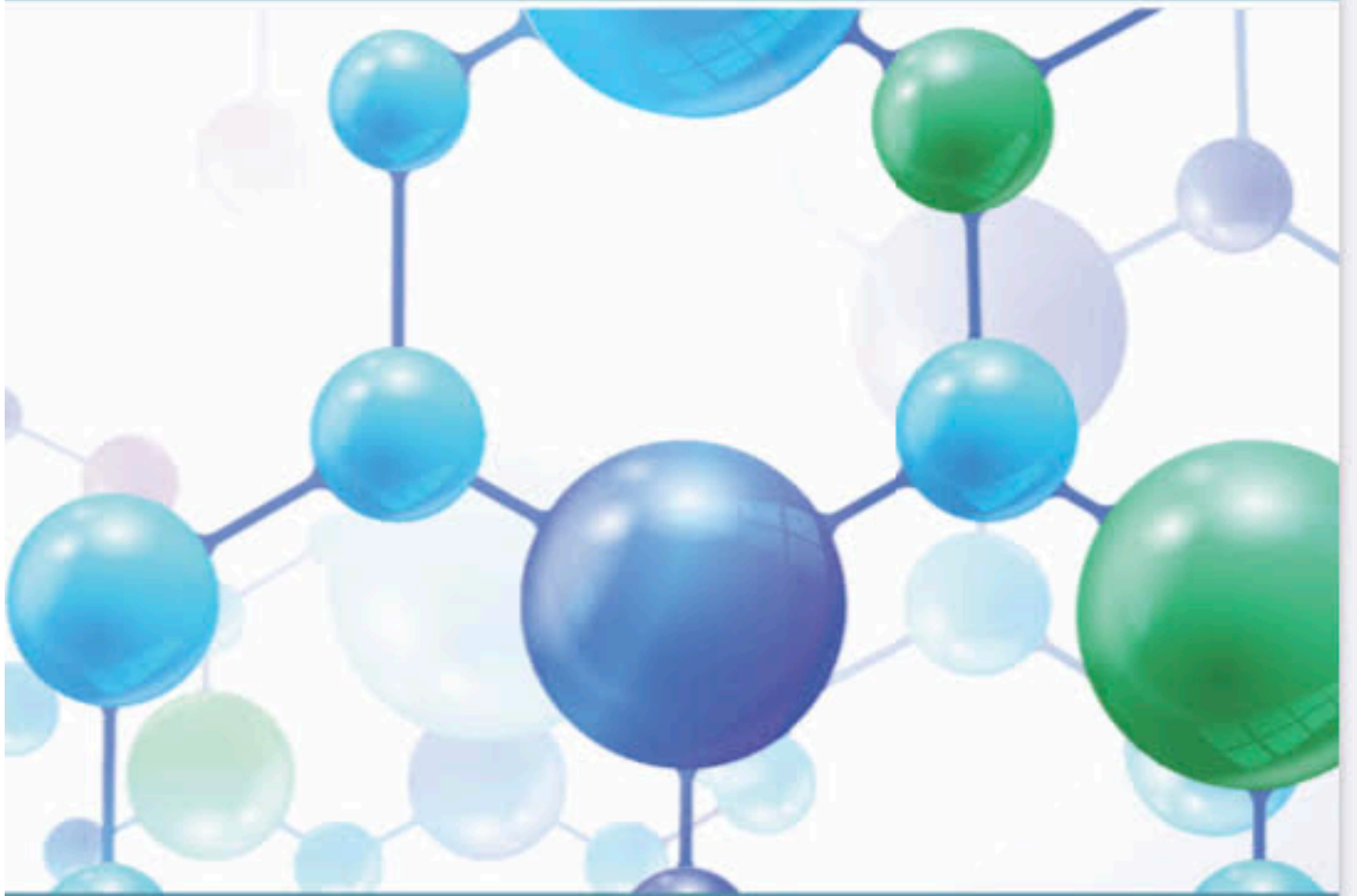


Doğumsal Metabolizma Hastalıklarının Moleküler Temelleri ve Laboratuvar Yaklaşım

Editör:
Prof. Dr. Dildar Konukoğlu



© 2021 Anadolu Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.

DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARININ MOLEKÜLER TEMELLERİ VE LABORATUVAR YAKLAŞIM

Editör: Prof. Dr. Dildar Konukoğlu

ISBN: 978-605-06715-0-6

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Yayımcı : Anadolu Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.
Üniversite Mah. Yahya Kemal Cad. 36/a ELAZIĞ

Yayımcı Sertifika No : 22973

Baskı / Cilt : No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti.
Akçaburgaz Cad. No: 24/1
Esenyurt - İstanbul

Matbaa Sertifika No : 46069

Sayfa Tasarımı - Düzenleme : Nobel Tıp Kitabevleri

Baskı Tarihi : Haziran 2020 - İstanbul



Üniversite Mah. Yahya Kemal Cad. 36/A - Elazığ
Tel : 0424 233 43 43 Faks: 0424 238 33 43

www.anadolunobeltip.com

ÖNSÖZ

Doğumsal metabolizma hastalıkları, moleküllerin sentezi ya da katabolizmasında meydana gelen defektler sonucu gelişen, çoğunlukla otozomal resesif geçiş gösteren ve hafiften ağıra kadar değişebilen metabolik sorunlar oluşturan hastalık grubudur. Bir çoğu, enzimi kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır ve bu durum enzim substratlarının ve/veya metabolitlerinin birikimine ve ürünlerinin eksikliğine yol açar. Tek tek nadir olmakla beraber toplam olarak önemli bir hastalık grubunu oluşturan doğumsal metabolizma hastalıkları intrauterin dönemden başlayarak erişkin dönem dahil geniş bir zaman aralığı içinde kendini gösterir. Hastalıkların bir kısmı tedavi edilebilir olduğundan erken tanı ve tedavi takibinde laboratuvar testlerin oldukça önemli bir yeri vardır. Şüphesiz ki gelişen laboratuvar teknolojileri çok sayıda doğumsal hastalığın tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Ancak bu teknolojilerin kullanımı ve laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi, hastalıkların moleküler temeli ve klinik özelliklerine ait bilgi birikimi ve teknolojiyi kullanma deneyimi gerektirmektedir. Bu nedenle doğumsal metabolizma hastalıklarının laboratuvar tanısında farklı bilim dallarının birlikte yer alması oldukça önemlidir.

“Doğumsal Metabolizma Hastalıklarının Moleküler Temelleri ve Laboratuvar Yaklaşım” adlı bu kitapta toplam 16 bölümde doğumsal metabolizma hastalıklarının çeşitli yönlerden sınıflandırılması, ilişkili moleküllerin yapısal özellikleri, metabolizmanın genel işleyişi temelinde hastalıkların moleküler temelleri ve laboratuvar tanı yöntemleri ele alınmıştır. Kitapta hastalıklar biyomoleküller temelinde bölümlere ayrılmış olup tarama ve genetik testleri ve doğumsal metabolizma hastalıkları ile ilişkili olan hematolojik ve endokrin bozuklukları içeren bölümler bulunmaktadır.

“Doğumsal Metabolizma Hastalıklarının Moleküler Temelleri ve Laboratuvar Yaklaşım” kitabının yazımında emekleri olan Prof. Dr. Ali Ünlü, Prof. Dr. Eser Y. Sözmén, Prof. Dr. Ferruh K. İşman, Prof. Dr. İ. Murat Bolayırılı, Prof. Dr. İncilay Lay, Prof. Dr. Nevin İlhan, Prof. Dr. Mine Kucur, Prof. Dr. Mustafa Baki Çekmen, Prof. Dr. Uzey Gormuş Degrigo, Prof. Dr. Zeliha Günnur Dikmen, Dr. Z. Gülnur Andican, Doç. Dr. Asuman Gedikbaşı, Doç. Dr. Çiğdem Karakükcü, Doç. Dr. Hüseyin Kayadibi, Doç. Dr. Sedat Abuşoğlu, Uzm. Dr. Fatih Yeşildal’ a ve kitabın basımında emeği olan Prof. Dr. Necip İlhan’ a şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

YAZARLAR

PROF. DR. ALİ ÜNLÜ

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

PROF. DR. DİLDAR KONUKOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

PROF. DR. ESER SÖZMEN

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

PROF. DR. İ. MURAT BOLAYIRLI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

PROF. DR. İNCİLAY LAY

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

PROF. DR. KEMAL FERRUH İŞMAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

PROF. DR. MİNE KUCUR

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

PROF. DR. MUSTAFA BAKİ ÇEKMEN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

PROF. DR. NEVİN İLHAN

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Elazığ

PROF. DR. UZAY GÖRMÜŞ DEGRİGO

Karolinska Enstitüsü Tıbbi Biyokimya ve Biyofizik
Anabilim Dalı Biyokimya Bölümü, Stockholm

PROF. DR. ZELİHA GÜNNUR DİKMEN

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

PROF. DR. Z. GÜLNUR ANDİCAN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

DOÇ. DR. ASUMAN GEDİKBAŞI

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul

DOÇ. DR. ÇIĞDEM KARAKÜKCÜ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya Kliniği, Kayseri

DOÇ. DR. HÜSEYİN KAYADİBİ

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çorum

DOÇ. DR. SEDAT ABUŞOĞLU

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

UZM. DR. FATİH YEŞİLDAL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
1. DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI: SINIFLANDIRMA, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR.....	1
Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU	
1.1. Giriş.....	1
1.2. Sınıflandırma.....	1
1.3. Epidemiyoloji.....	15
1.4. Genel özellikler.....	17
1.5. Biyokimyasal temel.....	22
1.5.1. Birikim ve/veya eksiklik oluşturan doğumsal metabolik hastalıklar.....	22
1.5.2. Hücre enerji sentezinde yetersizlik yapan doğumsal metabolizma hastalıkları.....	23
1.5.3. Kompleks molekül bozuklukları ile ilişkili doğumsal metabolizma hastalıkları.....	24
1.6. Klinik özellikler.....	25
1.6.1. Genel özellikler.....	25
1.6.2. Klinik bulgular.....	27
1.6.2.1. Yenidoğan döneminde ve 1 yaş altı çocuklarda ağır ve kritik bir tablo ile ilişkili bulgular.....	27
1.6.2.2. Geç başlayan, akut ve tekrarlayan bulgular.....	29
1.6.2.3. Kronik ilerleyici genel bulgular.....	30
1.6.2.4. Organa özgü bulgular.....	30
1.7. Laboratuvar bulguları.....	31
1.7.1. Laboratuvar yaklaşımında temel ilkeler.....	31
1.7.1.1. Laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi.....	31
1.8. Akut toksikasyon ve laboratuvar yaklaşım.....	34
1.8.1. Hiperammonemi.....	34
1.8.1.1. Hiperammonemi yapan nadir hastalıklar.....	39
1.8.1.2. Amonyak analizi.....	39
1.8.2. Ketoz.....	39
1.8.3. Metabolik asidoz.....	41
1.8.4. Solunumsal alkaloz.....	41
1.8.5. Laktatemi ve laktik asidoz.....	41
1.8.6. Hipoglisemi.....	44
1.8.6.1. Fetal glukoz metabolizması.....	44
1.8.6.2. Yenidoğanda adaptif hipoglisemi.....	45
1.8.6.3. Yenidoğanda persistan hipoglisemi.....	46
1.8.6.4. Hipoglisemiye yaklaşım.....	46
1.8.6.5. Kan glukoz düzeyinin takibi.....	48
1.8.7. Hiperbilirubinemi ve ikter.....	49
1.8.7.1. Hiperbilirubinemi.....	49
1.8.7.2. Hiperbilirubinemili yenidoğana yaklaşım.....	50
1.8.7.3. Bilirubin analizi.....	52
1.8.7.4. Fototerapi etkinliği ve bilirubin düzeyleri.....	52
1.8.7.5. Kan değişimi ve laboratuvar.....	53
1.8.7.6. Sarılığın takip ve izleminde laboratuvar.....	53
1.8. Kaynaklar.....	53

2. DOĞUMSAL AMİNOASİT METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	57
Prof. Dr. Nevin İLHAN	
2.1. Giriş.....	57
2.2. Amino asitlerin yapı ve fonksiyonları	57
2.2.1. Amino asitlerin genel yapısı	57
2.2.2. İzomerler	58
2.2.3. Amino asitlerin tamponlama özelliği.....	58
2.2.4. Amino asitlerin R grupları.....	60
2.2.4.1. Nonpolar, alifatik R gruplar	60
2.2.4.2. Aromatik R gruplar.....	60
2.2.4.3. Polar, yüksüz R gruplar	61
2.2.4.4. Pozitif yüklü R gruplar	62
2.2.4.5. Negatif yüklü (Asidik) R gruplar	62
2.2.4.6. Önemli işlevlere sahip yaygın olmayan (Türev) amino asitler.....	62
2.2.5. Amino asitlerin sentezi	63
2.3. Amino asitlerin metabolizması.....	63
2.3.1. Proteinlerin sindirimi.....	63
2.3.2. Amino asitlerin metabolizmaya katkısı	64
2.3.3. Amino asitlerin karbon iskeletlerinin yıkımı	65
2.3.4. Amino asitlerin amino gruplarının metabolizması	65
2.3.4.1. Transaminasyon ve deaminasyon	65
2.3.4.2. Üre sentezi	69
2.3.5. Azot metabolizma bozuklukları.....	70
2.3.5.1. Üre sentez defektleri	70
2.3.5.2. Hiperammonemiler.....	73
2.4. Aminoasit metabolizma bozukluklarının tanı ve izleminde laboratuvar	75
2.4.1. Asparajin, aspartat, glutamin ve glutamat	76
2.4.2. Alanin.....	77
2.4.3. Prolin.....	77
2.4.4. Glisin ve serin	78
2.4.4.1. Glisinemi.....	79
2.4.4.2. Glisinüri.....	79
2.4.4.3. Nonketotik hiperglisinemi (glisin ensefalopatisi).....	79
2.4.4.4. Ailesel iminoglisinüri.....	80
2.4.5. Arjinin ve ornitin.....	80
2.4.6. Lizin	81
2.4.7. Histidin.....	81
2.4.8. Sistin ve sistein	82
2.4.8.1. Sistinozis	83
2.4.8.2. Sistinüri	85
2.4.9. Metiyonin	86
2.4.9.1. Hipermetiyoninemi	87
2.4.9.2. Homosistinüri	88
2.4.10.Treonin.....	89
2.4.11. 4-hidroksiprolin	89
2.4.12. Aromatik aminoasitler (Fenilalanin, tirozin ve triptofan).....	90
2.4.12.1. Fenilketonüri	91
2.4.12.2. Albinizm	94
2.4.12.3. Alkaptonüri	97
2.4.13.Valin, Lösin ve İzolösin.....	102
2.4.14.Hiperokzalüri	103
2.4.15.Nötral amino asit taşıma kusurları	106
2.4.16. Nörotransmitter ilişkili amino asit metabolizma bozuklukları	106
2.4.16.1.Biyopterinler	107
2.4.16.2. Dopa, dopamin ve serotonin.....	107
2.4.16.3. Sekonder nörotransmitter anormallikleri.....	110
2.5. Kaynaklar	110

3. DOĞUMSAL KARBOHİDRAT METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	113
Doç. Dr. Sedat Abuşoğlu	
3.1. Giriş.....	113
3.2. Karbohidratların yapı ve metabolizması.....	113
3.2.1. Karbohidratların temel yapısal özellikleri.....	113
3.3. Karbohidrat metabolizması.....	116
3.3.1. Karbohidratların sindirimi ve hücreye transportu.....	116
3.3.2. Glikoliz ve glukoneojenez.....	117
3.3.3. Pentoz fosfat yolu.....	118
3.3.4. Fruktoz metabolizması.....	121
3.3.5. Galaktoz metabolizması.....	121
3.3.6. Glikojen metabolizması.....	122
3.3.6.1. Glikojen yıkılımı.....	123
3.3.6.2. Glikojen sentezi.....	123
3.4. Doğumsal karbohidrat metabolizma bozuklukları; tanı ve izlemde laboratuvar.....	124
3.4.1. Emilim bozuklukları.....	124
3.4.2. Galaktoz metabolizma bozuklukları.....	125
3.4.2.1. Biyokimyasal ve genetik temeli.....	125
3.4.2.2. Laboratuvar ve klinik tanı.....	126
3.4.3. Fruktoz metabolizma bozuklukları ve tanı bulguları.....	126
3.4.3.1. Biyokimyasal ve genetik temeli.....	126
3.4.3.2. Laboratuvar ve klinik tanı.....	127
3.4.4. Glikojen depo hastalıkları.....	127
3.4.4.1. Biyokimyasal ve genetik temeli.....	127
3.4.4.2. Laboratuvar ve klinik tanı.....	131
3.4.5. Glukoneojenez enzim defektleri.....	131
3.4.5.1. Fruktoz-1,6-bisfosfataz eksikliği.....	132
3.4.5.2. Fosfoenolpiruvat karboksikinaz eksikliği.....	132
3.4.5.3. Piruvat karboksilaz eksikliği.....	133
3.4.6. Konjenital glikozilasyon bozuklukları.....	133
3.4.6.1. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	134
3.5. Karbohidrat metabolizma bozukluğu yapan diğer doğumsalmetabolizma hastalıkları.....	136
3.5.1. Hipoglisemi ile seyreden doğumsal metabolizma hastalıkları.....	136
3.5.2. Hiperglisemi ile seyreden doğumsal metabolizma hastalıkları.....	137
3.5.3. Laktik asidoz ile seyreden kalıtsal metabolizma hastalıkları.....	137
3.6. Kaynaklar.....	138
4. DOĞUMSAL LİPİT METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	141
Prof. Dr. Eser Y. SÖZMEN	
4.1. Giriş.....	141
4.2. Lipitlerin yapısı ve metabolizması.....	142
4.2.1. Yağ asitleri.....	142
4.2.1.1. Yağ asitlerinin yapısı.....	142
4.2.1.2. Yağ asitlerinin sentezi.....	143
4.2.1.3. Yağ asidi yıkılımı (oksidasyonu).....	144
4.2.3. Keton cisimleri.....	145
4.2.4. Trigliseritlerin sentezi ve yıkılımı.....	145
4.2.5. Gliserolipitler ve fosfolipitler.....	146
4.2.5.1. Yapı ve özellikleri.....	146
4.2.5.2. Gliserolipit / fosfolipit sentezi.....	147
4.2.5.3. Fosfolipit yıkımı.....	147
4.2.6. Sfingolipitler.....	147
4.2.6.1. Yapı ve özellikleri.....	147
4.2.6.2. Sfingolipitlerin sentezleri ve yıkımları.....	148
4.2.7. Kolesterol, (3-OH 5 β kolestran).....	148

4.2.7.1. Yapı ve özellikleri.....	148
4.2.7.2. Kolesterol, (3-OH 5 β kolestran) sentezi.....	148
4.2.7.3. Kolesterolün hücre içine alınması ve taşınması.....	150
4.2.8.Lipit transportu ve lipoproteinler.....	152
4.3. Doğumsal lipit metabolizma hastalıkları; tanı ve izlemde laboratuvar.....	153
4.3.1.Yağ asidi, fosfolipit ve sfingolipit metabolizması ile ilgili doğumsal hastalıklar.....	153
4.3.2.Yağ asidi oksidasyonu bozuklukları.....	154
4.3.3. Keton cisimleri sentezi bozuklukları.....	154
4.3.4. Kolesterol sentezi ile ilgili doğumsal hastalıklar.....	160
4.3.4.1. Mevalonat kinaz yetmezliği: mevalonik asidüri ve hiperimmunoglobulin d sendromu.....	160
4.3.4.2. Antley-Bixler sendromu (ABS).....	160
4.3.4.3. Greenberg displazisi; Hidrops ektopik kalsifikasyon (HEM) displazisi; Güve yeniği (moth-eaten) iskelet displazisi.....	161
4.3.4.4. CHILD sendromu (Congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects- iktiosiform eritroderma ve ekstremitte defektleri ile birlikte olan konjenital hemidisplazi).....	161
4.3.4.5. Conradi–Hünnermann sendromu- Happle Sendromu (kondrodisplazi punktakta).....	162
4.3.4.6. Latosterolosis.....	162
4.3.4.7. Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS) –RSK sendromu.....	163
4.3.4.8. Desmosterolosis.....	163
4.3.4.9. Metil sterol oksidaz yetmezliği.....	163
4.3.5. Kolesterol ve lipoprotein metabolizması ile ilişkili doğumsal hastalıklar.....	164
4.3.5.1. Tangier hastalığı (Primer ailesel hipoalfalipoproteinemi).....	164
4.3.5.2. Ailesel LCAT yetmezliği.....	166
4.3.5.3. Ailesel ApoA-I yetmezliği (Ailesel hipoalfalipoproteinemi).....	166
4.3.5.4. Ailesel defektif ApoB-100.....	166
4.3.5.5. Hepatik Lipaz yetmezliği.....	167
4.3.5.6. Ailesel Hiperkolesterolemi-1 (FH1)- Hiperlipoproteinemi TipIIA, LDLR- ilişkili ailesel hiperkolesterolemi- Otozomal dominant PCSK-9 ilişkili ailesel hiperkolesterolemi.....	167
4.3.5.7. Otosomal resesif hiperkolesterolemi (ARH)– Ailesel hiperkolesterolemi-4 (FHCL4).....	167
4.3.5.8. Ailesel hiperkolesterolemi III (FHCL3).....	167
4.3.5.9. Ailesel şilomikronemi sendromu- Hiperlipoproteinemi Tip-1 -Lipoprotein Lipaz yetmezliği.....	167
4.3.5.10.Hiperlipoproteinemi tip III- Apolipoprotein E yetmezliği/kusuru- Ailesel hiperbeta- ve prebetalipoproteinemi – Broad-beta lipoproteinemi – disbetalipoproteinemi.....	168
4.3.5.11.Kolesteril ester transfer protein (CETP) eksikliği.....	168
4.3.5.12.Abetalipoproteinemi – Akantositozis –Apolipoprotein B yetmezliği – Bassen-Kornzweig hastalığı- Mikrozomal trigliserit transfer protein yetmezliği.....	168
4.3.5.13.Ailesel bütünüleşik hiperlipidemi.....	169
4.3.5.14.Ailesel hipobetalipoproteinemi- Hipobetalipoproteinemili akantositozis.....	169
4.3.5.15.Şilomikron birikmesi hastalığı- Anderson disease.....	169
4.3.6. İzoprenoid ve sterol metabolizma bozuklukları.....	170
4.3.6.1. Sitosterolemi.....	170
4.3.6.2. Dolikol sentezi bozuklukları.....	170
4.3.6.3. Dolikolün yeniden döngüye girmesi ve uzaklaştırılması ile ilgili bozukluklar.....	170
4.4. Tanı yöntemleri.....	171
4.4.1. Rutin biyokimyasal testler.....	171
4.4.2. Lipoprotein analizi.....	172

4.4.3. Apolipoprotein miktarı belirlenmesi.....	173
4.4.4. İleri biyokimyasal testler.....	173
4.4.4.1. Mevalonik asit) tayini.....	173
4.4.4.2. Kanda ve İdrarda kolesterol, kolesterol esterleri ve oksisterollerin tayini.....	174
4.4.4.3. Kanda bitki sterollerinin tayini.....	175
4.4.4.4. Kanda ve idrarda transferrin glikozile ürünlerin tayini.....	175
4.5. Kaynaklar.....	176
5. ORGANİK ASİDEMİLER: KLİNİK VE LABORATUVAR TANI	179
Doç. Dr. Hüseyin KAYADİBİ	
5.1. Giriş.....	179
5.2. Sınıflandırma.....	179
5.3. Organik asidemilerin genel özellikleri.....	187
5.3.1. Klinik özellikler.....	187
5.3.2. Metabolik bulgular.....	188
5.3.3. Laboratuvar ve tanı.....	189
5.3.3.1. Temel ilkeler.....	189
5.3.3.2. Analiz öncesi dönem ve hasta örneklerinin toplanması.....	189
5.3.3.3. Teknikler ve analiz.....	190
5.3.3.4. Analiz sonuçlarının raporlanması ve değerlendirme.....	191
5.3.4. Tedavi İlkeleri.....	192
5.4. Organik asidemiler.....	193
5.4.1. Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (dallı zincirli ketoasidüri).....	193
5.4.1.1. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temel.....	193
5.4.1.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	194
5.4.1.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	195
5.4.1.4. Tedavi.....	196
5.4.2. İzovalerik asidemi.....	196
5.4.2.1. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temel.....	196
5.4.2.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	196
5.4.2.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	197
5.4.2.4. Tedavi.....	197
5.4.3. 3-Metilcrotonil-KoA Karboksilaz (3-MCC) 1 ve 2 Eksikliği.....	198
5.4.3.1. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temel.....	198
5.4.3.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	198
5.4.3.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	198
5.4.3.4. Tedavi.....	198
5.4.4. 3-metilglutakonil-KoA hidrataz eksikliği (3-metilglutakonik asidüriler).....	198
5.4.4.1. Epidemiyoloji ve genetik ve biyokimyasal temel.....	198
5.4.4.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	199
5.4.4.3. Laboratuvar bulguları, tanı ve tedavi.....	200
5.4.5. 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-KoA Liyaz Eksikliği (3-Hidroksi-3-Metilglutarik Asidüri).....	200
5.4.5.1. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temel.....	200
5.4.5.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	200
5.4.5.3. Laboratuvar bulgular ve tanı.....	201
5.4.5.4. Tedavi.....	201
5.4.6. β-Ketotiyolaz (3-ketotiyolaz) Eksikliği (α-Metil Asetoasetik Asidüri).....	201
5.4.7. 2-Metil-3-Hidroksibütiril-KoA Dehidrojenaz Eksikliği (2-Metil-3-Hidroksibütirik Asidüri).....	202
5.4.8. Kısa/dallı zincirli Açıl-KoA dehidrojenaz (2-metilbütiril-KoA dehidrojenaz) eksikliği (2-metilbütirilglisinüri).....	202
5.4.9. İzobütiril-KoA dehidrojenaz eksikliği.....	202

5.4.10.3-Hidroksiizobütirik asit dehidrojenaz eksikliği (3-hidroksiizobütirik asidüri).....	203
5.4.11.Metilmalonik asit semialdehit dehidrojenaz eksikliği	203
5.4.12.3-Hidroksiizobütiril-KoA deaçilaz eksikliği.....	203
5.4.13.Propiyonik asidemi (PA)	203
5.4.13.1. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temel.....	203
5.4.13.2. Klinik ve metabolik bulgular	204
5.4.13.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	205
5.4.13.3. Tedavi	205
5.4.14. Metilmalonik asidemiler (MMA)	206
5.4.14.1. Metilmalonil-KoA mutazın tam veya kısmi eksikliği; MUTO ve MUT-.....	206
5.4.14.2. Kobalamin bozukluğu (CblA, CblB, CblD ve CblH)	208
5.4.14.3. Homosistinüri ile birlikte olan metilmalonik asidemi (CblC, CblD, CblF, CblJ ve CblX).....	209
5.4.15. Glutarik asidüri Tip I (GA-I)	210
5.4.15.1. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temeli	210
5.4.15.2. Klinik ve metabolik bulgular	210
5.4.15.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	211
5.4.15.4. Tedavi	212
5.4.16. Çoklu karboksilaz (Holokarboksilaz) sentetaz (HLCS) eksikliği.....	212
5.4.16.1. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temel.....	212
5.4.16.2. Klinik ve metabolik bulgular	212
5.4.16.3. Laboratuvar bulguları, tanı ve tedavi	213
5.4.17. Biotinidaz eksikliği.....	214
5.4.17.1. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temeli	214
5.4.17.2. Klinik ve metabolik bulgular	214
5.4.17.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	214
5.4.17.4. Tedavi	215
5.4.18. Diğer organik asidemiler	215
5.4.18.1. Malonik asidemi	215
5.4.18.2. Glutarik asidüri tip II (GA-II) (çoklu açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği veya etilmalonik adipik asidüri).....	216
5.4.18.3. Glutarik asidüri tip III (GA-III) (Glutaril –KoA Oksidaz Eksikliği).....	217
5.5.Kaynaklar.....	217

6. ORGANEL İLİŞKİLİ DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI VE LABORATUVAR TESTLERİ

Prof. Dr. İncilay LAY, Prof. Dr. Z. Günnur DİKMEN	219
6.1. Giriş.....	219
6.2. Lizozomal hastalıklar ve laboratuvar tanısı	219
6.2.1. Mukopolisakkaridozlar (MPS)	220
6.2.1.1. GAG yapısı ve metabolizması	220
6.2.1.2. Mukopolisakkaridozların genel özellikleri ve klinik bulguları.....	223
6.2.1.3. Laboratuvar bulguları ve tanı	224
6.2.1.4. Tedavi	226
6.2.2. Sfingolipidozlar	227
6.2.2.1. Genel özellikleri	227
6.2.2.2. Laboratuvar bulguları ve tanı	227
6.2.2.3. Tedavi	231
6.3. Peroksizomal hastalıklar ve laboratuvar tanısı.....	231
6.3.1.Peroksizom biosentez bozuklukları (PBD)	232
6.3.2. Peroksizomal tek enzim/taşıyıcı bozuklukları	233
6.3.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	235
6.3.4. Tedavi.....	235
6.4. Mitokondriyal oksidasyon defektleri ve laboratuvar tanısı	235
6.4.1. Giriş.....	235
6.4.2. Hastalığa yol açan faktörler	236
6.4.3. Prevalans	238

6.4.4. Klinik bulgular.....	238
6.4.5. Tanı.....	239
6.4.5.1. İnvaziv olmayan biyokimyasal tarama testleri	239
6.4.5.2. İnvaziv doku testleri.....	240
6.4.6. Tedavi ve prognoz.....	241
6.5. Kaynaklar.....	243
7. DOĞUMSAL SAFRA ASİDİ METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	247
Uzm. Dr. Fatih YEŞİLDAL, Prof. Dr. Kemal Ferruh İŞMAN	
7.1. Giriş.....	247
7.2. Safra asitlerinin metabolizması ve fonksiyonları.....	247
7.3. Safra asidi metabolizma bozuklukları	249
7.3.1. Doğumsal sentez bozuklukları	250
7.3.1.1. Oksisterol 7 α -Hidroksilaz (CYP7B1) eksikliği	250
7.3.1.2. Δ 4-3-Oksosteroid-5 β -Redüktaz eksikliği	251
7.3.1.3. 3 β -hidroksi- Δ 5-C27-Steroid Oksidoredüktaz (3 β -Hidroksi-Steroid Dehidrojenaz) Eksikliği.....	251
7.3.1.4. Serebrotendinöz ksantomatozis (Kolesterol 27-Hidroksilaz eksikliği).....	251
7.3.1.5. 2-Metil Açıl-KoA Rasemaz eksikliği	252
7.3.1.6. Açıl-Ko-A Oksidaz ve 3 α ,7 β ,12 α -Trihidroksi-5 β -Kolestanoik Asit-Ko-A Oksidaz eksikliği.....	252
7.3.1.7. D-Bifonksiyonel protein eksikliği.....	252
7.3.2. Safra asiti konjugasyon defektleri (amidasyon defektleri)	253
7.3.3. Zellweger sendromu (serebrohepatorenal sendrom).....	253
7.3.4. Edinsel sentez bozuklukları	253
7.3.5. Bağırsak lümenine taşınmada bozukluk.....	253
7.3.6. Enterohepatik dolaşımın bozulması.....	254
7.3.7. Safra asidi malabsorpsiyonu	254
7.4. Safra asitleri ölçüm yöntemleri.....	254
7.4.1. Spektrofotometrik total safra asidi ölçümü	254
7.4.2. GC MS ve LC MS-MS teknikleri.....	254
7.5. Kaynaklar.....	256
8. DOĞUMSAL PÜRİN VE PİRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI	259
Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN	
8.1. Giriş.....	259
8.2. Pürin metabolizması	259
8.2.1. IMP sentezi (pürin de novo sentezi)	259
8.2.2. AMP sentezi.....	260
8.2.3. GMP sentezi	260
8.2.4. AMP ve GMP fosforilasyonu.....	261
8.2.5. Pürin sentezinin düzenlenmesi.....	261
8.2.6. Pürin salvaj yolağı.....	262
8.3. Pirimidin metabolizması	263
8.3.1. Pirimidin de novo sentezi	263
8.3.2. Pirimidin salvaj yolağı	264
8.3.3. De novo pirimidin sentezinin düzenlenmesi	265
8.3.4. Deoksiribonükleotit sentezi	265
8.4. Pürin ve pirimidinlerin yıkımı	266
8.4.1. Pürin yıkımı	266
8.4.2. Pirimidin yıkımı	266
8.5. Pürin ve pirimidin metabolizması bozuklukları.....	267
8.5.1. Lesch – Nyhan hastalığı: hipoksantin guanin fosforibozil transferaz eksikliği	267
8.5.2. Fosforibozilpirofosfat sentetaz aşırı aktivitesi	269
8.5.3. Glukoz-6-fosfataz eksikliği	269
8.5.4. Adenin fosforiboziltransferaz eksikliği.....	269

8.5.5. Adenozin deaminaz eksikliği	270
8.5.6. Pürin nükleozit fosforilaz eksikliği (eritosit/lökosit/fibroblast gen)	270
8.5.7. Ksantin oksidaz eksikliği (kalıtsal ksantinüri).....	270
8.5.8. Molibden kofaktör eksikliği	271
8.5.9. 5-Amino-4-imidazol karboksamit ribozit eksikliği	271
8.5.10. Adenilosüksinat liyaz eksikliği.....	272
8.5.11. Miyoadenilat deaminaz eksikliği.....	272
8.5.12. Orotik asidüri	272
8.5.13. Pirimidin nükleotit tükenmesi ve sitozolik 5'-nükleotidaz aşırı aktivitesi.....	273
8.5.14. Dihidropirimidin dehidrojenaz eksikliği	273
8.5.15. Dihidropirimidinaz eksikliği (dihidropirimidinüri)	273
8.5.16. Üreidopropionaz eksikliği	274
8.6. Kaynaklar	274

9. DOĞUMSAL HEM METABOLİZMA BOZUKLUKLARI:

PORFİRİYALAR VE HİPERBİLİRUBİNEMİLER

Prof. Dr. Uzay Görmüş DEGRİGO

9.1. Giriş.....	275
9.2. Hem yapısı ve sentezi.....	275
9.2.1. Hem yapısı	275
9.2.2. Porfirinlerin genel özellikleri	275
9.2.3. Hem sentezi.....	276
9.3. Porfiriyalar (porfiriler).....	277
9.3.1. Genel özellikler.....	277
9.3.2. Porfiriyalarda kalıtım.....	278
9.3.3. Porfiriyalarda semptomlar ve moleküler temelleri	278
9.3.4. Porfiriya türleri.....	279
9.3.4.1. Akut intermitan porfiriya	279
9.3.4.2. Herediter koproporfiriya	280
9.3.4.3. Variegata porfiriya	280
9.3.4.4. Konjenital eritropoetik porfiriya.....	280
9.3.4.5. Porfiriya kutanea tarda	280
9.3.4.6. Eritropoetik protoporfiriya	281
9.3.4.7. Kurşun zehirlenmesi	281
9.3.5. Porfiriyalarda klinik tanı ve tedavi	281
9.3.6. Porfiriyalarda laboratuvar tanı.....	283
9.4. Bilirubin metabolizması	285
9.4.1. Bilirubin yapısı ve özellikleri	285
9.4.2. Hem molekülünün yıkımı.....	285
9.4.3. Plazmada bulunan bilirubin türleri	287
9.5. Hiperbilirubinemiler	287
9.5.1. Genel özellikler.....	287
9.5.2. Hiperbilirubinemi nedenleri.....	288
9.5.3. Kalıtsal hiperbilirubinemiler	289
9.5.3.1. Gilbert sendromu (ailesel non-hemolitik sarılık, ankonjuge benign hiperbilirubinemi)	289
9.5.3.2. Crigler-najjar sendromu	290
9.5.3.3. Dubin-johnson sendromu.....	291
9.5.3.4. Rotor sendromu	291
9.5.4. Yenidoğanlarda sarılık.....	291
9.5.4.1. Anne sütü sarılığı	292
9.5.4.2. Lucey-driscoll sendromu.....	292
9.5.4.3. Bilier atrezi.....	292
9.5.5. Bilirubin analizi.....	292
9.5.6. Ürobilinojen ve ürobilin analizi	293
9.6. Kaynaklar	293

10. DOĞUMSAL ELEMENT METABOLİZMA BOZUKLUKLARI VE LABORATUVAR	295
Prof. Dr. İ. Murat BOLAYIRLI	
10.1. Giriş	295
10.2. Çinko.....	296
10.2.1. Akrodermatitis enteropatika.....	297
10.2.1.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	298
10.2.1.2. Klinik bulgular.....	298
10.2.1.3. Laboratuvar bulgular ve tanı.....	298
10.2.1.4. Tedavi.....	298
10.2.2. Hiperzinkemi ve hiperkalprotektinemi	299
10.2.3. Otozomal dominant semptomsuz hiperzinkemi.....	299
10.3. Magnezyum.....	299
10.3.1. Primer hipomagnezemi/sekonder hipokalsemi.....	300
10.3.1.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	300
10.3.1.2. Klinik bulgular.....	300
10.3.1.3. Laboratuvar bulgular ve tanı.....	300
10.3.1.4. Tedavi.....	301
10.3.2. Ailevi hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis.....	301
10.3.2.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	301
10.3.2.2. Klinik bulgular.....	301
10.3.2.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	301
10.3.2.4. Tedavi.....	301
10.3.3. İzole otozomal dominant hipomagnezemi	301
10.3.4. İzole otozomal resesif hipomagnezemi	302
10.4. Bakır.....	302
10.4.1. Menkes hastalığı.....	302
10.4.1.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	303
10.4.1.2. Klinik bulgular.....	303
10.4.1.3. Laboratuvar bulgular ve tanı.....	304
10.4.1.4. Tedavi.....	304
10.4.2. Wilson hastalığı	304
10.4.2.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	305
10.4.2.2. Klinik bulgular.....	305
10.4.2.3. Laboratuvar bulgular ve tanı.....	306
10.4.2.4. Tedavi.....	306
10.5. Selenyum	308
10.5.1. Keshan hastalığı.....	308
10.5.2. Kashin-beck hastalığı	309
10.6. Molibden.....	309
10.6.1. Molibden kofaktör eksikliği	309
10.6.1.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	309
10.6.1.2. Klinik bulgular.....	310
10.6.1.3. Laboratuvar bulgular ve tanı.....	310
10.6.1.4. Tedavi.....	310
10.7. Klor	310
10.7.1. Kistik fibrozis	310
10.7.1.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	311
10.7.1.2. Klinik bulgular.....	311
10.7.1.3. Laboratuvar bulgular ve tanı.....	312
10.7.1.4. Tedavi.....	312
10.8. Demir	312
10.8.1. Hemokromatoz	312
10.8.1.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	313
10.8.1.2. Klinik bulgular.....	314
10.8.1.3. Laboratuvar bulgular ve tanı.....	315

10.8.1.4. Tedavi.....	315
10.8.2. Aseruloplazminemi.....	315
10.8.3. Ferritin katarakt sendromu	315
10.8.4. Ferritin hafif zincir eksikliği	316
10.9. Mangan	316
10.9.1. Hiperpermanganezemi ve distoni tip 1	316
10.9.2. Hiperpermanganezemi ve distoni tip 2	316
10.9.3. Hipomanganezemi.....	316
10.10. Eser element analizi.....	317
10.10.1. Test örneklerinin alınması ve preanalitik evre	317
10.10.2. Eser element analiz yöntemleri.....	318
10.10.2.1. Spektrofotometrik yöntemler.....	318
10.10.2.2. Atomik absorpsiyon spektrofotometresi (aas)	318
10.10.2.3. İndüktif eşleşmiş plazma-optik emisyon spektrometresi (icp-oes).....	318
10.10.2.4. İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (icp-ms).....	318
10.10.2.5. Akseleratör kütle spektrometresi (ams)	319
10.11. Kaynaklar	319
11. VİTAMİN İLİŞKİLİ DOĞUMSAL METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	321
Prof. Dr. Mine KUCUR	
11.1. Biotin ve metabolizması bozuklukları.....	321
11.1.1. Holokarboksilaz sentetaz eksikliği	323
11.1.1.1. Biyokimyasal ve genetik temeli	323
11.1.1.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	323
11.1.1.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	323
11.1.2. Biotinidaz eksikliği	324
11.1.2.1. Biyokimyasal ve genetik temeli	324
11.1.2.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	325
11.1.2.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	325
11.1.2.4. Tedavi ve prognoz	326
11.1.2.5. Yenidoğan taramaları	326
11.1.3. Biotine duyarlı bazal ganglion hastalığı.....	327
11.1.3.1. Biyokimyasal ve genetik temeli	327
11.1.3.2. Klinik ve laboratuvar bulgular.....	327
11.1.3.3. Tedavi ve prognoz	327
11.2. B12 vitamini metabolizma hastalıkları	327
11.2.1. Herediter intrinsik faktör eksikliği.....	329
11.2.2. Enterositler tarafından kobalaminin transport bozukluğu (imerslund-gräsbeck sendromu).....	329
11.2.3. Haptokorin (r bağlayan) eksikliği.....	330
11.2.4. Transkobalamin eksikliği.....	330
11.2.5. Kombine adenozil-kobalamin ve metilkobalamin eksiklikleri.....	331
11.2.6. Kobalamin f eksikliği	331
11.2.7. Kobalamin c eksikliği.....	331
11.2.7.1. Biyokimyasal ve genetik temeli	331
11.2.7.1. Biyokimyasal ve genetik temeli	331
11.2.7.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	332
11.2.7.3. Laboratuvar bulguları ve tanı	332
11.2.7.4. Tedavi ve prognoz	332
11.2.8. Kobalamin d eksikliği	332
11.2.9. Adenozil kobalamin eksikliği	333
11.2.9.1. Biyokimyasal ve genetik temeli	333
11.2.9.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	333
11.2.9.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	333
11.2.9.4. Tedavi ve prognoz	333

11.2.10. Metilkobalamin eksikliği	334
11.2.10.1. Biyokimyasal ve genetik temel.....	334
11.2.10.2. Klinik ve metabolik bulgular	334
11.2.10.3. Laboratuvar bulguları ve tanı	334
11.2.10.4. Tedavi ve prognoz.....	334
11.3. Folik asit ve metabolizma bozuklukları.....	334
11.3.1. Herediter folat malabsorpsiyonu.....	335
11.3.1.1. Genetik ve biyokimyasal temel.....	335
11.3.1.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	335
11.3.1.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	336
11.3.1.4. Tedavi ve prognoz	336
11.3.2. Glutamat-formiminotransferaz eksikliği	336
11.3.2.1. Biyokimyasal ve genetik temel	336
11.3.2.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	336
11.3.2.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	337
11.3.2.4. Tedavi ve prognoz	337
11.3.3. Metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği	337
11.3.3.1. Biyokimyasal ve genetik temel	337
11.3.3.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	337
11.3.3.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	337
11.3.3.4. Tedavi ve prognoz	338
11.4. D vitamini (kalsitriol) metabolizma bozuklukları	338
11.4.1. D vitamini bağımlı raşitizm	338
11.4.1.1. Biyokimyasal ve genetik temel	338
11.4.1.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	339
11.4.1.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	340
11.4.2. Herediter hipofosfatemik raşitizm.....	340
11.4.2.1. Biyokimyasal ve genetik temel	340
11.4.2.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	340
11.4.2.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	341
11.5. K vitamini eksikliği	341
11.5.1. Biyokimyasal temel.....	341
11.5.2. Klinik ve metabolik bulgular.....	342
11.5.3. Laboratuvar bulguları	343
11.5.4. Tedavi ve prognoz	343
11.6. Kaynaklar	345
12. DOĞUMSAL ENDOKRİN HASTALIKLARI VE LABORATUVAR	349
Prof. Dr. Z. Gülnur ANDİCAN	
12.1. Giriş	349
12.2. Konjenital büyüme hormonu eksikliği.....	349
12.2.1. Genetik ve biyokimyasal temeli	350
12.2.2. Klinik bulgular.....	350
12.2.3. Laboratuvar bulguları ve tanı.....	351
12.2.3.1. Uyarı testleri.....	352
12.2.3.2. Uyarı testlerinin yorumlanması	353
12.2.3.3. Büyüme hormonu ve ilişkili moleküllerin analizi	353
12.3. Konjenital adrenal hiperplazi	354
12.3.1. 21-hidroksilaz eksikliği	355
12.3.1.1. Klinik bulgular.....	355
12.3.1.2. Laboratuvar bulguları	356
12.3.1.3. 17-OHP analizi	357
12.3.2. 11 β -hidroksilaz eksikliği.....	357
12.3.3. StAR eksikliği (konjenital lipoid adrenal hiperplazi)	358
12.3.4. 3 β -hidroksi steroid dehidrojenaz eksikliği	358
12.4. Konjenital hipotiroidizm	359
12.4.1. Klinik bulgular ve laboratuvar.....	359

12.4.2. Genetik-biyokimyasal temeli ve tanı	360
12.4.3. Konjenital tiroid hormon sentez defektleri	360
12.4.3.1. İyodürün tiroid bezine transport bozukluğu; SLC5A5 gen defekti	360
12.4.3.2. İyodürün tiroid hücre apikal membrandan transport bozukluğu – SLC26A4 gen defekti	362
12.4.3.3. İyodürün organifikasyon bozukluğu- TG gen defekti	362
12.4.3.4. Tiroid peroksidaz (TPO) gen defekti	362
12.4.3.5. NADPH oksidaz–gen defekti	363
12.4.3.6. DUOX2 Kofaktör - gen defekti	364
12.4.3.7. Sekonder iyodür eksikliği ile iyodür geri kazanım-gen defekti; IYD (DEHAL1) İyodotirozin deiyodinaz defekti	364
12.4.4. Tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları	364
12.4.4.1. TSH reseptör gen mutasyonu (fonksiyon kaybı)	365
12.4.4.2. PAX8 gen mutasyonu	365
12.4.4.3. TTF1/NKX2-1 gen mutasyonu	365
12.4.4.4. Tiroid Transkripsiyon Faktör 2; TTF2 (FOXE1 veya FKHL15) gen mutasyonları	366
12.4.4.5. GLIS3 Gen mutasyonu	366
12.4.4.6. NKX2'-5 gen mutasyonu	366
12.4.4.7. Tiroid disgenezi nedeniyle gelişen KH'de ile birlikte görülen diğer hastalıklar	367
12.5. Konjenital hiperinsulinizm	366
12.5.1. Genetik / biyokimyasal temel ve tanı	367
12.5.2. Konjenital hiperinsülinizme Neden olan Mutasyonlar	367
12.5.2.1. Sülfanilüre reseptör ve Kir 6.2 mutasyonu- K ATP-HI	367
12.5.2.2. GLUD-1 Mutasyonu - GDH-HI	368
12.5.2.3. GCK mutasyonu – GK-HI	369
12.5.2.4. HADH mutasyonu – SCHAD-HI	369
12.5.2.5. SLC16A1 mutasyonu - Egzersizle indüklenen HI	369
12.5.2.6. HNF4A (Hepatosit Nükleer Faktör 4-α) mutasyonu	370
12.5.3. Konjenital hiperinsulinizmde laboratuvar bulguları	370
12.6. Kaynaklar	370
13. DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI İLE İLİŞKİLİ HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR VE LABORATUVAR	373
Doç. Dr. Çiğdem KARAKÜKCÜ	
13.1. Giriş	373
13.2. Anormal hücre morfolojisi	373
13.3. Hemolitik anemi	373
13.3.1. İntrinsik hemoliz nedenleri	376
13.3.2. Ekstrinsik hemoliz nedenleri	377
13.4. Makrositik anemi	377
13.4.1. Kobalamin ve folat metabolizması bozuklukları	377
13.4.2. Nükleotit metabolizması bozuklukları	377
13.5. Mikrositer anemiler	378
13.5.1. Demir eksikliği anemisi	378
13.5.2. Kronik hastalık anemisi	378
13.5.3. Sideroblastik anemi	378
13.6. Sitopeni	381
13.6.1. Pansitopeni	381
13.6.2. Nötropeni	382
13.6.3. Trombositopeni	382
13.7. Hiperlökositoz, lökosit yüksekliği	382
13.8. Koagülopati	382
13.8.1. Kanamaya yatkınlık	383
13.8.2. Tromboza yatkınlık	383

13.9. Hemofagositoz	383
13.10. Methemoglobinemi	383
13.11. Kaynaklar	384

14. ÖZEL MOLEKÜLLERE AİT DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI

Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU

14.1. Giriş	385
14.2. Kreatin	385
14.2.1. Kreatin sentezi ve metabolizması	385
14.2.2. Kreatin fosfat sentezi	385
14.2.3. Kreatin fosfat şantı	386
14.2.4. Kreatin metabolizma bozuklukları	387
14.2.4.1. GAMT eksikliği (serebral kreatin eksikliği sendrom 3)	387
14.2.4.2. GAMT eksikliği (serebral kreatin eksikliği sendrom)	389
14.2.4.3. Kreatin transport bozukluğu (serebral kreatin eksikliği sendrom 1; X'e bağlı kreatin transport defekt)	390
14.2.4.4. Diğer hastalıklarla ilişkili kreatin metabolizma bozuklukları	391
14.2.5. Kreatin metabolizma bozukluklarının prenatal tanısı	392
14.3. Glutasyon	392
14.3.1. Glutasyon sentezi	392
14.3.2. Glutasyon döngüsü	393
14.3.3. Glutasyonun fonksiyonları	393
14.3.4. Glutasyon metabolizma bozuklukları	394
14.3.4.1. Glutasyon sentetaz eksikliği	394
14.3.4.2. γ -glutamilsistein sentetaz eksikliği	395
14.3.4.3. Glutasyon peroksidaz eksikliği	395
14.3.4.4. Glutasyon redüktaz eksikliği	396
14.3.4.5. γ -glutamil transferaz eksikliği	396
14.3.4.6. Glutasyon S-transferaz eksikliği	396
14.3.4.7. 5- Okzoprolinaz eksikliği	396
14.4. α -1 antitripsin eksikliği	396
14.4.1. α -1 antitripsin yapısı	396
14.4.2. ATT allelleri ve adlandırma	396
14.4.3. Epidemiyoloji, genetik ve biyokimyasal temel	397
14.4.4. Klinik bulgular	398
14.4.5. Laboratuvar bulguları ve tanı	399
14.3.5.1. ATT miktar tayini	400
14.3.5.2. Genetik testler	401
14.3.5.3. Diğer testler	401
14.4. İmidazol dipeptitler	402
14.4.1. İmidazol dipeptitlerin yapısı ve sentezi	402
14.4.2. Serum karnozinaz (karnozin dipeptidaz; CNDP) eksikliği	403
14.4.3. Homokarnozinaz eksikliği	403
14.5. γ -amino bütirik asit	404
14.5.1. GABA sentezi ve metabolizması	404
14.5.2. GABA transaminaz eksikliği	404
14.5.3. Glutamik asit dekarboksilaz (GAD) eksikliği	405
14.5.4. Süksinat semialdehit dehidrojenaz eksikliği	405
14.6. Monoaminler	406
14.6.1. Monoaminlerin sentezi ve metabolizması	406
14.6.2. Tirozin hidroksilaz eksikliği	408
14.6.3. Aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliği (dopa dekarboksilaz eksikliği)	409
14.6.4. Dopamin β -hidroksilaz eksikliği	409
14.6.5. Monoamin oksidaz a (MAO) eksikliği	410

14.6.6. Dopamin taşıyıcı 1 eksikliği (DAT1).....	410
14.6.7. Veziküler monoamin taşıyıcı 2 eksikliği (VAT2).....	410
14.6.8. Monoamin metabolizma bozukluğunu taklit eden yenidoğan metabolizma hastalıkları.....	410
14.6.9. Katekolamin analizi.....	411
14.7. Biyopterinler.....	412
14.7.1. Biyopterin sentezi ve metabolizması.....	413
14.7.2. Biyopterin metabolizma bozuklukları.....	413
14.7.2.1. Guanozin trifosfat siklohidrolaz-I eksikliği.....	414
14.7.2.2. Piruvoil-tetrahidropterin sentaz (PTPS) eksikliği.....	415
14.7.2.3. Pterin-4 α -karbinolamin dehidrataz 1 (PCBD) eksikliği.....	416
14.7.2.4. Quinoid dihidropteridin redüktaz (QDHPR) eksikliği.....	416
14.7.2.5. Sepiapterin redüktaz (SPR) eksikliği.....	416
14.7.3. Tanı testleri ve özellikleri.....	417
14.8. Kaynaklar.....	418

15. DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA TARAMA

VE TAKİP TESTLERİ VE PREANALİTİK HATALAR.....	425
Prof. Dr. Ali ÜNLÜ	
15.1. Giriş.....	425
15.2. Preanalitik hata kavramı ve yenidoğan tarama testlerinde karşılaşılan preanalitik hata kaynakları.....	427
15.3. Yenidoğan kalıtsal metabolik hastalık tarama testleri.....	428
15.3.1. Yenidoğan tarama yöntemleri.....	429
15.3.2. Kantitatif amino asit analizi.....	430
15.4. Yenidoğan tarama testleri ile taranan hastalıklar.....	430
15.4.1. Fenilketonüri.....	431
15.4.2. Konjenital hipotiroidizm.....	432
15.4.3. Biyotinidaz eksikliği.....	434
15.4.4. Kistik fibrozis.....	435
15.4.5. Konjenital adrenal hiperplazi.....	436
15.5. Diğer yenidoğan taramaları.....	437
15.5.1. Yağ asit oksidasyon bozuklukları (karnitin-açıl karnitin analizi).....	437
15.5.2. Galaktozemi.....	438
15.5.3. Aminoasidopatiler.....	438
15.5.4. Glukoz 6-fosfat dehidrojenaz aktivite ölçümü.....	439
15.5.5. Hemoglobinopatiler.....	439
15.6. Test örnekleri.....	439
15.6.1. Kan örnekleri.....	441
15.6.2. İdrar örnekleri.....	443
15.6.3. Diğer vücut sıvıları.....	445
15.7. Taramada kullanılan biyokimyasal yöntemler.....	446
15.7.1. Guthrie testi (bakteriyel inhibisyon deneyi).....	446
15.7.2. Florometrik-fotometrik analizler.....	446
15.7.3. İmmünoassay.....	446
15.7.4. Tandem kütle spektrometresi.....	447
15.8. Test örneklerinin transportu ve saklanması.....	447
15.8.1. Fenilketonüri tanı örnekleri.....	447
15.8.2. Amonyak örnekleri.....	448
15.8.3. Organik asit analiz örnekleri.....	448
15.8.4. Konjenital adrenal hiperplazi tanı örnekleri.....	448
15.8.5. Biyotin analiz örnekleri.....	448
15.8.6. Açılıkarnitin, yağ asidi oksidasyon bozuklukları tanı örnekleri.....	448
15.9. Anormal yenidoğan tarama testi sonucu.....	449
15.10. Kaynaklar.....	449

16. DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA GENETİK TANI YÖNTEMLERİ	451
Prof. Dr. Ali ÜNLÜ	
16.1. Giriş	451
16.2. Hastalıkların moleküler temelini aydınlanması: postgenomik dönem ve “omiks” bilimi	452
16.3. Dizilemenin tarihçesi	454
16.3.1. Birinci nesil DNA dizilime sistemleri (sanger dizileme).....	455
16.3.2. Sanger dizileme ile DMH tanısı	457
16.4. Yeni nesil dna dizilime sistemleri.....	458
16.4.1. Pirodizileme (pyrosequencing) tekniği	462
16.4.2. Geri dönüşümlü terminatör nükleotit kullanarak dizileme tekniği.....	463
16.4.3. Entegre yarı iletken mikrodevre (çip) ile dizileme	465
16.4.4. Üçüncü nesil dizileme platformları	467
16.5. Yeni nesil dizileme teknikleri ile DMH tanısı.....	467
16.5.1. Hedefli gen paneli dizilime	469
16.5.2. Tüm ekzom (whole exome, wes) ve tüm genom (whole genome sequencing, wgs) dizileme	470
16.5.3. Bilgisayar temelli veri analizi	471
16.6. Prenatal tanı yöntemleri.....	473
16.7. Kaynaklar	475
KISALTMALAR	477
İNDEKS	483