



## YENİDOĞANDA KALITSAL METABOLİK HASTALIK TARAMASI (TANDEM MASS SPEKTROMETRE İLE)

**Diğer adları:** Yeni doğanda metabolik tarama, Tandem mass ile metabolik tarama.

**Kullanım amacı:** Yeni doğan döneminde belirlenerek tedavi edilmemesi halinde, bebeğin kaybına ya da fiziksel ve zihinsel gelişme geriliğine neden olabilecek bazı metabolik hastalıkların taranması amacıyla kullanılır.

### Genel bilgiler:

- Yeni doğan döneminde yapılan tarama çalışmalarının amacı, seyrek görülmekle birlikte, önceden tespit edilerek tedavi edilmemesi durumunda fiziksel ve zihinsel gelişme bozukluğu yaratabilecek ve hatta bebeğin kaybedilmesine sebep olabilecek bazı metabolik hastalıkların erkenden belirlenmesidir. Çalışmaların henüz belirti vermeyen, yeni doğan dönemindeki bebeklerin kâğıda emdirilmiş topuk kanı örneklerinden yapılması, uygulama kolaylığı sağlamakta ve testin yaygın bir şekilde kabul görmesini kolaylaştırmaktadır. Yenidoğanda metabolik hastalık taraması amacıyla yapılan ilk çalışmalarda yalnızca fenilketonüri hastalarının belirlenmesi hedeflendiği halde, kısa bir zaman sonra konjenital hipotiroidi vakalarının belirlenmesi de tarama çalışmalarının hedefleri arasında yer almaya başlamıştır. Günümüzde kullanılmakta olan Tandem Mass Spektrometresi (MS/MS) tekniği fenilketonüriye ek olarak pek çok metabolik hastalığı aynı anda ve çok hızlı bir şekilde tarama imkanı sağlamaktadır.
- Tandem Mass Spektrometresi (MS/MS) tekniği kullanılarak taranan hastalıkların listesi aşağıda sunulmuştur:

### TARAMA İLE BELİRLENEBİLEN AMİNO ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

**Fenilketonüri:** Esansiyel bir amino asit olan fenilalaninin metabolize edilmesi ile ilişkili enzimlerden biri olan fenilalanin hidroksilaz enzimi aktivitesi yetersizliğine yol açan genetik bir defektten kaynaklanır. Finlandiya'da 1/71.000, Japonya'da 1/60.000, A.B.D'de 1/25.000 gibi düşük sıklıklarda görülmesine karşın ülkemizde görülme sıklığının 1/3000-1/4500 arasında olduğu bildirilmektedir. Klinik tablonun şiddeti bebekten bebeğe farklılık göstermekle birlikte, erkenden tespit edilerek tedavi edilmeyen vakalarda mental gerilik meydana getirir. Erkenden belirlenerek fenilalanin içermeyen uygun bir diyet ile beslenmenin sağlanması



durumunda ise, bebeğin mental ve fiziksel olarak tamamen sağlıklı bir hayat sürdürmesi mümkün olur.

**Tirozinemi Tip 1:** Görülme sıklığı 1/100.000 olarak bildirilmektedir. Tirozin katabolizmasının son aşamasında rol alan enzimlerden olan fumarilasetoasetat hidrolaz enzim aktivitesinin düşüklüğü sonucunda meydana gelen bir hastalıktır. Fumarilasetoasetatın yıkılamaması sonucunda çok toksik bir madde olan süksinilaseton birikimi meydana gelir. Teşhisin erkenden konularak gereken diyet tedbirlerinin alınması ve uygun ilaç tedavisi karaciğer hasarının oluşmasını yavaşlatabilir.

**Maple Syrup Urine Disease (MSUD):** Dallı zincirli amino asitler olan valin, lösin ve izölösinin katabolizmasında yavaşlamaya sebep olan, dallanmış zincir alfa-keto asit dehidrogenaz enzim kompleksindeki bir defekt sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Görülme sıklığının 1/100.000 civarında olduğu bildirilmektedir. Bu üç amino asidin ve bunların ketoasitlerinin kanda birikmesi, tedavi edilmeyen çocuklarda ensefalopatiye ve ilerleyici nörodejenerasyona sebep olur. Teşhisin erkenden konularak gereken diyet tedbirlerinin alınması ve gerekiyorsa tiamin takviyesi komplikasyonların önlenmesini ve entellektüel gelişimin normal bir şekilde gerçekleşmesini sağlar.

**Homosistinüri:** Metionin metabolizması ile ilişkili bir defekt olup, kanda ve idrardaki homosistein ve metabolitlerinin konsantrasyonunun artmasına sebep olur. Transsülfirasyon (homosistinüri I) veya metilasyon (homosistinüri II, III) yollarında otozomal resesif geçiş gösteren genetik defekt sonucunda meydana gelir. Görülme sıklığının 1/100.000'den düşük olduğu bildirilmektedir. Bu defektlerin, beynin normal gelişimi üzerine olumsuz etki yapabileceği ve erkenden tespit edilmesi durumunda alınacak uygun diyet tedbirleri ve diğer takviyeler sayesinde hastanın normal şekilde gelişmesi sağlanabilir.

**Hipermetioninemi:** Metionin amino asidinin vücutta yıkılmasından sorumlu enzimlerin aktivitesinin yetersizliğinden kaynaklanan ve sonuçta kan metionin konsantrasyonunun yüksekliği ile karakterize bir hastalıktır. Metionin metabolizmasındaki bu bozukluk, protein sentezi için gerekli bazı amino asitlerin sentezinde yetersizliğe yol açabilir. Bu defektler genellikle pek çok hücresel proses için gerekli olan transmetilasyon reaksiyonlarında aksama ile de birlikte bulunabilir. Hastaların bir kısmı hiçbir klinik bulgu sergilemezken, bir kısmında mental ve fiziksel gelişme geriliği görülür. Kas güçsüzlüğü, dik durmada ve yürümede gecikme dikkati çeker. Göz ve iskelet sistemi ile ilişkili defektler karakteristiktir.



Hastalığın meydana getirebileceği pek çok hasar, özel diyet uygulaması ile minimum seviyeye indirilebilir.

**Nonketotik hiperglisinemi:** Glisin dekarboksilaz kompleksi olarak da bilinen, 4 proteinden oluşan, glisin cleavage sistemi ile ilişkili defekt sonucunda meydana gelen, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Başta beyin omurilik sıvısı olmak üzere, bütün vücut sıvılarında glisin konsantrasyonu yüksekliği ile karakterize olan bu hastalıkta, nörolojik bulgular ön plandadır. Erken teşhis ve gereken tedbirlerin erkenden alınması meydana gelecek zararların en az düzeye indirilmesine yardımcı olur.

**HHH sendromu (hiperornitinemi-hiperamonyemi-homositrülinemi sendromu):** Ornitinin sitoplazmadan mitokondriye geçişinde aksamaya yol açan genetik defekt sonucunda meydana gelen bir hastalıktır. Amonyak yüksekliği, doğumdan hemen sonra ortaya çıkabileceği gibi, ileri yaşlarda da ortaya çıkabilir. Bacaklarda güçsüzlük, derin tendon reflekslerinde hızlanma, spastisite, klonus, konvülsiyonlar ve değişen derecelerde psikomotor bozukluklar görülebilir. Amonyak yüksekliğine ek olarak plazma ornitin ve sitrülin konsantrasyonlarında da yükselme görülür.

### TARAMA İLE BELİRLENEBİLEN ÜRE SIKLUSU DEFEKTLERİ

**Sitrülinemi:** Argininosüksinik asit sentetaz enziminde yetersizlik sonucunda meydana gelir. 1/100.000'den daha seyrek görülen bu defekte, kan sitrülin ve amonyak konsantrasyonları beraberce yüksektir. Teşhisin erkenden konması ve uygun tedavi ile vakaların önemli bir kısmında bebeğin yaşatılması mümkün olabilir. Ancak yaşayan bebeklerin büyük kısmında mental gelişme yavaşlığı olur.

**Argininosüksinik asidüri:** Argininosüksinat liyaz enziminin aktivitesindeki düşüklük sonucunda meydana gelen bir hastalıktır. Görülme sıklığının 1/70.000'den daha düşük olduğu bildirilmektedir. Klinik ve metabolik bulgular çok geniş bir yelpaze içinde dağılım gösterir. Ağır vakalarda erken dönemde hiperamonyemi gelişir. Daha sonraki dönemde, fiziksel ve mental gelişme geriliği, hepatomegali dikkati çeker. Saçların kuru ve kırılğan oluşu karakteristik bir özelliktir. Düşük proteinle beslenme, açlığa izin vermeme, amonyak artışını engelleyecek ilaç kullanımı yararlı olabilir.

**Hiperargininemi:** Sitozolik arginaz enziminin aktivitesindeki düşüklük sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Doğumdan sonraki ilk birkaç ay içinde herhangi bir bulgu vermediği halde, daha sonra merkezi sinir sistemi ile ilişkili ilerleyici bozukluklar ortaya çıkmaya başlar. Spastik



dipleji, koreoatotik hareketler, mental fiziksel gelişimin yavaşlaması dikkati çeker.

### **TARAMA İLE BELİRLENEBİLEN ORGANİK ASİDEMİLER**

**Propionik asidemi:** Propionil CoA karboksilaz enzimidaki defekt sonucunda ortaya çıkarak propionik asit birikimine neden olan bir hastalıktır. Vücutta propionik asit birikimi, kusma, dehidratasyon, letarji ve ensefalopati ile karakterize bir klinik tabloya neden olur. Hastalık, yaşamın ilk haftasında belirti vermeye başlarsa “erken başlayan form”, altıncı haftadan sonra belirti vermeye başlarsa “geç başlayan form” olarak adlandırılır. Erken başlayan formda mental retardasyon ve erken yaşta kayıplar daha sık görülür. Geç başlayan formda ise hareket bozuklukları ve distoni daha belirgin olur. Görüntüleme yöntemleriyle, hastaların bazal ganglionlarında iki taraflı enfarktler tespit edilebilir. Doğum öncesinde veya doğumdan hemen sonra erkenden teşhis edilen vakalarda prognozun iyi olması sağlanabilir. Hastalığın hafif formlarında klinik bulgular çok belirgin olmayabilir.

**Metilmalonik asidemi:** Metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünü katalizleyen adenoil kobalamine bağımlı metilmalonil CoA mutaz enziminin aktivitesinde azalmaya neden olan bir grup nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Hastalık, doğrudan doğruya enzimin kendisi ile ilişkili defektlerin dışında, intrasellüler kobalamin metabolizması bozuklukları, transkobalamin II yetersizliği, interensek faktör eksikliği veya diyetle kobalamin eksikliği gibi durumlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Hastalık genellikle hayatın ilk bir ayı ile bir yılı arasında, epilepsi nöbetleri ile kendini gösterir. Hastalığın ilerleyen aşamalarında metilmalonik asit birikimine bağlı olarak ensefalopati bulguları ortaya çıkabilir ve inme meydana gelebilir. Hastalığın görülme sıklığının 1/25,000 ile 1/250,000 arasında değiştiği bildirilmektedir.

**İzovalerik asidemi:** Aynı zamanda izovalerik asidüri olarak da adlandırılan bu hastalığın nedeni, izovalerik asit CoA dehidrogenaz enzimi eksikliğidir. Nadir görülen, otozomal resesif geçişli bu genetik hastalıkta, dallanmış zincirli bir aminoasit olan lösinin metabolizmasında bozukluk meydana gelir. Hastalık karakteristik olarak, izovalerik asit birikimi sonucunda hastada terli ayak kokusuna neden olur. İzovalerik asit birikimi aynı zamanda beyin ve sinir sistemi için de toksik etki meydana getirir. Hastaların yaklaşık yarısında doğumdan sonraki birkaç gün içinde hastanın yaşamını tehdit edecek şekilde, beslenme bozukluğu, kusma, havale geçirme, enerjisizlik ve ardından koma gelişebilir. Hastaların diğer yarısı ise, çocukluk çağında zaman zaman ortaya çıkan ve özellik-



le de proteinden zengin protein tüketimi ile tetiklenen bir klinik hastalık tablosu sergiler. Özellikle lösinden fakir kısıtlanmış miktarda protein içeren bir diyet ile yaşamın sürdürülmesi mümkün olur.

**3-Metilkrotonil CoA karboksilaz eksikliği:** Aynı zamanda 3-metilkrotonilglisinri olarak da adlandırılan bu hastalıkta, özellikle lösinden zengin proteinlerin metabolizmasında bozulma meydana gelir. Yaklaşık 50,000'de bir görülen bu hastalıkta çocuklar doğduklarında tamamen normal özelliklere sahiptir. İlk belirtiler, yaşamın ilk yılı içinde ortaya çıkmaya başlar. Değişik derecelerde beslenme zorluğu, tekrarlayan kusma ve ishal nöbetleri ileri derecede yorgunluk ve hipotoni hastalığın karakteristik bulgularıdır. Tedavi tedbirleri uygulanmazsa, gelişme geriliği, tekrarlayan havale nöbetleri ve koma tablosu gelişebilir. Erken teşhis ve uygun diyet hastalığın komplikasyonlarının çoğunun önlenmesini sağlayabilir.

**$\beta$ -Ketotilaz eksikliği:** İzolsinin veya bazı lipidlerin metabolizmasında bozukluğa neden olan, otozomal resesif geçiş gösteren bir hastalıktır. Tipik klinik bulgular yaşamın 6.-24. ayları arasında ortaya çıkmaya başlar. Kusma, dehidratasyon, solunum zorluğu, aşırı yorgunluk ve seyrek olarak da konvülsiyonlar görülür. Genel olarak ketpasidotik atak olarak adlandırılan bu tablo bazen koma ile sonlanabilir. Enfeksiyonlar, açlık ve stres klinik tablonun tetiklenmesine neden olabilir. Hastalık çok nadir görülür. Bu güne kadar tanımlanan toplam hasta sayısı 50-60 civarındadır.

**3-Hidroksimetilglutaril CoA liyaz eksikliği:** Aynı zamanda hidroksimetilglutarik asidüri olarak da adlandırılan bu hastalıkta, lösin amino asidinin metabolizmasında bozukluk ve beraberinde keton cisim üretiminde aksama görülür. Klinik belirtilerini yaşamın ilk yılında vermeye başlayan bu hastalıkta, epizotlar şeklinde kusma, dehidratasyon, letarji, konvülsiyonlar ve koma tablosu gelişebilir. Genellikle enfeksiyon hastalıkları, açlık, şiddetli egzersiz ve stres ile tetiklenen hastalık epizotları sırasında kan şekerinde çok belirgin derecede düşüklük ve metabolik asidoz dikkati çeker. Metabolizmadaki bu bozukluklar, başta merkezi sinir sistemi olmak üzere bütün dokularda hasara sebep olabilir. Akut dönemde hipogliseminin intravenöz tedavisi çok önemlidir. Daha sonraki dönemde ise lösin ve yağ içeriği kısıtlanmış, valin, izolösin ve karbohidrattan zengin bir diyetle beslenme önerilir.

**Glutarik asidemi Tip I:** Glutarik asidüri olarak da adlandırılan bu hastalıkta lizin, hidroksilizin ve triptofan amino asitlerinin tam olarak yıkılımda defekt bulunur. Bu nedenle yıkılım ara ürünleri olan glutarik



asit, glutaril CoA, 3-hidroksiglutarik asit ve glutakonik asit birikimi olur. Bu maddelerin aşırı birikimi, diğer dokularda olduğu gibi beyin dokusunda da toksik etki meydana getirir. Özellikle de hareket düzenlemesini sağlayan bazal gangliyonlar bu toksik etkilere karşı daha hassastır. Diğer organik asitler gibi glutarik asidin detoksifikasyonu sırasında da karnitin tüketimi arttığından, bu hastalarda karnitin yetersizliği de gelişir. Glutarik asidemi Tip I hastalığı olan bebeklerin kafalarının iriliği dikkati çeker. Mental gerilik de hastalığın neden olabildiği sonuçlardan biridir.

### **YAĞ ASİDİ OKSİDASYON DEFEKTLERİ:**

**SCAD:** Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase eksikliği,

**LCHAD:** Long-chain 3-hydroxy acyl-coenzyme A dehydrogenase eksikliği,

**VLCAD:** Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase eksikliği,

**CPT II:** Carnitine palmitoyltransferase II eksikliği,

2,4-DienoylCoA redüktaz eksikliği ve Glutarik asidemi Tip II de yenidoğan döneminde yapılan kalıtsal metabolik hastalık taraması sırasında belirlenebilir.

**Numune:** Yeni doğan tarama kartına emdirilmiş kan örneği. Kart üzerinde uygun teknikte emdirilmiş minimum 2 işaretli alan laboratuvara gönderilir. Zamanında doğan sağlıklı bebeklerde örnek doğumdan sonraki 24 saat-1 hafta içinde alınmalı, bebek en az bir kez anne sütü veya mama gibi proteinli besin almış olmalıdır. Örneğin 24 saatten önce alınması halinde iki hafta içinde testin tekrarı için yeni örnek alınmalıdır. Bebeğe kan transfüzyonu yapılacaksa örnek transfüzyon öncesinde alınmalıdır. Örneğin transfüzyon sonrasında alındığı bebekler ile hasta ve prematüre bebeklerde yapılan ilk tarama testinin çocuk hekimi ile görüşülerek uygun zamanda tekrar edilmesi gerekir.

**Çalışma yöntemi:** Elektrospray Tandem Mass Spektrometre (ES-MS/MS)