

KARACİĞERİ TUTAN KARBONHİDRAT METABOLİZMASI HASTALIKLARI



Prof. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL

**10. ULUSAL GASTROENTEROLOJİ,
HEPATOLOJİ VE BESLENME KONGRESİ**



29 NİSAN - 3 MAYIS 2014, MALATYA

Karbonhidrat (KH) metabolizması hastalıkları

- Diyabet (Tip 1 ve 2)
- Galaktoz metabolizması hastalıkları (Galaktozemi)
- Fruktoz metabolizması hastalıkları
- Glikojen depo hastalıkları
- Pentoz metabolizması hastalıkları
- İnce bağırsak disakkaridaz hastalıkları
- Karbonhidrat-eksik glikoprotein sendromları (CDG)





Katarakt

Galactitol ← Galactose → Galactonic acid

Galactokinase deficiency

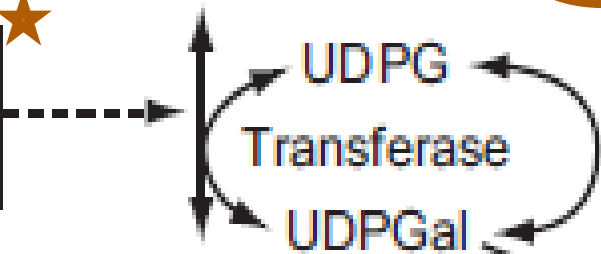


Galactose-1-phosphate



KC hasari

Transferase deficiency



Epimerase deficiency



Glucose-1-phosphate

Phosphoglucomutase

- Galactoproteins
- Galactolipids
- Mucopolysaccharides

Glucose-6-phosphate

Galaktoz metabolizması (Leloir pathway)



Galaktozemi (galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği)

- Otozomal resesif geçişli (9. kromozom)
- Yenidoğan taramalarında sıklığı 1:47000
- Enzim eksikliği polimorfiktir
- Heterozigot "Duarte" varyantlarında (D/G) enzim aktivitesi %25 civarında mevcuttur
- Homozigot (D/D) varyantlarında enzim aktivitesi taşıyıcılar gibi %50'dir. (Sıklığı %12-13)
- Klasik galaktozemi de (G/G) GALT aktivitesi %5'in altındadır ve gal-1-P 20mg/dL'den yüksektir.



Klinik bulgular

- **Klasik formda sütle beslenen hasta**
 - ✓ Beslenmeyi reddedip kusabilir
 - ✓ Letarji
 - ✓ Hipotoni
 - ✓ Sarılık
 - ✓ Hepatomegali
 - ✓ Gram (-) mikroorganizmalarla enfeksiyona yatkınlık



Tedavi edilmeyen hastada

- Büyüme geriliği
- Mental retardasyon
- Katarakt oluşumu
- Enfeksiyon ve hepatik yetmezlikle ölüm

Klinik bulgular hafif olduğunda

- Geç dönemde kadınlarda hipergonadotrofik hipogonadizm
- Konuşma bozukluğu
- Nörolojik sekeller
- Okul başarısızlığı



- İdrarda **generalize aminoasidüri** ve **proteinüri** yanında çok miktarda **galaktoz ve galactitol atılımı** saptanır.
- Tanı eritrositlerde GALT aktivitesinin çalışılması ile konur (**eritrosit transfüzyonuna dikkat**)
- GALT eksikliğinde 230'dan fazla mutasyon saptanmıştır. En sık **p.Gln188Arg** ve **p.Lys285Asn**'dir.
- Prenatal tanı
 - korion ya da amnion hücre kültürlerinde enzim aktivitesi
 - amniotik sıvıda galaktitol miktarı ölçülerek
 - mutasyon analizi



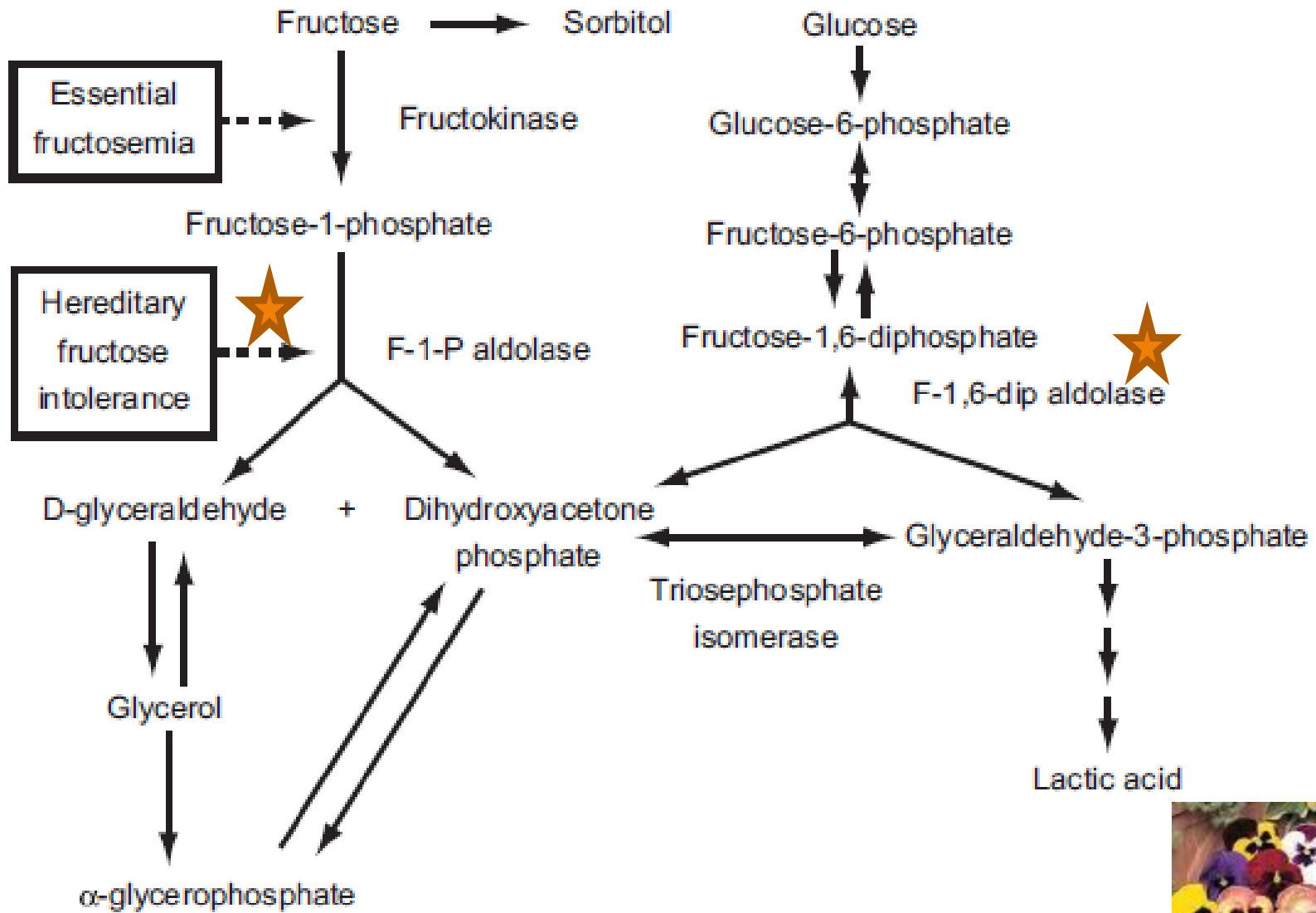
- Tedavi yeterli kalsiyum desteği ile **galaktoz kısıtlamasıdır.**
- Fiziksel gelişim normal olmasına rağmen hastaların ileri dönemlerde öğrenme ve davranış problemlerinin olduğu bildirilmiştir.



Uridine difosfat galaktoz-4-epimeraz eksikliği

- OR geçişli olup, iki formu vardır.
- **Ağır form** nadir görülür ve enzim aktivitesi tüm dokular ile eritrositlerde eksiktir. Klinik bulgular **klasik galaktozemiye benzer ancak galaktoz kısıtlamasına yanıt kesin değildir.**
- **Hafif form** daha sık görülür ancak klinik bulgulara neden olmaz.
 - **Yenidoğan taramalarında eritrosit gal-1-fosfat seviyesi yüksek saptanır.**
 - **Karaciğer ve cilt fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesi normaldir.**
 - **Tedavi gerektirmez.**
- Enzimin geni kromozom 1p36-p35'te lokalizedir.





FRUKTOZ METABOLİZMASI



Herediter Fruktoz intoleransı

- Fruktoz-1-fosfat aldolaz eksikliği sonucu oluşur. Kesin sıklığı bilinmemektedir.
(İsveç'te insidansı 1:20.000)
- OR geçişli olup, enzimin geni kromozom 9q21.3-q22.2'de gösterilmiştir.
- 40'a yakın mutasyon bildirilmiştir.
- Avrupa'da HFI hastalarının %87'sinde üç mutasyon (**p.Ala149Pro**, **p.Ala174Asp** ve **p.Asn334Lys**) gösterilmiştir.



- Klinik bulgular diyete fruktoz ve sukroz eklenme yaşı ile değişiklik gösterir.
- Bebeklikte tablo **galaktozemiye** benzer ve nöbetler görülebilir.
- Çocuklar ve adölesanlarda fruktoz, sukroz ve sorbitol alımı ile
 - Karın ağrısı,
 - Kan şekerinde düşme
 - Halsizlik, solukluk, kusma, terleme
 - Koma
- Hastalar genellikle **tatlı gıdaları kesinlikle reddederler.**


ŞEKERLİ SU !!



Tanı

- Enzim lökosit ve eritrositlerde yoktur.
- İdrarda fruktoz atılımı ve jeneralize aminoasidüri (toksik metabolit F-1-P)
- **Fruktoz tolerans testi;** (gözlem altında) Fruktoz alımı ile kan şekeri ve serum fosfat düzeyi düşerken, ürik asit düzeyi artar.
- Enzim çalışması için karaciğer ya da ince bağırsak biyopsisi gerekir.
- Kesin tanı için **mutasyon analizi** yapılması tercih edilmektedir.





Karaciğer hasarı nedeniyle kan tirozin ve methionin düzeyi yüksek olup, tirozinemi ile karışabilir. İdrarda saptanan fruktoz atılımı ile tirozinemi ve galaktozemiden ayrılabilir.

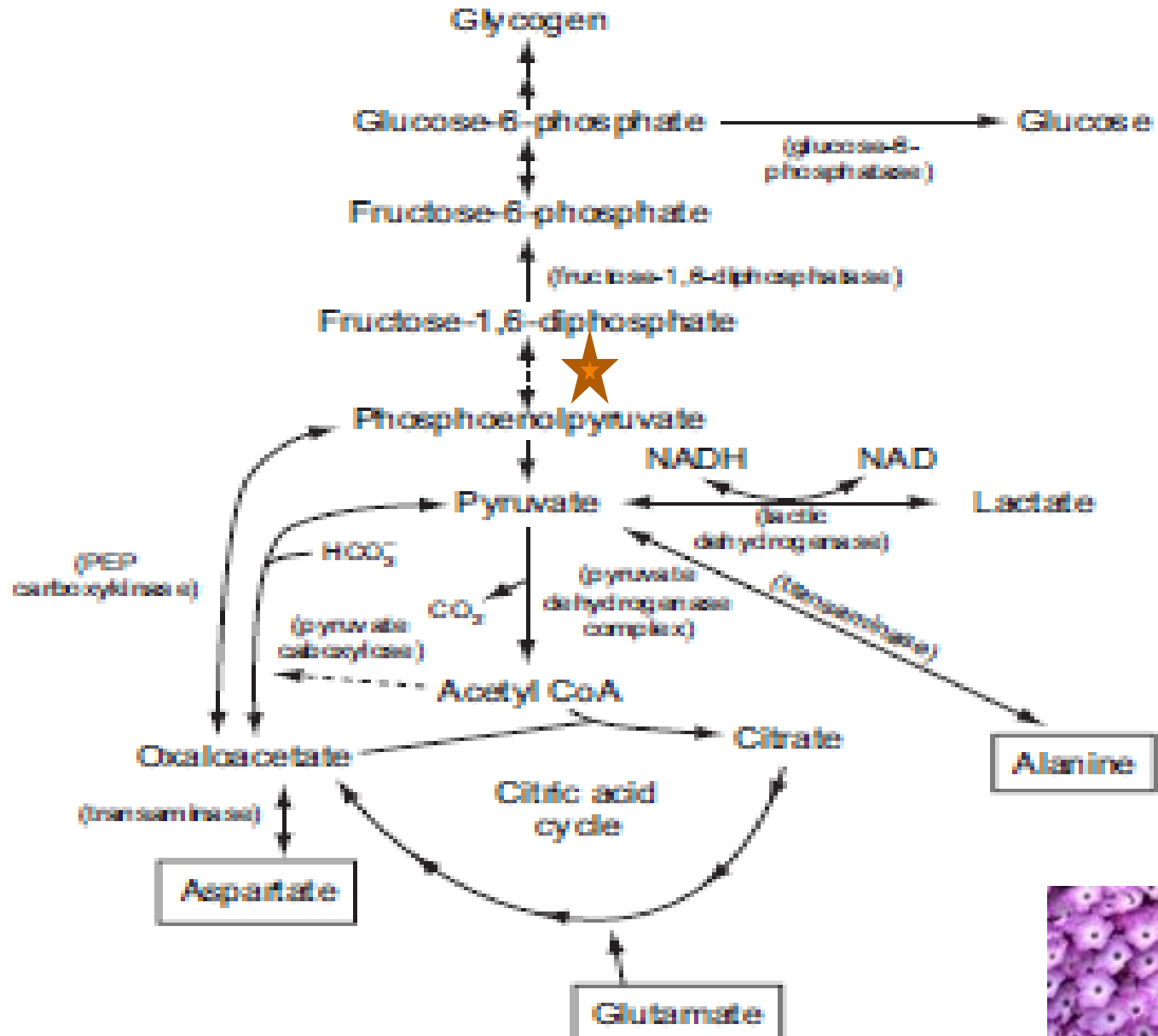
- ✓ Tedavide özellikle bebeklerde fruktoz ve sorbitol alımı engellenmelidir.
- ✓ Tedavi edilen hastalarda prognoz iyidir.
- ✓ Karaciğer ve böbrek hasarı geri dönüşlü olup, nörolojik hasar beklenmez.



Fruktoz-1,6-difosfataz eksikliği

- OR geçişli nadir bir hastalıktır.
- Enzimin geni 9q11-q22.3'te lokalize edilmiştir.
- Laktik asidozla seyreden glukoneogenik hastalıklar grubunda sınıflanmaktadır.





GLUKONEOJENİK YOLAKLAR



- **Klinik**

- **Erken bebeklikte hipoglisemi,**
- **Laktik asidozis,**
- **Hiperalaninemi ve**
- **Ketoasidozis**
- Tetikleyici faktör genellikle **enfeksiyondur.**
- Yaş arttıkça hipoglisemik atak sıklığı azalır.
- Yağlanmaya bağlı **hepatomegali**
- Büyüme ve mental gelişim normaldir.
- Tanı karaciğer dokusunda enzim aktivitesinin çalışılması ya da mutasyon analizi ile konur.

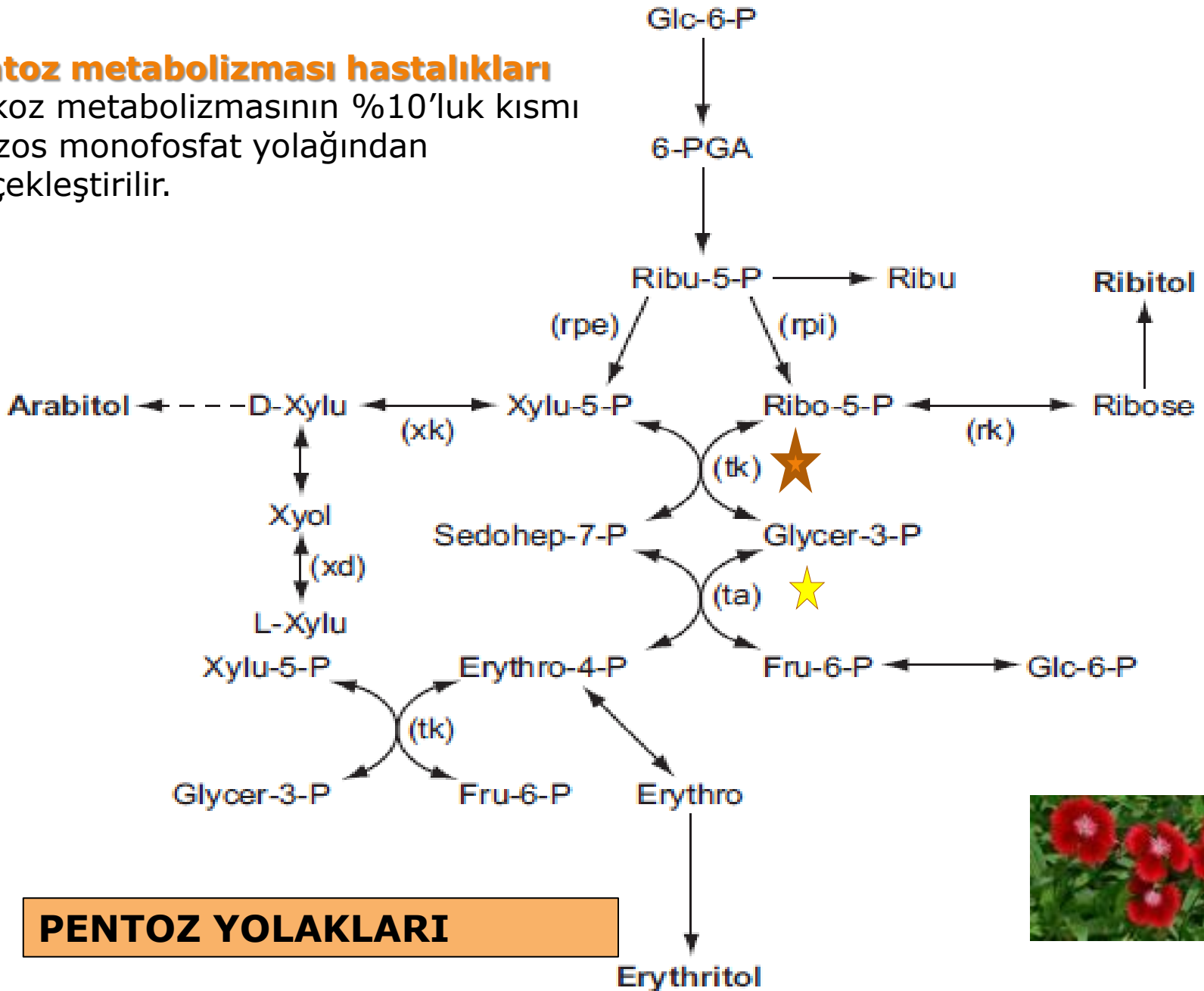


- Glikojen depo hastalığı (GDH) tip 1 ile karışır. Ancak kolesterol ve TG düzeyleri normaldir.
- HFI'da hastaların şekerli gıdalardan kaçınması bu hastalarda gözlenmez.
- Tedavide **hipogliseminin önlenmesi** (sık beslenme, aç kalınmaması) yanında diyetle fruktoz ve sorbitol kısıtlamasıdır.



Pentoz metabolizması hastalıkları

Glukoz metabolizmasının %10'luk kısmı hekzos monofosfat yolağından gerçekleştirilir.



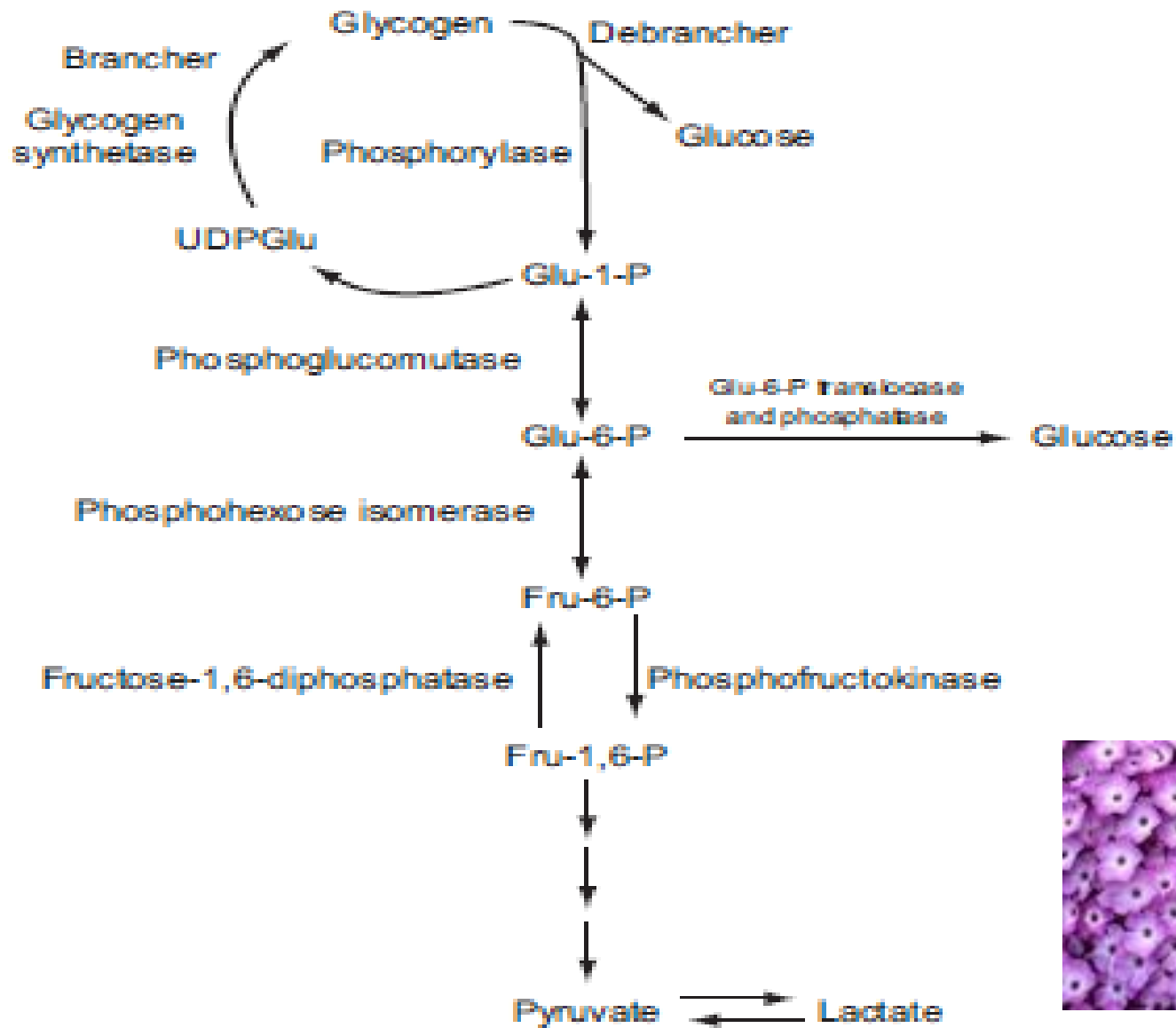
Transaldolaz eksikliği (TALDO) 10 vaka

- İlk vaka Verhoeven ve ark tarafından 2001 yılında bir Türk bebekte tanımlanmıştır.
- Fenotipik prezentasyon çok heterojendir. Neonatal hidropstan yavaş seyirli siroza neden olabilecek geniş bir yelpazede seyreder.
- Öncül semptomları yenidoğan döneminde **kanamaya yatkınlık, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, hepatosplenomegali, hemolitik anemi ve dismorfik bulgular** (aşağı yönelmiş dudak kenarları, düşük kulaklar ve cutis laxa) olarak belirtilmiştir.
- Mental ve motor gelişim hastaların çoğunda normaldir.



- Laboratuvar bulguları tüm hastalarda benzer olup, idrar erythritol, arabitol, ribitol, sedoheptitol, perseitol, sedoheptulose, mannoheptulose, and sedoheptulose-7P yüksekliği ve idrar NMR spektroskopisi ile saptanan erithronic asit yüksekliğidir.
- Kesin tanı mutasyon analizi ya da karaciğer dokusu, fibroblast, lenfositlerde TALDO aktivitesi çalışılarak konur.





GLİKOJEN METABOLİZMASI

- **Glikojen** karbonhidratların en önemli depo formu olup, glukozun 1-4 ve 1-6 bağlarla oluşan polimer halidir.
- Karaciğer glikojenin en çok bulunduğu organ olup, 100gr taze KC dokusunda 3-5 gr glikojen içerir.
- GDH'larının 12 den fazla tipi tanımlanmıştır.
- Üç grupta incelenmektedirler.
 - Karaciğer tutulumu ön planda olanlar
 - Kas tutulumu olanlar
 - Kalp tutulumu ön planda olanlar.



Karaciğer tutulumu ön planda olan GDH'ları

- Tip Ia ve Ib
- Tip IIIa ve IIIb
- Tip IV
- Tip VI
- Tip IX
- Tip XI



GDH Tip Ia (Glukoz-6-fosfataz eksikliği, von Gierke hastalığı)

- OR geçişli, insidansı 1:150.000 doğum
- Glu-6-P'ı glukozu çeviren **Glukoz-6-fosfataz** enziminin eksikliği sonucu oluşur.
- Bebekler belirgin **hepatomegali** ile **hipoglisemi** ve buna bağlı semptomlarla başvururlar.
- KC enzimleri normal ya da hafif yüksek olabilir
- Üç-4 saatlik açlık **→ hipoglisemi, terleme, bazen nöbet ve asidoza bağlı takipne**
- Burun kanaması, kolay morarma, ishal ve böbrek büyüklüğü tabloya eşlik edebilir.
- Ağır hastalarda enfeksiyon sonrası ciddi asidoz hatta ölüm görülebilir.
- **Taş bebek yüzü**



Komplikasyonlar

- Büyüme geriliği ve seksüel gelişimde gecikme görülür.
- Hiperürisemiye bağlı **gut artriti**, renal taşlar ve nefrokalsinozis, distal renal tübüler asidoz siktir.
- Diyabetteki gibi glomerüler hiperfiltrasyon sonucu oluşan glomerüloskleroz geç dönemde **böbrek yetmezliği** ile sonuçlanabilir.
- LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksektir.
- Adölesan yaşta gelişen **adenomlar** premalin lezyonlar olup, HCC'ye dönüşebilir



- Osteoporoz
- Hipoglisemiye bağlı nörolojik sekel ve nöbetler
- Demir eksikliği anemisi
- Pankreatit
- Tiroid anormallikleri
- Pulmoner hipertansiyon
- Polikistik over sendromu



Tanı

- KC dokusunda Glu-6-Paz enzim alışması
- Mutasyon analizi
- G6PC1 geni kromozom 17q21'de lokalizedir. Beyaz ırkta en sık mutasyonlar p.Arg83Cys and p.Gln347X'dir.
- Korion villüs örnekleri ve amniosentezde prenatal tanı mümkündür.
- Karaciğerdeki en belirgin histolojik bulgular glikojen ve yağ ile genişlemiş hepatositlerdir.



GDH Tip 1b

- Glu-6-Paz enzim kompleksinde Glu-6-P transportunu sağlayan **translokaz enziminin eksikliği** sonucu oluşur.
- Enzimin geni SLC37A4 kromozom 11q23.3'tedir
- Beyaz ırkta en sık c.1042delCT ve p.Gly339Cys mutasyonları (>85)
- Klinik bulgular GDH Tip I ile benzerdir
- Nötropeni ve nötrofil fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Buna bağlı **linik bulgulara sık enfeksiyonlar, oral mukozal lezyonlar, gingivit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı tablosu** eklenir.
- Nötrofillerde kemotaksis ve fagositoz ciddi şekilde azalmış, süperoksidanyon oluşumu eksik ve kalsiyum metabolizmasında değişiklikler bildirilmiştir.



Tedavi (Tip Ia ve Tip Ib)

- Temel amaç **normoglisemi**yi sağlamaktır.
 - Laktik asit
 - ürik asit düzeyi
 - TG/kolesterol
- Karbonhidratlarla sık beslenme ve **çiğ mısır nişastası** (6 saatte bir 1,75-2,5gr/kg/gün)
- Fruktoz ve galaktoz alımı kısıtlanmalıdır.
- Çiğ mısır nişastasının sindiremeyen bebeklerde **pankreatik enzim replasmanı** önerilir.
- Son yıllarda uzun etkili, tolerasyonu ve tadı daha iyi olan yeni nişasta formlarıyla başarılı tedavi sonuçları bildirilmiştir (Glycosade®)
- Ağır hastalarda gece boyu NG ya da gastrostomiden drip beslenme



- Hiperürisemi için **allopurinol**,
- Hiperlipidemi için **HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve fibratlar**,
- Mikroalbüminüri için **Kaptopril** gibi ACE inhibitörleri kullanılabilir.
- ***Karaciğer nakli*** tekrarlayan adenomlar, metabolik kontrolün sağlanamaması durumunda
- Adenomların küçük olanları (<2cm) perkütan etanol enjeksiyonu ve transkateter arteriyel embolizasyonla tedavi edilebilir.



GDH Tip Ib tedavisinde

- Nötropeni için G-CSF,
- IBH için 5-aminosalisilik asit kullanılır.
- Tedaviye cevapsız vakalarda **adalimumab** etkili bir tedavi seçeneğidir.
- GDH tip Ia'daki nakil endikasyonu tip Ib hastaları için de geçerlidir ancak nakil sonrası nötropeni için G-CSF tedavisine devam edilmelidir.



GDH Tip III (Amylo-1,6-Glukosidaz [debrancher enzim] eksikliği, Limit dekstrinozis, Cori hastalığı, Forbes hastalığı)

- OR geçişlidir. (prevalans 1/100.000)
- Geni 1p21'de lokalizedir (>50 mutasyon)
- Karaciğer ve kası (kalp ve iskelet) etkileyen (**Tip IIIa**) ve sadece karaciğeri etkileyen (**Tip IIIb**) olmak üzere klinik olarak ikiye ayrılır.
- Tip IIIa hastalığın %75-85'ini oluştururken IIIb %15-25 oranında görülür.
- Enzimin eksikliği sonucu tamamen yıkılamayan anormal glikojenin (limit dekstrine benzeyen) KC, eritrosit, lökosit ve diğer dokularda birikimi gözlenir.



Klinik bulgular

- Bebeklik döneminde hepatomegali, orta ya da hafif büyüklükte splenomegali
- Gece açlığı sonrası saptanan hipoglisemi ve sıklıkla eşlik eden ketonüri tipiktir.
- **GDH Tip 1'den farklı olarak kanamaya yatkınlık, ishal, asidoz ve böbrek büyüklüğü mevcut değildir.**
- Bu çocuklar yavaş büyür ve daha az sorunla karşılaşır.
- **Yaş büyüdükçe hepatomegali azalır,** adenom oluşumu daha azdır fakat siroz, portal hipertansiyon, HCC ve KC yetmezliği görülebilir.



- Transaminazlar orta derecede yüksek olabilir.
- Hiperlipidemi saptanabilir ancak ürik asit yüksekliği saptanmaz.
- Açlıkta laktat düzeyi yükselmez.
- **Kratin fosfokinaz (CPK) yüksekliği kas tutulumunun göstergesidir. Ancak düzeyin normal olması Tip IIIa'yı dışlamaz.**
- Histolojik karaciğer bulguları glikojen ile genişlemiş hepatositler ve fibröz septa varlığıdır.
- **Fibrozis varlığı ve yağın az olması tip III'ü tip I' den ayıran özelliklerdir.**
- Fibrozis minimal periportalden mikronodüler siroza kadar değişkenlik gösterebilir.
- Kesin tanı için karaciğer, kas, fibroblast kültürü, eritrosit ve lökositlerde enzim aktivitesi çalışılmalıdır.



- GDH Tip III a'da görülen kas güçsüzlüğü çocukluk çağında minimaldir. Üç-4. dekatta daha belirgin hale gelir. EMG yaygın miyopati ve sinir iletiminde anormallikler gösterir.
- Ventriküler hipertrofi sık saptanan bir bulgu olmasına rağmen kardiyak fonksiyon bozukluğu nadirdir.
- **Tedavide temel amaç hipogliseminin engellenmesidir.** GDH Tip I ile aynı öneriler
- Sık beslenme, yüksek proteinli diyet ve açlıktan kaçınma önemlidir.
- **Fruktoz ve galaktoz kısıtlamasına gerek olmayıp, diyetle yağ kısımak önerilmektedir.**
- Karaciğer yetmezliği durumunda nakil yapılmalıdır.



GDH Tip IV ("Brancher" enzim eksikliği, Amylopectinosis, Amylo-1,4-1,6-transglukosidaz eksikliği, Anderson hastalığı)

- Nadir görülen OR geçişli GDH tipidir.
- Geni kromozom 3p12'de yer alır.
- Klasik bilinen formu hayatın ilk yılında bulgu verir ve hastalar 2-4 yaş civarında kaybedilir.
- Klinik olarak **büyüme geriliği, sarılık, hepatosplenomegali, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon** görülür. Hipoglisemi beklenmez ancak hipotoni saptanabilir.
- Bazı hastalarda KC hastalığı ilerleyici değildir.



- Tip IV'ün **nöromüsküler formuda** bildirilmiştir. (perinatal, konjenital, çocukluk ve erişkin form)
- Anormal yapıdaki glikojen hepatositlerde, iskelet ve kalp kasında, fibroblast, lökosit ve sinir hücrelerinde birikir.
- KC biyopsisinde **hepatositlerde PAS + diastaz dirençli depolanma** tipiktir.
- Spesifik tedavisi yoktur.
- KC yetmezliğinde nakil yapılabilir ancak endikasyon koyarken ilerleyici olmayan KC hastalığına ve KC dışı sistemik tutulumu olanlara dikkat edilmelidir.



GDH Tip VI (Hepatik fosforilaz eksikliği, Hers H)

- Erken çocuklukta büyüme geriliği ve **hepatomegali (tesadüf)** ile başvururlar.
- Klinik hafif ya da ciddi olabilir.
- Hipoglisemi, hiperlipidemi ve ketozis saptanabilir
- Laktik asit ve ürik asit normaldir.
- Kalp veya iskelet kası tutulumu yoktur.
- **Puberte ile hepatomegali kaybolur.**
- PYGL geni kromozom 14q21-22 de yer alır.
- Tedavi klinik bulgulara göre planlanmalıdır.



GDH Tip IX (fosforilaz kinaz eksikliği) X-linked form (vakaların %75'i)

- Genellikle 1-5 yaş civarında kısa boy ve hepatomegali ile tanı alırlar.
- Klinik ciddiyet değişkendir.
- Hipoglisemi \pm , ketozis, motor gelişim geriliği, dislipidemi görülebilir.
- Bulgular adölesan çağda kaybolur, erişkinler genelde asemptomatiktir.
- Tedavi klinik bulgulara göre belirlenir.



GDH Tip IX (fosforilaz kinaz eksikliği)

OR form

- KC etkilenmesi HM ve hipotoni*
- KC ve kas
- Kas (x-linked ve OR)

KC tutulumu daha ağır ve progresif Nadiren siroz (PHKG2 mutasyonu) görülebilir.

- Tanı güçlüğü
- Enzim eksikliğini KC, kas ya da kalpte göstermek gerekiyor
- Kesin tanı için mutasyon analizi
- Prognoz iyi



GDH Tip XI (Fanconi-Bickel sendromu)

- Glukozun çeşitli dokularda plasma membranından taşınmasını sağlayan taşıyıcı proteinlerdeki sorunlar **Glukoz transport defektleri** olarak adlandırılır. Ancak klinik önemi olanlar GLUT1, GLUT2 ve GLUT10'dur.
- **GLUT2 defekti** Fanconi-Bickel sendromuna neden olur. (34 farklı mutasyon)
- GLUT2 hepatosit, pankreatik beta hücreleri, renal ve intestinal epitel hücrelerin bazolateral membranlarında bulunur.



Klinik

- Proksimal tübüler disfonksiyon (idrarda artmif glukoZ, aminoasit, protein, fosfat ve ürik asit atılımı)
- Hipofosfatemik rikets ve osteoporoz
- Karaciğerde glikojen depolanması (hepatomegali) ve renomegali
- Büyüme geriliği
- Puberte gecikmesi
- İntestinal malabsorbsiyon ve ishal



Tedavi

- Hipoglisemiye engellemek (sık beslenme, galaktoz kısıtlama, mısır nişastası)
- Su ve elektrolit dengesini sağlamak
- Vitamin D tedavisi
- Büyüme geriliği tedaviye rağmen devam eder.





**DİKKATİNİZ İÇİN
TEŞEKKÜRLER**



Malatya Atatürk Ortaokulu

MALATYA, (BULVAR) - Doğu bölgesinin yeşil kenti Malatya'da spor 7'den 70'e herkesin tutkusudur. Sporun yoğun olarak sürdürüldüğü okullardan biri ise Atatürk Ortaokulu.

Malatya'nın en eski ve köklü okullarından biri olan Atatürk Ortaokulu bugüne kadar eğitimde seçkin okullarımız arasındaki yerini korudu. Özellikle son yıllarda spora verdiği önemle de dikkatleri çeken okul müzesine yazara kupası kazandı.

Bu seneki müsabakalara voleybol, basketbol, hentbol, atletizm, futbol ve masa tenisi takımları ile katılan okulda amaç, cerenlencere mükâdele etmek ve sporumuzun kalkmasına yardımcı olmak.

Büyük bir sporcu potansiyeline sahip okulum Beden Eğitimi Öğretmenliğini Bülent Kaya yapıyor. Unun sız-boks yapan ve Türkiye çapında dereceleri bulunan Kaya, "Şimdi kendini öğrencilerime adanmış. Atatürk Ortaokulunda spor için gönüllü bir ordu var. İhtikârlar dahilinde çalışarak en iyisini yapmaya ve sporumuza kendimize katkıda bulunmaya çalışıyoruz" diyor.

Bu arada Okul Müdürü Abdurrezzak Özyılmaz'ın spor faaliyetlerine önem verdiğini ifade eden öğrenciler, "Müdürümüz bize gerekli işleri, gerekli maddi desteğini esirgemiyor ve çalışmalarımızı titizlikle takip ediyor. Bize yardım ellerini uzatanları mahcup etmemek için var gücümüzle çalışacak ve okulumuzda yeni başarılar kazandıracaktır" diyorlar.

BULVAR'ın çalışmalarını memnuniyetle karşıladıklarını da ifade eden okul idarecileri, "Özellikle Doğu bölgelerimizden okullarımıza bugüne kadar basınımla gereken ilgiyi göstermişlerdir. BULVAR çalışmalarını ile bu kurulu yakın ve okul sporlarımızın tesisi duyurularak yöneticilerimize ışık tuttu" diyerek, çalışmaların kabiri olman dileğinde bulundular.



Atletizm Takımı..

Fevzi

Koç

Ahmet



Basketbol kız ve erkek takımı toplu halde..

Yusuf, Rifat, Hakkı, Fevzi
Erhan

Ahmet



Kız Voleybol Takımı..

Ü.S: Fanda, İnci Nur, Dilek, Koç,
Banu

**BULVAR gazetesi (1981)-Bülent Kaya
Müdür: Abdurrezzak Özyılmaz**





Haziran 1982
Malatya Turan Emeksiz Lisesi
Gül Ayşe Turgut (İng)