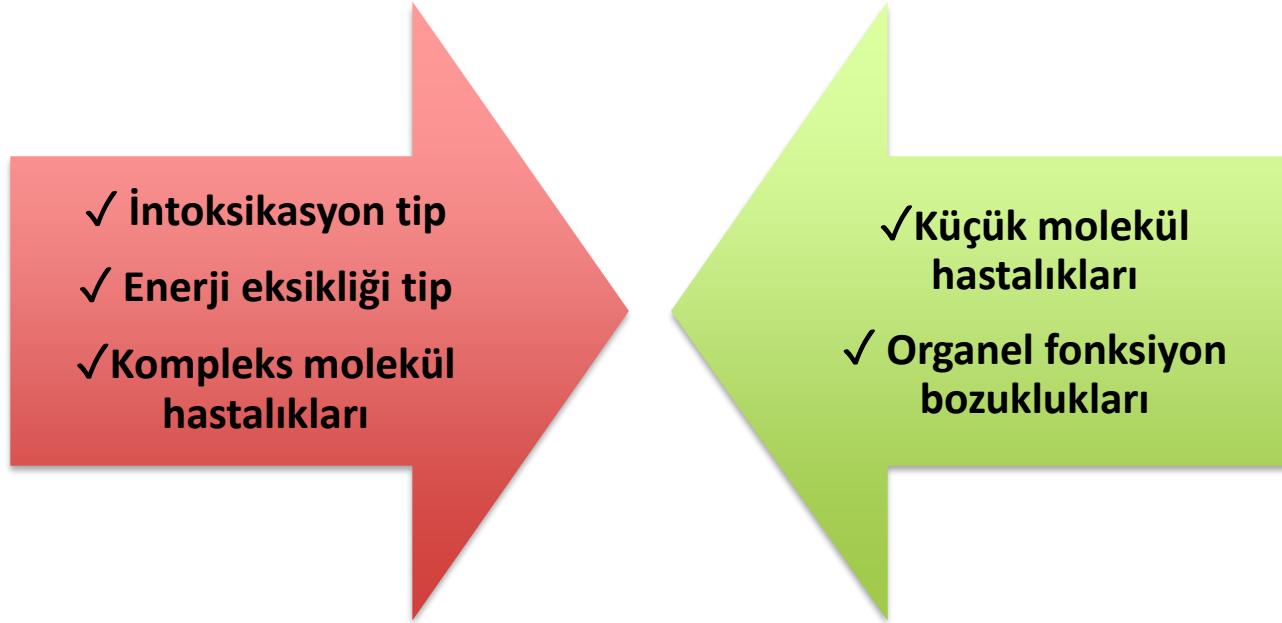
Metabolik Hastalıklar Genel Özellikler

- OR, OD, X'e bağlı ve mitokondrial kalıtılır
- Panetnik dağılım gösterir
- Kümülatif olarak insidansı; 1/ 1000
- Şimdiye kadar 700'e yakın metabolik hastalık tanımlanmıştır
- **Laboratuvar tanısı;**
kolay \longleftrightarrow zor
zahmetsiz \longleftrightarrow zahmetli
basit \longleftrightarrow kompleks
- Türk toplumu en duyarlı toplulukların başında gelir (FKÜ; 1/4500)
- Bazı kalıtsal hastalıklar Türkiyede coğrafi lokalizasyon gösterir

- En sık görüldüğü yaş grubu YD ve süt çocukluğu dönemidir fakat her yaşta görülür
- Her türlü sistemle ilgili bulgu verir (İlk tanı değil semptomu yakalamak önemli)
- Sanılanın aksine çoğunun tedavisi vardır
- Erken tanı çok önemli

- Hasta fetus İU dönemde etkilenebilir (Dismorfi ile giden metabolik hastalıklar)
- Hasta fetus anneyi etkileyebilir (HELLP sendromu)
- Hasta anne fetusu etkileyebilir (maternal PKU)

Sınıflandırma



KÜÇÜK MOLEKÜL HASTALIKLARI

ORGANEL BOZUKLUKLARI

İntoksikasyon tip
(Monosakkarit met. boz,
aa met. boz,
Nörotransmitter boz.,

Enerji eksikliği
(mit. Hast)

Kompleks molekül
(lizozom, peroksizom
ER/Golgi)

- Ani ve katastrofik
- Relaps ve remisyonlar
- FM: özgün değil
- Histopatoloji: özgün değil
- Tedavi: iyi/çabuk

- Tedrici
- Yavaş ve ilerleyici
- FM: özgün
- Histopatoloji: özgün
- Tedavi: kötü ?

İntoksikasyon tipi metabolik hastalıklar

- Toksik madde birikimi vardır

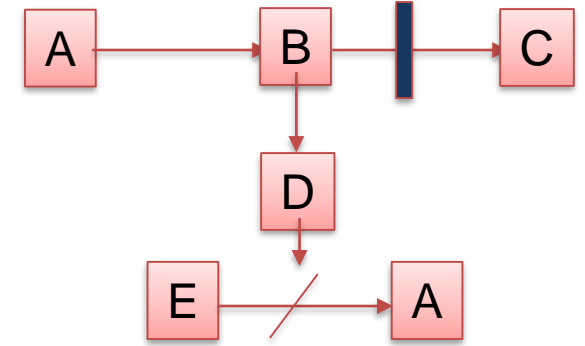
- Fetal-embriyo etki yoktur
- Doğum sonrası balayı periyodu vardır
- Çoğu YD ve süt çocuğu döneminde bulgu verir
- Bulgular özgün değildir (emme güçlüğü, kusma, konvülsiyon, sarılık, solunum güçlüğü..)
- Toksik madde değişik sistemlere etki eder; en çok etkilediği sistem SSS dir
- Bazılarında karakteristik idrar kokusu tanı koydurucudur

- Bulgular fluktuasyon gösterir (metabolik kriz atakları)
- Toksik madde oluşumuna neden olan gıdadan kaçma vardır
- Toksik madde birikimine neden olan gıda alımından sonra bulgular ortaya çıkar
- Katabolik stres metabolik krizleri provake eder
- Toksik etki subakut-kronik seyredebilir

- Tanı nispeten kolaydır; kan ve idrar incelemesine dayanır
- Çoğunun tedavisi vardır

Toksik madde kavramı

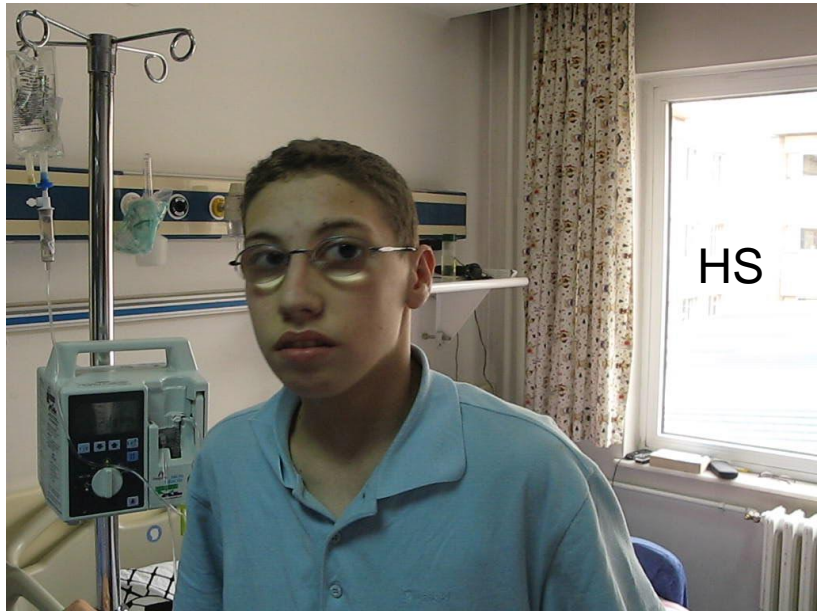
- **Aminoasit**
 - FA Miyelinizasyon defekti-MMR
 - Lösin Beyin ödemi
 - Glisin Ağır hipotoni, konvulsiyon
 -
- **Şeker**
 - Galaktitol, galaktonat Kc parankim hasarı ve proksimal tubulopati
 - F-1-P Kc parankim hasarı ve proksimal tubulopati
- **Yağ**
 - Yağ asiti Kardiak iletim bozukluğu, HT ya da dilate KMP, ani ölüm
- **Ara metabolit**
 - Suksinilaseton Kc parankim hasarı ve proksimal tubulopati
 - Homosistein Disulfit bağlarını kırar
 - Organik asit Metabolik asidoz (sesli) & serebral organik asidemiler (sessiz)
 - Amonyak Beyin ödemi, solunum alkalozu
 -

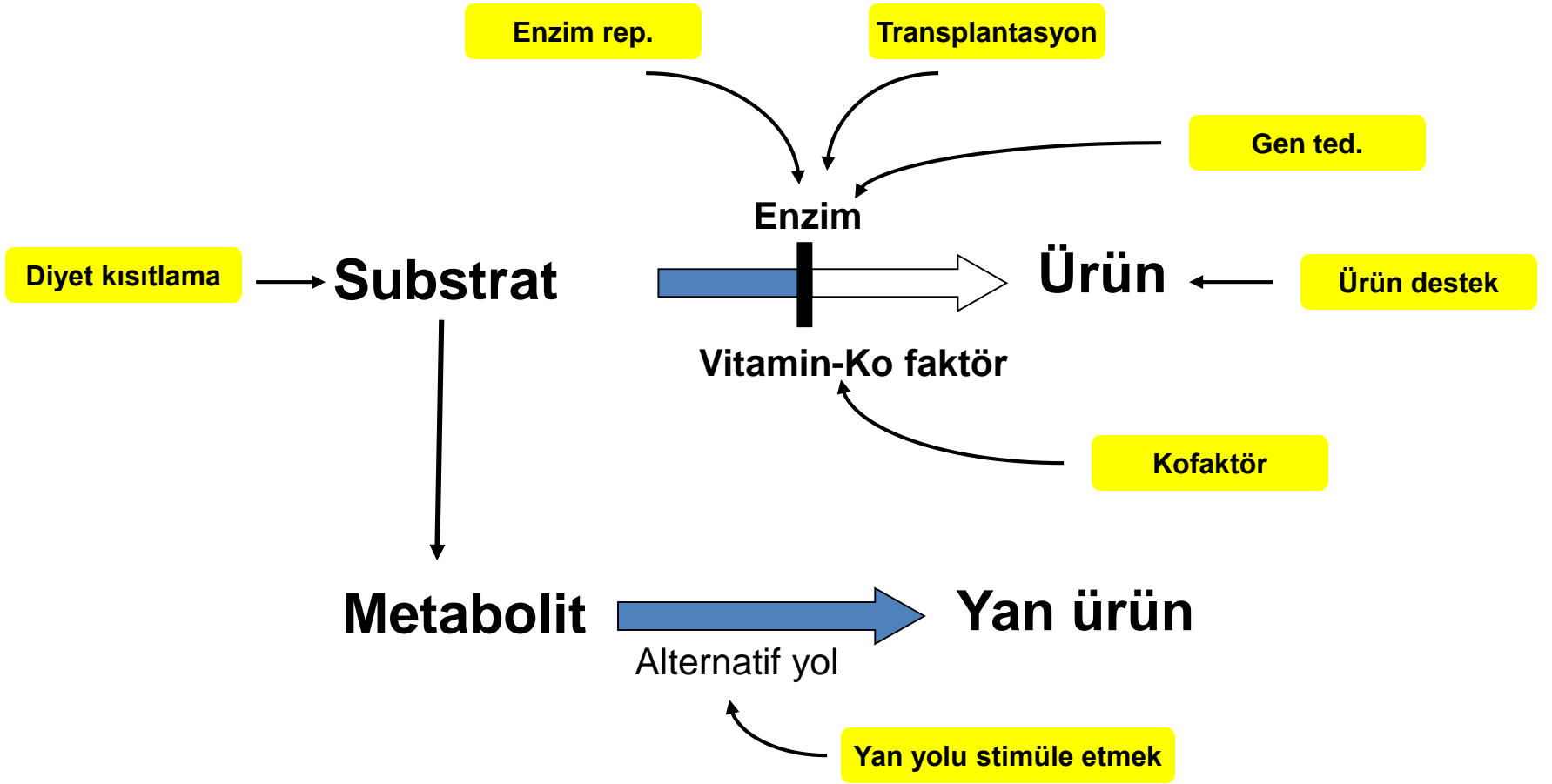


- ✓ **Monosakkarit met. boz**
- ✓ **Aminoasit met boz.**
- ✓ **Yağ asidi oks. boz.**

İntoksikasyon tipi metabolik hastalıklar







- **1. Diyet modifikasyonu**
- **2. Enerji desteği (glukoz ve lipid)**
- **3. Toksik maddenin uzaklaştırılması**
 - Toksik madde uzaklaştırıcı kimyasallar ve ilaçlar
 - Ekstrakorporal işlemler
- **4. Farmakolojik dozda kofaktör-vitamin desteği**
 - Kofaktör, vitaminler
- **5. Asid baz dengesi, sıvı, elektrolit dengesinin sağlanması**
- **6. Monitorizasyon**
- **7. Katabolik neden enfeksiyon ise tedavi edilmesi**

1. Diyet modifikasyonu

- **Metabolik dekompanzasyon derecesine göre diyet modifikasyonu yapılır**
 - Hastanın **anabolizmada** tutulması temel ilkedir (karbonhidrat ve yağ ile sağlanır)
 - Akut dönemde tek başına enerji desteği anabolizmayı sağlarken, daha uzun süreli anabolizma (24 saati aşan) **esansiyel aminoasit**, vitamin, mineral ve esansiyel yağ asitlerinin desteği olmadan sağlanamaz
 - Diyet gün içinde **eşit olarak bölünmüş** dozlarda verilmelidir
 - Protein kısıtlaması **48 saati** geçmemelidir
 - Absorpsiyon (3- 4 saat) > glikojenolizis > glukoneogenesis > protein hidroliz (4 saatden sonra başlar) > lipoliz (12-15 saat sonra)

Diyet modifikasyon

(katabolizmanın/metabolik dekompanzasyonun önlenmesi)

Glukoz polimerleri

Glukoz solüsyon (%)	Yaş	gr/100 ml	Doz ml/kg/saat	Enerji / 100 ml
15	0-12 ay	15	7.5	60
20	1-4 yaş	20	4.5	80
25	3-6 yaş	25	3.3	100
30	> 6 yaş	30	1.5-2.6	120

- Oral günlük total alımı 2/3 den aşağı düşmeye başladığında
- 15 dk'da bir yemek kaşığı (15 ml) iyi tolere edilir
- Glukoz polimer desteği tek başına 24-36 saat geçmemeli
- 48 saat den sonra protein desteği sağlanmalıdır
- (Fantomalt, Caloreen, Polycose)
- 15 saatten fazla beslenemeyen hastalar hastaneye başvurmalıdır

1. Diyet modifikasyonu

Akuz metabolik kriz (Hastane)

- Doğal protein alımı kısıtlanır ya da tamamen kesilir
- Oral alabiliyor ise aldığı enerji en az % 20 artırılır. Ortalama günlük kalori alımı 120-130 kkal/kg/gün den az olmamalıdır.
- Oral alabiliyor ise esansiyel aminoasit içeren spesifik formula miktarı aynı şekilde devam ettirilir ya da total proteine tamamlanacak şekilde miktarı artırılır. Gerekirse NG tüp ile hastanın enteral beslenmesi sağlanır.
- Enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda parenteral esansiyel aminoasit içeren solüsyonlar tedavi başlangıcından itibaren verilebilir (Ülkemizde yok)
- Doğal protein 48 saat geçmeden başlanmalıdır (Doğal protein miktarı tedrici olarak plazma aminoasit ve toksik metabolit değerlerine göre ayarlanır)
- Vitamin ve mineral desteği sağlanmalıdır

1. Diyet modifikasyonu

- ÜDB de akut metabolik kriz döneminde hasta dializ altında ise 0.25-0.5 g/kg esansiyel aminoasit solüsyonu verilebilir (NephrAmine) (!). Dializ altında değil ise 24-48 saat den sonra mutlaka protein desteği verilmelidir. 0.6 gr/kg esansiyel aminoasit içeren formula olarak başlanır ve 1-2 gün içinde aynı miktarda normal formula ya da anne sütü diyetine (total protein 1.2 gr/kg) eklenir. **ÜDB da total protein alımı 2.2 gr/kg geçmemelidir.**
- MSUD de diyet modifikasyonunda **lösin** kriter olarak alınır. Plazma lösin değerine göre doğal proteinden gelen lösin alımı % 50 azaltılır ya da tamamen kesilir, dallı zincirli aminoasit içermeyen özel formula miktarı total protein miktarına kadar artırılır, plazma aminoasitlerine göre ek olarak dışarıdan izölösin ve valin desteği verilir. Diyetteki izölösin/lösin 1:1, valin/lösin 2:1 olarak ayarlanır. Kan lösin < 200 mikromol/L, izölösin ve valin > 200 mikromol/L. **Total protein alım kısıtlaması yoktur**
- PA ve MMA da akut metabolik dekompanzasyon durumunda 24 saatliğine doğal protein yarı doz azaltılır ya da tamamen kesilir. Özel formula artırılır. Kalori alımı en az % 20 artırılır (> 120,130 kkal/kg/gün). **Total protein alım kısıtlaması yoktur.** PA ve MMA de MSUD aksine metabolik kontrol için iyi bir biyokimyasal veri yok, plazma valin, izölösin, theronin ve metionin, idrar keton, idrar MMA ve kan amonyak değerleri takip edilmeli

2. Enerji desteği verilmesi

- Laboratuvar testler için kan örnek alımından hemen sonra protein alımı kesilir ve glukoz ve lipid infüzyonu başlanır
- **Yüksek doz glukoz**
 - 10 mg/kg/dk yağ asiti oksidasyon bozukluklarında (%10 luk, 150 ml/kg) (60 kkal/kg)
 - 12-15 mg/kg/gün PA, MMA, MSUD gibi intoksikasyon tipi metabolik hastalıklarda
- **Lipid desteği**
 - 2-3 g/kg/gün lipid (YD larda 3-4 g/kg çıkabilir) (YAOD dışlandıktan sonra)
- **İnsülin desteği**
 - Kan şekeri 150-160 mg/dl üzerinde ise 0.1-0.1 İU/kg/saat insülin desteği verilir (MMA, PA, MSUD, ÜDB). Glukoz azaltılmaz gerekirse insülin dozu artırılır.
- **PDH eksikliği ya da mitokondrial hastalıklara bağlı ağır laktik asidoz vakalarında glukoz 3-5 mg/kg/dk geçmemelidir.**

3. Toksik maddenin uzaklaştırılması

METABOLİTLERİN UZAKLAŞTIRILMASI

• Organik asidemiler

- Karnitin (100-400 mg/kg/gün) (5 gr/gün geçmemeli)
- Glisin (150-300 mg/kg/gün) İVA
- Metronidazol (10-20 mg/kg/gün)

• Nitrojen uzaklaştıran ilaçlar

- Arginin 250mg/kg/gün (ASS ve ASL eksikliğinde) (Arginaz eksikliğinde kullanılmaz)
- Sitrülin 170 mg/kg/gün (OTC ve CPS eksikliğinde)
- Sodyum benzoat / 250 mg-500 mg/kg/gün)
- Sodyum fenilasetat (250-500 mg/kg/gün)
- Sodyum benzoat + sodyum fenilasetat (Ammonul) ya da Sodyum benzoat + Sodyum fenilbütirat (Ammonaps) aynı dozlarda kullanılır. Yan etkilere dikkat edilmeli (kusma, hiperglisemi, hipokalemi)
- N-acetylglutamine 100-250 mg/kg/gün (Carbaglu)

- Amonyak değeri tedaviye rağmen 4-6 saat içinde değişmiyor ya da geldiğinde 400 mikromol/L den yüksek ise ekstrakorporal işlemlere geçilir

• Tirozinemi tip 1.

2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) (1-2 mg/kg/gün)

• Laktik asidozis

Dichloroacetate 50-70 mg/kg/gün

• EKSTRAKORPORAL İŞLEMLER

- Hemodializ
- Venö-venöz hemofiltrasyon (CVVHF)
- Venö-venöz hemodiafiltrasyon (CVVHDF)
- Kan değişimi
- Periton dializi

4. Farmakolojik dozda kofaktör desteği

Hastalık	Kofaktör	Doz
Glutarik asidemi tip 1	Riboflavin	50-100 mg/gün
MMA	B12 (Hidroksikobalamin) Sitrik asit ve a-ketoglutarat Coenzim Q10, vitamin E	1 mg IM
Propiyonik asidemi	Biotin	5-40 mg/gün
Vit B6 cevap veren konvül.	Pridoksin (B6)	5-10 mg/kg/gün
Holokarboksilaz eksikliği	Biotin	5-40 mg/gün
Biotinidaz eksikliği	Biotin	5-10 mg/gün
MSUD	Tiamin	100-300 mg/gün
Homosistinüri	Pridoksin	50-500 mg/gün

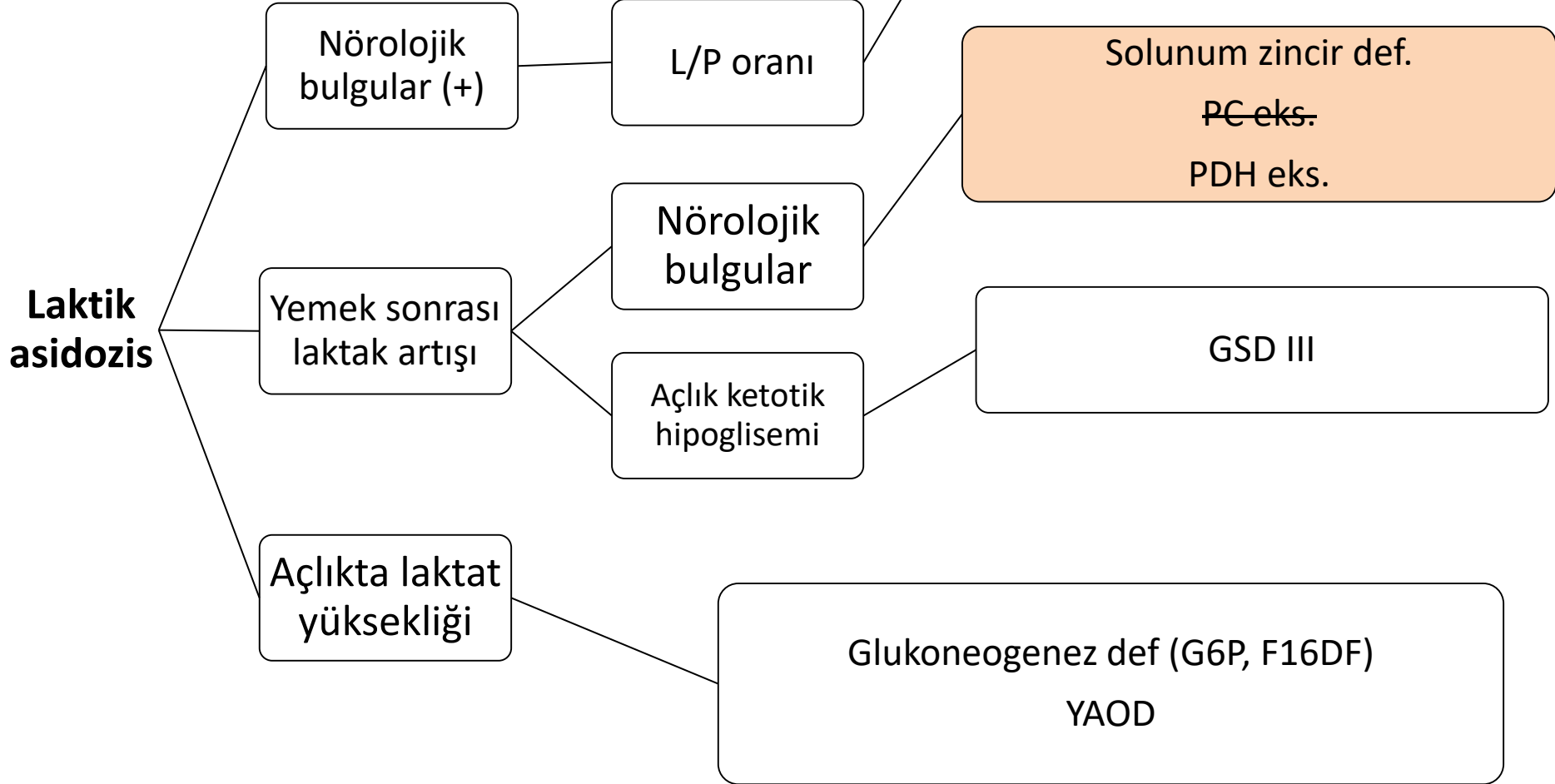
4. Farmakolojik dozda kofaktör desteği

- **Mitokondriyal kokteyl**
 - Coenzym Q10 (10-30 mg/kg/gün)
 - Vitamin B2 (Riboflavin) (100 mg/gün),
 - Vitamin B1 (Tiamin) (100 mg/gün)
 - Biotin (20 mg/gün)
 - Vitamin C (500 mg/gün)
 - Vitamin E (200-400 Ü/gün)
 - Karnitin 100-300 mg/kg/gün
- **Dirençli epilepsi**
 - Pridoksin (100 mg ilk doz 10 dk içinde cevap yok ise tekrarlanır ve doz 200mg'a tamamlanır). Parsiyel cevaptan şüpheleniyor ise 5-15 mg/kg/gün 7 gün devam edilir.
 - Cevap yok ise folinik asit 5 mg/kg/gün (oral ya da İV) 3 gün
 - Cevap yok ise Pridoksal fosfat 30 mg/kg/gün (oral) 3 gün verilir.

5. Asid baz dengesi, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması

- Orta derecede dehidratasyonu olan yenidoğanlar 24 saat, ağır derecede dehidratasyonu olan yenidoğanlar 48 süresince düzeltilmeli. Orta derecede dehidratasyonu olan YD da mayi içeriği % 5-10 glukoz, 34 mmol/L Na⁺, 20 mmol/L K⁺ içermeli. Ağır derecede dehidratasyonu olan YD da mayi içeriği 5-10 glukoz, 70-85 mmol/L Na⁺, ve 20-30 mmol/L K⁺, mayi 150 ml/kg/gün den az olmamalıdır.
- Daha büyük hastalarda mayi miktarı günlük ihtiyacın 1.5 katı olarak verilir (Beyin ödemeine dikkat edilmelidir). Mayi oral alım tolere edilene kadar devam ettirilmelidir. Mayi desteği idrar ketonu, idrar DNPH testi ve idrar MMA testi (-) olana kadar verilmelidir
- MSUD hastalarında serum 140-145meq/L olmalı
- Kan pH < 7.2 , HCO₃ düzeyi < 15 meq ise 0.25-0.5 mEq/kg/saat %8.4 lük NaHCO₃ başlanır HCO₃ desteği ile serum bicarbonat düzeyi 24 meq/L üzerinde tutulmalıdır
- Na 160 mmol/L ise Trometamol (THAM) ya da dializ kullanılabilir
- Kan potasyum 3.5 mmol/L, sodyum 135-140 mmol/L arasında olmalıdır

**Glukoz desteği 3-5 mg/kg/dk geçmemeli
HCO₃ tedavisi, dirençli ise dializ
Dializ sıvısındaki glukoz en az olmalı**



6. Monitorizasyon

- Hastanın protein durumunun değerlendirilmesi
- Genel biyokimyasal ve birincil metabolik testler
- Metabolik hastalığa özgün testler

Hastanın protein durumunun değerlendirilmesi

Protein durumunun değerlendirilmesi

- Biyokimyasal
 - Hepatik transport proteinleri
 - Total protein
 - Albumin (yarılanma ömrü 20 gün)
 - Prealbümin (yarılanma ömrü 48 saat)
 - RBP (yarılanma ömrü 24 saat)
- Plazma aminoasitleri
- Kan üre nitrojen
- Antropometrik ölçümler (boy, kilo, baş çevresi)
- Fizik muayene bulguları
 - Saçlar
 - Kas kitlesi
 -

Genel biyokimyasal ve metabolik testler

- Kan gazları, anyon gap, elektrolit
- Laktat
- Glukoz
- Amonyak
- Ürik asit
- CK
- İdrar keton
- İdrar redüktan madde
- Plazma aminoasitler
- Plazma açil karnitin profili
- İdrar organik asitler
- İdrar orotik asit

Plazma aminoasit değerlendirme

- Tam kan, plazma, BOS, idrarda inceleme yapılır
- Klinik bulgular ve hastanın fizyolojik durumu ve aldığı ilaçlar (aç, tok vs..) etkiler (not edilmeli)
- Kan örneği gece açlıktan ya da yemekten 2-3 saat sonra alınmalı
- Kan hemen santrifüj edilmeli ve dondurularak saklanmalı (-20C)

- Bekleyen kanda homosistein ve sistein düşük bulunur (proteine bağlanır)
- Hemolizli kanda **arginin** ve glutamin düşük, aspartat, **glutamat**, glisin ve ornitin yüksek bulunur
- Valproik asit alımında glisin düzeyi artar
- Prematürelerde geçici olarak tirozin ve metiyonin yüksekliği olabilir
- Aminoasit değerleri sirkadian ritim gösterir. Sabah kanda % 10-15 daha yüksek bulunur.
- Kusma ve 1-2 gün süren açlık durumlarında **dallı zincirli aminoasitlerde 2-3 kat artış** görülür
- **Terminal dönemde** olan hastalarda glutamin ve alaninde artma, hipoksi ve karaciğer yetmezliklerde BCAA, sitrölin ve arginin düzeyinde artma görülür
- Sitrölin enterosit fonksiyonunun açısından önemli. NEC, kısa barsak sendromu ve barsak transplantasyonunda çok düşük değerler tespit edilebilir (Diğer aminoasitler normaldir)
- **TPN alanlarda** geçici aminoasit yükseklikleri olabilir.

Özet

- Hastanın vital bulgularının yakından takip edilmeli
- Enfeksiyon varlığı mutlaka araştırılmalı ve tedavi edilmeli
- Tam kan, idrar keton, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmeli
- Spesifik metabolitlerin günlük olarak takip edilmesi ve doğru yorumlanması
- Gerekirse metabolizma uzmanı ile konsülte edilmesi

- Organik asidemilerde karnitin, ÜDB de nitrojen uzaklaştıran ilaçlar akut dönemlerde İV formda verilebilir (24-48 saat). Almakta olduğu oral ilaçların dozu artırılarak devam ettirilir
- Kullanmakta olduğu kofaktör ve vitaminlere devam edilmeli (gerekirse doz artırılarak)
- Kusma var ise anti emetik ilaçlar kullanılabilir. Gerekirse NG ile beslenir
- Dirençli vakalarda (ÜDB, laktik asidoz, metabolik asidoz, MMA, PA) dializ uygulanır (CVVHDF)
- Laktik asidoz vakalarında dializ sıvısının glukoz içeriği en az olmalı
- ÜDB beyin ödemi tedavisinde steroidler kullanılmaz, albümin ?

Özet

- Protein tamamen ya da yarı dozda kesilir
- Protein kısıtlaması 48 saati geçmemeli. Doğal protein $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ dozda başlayarak değerlere göre artırılır
- Oral alabilen ve doğal proteini kesilen hastada esansiyel aminoasit içeren özel formula toleransa göre artırılarak devam ettirilir. Oral alamayan dializ altındaki hastalarda esansiyel aminoasitler PE olarak 0.25-0.5 gr/kg/gün verilebilir
- Enerji desteği yüksek doz glukoz (15mg/kg/gün) ve lipid (2-3 gr/kg/gün) ile sağlanır. Laktik asidoz vakalarında glukoz infüzyonu 5 mg/kg/dk geçmemelidir
- Mayi miktarı günlük ihtiyacın 1.5 katı başlanır. Metabolit değerleri normale dönene kadar devam ettirilir.
- Hastaların beslenme ve protein durumu değerlendirilir



TEŐEKKÜR EDERİM