

METİLMALONİK ASİDEMİ (METAYLMALONİC ACİDEMİA) VE DİYET TEDAVİSİ

Perihan Arslan * / Güneş Soysal**

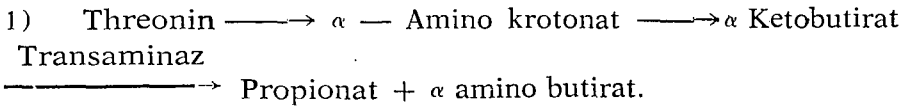
Giriş

Son yıllara kadar metabolik araştırmaların yetersizliği nedeniyle vücudun büyümesi ve gelişmesinde «özellikle mental gelişmesinde» rol oynayan besin öğelerinin görevleri pek bilinmemekteydi. Ancak araştırmaların çoğalmasıyla toplumda geri zekâlı olarak yaşayan insanların hastalıklarının nedenleri incelenmiş ve çoğunun besin öğelerinin metabolizmalarındaki bozukluk nedeniyle oluştuğu gösterilmiştir. Bu yazıda bu hastalıklardan biri olan metilmalonik asidemi'den ve diyet tedavisinden bahsedilecektir.

Tanımı

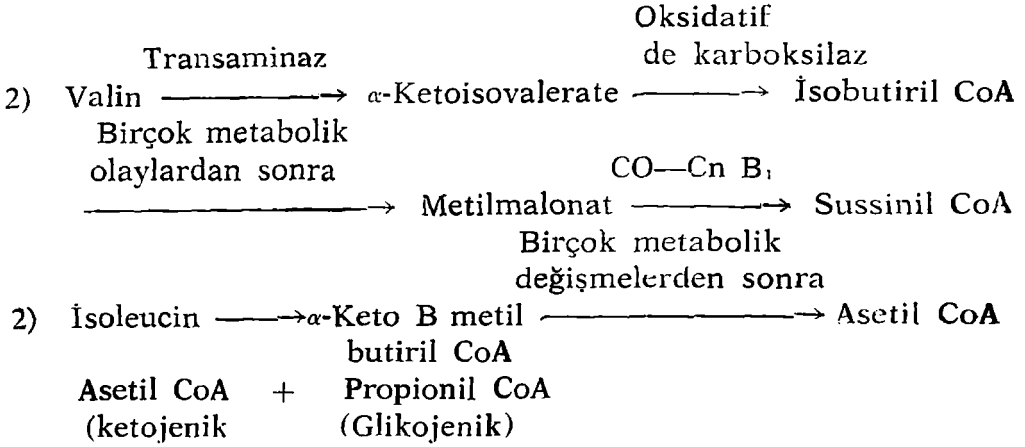
Metilmalonik asidemi veya asidürü doğuştan protein metabolizması bozukluğu hastalığıdır. Bu hastalık neonatal veya bebek ketoasidozisi, metilmalonik asitin kan ve idrarda artması ile tanımlanır¹.

Hastalık isoleucin, methionin, threonin ve valin amino asitlerinin metabolizmalarındaki bozukluklarla ilgilidir. Hastalık kalıtsal olup otozomal resesif genlerle taşınır. Bu amino asitlerin normal metabolizmaları özetle şöyledir;



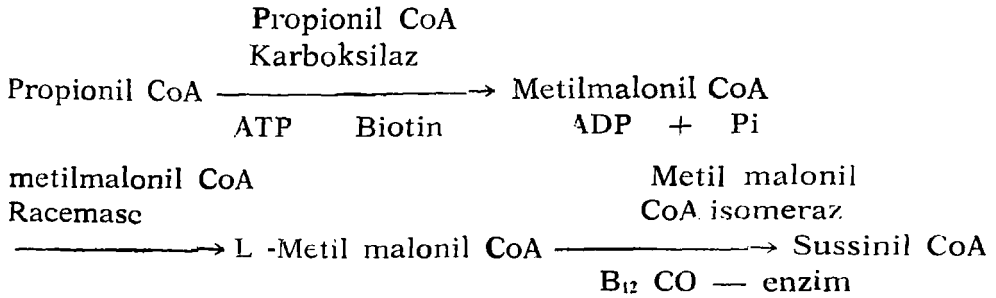
* Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Diyet Bölümü Şefi

** Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tedavi Diyetisyeni



Görüldüğü gibi bu amino asitlerin metabolizmasında propional CoA oluşmaktadır. Metilmalonik asit memelilerde propionik asitin karboksilasyonu ile oluşur.

İsoleusin, valin, methionin, threonin, barsak fermantasyonu ile az miktarda yağ asitleri, kolesterol, safra asitleri, urasil, β alanin propionil CoA ya çevrilir.



Sussinil CoA sitrik asit (Krebs) halkasında kullanılır.

Metil malonik asidemi 1) Metilmalonil CoA isomeraz enziminin yetmezliğinde, 2) ko faktör olarak rol oynayan kobamid (B_{12}) ko enziminin yetmezliği ile meydana gelir².

B_{12} Vitamini ve Metilmalonik Asidemi

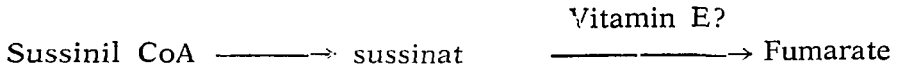
B_{12} vitamini, biraz önce anlatıldığı gibi metil malonil CoA nın sussinil Co-A ya dönüşümünde rol oynar. Metil malonik asit (M.M.A.) normalde idrarda ender görülürki (2-5 mg/gün) ancak hastalıkta bu miktar günde 1 gm'a kadar çıkar³.

Pernisiyöz anemili hastalarda M.M.A atımı fazladır. Ancak bu vitamin B_{12} tedavisi ile giderilir. Fakat bazen M.M.A. nın pernisiyöz anemi ilişkisi yoktur. Verilen vitamin B_{12} ile kan tablosu düzelse bile M.M.A. atımı ısrarla devam eder⁴

Edwart ve Leone ⁵ 1970 de 1967'den beri izledikleri hastalarda vitamin B₁₂ nin etkisi üzerine yaptıkları bir araştırmada yüksek dozlarda B₁₂ verildiğinde M.M.A. atımının % 70 azaldığını göstermişlerdir.

Hastaları 3 gm prot/kg/gün alırken beşinci kontrol gününde 5 mg B₁₂ verilerek idrarla atılan M.M.A. daha evvelkilerle kıyaslanmıştır. Dört günden sonra B₁₂ 15 mg — 200 mg yükseltilmiştir. Sekizinci gün 1000 mg sonra (4 üncü haftada 10000 mg B₁₂ vermeye başlanmıştır. İdrarda M.M.A hemen bir düşme olduğu ve bununla ilgili olarak metilmalonatın periferel kan lokositleri ile oksidasyonun arttığı görülmüştür. B₁₂ 10000 mg yükseltildiğinde idrardaki M.M.A'nın 0,31 M. mole/kg/gün düştüğü görülmüştür. B₁₂ tamamen metilmalonilasidemiye iyileştirmiyorsa hiç olmazsa valin yüklemelerinde onun toksik etkisini ortadan kaldırmaktadır. Valin yüklenildiğinde CNB₁₂'de verilirse kusma veya asidosiz görülmaz. Nadiren keton cisimleri görülür.

Metilmalonat atımı olan yenidoğan çocuklara tokoferol asetat verildiğinde metilmalonatın kaybolduğu görülmüştür. Burada vitamin E ile B₁₂ arasında da ilişkinin olduğu zannedilmektedir⁴. Bu ilişki şu şekilde açıklanmaktadır.



Metilmalonik Asidemi Tanısı Klinik Belirtileri ve Diyet Tedavisi

Amniotik mayinin kullanılışı ile metilmalonik asideminin tanısı kolaylaşmıştır. Bu ya, amniotik sıvıda anormal metabolik öğelerin bulunuşu ya da amniotik hücrelerin kültüründe enzim aktivitesinin incelenmesi ile olabilir. Fetüs metilmalonik CoA yı hücre içinde toplar. Bunlar büyük moleküller olduklarından dışarı çıkamazlar ve enzimle metilmalonata hidrolize edilir. Son bileşim anneye transfer edilir ve onun böbreklerinden geçen ve genellikle gebeliğin üçüncü döneminde annenin idrarında metilmalonat saptanır.

Marrow ve arkadaşları⁸ doğumdan sonra birinci çocuğu beşinci gün, ikinci çocuğu da dördüncü ayda ölen bir annenin üçüncü çocuğu için araştırma yapmışlar; Gebeliğin 17, 25, 31 ve 39 uncu haftalarında amniosentez yapılmış, başlangıçta örnekte eser metilmalonat saptanmıştır. Amniotik hücre kültürlerinde büyüme

görülmemiştir. 25, 31 ve 39 uncu haftalarda amniotik sıvıdaki metilmalonat konsantrasyonu %0,4, %6,5, ve %0,1 mg (Normalde hiç olmaması gerekir) bulunmuştur. Doğumdan sonra anne idrarında metilmalonat sıfıra inmiştir. M. Malonat ilk defa hamileliğin 17 nci haftasında görülmüştür. Normal bir gebelikten sonra 2625 gm ağırlığında bir bebek doğmuştur. Annenin vücut sıvılarında M.M. A. konsantrasyonu Tablo 1 deki gibi bulunmuştur.

TABLO 1

İdrar Plazma ve Amniotik Sıvıda Hamile Annenin M. Malonat Konsantrasyonu

Hamilelik süresi (hafta)	Metil Malonat		
	İdrar/mg/gün	Plazma sıvı mg %	Amniotik mg %
0	0	—	—
17 hafta	0	1,0	eser
20 »	2,6	0	—
25 »	6,7	—	0,4
31 »	32,6	0	0,5
37 »	28,6	—	1,0
Doğumdan sonra ilk 12 saat	0	—	—
» » » 2 gün	0	—	—
» » » 4 gün	0	—	—
Normal	5	0	0

Metilmalonik asidemi yaşamın ilk anlarından itibaren kusma, gelişmede gerilik, hepatomegali laterji ve ketoasidozisle kendini belli eder. 1967 de Stokke ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada sezeryanla olan doğumda 2940 gr ağırlığında, 49 cm boyunda hiç bir anormallik göstermeyen bebek ikinci günde ağlamada zayıflık, renginin morarması ve aktivitesindeki azalma ile dikkati çekmiş onu izleyen 24.cü saatte çocukta dyspnea ve dehidratasyon görülmüştür. Labaratuvar çalışmalarında metabolik asidozis proteinüri ve ketonuri oluşmuştur.

Bebeğe ilk 24 saatte % 5 lik glikoz daha sonra inek sütü verilmiştir. İlk birkaç gün bebek bunu iyi almışsa da, idrarla atılan

asidin doğrudan doğruya diyetten geçtiği düşünülerek altıncı ve dokuzuncu günler arasında diyeti kesilmiş, sonra yağdan kısıtlı (1-4 gm/gün) protein ve karbohidratı yüksek bir diyet verilmeye başlanmıştır. Çocuk bu şekilde zorlukla ve çoğunlukla tüple beslenmiş. Üçüncü haftada çocuk 2490 gm dan 1920 gm a düşmüş, deri altı yağ dokusu erimiş karaciğeri büyümüş ve aktivitesi azalmıştır. Asidozis nedeni ile çocuğa %5 glikoz içeren NaHCO₃ verilmiş ve total mayı 350-500 mlt/gün olarak ayarlanmıştır. Dehidratasyon nedeni ile serum Na, Cl, K, Ca, Mg, P dengesi bozulmuştur. 350-500 mlt mayı olmasına karşın ancak 150-200 mlt çıkarmıştır. İkinci haftada moniliazis ve deride bir takım lezyonlar, dördüncü haftada dekübitis görülmüştür. Enfeksiyon nedeniyle endojen protein yıkımı artmış ve idrarda üre yükselmiştir. Çocuk sonunda sepsisemiden ölmüştür.

Tedavide isoleusin, valin, threonin, methioninden fakir diyet verilmiştir. Diğer aminoasitlerin alımı normalmiş. Kalori, yüksek karbohidrattan karşılanmıştır. Bunun için intravenöz olarak aminofusin olan bir amino asit karışımı kullanılmıştır.

Karışım günde 100 mlt. olup; 5 gm protein, 140 mg isoleusin, 160 mg valin, 100 mg threonin, 240 mg methionin içermektedir. Ayrıca kullanılan aminofusin, glysin ve alanin halinde ekstra nitrogen içermektedir. Aminofusin verilmesinin 25 inci günü yağ ve karbohidrat karışımı da tüple verilmiştir. Bu diyetle M.M.A. 800-1000 mg/gün den 100-200 gm/gün e düşmüştür. Çocuğun klinik durumu da düzelmiş, 260 gm ağırlık kazanmıştır. Ancak daha önce de belirtildiği gibi çocuk sepsisemiden ölmüştür.

Lindblad ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada birbiri ile akrabalığı olmayan ailenin ikinci çocuğunda bu hastalık görülmüştür.

Anne bütün hamilelik süresince midesi bulanmış ve kusmuş başka da şikayeti olmamış. Doğum komplikasyonsuz olmuş. Bebeğin doğum ağırlığı 3730 gm imiş. Neonatal devrede bebek kusmuş ve çok kg kaybetmiştir. İlk 1. ayda doğum ağırlığında değişiklik olmamış, sadece 2 hafta anne sütü almış daha sonra düşük proteinli inek sütü formülası almış. Bu takriben 2 gm prot/kg/gün imiş. Nadiren kusmasına rağmen gelişme geriliği görülmüş. 4 aylık olunca protein alımı belirli bir şekilde azalmış. Yiyeceğinin değiştirilmesinden 2 gün sonra çocuk konjonktivitle beraber üst solunum yolları enfeksiyonuna tutulmuş ve şiddetle kusmaya başlamış. Takriben bir hafta sonra bebek, orta derecede dehidra-

tasyon ve ağır metabolik asidozu nedeni ile hastaneye alınmış. Çocukta yutma gücü ve kaslarda hipoteni mevcutmuş. Ağırlığı 5200 gr imiş. Karaciğer barizce büyümüş. Fizik muayenede diğer organlarında anormallik görülmemiş. Yaygın ketonuri ve düşük bikarbonat seviyesi görülmüş (10 mEq/mlt). Dehidratasyonu ve asidozisi düzeltmek için intravenöz mayi ve elektrolit tedavisi başlamış. Başlangıçta çabuk bir iyileşme görülmüş fakat birkaç gün sonra bikarbonat tedavisi ilave edildiğinde, asidozisle birlikte, paralitik ileus'u tekrarlamış. Serum K seviyesi düşükmüş. Renal asidozisin nedeni şüpheli imiş, fakat idrar PH'sı 5 ile asit bulunmuş ve hiperkloremi görülmemiş. Bebek biraz iyileşince 12-18 mEq/gün NaHCO₃ verilmeye devam edilmiş. Sonra alınan kan bikarbonat seviyesi normal bulunmuş altı hafta tedaviye devam edildiğinde çocuğun kusmaları artmış, şiddetlenmiş, bununla birlikte laterji, ağır müsküler hipotoni ve asidozis görülmüş. Daha sonra bebekteki ısrarlı metabolik asidozis ve devam eden asit-baz inbalansını düzeltmek için bikarbonat verilmiş, Çocukta ayrıca hiperkalsemiye doğru bir meyil görülmüş, bu da fazladan K verilmesi gereğini hissettirmiştir. Altı aylıkken ağırlığı 6410 gm, boyu 66,5 cm, baş çevresi 41,5 cm imiş. Uyarıcılara karşı cevap vermekle beraber 2 ay kadar bir gerilik gösteriyormuş, desteksiz oturamıyor ve başını tutmada tam kontrolü yokmuş. Hipotonik ve iyi gelişmemiş kasları varmış. Bingıldağı (anterior fontanel) ölçülmüş. 1,0-1,5 cm gelmiş. İskeletinde anormallik yokmuş. Hb 12,1 gm/100 ml ve hematokrit seviyesi 37%, lokositler 6700/mm³ imiş. İdrarda anormal miktarda protein, glikoz keton cisimleri ve sedimantasyonda da hücreler görülmemiş. Serum Na, K, Cl, Ca, P seviyeleri normalmiş. Uzun kemikleri röntgeninde de osteoporosis olmakla beraber rikets görülmemiş.

Hastaneye alımından sonra ilk 6 hafta, inek sütü karışımı bir fomula verilmiş. Bu periyot süresince hastanın ağırlığında dalgalanma olduysa da neticede ağırlık kaybı görülmemiş inek sütü formulası anne sütü ile yer değiştirdiğinde çocuk ağırlık kazanmaya başlamış, 6 haftada 650 gm artmış. Taburcu olurken (9 aylıkken) deri altı yağ dokusu hala azmış ve ağırlığı 7130 gm imiş. Uzunlamasına büyümesi normal olmasına rağmen boyu 8,5 aylıkken 70 cm imiş. Baş çevresi 6 aydan 9 aya kadar 1 cm büyümüş. 9 uncu ayda bile desteksiz oturamıyor ve başını tutamıyormuş. Fiziko-motor retardasyon görülmüş. Hastaneye geldiğinde neutropenia varmış ve anne sütü alıncaya kadar devam etmiş.

Çocuk düşük proteinli inek sütü formulası ile taburcu edilmiş Metabolik asidosizi kontrol için günde 10 mEq bikarbonat verilmesi söylenmiş. Hastaneye geldiğinde çocuk akut enfeksiyon ile hastalanmış ertesi gün akut asidosis ve komaya girmiş. Verilen bikarbonat 7 m Eq/lt düşürülmüş ve akut komaya girmiş. Verilen venoz 36 mEq bikarbonat verilerek tedavi edilmiş. Çocuk bu durumdan kurtulunca orta derecede portemi kısıtlı bir diyet 11. ci aya kadar verilmiş. 14. cü ayda fiziko-motor gelişme kaydedilmiş. Ağırlığı 880 gm imiş. Halâ hipotonik olmasına rağmen desteksiz oturamıyormuş. Daha canlı, iştahlı olup kusmuyormuş. 21 aylıkken yürümeye başlamış daha sonra 2 ve 3. cü yaşlarında tekrar hastaneye götürülmüş. Artık hipotonisi yokmuş. Yaşına göre fiziko-motor gelişmesi varmış ve ağırlığı 14,7 kg boyu 88 cm imiş. Bir miktar protein kısıtlaması yapılmış. Açlık hallerinde ketonüri görülmüş. Ayrıca standart 15 mEq/lt birakbonat seviyesi ile ısrar eden asidosizler görülmüş kan PH sı 7,31 imiş.

Hacettepe Hastanesinde Metilmalonik Asidemili bir Hastanın Tedavisi

Hikayesi: 10 kardeşi de doğumun 2-6 günlerinde ölen, normal bir doğumla evde doğan bebek, 10 saat sonra sulandırılmış sütle beslenmiş. Bir miktarını kusmuş daha sonrada kusmaları olmuş.

Diğer kadeşlerinin; 3. günden sonra yeşil ishalleri olmuş, karınları şişmiş, morarmış sonra da ölmüşler. Anne baba arasında uzak akrabalık var. Doğum kilosı 3200 kg, boy: 52 cm. B.Ç. 36 G. Ç: 35 cm

Fizik muayene: Deri, kuru yer yer çatlaklar var

Bulgular: Doğumun 2. günü idrarda keton asimleri (+++) α -keto asitler (++) idi. Spat testi ile, idrarda methyl malonik acid (++++) bulundu. Aynı idrarda; 5,8 gr metil malonik acid/-litrede idi

Tedavi: Metilmalonik asidemi ve hiperammonemia düşünülerek hastalığın B₁₂ ye bağlı olup olmadığı araştırılmak için önce 1 gm B₁₂ yapıldı. ve kilo başına 0,5 gm proteinli diyete geçildi.

17.1.1974 de 1 gm protein/kg verildi.

19.1.1974 de 1,2 gm protein/kg yükseltildi. Hasta kilo veriyordu.

20.1.1974 de hasta 1,3 gm protein/kg alırken toplanan idrarda M.M.A 4,49 gm/lt veya 25 mg metil M.A/kreatinin olarak bulundu. Verilen B₁₂ 500 Mg'a indi.

24.1.1974 de 1,5 gm protein/kg alırken idrarda M.M.A. 4.9 gm/lt bulundu. Kan amino asitleri normal düzeyde idi.

25.1.1975 de 1,7 gm/kg protein verilmeye başlandı.

26.1.75 de hastanın kusmaları yoktu. Kilo almaya başlamıştı ve 2 gm protein/kg içeren diyetle taburcu edildi.

Görüldüğü gibi bu hastalıkta ilgili amino asit değerleri daha düşük olduğundan inek sütünden yararlanılmaktadır. SMA içindeki değerler de inek sütüne yakın olduğundan bu mamadan da yararlanılabilir Tablo 2 de anne sütü, inek sütü ve SMA nın isoleucine threonin methionin ve valin değerleri görülmektedir.

TABLO 2

İnek Sütü Anne Sütü ve SMA nın İsoleucine Methionin, Threonin ve Valin Değerleri

	Anne sütü/lı	SMA	İnek sütü/lı
Isoleucine	2130	860	860
Threonin	1520	790	620
Methionim	870	320	230
Valin	2280	1110	900

KAYNAKLAR

1. Lindblad, B. Patric O., Rolf G. Methylmalonic acidemia associated with acidosis, hyperglycemia, and hyperlactatemia Acta ped. Scand. 57:417, 1968.
2. Harper H.A Review of Physiological Chemistry, 1969.
3. Stokke O., Eldjan L. Norum K.R. Steen J. and Halvorsens Methyl-Malonic acidemia. A newboen erro of motabolisim which may cauese fatal acidosis in the neonatal periyod. Scan. J. Clin and Lab. Investigation. 20: 313, 1967
4. Barness A.L. Vit-B₁₂ deficiency with emphasis on methly malonic acid as a diagnostic acid. Amer. J. Clin. Nut. 6: 573, 1967.
5. Edward YH, Leon E. Vit-B¹² dependent methylmalonic aciduria: Amino acid toxicity, long chain ketanuria and protcective effect of vit B₁₂ Ped. 4: 497, 1970
6. Morrow III 6., O'Neill R. Methyi Malonyl CoA, carbonylmutase. activity in human fetal and infant livers J. Ped. 80: 118, 1972.
7. Harney L., Levy M.D. A Derangement in B¹² metabolism associated wiht homocystinemia. cystathioninemia hypomethionemia and metlyl malonic aciduria. Acta ped. Scand. 57: 512, 1968.

8. Marrow R. Etal H. Prenatal detection methylmalonic acidemia -Ped. 77: 120, 1970.
9. Linbdlad, B. Lindstrand K, Svanberg B. The effect of Cobamide Co-enzyme in methyl malonic acidemia Acta. Ped. Scand 58: 178, 1969.
10. Handbook of infant formulas. J.B. Roeving Division, P-26, 1967.