

# KALITIMSAL HASTALIKLARDA ENZİM-KOENZİM ETKİLEŞİMİ VE YÜKSEK DOZ VİTAMİN TEDAVİSİ

Prof. Dr. Ayşe BAYSAL\*  
Editörden

## ÖZET

*Elli civarındaki kalıtsal hastalık genelde gen mutasyonları sonucu çeşitli enzimlerin kofaktörlerle bağlanmasındaki yetersizliklerle oluşur. Yüksek doz vitamin alımı doku koenzim konsantrasyonunu yükselterek defektif enzimin aktivitesini arttırabilmekte ve hastalığın iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Bu yazıda buna ilişkin örnekler özetlenmiştir.*

**Anahtar Sözcükler:** Kalıtsal hastalık, koenzim bağlanma yetersizliği, enzim mutasyonları, vitaminler

## ABSTRACT

**Enzyme-Coenzyme Interrelationship in Inherited Diseases and High Dose Vitamin Therapy**

*Approximately fifty inherited diseases are usually due to variant enzymes with decreased affinity for cofactors because of genetic mutations. Feeding high doses of vitamin raises the tissue coenzyme concentrations and thereby increases the activity of the defective enzyme and help amelioration of the disease. In this paper some examples related to these diseases were reviewed.*

**Key Words:** Inherited disease, coenzyme binding deficiency, enzyme mutations, vitamins

## GİRİŞ

Kalıtsal hastalıkların temel nedenleri, belirli genlerde oluşan mutasyon sonucu biyokimyasal

tepkimleri katalize eden enzimlerdeki bozukluklardır. Genlerde oluşan mutasyonların yaklaşık üçte birinin enzim molekülünün vitamin koenzimleri ve diğer bazı kofaktörlerle bağlanmadığı yetersizliklerle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Bir enzimin herhangi bir tepkimeyi katalize edebilmesi için belirli koenzim veya kofaktörlerle bağlanarak aktif duruma gelmesi gerekmektedir. Michaelis katsayısı (Km) enzimin koenzim veya tepkimeye girecek öge ile bağlanma yeteneğinin ölçütü olarak kabul edilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, tepkimede rol alan koenzim veya kofaktör arttığında enzim defekti bir ölçüde giderilmekte ve tepkime yürümektedir. İnsanın yaklaşık 40 000 geni vardır. Enzim veri tabanında listelenen 3870 enzimden 860'ının (%22) aktivitesi için koenzim kullanmaktadır. Bu enzimlerin koenzimleri bağlayan yerlerinde gen mutasyonu sonucu farklılık oluşması durumunda koenzimlerle bağlanma azalmakta, koenzimler için Km katsayısı yükselmektedir. Gen mutasyonu farklılaşması nüfusun %1'den çoğunda görülmekte ve polimorfizm olarak adlandırılmaktadır. Araştırmacılar, enzim defektleri sonucu oluşan genetik hastalıklarda Km katsayısını saptayarak o hastalığın vitamin koenzimleriyle iyileşme olanağı olup olmadığına karar vermektedirler. Bu yazıda, bazı enzim defektleriyle ilintili genetik hastalığın yüksek doz vitamin verilerek iyileştirilmesine ilişkin araştırmalar özetlenmiştir.

## Vitamin B6 Koenzimi Yetersizliği ile İlgili Hastalıklar

Besinlerle alınan B<sub>6</sub> vitamininden karaciğerde fosforlanma sonucu pridoksal fosfat (PLP) koenzimi oluşur. Enzim veri tabanında sıralanan 3970 enzimden 112'si (%3) PLP' yi kullanır. Bunlar-

dan sistationin  $\beta$  sentetaz enzim defekti olan bireylerde kanda homosistein düzeyi yükselir, idrarla atımı artar. Homosistein toksisitesine bağlı olarak mental gerilik, damar, iskelet ve görme sisteminde çeşitli bozukluklar ortaya çıkar. Bu belirtilerin görüldüğü hastaların bir bölümünde normal bireylere göre enzimin PLP ile bağlanma yeteneğinin azaldığı, Km katsayısının arttığı, yüksek doz vitamin B<sub>6</sub> (pridoksin) verildiğinde, homosistein düzeyinin normaleştiği görülmüştür. Pridoksine karşı olumlu yanıt veren hastaların ilgili geninde mutasyon belirlenmiştir. Çeşitli araştırmacılar tarafından saptanan 629 sistationin  $\beta$  sentetaz enzim defektli hastaların 231'inin (%37) pridoksin tedavisine iyi yanıt verdiği, 67'sinin (%11) orta derecede yanıt verdiği, 231'inin (%37) yanıtız olduğu rapor edilmiştir (1). İki yıl süre ile verilen günlük 500 mg pridoksin tedavisinde olumsuz yan etki görülmemiştir.

Sistationin  $\beta$  sentetaz enzim tepkimesiyle oluşan sistationinin PLP koenzimini gerektiren gamma-sistationaz aracılığıyla sisteine dönüşmesi gerekmektedir. Bu enzimdeki defekt, idrarın sistationin düzeyini ve dokularda birikimini artırır. Sistationinin toksik etkisiyle mental gerilik, havale ve diyabet gibi bozukluklar ortaya çıkar. Bu tür enzim defekti olan hastaların %89'u yüksek doz pridoksine olumlu yanıt vermiştir (2). PLP koenzimi gerektiren glutamik asit dekarboksilaz enzimi glutamik asitten gamma aminobutirik asidin (GABA) oluşumuna aracılık eder. GABA güçlü bir nörotransmitterdir. Bu enzimdeki defekt yenidoğanlardaki havalelerle ilgilidir. İntravenöz yolla verilen 200 mg pridoksin çoğu hastalarda havaleleri durdurmuştur (3). Gen araştırmaları bu tür hastalarda enzim PLP bağlanmasını etkileyen mutasyondan başka defektlerin de olabileceğini göstermekle birlikte, yüksek doz B<sub>6</sub> vitamin tedavisinin yararına inanılmaktadır.

Alanin glikosilat aminotransferaz da PLP tarafından aktive edilen enzimlerden biridir. Bu enzim karaciğerde alanindeki amino grubunu glikosilata transfer ederek serin ve pürüvatin oluşumuna aracılık eder. Bu enzim sistemindeki defekt glikosilat birikimi ve onun da okzalata dönüşmesiyle

sonuçlanır. Artan okzalata böbreklerde kalsiyum okzalata taşı, oluşumuna ve böbrek yetmezliğine neden olur. Yüksek doz pridoksin tedavisinin hastaların %20'sinde okzalata atımını normalleştirdiği, %30'unda düşürmekle birlikte normal düzeye inmediği, %50'sinin yanıtız olduğu rapor edilmiştir (4). Okzalata birikimini azaltmak için pridoksinle birlikte alanin verilmesinin yararlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Aromatik L-amino asit dekarboksilaz, PLP içeren bir enzim sistemidir. Bu enzim trozine OH grubunun eklenmesiyle oluşan dehidroksifenilalaninin dopamine dönüşümüne aracılık eder. Aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi aynı zamanda triptofandan serotonin oluşumunda da rol alır. Bu enzimin yetersizliğinde dopamin ve serotonin düzeyleri düşerken, beyin sıvısında, plazma ve idrarda dihidroksifenilalanin ve 5-hidroksitriptofan düzeyleri yükselir. Yetersizlik mental gerilikle ortaya çıkar. Yüksek doz B<sub>6</sub> vitamini ile tedavi, olguların çoğunda yararlı etki göstermiştir (5).

$\beta$  alanin  $\alpha$ -ketoglutarat transaminaz da PLP içeren enzim sistemlerinden biridir.  $\beta$  alaninden semialdehid oluşumuyla ilgilidir. Bu enzimin yetersizliği hipoteni, çocukluk obezitesi ve mental gerilikle karakterize Coen sendromuna neden olur. Yüksek doz (100 mg/gün) pridoksin tedavisiyle  $\beta$  alanin toksisitesi azaltılmış, enzim aktivitesi artmış ve hastalık belirtilerinde iyileşme gözlenmiştir (6). Gelişme bozukluğuna bağlı olumsuz sosyal davranışla karakterize otizm genelde 10000'de 1 görülmekle birlikte bazı toplumlarda 300'de 1'e kadar yükselmektedir. Sorunun biyokimyasal temeli tam bilinmemekle birlikte pridoksin tedavisiyle olumlu yanıt alındığı rapor edilmiştir. Pridoksin magnezyumla birlikte verildiğinde daha etkili olmaktadır. Hastalığın nörotransmitter sentezinde rol alan PLP gerektiren enzim sistemlerindeki defektlerden ileri gelmiş olabileceği ileri sürülmüştür (7).

Deney hayvanlarında yapılan araştırmaların sonuçları, plazma PLP düzeyinin doku düzeyi ile korelasyon gösterdiğini işaretlemektedir. Vitamin

B<sub>6</sub> alımı arttıkça plazma PLP düzeyi yükselmektedir. Günlük 400 mg pridoksin alımı ile plazma PLP 690 nmol/L düzeyine yükseltilebilmektedir. Bu veriler yüksek doz pridoksin alımının biyoyararlılığının yüksek olduğunu göstermektedir. Dokuda PLP düzeyinin yükselmesi apo enzimle etkileşime olanak sağlayarak enzim aktivitesini artırmaktadır. Günlük 100 mg B<sub>6</sub> vitamini alımı, en yüksek doz olarak kabul edilmekle birlikte tedavi amacıyla daha yüksek dozların kullanılabilceği, fakat 1000 mg'ın üstüne çıkılmaması gerektiği bildirilmiştir (2).

### Tiamin Koenzimi Yetersizliğiyle İlgili Hastalıklar

Tiaminin fosforlanmasıyla oluşan koenzimi TPP bazı önemli enzim sistemleri için gereklidir. Bunların başlıcaları; dallı zincir  $\alpha$  ketoasit dehidrogenaz (BCKAD) pürüvat dekarboksilaz ve tiamin pirofosfokinazdır. Dallı zincir  $\alpha$ -ketoasit dehidrogenaz 3 alt birimi olan çoklu enzim mitokondriya kompleksidir. E1 TPP bağımlıdır,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimlere sahiptir. E2, lipoat içeren açıltransferaz, E3 FAD ve NAD içeren dehidrolipoli dehidrogenazdır.

Bu  $\alpha$  -ketoasit dehidrogenaz enzim sistemi valin, löysin ve izolöysin olarak bilinen dallı zincirli amino asitlerin oksidatif dekarboksilasyonundan sorumludur. Enzim kompleksindeki genetik defekt, ketoasidozis, mental gerilik, ataksi ve bazen körlük ile karakterize Maple Syrup Urine hastalığına neden olur. Yüksek doz tiamin verildiğinde bazı hastalarda  $\alpha$  -ketoasit düzeyinin normalleştiği, tiamine duyarlı kabul edilen bu hastalarda TPP için Km katsayısının normal bireylere göre 16 kat arttığı bulunmuştur. Bu durum BCKAD apo enziminin TPP koenzimle bağlanmasındaki yetersizliği göstermektedir. Enzimin E1 alt birimini oluşturanların tiamin tedavisine yanıtları E2 ve E3'lerden daha yüksektir. Bu nedenle Maple Syrup Urine hastalığında diğer birimler de düşünülerek tiaminle birlikte lipoik asit, riboflavin, nikotinamid ve potasyum tedavisinin yararlı olduğu bildirilmiştir (8).

Pürüvik asidin asetil CoA'ya yıkımını katalize e-

den pürüvat dehidrogenaz multienzim kompleksi aktivitesi için TPP, lipoik asit, CoA, FAD ve NADH koenzimlerine gerek duymaktadır. Pürüvik dekarboksilaz bu enzim kompleksinin bir parçasıdır. Enzimi kodlayan gendeki defekt sonucu pürüvik ve laktik asitlerin birikimi ve bunların toksik etkisiyle laktik asidozis, merkezi sinir sistemi hasarı, psikomotor gerilik gibi belirtiler ortaya çıkar. Bazı hastalar yüksek doz tiamin tedavisine olumlu yanıt vermişlerdir. Enzim kompleksi için gerekli olan diğer faktörlerde düşünülerek yüksek doz tiaminle birlikte lipoik asit, pantotenik asit, riboflavin ve niasin karışımı ile tedavinin yararlı olacağı belirtilmiştir. Ayrıca bu enzimin aktivitesindeki etkilerinden dolayı sayılan vitaminlerle birlikte magnezyum ve kalsiyumun da kullanılması önerilmiştir. Tiamine duyarlı megaloblastik aneminin, tiamin taşıyıcı tiamin pirofosfokinaz ve ketoglutarat dehidrogenaz enzimlerindeki defekt sonucu oluştuğu, yüksek doz tiaminle, belirtilerde düzelme görüldüğü bildirilmiştir. Enzim kompleksinde diğer koenzimler de rol aldıklarından tedavide tiamin, lipoik asit, pantotenik asit, riboflavin ve niasin karışımının kullanılması önerilmiştir (9).

Yenidoğan bir bebekte görülen laktik asit birikimi ve kardiyomiyopati günlük 50 mg tiamin, 2 g karnitin, 50 mg riboflavin verilerek iyileştirilmiştir. Hastada TPP, CoA ve NAD koenzimlerini gerektiren pürüvik,  $\alpha$  -ketoglutarik ve palmitik asitlerin hepsinin oksidasyonunda yetersizlik gözlenmiştir. Esas bozukluğun TPP'nin apo enzimle bağlanmasındaki yetersizlikten ileri geldiği ve 50 mg/gün tiaminle bozukluğun giderildiği bildirilmiştir (10).

Tiamin alımının artması kanda tiamin koenzimi TPP düzeyini yükselterek ilgili enzim sisteminin aktivitesini artırır. TPP'nin kandaki miktarının yüksek düzeyde tutulması için günlük ağızdan 240 mg alımının gerekli olduğu, yüksek dozun toksik etkisinin ender görüldüğü bildirilmiştir.

### Riboflavin Koenzimleri Yetersizlikleriyle İlgili Hastalıklar

Riboflavin koenzimi FMN, riboflavin kinaz enzi-

mi aracılığıyla ATP ve riboflavinden sentezlenir, daha sonra FAD sentetaz enzimi aracılığında FMN'den FAD koenzimi oluşur. Enzim veri tabanında listelenen 3870 enzimden 151'i (%4) işlevini yerine getirebilmek için FMN ve FAD koenzimlerine gerek duymaktadır. Bu enzimlerden metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) kofaktör olarak FAD ve NADP koenzimlerini kullanarak 5,10- metilentetrahidrofolatın 5-metiltetrahidrofolata dönüşümüne aracılık eder. Sonuncu molekül folik asidin dolaşımdaki en önemli türevidir ve homosisteine metil grubu eklenerek metionin oluşmasını sağlar. Bu enzimi kodlayan gen mutasyonu (677 C→T polimorfizm) nüfusun %10-20'sinde görülür. Bu tiplerde MTHFR enziminin aktivitesi düşüktür ve sınırlı folik asit alımında homosistein birikimi ve bununla ilintili kardiyovasküler hastalık, nöral tüp bozukluğu, Down sendromu, migren, diyabetik nöropati, bunama gibi nörolojik hastalıkların riski artar. 677 C→T mutasyonunda enzim FAD bağlanmasında yetersizlik olduğundan folik asitle birlikte riboflavin verilmesi, yükselen homosisteinin normalleşmesinde ek katkı sağlar. Migren ile 677 C→T polimorfizm arasında doğrusal korelasyon bulunmuş ve 400 mg/gün riboflavin tedavisiyle atak sayısı önemli ölçüde düşmüştür (11). MTHFR enziminde FAD bağlanma yetersizliğini azaltan başka mutasyonlara da rastlanmıştır. Bunların hepsinde yükselen homosisteini normalleştirmek için folik asitle birlikte riboflavin, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> vitaminlerinin eklenmesi önerilmiştir.

Quinonen ve quinonoid bileşiklerinin hidroquinonlara dönüşümünü katalize eden quinon oksidoredüktaz enzim (NQO1) aktivitesi için FAD ve NAD koenzimlerini kullanır. Bu enzim tepkimesi detoksifikasyon ve antitümör ajanların korunmasıyla ilgilidir. NQO1 enzimidaki mutasyon (677 C>T polimorfizm) bazı kanser türlerinin (lösemiler, bazal hücre karsinomu, idrar kesesi tümörleri gibi) risklerinin artmasıyla ilintilidir. Enzim sistemindeki yetersizliğin apoenzim FAD, bağlanmasıyla ilintili olabileceği ve bu gibi olgularda yüksek doz riboflavin tedavisinin denenmesi gerektiği ileri sürülmüştür (12). Protoporfinojen oksidaz, heme biyosentezinde rol alan riboflavin

koenzimi gerektiren enzimlerden biridir. Enzimi kodlayan gendeki mutasyon nedeniyle enzim-koenzim bağlanmasında oluşan yetersizlik nörolojik bozukluklar ve B<sub>6</sub> vitamini koenzimine ilişkin daha önce açıklanan sideroblastik anemi ortaya çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda riboflavinle tedavinin yarar sağlayacağı ileri sürülmüştür.

Yağ asitlerinin metabolizmasında rol alan enzimler aktivite için riboflavin koenzimlerini kullanırlar. Bunlardaki mutasyonla oluşan metabolik hastalıklardan biri hipoglisemi, metabolik asidozis, miyopati gibi belirtilerle karakterize glutarik asidüri II'dir. Bu hastalıkta, enzimkoenzim bağlanmasında yetersizlik olduğu ve 100 mg/gün dozda riboflavin tedavisine olumlu yanıt alındığı gözlenmiştir (13). Yağ asitlerinin metabolizmasında riboflavin koenzimi bağımlı diğer bir enzim kodlayan gendeki mutasyon enzim-koenzim bağlanmasında yetersizliğe neden olmaktadır. Epileptik nöbetler görülen bu tiplerin günlük 100 mg riboflavin ve 1 g L-karnitin tedavisine olumlu yanıt verdikleri bildirilmiştir (14). Miyopati ile karakterize mitokondrial kompleksi enzim defektinin de riboflavin koenziminin apoenzimle bağlanmasındaki yetersizlikle ilgili olduğu, mutasyona uğramış geni taşıyanların riboflavin tedavisine olumlu yanıt verdikleri belirlenmiştir.

Riboflavin emilimi, alınan dozun artmasıyla azalmaktadır. En yüksek emilim 27 mg'lık doz alımıyla gerçekleşmiştir. Bu nedenle riboflavin tedavisinde tek doz yerine günlük miktarın bölünerek verilmesi önerilmiştir. Günlük 400 mg alım, az sayıdaki bireylerde diyare ve poliüri şeklinde yan etkilere neden olmaktadır.

#### **Niasin Koenzimleri Yetersizlikleri ile İlgili Hastalıklar**

Niasinin iki koenzimi NAD ve NADP elektron transferinde rol alan dehidrogenazların aktivite için gereklidir. Bunlardan aldehid dehidrogenazdaki defekt yüksek kan aldehid düzeyinden kaynaklanan kanser, glikoz-6 fosfat dehidrogenaz defekti, oksidasyonun başlattığı hemolitik anemi ve favizm kompleksi mitokondrial taşıyıcı RNA mutasyonlar, kan laktik ve pürüvik asitlerin yük-

selmesi, dihidropteridin redüktaz defekti, fenilketonüri II, uzun zincir 3-hidroaçil-CoA dehidrogenaz defekti, hipoglisemi ve kardiyomyopati gibi genetik esaslı hastalıklarla ilintilidir. Bu bozukluklarda NAD ve NADP için Km katsayısının yükselmesi enzim defektlerinde apoenzim-koenzim bağlanmasındaki yetersizliğin göstergesi olarak kabul edilmiştir. Yüksek doz niasin tedavisiyle hastalık belirtilerinde azalma görülmüştür (12). Kalıtsal hiperlipidemide de 1500-2000 mg/gün nikotinik asit tedavisi LDL kolesterolde önemli düşüşle sonuçlanmıştır (15). Günlük nikotinik asit alımı 1500 mg ve üstüne çıktığında olumsuz yan etkiler görülmektedir. Nikotinamidin kullanılmasıyla daha az yan etkiler görülmüştür. Yüksek doz (34 g) niasin tümüyle emilmekte ve doku koenzim düzeyini yükseltmektedir.

### **Biotin Koenzim Yetersizliği ile İlgili Hastalıklar**

Holokarboksilaz sentetaz, biotinün aktif şekline dönüşmesine aracılık eden bir enzimdir. Bu enzimin eksikliği doğumdan 15 aya kadar olan çocuklarda organik asidüri, beslenme güçlüğü ve nörolojik bozukluklara neden olmaktadır. Enzim yetersizliği görülen çocuklarda biotin için Km katsayısının yükseldiği, 10 mg/gün biotin tedavisiyle enzim aktivitesinin yükseldiği ve klinik belirtilerin azaldığı bildirilmiştir (16).

Yüksek doz biotin alımı kan ve doku düzeyini yükseltmektedir. Günlük 10 mg biotin alımında doku düzeyi enzimin biotinle bağlanmasını elverişli duruma getirmektedir. Yüksek doz biotinün toksik etkisi gözlenmemiştir.

### **Vitamin B<sub>12</sub> Koenzimi ile İlgili Bozukluklar**

Vitamin B<sub>12</sub> koenzimleri metilkobalamin ve adenosilkobalamin metilmalonilCoA mutaz, metionin sentaz ve metionin sentaz redüktaz enzimlerinin aktiviteleri için gereklidir. Metilmalonil-CoA mutaz, metilmalonil-CoA'nın suksinil-CoA'ya dönüşümünü katalize eder. Apoenzimin koenzim adenosilkobalamin ile bağlanmasındaki yetersizlik sonucu enzim aktivitesinin düşmesine bağlı o-

larak metilmalonik asidüri, tehlikeli organik asidoz, hiperammonemi ile karakterize kalıtsal hastalık ortaya çıkar. Yüksek doz B<sub>12</sub> tedavisiyle olguların bir bölümünde belirtilerin hafiflediği görülmüştür (17). B<sub>12</sub> vitamini koenzimlerini gerektiren diğer bir enzim sistemi 5-metiltetrahidrofolattan metil grubunu homosisteine aktaran metionin sentetazdır. Bu enzimdeki defekt tehlikeli organik asidozis, hiperhomosisteinemi ve nörolojik işlev bozukluğu ile sonuçlanır. Enzim defekti ile ilgili bazı mutasyonların apoenzim-koenzim bağlanmasını etkilediği ve bu olgularda hastalık tanısı konur konmaz hidroskobalaminle tedavinin nörolojik bozuklukları önlediği bildirilmiştir. Tedavide önce 1 mg/gün, sonraları haftada 13 mg doz intramusküler olarak uygulanmıştır.

Metionin sentaz redüktaz da B<sub>12</sub> koenzimi içeren enzim sistemlerindedir ve metionin sentaz enziminin S-adenozilmetioninle indirgenerek tekrar aktivasyonundan sorumludur. Bu enzim aynı zamanda FMN, FAD, NADP koenzimleriyle de bağlanmakta ve metionin sentaz enziminin işlevsel durumda kalmasını sağlamaktadır. Gen mutasyonuna bağlı bu enzimde oluşan defekt mikroselali, psikomotor gerilik, bilinçsizlik gibi nörolojik bozukluklar ve megaloblastik anemiyle sonuçlanmaktadır. Plazma metionin düzeyi düşük, homosistein yüksek, idrarla formiminoglutamat atımı artmıştır. Farklı gen mutasyonları enzim defektinde rol oynadığından yüksek doz hidroskobalamin tedavisinde farklı sonuçlar alınmıştır. Bu enzim aynı zamanda diğer koenzimlerle de bağlandığından kobalamin, folat, riboflavin ve niasin karışımı tedavinin yararlı olabileceği önerilmiştir (12). Günlük 5 mg kobalamin verilmesinin çok az yan etki yaptığı belirtilmiştir.

### **Folik Asit Koenzimleri Yetersizliği Hastalıkları**

Homosisteinden metionin sentezinde rol alan metilentetrahidroredüktaz (MTHFR) riboflavin koenzimi ile birlikte folik asit gerektiren bir enzim sistemidir. Bu enzimde oluşan mutasyonlar (677 C→T polimorfizm) gibi olgularda kanda homosistein düzeyi yükselmekte, kardiyovasküler ve

nörolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Bazı olgular yüksek doz folik asit tedavisine olumlu yanıt vermesine karşın, bazıları vermemektedir. Enzim aktivitesinde diğer koenzimler de etkin olduğundan hiper homosisteinemi ve onunla ilgili bozuklukların tedavisinde folik asitle birlikte riboflavin, B<sub>12</sub> ve B<sub>6</sub> vitaminlerinin kullanılması önerilmiştir (12). Dehidrofolat redüktaz NADPH'ı kullanarak 7,8 dihidrofolat 5,6,7,8 tetrahidrofolata indirgenmesini katalize eder. Enzim defekti megaloblastik anemi ve nörolojik bozukluklarla sonuçlanır. Enzim aktivitesi düşük olgularda 5 mg/gün ağızdan folik asit tedavisiyle belirtiler geri döndürülmüştür (18).

Glutamat formiminotransferaz, PLP koenzimi kullanarak folinik asidin oluşumunu sağlar. Enzim defekti formiminoglutamat atımı, fiziksel ve mental büyüme geriliğine neden olur. Hastaların bazıları yüksek doz folik asit tedavisine olumlu yanıt vermişlerdir. Folik asitle birlikte B<sub>6</sub> vitamini verilmesinin daha olumlu sonuç vereceği belirtilmiştir. Konjenital folik asit emilim bozukluğu, megaloblastik anemi ve mental gerilikle sonuçlanır. Hastalarda serum, kırmızı kan hücresi ve beyin sıvısının folik asit düzeyi düşüktür. Ağızdan 540 mg, parenteral yolla daha düşük doz folik asit tedavisiyle olumlu sonuç alınmıştır (18).

Yüksek doz folat alımı kan folat düzeyini yükseltir. En yüksek güvenilir folik asit alım düzeyi 1 mg/gün olarak bildirilmesine karşın, tedavi dozunun 5 mg/gün ve daha yükseğe çıkarılabileceği belirtilmiştir.

### **Vitamin K Koenzimiyle İlgili Bozukluk**

Gammaglutamil karboksilaz vitamin K ile bağlanarak kan pıhtılaşma faktörü protrombinin oluşumunu sağlar. Leu 394→Arg mutasyonu vitamin K'nın apoenzimle bağlanma yeteneğini azaltır. Enzim aktivitesinin düşmesi normal olmayan kanama ile belirlenen hemofili hastalığıyla sonuçlanır. Vitamin K tedavisi enzim aktivitesinde yükselme ve hastalık belirtilerinde azalma sağlamıştır (19). Plazma K vitamini düzeyi 4 mg'lık dozla 10 kat artırılabilir.

### **Vitamin D ile İlgili Bozukluk**

Vitamin D karaciğer ve böbrekte hidroksilasyon tepkimeleriyle aktif şekli kalsitriol (1,25hidroksi vitamin D3)'e dönüşür. Kemik gelişimi ve ince bağırsaktan kalsiyumun emilimi için kalsitriolün gen ekspresyonunu regüle eden vitamin D alıcısı (reseptörü) ile bağlanması gerekir. Vitamin D alıcısında mutasyonlarla oluşan defektler hipokalsemik vitamin D bağımlı raşitizm II ve kongenital lipodistrofiye neden olur. Vitamin D alıcı polimorfik bireylerde kolon ve prostat kanser riskinin arttığı da bildirilmiştir. Vitamin D alıcı bozukluğunun 20 mcg/gün kalsitriol veya 5 mg/gün vitamin D ile iyileştirildiği bildirilmiştir (20).

Mitokondriya sitokrom p450 C1α genin kodladığı 1αhidroksilaz 25-hidroksi vitamin D3'ün kalsitriole dönüşmesini katalize eder. Genetik yetersizlik raşitizm I'le sonuçlanır. Gen analizi ile hastalarda gen mutasyonları belirlenmiştir. Hastalık yüksek doz kalsitriolle tedavi edilebilmektedir.

Kollajen sentezinin hızlanması ve deri dahil değişik organlarda birikmesiyle oluşan skleroderma kalsitriolle tedavi edilebilmektedir. Güvenilir en yüksek vitamin D alımı 50 mcg/gündür. Daha yüksek alım (250 mcg üstü) toksik yan etkilere neden olmaktadır.

### **Vitamin E ile İlgili Bozukluk**

Alfa-tokoferol transfer protein (TTP) α-tokoferolün lipoproteinlere katılarak membranlar arasında taşınmasından sorumludur. Ataksi ve diğer vitamin E yetersizliği ile ortaya çıkan kalıtsal hastalığın TTP'deki mutasyonla ortaya çıktığı belirlenmiştir. Hastalarda serum vitamin E konsantrasyonu düşüktür, kardiyomyopati ve bilişsel işlev yetersizliği görülür. Erken evrede başlayıp yaşam boyu süren 800 mg/gün vitamin E tedavisiyle olumlu sonuç alınmıştır (21).

### **Diğer Bazı Kalıtsal Hastalıklar ve Yüksek Doz Vitamin Tedavisi**

Yetersizliği klasik fenilketonüriye (PKU) neden

olan fenilalanin hidroksilaz kofaktör olarak tetrahidrobioterini kullanarak fenilalaninin trozine dönüşümünü sağlar. Enzim yetersizliği görülenlerde PAH geninde mutasyonlar saptanmıştır. Bazı mutantlarda apoenzim-kofaktör bağlanmasında yetersizlik olduğu, bu tiplerin 5 veya 10 mg/kg tetrahidrobioterin tedavisine olumlu yanıt verdikleri bildirilmiştir (22). Klasik PKU olsun olmasın kan fenilalanin düzeyinin yüksek olduğu durumlarda tetrahidrobioterin tedavisinin gerekliliği önerilmiştir.

GuanidinoasetatN-metil transferaz S-adenosil metioninden metil grubunu alarak kreatin sentezlenmesini gerçekleştiren bir enzim sistemidir. Enzim defekti çok seyrek görülen, mental gelişimi olumsuz etkileyen, kreatin yetersizliğiyle belirlenen bir kalıtsal hastalığa neden olur. Hastalarda guanidoasetat birikiminin toksik etkisiyle mental geriliğin olduğu da düşünülerek hastalığın kreatin ve S-adenosilmetioninle tedavi edilebileceği bildirilmiştir (12).

Metilglutakonil CoA hidrataz löysin yıkımında ara ürün olan 3-metilglutakonatin metabolizmasında rol alır. Enzim defekti, 3-metilglutarik asit atımının artması, büyüme geriliği, psikomotor bozukluğu ve mikrosefaliye neden olur. 3-metilglutakonik ve 3-metilglutarik asit atımı yüksek olan doğumsal hastalıklı çocuk sahibi annelere pantotenik asit verilmesinin yararlı olacağı belirtilmiştir (12).

Pantotenat kinaz pantotenik asitten CoA oluşumundan sorumludur. Pantotenat kinazı kodlayan PAMK2 genindeki mutasyonun optik atrofi, pigment birikimiyle oluşan retinopati, bazı organlarda demir birikimiyle karakterize kalıtsal pantotenat kinaz ilintili nörodejeneratif bozukluğa neden olduğu ve yüksek doz pantotenik asit tedavisinin enzim aktivitesini arttırarak belirtilerin azalmasında yararlı olabileceği bildirilmiştir (1).

Karnitin -açıl transferaz yağ asitlerinin mitokondriyaya transferinden sorumludur. Enzim defektinin yağ asitlerinin β-oksidasyonunun yetersizliğine bağlı karaciğer, böbrek ve kasta yağlanmaya neden olduğu, ek karnitin verilerek bozukluğun

giderildiği bildirilmiştir (12). Karnitin taşımasını sağlayan karnitin taşıyıcı proteindeki defekt, kardiyomyopati, halsizlik, sık tekrarlayan hipoglisemi gibi belirtilerle karakterize kalıtsal hastalıkla ilgilidir ve yüksek doz karnitin tedavisine olumlu yanıt vermektedir.

Vitamin D alıcısında da olduğu gibi troid hormon alıcısında mutasyonlar olmakta bu da büyüme ve nörolojik gelişimin yetersizliği ve TSH hormonunun kan düzeyinin yükselmesiyle belirlenmektedir. Mutasyona uğramış alıcı T3 hormonu ile bağlanamadığından T3 düzeyi düşmekte, bu da büyüme ve nörolojik gelişme geriliğiyle sonuçlanmaktadır. Bozukluk triodotroasetik asitle tedavi edilebilmektedir (23).

Çinko/bakır süperoksit dismutaz mutasyonları ailesel amiotropik lateral sklerozislerin %25'inin nedeni olarak gösterilmiştir. Bu olgularda proteinle (enzim) çinkonun bağlanmasında 30 kata varan yetersizlik gözlenmiştir. Çinko ve bakır eklenmesinde süperoksit dismutazın motor sinirlerini koruduğu, bu iki mineralin yetersizliğinde ise sinirlerde ölüm olayının başladığı görülmüştür. Enzimin çinkonun bağlanmasıyla ilgili bölümünde oluşan mutasyonun Alzheimer hastalarında amiloid plak oluşumu ile de ilgili olduğu, çinko eklenmesiyle enzim aktivitelerinin artırılarak amiloid birikiminin azaltılabileceği ileri sürülmüştür (24).

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırma sonuçları, 50 civarında kalıtsal hastalığın gen mutasyonları sonucu ilgili enzimlerin kofaktörlerle bağlanmasındaki yetersizlikten kaynaklandığını, yüksek doz kofaktörlerin verilmesiyle iyileştirilebileceğini göstermektedir. Enzimkofaktör bağlanmasındaki yetersizlik Km katsayısı saptanarak belirlenmektedir. Km katsayısının yükselmesi enzimkofaktör bağlanmasındaki yetersizliğin göstergesi kabul edilmektedir. Enzim kofaktörlerinin başında vitamin koenzimleri gelmektedir. Yüksek doz ilgili vitamin verildiğinde doku koenzim düzeyi yükselmekte ve defektif enzimin aktivitesi artmaktadır. Bu yazıda yüksek doz vitamin tedavisiyle olumlu sonuç alınan en-

zim defeklerine örnekler verilmiştir. PLP, TPP, NAD (p), FAD, FMN metilkobalamin gibi vitamin koenzimleri ve diğer kofaktörleri kullanan birçok diğer enzimlerde de enzim kofaktör bağlanması yetersizliğinin oluşması olasıdır. Genetik araştırmalar toplumda belirli genotiplerin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmalar ilerledikçe bireyin genetik özelliğine göre besin öğeleri gereksinimleri de belirlenebilecektir. Piyasada yüksek doz tek vitamin preparatı ya da karışımları mevcuttur. Yazıda belirtildiği üzere bazı kalıtsal hastalıklar yüksek doz vitamin alımıyla iyileştirilebilmektedir.

Kalıtsal hastalıklarda, önce defektif enzim ve bu enzimi aktif duruma getiren kofaktör belirlenmelidir. Enzimdeki defektin kofaktör bağlanmasıdaki yetersizlikten olup olmadığı o kofaktör için Km katsayısı saptanarak belirlenmelidir. Daha sonra kabul edilen en yüksek güvenilir dozda koenzim öncüsü vitamin verilerek tedaviye geçilmeli, gerektiğinde vitamin dozu artırılmalıdır. Bu analizlerin yapılamadığı durumlarda bile ilgili enzimin hangi kofaktörü gerektirdiği literatürlerden saptanarak o koenzimin öncüsü vitamin ek olarak verilebilir. Doz ayarlanırken önce kabul edilen en yüksek dozla başlanır, gerektiğinde ve önemli yan etki görülmediğinde doz artırılır.

## KAYNAKLAR

- Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine betasynthetase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1.
- Mudd SH, Levy HL, Skovby F. In: Scriver C (ed). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. McGrawHill, Inc, New York, 1995.
- Gospe SM Jr, Okri KL, Keen CL. Reduced GABA synthesis in pyridoxine dependent seizures. *Lancet* 1994;343:1133.
- Toussaint C. Pyridoxine responsive PHI: Treatment. *J Nephrol* 1998;1 (Suppl): 49.
- Shigetomi S, Kuchel Q. Defective 3,4 dihydroxyphenylalanin decarboxylation to dopamine in hydrolazinctreated hypertensive patients may be pyridoxine remediable. *Am J Hypertens* 1993;6:33.
- Higgins JJ, Haneski CR, Bernadini I, et al. Pyridoxine responsive hyperbeta alaninemia associated with cohen syndrome. *Neurology* 1994;44:1928.
- Kleunen J, Kripschild P. Niacine and vitamin B6 in mental functioning: A review of controlled trials in humans. *Biol Psychiatry* 1991;29:931.
- Chuang DT. Maple syrup urine disease: It has come a long way. *J Pediatr* 1998;132:17.
- Naito E, Ho M, Yokota I, et al. Thiamine responsive lactic acidemia: Role of pyruvate dehydrogenase complex. *Eur J Pediatr* 1998;157:648.
- Bakker HD, Scholte HR, Luyt-Howen IE, et al. Neonatal cardiomyopathy and lactic acidosis responsive to thiamine. *J Inher Metab Dis* 1991;14:79.
- Schoonen J, Jacguy J, Lenaerts M. Effectiveness of highdose riboflavin in migraine prophylaxis, a randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:446.
- Ames BN, Elson Schwab I, Silver EA. High dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased Km) revealing to genetic disease and polymorphisms. *Am J Clin Nutr* 2002;75:616.
- Uziel G, Garavaglia B, Cicci E, et al. Riboflavin responsive glutaric aciduria type II presenting as a leukodystrophy. *Pediatr Neurol* 1995; 13:333.
- Tojo M, Gunji T, Yamaguchi S, et al. A case of riboflavin responsive multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type II) 2000;32:163.
- Keenan JM, Fantaine PL, Wenz JB, et al. Niacin revisited. A randomized controlled trial of waxmatrix sustained release niacin in hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991;11:1424.
- Wolf B. Disorders of biotin metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver C (ed). 7th ed. Mc GrawHill Inc, New York, 1995:311.
- Crane AM, Jansen R, Andrews ER, et al. Cloning and expression of a mutant methylmalonyl coenzyme A mutase with altered cobalamin affinity that causes mutant methylmalonic aciduria. *J Clin Invest* 1992;89:385.
- Zittown J. Congenital errors of folate metabolism. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:603.
- Matucumarano VP, Stafford DW, Stanley TB, et al. Expression and characterization of the naturally occurring mutation L 394 R in human gamma glutamyl carboxylase. *J Biol Chem* 2000;275:32572.
- Hewison MO, Riordan JL. Vitamin D resistance baillieres. *Clin Endocrinol Metab* 1994;8:605.
- Gabsi S, GoyiderKhouju N, Belal S, et al. Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol* 2001;8:447.
- Erlandsen H, Stevens RC. A structural hypothesis for BH 4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninemia and phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2001;24:213.
- Nagashima T, Yagi H, Nagoshima K, et al. A novel point mutation of thyroid hormone receptor beta gene in a family with resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1997;7:771.
- Lammch J, Kojro E, Postira R, et al. Constitutive and regulated alpha secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;16:3922.