

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARDA
30 PARAMETRE İÇEREN TANI SKORLAMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYBİKE UZUN ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FATİH SÜHEYL EZGÜ

ANKARA
EYLÜL 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KALITSAL METABOLİK HASTALIKLARDA
30 PARAMETRE İÇEREN TANI SKORLAMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYBİKE UZUN ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FATİH SÜHEYL EZGÜ

ANKARA
EYLÜL 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin son aşaması olan uzmanlık tezimin hazırlanmasında her aşamada emeği geçen ve uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve akademik bilgisini, yardımını, tecrübesini, yol göstericiliğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ'ye,

Asistanlık dönemi boyunca hekimliği, çalışma etiği ve akademik duruşu ile çok şey öğrendiğim anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aysun BİDECİ'ye ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki saygıdeğer tüm hocalarıma,

Tez yazım süresi boyunca istatistik alanında yardımlarını esirgemeyen, tüm sorularımı yanıtlayan, bana yol gösteren saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Volkan MEDENİ'ye,

Asistanlık sürem boyunca bir sürü güzel anı biriktirdiğim başta canım dostlarım Sinem, Feyza, Ayça ve Furkan olmak üzere tüm eşkıdemlerime,

Her zaman destekleriyle yanımda oldukları, beni yüreklendirdikleri ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan kıymetli anneme ve babama,

En iyi arkadaşım, neşe kaynağım canım kardeşime,

Sadece bu süreçte değil her zaman sevgisi ve yardımları ile hayatımda olan, beni motive eden, destekleyen sevgili eşime

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

AG	: Anyon Gap Değeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AUC	: Area Under Curve- Eğri Altında Kalan Alan
BE	: Baz Açığı
BH4	: Tetrahidrobiyopterin
BUN	: Kan Üre Azotu
CDG	: Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları
GDH	: Glikojen Depo Hastalıkları
GI	: Gastrointestinal
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCO₃⁻	: Bikarbonat
HGB	: Hemoglobin
IEM	: İnborn Errors Of Metabolism
KMH	: Kalıtsal Metabolik Hastalık
MSUD	: Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı
mtDNA	: Maternal DNA
mYAO	: Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyonu
mYAOB	: Mitokondriyal Yağ Asidi Oksidasyonu Bozuklukları
NTP	: Neonatal Tarama Programı
PaCO₂	: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PKU : Fenilketonüri
PLT : Platelet Sayısı
ROC : Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic
WBC : Lökosit Sayısı



İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kısaltmalar

İçindekiler

Tablolar Dizini

Şekiller Dizini

Grafikler Dizini

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar ile İlgili Genel Bilgiler	3
2.1.1. Kalıtsal Metabolik Hastalığın Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Patofizyolojisi	4
2.1.4. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Sınıflandırılması	5
2.1.4.1. İntoksikasyon Tipi Hastalıklar	7
2.1.4.1.1. Fenilketonüri	8
2.1.4.1.2. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı	9
2.1.4.1.3. Organik Asidemiler	10
2.1.4.1.4. Üre Siklus Bozuklukları	10
2.1.4.1.5. Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları	11
2.1.4.1.6. Porfiriler	11
2.1.4.2. Enerji Metabolizma Bozuklukları	11
2.1.4.2.1. Glikojen Metabolizma Bozuklukları	12
2.1.4.2.2. Mitokondriyal Enerji Metabolizma Bozuklukları	12
2.1.4.2.3. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları	13
2.1.4.3. Kompleks Moleküllerin Sentez ve Yıkım Bozuklukları	14
2.1.4.3.1. Peroksizomal Hastalıklar	15
2.1.4.3.2. Lizozomal Depo Hastalıkları	15
2.1.4.3.3. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları	15
2.1.5. Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Klinik Yaklaşım	16

2.1.5.1. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Erken Dönem Belirtileri	16
2.1.5.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Geç Dönem Belirtileri	16
2.1.5.3. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tanı	17
2.1.5.3.1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda İlk Basamak Tetkikler	18
2.1.5.3.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Selektif Metabolik Tarama Tetkikleri ve Tanısal Tetkikler	19
2.1.5.3.3. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Yenidoğan Taraması	20
2.1.5.4. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tedavi	22
3. MATERYAL METOD	25
3.1. Çalışma Grupları	25
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	25
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	26
3.2. Çalışma Parametreleri	26
3.2.1. Klinik Parametreler	27
3.2.2. Laboratuvar Parametreleri	30
3.2.2.1. Kan Gazında Değerlendirilen Parametreler	32
3.2.2.2. Hemogram Tetkikinde Değerlendirilen Parametreler	33
3.2.2.3. Strip Yöntemi ile Değerlendirilen Parametreler	33
3.2.2.4. Biyokimya Tetkikinde Değerlendirilen Parametreler	34
3.3. Etik Kurul Onayı	35
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Özellikler	37
4.2. Katılımcıların Fizik Muayene Özelliklerinin Değerlendirilmesi	41
4.3. Katılımcıların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	45
4.3.1. Strip Ölçüm ile Elde Edilen Ölçümlerin Değerlendirilmesi	45
4.3.2. Kan Gazında Değerlendirilen Parametreler	46
4.3.3. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi	48
4.3.4. Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi	50
4.4. Skorlama Sistemi Oluşturulması	52
5. TARTIŞMA	60

6. SONUÇLAR	68
7. KAYNAKÇA	70
8. ÖZET	79
9. ABSTRACT	81
10. EKLER	84
Ek-1. Etik Kurul Onay	84
Ek-2. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tanı Skorlama Sistemi	86



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Patofizyolojik Sınıflandırması	6
Tablo 2. Doğuştan Metabolizma Hastalıkları Çalışmaları Komitesi (SSIEM) Sınıflandırması	7
Tablo 3. Tanı Aşamasında Kullanılan İlk Basamak Tetkikler	19
Tablo 4. Şüpheli/Kesin KMH Hastalarında Akut Koma Tedavisi	23
Tablo 5. Semptom Başlangıç Yaşı Değerlendirmesi	38
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarına Dair Ailesel Veriler	39
Tablo 7. Gelişme Geriliği ve Büyüme Geriliğinin Değerlendirilmesi	41
Tablo 8. Tonus Anormallikleri, Nöbet Öyküsü ve Motor Bozukluk Bulunma Durumunun Değerlendirilmesi	42
Tablo 9. Kusma Varlığı, Hepatomegali ve Splenomegali Bulunma Durumunun Değerlendirilmesi	44
Tablo 10. Kan Glukoz ve Kan Keton Düzeyi Değerlendirmesi	46
Tablo 11. Kan Gazı Değerlendirmesi	47
Tablo 12. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirmesi	48
Tablo 13. Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirmesi	50
Tablo 14. Majör Parametreler	52
Tablo 15. Minör Parametreler	53
Tablo 16. Çalışmanın eğri altında kalan alan verileri	56
Tablo 17. Eğrinin koordinatları	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KMH’larda Patofizyoloji	5
Şekil 2. Duyarlılığı ve Özgüllüğü %100 Olan Bir Test İçin ROC Eğrisi (A) Yararı Olmayan Bir Test İçin ROC Eğrisi (B)	53



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hasta Grubun Verilerinin Dağılımı	37
Grafik 2. ROC Analizine Göre Eğrilerin Yorumlanması	55
Grafik 3. Skorlama Sisteminin ROC Analizi	56



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalıtsal metabolik hastalıklar (KMH'lar); metabolik yollarda yer alan enzim, enzim kofaktörü, taşıyıcı eksikliği ya da bozukluğu sebebiyle, substratın/toksik ara metabolitlerin birikmesine ve/veya son ürünün eksikliğine neden olan tek gen bozukluklarıdır (1,2). Metabolik bozukluklardaki patoloji genellikle enzim substratının bir metabolik bloğun arkasında birikmesinden veya bir reaksiyon ürününün eksikliğinden kaynaklanır. Birikmiş enzim substratı lokal olarak ya da yayılarak organlar üzerinde olumsuz etkilere neden olurlar (2).

1450 farklı kalıtsal metabolik hastalık olduğu bilinmektedir (3,4). KMH'ların, toplumda nadir görüldüğü düşünülse de çok sayıda farklı metabolik hastalığın varlığı göz önüne alındığında önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Toplu olarak değerlendirildiklerinde çocukluk döneminde görülen genetik hastalıkların önemli bir bölümünü oluşturur ve çocukluk çağında morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer alırlar (5,6). Yüksek akraba evliliği oranlarının olduğu ülke veya bölgelerde KMH insidans oranlarının 50 kata kadar arttığı görülmüştür (7). Ülkemizde de mevcut olan yüksek doğum oranı ve akraba evliliği oranları nedeniyle KMH sıklığında artış görülmektedir (8).

Metabolik hastalıkların bir kısmının tedavi edilebilir oluşu ve bir kısmının da erken tanı ile saptanması halinde hasta etkilenmesinin en aza indirilerek, hastaların yaşam kalitesinde artış sağlanabileceği bilinmelidir. Tedavisi olmayan

hastalık gruplarında ise vakalara tanı konulması halinde aileye başka çocuk sahibi olmadan önce genetik danışmanlık verilebilmesi imkanını sağlar.

Bu hastalıkların nadir olduğu düşünülerek günlük uygulamada öncelikle daha sık rastlanılan durumlar düşünülür. Çok çeşitli semptomların olması, organlarda sistemik tutulumların olması ve laboratuvar değişikliklerinin başka hastalıklar ile karışabilmesi nedeni ile metabolik hastalıklar tanı konulma evresinde gözden kaçabilmektedir. Literatüre bakıldığında kalıtsal metabolik hastalıklara tanı konulma sürecinde kullanılan, erken tanı ve tedaviye olanak sağlayan, yol gösterici niteliğinde olan, metabolik hastalık şüphesi olduğu durumlarda kullanılması planlanmış, klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren bir skorlama sistemi olmadığı görülmüştür. Bu çalışma ile oluşturulması planlanan skorlama sistemi, birçok hastanede bulunan, hekimlerin kolayca ulaşabileceği ilk basamak tetkiklerden, fizik muayene özellikleri ve anamnez öyküsünden oluşmaktadır. Tanı skorlaması sisteminin pratikte kullanımı sonucu kalıtsal metabolik hastalık sahibi hastaların tanı alma oranında ve tedaviye ulaşabilen hasta oranında artış olması öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. Kalıtsal Metabolik Hastalığın Tanımı ve Tarihçesi

Kalıtsal metabolik hastalıklar, metabolik yolaktaki bir enzimin, enzimin kofaktörünün veya taşıyıcının eksikliği ya da anormallliği sonucu ürünün oluşamaması ya da substratın birikmesi ile sonuçlanan tek gen bozukluklarıdır (9). İnsan doğasının genetik temelini anlaşılmaya başlanmasıyla birlikte, "kalıtsal metabolik hastalıklar" veya "metabolizmanın doğuştan gelen hataları" (inborn errors of metabolism, IEM) kavramı ilk kez 1902 yılında siyah bebek bezlerinden yaptığı gözlemler sonucunda keşfettiği alkaptonüri hastalığı üzerinden Sir Archibald Garrod tarafından tanıtılmıştır (10,11). KMH'ların gelişiminde rol oynayan diğer bir önemli adım, fenilketonüri hastalığının 1934'te Dr. Ivar Asbjørn Følling tarafından tanımlanmasıdır (12,13).

Dr. Følling'in hastalığı tanımlamasından yaklaşık otuz yıl sonra, kalıtsal metabolik hastalıkların teşhisinde metabolit ölçümü kullanılması ilk olarak Dr. Robert Guthrie tarafından 1961'de fenilketonüri teşhisi için başlatılmıştır (14).

2.1.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Kalıtsal metabolik hastalıklar, nadiren otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtılmakla birlikte çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösterir. Genetik materyallerini ebeveynlerinden alan çocukların mutasyonlu geni aktarımı, akraba

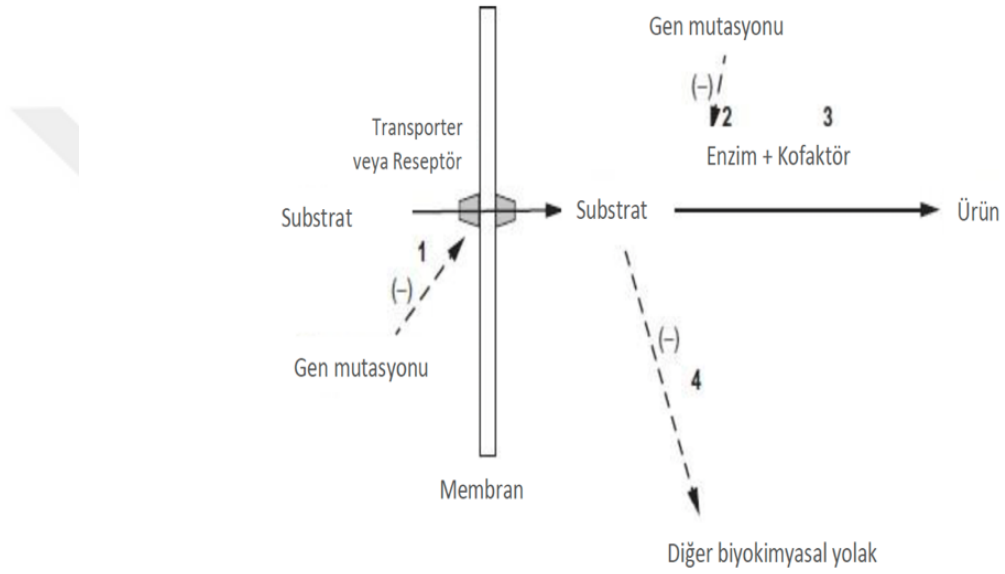
evliliği ile artmaktadır. KMH'ların görülme sıklığı akraba evliliğinin yüksek olduğu ülkelerde daha fazladır (15). Akraba evliliklerinin dünya ortalamasının üstünde gerçekleştirildiği ülkelere biri de Türkiye'dir. Akraba evliliği en sık Güneydoğu Anadolu Bölgesinde (%43) görülmektedir ve bu akraba evliliklerin %11'i birinci derece kuzen evliliğidir (16). Gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında, ülkemizde akraba evliliklerinin daha yaygın olması, KMH'ların görülme sıklığında artışa neden olmaktadır. Metabolik hastalıkların dünya genelindeki görülme sıklığı, hastalığın türüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Dünyada 1/60.000 sıklıkta görülen biotinidaz eksikliğine ülkemizde 1/11.000 oranında, dünyada ortalama olarak 1/10.000 sıklıkla görülen fenilketonüriye ülkemizde 1/4.500 oranında rastlanmaktadır (15).

Literatürde KMH'ların genel insidansını belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır, son zamanlarda belirtilen insidans oranları 800 ila 2500 canlı doğumda birdir (17). Kalıtsal metabolik hastalıkların çeşitli ülkelere göre insidansları; Hong Kong'da 1:4122, İtalya'da 1:3707, Almanya'da 1:2920, Birleşik Krallık'ta 1:784, Suudi Arabistan'da 1:667, Kanada'da 1:2500, Katar'da 1:966'dır (2,18,19).

2.1.3. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Patofizyolojisi

Kalıtsal metabolik hastalıklarda görülen nokta mutasyonlar, delesyonlar, insersiyonlar ve kromozomal yeniden düzenlenmeler genetik bozukluklara yol açarak mutant enzimlerin ve taşıyıcıların işlev kaybına veya kazancına neden olur. Bu hastalıklarda, genetik bozukluk nedeniyle ilgili biyokimyasal yolak bloke olur

ve substrat birikir. Biriken substrat, doğrudan toksik etki gösterebilir veya metabolik akışın alternatif biyokimyasal yollara sapması sonucu hem ürün eksikliği hem de dolaylı toksik etkiler ortaya çıkabilir (19).



Şekil 1. KMH’larda Patofizyoloji

1. Transporter veya reseptör defekti 2. Enzim defekti 3. Kofaktör eksikliği
4. Substrat tarafından diğer biyokimyasal yolağın inhibisyonu
5. Biriken substratın diğer biyokimyasal yollarını inhibe etmesi (19)

2.1.4. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Sınıflandırılması

Fizyopatolojik yaklaşımda, bir substratın hücre membranından taşıyıcı proteinler aracılığıyla geçmesi, hücre içinde enzimler, apoenzimler ve kofaktörler yardımıyla metabolize edilmesi ve bütün süreci yöneten genetik kodlamanın kusursuz olması gerekliliği esastır (20). Bu bakış açısına göre, kalıtsal metabolik hastalıklar intoksikasyon tipi bozukluklar, enerji metabolizması bozuklukları ve kompleks molekül bozuklukları olmak üzere üç alt gruba ayrılır (19,21).

Patofizyolojik bir bakış açısıyla KMH klinik sınıflandırılması Tablo 1 (9,19)'de, etkilenen ana substrata odaklanan Doğuştan Metabolizma Hastalıkları Çalışmaları Komitesi (SSIEM) sınıflaması Tablo 2 (19,22)'de verilmiştir.

Tablo 1. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Patofizyolojik Sınıflandırması

İntoksikasyon Tipi Bozukluklar	• Aminoasit Metabolizma Bozuklukları • Organik Asidemiler • Üre Döngüsü Bozuklukları • Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları
Enerji Metabolizma Bozuklukları	• Sitoplazmik Enerji Metabolizma Bozuklukları • Glikojen Metabolizma Bozuklukları • Glukoneogenez Metabolizma Bozuklukları • Glikoliz Metabolizma Bozuklukları • Kreatinin Metabolizma Bozuklukları • Pentoz Fosfat Yolu Bozuklukları • Hiperinsülinizmler • Mitokondriyal Enerji Metabolizma Bozuklukları • Mitokondriyal Solunum Zincir Hastalıkları • Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları • Konjenital Laktik Asidemiler • Keton Cisim Bozuklukları
Kompleks Molekül Bozuklukları	• Lizozomal Hastalıklar • Peroksizomal Hastalıklar • Konjenital Glikolizasyon Bozuklukları

Tablo 2. Doğuştan Metabolizma Hastalıkları Çalışmaları Komitesi (SSIEM) Sınıflandırması

○ Aminoasit ve peptit metabolizması bozuklukları
○ Karbonhidrat metabolizması bozuklukları
○ Yağ asidi ve keton cisimcikleri metabolizması bozuklukları
○ Enerji metabolizması bozuklukları
○ Pürinler, pirimidinler ve nükleotidlerin metabolizmasındaki bozukluklar
○ Sterol metabolizması bozuklukları
○ Porfirin ve hem metabolizması bozuklukları
○ Lipid ve lipoprotein metabolizması bozuklukları
○ Konjenital glikozilasyon bozuklukları ve diğer protein modifikasyon bozuklukları
○ Lizozomal bozukluklar
○ Peroksizomal bozukluklar
○ Nörotransmitter metabolizması bozuklukları
○ Vitaminlerin ve (protein olmayan) kofaktörlerin metabolizmasındaki bozukluklar
○ İz elementlerin ve metallerin metabolizmasındaki bozukluklar
○ Ksenobiyotiklerin metabolizmasındaki bozukluklar ve varyantlar

2.1.4.1. İntoksikasyon Tipi Hastalıklar

İntoksikasyon tipi bozukluklar birinci grupta yer alır. Ara metabolik yolaktaki defekt nedeniyle defektin öncesindeki noktada toksik substratın birikimi gerçekleşir ve substratın intoksikasyonuna bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Bulgular akut veya kronik olabilir. Bu hastalık grubunda embriyofetal gelişim etkilenmez. Genellikle semptomsuz bir dönemden sonra akut bulgular olarak karaciğer yetersizliği, kusma, koma, tromboembolik komplikasyonlar vb. görülebilir. Kronik bulgular arasında gelişme geriliği, organ yetersizliği, lens ektopisi, kardiyomiyopati bulunur. Semptomsuz dönem saatler, günler ya da haftalar sürebilir. Semptomlar yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar

herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Katabolizma, enfeksiyon, açlık ve diyetten elimine edilmesi gereken besinlerin alımı metabolik atağı tetikleyebilir (21,23).

Bu grupta sıklıkla aşağıdaki hastalıklar görülmektedir. Bunlar;

Aminoasit metabolizmasından kaynaklanan hastalıklar; Fenilketonüri, Akçaağaç Şurubu Kokulu İdrar Hastalığı, Homosistinüri, Tirozinemi

Organik asidüriler; Metilmalonik Asidüri, Propionik Asidüri, İzovaleirik Asidüri

Doğumsal üre siklüs defektleri ve glukoz intoleransı; Galaktozemi, Herediter Fruktöz İntoleransı

Metal intoksikasyonu; Wilson Hastalığı, Menkes Hastalığı, Hemokromatozis, Porfiri yer alır (12,24).

2.1.4.1.1. Fenilketonüri

Fenilketonüri (PKU), yüksek fenilalanin konsantrasyonuna bağlı beyin fonksiyon bozukluğunun geliştiği otozomal resesif bir fenilalanin metabolizması bozukluğudur (25). En sık fenilalanin hidroksilazı (PAH) kodlayan gendeki missense mutasyonlardan kaynaklanır. Yüksek kan fenilalanin ve azalmış tirozin seviyeleri PKU'yu karakterize eder. PKU'lu yenidoğanlar doğumda normal görünebilir ve ilk belirtiler birkaç ay sonra ortaya çıkar. Bu belirtiler arasında cilt ve idrardan gelen küf kokusu, egzama, açık ten rengi, nöbetler, titreme ve hiperaktivite yer alır (26). Tedavi edilmezse zihinsel engellilik, epilepsi ve davranış

sorunlarına neden olabilir. Erken tanı yenidoğan taramasına dayanır ve tedaviye erken başlanması durumunda hastaların zeka düzeyi, bazı suboptimal nörobilişsel fonksiyonların olması ile birlikte normal sınırlar içinde izlenir (25). Beslenme tedavisiyle çocuğun büyüme ve gelişmesi normal seyrinde ilerler ve komplikasyonlar engellenir. Ancak beslenme tedavisinde hastanın yaşı ilerledikçe diyetle uyum güçleşmektedir. Tedavi yaklaşımlarından bazıları glikomakropeptid, büyük nötral aminoasitler ve tetrahidrobiyopterindir (BH4). BH4 tedavisi, sadece tedaviye cevap veren klasik fenilketonürlü hastalarda ya da BH4 metabolizması bozukluğu olanlarda kullanılabilmektedir. Glikomakropeptid ve büyük nötral aminoasitler neredeyse tüm hastalarda kullanılabilmektedir (27). mRNA ve gen terapisi gibi diğer tedaviler geliştirilme aşamasındadır (25).

2.1.4.1.2. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı

1954'te Menkes ve meslektaşları, sağlıklı doğan ancak yaşamın ilk haftasında ensefalopati geliştiren, üç aylıkken serebral ödem nedeni ile ölen dört kardeşin idrar kokusunu "akçaağaç şurubunununkine çarpıcı şekilde benzer" olarak tanımladılar (28). Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD); lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli ketoasit ürünlerinin oksidatif karboksilasyonunu katalize eden enzim eksikliği sonucu gelişmektedir (29) . Lösin ve α -ketoizokaproik asitin akut yükselmeleri metabolik ensefalopatiye ve kritik beyin ödeme neden olurken, kronik aminoasit ve nörotransmitter dengesizlikleri zihinsel engellilik, yönetici işlev bozukluğu ve psikiyatrik hastalık için risk oluşturur (30). Önerilen tedavi, MSUD'da birikenler dışında kısıtlı protein alımına sahip yüksek kalorili bir diyet

ve esansiyel aminoasitleri içeren spesifik formüllerden oluşur. Bu tedavinin hastaların beslenme ihtiyaçlarına ve dallı zincirli aminoasit konsantrasyonuna göre ayarlanarak yaşam boyu sürdürülmesi gerekmektedir (31).

2.1.4.1.3. Organik Asidemiler

Organik asidemiler grubundaki hastalıklar aminoasit yıkım yollarındaki enzim eksikleri sonucu oluşur. Amino grubu içermeyen organik asitlerin serum ve idrarda birikimine bağlı asidoz, bu hastalıkların doğal seyrine eşlik eder. Hipoglisemi, laktik asidoz ve ketozis birlikte veya ayrı ayrı görülebilir. Bu hastalar, yenidoğan döneminde veya erken bebeklik döneminde klinik olarak belirgin hale gelirler. İlk sağlıklı dönemin ardından çocuklarda genellikle yaşamı tehdit eden yetersiz beslenme, kusma ve uyuşukluk ile metabolik dekompanstasyon gelişir. Klinik tablo hemen tanınmaz ve tedavi edilmezse ölüme kadar gidebilir. Daha büyük çocuklarda genellikle gelişimsel gecikme veya mevcut gelişim basamaklarında gerileme mevcuttur. Bazı hastalarda kemik iliği baskılanmasından kaynaklanan sitopeni ile de karşılaşılabilir (19). İdrar organik asit analizi ve açıl karnitin profili tanıya yardımcıdır. Tedavisi öncü aminoasitlerin diyetle kısıtlanması, toksik metabolitlerin vücuttan uzaklaştırılması için yardımcı bileşiklerin kullanılması ve eksik enzimlerin aktivitesini arttırmak için yardımcı bileşiklerin kullanılması ile sağlanmaktadır (32).

2.1.4.1.4. Üre Siklus Bozuklukları

Üre döngüsündeki enzimlerden birinin eksikliği, üre atılımının aksamasına yol açar. Yenidoğanlarda, üre siklus bozuklukları birkaç günlük beslenmeden sonra

şiddetli hiperamonyemik ensefalopati şeklinde kendini gösterir. Kısmi enzim aktivitesine sahip hastalarda geç başlangıçlı klinik tablo görülür (33).

2.1.4.1.5. Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları

Karbonhidrat metabolizması hastalıkları fruktoz, galaktoz ve glikojen gibi çeşitli karbonhidratların sentezinde veya katabolik yollarında bozukluk ile seyreden hastalıklardır. Bu gruptaki hastalıkların prognozu hafif türden yaşamı tehdit eden türlere kadar değişkenlik göstermektedir. İntoksikasyon tipi en sık görülen karbonhidrat metabolizması hastalıkları galaktozemi ve herediter fruktoz intoleransıdır. Fruktoz ve galaktoz metabolizmasının en sık görülen hastalıkları sadece spesifik karbonhidratların elimine edildiği diyet tedavisi ile tedavi edilirler (34).

2.1.4.1.6. Porfiriler

Porfiriler, hem biyosentetik yolunun kalıtsal kusurlarıdır. Buna bağlı olarak dokularda porfirinler veya porfirin öncüleri birikir. En sık etkilenen sistemler sinir sistemi ve/veya deridir (9,35).

2.1.4.2. Enerji Metabolizma Bozuklukları

Enerji metabolizma bozukluklarında enerji üretimi veya tüketimindeki eksikliğe bağlı kalp, iskelet kası, karaciğer ve beyin gibi metabolik aktivitenin yoğun olduğu organlarda tutulum gerçekleşir ve bu hastalıklarda klinik tablo daha değişkendir. Genellikle semptomsuz bir dönem yoktur, doğumdan hemen sonra klinik bulgular ortaya çıkar. Katabolizma nedeniyle tekrarlayan ataklar görülür. En

sık görülen bulgular jeneralize hipotoni, hipertrofik kardiyomiyopati, hepatomegali, hızlı ilerleme gösteren nörolojik kötüleşme, hipoglisemi, dolaşım kollapsı ve ani beklenmedik ölümdür. İntoksikasyon tipinden farklı olarak nadiren ilk bulgu olarak letarji ve koma görülür. Metabolik asidozun eşlik ettiği veya metabolik asidoz olmaksızın laktik asidemi sık rastlanan bir bulgudur (36,37).

2.1.4.2.1. Glikojen Metabolizma Bozuklukları

Glikojen metabolizmasındaki kusurlar tipik olarak dokularda glikojenin birikmesine, böylece Glikojen Depo Hastalıklarına (GDH) neden olur. Bu hastalık grubunda karaciğer tutulumu ile seyredenler açlık hipoglisemisi, ketozis veya hepatomegali görülmesi ile dikkat çeker. Kas tutulumu ile seyredenler ise kas ağrısı, kramplar, egzersiz intoleransı ve çabuk yorulma ile kendini gösterir (38). Enzim düzeyi ölçümleri, kas biyopsisi, genetik incelemeler ve kas manyetik rezonans görüntülemesi tanıya yardımcı olmaktadır. GDH, diyet modifikasyonu ile tedavi edilirken bazı türlerde ise enzim replasman tedavisi ile sınırlı başarı sağlanmıştır (34). Tedavide farklı türdeki diyetler, egzersiz antrenman protokolleri ve enzim replasman tedavisi kullanılmaktadır. Gen tedavileri ise araştırma aşamasındadır (39).

2.1.4.2.2. Mitokondriyal Enerji Metabolizma Bozuklukları

Mitokondriyal hastalıklar, maternal (mtDNA), otozomal resesif, otozomal dominant ya da X'e bağlı kalıtılabilirler (40). Mitokondriyal hastalıklar ve mtDNA mutasyonları; kulak, kalp, kas, gastrointestinal sistem, endokrin bezler, göz, santral ve periferik sinir sistemi, böbrek, karaciğer, iskelet sistemi gibi pek çok yapıyı

etkileyerek etkilediği bölgelere ait klinik semptomlara neden olur ve dolayısıyla tıbbın bütün alanını ilgilendirmektedir. Bulgular her yaşta ortaya çıkabilir. Yenidoğan döneminde intrauterin büyüme geriliği ilk bulgu olabilir, doğumdan sonra beslenememe, tekrarlayan apneler, konvülsiyon, ağır hipotoni, hepatomegali ve proksimal tübülopati ilk başvuru nedeni olarak görülebilir. Süt çocukluğu döneminde yetersiz kilo alımı, lökodistrofiye bağlı ensefalopati tablosu, hipertoni, proksimal tübülopati ve buna bağlı raşitizm bulguları, sinirsel tipte sağırlık ve retinitis pigmentosa gibi bulgular görülebilir. Başlangıç yaşı ve başlangıç bulguları ne olursa olsun tutulan organ ve doku sayısı hastalık ilerledikçe artar ve ilerleyici organ tutulumu daima görülen bir olaydır. Tedavide kofaktörler ve vitamin kokteylleri en çok kullanılan tedavi yöntemleridir. Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren ketojenik diyetin uygulanması ile vücutta lipit kullanımının arttığı, beyinde enerji kullanımına bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin üretiminin azaldığı, Adenozin Trifosfat (ATP) üretiminin arttığı gösterilmiştir (40,41).

2.1.4.2.3. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları

Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu (mYAO); uzamış açlık, ateş, aşırı egzersiz ve diğer katabolik süreçlerde enerji elde edilmesini sağlayan ana yoldur ve kalp, iskelet kası ve böbreklerde ana enerji kaynağıdır. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu bozuklukları (mYAOB) yağ asitlerinin taşınmasında veya yağ asitlerinin oksidasyonunda bozulma sonucu ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Klinik ve biyokimyasal bulgular ile ortaya çıkış yaşı etkilenen enzime,

geride kalan enzim aktivitesine göre değişir. Açlık ya da gastrointestinal hastalıklar gibi kalori açığının arttığı durumlarda daha çok hepatik bulgular gözlenir. Karaciğer yağlanır, keton üretimi durur, glikoz kullanımının artması kan şekerinin düşmesine neden olur. Egzersiz gibi durumlarda karnitin ve Koa'nın azalmasının yanı sıra toksik maddelerin birikmesi ile ağırlıklı olarak kalp kası ve iskelet kası ile ilgili bulgular gözlenmektedir (42). Reye sendromu benzeri klinik, bozulmuş ketogeneze nedeniyle uzamış açlığın tetiklediği hipoketotik hipoglisemi, ensefalopati, kardiyomiyopati, miyopati ve hayatı tehdit edebilecek koma hali mYAOB hastalarında görülebilecek ana bulgulardandır. Klinik şüphe halinde açıl karnitin profili ve idrarda organik asit profili ile destekleyici bulgu aranmalıdır. Tanı moleküler olarak doğrulanmalıdır (43).

2.1.4.3. Kompleks Moleküllerin Sentez ve Yıkım Bozuklukları

Kompleks molekül hastalıkları, hücre organelleri (lizozomlar, peroksizomlar, endoplazmik retikulum, golgi aygıtı) ve hücre fonksiyonunda gerekli olan kompleks moleküllerin sentezi veya katabolizması ile ilgili bozuklukları içermektedir. Semptom ve bulgular kronik ve ilerleyici özelliktedir. Araya giren enfeksiyonlardan veya besin alımından bağımsızdır. İskelet, kalp, santral sinir sistemi gibi pek çok sistemi etkileyebilir. Tüm lizozomal depo hastalıkları, peroksizomal hastalıklar, hücre içi trafik bozuklukları bu gruptadır (12,21).

2.1.4.3.1. Peroksizomal Hastalıklar

Peroksizomlar, hücre içinde çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonu, fitanik asidin alfa oksidasyonu ve plasmalogen sentezinin gerçekleştirildiği organellerdir. Bu bozukluklarda, çok uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonundaki kusurlar görülür. Klinik tabloda nörolojik tutulum, karaciğer tutulumu, dismorfik özellikler bulunur. Adrenolökodistrofide tabloya adrenal bezlerin etkilenmesi de eklenir (19,24).

2.1.4.3.2. Lizozomal Depo Hastalıkları

Lizozom, kompleks molekülleri parçalayabilen birçok enzimi içeren hücre içi bir organeldir. Enzim eksikliği sonucu ara metabolik ürünler lizozomda birikir, bu da hücreye zarar vererek hastalık semptomlarına yol açar. Lizozomal depo hastalıkları, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler veya glikolipidlerin doku ve organlarda birikmesine neden olan doğal substratların lizozomal yıkım bozukluklarından kaynaklanır. Mukopolisakaridozlar, Oligosakaridoz, Sfingolipidozlar bu grupta bulunur. Klinik özellikler, depo hastalığın tipine bağlı olarak genellikle ilerleyici hepatomegali, splenomegali, nörolojik gerileme, kaba yüz görünümü, eklemlerde kısıtlı hareketlilik ve periferik nöropati şeklinde ortaya çıkar (44,45).

2.1.4.3.3. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları

Konjenital glikozilasyon bozuklukları (CDG), glikoprotein ve glikolipid glikanlarının sentez ve bağlanmasıdaki kusurlara bağlı olarak gelişen doğumsal metabolik hastalıklardır. Glikozilasyon, organizmadaki tüm hücrelerde gerçekleşen

bir işlem olup proteinlerin yaklaşık yarısının aktivitesini kazanabilmesi için gereklidir. Bu nedenle, CDG tüm organları etkileyebilir ve çok çeşitli klinik bulgularla seyredebilir. Belirtiler arasında merkezi sinir sistemi tutulumu, gelişimsel gecikme, büyüme geriliği, hipoglisemi, subkutan yağın anormal dağılımı, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve protein kaybettiren enteropati yer alır (33,35,45).

2.1.5. Kalıtsal Metabolik Hastalıklara Klinik Yaklaşım

2.1.5.1. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Erken Dönem Belirtileri

Doğumdan sonraki birkaç gün veya hafta içinde, daha önce sağlıklı kabul edilen bir yenidoğanda altta yatan metabolik bozukluğun belirtileri ortaya çıkabilir. Klinik tablo, spesifik metabolik hastalığa bağlı olarak değişiklik gösterse de genel olarak metabolik hastalığı olan bebeklerde uyuşukluk hali, beslenme azlığı, kusma, metabolik asidoz ve buna bağlı takipne, azalmış perfüzyon belirtileri, organomegali ve nöbetler görülür. Metabolik hastalığın ilerlemesiyle birlikte tonus anormallikleri, hareket bozuklukları, stupor ve koma durumu ortaya çıkabilir. Ayrıca ebeveynler veya klinisyenler metabolik hastalığa sahip bebeklerde alışılmadık bir koku da fark edebilirler (örneğin MSUD, PKU, hepatorenal tirozinemi tip 1, izovalerik asidemi) (45).

2.1.5.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıkların Geç Dönem Belirtileri

Erken belirti veren hastalara kıyasla daha yüksek rezidüel enzim aktivitesine sahip olan hastalar, daha geç yaşlarda çocukluk, ergenlik ve hatta erişkin dönemde

çeşitli semptomlar ile başvurabilirler. Klinik tablo, kronik ve ilerleyici seyir nedeniyle tekrarlayan ataklarla karakterizedir. Atakların başlangıcı; ateş, substratın diyetle aşırı alımı, uzamış açlık hali ve hastanın eş zamanlı olarak kullandığı ilaçlardan etkilenebilir. Klinik belirti ve bulgular arasında nörolojik bulgular (makrosefali, mikrosefali, mental ve motor retardasyon, nöbetler, hipo/hipertoni, spastisite, hareket bozuklukları, felç, dikkat eksikliği, ataksi, psikiyatrik belirtiler, stupor, koma), hematolojik anormallikler (organomegali, pansitopeni, trombositopeni), kas bulguları (rabdomiyoliz, ağrı), dismorfik özellikler, iskelet anormallikleri, kalp yetmezliği (kardiyomiyopati), karaciğer yetmezliği, oftalmolojik bulgular, gelişme geriliği, duysal problemler ve cilt lezyonları gibi bozukluklar görülür ve hastaların başvuru sebebi olabilir (9,19,46–48).

Süt çocukluğu ile 5 yaş arası dönemde; gelişme geriliği, kusma, ataksi, koma, hipotoni, dismorfizm, nöbet, organomegali, miyopati, aritmi, görme-işitme kaybı, kramp, letarji, kardiyomiyopati, açlık intoleransı gibi belirtiler görülebilir.

6 yaş ile adölesan arası dönemde; gelişme geriliği, irritabilite, panik atak, otizm, ajitasyon, anksiyete, emosyonel instabilite, deliryum, insomnia, halüsinasyon, periferik nöropati, ataksi ve egzersiz intoleransı sıklıkla görülen belirtilerdir (49,50).

2.1.5.3. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tanı

Kalıtsal metabolik hastalıklara özgü spesifik klinik tablo ile başvuran hastalarda hedefe yönelik yaklaşım tercih edilir. Özgül olmayan tablolarda ise adım

adım ilerlemek daha uygun bir yaklaşımdır. KMH'ların kesin tanısı için özel incelemelerin yapılması gerekir. KMH şüphesi olması durumunda tanının kesinleştirilmesi amacıyla enzimatik ve/veya moleküler tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulur.

Klinik bulgular doğrultusunda ek olarak yapılan ilk basamak laboratuvar testleri, hastalıkla ilgili bazı ipuçlarının elde edilmesini sağlar ve erken müdahaleyi kolaylaştırmak amacıyla bozulan biyokimyasal basamağın yerinin belirlenmesini sağlar. Hastaların metabolik ataklar sırasında metabolitlerdeki artışın daha belirgin hale gelme olasılığının yüksek olduğu ancak atakta olunmayan dönemlerde artan metabolit(ler)i hedefleyen biyokimyasal test sonuçlarının normal görünebileceği unutulmamalıdır (47,51).

2.1.5.3.1. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda İlk Basamak Tetkikler

Kalıtsal metabolik hastalık şüphesi olması durumunda yapılması gereken başlangıç tetkikleri genellikle hastanelerin birçoğunda plazma veya idrar örneği ile yapılabilen testlerden oluşur (Tablo 3). Temel tetkik bulguları ve klinik tablo değerlendirilerek KMH kategorisi hakkında varsayımda bulunulmuş olunur, ileri ve tanısal testlerin yapılması açısından yol gösterici niteliktedir ve bu ön testlere bağlı olarak ilk terapötik yaklaşım başlatılabilir (48,51,52).

Tablo 3. Tanı Aşamasında Kullanılan İlk Basamak Tetkikler

Örnek türü	Tetkikler
Plazma Örneği	Tam Kan Sayımı, Periferik Yayma Kan Üre Nitrojeni, Kreatinin Alanin Aminotransferaz Aspartat Aminotransferaz Gama Glutamil Transferaz Direkt ve İndirekt Bilirubinler Alfa-Fetoprotein, Alkalen Fosfataz Sodyum, Potasyum, Kalsiyum, Magnezyum ve Fosfor Dahil Elektrolitler Kan Glikozu ve Ketonu Kan Gazı, Laktat, Piruvat, Amonyak Protrombin Zamanı Parsiyel Tromboplastin Zamanı
İdrar Örneği	Tam İdrar Tahlili İdrarda Redüktan Madde Redüktan Madde için İdrar Kromatografisi İdrar Ketonları Ferrik Klorür Testi Dinitrofenilhidrazin Testi Siyanür Nitroprussid Testi Glikozaminoglikanlar Keto Asitler

2.1.5.3.2. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Selektif Metabolik Tarama Tetkikleri ve Tanısal Tetkikler

Tanısal tetkikler enzim analizi ve moleküler genetik testlerden oluşur. Aile öyküsünde metabolik hastalık tanısı mevcut olan veya metabolik hastalıktan şüphelendiren semptomları bulunan hastalarda bu hastalık gruplarına yönelik yapılan spesifik testler “Selektif Metabolik Tarama Testleri” olarak adlandırılır.

Bu programdaki tetkikler daha detaylı olup hasta hakkındaki değerlendirmeler doğru tanı açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle deneyim ve uzmanlık gerektirmektedir, KMH açısından uzman merkezlerce yapılır. Test sonucu negatifliğinin hastalığın olmadığı anlamına gelmediği bilinmelidir (53).

Bu grupta bulunan tetkikler; amino asit analizleri, idrar organik asit analizleri, idrar glikozaminoglikanları, çok uzun zincirli yağ asitleri, transferrin izoformlarının izoelektrik odaklama elektroforezi, karnitin ve açilkarnitinler, vücut sıvılarının spektrofotometrik incelenmesi, biyobelirteçler tarama tetkiklerine örnek olarak verilebilir (19).

Kalıtsal Metabolik Hastalıklara neden olan genetik değişiklikler çoğunlukla missense mutasyonlar kaynaklıdır. Duplikasyonlar, küçük veya büyük delesyonlar da görülebilir. Moleküler genetik testlerin birçoğu araştırılması planlanan DNA bölgesinin amplifikasyonu için bir yöntem olan polimeraz zincir reaksiyonuna (PCR) dayanır. KMH tanısında kullanılan moleküler yöntemler dört ana başlıkta toplanabilir: daha önceden belirlenmiş mutasyonlar için kullanılan yöntemler, büyük yeniden düzenlemeler için kullanılan yöntemler, heterojen veya bilinmeyen mutasyonlar için kullanılan yöntemler, mutasyon taraması için kullanılan yöntemler (19,54).

2.1.5.3.3. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Yenidoğan Taraması

Neonatal Tarama Programı (NTP) kapsamında yenidoğan döneminde belirlenen hastalıklar için tarama yapılması ile oluşması muhtemel komplikasyonların, geri dönüşümsüz zararların engellenmesi, tanı konan bebeklere erken dönemde uygun tedavinin sağlanması ve akraba evliliklerinin azaltılması konusunda toplumun bilinç düzeyinin artırılması amaçlanmıştır (55). Bu tarama programları ülkelerin kendi mevcut durumlarına göre, toplumda daha sık görülen hastalıklara karşı yapılmaktadır. Yenidoğan tarama programlarının ilk hedefi,

toplumda sık görülen doğumsal metabolik hastalıkların taranması ile hastalığın erken dönemde saptanması ve tedaviye erken dönemde ulaşılmasıdır (56).

Neonatal tarama programı, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ilk olarak 1987 yılında başlatılmış ve daha sonra bu tarama programı genişletilmiştir. İlk başladığı dönemde İstanbul, İzmir gibi belirli pilot bölgelerde uygulanan tarama programı 1993 yılında ‘Ulusal Fenilketonüri Tarama Programı’na dönüştürülmüş ve tüm ülkeyi kapsayacak şekilde düzenlenmiştir. 2006 yılında Konjenital Hipotiroidi’nin de programa eklenmesi ile programın ismi “Ulusal Yenidoğan Tarama Programı” olarak yenilenmiştir (55,57). Programa, 2008 yılı itibari ile Biyotinidaz Eksikliği, 2015 yılı itibari ile de Kistik Fibrozis (KF) eklenmiştir. 2017’den itibaren pilot bölgelerde Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH) taramasına başlanmış ve 2022 yılında Türkiye genelinde yaygınlaştırılmıştır. Spinal Müsküler Atrofi (SMA), 2022 yılında tarama programına eklenmiştir (55).

Bu hastalıkların taraması için sağlık personeli tarafından doğum sonrası bebek proteinli besinler almaya başladıktan sonra en ideali doğumdan sonraki 3-7. günler olmak üzere, 24-72 saat sonra topuk kanı alınmaktadır (58,59). Uygulama, tarama testi için bebeğin ayak topuğunun plantar yüzeyinin medial veya lateral kısımları kullanılacak şekilde alınan birkaç damla kanın özel bir filtre kağıdı (Gutrie) üzerine damlatılması ile yapılmaktadır (58).

Tarama programında her bir hastalık için oluşturulmuş bilimsel komisyonlar, izleme ve değerlendirme çalışmalarına destek olmaktadır. Tarama

alışmaları ile yılda yaklaşık 4500 çocuğun var olan hastalıklarının sonuçlarından korunması sağlanmakta ve engellilik halinin önüne geçilmektedir. Tarama paneline eklenebilecek hastalıklar konusunda çalışmalar devam etmektedir (55).

2.1.5.4. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tedavi

Kalıtsal metabolik hastalık tanısı alan hastalarda zaman kaybedilmeden tedavi planlaması yapılmalıdır, bu morbidite ve mortalite oranlarını düşürmek açısından oldukça kritiktir. Tedavi stratejileri akut ve kronik olmak üzere iki ana kategoride incelenebilir.

Akut Tedavi Yaklaşımı;

Kalıtsal metabolik hastalık tanısı almış veya şüpheli vakalarda, hastalığın neden olduğu semptomları tedavi etmeye yönelik bir yaklaşım benimsenmelidir. Dehidratasyon durumunda uygun intravenöz sıvı tedavisi uygulanmalı, varsa enfeksiyon tedavi edilmeli; asidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi ve elektrolit dengesizlikleri düzeltilmelidir.

Akut tedavi, şüpheli veya kesin tanısı konmuş bir kalıtsal metabolik hastalıktan kaynaklanan akut atağı olan bir hastaya yaklaşım ve tedavi için gereken tüm önlemleri kapsar (Tablo 4) (19).

Tablo 4. Şüpheli/Kesin KMH Hastalarında Akut Koma Tedavisi

• Gereklilik durumunda kardiyopulmoner resüsitasyon yapılması
• Hava yolu güvenliğinin sağlanması, yeterli solunum desteği
• Güvenli damar yolunun sağlanması
• Gerekirse dehidrasyonun tedavi edilmesi, yeterli intravenöz sıvı takviyesi yapılması
• Elektrolit anormalliklerini düzeltilmesi
• Hipoglisemi tedavisi
• Hiperamonyemi tedavisi
• Asidoz tedavisi
• Yeterli kalori alımının sağlanması
• Protein alımının kısıtlanması açısından değerlendirilmesi

Kronik Tedavi Yaklaşımı:

Kalıtsal metabolik hastalıklarda her farklı hastalık için çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemler genellikle şunları içerir (3,19).

1. Biriken toksik substratı azaltmaya yönelik tedaviler

- Diyet kısıtlaması
- Substrat inhibisyonu

2. Eksik ürünün takviyesi

3. Rezidüel enzimin indüksiyonu

- Kofaktör replasmanı
- Şaperon tedavisi

4. Eksik enzimin replasmanı

- Enzim replasman tedavisi

- Hücre/organ nakli

5. Toksik substratın uzaklaştırılması

- Mekanik uzaklaştırma (Diyaliz/hemofiltrasyon)

- Medikal tedavi

6. Gen Tedavisi

7. Deneysel tedaviler

3. MATERİYAL METOD

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmamız ‘Hasta Grubu’ ve ‘Kontrol Grubu’ olmak üzere toplamda 149 katılımcıdan oluşmaktadır. Hasta grubunu, Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma-Çocuk Genetik Bilim Dalı’na 2001-2023 yılları arasında takip edilen 0-18 yaş arası Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı, Yağ Asidi Oksidasyon Defekti, Organik Asidemiler, Fenilketonüri, Mitokondriyal Hastalıklar ve Karbonhidrat Metabolizma Bozukluklarından biri ile izlenen 49 hasta oluşturmaktadır. Kontrol grubu ise 2001-2023 yılları arasında çeşitli nedenlerle Çocuk Metabolizma-Çocuk Genetik polikliniklerine başvurmuş ancak yapılan selektif metabolik tarama tetkikleri sonucu metabolik hastalık tanısı almamış 100 hastadan oluşmaktadır. Hastaların tıbbi kayıtları ve laboratuvar sonuçları hasta dosyasından ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde kullanılmakta olan Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS-Nucleus) üzerinden 30 parametre ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Çocuk Metabolizma-Çocuk Genetik Bilim Dalı’na 2001- 2023 yılları arasında takip edilen Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı, Yağ Asidi Oksidasyon Defekti, Organik Asidemiler, Fenilketonüri, Mitokondriyal Hastalıklar ve Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları ile takip edilen hastalar

2. Ç. Metabolizma ve Ç. Genetik polikliniklerine çeşitli sebepler ile başvurmuş olan ancak yapılan tetkikler sonucunda metabolik hastalık saptanmamış hastalar

3. 0-18 yaş aralığındaki hastalar

4. HBYS ve poliklinik dosyaları üzerinden taranan ve polikliniklere ilk başvuru anında kayıtlarında eksiklik bulunmayan hastalar

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 0-18 yaş aralığı dışında kalan hastalar

2. Kalıtsal metabolik hastalık şüphesi ile izlemde olan fakat genetik ve enzimatik analizleri devam eden hastalar

3. HBYS ve poliklinik dosyaları üzerinden taranan, polikliniklere ilk başvuru anında kayıtlarında eksiklik bulunan hastalar

3.2. Çalışma Parametreleri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma-Çocuk Genetik Bilim Dalı'na 2001-2023 yılları arasında takip edilen 0-18 yaş arası belirlenen hastalıklardan biri ile takipli hasta grubunun ve kontrol grubunun verileri 30 parametre ile retrospektif olarak değerlendirildi. Katılımcıların verileri kullanılırken semptomların ilk başlangıç zamanındaki verileri kullanıldı. Rutin kontrol amacıyla polikliniklere başvurmuş hastaların verileri çalışmaya dahil

edilmedi. Verilerin elde edilmesinde HBYS ve poliklinik dosyaları üzerinden taranan hasta dosyası verileri kullanıldı.

Katılımcıların Çocuk Metabolizma-Çocuk Genetik polikliniklerine ilk başvuru anlarında mevcut olan, tanı skorlaması sistemi oluşturulması amacıyla retrospektif olarak değerlendirilmesi yapılan 30 parametre aşağıda sunulmuştur.

3.2.1. Klinik Parametreler

Parametreler durumun mevcut olmasına göre ‘Var’ veya ‘Yok’ şeklinde değerlendirilmiştir.

1. Semptomların Başlangıç Yaşı (Ay olarak değerlendirmeye dahil edilmiştir.)

2. Akrabalık Öyküsü

3. Düşük/ Ölü Doğum Öyküsü

4. Ailede Benzer Hastalık Öyküsü

5. Gelişme Geriliği

6. Büyüme Geriliği

7. Tonus Anormallikleri Varlığı

8. Nöbet Öyküsü

9. Motor Bozukluk Varlığı

10. Hepatomegali Varlığı

11. Splenomegali Varlığı

12. Kusma Varlığı

Ailede ebeveynler arasında akrabalık öyküsünün mevcut olması, annede düşük ya da ölü doğum öyküsünün mevcut olması ve ailede benzer hastalık öyküsü ya da şüpheli KMH bulunması durumunda değerlendirmeye ‘var’ olarak kabul edilmiştir.

Gelişme geriliği; motor gelişim, konuşma-dil gelişimi, bilişsel gelişim ve sosyal gelişim alanlarındaki gerilik olarak tanımlanır (60). Katılımcıların bir veya daha fazla alanda gerilik saptanması halinde gelişme geriliği ‘var’ kabul edilmiştir.

Büyüme geriliği, büyümesi devam eden bir çocuğun aynı cinsten yaşlılarına göre daha yavaş büyümesi ve/veya boyunun büyüme eğrisi üzerinde ortalamaya göre 2 standart sapma düşük bulunmasıdır. Bir diğer tanımda ise, boyun büyüme eğrisi üzerinde 3 persentilin altında bulunması büyüme geriliği olarak tanımlanmaktadır (61,62). Katılımcılarda iki durumdan herhangi birinin saptanması halinde büyüme geriliği ‘var’ kabul edilmiştir.

Kas tonusu, istirahat halinde motor ünitelerin kontrollü kontraksiyonlarının neden olduğu pasif gerilim olarak tanımlanır. Kas tonusu, nöromüsküler sistem tarafından düzenlenir. Kas tonusu bozukluğu, etiyolojisine ve etkilenim bölgesine bağlı olarak vücudun bir kısmında veya tamamında hipertoni, hipotoni ve distoni gibi farklı şekillerde görülebilir (63). Katılımcıların değerlendirilmesinde hipotoni, hipertoni ya da distoni olması durumunda tonus anormalliği ‘var’ kabul edilmiştir.

Nöbet (Konvülziyon); beyindeki ani, aşırı ve anormal elektriksel deşarjlar nedeniyle sinir hücrelerinin normal işleyişinin bozulması sonucunda ortaya çıkan kısa süreli, geçici davranış veya duyuşal değışikliklerdir (64). Katılımcıların hayatlarının bir döneminde var olan ya da hala devam eden nöbet geçirme durumunun mevcut olması durumunda nöbet öyküsü ‘var’ kabul edilmiştir.

Motor bozukluklar; hareketlere başlamada gecikme, zayıf kas kuvveti, postüral kontrol yetersizliği, artmış veya azalmış kasılmayı içerir (65). Katılımcılarda bu şikayetlerden herhangi birinin bulunması durumunda motor bozukluk 'var' kabul edilmiştir.

Hepatomegali, karaciğerdeki hücreşel ve yapışal elemanların sayısı ve büyüklüğündeki artışla ortaya çıkan bir büyüme durumudur. Büyüme derecesi, karaciğerin sağ kostayı aşma miktarı ile belirlenir. Genel olarak, yenidoğanlarda sağ kostayı 3,5 cm, daha büyük çocuklarda ise 2 cm’den daha fazla aşması hepatomegali olarak kabul edilir (66). Yaş gruplarına göre hepatomegali saptanması durumunda hepatomegali ‘var’ olarak kabul edilmiştir.

Splenomegali, dalak boyutunun herhangi bir nedenle artması olarak tanımlanır. Normal dalak boyutu ise çocukluk çağında yaşa bağlı olarak değişim göstermektedir. Yaşlara göre dalak uzunluğunun üst sınırları 3–6 ay arası 6,5 cm, 6–12 ay arası 7 cm, 1–2 yaş arası 8 cm, 2–4 yaş arası 9 cm, 4–6 yaş arası 9,5 cm, 6–8 yaş arası 10 cm, 8–10 yaş arası 11 cm, 10–12 yaş arası 11,5 cm ve 12 yaş üzeri 12 cm'dir (67). Katılımcılarda yaş gruplarına göre dalağın normalden büyük saptanması durumunda splenomegali 'var' kabul edilmiştir.

Katılımcıların poliklinik başvurusunda kusma atakları öyküsü ya da aktif kusma durumunun bulunması halinde kusma şikayeti 'var' kabul edilmiştir.

3.2.2. Laboratuvar Parametreleri

Laboratuvar parametrelerinde değerlendirilen parametreler ve birim değerleri aşağıda sunulmuştur.

13. Kan Gazında pH

14. Kan Gazında Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı (PaCO_2) (... mm Hg)

15. Kan Gazında Baz Açığı (... mmol/L)

16. Kan Gazında Bikarbonat (HCO_3^-) (... mEq/L)

17. Kan Gazında Laktat Düzeyi (... mmol/L)

18. Kan Glukozu (... mg/dL)
19. Kan Ketonu (... mmol/L)
20. Kan Amonyak Düzeyi (... μ mol/L)
21. Aspartat Aminotransferaz (AST) (... U/L)
22. Alanin Aminotransferaz (ALT) (... U/L)
23. Anyon Gap Değeri (AG) (... mEq/L)
24. Total Bilirubin düzeyi (... mg/dL)
25. Kreatinin Düzeyi (... mg/dL)
26. Kan Üre Azotu Düzeyi (BUN) (... mg/dL)
27. Hemoglobin (HGB) (... g/dL)
28. Platelet Sayısı (PLT) (... $\times 10^3$ /uL)
29. Lökosit Sayısı (WBC) (... $\times 10^3$ /uL)
30. Mutlak Nötrofil Sayısı (ANS) (... $\times 10^3$ /uL)

3.2.2.1. Kan Gazında Değerlendirilen Parametreler

Klinik izlemde kan gazı değerlendirmesi, pek çok hastalığın ciddiyeti hakkında önemli bilgi veren bir parametredir.

pH: Kanın H^+ durumunu belirler, hastanın asidoz ya da alkalozda olduğunu gösterir. Normal değerleri 7,35-7,45'tir.

$PaCO_2$: Arteriyel kandaki karbondioksitin parsiyel basıncıdır ve alveolar ventilasyonu gösterir. Normal değerleri 35-45 mmHg'dir.

HCO_3 : Normal değer aralığı 22-26 mEq/L'dir. Yüksek değerler metabolik alkalozu, düşük değerler metabolik asidozu gösterir.

BE: Tam oksijenize kanı, 37°C'de ve 40 mmHg $PaCO_2$ 'de pH'sını 7,40'a getirmek için gerekli asit veya baz miktarıdır; metabolik durum değerlendirmesinde kullanılır. $BE < -3$ ise metabolik asidoz, $BE > +3$ ise metabolik alkaloz olarak değerlendirilir. Normal değerleri -3 ile +3 arasındır (68).

Laktat Düzeyi: Laktat birikimi, artmış üretim veya azalmış atılım nedeniyle gerçekleşir. Normal aralık 0,5-1,5 mmol/L'dir (69).

3.2.2.2. Hemogram Tetkikinde Değerlendirilen Parametreler

Hemogram (Tam Kan Sayımı), kanı oluşturan hücrelerin sayılmasıdır. Birçok hastalıkta çok değerli bilgiler sunan bir testtir. Parametrelerin çalışmada kullanılan normal aralıkları aşağıdaki gibidir:

HGB: Yaş ve cinse göre normal aralıkları; 0-4 yaş arası ortalama 12,5 g/dL , 5-7 yaş arası 13 mg/dL, 8-11 yaş arası 14,5 mg/dL, 12-14 yaş arası kızlarda 14,5 mg/dL erkeklerde 14 mg/dL, 15-17 yaş grubu aralığında ise kızlarda 14 mg/dL erkeklerde 15 mg/dL 'dir (70). HGB, katılımcılarda yaşa göre değerlendirilmiştir.

PLT: 150-750 $\times 10^3/uL$ normal aralıktır. 150 $\times 10^3/uL$ altındaki değerler trombositopeni, 750 $\times 10^3/uL$ üzerinde olması ise trombositozdur (71).

WBC: 4,5-11 $\times 10^3/uL$ lökositlerin normal aralığıdır.

ANS: Kan yaymasında yüzde olarak hesaplanmış değer WBC ile çarpımı ANS'ye eşittir (72). Mutlak nötrofil sayısı 1,5-7 $\times 10^3/uL$ normal aralıkta kabul edildi.

3.2.2.3. Strip Yöntemi ile Değerlendirilen Parametreler

Kan Glukoz Düzeyi: Hipoglisemi, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan düşük plazma veya serum glukoz konsantrasyonunun neden olduğu sempatoadrenal aktivasyon ve nöroglikopeni semptomları ile karakterize edilen klinik bir durumdur. Klasik tanımı ile hipoglisemi plazma glukoz düzeyinin 50 mg/dL'nin altına

inmesidir. Normal plazma glukoz düzeyi, açlık durumunda 70-100 mg/dL'dir (73,74). Kan glukoz düzeyinin 50 mg/dL altında olduğu değerler hipoglisemi olarak kabul edildi.

Kan Keton Düzeyi: Sağlıklı bir kişide ortalama kan keton düzeyleri nadiren 0,5 mmol/L'yi aşar ve genellikle çok daha düşüktür. Vücuttaki referans keton seviyesi 0,6 mmol/L altında olmalıdır (75). 0,6 mmol/L üzerindeki değerlerde keton pozitifliği 'var' kabul edilmiştir.

3.2.2.4. Biyokimya Tetkikinde Değerlendirilen Parametreler

AG: $[(Na^+ (Sodyum))] - [(Cl^- (Klor) + HCO_3^-)]$ denklemi AG hesaplamak için kullanıldı. AG normal aralık 12 ± 4 mEq/L'dir (76).

Amonyak: Yaşlara göre normal amonyak değerleri yenidoğan döneminde $<100 \mu\text{mol/L}$, süt çocuğu ve okul çağı döneminde $<40 \mu\text{mol/L}$, adölesan dönemde $11-32 \mu\text{mol/L}$ aralığındadır (77). Amonyak, katılımcılarda yaş gruplarına göre değerlendirilmiştir.

AST ve ALT: ALT, sitozolik bir enzim olup karaciğere özgüdür. AST ise hem sitozolik hem de mitokondriyal izoenzimdir ve karaciğer, çizgili kaslar, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde bulunur. Sağlıklı bireylerde aminotransferaz düzeyleri genellikle $30-40 \text{ U/L}$ 'nin altındadır (78).

Total Bilirubin Düzeyi: Normal serum toplam bilirubini 1,2 mg/dl'den azdır (79) . Serum düzeyi 2 mg/dL'yi aştığında klinik olarak ikter saptanır (80) .

Kreatinin Düzeyi: Yaşa göre normal değerleri 1-5 yaş aralığında 0,3-0,5 mg/dL, 5-11 yaş aralığında 0,5-0,7 mg/dL, 11 yaştan büyük kızlarda 0,7-0,9 mg/dL, 11 yaştan büyük erkeklerde 0,7-1,2 mg/dL'dir (81). Kreatinin düzeyi katılımcılarda yaşa göre değerlendirilmiştir.

BUN: Hastane laboratuvar değerine göre 4-18 mg/dL normal aralık olarak kabul edilmiştir.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonu'ndan 09.07.2024 tarih ve 1144 sayı ile onay alınmıştır (Ek-1).

3.4. İstatistiksel Analiz

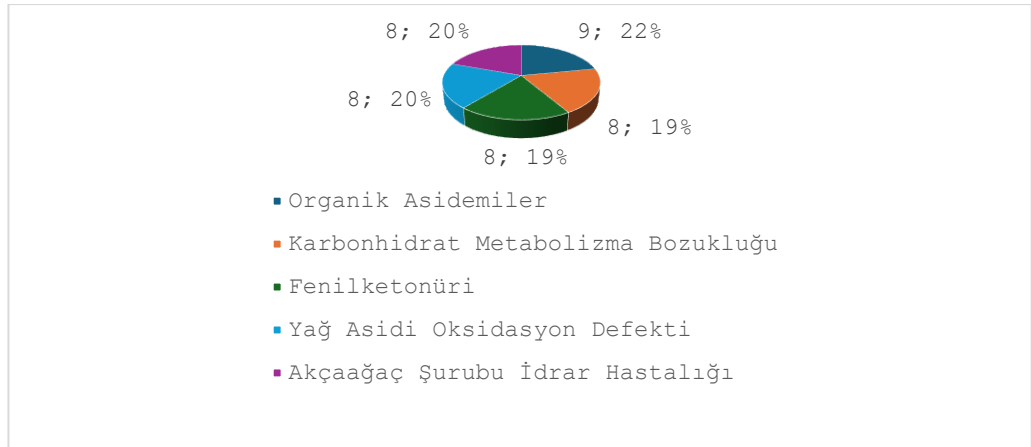
Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences) v.25 programı kullanıldı. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma, minimum, maksimum ve median değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek amacıyla Kolmogrov-Smirnov testi uygulandı. Kategorik veriler normal dağılıma uyuyorsa Pearson Ki-kare testi, Fisher's Exact Test ve Yates Düzeltmeli Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Bağımsız sayısal değişkenler normal dağılıyorsa Student-T testi, normal dağılmayanlar ise Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Sürekli

değişkenlerin kesim değerini belirlemek için ROC analizi (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak %99 güven aralığı baz alındı ve $p < 0,001$ kabul edildi. Majör-minör parametrelerin oluşturulmasında $p < 0,001$ olan veriler majör parametre, $p > 0,001$ ile $p < 0,05$ arasında bulunan veriler ise minör parametre olarak kabul edildi. Analizler sonucunda elde edilen veriler uzman görüşü dahilinde tanı skorlaması sistemi haline getirildi. Majör parametreler 2 puan, minör parametreler 1 puan olacak şekilde tanı skorlaması sistemi oluşturuldu. Bu puanlama durumu baz alındığında, hasta ve sağlıklı popülasyon ayrımının sağlanması amacıyla puan kestirim değeri ROC analizi ile kullanılarak belirlendi. Tanı skorlaması sistemi son olarak tablo haline getirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya, hasta ve kontrol grubu olmak üzere 149 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunu, Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma-Çocuk Genetik Bilim Dalı'nda 2001-2023 yılları arasında takip edilen 0-18 yaş arası Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı, Yağ Asidi Oksidasyon Defekti, Organik Asidemiler, Fenilketonüri, Mitokondriyal Hastalıklar ve Karbonhidrat Metabolizma Bozukluklarından biri ile izlenen 49 hasta oluşturmaktadır. MSUD, FKU, Yağ Asidi Oksidasyon Defekti, Mitokondriyal Hastalıklar ve Karbonhidrat Metabolizma Bozukluğu tanısı ile takipli her bir gruptan 8'er hasta (%8,19-8,2), Organik Asidemi ile takipli 9 hasta (%9,22) bulunmaktadır. *Grafik 1*'de hasta grubun verilerinin dağılımı gösterilmiştir.



Grafik 1. Hasta Grubun Verilerinin Dağılımı

Kontrol grubu, 2001-2023 yılları arasında çeşitli nedenlerle Çocuk Metabolizma- Çocuk Genetik polikliniklerine başvurmuş ancak yapılan selektif

metabolik tarama tetkikleri sonucu metabolik hastalık tanısı almamış 100 hastadan oluşmaktadır.

Katılımcıların 71'i (%47) erkek, 78'i (%53) kızdır.

Tablo 5'te hasta ve kontrol grubunun semptomlarının başlangıç yaşı değerlendirilmesi sunulmuştur.

Tablo 5. Semptom Başlangıç Yaşı Değerlendirmesi

n (%)		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
Semptomların Başlangıç Yaşı	1 aydan küçük	16 %31,4	35 %68,6	51 %100
	1-12 ay	23 %41,1	33 %58,9	56 %100
	12-60 ay	7 %24,1	22 %75,9	29 %100
	60 aydan büyük	3 %23,1	10 %76,9	13 %100
	Toplam	49 %32,9	100 %67,1	149 %100

Katılımcıların semptomlarının başlangıç yaşı 1 aydan küçük, 1-12 ay, 12-60 ay ve 60 aydan büyük olmak üzere 4 başlık altında incelendi. 1 aydan küçük toplamda 51 hastanın 16'sını (%31,4) hasta grup, 35'ini (%68,6) kontrol grubu oluşturmaktaydı. 1 ay- 12 ay arası 56 hastanın 23'ü hasta gruptan (%41,1), 33 hasta (%58,9) ise kontrol grubundandı. 12-60 ay arası 29 hastanın 7'si (%24,1) hasta grupta, 22 hasta (%75,9) ise kontrol grubunda idi. 60 aydan büyük hasta sayısı 13 olup bunların 3'ü (%23,1) hasta grupta, 10 hasta (%76,9) ise kontrol grubunda idi.

Hasta grupta semptomların başlangıç yaşı ortalama $9,02 \pm 17,5$ ay olarak görülmüştür. Minimum başvuru zamanı 0 ay, maksimum başvuru zamanı 72 ay olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise ortalama semptomların başlangıç yaşı $17,25 \pm 32,6$ ay, minimum başvuru yaşı 0 ay, maksimum başvuru yaşı 168 ay olarak görülmüştür. İstatistiksel açıdan değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında semptomların başlangıç yaşı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Semptomların başlangıç yaşı tanı skorlaması sistemine dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol gruplarına dair ailesel veriler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Gruplarına Dair Ailesel Veriler

		Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	Toplam (n)
Akrabalık Öyküsü	Var	30 (%66,7)	15 (%33,3)	45
	Yok	19 (%18,3)	85 (%81,7)	104
Ailede Benzer Hastalık Öyküsü	Var	24 (%82,8)	5 (%17,2)	29
	Yok	25 (%20,8)	95 (%79,2)	120
Düşük/Ölü Doğum Öyküsü	Var	16 (%61,5)	10 (%38,5)	26
	Yok	33 (%26,8)	90 (%73,2)	123

Akrabalık öyküsü toplamda 45 katılımcıda mevcut olup hasta grubunun %66,7'sinde (n=30) olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise %33,3 (n=15) oranında saptandı. Akrabalık öyküsü bulunmayanlar toplamda 104 kişi olup hasta grupta %18,3 (n=19), kontrol grubunda %81,7 (n=85) olarak saptandı.

Ailesinde KMH şüphesi olan ya da tanı almış KMH olan bireylerin bulunma durumu sorgulandığında toplamda 29 katılımcıda benzer hastalık bulunduğu tespit edildi. Hasta grupta bu oran %82,8 iken (n=24), kontrol grubunda %17,2 (n=5) olduğu görüldü. Ailesinde KMH benzeri öyküsü bulunmayan 120 hastanın %20,8'i (n=25) hasta grupta , %79,2'i (n=95) kontrol grubunda idi.

Ailede düşük ya da ölüm doğum öyküsü mevcut olan 26 katılımcının dağılımı hasta grupta %61,5 (n=16) iken kontrol grubunda %38,5 (n=10) idi. Ailesinde düşük/ölü doğum öyküsü olmayan toplam 123 hastanın %73,2 'si (n=90) kontrol grubunda iken %26,8'i (n=33) hasta grupta olduğu görüldü.

Hasta grubunun akrabalık öyküsü, ailede benzer KMH öyküsü ya da şüphesi olması durumu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ailede pozitif öykü olması durumunda KMH görülme sıklığının arttığı görülmüştür. İstatistiksel açıdan değerlendirmede yüksek oranda anlamlılık saptanmıştır ($p<0,001$). Akrabalık öyküsünün pozitif olması ve ailede benzer/şüpheli KMH bulunması tanı skorlaması sistemine majör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi.

Ailede düşük/ölü doğum öyküsü mevcut olması hasta ve kontrol grupta istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı, ailede düşük/ölü doğum öyküsü mevcut olması durumunda KMH sıklığında artış olduğu görüldü ve minör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi ($p=0,001$).

4.2. Katılımcıların Fizik Muayene Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Katılımcılar; gelişme geriliği, büyüme geriliği, tonus anormallikleri, nöbet geçirme durumu, motor bozuklukları, kusma halinin bulunması, hepatomegali ve splenomegali değerlendirmesi olmak üzere 8 parametre ile değerlendirilmiştir.

Gelişme geriliği ve büyüme geriliğinin değerlendirilmesi verileri Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Gelişme Geriliği ve Büyüme Geriliğinin Değerlendirilmesi

		Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	Toplam (n)
Büyüme Geriliği	Var	27 (%62,8)	16 (%37,2)	43
	Yok	22 (%20,8)	84 (%79,2)	106
Gelişme Geriliği	Var	20 (%47,6)	22 (%52,4)	42
	Yok	29 (%27,1)	78 (%72,9)	107

Büyüme geriliği şikayeti mevcut olan 43 katılımcının %62,8’i (n= 27) hasta grubundan, %37,2’sinin (n=16) kontrol grubundan olduğu görülmüştür. Büyüme geriliği bulunmayan 106 hastanın %20,8’i (n=22) hasta grupta iken, %79,2’i (n=84) kontrol grubunda saptanmıştır. İstatistiksel açıdan değerlendirmede yüksek oranda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Büyüme geriliği tanı skorlaması sistemine majör kriter olarak dahil edilmiştir.

Gelişme geriliği açısından yapılan değerlendirmede toplamda 42 katılımcıda gelişme geriliği mevcut olup bunların %47,6’sı (n=20) hasta grupta, %52,4’ü (n=22) ise kontrol grubundadır. Gelişme geriliği saptanmayan 107

hastanın %27,1'i (n=29) hasta grupta iken %72,9'u (n=78) kontrol grubunda idi. Hasta ve kontrol grubunun gelişme geriliği açısından istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlı fark saptanmıştır (p=0,027). Gelişme geriliği tanı skorlaması sistemine minör kriter olarak dahil edilmiştir.

Nörolojik sistem tutulumları açısından tonus anormallikleri, nöbet öyküsü ve motor bozukluk bulunma durumunun değerlendirilmesi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tonus Anormallikleri, Nöbet Öyküsü ve Motor Bozukluk Bulunma Durumunun Değerlendirilmesi

		Hasta Grubu n (%)	Kontrol Grubu n (%)	Toplam
Tonus Anormallikleri	Var	15 (%65,2)	8 (%34,8)	23
	Yok	34 (%27)	92 (%73)	126
Nöbet Öyküsü	Var	14 (%63,6)	8 (%36,4)	22
	Yok	35 (%27,6)	92 (%72,4)	127
Motor bozukluklar	Var	8 (%88,9)	1 (%11,1)	9
	Yok	41 (%29,3)	99 (%70,7)	140

Tonus anormallikleri toplamda 23 katılımcıda mevcut olup hasta grubunda %65,2 (n=15) oranında pozitif saptanırken, kontrol grubunun ise %34,8'inde (n=8) tonus anormalliği olduğu görülmüştür. Tonus anormalliği bulunmayan 126 hastanın %27'si (n=34) hasta grubunda iken %73'ü (n=92) kontrol grubunda saptanmıştır. İstatistiksel analizde yüksek oranda anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Tonus anormallikleri tanı skorlaması sistemine majör kriter olarak dahil edilmiştir.

Toplam 22 katılımcıda nöbet geçirme öyküsü mevcut olup %63,6'sı (n=14) hasta grupta, %36,4'ü (n=8) ise kontrol grubunda olduğu görülmüştür. Nöbet öyküsü mevcut olmayan 127 hastanın %72,4'ü (n=92) kontrol grubundayken %27,6'sı (n=35) hasta grupta saptanmıştır. İstatistiksel değerlendirmesinde anlamlı fark saptanmıştır (p=0,002). Nöbet geçirme öyküsü pozitifliği tanı skorlaması sistemine minör kriter olarak kabul edilmiştir.

Motor bozukluk toplamda 9 hastada görülmüş olup bunların %88,9'unun (n=8) hasta grubundan, %11,1'inin (n=1) kontrol grubundan olduğu görülmüştür. Toplamda 140 hastada motor bozukluk saptanmamış olup bunların %70,7'si (n=99) kontrol grupta, %29,3'ü (n=41) hasta grupta olduğu görülmüştür. İstatistiksel açıdan değerlendirmesinde anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p=0,001). Motor bozukluk bulunması durumu tanı skorlaması sistemine minör kriter olarak kabul edilmiştir.

Gastrointestinal sistem tutulumları açısından kusma varlığı, hepatomegali ve splenomegali bulunma durumunun değerlendirilmesi Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Kusma Varlığı, Hepatomegali ve Splenomegali Bulunma Durumunun Değerlendirilmesi

		Hasta Grubu N (%)	Kontrol Grubu N (%)	Toplam
Kusma Varlığı	Var	9 (%40,9)	13 (%59,1)	22
	Yok	40 (%31,5)	87 (%68,5)	127
Hepatomegali Varlığı	Var	22 (%66,7)	11 (%33,3)	33
	Yok	27 (%23,3)	89 (%76,7)	116
Splenomegali Varlığı	Var	2 (%100)	0 (%0)	0
	Yok	47 (%32)	100 (%68)	147

Kusma şikayeti mevcut olan 22 kişinin %40,9'u (n=9) hasta grubundan, %59,1'i (n=13) kontrol grubundan olduğu görülmüştür. Kusma şikayeti mevcut olmayan 127 hastanın %68,5'i (n=87) kontrol grubundan, %31,5'u (n=40) hasta grubunda idi. İstatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Kusma şikayeti skora sistemi tablosuna dahil edilmemiştir.

Hepatomegalisi mevcut olan 33 katılımcının %66,7'sinin (n=22) hasta grubundan, %33,3'ü (n=11) kontrol grubundan idi. Fizik muayenesinde hepatomegali saptanmayan 116 hastanın %76,7'si (n=89) kontrol grubunda iken %23,3'ü (n=27) hasta grubunda idi. İstatistiksel açıdan değerlendirmede yüksek oranda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Hepatomegali majör kriter olarak skora sistemine dahil edilmiştir.

Splenomegali kontrol grubunda saptanmamış olup hasta grubunda yalnızca 2 hastada mevcuttu. İstatistiksel açıdan değerlendirme yapılabilmesi için kontrol grubunda yeterli sayıda hasta bulunmadığı için istatistiksel değerlendirme

yapılamadı ve p değeri hesaplanamadı ($p=0$). Splenomegali varlığı tanı skorlaması sistemine dahil edilmedi.

4.3. Katılımcıların Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Katılımcıların hemogram değerlendirmesinde HGB, WBC, ANS, PLT olmak üzere 4 parametre; kan gazı değerlendirilmesinde pH, PaCO₂, BE, laktat, HC0₃ olmak üzere 5 parametre; biyokimya değerlendirmesinde AST, ALT, Anyon Gap, BUN, kreatinin, Total Bilirubin ve amonyak olmak üzere 7 parametre değerlendirildi.

Kan glukozu ve kan ketonu ölçümü verileri ise strip ile ölçüm cihazlarında yapılan ölçümlerden elde edildi.

4.3.1. Strip Ölçüm ile Elde Edilen Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Katılımcıların kan glukoz düzeyi ve kan keton düzeyi parmak ucu strip ile ölçüm yöntemi kullanılarak elde edilen verilerden alınmıştır.

Kan glukoz ve kan keton düzeyi verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kan Glukoz ve Kan Keton Düzeyi Değerlendirmesi

		n	Ortalama Değer	Standart Sapma
Kan Glukoz Düzeyi	Hasta Grubu	49	70,8	22,1
	Kontrol Grubu	100	90,5	12,82
			Var	Yok
Kan Keton Düzeyi	Hasta Grubu	49	9 (%81,8)	40 (%28,9)
	Kontrol Grubu	100	2 (%18,2)	98 (%71,1)

Hasta grupta ortalama değeri $70,8 \pm 22,1$ mg/dL görülürken kontrol grubunda kan glukozu ortalama değeri $90,5 \pm 12,82$ mg/dL olarak saptandı. İstatistiksel açıdan değerlendirmede hasta grupta belirgin düşüklük olduğu görüldü ve yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Kan glukozu düşüklüğü majör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi.

Keton pozitifliği mevcut olan 11 katılımcının %81,8'i (n=9) hasta grupta, %18,2'si (n=2) kontrol grubunda saptanmıştır. Keton pozitifliği saptanmayan 138 katılımcının %28,9'u (n=40) hasta grupta, %71,1'i (n=98) kontrol grubunda bulunmaktadır. İstatistiksel açıdan değerlendirmede keton pozitifliği durumunda yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Keton pozitifliği majör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi.

4.3.2. Kan Gazında Değerlendirilen Parametreler

Hasta ve kontrol gruplarının kan gazı değerlendirmesi verileri Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Kan Gazı Değerlendirmesi

Kan Gazı		N	Ortalama Değer	Standart Sapma
pH	Hasta Grubu	49	7,31	0,12
	Kontrol Grubu	100	7,39	0,05
PaCO ₂	Hasta Grubu	49	36,46	14,2
	Kontrol Grubu	100	37,46	6,59
BE	Hasta Grubu	49	-5,90	5,91
	Kontrol Grubu	100	-1,75	2,26
HCO ₃	Hasta Grubu	49	20,24	6,23
	Kontrol Grubu	100	22,61	2,28
Laktat	Hasta Grubu	49	3,93	3,59
	Kontrol Grubu	100	1,62	0,91

pH değerlendirmesinde hasta grupta ortalama değer olarak $7,31 \pm 0,12$ saptandı. Kontrol grubunda ise $7,39 \pm 0,05$ olarak görüldü. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Hasta grupta BE ortalama değer $-5,90 \pm 5,91$ mmol/L idi. Kontrol grubunda ise $-1,75 \pm 2,26$ mmol/L olarak görüldü. İstatistiksel açıdan değerlendirmede yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Kan gazı parametrelerinden pH düşüklüğü ve BE'nin negatif yöne artması majör parametre olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi.

PaCO₂, hasta grupta ortalama değeri $36,46 \pm 14,2$ mmHg görüldü. Kontrol grubunda ise belirgin farklılık olmamakla birlikte $37,46 \pm 6,59$ mmHg olarak saptandı. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). PaCO₂ tanı skorlaması sistemine dahil edilmedi.

Bikarbonat değeri hasta grupta ortalama değeri $20,24 \pm 6,23$ meq/L görüldü. Kontrol grubunda HCO_3 ortalama değeri $22,61 \pm 2,28$ meq/L olarak saptandı. İstatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık saptandı ($p=0,044$). HCO_3 düşüklüğü minör parametre olarak skorlama sistemine dahil edildi.

Laktat düzeyi hasta grupta ortalama değeri $3,93 \pm 3,59$ mmol/L olarak görüldü. Kontrol grubunda laktat düzeyi ortalama değeri $1,62 \pm 0,91$ mmol/L olarak saptandı. İstatistiksel açıdan değerlendirmede yüksek oranda anlamlı farklılık saptanmış olup laktat yüksekliği tanı skorlaması sistemine majör kriter olarak dahil edildi ($p<0,001$).

4.3.3. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol gruplarının hemogram değerlendirmesi verileri Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Hemogram Parametrelerinin Değerlendirmesi

Hemogram		N	Ortalama Değer	Standart Sapma
HGB	Hasta Grubu	49	11,53	2,12
	Kontrol Grubu	100	12,97	2,06
WBC	Hasta Grubu	49	8,67	3,54
	Kontrol Grubu	100	10,09	3,43
PLT	Hasta Grubu	49	358	117
	Kontrol Grubu	100	368	110
ANS	Hasta Grubu	49	4,44	3,07
	Kontrol Grubu	100	4,09	2,84

Hemogram değerlendirmesinde HGB, hasta grupta ortalama değer $11,53 \pm 2,12$ g/dL olarak görüldü. Kontrol grubunda ise HGB ortalama değeri $12,97 \pm 2,06$ g/dL idi. İstatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). HGB tanı skorlaması sistemine dahil edilmemiştir.

WBC, hasta grupta ortalama değer $8,67 \pm 3,54 \times 10^3$ /uL olarak görülürken kontrol grupta $10,09 \pm 3,43 \times 10^3$ /uL olarak saptandı. WBC değeri hasta grupta kontrol grubuna göre daha düşük olup istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,002$). WBC düşüklüğü minör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi.

PLT düzeyi hasta grupta PLT ortalama değeri $358 \pm 117 \times 10^3$ /uL ortalama değer olarak görüldü. Kontrol grubunda ise PLT ortalama değeri $368 \pm 110 \times 10^3$ /uL olarak saptandı. İstatistiksel açıdan değerlendirmede hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ve PLT tanı skorlaması sistemine dahil edilmedi ($p>0,05$).

ANS, hasta grupta ortalama değer $4,44 \pm 3,07 \times 10^3$ /uL olarak görüldü. Kontrol grubunda ise ortalama değer $4,09 \pm 2,84 \times 10^3$ /uL olup istatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). ANS tanı skorlaması sistemine dahil edilmedi.

4.3.4. Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol gruplarının biyokimya parametrelerinin değerlendirilmesi verileri Tablo 13’te sunulmuştur.

Amonyak düzeyi ortalama değeri hasta grupta $118,83 \pm 134,16$ $\mu\text{mol/L}$ ile artmış olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise amonyak düzeyi ortalama düzeyi $45,66 \pm 22,16$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Kontrol grupta amonyak düzeyi düşük iken hasta grupta belirgin amonyak yüksekliği mevcut idi. İstatistiksel açıdan değerlendirmede yüksek oranda anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Amonyak yüksekliği majör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi.

Tablo 13. Biyokimya Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		N	Ortalama Değer	Standart Sapma
Kan Amonyak Düzeyi	Hasta Grubu	49	118,83	134,16
	Kontrol Grubu	100	45,66	22,16
AST Düzeyi	Hasta Grubu	49	69,00	8,81
	Kontrol Grubu	100	54,47	31,50
ALT Düzeyi	Hasta Grubu	49	55,20	9,08
	Kontrol Grubu	100	27,13	22,99
Total Bilirubin düzeyi	Hasta Grubu	49	0,48	0,36
	Kontrol Grubu	100	0,85	2,04
AG	Hasta Grubu	49	13,47	6,95
	Kontrol Grubu	100	10,03	1,89
BUN Düzeyi	Hasta Grubu	49	11,86	6,99
	Kontrol Grubu	100	10,17	3,9
Kreatinin Düzeyi	Hasta Grubu	49	0,39	0,25
	Kontrol Grubu	100	0,32	0,14

AST düzeyi hasta grupta ortalama değer $69 \pm 8,81$ U/L saptanırken, kontrol grubunda $54,47 \pm 31,5$ U/L olarak görüldü. AST düzeyleri hasta ve kontrol grubunda benzer düzeylerde olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ve AST tanı skorlama sistemine dahil edilmedi ($p>0,05$).

ALT düzeyi hasta grupta ortalama değer $55,2 \pm 9,08$ U/L görülürken kontrol grubunda $27,13 \pm 22,99$ U/L olarak görüldü. İstatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ve ALT tanı skorlama sistemine dahil edilmedi ($p>0,05$).

Total bilirubin düzeyi hasta grupta $0,48 \pm 0,36$ mg/dL, kontrol grubunda $0,85 \pm 2,04$ mg/dL saptandı. İstatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ve total bilirubin tanı skorlama sistemine dahil edilmedi ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubunun AG değerleri hesaplandı. Hasta grupta ortalama değer $13,47 \pm 6,95$ mEq/L ile artmış AG mevcuttu. Kontrol grupta $10,03 \pm 1,89$ mEq/L ile AG normal aralıkta idi. Hasta ve kontrol grubu arasında AG değerlendirmesinde yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). AG değeri majör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi.

BUN düzeyi hasta grupta ortalama değer $11,86 \pm 6,99$ mg/dL olarak görülürken kontrol grubunda ortalama değer $10,17 \pm 3,90$ mg/dL idi. İstatistiksel açıdan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Kreatinin değeri hasta grupta ortalama değer $0,39 \pm 0,25$ mg/dL ile normal aralıkta, kontrol grubunda $0,32 \pm 0,14$ mg/dL ile daha düşük olmakla birlikte normal aralıkta olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan incelemede anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

BUN ve kreatinin değeri tanı skorlaması sistemine dahil edilmedi.

4.4. Skorlama Sistemi Oluşturulması

Katılımcılar toplamda 30 parametre ile değerlendirildi. 30 parametreden $p<0,001$ olup yüksek anlamlı fark değeri taşıyan 12 parametre majör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edildi.

Tablo 14’te majör parametreler belirtilmiştir.

Tablo 14. Majör Parametreler

1. Akrabalık Öyküsü Pozitifliği
2. Ailede Benzer Hastalık Öyküsü Pozitifliği
3. Büyüme Geriliği Mevcut Olması
4. Hepatomegali Saptanması
5. Tonus Anormallikleri Mevcut Olması
6. Kan Gazında pH Düşüklüğü
7. BE Negatif Yönde Artması
8. Kan Glukozu Düşüklüğü
9. Kan Ketonu Yüksekliği
10. Amonyak Yüksekliği
11. Laktat Yüksekliği
12. Artmış AG

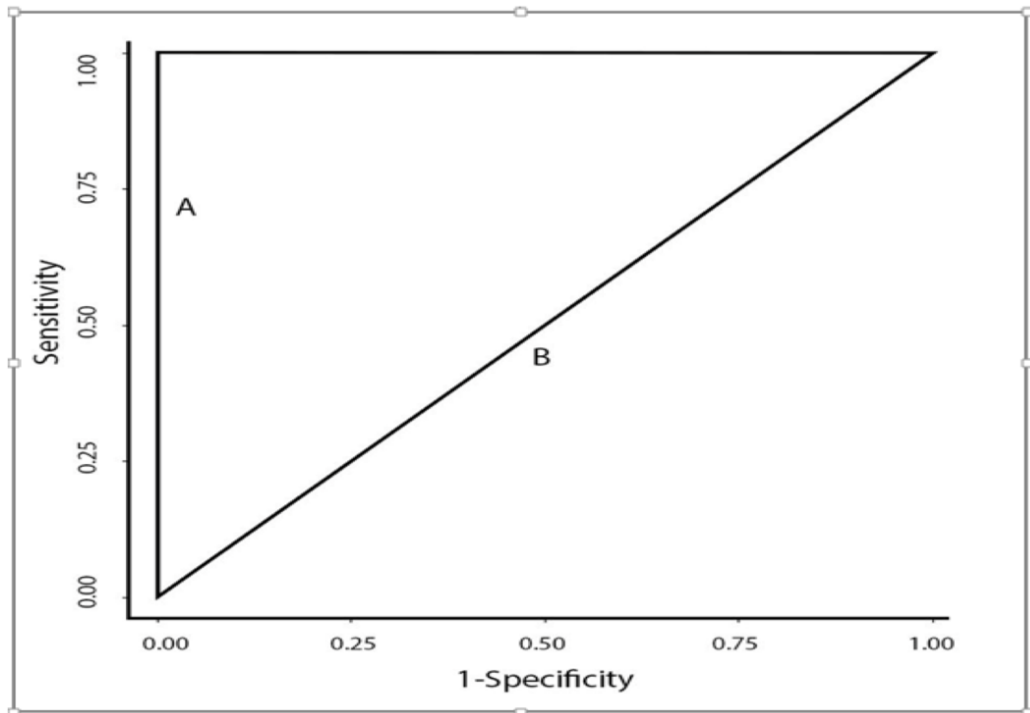
Minör kriterler; $p>0,001$ ile $p<0,05$ arasında bulunan, anlamlı fark saptanmış 6 parametre minör kriter olarak tanı skorlaması sistemine dahil edilmiştir.

Tablo 15’te minör parametreler belirtilmiştir.

Tablo 15. Minör Parametreler

1. Ailede Düşük/Ölü Doğum Öyküsü Pozitifliği
2. Gelişimsel Gecikme Mevcut Olması
3. Nöbet Öyküsü Pozitifliği
4. Motor Bozukluk Saptanması
5. WBC Düşüklüğü
6. HCO ₃ Düşüklüğü

Majör parametreler 2 puan, minör parametreler 1 puan olacak şekilde ROC analizi uygulanmıştır.



Şekil 2. Duyarlılığı ve Özgüllüğü %100 Olan Bir Test İçin ROC Eğrisi (A) Yararı Olmayan Bir Test İçin ROC Eğrisi (B)

Şekil 2’de A çizgisi ideal bir teşhis testi için ROC’yi temsil etmektedir. Bu eğri %100 duyarlılık ve özgüllüğü temsil eder. Bu satırın eğri altında kalan alanı (AUC-Area Under Curve) 100’e eşittir ve bu pratikte yaygın değildir. Öte yandan

çapraz çizgi (B), tanı sürecinde kullanılamayacak bir teşhis testi için ROC'yi temsil eder (82).

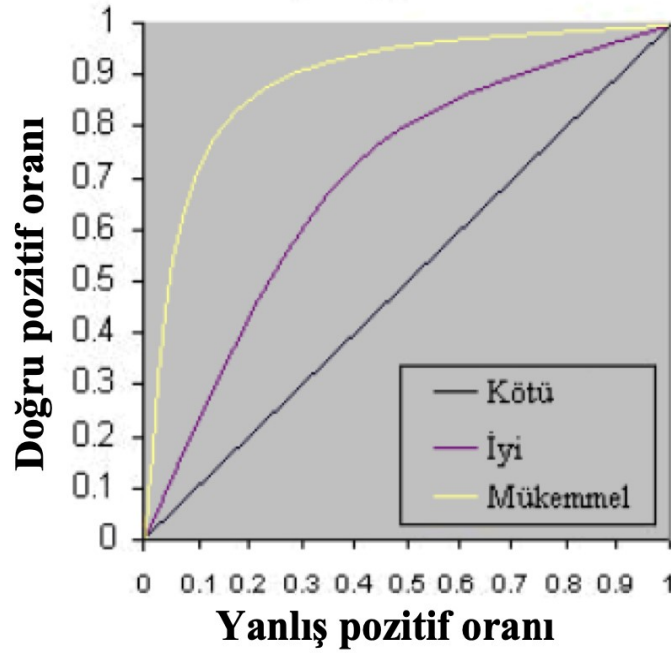
ROC analizine ile kestirim değeri iki farklı biçimde belirlenebilir:

Grafiğin sol üst köşesinin %100 duyarlılık ve %100 özgüllükle noktayı temsil ettiği bilinmektedir. Bu nedenle eğri üzerinde en yüksek duyarlılığı ve en yüksek özgüllüğü veren nokta, grafiğin sol üst köşesine en yakın nokta olacaktır. En yakın noktayı belirlemek için her bir noktanın sol üst köşeye olan mesafesini ölçülmeli ve en yakın noktanın en iyi kesme noktası olarak seçilmesi gerekmektedir. Mesafeyi hesaplamak için aşağıdaki denklem kullanılabilir:

$$\text{Mesafe} = \sqrt{[(1-\text{duyarlılık})^2 + (1-\text{özgüllük})^2]}$$

En kısa mesafeye sahip nokta en iyi kesme noktası olarak seçilmelidir.

Bir diğer yöntem ise Youden indeksi olarak adlandırılır ve burada gerçek pozitif oran (duyarlılık olarak temsil edilir) ile yanlış pozitif oran (1-özgüllük olarak temsil edilir) arasındaki boşluğu maksimuma çıkarmayı amaçlanmalıdır. Bu yöntemde tüm noktalar için (duyarlılık + özgüllük) hesaplanır ve Youden indeksi duyarlılık ve özgüllük toplamının en yüksek olduğu noktadır.

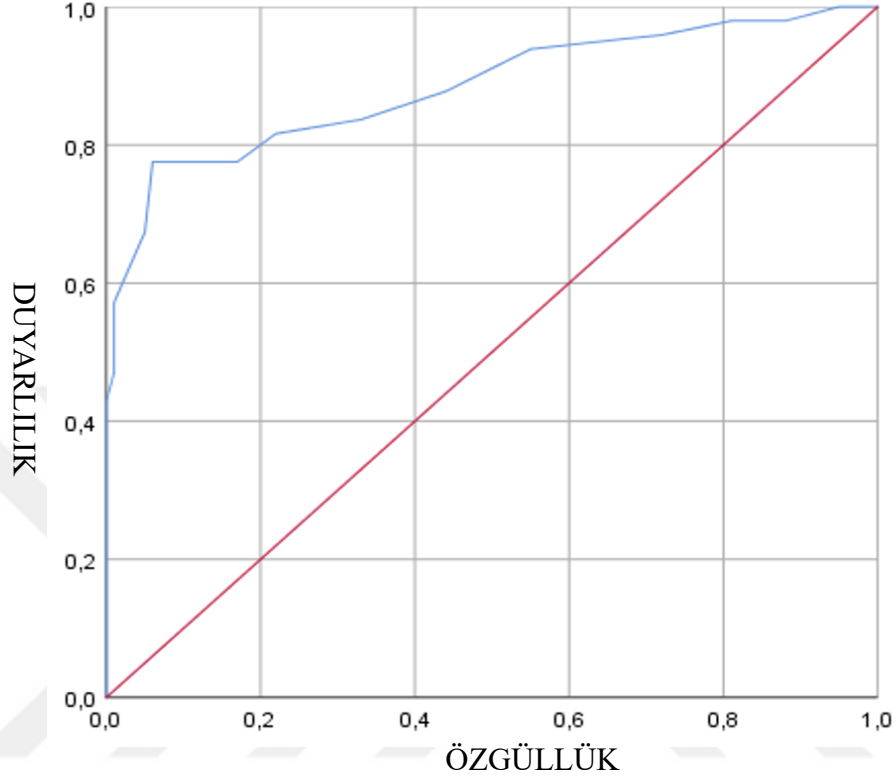


Grafik 2. ROC Analizine Göre Eğrilerin Yorumlanması

Yanlış değerlere sahip olmayan ideal bir testte ROC eğrisi (0,0), (0,1) ve (1,1) noktalarını birleştirmektedir. Performansı kötü olan ROC eğrisi (0,0) dan (1,1) e kadar 45 açı yaparak uzanan köşegen şeklindedir. Genellikle ROC eğrisi bu iki durum arasında değişir. Tanı testi ne kadar iyi ise eğri o kadar yukarıya yani yüksek duyarlılık bölgesine ve sola düşük yanlış pozitif oranı bölgesine doğru kayar. Buna karşın ROC çizimi $y=x$ fonksiyonuna yaklaştıkça başarısız bir test ortaya çıkar (Grafik 2) (83).

Grafik 3:

ROC EĞRİSİ



Grafik 3. Skorlama Sisteminin ROC Analizi

Grafik 3'te gösterilmiş olan mavi eğri, çalışmamızın ROC analizi eğrisini göstermektedir. Eğri “iyi” kategorisinde saptama yeteneğine sahiptir.

Tablo 16. Çalışmanın eğri altında kalan alan verileri

AUC	Hata Oranı	%95 Güven Aralığı	
0,883	0,033	Alt Sınır	Üst Sınır
		0,818	0,948

Çalışmamızın eğri altında kalan alan verileri Tablo 16’da gösterilmiştir.

ROC eğrisinin altında kalan alan, testin hastalar ile hasta olmayan bireyleri ayırmadaki doğruluk oranını belirlemede kullanılır. ROC eğrisinin altında kalan

alanın büyüklüğü üzerinde çalışılan tanı testinin ayırma yeteneğinin istatistiksel olarak önemini gösterir. Üzerinde çalışılan tanı testinin hiç ayırma yeteneği olmadığı durumda ROC eğrisi altındaki alanın beklenen değeri 0.50'dir. Mükemmel bir test ise sıfır yanlış pozitif ve sıfır yanlış negatif ile alanın değeri 1.00 olacaktır. Test, bu iki değer arasında bir alana sahip olmalıdır (83,84).

Eğri altındaki alanların yorumlanmasında aşağıda verilen derecelendirmeler kullanılabilir:

- 0.90-1.00 = mükemmel
- 0.80-0.90 = iyi
- 0.70-0.80 = orta
- 0.60-0.70 = zayıf
- 0.50-0.60 = başarısız

Çalışmamızda eğri altında kalan alan 0,033'luk düşük hata oranı ile birlikte 0,883 saptanmış olup skorlama sisteminin ayırma yeteneği 'iyi' olarak bulunmuştur. %95 güven aralığı verilerinde ise alt sınır 0,818 ve üst sınır 0,948 olarak bulunmuştur.

Majör parametreler 2 puan ve minör parametreler 1 puan kabul edildiğinde katılımcılar en düşük 0 puan, en yüksek 27 puan almışlardır.

Tablo 17’de yapılan ROC analizi sonucuna göre skarlama sisteminin sensivite ve spesifite değerleri görülmektedir. Skarlama sisteminin oluşturulmasında Youden indeksi kullanılmıştır. Sensivite ve spesifite toplamının en yüksek olduğu değer skarlama sisteminin hasta ve sağlıklı arasındaki puan ayrımı olarak belirlenmiştir. Sensivite 0,776 iken spesifitenin 0,94 olduğu 10,5 puan değeri kestirim noktası olarak seçilmiştir.

Tablo 17. Eğrinin koordinatları

Skarlama Sisteminde Alınan Puan	Skarlama Sistemi	
	Duyarlılık (sensivite)	�zg�ll�k (spesifite)
0,50	1,000	0,010
1,50	1,000	0,050
2,50	0,980	0,120
3,50	0,980	0,190
4,50	0,959	0,280
5,50	0,939	0,450
6,50	0,878	0,560
7,50	0,837	0,670
8,50	0,816	0,780
9,50	0,776	0,830
*10,50	0,776	0,940
11,50	0,673	0,950
12,50	0,571	0,990
13,50	0,469	0,990
14,50	0,429	1,000
15,50	0,408	1,000
16,50	0,367	1,000
17,50	0,327	1,000
18,50	0,286	1,000
19,50	0,224	1,000
20,50	0,184	1,000
21,50	0,163	1,000
22,50	0,122	1,000
23,50	0,102	1,000
24,50	0,061	1,000
25,50	0,041	1,000
26,50	0,020	1,000
28,00	0,000	1,000

Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tanı Skorlaması Sistemi'ne göre majör kriterler 2 puan, minör kriterler 1 puan olmakla birlikte toplamda 10,5 puanın geçilmesi, skarlama sisteminden 11 ve üzerinde puan alınması durumunda KMH açısından uyarıcı nitelikte olduğu bilinmelidir.



5. TARTIŞMA

Kalıtsal metabolik hastalıklar, kalıtımsal veya kendiliğinden bir mutasyon sonucu ortaya çıkabilen, ilerleyici seyirli ve akut dekompanzasyon riski bulunan genellikle otozomal resesif olarak nadiren otozomal dominant ve X'e bağlı multisistemik bozukluklardır (6,19). Kalıtsal metabolik hastalıkların erken teşhisi ve tedavisi, hastalığın seyrini ve prognozunu önemli ölçüde etkiler. Erken dönemde tanı alan hastalarda diyet düzenlemeleri, ilaçlar ve enzim replasman tedavisiyle hastalığın etkileri azaltılabilir. Hastaların yaşam süresinde ve kalitesinde önemli ölçüde artış görülmesi sağlanabilir.

Literatür incelendiğinde sadece belirli hastalıklara yönelik, tanı alma sürecinde kullanılan skarlama sistemleri olduğu görülmüştür. Örneğin, Niemann-Pick Tip C (NP-C) Şüphe İndeksi hastalara erken tanı koymayı sağlamak amacıyla oluşturulmuş bir skarlama sistemidir. Bu skarlama sisteminde hastalığın özgül bulguları psikiyatrik, visseral ve nörolojik olmak üzere üç kategoride sınıflandırılmıştır. Aile öyküsünün varlığı da ayrıca değerlendirmeye alınmıştır. Çok güçlü parametreler 40 puan, güçlü parametreler 20 puan, orta güçte parametreler 10 puan, zayıf parametreler 5 puan ve destekleyici parametreler 1 puan olarak değerlendirilmiş, hesaplanan skor ≥ 70 ise hastalık için güçlü bir şüpheyi uyandırmalı ve hasta ileri genetik inceleme için referans bir merkeze yönlendirilmelidir şeklinde sonuçlanmıştır. Skor 40-69 arasında ise tanısal açıdan diğer tetkiklere başvurulması önerilmiştir (85).

Tanı skorlaması sistemi olan bir diğer hastalık Serebrotendinöz Ksantomatoz (CTX) olup hastalığın erken tanı ve tedavisi için hastaların aile geçmişi, sistemik ve nörolojik tutulum özelliklerinden oluşan göstergeler ile skorlama sistemi oluşturulmuş ve çok güçlü göstergeler için 100 puan, güçlü göstergeler için 50 puan ve her orta derece güçlü göstergeler için 25 puan verilerek hastaların aldıkları puanın 200 üzerinde olması durumunda kuvvetli muhtemel hastalık açısından genetik tetkik ile tanının kesinleştirilmesi önerilmiştir (86).

Literatür taramasında, KMH'lerden şüphelenilen vakalarda hekimlerin ön değerlendirme ve ileri merkezlere sevk öncesinde kullanabilecekleri, KMH açısından uyarıcı parametrelerin sistematik bir şekilde bir araya toplandığı metabolik hastalıklarda tanı skorlama sisteminin mevcut olmadığı görülmüştür. Bu tür bir sistemin eksikliği, KMH tanısında gecikmelere ve tanı konulan hasta sayısının sınırlı kalmasına yol açmaktadır. Bu çalışma ile geliştirilen tanı skorlama sistemi, hastaların anamnez öyküsü, fizik muayenesi ve hastanelerin birçoğunda bulunan ilk basamak tetkiklerden oluşmakta olup klinik uygulamalarda kolayca kullanılabilir, ilk basamakta tanı sürecini hızlandıracak bir araç olarak tasarlanmıştır. Bu tanı skorlamasının, KMH şüphesi olan hastaların ön değerlendirmesinde standartlaştırılmış bir yaklaşım sunarak hem tanı sürecinde hem de sevk öncesinde hekimlere rehberlik etmesi beklenmektedir. Bu sayede KMH tanısında gecikmelerin önüne geçilerek, hastaların erken dönemde tedaviye ulaşmaları ve dolayısıyla yaşam kalitelerinin artırılması amaçlanmaktadır.

Kalıtsal metabolik hastalıklar yaş gruplarına göre değerlendirildi ve yaş grupları arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. KMH'lar genellikle yenidoğan dönemi hastalıkları gibi düşünülür ancak her yaş grubunda belirtiler ortaya çıkabileceği gibi bazen erişkinlik dönemine kadar tanı konulamamaktadır (87). Hastalıkların başlangıcı ve şiddeti; diyet alımı, dehidrasyon durumu, eş zamanlı hastalıklar, ilaçlar, yorucu aktivite, doğum, travma veya cerrahi değişikliklerden etkilenebilir (88).

Çalışmamızda akrabalık öyküsü, benzer hastalık öyküsü ve düşük/ölü doğum öyküsü değerlendirildi ve KMH açısından uyarıcı nitelikte olduğu görüldü. Birkaç istisna dışında KMH'ların hemen hepsi otozomal resesif kalıtıldığı için anne ve baba arasında akrabalık bulunması ve benzer yakınmalarla kaybedilen kardeş öyküsü olması KMH düşündürmelidir (89). Satwani ve arkadaşlarının 62 hasta ile yaptığı bir çalışmada 16 hastada KMH saptanmış olup bu hastaların 14'ünde benzer şikayetlerle kardeşlerin ölüm öyküsü olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ise 13 hastada akraba evliliği olduğu görülmüştür(90). Ganesh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KMH nedeni ile takip edilen hastaların %65'inde akraba evliliği olduğu görülmüştür (91). Değer ve arkadaşları tarafından yapılan KMH ile takipli 60 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada katılımcıların %76,6'sında akrabalık öyküsü, %50'sinde benzer hastalık nedeni ile kardeş ölüm öyküsü saptanmıştır. Kardeş ölüm öyküsü olmayan %8,3 hastada ise annede düşük öyküsü saptanmıştır(92).

Ülkemizde de yüksek akraba evliliği oranları mevcut olup Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, 2010 yılında gerçekleşen resmi evliliklerin %5,9' unun akraba evliliği olduğu ve bu oranın sonraki yıllarda sürekli düşüş göstererek 2018 yılında %4,3 ve 2023 yılında ise %3,2 olduğu görülmüştür. Toplumsal bilincin artması ile birlikte akraba evliliği oranları azalsa bile Doğu illerinde hala yaygın bir sorun olmaya devam etmektedir (93). Aile öyküsünde akrabalık öyküsü, metabolik hastalık şüphesi veya düşük/ölü doğum öyküsü KMH açısından uyarıcı nitelikte olup metabolik hastalıklar ve genetik hastalıklar hakkında toplumda yeterli bilinç düzeyi oluşturularak akraba evliliklerinin önlenmesi amaçlanmalıdır.

Çalışmamızda büyüme ve gelişme geriliği değerlendirildi, her iki parametre de literatür ile uyumlu olarak anlamlı farklılık saptandı. 2017 yılında yapılmış bir çalışmada 144 hasta incelenmiş, 12 hastada KMH tespit edilmiş, hastalarda bilişsel bozukluk ve nöbetler ilk belirti iken ardından büyüme geriliği, nöropsikomotor gelişimsel gecikmenin geldiği görülmüştür (94).

Nörolojik tutulum açısından tonus anormallikleri, motor bozukluk ve nöbet öyküsünün değerlendirildiği çalışmamızda KMH açısından tüm parametrelerin anlamlı olduğu görüldü ve literatür ile uyumlu saptandı. 2013 yılında KMH'lardan biri ile takipli 10 hasta ile yapılmış bir çalışmada hastalarda nöbet öyküsü ve koma hali %50 oranı ile en yaygın nörolojik semptom olarak saptanmıştır (95). 2005 yılında yapılmış bir başka çalışmada, KMH ile takipli toplamda 58 hasta değerlendirilmiş; ana semptomu hipotoni, kilo kaybı ve nöbet şikayeti 36 hasta ilk grup, ikinci grup ise anormal solunum ritmi ve hipotoni gösteren 8 hasta, üçüncü

grup ise hipotoni ve kataraktı bulunan 8 hastadan oluşturulmuştur. Çalışmanın analizinde daha sık görülen nörolojik semptom olarak hipotoni %60 oranında, duyuşal defisit %35 oranında ve refrakter nöbetler %23 oranında olduğu görölmüştür (96). Bir diğér çalışmada ise 256 KMH ile takipli hasta değérlendirilmiş ve 78 hastada (%30) nöbetin en çok rastlanılan klinik semptom olduğu görölmüştür (97). KMH ile takipli 20 yenidoğánla yapılmış bir başka çalışmada katılımcılar arasında nörolojik bulgular en yaygın bulgular olarak saptanmış ve çođu yenidoğanın yaşamın ilk haftasında semptomatik olduğu izlenmiştir (98).

Gastrointestinal (GI) belirtiler, birçok yaygın hastalıkta sık görülen, spesifik olmayan bulgulardır ve tek başına varlıkları altta yatan bir KMH'a işaret etmeyebilir. Bununla birlikte, kalıcı ve hafifletilmesi zor GI semptomların eşlik ettiği metabolik bulguların kombinasyonu, değérlendiren hekimi ayırıcı tanıları düşünürken KMH'ları da dahil etmeye teşvik etmelidir. Çalışmamızda GI sistem tutulumu açısından değérlendirilen hepatomegali, splenomegali ve kusma varlığı içinde hepatomegali KMH açısından uyarıcı nitelikte saptanmıştır. Libya'da yapılan tek merkezin dahil edildiği bir çalışmada 12 yıllık çalışma dönemi içinde 107 hasta incelenmiş, 46 farklı metabolik hastalık teşhisi konulmuş ve ana klinik semptomlarının hepatomegali, sarılık ve nöbetler olduğu görölmüştür (99). Bir başka çalışmada KMH ile takip edilen 12 hasta incelenmiş ve GI semptomlar arasından yaygın semptom hepatomegali olarak bulunmuştur (94).

Splenomegalinin eşlik ettiği ya da etmediği hepatomegali olması durumunda izole bir bulgu olarak hepatomegali metabolik karaciğer hastalıkları için önemli bir işaretçi olabilir(100). Splenomegali ise Gaucher hastalığı, mukopolisakkaridozlar ve diğer lipidozlarda da görülmektedir. Yaygın sebepleri arasında enfeksiyöz nedenler, hematolojik hastalıklar, neoplastik hastalıklar, inflamatuvar hastalıklar bulunmaktadır (101).

Çalışmamızda değerlendirilen laboratuvar parametreleri arasından KMH'lar için hiperamonyemi, metabolik asidoz, negatif yönde artmış baz açığı, hipoglisemi, artmış AG, keton pozitifliği ve HCO_3 düşüklüğü anlamlı saptanmıştır. Yenidoğan döneminde hipogliseminin baskın kalıtsal nedeni hiperinsülinizm olmasına rağmen, KMH'lar yenidoğan döneminden sonra hipogliseminin birincil etiyolojilerdir (102).

2021 yılında yapılan bir çalışmada postnatal 2.günde iken hipoglisemi, yetersiz beslenme, hipotoni, soluk cilt ve ateş şikayetleri ile neonatal sepsis olarak değerlendirilip tedavi verilen ancak tedaviye rağmen klinik düzelme görülmeyen hastanın laboratuvar verilerinde laktat yüksekliği, metabolik asidozun da olması nedeni ile KMH şüphesi oluşmuştur. Hasta yapılan incelemeler sonucunda Sitozolik Fosfoenolpiruvat Karboksikinaz Eksikliği tanısı almıştır (103).

Häberle ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada iki ayrı vaka değerlendirilmiştir. İlk vaka 2 günlük kız bebeğin yetersiz beslenme, dehidrasyon ve komaya kadar ilerleyen uyuşukluk şikayetleriyle başvurusu olup ilk basamak

laboratuvar değerlendirmelerinde şiddetli metabolik asidoz ve hiperamonyemi saptanmış ve ileri metabolik tarama sonrasında hasta propiyonik asidemi tanısı almıştır. İkinci vakada ise 9 aylıkken hiperamonyemi nedeni ile tetkik edilen 6,5 yaşındaki erkek hasta, propiyonik asidemi tanısı almıştır (104). Bir başka çalışmada KMH'a sahip 60 hasta değerlendirilmiş ve laboratuvar bulgularından en sık metabolik asidoz (%65) ve hipoglisemi (%60) saptanmıştır (92).

2021 yılında yapılan bir başka çalışmada akrabalık öyküsü, ailede benzer hastalık öyküsü, kardeş ölüm öyküsü mevcut olan 3 günlük kız bebek, entübyasyon gerektiren solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde değerlendirilmesi sonucu laktik asidoz, düşük HCO_3 düzeyi, hipoglisemi ve hiperamonyemi saptanmış olup KMH tanısı almıştır (105) .

Yenidoğan döneminde hepatomegalisi, hipotonisi saptanan; dirençli hipoglisemi atakları olan, şiddetli metabolik asidoz, artmış baz açığı, bikarbonat düşüklüğü ve laktat yüksekliği görölen bir yenidoğanda nadir görölen bir hastalık olan fumarik asidüri tanısı konulmuştur (106).

Hematolojik bulguların KMH ile takipli hastalarda erken dönemde tespit edilmesi metabolik hastalıkların prognozu üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Çalışmamızda hematolojik parametrelerden HGB, PLT, WBC ve ANS değerlendirildi ve WBC düşüklüğü anlamlı saptandı. Glikojen depo hastalıklarında glikoliz eksikliği nedeni ile nötrofiller enerji kaynağından yoksun kalır ve nötropeni görölr (107). Literatür incelendiğinde KMH ile takipli 318 hastada hematolojik

parametreler 7 başlık altında incelenmiş, en sık kronik hastalık anemisi ve beslenme yetersizliğine bağlı anemi tespit edilmiştir. 56 hastada sitopeni saptanırken trombositoz 5 hastada , lökositoz ise 1 hastada tespit edilmiştir(108). Çalışmamızda HGB'nin, her iki grupta da belirgin yüksek olmadığı görülmüştür. Bunun nedeninin ülkemizde beslenme yetersizliğine bağlı anemi sıklığının yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kalıtsal metabolik hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen bu tanı skorlaması sistemi, klinik ve laboratuvar parametrelerinin sistematik ve kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ile hasta yönetiminde daha yapılandırılmış, nesnel ve tutarlı bir yaklaşım sunmaktadır. Majör ve minör parametrelerin istatistiksel anlamlılığa dayalı olarak sınıflandırılması, klinik açıdan en kritik faktörlerin doğru şekilde ağırlıklandırılmasına olanak tanımaktadır. Bu şekilde hasta başvurularının değerlendirilmesinde subjektif yorumların etkisi azaltılmakta ve daha güvenilir sonuçlar elde edilmektedir. Çalışmada hesaplanan skorlama sisteminin kestirim değeri, sistemin klinik uygulamalarda etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu skorlama sisteminin literatürle de uyumlu olduğu ve mevcut bilimsel bilgileri destekleyici nitelikte olduğu görülmektedir. Bu bağlamda tanı skorlaması sistemi, metabolik hastalıkların erken tanısı, risk sınıflandırması ve tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi için güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Klinik pratiğe entegre edilmesi halinde, hastaların yönetiminde önemli bir katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında KMH'larda semptomların başlangıç yaşı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

2. Katılımcıların akrabalık öyküsü ve ailede KMH benzeri hastalık öyküsü değerlendirmesinde hasta grup ve kontrol grubu arasında yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Ailede düşük/ölü doğum öyküsü değerlendirmesinde hasta grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$).

3. Büyüme geriliği ve gelişme geriliği değerlendirmesinde hasta ve kontrol grupları arasında büyüme geriliğinde yüksek oranda anlamlı farklılık ($p<0,001$) saptandı, gelişme geriliğinde ise anlamlı farklılık ($p=0,027$) olduğu görüldü.

4. Nörolojik sistem tutulum açısından hasta ve kontrol gruplarının değerlendirilmesinde tonus anormallikleri yüksek oranda anlamlı farklılık içerirken ($p<0,001$), nöbet öyküsü ($p=0,002$) ve motor bozukluk ($p=0,001$) değerlendirilmesinde anlamlı farklılık saptandı.

5. Gastrointestinal sistem tutulumu açısından değerlendirmede hepatomegalinin mevcut olması, hasta ve kontrol grubu arasında yüksek oranda anlamlı farklılığa sahipti ($p<0,001$).

6. Kan gazı değerlendirmesinde hasta ve kontrol grubu arasında asidozun bulunması, negatif yönde artmış BE ve laktat yüksekliği yüksek oranda anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$), HCO_3 değerlendirmesinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,044$).

7. Hemogram değerlendirmesinde hasta ve kontrol grubu arasında sadece WBC düşüklüğünde (lökopeni) anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$).

8. Hipoglisemi ve kan ketonu pozitifliği değerlendirmesinde hasta ve kontrol grubu arasında yüksek oranda anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$).

9. AG değerlendirmesinde hasta grupta artmış AG saptandı ve hasta ve kontrol grubu arasında yüksek oranda anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$).

10. Amonyak düzeyi değerlendirmesinde hasta grupta artmış amonyak düzeyi olduğu görüldü ve yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

7. KAYNAKÇA

1. Yue WW, Mackinnon S, Bezerra GA. Substrate reduction therapy for inborn errors of metabolism. Vol. 3, Emerging Topics in Life Sciences. Portland Press Ltd; 2019. p. 63–73.
2. Mak CM, Lee HCH, Chan AYW, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: Review and update. Vol. 50, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2013. p. 142–62.
3. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. Vol. 65, Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 179–208.
4. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J, Abdenur J, Ali H, et al. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021 Jan 1;44(1):164–77.
5. El-Hattab AW. Inborn Errors of Metabolism. Vol. 42, Clinics in Perinatology. W.B. Saunders; 2015. p. 413–39.
6. Tebani A, Abily-Donval L, Afonso C, Marret S, Bekri S. Clinical metabolomics: The new metabolic window for inborn errors of metabolism investigations in the post-genomic era. Vol. 17, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2016.
7. Afzal RM, Lund AM, Skovby F. The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab Rep*. 2018 Jun 1;15:6–10.
8. Coşkun T. Kalıtsal Metabolik Hastalıklar. In: Yurdakök Pediatri Kısım 9. 2018. p. 11–39.
9. Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. Vol. 29, Journal of Inherited Metabolic Disease. 2006. p. 261–74.
10. Garrod AE, M.A, M.D.O, Lond FRCP. The Incidence Of Alkaptonuria: A Study In Chemical Individuality. Vol. 2, Molecular Medicine. 1996 May.
11. Scriver CR. Garrod’s croonian lectures (1908) and the charter “inborn errors of metabolism”: Albinism, alkaptonuria, cystinuria, and pentosuria at age 100 in 2008. Vol. 31, Journal of Inherited Metabolic Disease. 2008. p. 580–98.

12. Scriver CR, Sly W, Beaudet AL, Valle D, Childs B, Kinzler KW. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. . 8th ed New York; McGraw-Hill. 2001.
13. Lafond Virginia. Grieving mental illness : a guide for patients and their caregivers. University of Toronto Press; 2002. 123 p.
14. Guthrie R Sa. A Simple Phenylalanine Method For Detecting Phenylketonuria In Large Populations Of Newborn Infants. Pediatrics. 1963;338–43.
15. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2021. p. 8–12 Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları Kontrol Programı 2018.
16. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018. 2018. p. 56–72.
17. Ismail IT, Showalter MR, Fiehn O. Inborn errors of metabolism in the era of untargeted metabolomics and lipidomics. Vol. 9, Metabolites. MDPI AG; 2019.
18. Fatima N, Tripathi S, Alam R, Siddiqui MH, Mahdi AA, Sonkar GK. Diagnostic Advancement in Evaluating Inborn Errors of Metabolism: Past, Present and Future: A systematic review. International Journal of Human and Health Sciences (IJHHS). 2019 Jan 22;3(2):58.
19. Ezgu F. Inborn Errors of Metabolism. In: Advances in Clinical Chemistry. Academic Press Inc.; 2016. p. 195–250.
20. Çoker M. Tanı ve Tedavide Genel Prensipler. 2.Baskı. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, editor. Vol. Cilt 1. 2020. 1101 p.
21. Saudubray JM, Baumgartner M, Walter J. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 2016.
22. Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism/Resources/Inborn Errors Classification.
23. Schwartz IV, De Souza CFM, Giugliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. Vol. 84, Jornal de Pediatria. 2008. p. 8–19.
24. Hasan Önal. Derleme-Review Doğumsal Metabolizma Bozukluklarına Yaklaşım. 2018 Aug.
25. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. Vol. 7, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2021.

26. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR, Prof C, Burnett J. Mini-review Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. Vol. 29, Clin Biochem Rev. 2008.
27. Ülker İ, Şanlıer N. Fenilketonüride Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. Güncel Pediatri. 2018;16(2):187–98.
28. Menkes JH, Hurst PL, Craig JM. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. Pediatrics. 1954;14:462–7.
29. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. J Inherit Metab Dis. 2012 Jan;35(1):29–40.
30. Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, Mack J, Bigler DC, Morton DH, et al. Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. Journal of Clinical Investigation. 2013 Apr 1;123(4):1809–20.
31. Deon M, Guerreiro G, Girardi J, Ribas G, Vargas CR. Treatment of maple syrup urine disease: Benefits, risks, and challenges of liver transplantation. Vol. 83, International Journal of Developmental Neuroscience. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 489–504.
32. Seashore MR. The Organic Acidemias: An Overview
33. Leonard J.V MAAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. The Lancet. 2000;356(9229):583–7.
34. Gökmen Özel H. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarında beslenme tedavisi. Türkiye Klinikleri, Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları: Güncel Bir Bakış. 2021;55–60.
35. Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview.
36. Saudubray JM, Brivet M. Recognition and management of fatty acid oxidation defects : A series of 107 patients. Vol. 22, J. Inher. Metab. Dis. 1999.
37. Häberle J, Rubio V, Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer Berlin, Heidelberg. 2016.
38. Kendirci M. Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarına Genel Bakış, Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları: Güncel Bir Bakış. Türkiye Klinikleri. 2021;1–7.
39. Bilgin N. Metabolik kas hastalıkları: Glikojen depo hastalıkları. Pediatrik Nöromusküler Hastalıklar. Türkiye Klinikleri. 2024;139–46.

40. Okur İ. Mitokondriyal Hastalıklar. 2.baskı. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, editors. Vol. Cilt 1. Güneş Tıp Kitapevleri; 2020. 1139–1141 p.
41. Chinnery PF TDM. Editorial Clinical features, investigation, and management of patients with defects of mitochondrial DNA. 1999.
42. İnci A, Okur İ. Mitokondriyal Enerji Metabolizması Bozuklukları, Temel Pediatri. 2.Baskı. Hasanoğlu ER, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, editors. Vol. Cilt 1. Güneş Tıp Kitabevleri ; 2020. 1128-1129, p.
43. Yazıcı H. Seçilmiş Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Güncel Tanı Ve Tedavi Yaklaşımları: Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları. Türkiye Klinikleri. 2021;1. Baskı:46–52.
44. Levy PA. Inborn Errors of Metabolism: Part 2: Specific Disorders. *Pediatr Rev* 2009 Apr 1;30(4):22–8.
45. David Graf W. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: An update. 2006.
46. Hynynen J, Komulainen T, Tukiainen E, Nordin A, Arola J, Kälviäinen R, et al. Acute liver failure after valproate exposure in patients with POLG1 mutations and the prognosis after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2014 Nov 1;20(11):1402–12.
47. Barends M, Pitt J, Morrissy S, Tzanakos N, Boneh A, & Newborn Screening Laboratory Staff. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidaemias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1–2):46–52.
48. Sirrs SM, Lehman A, Stockler S, Van Karnebeek CDM. Treatable inborn errors of metabolism causing neurological symptoms in adults. *Mol Genet Metab*. 2013;110(4):431–8.
49. Chace DH, Kalas TA, Naylor EW. Use of Tandem Mass Spectrometry for Multianalyte Screening of Dried Blood Specimens from Newborns. Vol. 49, *Clinical Chemistry*. 2003. p. 1797–817.
50. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. Atlas of metabolic diseases, *Archives of Disease in Childhood*. 2nd edition. 2006.
51. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010;95(2):40–6.
52. Enns GM, Packman S. Diagnosing Inborn Errors of Metabolism in the Newborn: Laboratory Investigations 1977.

53. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, Rupp K, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 - From blood spot to screening result. In: Journal of Inherited Metabolic Disease. 2012. p. 603–11.
54. Fakruddin M, Mannan KSB, Chowdhury A, Mazumdar RM, Hossain MN, Islam S, et al. Nucleic acid amplification: Alternative methods of polymerase chain reaction. Vol. 5, Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2013. p. 245–52.
55. Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ. [cited 2024 Jun 21]. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP). Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html#>
56. İçke S, Ekti Genç R. National Newborn Screening Tests Carried Out with Heel Lance and Their Importance. The Journal of Pediatric Research. 2017 Dec 19;186–90.
57. Tezel B, Dilli D, Bolat H, Şahman H, Özbaş S, Acican D, et al. The development and organization of newborn screening programs in Turkey. J Clin Lab Anal. 2014;28(1):63–9.
58. Altunhan H, Yılmaz FH. Yenidoğanın değerlendirilmesi ve yenidoğan taramaları. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics. 2018;9:28–32.
59. Ersu R, Çakır E. Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi ile tanı alan hastaları izleme rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2015.
60. Gör A, Demirci A, Mehtap D, Dokuz K, Üniversitesi E, Fakültesi T, et al. Çocukluk Dönemine Ait Önemli Bir Sorun: Gelişme Geriliği ve Erken Tanının Önemi A Significant Problem in Childhood: Developmental-Delay And The Importance of Early Diagnosis
61. Demirbilek H, Kandemir N. Boy Kısalığına Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Pediatric Sciences - Special Topics. 2006;2(10):1–6.
62. Park SG, Choi HN, Yang HR, Yim JE. Effects of zinc supplementation on catch-up growth in children with failure to thrive. Nutr Res Pract. 2017 Dec 1;11(6):487–91.
63. Fil Bakan A, Karanfil E. Kas Tonusu. Nörolojik Fizyoterapide Klinik Ölçümler ve Değerlendirmeler. 2021;7–15.
64. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Vol. 46, Epilepsia. 2005. p. 470–2.

65. Kara ÖK, Mutlu A, Günel MK, Livanelioğlu A. Effect of acquisition ages of gross motor functions on functional motor impairment in children with cerebral palsy. *Türk Pediatri Ars.* 2012;47(3):193–8.
66. Aydoğdu S. Çocukluk Çağında Hepatomegali. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler - Özel Konular, Pediatrik Gastroenteroloji Özel Sayısı.* 2012;8(1):90.
67. Kazancı NÖ, Özer S, Yılmaz R, Karaaslan E. Çocukluk Çağında Splenomegali Splenomegaly in Childhood. Vol. 1, *Pediatric Practice and Research.* 2013.
68. Sarnaik AP, Heidemann SM. *Nelson Textbook of Pediatrics, Respiratory pathophysiology and regulation.* 18th ed. Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. 1719–1726 p.
69. Sargin G, Yavaşoğlu I, Kadıköylü G, Bolaman Z. Lactic acidosis: A short review of cases. Vol. 2, *Journal of Medical and Surgical Intensive Care Medicine.* AVES; 2011. p. 63–6.
70. Aydoğan G. *Temel Pediatri, Anemiler.* 2. Baskı. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2020. 1820–1831 p.
71. Kemahlı S. *Temel Pediatri, Trombosit Bozuklukları.* 2.Baskı. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2020. 1861–1869 p.
72. Celkan TT. What does a hemogram say to us? Vol. 55, *Turkish Archives of Pediatrics.* 2020. p. 103–16.
73. Yiğit H, Birbilen AZ. Hipoglisemi. *Türkiye Klinikleri, Endocrine Emergencies In Children.* 2024;1.Baskı:8–31.
74. Dinççağ N, Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı. *Türk Diyabet Yıllığı 2018-2019. Türk Diyabet Yıllığı 2018-2019.* 2018;1.Baskı:27.
75. Vanitallie TB, Nufert TH. Lead Review Article Ketones: Metabolism’s Ugly Duckling. 2003;327–41.
76. Aygencel G. Arter kan gazlarının yorumlanması. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi.* 2014;42(2):194–202.
77. Vural B. Üre-Döngüsü-Bozuklukları.
78. Ersoy O. Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal.* 2012;12(3):129–35.

79. Wolf P. Biochemical Diagnosis Of Liver Disease. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 1999;14(1):59–90.
80. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Vol. 112, American Journal of Gastroenterology. Nature Publishing Group; 2017. p. 18–35.
81. Baştuğ F. Çocuk Nefroloji El Kitabı, Böbrek fonksiyon testleri, Glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesi. Düşünsel R, Baştuğ F, editors. 2018. 25 p.
82. Safari S, Baratloo A, Elfil M, Negida A. Evidence Base Medicine Evidence Based Emergency Medicine; Part 5 Receiver Op-erating Curve and Area under the Curve. Vol. 4, Emergency. 2016.
83. Deniz Ertorsun A, Bağ B, Uzar G, Ali Turanoğlu Danışman M, Canan Yazıcı A. ROC (Receiver Operating Characteristic) Eğrisi Yöntemi İle Tanı Testlerinin Performanslarının Değerlendirilmesi.
84. Taşdemir F. ROC Analizi ve R Yazılımı ile Verilerin Sınıflama Doğruluklarının Karşılaştırılması. Ulusal Eğitim Akademisi Dergisi. 2022 Oct 26;6(2):230–41.
85. Kwon HJ, Abi-Mosleh L, Wang ML, Deisenhofer J, Goldstein JL, Brown MS, et al. Structure of N-Terminal Domain of NPC1 Reveals Distinct Subdomains for Binding and Transfer of Cholesterol. Cell. 2009 Jun 26;137(7):1213–24.
86. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. J Inherit Metab Dis. 2014;37(3):421–9.
87. Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn ErrorsOf Metabolism. 2021. StatPearls Publishing; 2021.
88. Weiner DL. Metabolic emergencies. In: Textbook of pediatric emergency medicine. In: Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM, editors. Lippincott, Williams and Wilkins. 5th ed. Philadelphia; 2006. p. 1193.
89. Glenn Weismiller D. Expanded Newborn Screening: Information and Resources for the Family Physician. Vol. 95. 2017.
90. Satwani H., Raza J., Hanai J., Nomachi S. Prevalence of selected disorders of inborn errors of metabolism in suspected cases at a tertiary care hospital in Karachi. 2009.
91. Ganesh R, Abinesh R, Janakiraman L. Clinical Spectrum of Inherited Disorders of Metabolism. Indian J Pediatr. 2019 Oct 1.

92. Değer I, Taş I, Samancı S. Retrospective Evaluation of Inborn Errors of Metabolisms in the Level III Neonatal Intensive Care Unit. *Dicle Tıp Dergisi*. 2022 Jun 13;49(2):264–70.
93. Türkiye İstatistik Kurumu. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2023-53784>. İstatistiklerle Aile, 2023.
94. Romão A, Simon PEA, Góes JEC, Pinto LLC, Giugliani R, Luca GR de, et al. Apresentação Clínica Inicial Dos Casos De Erros Inatos Do Metabolismo De Um Hospital Pediátrico De Referência: Ainda Um Desafio Diagnóstico. *Revista Paulista de Pediatria*. 2017 Jul 31;35(3):258–64.
95. Choudhry S, Khan M, Rao HA, Jalan A, Khan EA. Etiology and outcome of inborn errors of metabolism. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2013;63(9):1112–6.
96. Campistol J, Vilaseca MA, Málaga-Diéguez I, García-Cazorla A, Krauel-Vidal X. Errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas de presentación neonatal [Inborn errors of metabolism with neurological symptomathology in the neonatal period]. *Rev Neurol*. 2005;40(6):321–6.
97. Latzer IT, Blau N, Ferreira CR, Pearl PL. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. XV. Epilepsies. *Mol Genet Metab*. 2023 Nov 1;140(3).
98. Teixeira C, Cordeiro C, Pinto C, Diogo L. Clinical Presentation of Inherited Metabolic Diseases in Newborns Hospitalised in an Intensive Care Unit. *J Mother Child*. 2023 Jun 1;27(1):55–63.
99. AlObaidy H. Patterns of inborn errors of metabolism: A 12 year single-center hospital-based study in Libya. *Qatar Med J*. 2013 Dec 1;2013(2).
100. Alam S, Sood V. Metabolic Liver Disease: When to Suspect and How to Diagnose? Vol. 83, *Indian Journal of Pediatrics*. Springer India; 2016. p. 1321–33.
101. Elmas Aytas S. Splenomegali. In: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K, editors. *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2020. p. 1872–3.
102. Weinstein DA, Steuerwald U, De Souza CFM, Derks TGJ. Inborn Errors of Metabolism with Hypoglycemia: Glycogen Storage Diseases and Inherited Disorders of Gluconeogenesis. Vol. 65, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 247–65.

103. Becker J, Haas NA, Vlaho S, Heineking B, Wortmann SB, Rabenhorst D, et al. Cytosolic Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Deficiency: Cause of Hypoglycemia-Induced Seizure and Death. *Neuropediatrics*. 2021 Oct 1;52(5):398–402.
104. Häberle J, Chakrapani A, Ah Mew N, Longo N. Hyperammonaemia in classic organic acidurias: A review of the literature and two case histories. Vol. 13, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central Ltd.; 2018.
105. Almannai M, Aldehaimi A, Peake RWA, Almontashiri NAM. Hyperammonemia, Lactic Acidosis, and Arrhythmia in a Newborn. *Clin Chem*. 2021 Jan 1;67(1):327–30.
106. Allegri G, Fernandes MJ, Scalco FB, Correia P, Simoni RE, Llerena JC, et al. Fumaric aciduria: An overview and the first Brazilian case report. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):411–9.
107. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ, Chevalier N, Knight V, Koller A, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor. 2020.
108. Sal E, Yenicesu I, Okur I, Kaya Z, Ezgu FS, Kocak U, et al. Hematologic Findings of Inherited Metabolic Disease: They are More Than Expected [Internet]. Vol. 40, *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018.

8. ÖZET

Giriş: Kalıtsal metabolik hastalıklar, genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve metabolizmayı etkileyen geniş bir hastalık grubunu temsil eder. Bu hastalıklar, vücuttaki biyokimyasal süreçlerin normal işleyişini bozarak çeşitli klinik belirtilere yol açar. Erken tanı ve tedavi, hastalığın seyrini ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Ancak bu hastalıkların tanısında kullanılan evrensel bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Mevcut tanı yöntemleri; genellikle klinik belirtiler, laboratuvar sonuçları ve genetik testlerin kombinasyonuna dayanmaktadır. Tanının karmaşıklığı, hastalıkların geniş spektrumundan ve semptomların çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Bu durum, doğru ve zamanında tanı koymayı zorlaştırmakta, dolayısıyla hasta yönetimini ve tedavi planlamasını güçleştirmektedir. Kalıtsal metabolik hastalıklar için standart bir skorlama sisteminin geliştirilmesi, tanı süreçlerinin hızlandırılması, klinik karar verme sürecinin desteklenmesi ve hastaların izlenmesi açısından büyük bir ihtiyaç olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada kalıtsal metabolik hastalıkların tanı alma aşamasında kullanılmak üzere tanı skorlaması sistemi oluşturulmuştur.

Yöntem: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma-Çocuk Genetik Bilim Dalı'na 2001-2023 yılları arasında takip edilen 0-18 yaş arası Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığı (n=8), Yağ Asidi Oksidasyon Defekti (n=8), Organik Asidemiler (n=9), Fenilketonüri (n=8), Mitokondriyal Hastalıklar (n=8), ve Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları (n=8) ile izlenen toplamda 49 hasta (Hasta Grubu) ile aynı yıllarda polikliniklere çeşitli sebepler ile başvurmuş olan ancak yapılan selektif metabolik tarama tetkikleri sonucunda metabolik hastalık saptanmayan 100 hasta (Kontrol Grubu) verileri 30 parametre ile retrospektif olarak değerlendirildi. Katılımcılar demografik özellikler (semptomların başlangıç yaşı, akrabalık öyküsü, düşük/ölü doğum öyküsü, ailede benzer hastalık öyküsü), fizik muayene (tonus anormallikleri, nöbet öyküsü, motor bozukluk, hepatomegali, splenomegali, kusma varlığı, büyüme geriliği, gelişme geriliği) ve laboratuvar parametrelerinden (Kan gazı pH, Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı, Baz

Açığı, Bikarbonat düzeyi, Laktat düzeyi, Kan Glukozu ve Ketonu, Amonyak düzeyi, Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz, Anyon Gap, Bilirubin, Kreatinin, Kan Üre Azotu, Hemoglobin, Platelet sayısı, Lökosit sayısı, Mutlak Nötrofil Sayısı) oluşmak üzere toplam 30 parametre ile değerlendirildi. Tüm veriler SPSS 25.0 programında analiz edildi. Anlamlı parametreler skarlama sistemi oluşturmak amacıyla tablo haline getirildi.

Bulgular: Her parametre hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak değerlendirildi. Akrabalık öyküsü pozitifliği, ailede benzer hastalık öyküsü pozitifliği yüksek anlamlı saptandı ($p<0,001$). Fizik muayenede büyüme geriliği mevcut olması, hepatomegali saptanması, tonus anormallikleri mevcut olması yüksek oranda anlamlı saptandı ($p<0,001$). Laboratuvar parametrelerinden kan gazında pH düşüklüğü, baz açığının negatif yönde artması, düşük kan glukozu, kan ketonu yüksekliği, amonyak ve laktat yüksekliği, artmış Anyon Gap yüksek oranda anlamlı saptanan parametrelerdi ($p<0,001$). Yüksek oranda anlamlılık saptanan parametreler majör parametre ve 2 puan olarak kabul edildi. Ailede düşük/ölü doğum öyküsü pozitifliği ($p=0,001$), gelişimsel gecikme mevcut olması ($p=0,027$), nöbet öyküsü pozitifliği ($p=0,002$), motor bozukluk saptanması ($p=0,001$), lökosit düşüklüğü ($p=0,002$), bikarbonat düşüklüğü ($p=0,044$) anlamlı saptandı. p değeri 0,001'den büyük olup 0,05'ten küçük olan parametreler minör parametre ve 1 puan olarak kabul edildi. Skarlama sisteminin kestirim değeri 10,5 puan olarak hesaplandı.

Sonuç: Kalıtsal metabolik hastalıkların genel bulgularının değerlendirilip analiz edildiği ve skarlama sistemi haline getirildiği bu çalışma ile tanı ve tedaviye ulaşan hasta sayısında artış olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik hastalıklar, skarlama sistemi, fenilketonüri, organik asidemi, yağ asidi oksidasyon defekti, karbonhidrat metabolizma bozuklukları, mitokondriyal hastalıklar

9. ABSTRACT

Introduction: Hereditary metabolic diseases represent a broad group of disorders that arise from genetic mutations and affect metabolism. These diseases disrupt normal biochemical processes in the body, leading to a variety of clinical symptoms. Early diagnosis and treatment can significantly influence the course of the disease and the quality of life. However, there is no universal scoring system used in the diagnosis of these diseases. The current diagnostic methods typically rely on a combination of clinical symptoms, laboratory results, and genetic testing. The complexity of diagnosis stems from the wide spectrum of these diseases and the diversity of symptoms. This situation complicates accurate and timely diagnosis, thus making patient management and treatment planning more challenging. The development of a standardized scoring system for hereditary metabolic diseases has emerged as a crucial need for accelerating diagnostic processes, supporting clinical decision-making, and monitoring patients. In this study, a diagnostic scoring system has been developed for use in the diagnosis of hereditary metabolic diseases.

Method: A retrospective evaluation was conducted on data from a total of 49 patients (patient group) aged 0-18 who were followed by the Department of Pediatric Metabolism and Pediatric Genetics at Gazi University Faculty of Medicine between 2001-2023. These patients included those diagnosed with Maple Syrup Urine Disease (n=8), Fatty Acid Oxidation Defect (n=8), Organic Acidemias (n=9), Phenylketonuria (n=8), Mitochondrial Diseases (n=8), and Carbohydrate

Metabolism Disorders (n=8). In addition, data from 100 patients (control group) who visited the outpatient clinics during the same period for various reasons but were not diagnosed with metabolic diseases based on selective metabolic screening tests were also evaluated. A total of 30 parameters were assessed for both groups, including demographic characteristics (age at symptom onset, history of consanguinity, history of miscarriage/stillbirth, family history of similar diseases), physical examination findings (tone abnormalities, seizure history, motor disorders, hepatomegaly, splenomegaly, presence of vomiting, growth retardation, developmental delay), and laboratory parameters (Blood Gas pH, Partial Arterial Carbon Dioxide Pressure, Base Excess, Bicarbonate, Lactate levels, blood glucose and ketone levels, ammonia levels, Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, Anion Gap, Bilirubin, Creatinine, Blood Urea Nitrogen, Hemoglobin, Platelet count, White Blood Cell count, Absolute Neutrophil Count). All data were analyzed using SPSS 25.0 software. Significant parameters were tabulated to create a scoring system.

Results: Each parameter was statistically evaluated in both the patient and control groups. A positive history of consanguinity and a positive family history of similar diseases were found to be highly significant ($p<0.001$). The presence of growth retardation, hepatomegaly, and tone abnormalities on physical examination were also highly significant ($p<0.001$). Among the laboratory parameters, a low pH in blood gas, a negative increase in base excess, low blood glucose, elevated blood ketones, elevated ammonia and lactate, and an increased anion gap were all highly

significant parameters ($p < 0.001$). The parameters with high significance were considered major parameters and were assigned 2 points. A positive history of stillbirth/miscarriage in the family ($p = 0.001$), presence of developmental delay ($p = 0.027$), a positive history of seizures ($p = 0.002$), detection of motor dysfunction ($p = 0.001$), low leukocyte count ($p = 0.002$), and low bicarbonate levels ($p = 0.044$) were found to be significant. Parameters with a p-value greater than 0.001 but less than 0.05 were considered minor parameters and were assigned 1 point. The predictive value of the scoring system was calculated to be 10.5 points.

Conclusion: This study, which evaluated and analyzed the general findings of hereditary metabolic diseases and transformed them into a scoring system, is expected to increase the number of patients who achieve diagnosis and treatment.

Keywords: Metabolic diseases, scoring system, phenylketonuria, organic acidemia, fatty acid oxidation defect, carbohydrate metabolism disorders, mitochondrial diseases

10. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.07.2024-E.1002084



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1002084

24.07.2024

Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

Sayın Prof. Dr. Fatih Süheyl EZGÜ
Çocuk Genetik Bilim Dalı Başkanlığı - Bilim Dalı Başkanı

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Fatih Süheyl EZGÜ ve Aybike UZUN ÇELİK'ten oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Arş.Gör. Aybike UZUN ÇELİK'in, uzmanlık tez çalışması olan **"Kalıtsal Metabolik**

Hastalıklarda 35 Parametrelili Tanı Skorlaması" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun **09.07.2024** tarih ve **12** sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Araştırma Kod No: 2024 – 1144

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Ek:1 Liste

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSC1BMMNTZ

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için:Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.07.2024-E.1002084 GAZİ ÜNİVERSİTESİ

ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ : 09.07.2024		TOPLANTI SAYISI : 12	
ADI – SOYADI		İMZA	
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA BAŞKAN			
Prof. Dr. Zehra GÖÇMEN BAYKARA BAŞKAN YRD.			
Prof. Dr. C. Haluk BODUR			
Prof. Dr. Seçil ÖZKAN			
Prof. Dr. Cevriye TEMEL GENCER			
Prof. Dr. İlkey ULUTAŞ			
Prof. Dr. Kemalettin DENİZ			
Prof. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ			
Prof. Dr. İlyas OKUR			
Prof. Dr. Nihan KAFA			
Doç. Dr. Melek Gülşah ŞAHİN			
Doç. Dr. Gökhan DELİCEOĞLU			
Doç. Dr. Elvan İNCE AKA			

Ek-2. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Tanı Skorlama Sistemi

Majör parametreler	2 puan	Minör parametreler	1 puan
Akrabalık Öyküsü Pozitifliği		Ailede Düşük/ Ölü Doğum Öyküsü Pozitifliği	
Ailede Benzer Hastalık Öyküsü Pozitifliği		Gelişme Geriliği	
Büyüme Geriliği		Nöbet Öyküsü	
Tonus Anormallikleri		Motor Bozukluk	
Hepatomegali		Lökopeni	
pH Düşüklüğü (Asidoz)		Düşük HCO ₃ Düzeyi	
Negatif Yönde Artmış BE		Hastalar değerlendirilirken parametrelerde pozitiflik olması durumunda alınan puan toplamı ≥ 11 puan ise ileri metabolik tarama tetkikleri yapılmalıdır.	
Hipoglisemi			
Keton Yüksekliği			
Hiperamonyemi			
Laktat Yüksekliği			
Artmış AG			