

Doğumsal Metabolik Hastalıklı Olgularda Üç Yıllık Deneyimimiz

Inborn Errors of Metabolism: A Three-Year Experience

Ferit Kulalı ©
Melis Köse ©
Tuğçe Candan Çelik ©
Ezgi Yangın Ergon ©
Oğuz Han Kalkanlı ©
Rüya Çolak ©
Meral Yıldız ©
Senem Alkan Özdemir ©
Tülin Gökmen Yıldırım ©
Şebnem Çalkavur ©

Öz

Amaç: Metabolik yolaktaki bir enzim veya kofaktörün eksikliği ya da yokluğu sonucu özel bir metabolitin oluşmaması ya da birikimi Doğumsal Metabolik Hastalıklar (DMH)'a neden olmaktadır. Doğumda genellikle sağlıklı olan bu bebekler, doğumdan sonra saatler ya da günler içinde aktivitede azalma, besleneme, solunum güçlüğü, bilinç değişikliği veya nöbet gibi semptomlarla başvururlar. Bu semptomlar DMH'a özgü olmadığından erken tanı ve tedavi ile komplikasyonların ve ölümlerin önlenmesinde klinik şüphe varlığı önemlidir. Bu çalışmada, yenidoğan döneminde tanı alan DMH'a sahip hastaların klinik ve biyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu retrospektif çalışma, 01.02.2015-01.02.2018 tarihleri arasında SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya DMH'ı saptanan 33 hasta alındı. Ortanca doğum ağırlığı 3000 (çeyrekler arası, 2865-3300) g, ortanca gebelik haftası ise 39 (çeyrekler arası 38-40) hafta idi. En sık başvuru yakınması %45,5 ile beslenme güçlüğü ve taşipne idi. Başvuru sırasında olguların %36,4'ünde transaminaz yüksekliği, %36,4'ünde hiperamonemi, %33,3'ünde metabolik asidoz, %27,3'ünde ise hipoglisemi saptandı. En sık konulan tanılar galaktozemi (%21,2), Zellweger sendromu (%9,1) ve nonketotik hiperglisinemi (%9,1) idi. Hastaların %64,7'si klinik ve laboratuvar bulguları düzelterek taburcu edildi.

Sonuç: Ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yüksek oranda olduğu bölgelerde, yenidoğan döneminde besleneme, taşipne ve sarılık gibi nonspesifik semptomlarla başvuran, laboratuvar incelemelerinde metabolik asidoz ya da transaminaz yüksekliği saptanan olgularda DMH açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Zellweger sendromu, nonketotik hiperglisinemi, yenidoğan, hiperamonyemi

ABSTRACT

Objective: The deficiency or absence of an enzyme or cofactor in the metabolic pathway leads to the formation or accumulation of a specific metabolite resulting in inborn errors of metabolism (IEM). These babies generally healthy at birth, will present symptoms such as reduced activity, inability to be fed, difficulty in breathing, changes in consciousness, or seizures within hours or days after birth. Since these symptoms are not specific to IEM, a high degree of clinical suspicion is essential in the early diagnosis, and treatment so as to prevent complications and death. The aim of this study was to evaluate the clinical and biochemical characteristics of neonates diagnosed with IEM.

Method: This retrospective study was performed in Neonatal Intensive Care Unit of SBU Izmir Behçet Uz Pediatrics Education and Research Hospital between 01.02.2015 and 01.02.2018. Demographic and clinical features and laboratory findings of the neonates were recorded.

Results: Thirty-three patients with IEM were enrolled into the study. The median birth weight was 3000 (interquartile range: 2865-3300) gr, the median gestational week was 39 (interquartile range: 38 to 40) weeks. The most common presenting complaints were nutritional disorders and tachypnea with a rate of 45.5%. Sat admission transaminase elevation (36.4%), hyperammonemia (36.4%), metabolic acidosis (33.3%) and hypoglycemia (27.3%) were detected. The most common diagnoses made were galactosemia (21.2%), Zellweger syndrome (9.1%) and non-ketotic hyperglycinemia (9.1%). Overall, 64.7% of the patients were discharged after improvement in their clinical, and laboratory findings.

Conclusion: Nonspecific symptoms such as nutritional disorders, tachypnea, and jaundice, or nonspecific laboratory abnormalities such as metabolic acidosis or elevation of transaminase values should alert the physician for IEMs, particularly in countries where the prevalence of consanguineous marriages is high, such as Turkey.

Keywords: Zellweger syndrome, nonketotic hyperglycinemia, newborn, hyperammonemia

Alındığı tarih: 19.03.2019
Kabul tarihi: 26.03.2019
Yayın tarihi: 26.07.2019

Ferit Kulalı
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği,
İzmir - Türkiye
✉ fkulali@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-0310-1184

M. Köse 0000-0003-2255-3725
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Metabolizma,
İzmir, Türkiye

T.C. Çelik 0000-0002-3008-1847
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Pediatri,
İzmir, Türkiye

E. Yangın Ergon 0000-0003-0836-7379
O.H. Kalkanlı 0000-0003-1965-1420
R. Çolak 0000-0002-8732-7932
M. Yıldız 0000-0001-8906-9327
S. Alkan Özdemir 0000-0003-0474-7120
T. Gökmen Yıldırım 0000-0001-5951-2631
Ş. Çalkavur 0000-0002-3820-26901
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım
Kliniği,
İzmir, Türkiye

Bu çalışma, 14-17 Nisan 2018 tarihleri arasında Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde düzenlenen 26. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

“Doğumsal metabolik hastalık” söylemi ilk kez 100 yıl kadar önce Archibald Garrod tarafından alkaptonüri için kullanılmıştır ⁽¹⁾. Metabolik yolaktaki bir enzim veya kofaktörün eksikliği ya da yokluğu sonucu özel bir metabolitin oluşmaması ya da birikimi Doğumsal Metabolik Hastalık (DMH)’lara neden olmaktadır ⁽²⁾. Günümüze kadar 1.000’den fazla, farklı DMH tanımlanmıştır ⁽³⁾. Bireysel olarak nadir görülmelerine rağmen, bir hastalık grubu olarak düşünüldüğünde göreceli olarak daha sık görülürler ve toplam insidansı 1:800-1:2500 doğumdur ⁽⁴⁾. DMH’a sahip hastaların yaklaşık %25’i yenidoğan döneminde bulgu verir ⁽⁵⁾. Bu bulgular genellikle doğumdan saatler ya da günler sonra başlar ve aktivitede azalma, emmeme, solunum sıkıntısı, uykuya meyil veya nöbet gibi non-spesifik semptomları içerir ⁽⁵⁾. Metabolik hastalıkların çoğu, metabolik yolağın bir basamağını kesintiye uğratan tek bir enzim eksikliğinden kaynaklanır. DMH’lar, altta yatan patofizyolojik mekanizmalara göre üç gruba ayrılabilir ⁽⁶⁾. Grup 1, aminoasidopatiler, organik asidüriler, üre siklus defektleri, şeker intoleransları, metal bozuklukları ve porfiriler gibi intoksikasyon tipi metabolik hastalıkları kapsar. Semptomlar akut veya kronik başlangıçlı olabilir, yenidoğan döneminde ya da sonrasında bebeklikten erişkin döneme kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Bu hastalıkların çoğu tedavi edilebilir ve özel diyetler, ekstrakorporeal işlemler, arındırıcı ilaç veya vitaminlerle toksinin acil olarak uzaklaştırılmasını gerektirir. Grup 2, sitoplazmik ve mitokondriyal enerji üretim süreçlerini etkileyen metabolik hastalıkları içerir. Sitoplazmik defektler, glukoliz, glukoneozis, glukoneojenez, hiperinsülinizm ile kreatin ve pentoz fosfat yollarını kapsar. Mitokondriyal defektler ise solunum zinciri bozukluklarını, Krebs siklusu ve piruvat oksidasyon defektlerini içerir. Bu grupta ki hastalıkların çoğu tedavi edilemez. Grup 3 ise hücresel organelleri ve bu organellerdeki lizozomal, peroksizomal, glikozilasyon ve kolesterol sentez kusurlarını içerir. Bu grupta yer alan bazı lizozomal bozukluklar enzim replasmanı ya da substrat azaltma yoluyla etkin bir şekilde tedavi edilebilir. Bu hastalıkların hızlı tanı ve uygun tedavisi, mortalite ve morbi-

dite açısından hastanın prognozu ile doğrudan ilişkilidir ⁽⁴⁾.

Bu çalışmanın amacı, yenidoğan döneminde tanı alan DMH’a sahip hastaların klinik ve biyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 01.02.2015-01.02.2018 tarihleri arasında KMH tanısı alan 33 hasta retrospektif olarak incelendi. Standart bir form oluşturularak; hastaların yaşı, cinsiyeti gibi demografik özellikleri ile yakınması, yakınmanın başlama zamanı, fizik muayene bulguları gibi klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları, tanı zamanları ve prognozları kaydedildi. Hastalar tanısız özelliklerine uygun olarak, Mendelian Kalıtım (OMIM) sınıflamasına göre yalnızca bir tanı grubuna alındı.

Çalışma, yerel Etik Kurul tarafından onaylandı.

İstatistiksel yöntem: Verilerin analizi SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için medyan (çeyrekler arası dağılımı genişliği) şeklinde, kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

BULGULAR

Çalışma süresince DMH tanısı alan 33 olgunun 21’i (%63,6) erkek, 12’si (%36,4) kız, 3’ü (%9,1) preterm 30’u ise (%90,9) term bebektir. Ortanca gebelik haftası 39 (çeyrekler arası aralık, 38-40) hafta, ortanca doğum ağırlığı ise 3000 (çeyrekler arası aralık, 2.865-3.300) g idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de görülmektedir. Ortanca başvuru zamanı 4 (çeyrekler arası aralık, 1,5-9,5) gün, ortanca tanı zamanı ise 15 (çeyrekler arası aralık 4-47) gün idi. En sık başvuru yakınması, sırası ile, beslenme güçlüğü (%45,5), taşipne (%45,5), sarılık (%27,3), nöbet (%24,2) ve inatçı kusma (%3,0) idi. Olguların 19 (%57,6)’unda akrabalık öyküsü, 8 (%24,2)’inde ise kardeş ölüm öyküsü vardı. On beş hastada (%45,5) çeşitli hematolojik anormallikler saptandı; bu hasta-

ların 11'inde trombositopeni, 9'unda anemi, 7'sinde bisitopeni, 2'sinde nötropeni saptanırken, hiçbir hastada pansitopeni saptanmadı. Başvuru sırasında yapılan laboratuvar incelemelerinde, hastaların %36,4'ünde transaminaz yüksekliği, %36,4'ünde hiperamonemi, %33,3'ünde metabolik asidoz,

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Hastaların demografik özellikleri	n (%)
Hasta sayısı	33
Doğum haftası (hafta) (min-max)	39 ^{0/7} (33 ^{0/7} -41 ^{5/7})
Preterm	3 (%9,1)
Term	30 (%90,9)
Doğum ağırlığı (g) (min-max)	3000 (1660-4090)
Gebelik haftasına uygun doğum ağırlığı	31 (%94)
Erkek cinsiyet	21 (%63,6)
Sezaryen doğum	21 (%63,6)
APGAR ⁵ (min-max)	8.5 (8-10)
SNAPPE-II (min-max)	14 (0-19)
Akrabalık	19 (%57,6)
I. derece	11 (%33,3)
II. derece	3 (%9,1)
III. derece ve üzerinde	5 (%15,2)
Kardeş ölüm öyküsü	8 (%24,2)

SNAPPE-II: Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension

Tablo 2. Kalıtsal metabolik hastalığa sahip hastalarımızın tanılara göre dağılımı.

Tanı	n (%)
Galaktozemi	7 (21,2)
Aminoasit metabolizma bozukluğu	6 (18,2)
Non-ketotik hiperglisinemi	3
Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD)	2
Fenilketonüri (FKÜ)	1
Organik asidemiler	5 (15,2)
Propiyonik asidemi	3
İzovalerik asidemi	2
Üre siklus defekti	5 (15,2)
Karbamoil fosfat sentetaz – I eksikliği	2
Sitruinemi tip 1	2
Arginosuksinik asidüri	1
Peroksizomal biyogenez defekti	3 (9,1)
Zellweger sendromu	3
Lizozomal depo hastalıkları	2 (6,1)
Gaucher hastalığı	1
GM1 gangliosidoz	1
Pirüvat metabolizma bozukluğu	2 (6,1)
Pirüvat karboksilaz eksikliği	2
Glukoz transporter defekti (GLUT-1 eksikliği)	1 (3,0)
Ketoliz defekti (Süksinil-CoA:3-ketoasit CoA transferaz (SCOT) eksikliği)	1 (3,0)
Mitokondriyal respiratuvar zincir defekti (Kompleks 1 eksikliği)	1 (3,0)

%27,3'ünde ise hipoglisemi saptandı. En sık konulan tanılar galaktozemi (%21,2), Zellweger sendromu (%9,1) ve non-ketotik hiperglisinemi (%9,1) idi. Tablo 2'de kalıtsal metabolik hastalığa sahip hastalarımızın tanısal dağılımı görülmektedir. Hastaların %64,7'si klinik ve laboratuvar bulguları düzelerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

DMH'lar, bireysel olarak nadir görülmelerine rağmen bir hastalık grubu olarak düşünüldüğünde göreceli olarak daha sık görülürler⁽³⁾. Toplumdaki görüme sıklığı, etnisiteye, o toplumdaki akraba evliliği oranlarına, kullanılan tanısal testlere, neonatal tarama programlarına, gelişen teknolojiye, artan raporlanma hızı ve farkındalık düzeyine bağlı olarak değişir⁽⁷⁾. Çalışma süresince kliniğimize toplam 4886 hasta yatmış olup, bunlardan 33'üne DMH tanısı konmuştur. Olguların %24,2'sinde kardeş ölüm öyküsü, %57,6'ında ise ebeveynler arasında farklı derecelerde akrabalık vardı ve bunların da çoğunu birinci derece akrabalıklar oluşturmaktaydı. DMH'ların büyük çoğunluğu, otozomal resesif olarak aktarıldığı için yüksek akraba evliliği oranlarına sahip toplumlarda daha sık görülmektedir⁽⁸⁾. Bu yüzden, anne baba arasında akrabalık öyküsü ya da daha önce etkilenen kardeş öyküsü varsa DMH şüphesi artırılmalıdır⁽⁵⁾. Ebeveynleri arasında birinci derece akrabalık bulunan ve bir kardeşi başka bir merkezde üre siklus defekti tanısı ile exitus olan bir hastamız 4 günlük iken DMH tanısı aldı. Tanının bu kadar hızlı konulması, DMH'da hastalık ve aile öyküsünün önemini göstermektedir. DMH ve akraba evliliği ilişkisini inceleyen en güncel çalışmalardan birisi, Afzal ve ark.'na aittir. On beş yıl süren bu çalışmaya, Danimarka, Faroe Adaları ve Grönland'dan toplam 838.675 yenidoğan katılmış olup, yenidoğan taramaları ile 196 olguya DMH tanısı konmuştur. Bu olgulardan 155'i Danimarka'da ikamet etmekte olup, DMH sahip etnik olarak Danimarka'lı 93 olgunun 2 (%2,15)'sinde, DMH sahip ortadoğu kökenli (Arap, Türk, Afgan, Paki) 33 olgunun ise 20 (%60,6)'sinde akraba evliliği saptanmıştır⁽⁹⁾. Ülkemizde akraba evliliği ve DMH ilişkisini doğrudan inceleyen bir çalışma bulunmamakla

birlikte, Ortadoğu ülkelerinden yapılan çalışmalarda %95'e varan sıklık bildirilmektedir ⁽¹⁰⁾.

DMH'a sahip çocuklar, doğumda neredeyse daima normal görünürler çünkü hastalıktan sorumlu olan ara metabolitler sıklıkla plasentadan geçebilen küçük moleküllerdir ve annenin metabolizması aracılığı ile uzaklaştırılabilir ⁽⁴⁾. Bu nedenle hastalarımızın neredeyse tamamı normal doğum ağırlığına ve normal doğum süresine sahipti (sırasıyla, %94,0 ve %90,9).

Hastalık, fetus ve yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ⁽³⁾. Yenidoğan döneminde bulgu vermesi sıklıkla yenidoğan dönemi önemli bir katabolizma dönemidir ⁽⁴⁾. Çalışmamızda, semptomların ortanca başlangıç zamanı 2 (1-23) gün, ortanca başvuru zamanı ise 4 (1-27) gün olarak saptandı. Semptomların başlangıç zamanı ile başvuru zamanının bu kadar kısa olması ailelerin farkındalık düzeyinin yüksek olmasından kaynaklanabilir. DMH'ları sıradan çocukluk çağı hastalıklarından ayırmak güç olabilir ⁽¹¹⁾. Ne yazık ki, yenidoğanın sınırlı repertuarından dolayı semptomlar özgün değildir ve genellikle yetersiz beslenme, solunum güçlüğü, letarji, hipotoni, kusma, hipotermi, nöbet gibi yenidoğan sepsisi ile karışabilecek sık görülen semptomlarla başvururlar ⁽⁴⁾. Literatürle uyumlu olarak, en sık görülen semptomlar beslenme güçlüğü, takipne, sarılık ve nöbetti. Kusma, solunum sıkıntısı ve hatta ensefalopati olsa bile bu tür semptomlar daha sık olarak enfeksiyon ve sepsis lehine yorumlanır ⁽¹¹⁾. Enfeksiyon ile ilişkili risk faktörü yoksa ayırıcı tanıda DMH'lar kesinlikle düşünülmelidir ⁽¹¹⁾. Tanı için önemli bir ipucu da standart tedavi ile iyileşmenin olmamasıdır ⁽¹¹⁾.

DMH'lar, vücuttaki birçok sistemi etkileyebilir. Bu sistemlerden birisi de hematolojik sistemdir. Organik asidemilerde biriken toksik ara ürünlerin kemik iliğini baskıladığı bu nedenle nötropeni ya da pansitopeniye neden olduğu bilinmektedir ⁽⁵⁾. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hematolojik anormalliklere en sık neden olan DMH grubu organik asidürilerdi. Üre siklus defektlerinin hematolojik anormalliklere neden olması, beklenen bir bulgu olmamasına rağmen, çalışmamızda, üre siklus defektlerinin anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi çeşitli anormalliklerle ilişkisi saptandı. Bunun birkaç nedeni olabilir. Birincisi,

organik asidemilerde olduğu gibi uzun süre ve yüksek dozda toksik ara metabolitlerine maruz kalan kemik iliğinin baskılanması, diğeri ise eşlik eden enfeksiyonlar ve sepsis gibi durumlar nedeni ile kemik iliğinin baskılanması olabilir.

Şiddetli ve persistan ya da başka nedenlerle açıklanamayan hipoglisemide, altta yatan metabolik ya da endokrin nedenler araştırılmalıdır ⁽⁴⁾. Tekrarlayıcı, beklenmeyen post-prandiyal hipoglisemi, hiperinsülinizmde, büyüme hormonu eksikliği ve organik asidemi veya glikoneogenez defektleri ile ilişkili bozukluklar da görülür ⁽⁴⁾. Hipoglisemiye sahip hastalarda en sık saptanan DMH galaktozemi idi. Bunun nedeni ülkemizdeki galaktozemi insidansının yüksek olması olabilir. Hipoglisemiye sahip diğer hastalarımızın tanısı ise organik asidemi, aminoasit metabolizma bozukluğu, lizozomal depo hastalığı ve pirüvat metabolizma bozukluğu idi.

Yenidoğanlarda ciddi karaciğer disfonksiyonu, tirozinemi tip 1, galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı, mitokondriyal hepatopati, yağ asidi oksidasyon defektleri, şeker alkol defektleri ve konjenital glikolizasyon defektleri gibi birçok metabolik hastalıkta görülebilir ⁽⁴⁾. Anormal karaciğer fonksiyon testlerine sahip hastalarımızın tanıları, sırasıyla, galaktozemi, fenilketonüri, Gaucher tip II, propiyonik asidemi, Zellweger sendromu, pirüvat karboksilaz eksikliği, üre siklus defektiydi. Bu nedenle, yenidoğan döneminde DMH düşünülen bir olguda karaciğer yetmezliği varsa galaktozemi tanısı kesinlikle dışlanmalıdır.

Metabolik asidoz yenidoğanlarda oldukça yaygındır ve enfeksiyonlar, ciddi katabolik durumlar, doku hipoksisi ve dehidratasyon gibi çeşitli durumlarda görülebilir ⁽⁴⁾. Organik asidemiler, Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, pirüvat metabolizma bozuklukları, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, Fruktoz-1,6-bifosfataz eksikliği, glikojen depo hastalığı tip I, mitokondriyal respiratuvar zincir defektleri, ketoliz bozuklukları ve 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) liyaz eksikliği metabolik asidoza neden olmaktadır ⁽⁵⁾. Metabolik asidoz saptanan hastalarımızda sırasıyla, organik asidemi, pirüvat metabolizma bozuklukları, Akçaağaç şurubu idrar hastalığı, galaktozemi, Gaucher hastalığı tip II, Glukoz transporter defekti ve ketoliz defekti saptandı.

Amonyak düzeylerinin ölçümü, metabolik hastalık tanısında oldukça önemli bir yere sahiptir ⁽⁴⁾. Hiperammonemi, nörolojik fonksiyon ve yapıların ciddi şekilde bozulmasıyla sonuçlanabilen acil bir klinik durumdur. Nörolojik hasarın derecesi, hiperamonyemi süresine bağlıdır ve bu yüzden hızlı tanı ve müdahale önemlidir. Hiperamonyemiye neden olan DMH; üre siklus defektleri, organik asidemiler, pirüvat metabolizma bozuklukları ve yağ asidi oksidasyon defektleridir ⁽⁵⁾. Çalışmamızda ise, üre siklus defektleri, organik asidemiler ve pirüvat metabolizma bozuklukları en sık hiperamonyemiye neden olan DMH idi. Dallı zincirli aminoasit metabolizma bozukluğuna bağlı organik asidürilerde hiperamonyemiye neden olan durum propiyonil glisin metabolitinin N-Asetil Glutamat Sentetaz enzimini inhibe ederek üre siklusunu inhibe etmesidir.

Neonatal tarama programları ve kapsamaları ülkelere göre farklılık göstermektedir ⁽³⁾. Ülkemizde ise 2006 yılında fenilketonüri (FKÜ) ve konjenital hipotroidi taraması ile başlayan neonatal tarama programlarına 2008 yılında biyotinidaz eksikliği paneli, 2015 yılında ise Kistik fibrozis taraması eklenmiştir ⁽¹²⁾. Hastalarımızdan yalnızca birisine neonatal tarama programı kapsamında tanı konuldu. Yenidoğan tarama programı çerçevesinde tanı alan 1 FKÜ hastamız dışında program kapsamında tanı olan DMH hastamız bulunmamaktadır. Bunun önemli bir nedeni FKÜ hastalığının yenidoğan döneminde herhangi bir bulgu vermemesidir. Ülkemizde yenidoğan tarama programı taradığı hastalıklar çerçevesinde başarılı sonuçlar vermekle birlikte, özellikle intoksikasyon tipi DMH'larda semptomların ortaya çıkış zamanı ve başvuru süreci değerlendirildiğinde yenidoğan tarama programının genişletilmesi gerektiği düşünülmektedir. DMH'lı çocuklarda optimal sonuçlar, semptom ve bulguların erken tanınmasına, hızlı değerlendirilmesine ve referans bir merkeze sevkine bağlıdır ⁽¹³⁾. Tanıdaki gecikme, akut metabolik dekompanzasyona, ilerleyici nörolojik hasara ve ölüme neden olmaktadır ⁽¹³⁾. Toplam mortalite, Dionisi ve ark. ⁽⁷⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, %25,2, Tu ve ark. ⁽¹⁴⁾ tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, %50 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise toplam mortalite %33,3'tür. Çalışmalar arasındaki bu farklılık, çalış-

mamızın tek merkezli ve daha sınırlı zaman diliminde yapılmış olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca tanı zamanı, konulan tanı ve DMH neden olan enzimin aktivite düzeyi de prognozu etkilemektedir.

Sonuç olarak, DMH'lar klinik, biyokimyasal ve genetik heterojeniteye sahip bir grup hastalıktır. Ülkemiz gibi akraba evliliklerinin yüksek oranda olduğu bölgelerde, yenidoğan döneminde beslenememe, taşipne ve sarılık gibi nonspesifik semptomlarla başvuran, laboratuvar incelemelerinde metabolik asidoz ya da transaminaz yüksekliği saptanan olgularda DMH açısından dikkatli olunmalıdır. Ülkemizdeki neonatal tarama programlarının kapsamını ve yeterliliğini belirlemek için epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (2019/01-07 - 10.01.2019).

Çıkar Çatışması: Yok.

Finansal Destek: Yok.

Hasta Onamı: Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee approval was received for Clinical Trials (2019 / 01-07 - 10.01.2019).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Informed consent was received from all patients.

KAYNAKLAR

1. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *The Lancet*. 1902;160:1616-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)41972-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)41972-6)
2. Sutton VR. Inborn errors of metabolism: classification. UpToDate, 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-metabolism-classification>
3. Mak CM, Lee HH, Chan AY, Lam C. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50:142-62. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.847896>
4. Brunetti-Pierri N, Parenti G, Andria G. Inborn errors of metabolism. In Buonocore G, Bracci R, Weindling M (eds). *Neonatology: A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Italia: Springer. 2012:949-66. https://doi.org/10.1007/978-88-470-1405-3_120
5. El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol*. 2015;42:413-39.

- <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.02.010>
6. Saudubray JM, Sedel F, Walter J. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:261-74.
<https://doi.org/10.1007/s10545-006-0358-0>
 7. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, Caruso U, Sabetta G, Uziel G, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140:321-9.
<https://doi.org/10.1067/mpd.2002.122394>
 8. Moammar H, Cheriyan G, Mathew R, Al-Sannaa N. Incidence and patterns of inborn errors of metabolism in the Eastern Province of Saudi Arabia, 1983-2008. *Ann Saudi Med.* 2010;30:271.
<https://doi.org/10.4103/0256-4947.65254>
 9. Afzal RM, Lund AM, Skovby F. The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:6-10.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.11.004>
 10. Al-Thihli K, Al-Murshedi F, Al-Hashmi N, Al-Mamari W, Islam MM, Al-Yahyaee SA. Consanguinity, endogamy and inborn errors of metabolism in Oman: a cross-sectional study. *Hum Hered.* 2014;77:183-8.
<https://doi.org/10.1159/000362686>
 11. Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 1: overview. *Pediatr Rev.* 2009;30:131-8.
<https://doi.org/10.1542/pir.30-4-131>
 12. İçke S, Genç RE. National newborn screening tests carried out with heel lance and their importance. *J Pediatr Res.* 2017;4:186-90.
<https://doi.org/10.4274/jpr.22932>
 13. Sutton VR. Inborn errors of metabolism: Epidemiology, pathogenesis, and clinical features. UpToDate, 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-metabolism-epidemiology-pathogenesis-and-clinical-features>
 14. Tu W, He J, Dai F, Wang X, Li Y. Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit-a prospective cohort study. *Indian J Pediatr.* 2012;79:494-500.
<https://doi.org/10.1007/s12098-011-0464-3>