

SUNUM AKIŞ PLANI

ORGANİK ASİDEMİLERE KLİNİK YAKLAŞIM

ORGANİK ASİDEMİLERE LABORATUVAR YAKLAŞIM

METABOLİK ASİDOZ VE AYIRICI TANISI

OLGU TEMELLİ İKİNCİ BASAMAK LABORATUVAR TETKİK YORUMU

1. ORGANİK ASİDEMİLER HANGİ DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIK GRUBUNDA YER ALIR?

Doğumsal Metabolik Hastalıkların Patofizyolojik Sınıflaması

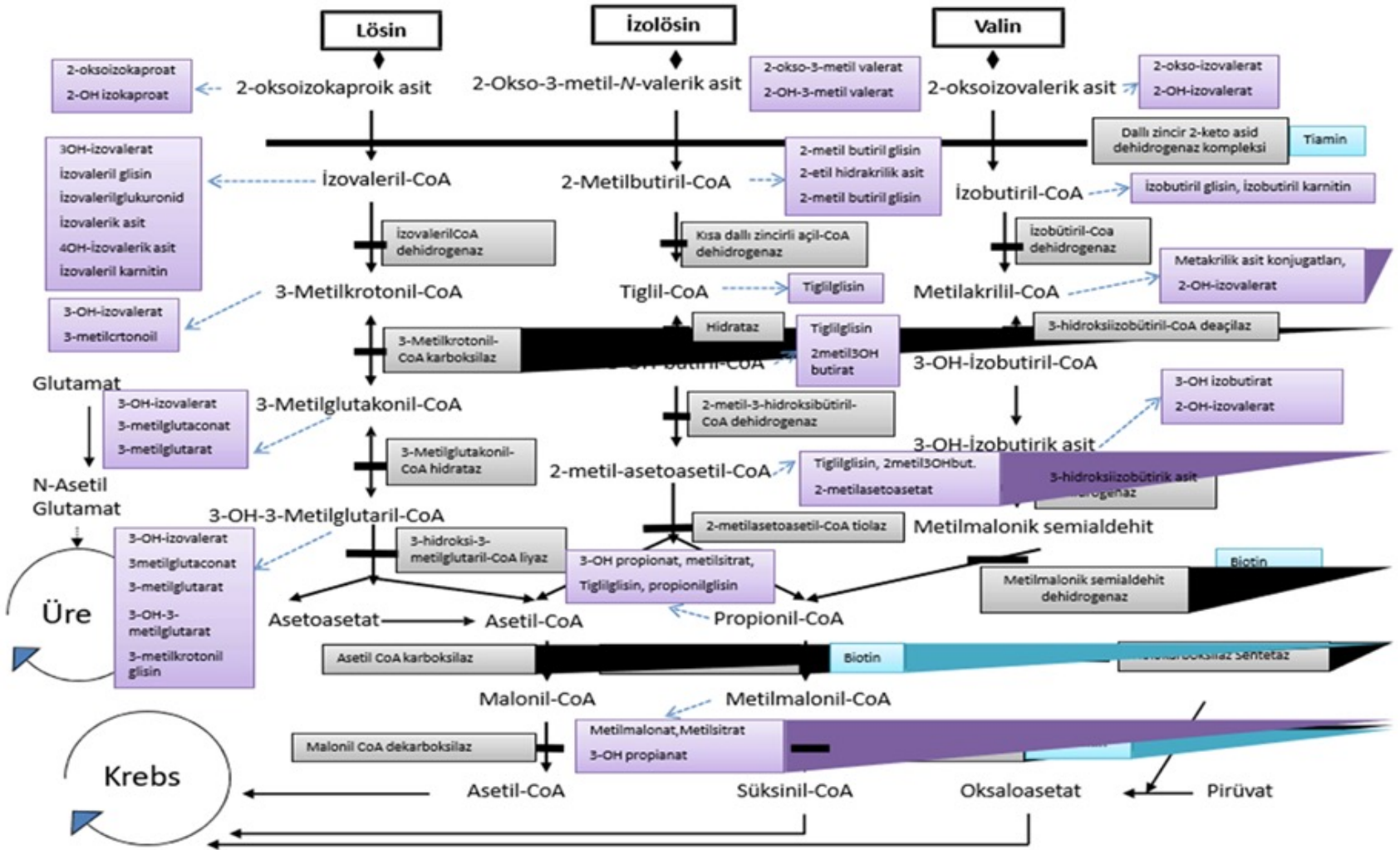
yalnızca tek bir
sistem/organ/fonksiyonu
ilgilendiren DMH

ZEHİRLENME TİPİ DMH

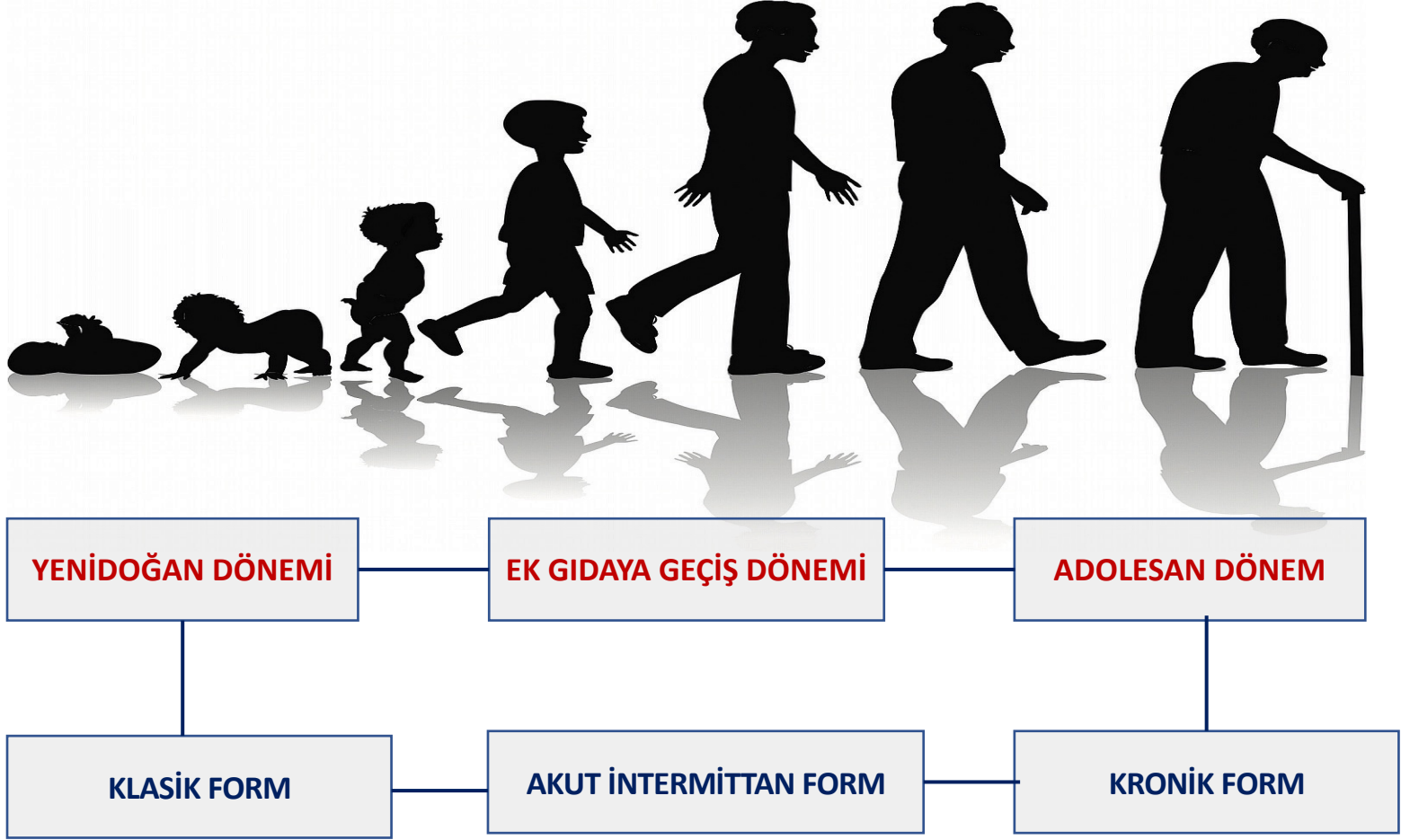
ENERJİ METABOLİZMASI
BOZUKLUKLARI

KOMPLEKS MOLEKÜL
HASTALIKLARI

Dalı Zincirli Organik Asidemiler



Klinik Bulgular



Klasik Form: yenidođanlar»

- Sorunsuz gebelik ve dođum öyküsü
 - **«metilmalonik asidemi: SGA/IUGR dođum öyküsü(+)**»
- Dođumdan sonra saatler veya birkaç hafta sürebilen semptomsuz süreden sonra bebeklerde;
 - Beslenme güçlüğü
 - Kusma
 - Dehidrasyon
 - Letarji
 - Takipne
 - Hipotermi gibi **spesifik olmayan semptomlar** gösterir.

HASTA GÖRÜNÜMLÜ TÜM YENİDOĞANLARDA AYIRICI TANIDA DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI DÜŞÜNÜLMELİDİR

Klasik Form: yenidođanlar»



- Başlangıçta bulgular normal, **hızlı klinik kötüleşme**
- Daha sık görülen hastalıklar için yapılan tetkikler ve **tedaviye rağmen devam eden** bulgular
- **Aile öyküsü**, benzer vaka
- **Akraba evliliđi**

Akut İntermittan Form «Yaşamı Tehdit Eden Metabolik Atak»



Santral Sinir Sistemi	Akut bilinç düzeyi değişikliği Ensefalopati Psikiyatrik bulgular Nöbetler Stroke benzeri epizodlar Ataksi Hareket bozukluğu
Gastrointestinal sistem	Beslenme güçlüğü ve kusma
Hematolojik bulgular	Nötropeni Pansitopeni
Kardiyovasküler sistem	Hipertrofik KMP Dilate KMP İleti defektleri

Kronik Form

«Farklı Sistemlere Ait Klinik Bulgular»



Santral Sinir Sistemi	Gelişimsel gerilik Hipotoni Hareket bozukluğu/distoni Ataksi Nöbet Psikiyatrik bulgular
Göz	Optik atrofi
Kulak	Sensorinöral işitme kaybı
Kalp	Hipertrofik KMP Dilate KMP Uzun QT sendromu
Böbrek	Ataklarda geçici GFR azalması Tip4 RTA Kronik böbrek yetersizliği
Gastrointestinal sistem	Ketoasidozun eşlik ettiği tekrarlayan kusma atakları Büyüme geriliği Konstipasyon Pankreatit
Hematolojik	Nötropeni Pansitopeni Sekonder hemofagositoz

3. AŞAĞIDAKİ BELİRTEÇLERDEN HANGİSİ DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLARININ AYIRICI TANISINDA BİRİNCİL ÖNEME SAHİP DEĞİLDİR?

Birinci Basamak Laboratuvar Beşlisi

KAN ŞEKERİ
KAN GAZI 
LAKTAT
AMONYAK
KETON 

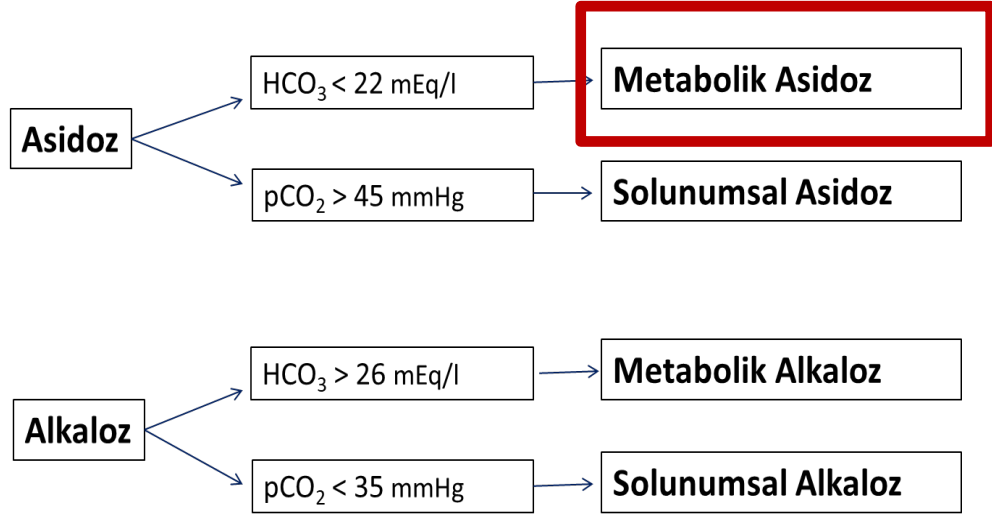
	GLUKOZ	AMONYAK	KETON	LAKTAT	DiĞER
GLUKONEOGENEZ DEFEKTLERİ	DÜŞÜK	NORMAL	YÜKSEK	YÜKSEK	
YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU BOZUKLUKLARI	DÜŞÜK	NORMAL/YÜKSEK	NORMAL	YÜKSEK	HİPERTROFİK KMP, HEPATOSTEATOZ, ARTMIŞ CK
KETON YAPIM DEFEKTLERİ	DÜŞÜK	NORMAL/YÜKSEK	NORMAL	YÜKSEK	
KETON YIKIM DEFEKTLERİ	DEĞİŞKEN	NORMAL	YÜKSEK	NORMAL	
ORGANİK ASİDEMİLER	DEĞİŞKEN	NORMAL/YÜKSEK	YÜKSEK	NORMAL/YÜKSEK	KAN SAYIMI PARAMETRELERİNDE BASKILANMA
PİRUVAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ	NORMAL/YÜKSEK	NORMAL/YÜKSEK	NORMAL	YÜKSEK	KONGENİTAL LAKTİK ASİDOZ
PİRUVAT KARBOKSİLİZ EKSİKLİĞİ	NORMAL/DÜŞÜK	NORMAL/YÜKSEK	YÜKSEK	YÜKSEK	KONGENİTAL LAKTİK ASİDOZ

4. ORGANİK ASİDEMI ÖN TANILI BİR HASTADA BEKLENEN BİRİNCİ BASAMAK LABORATUVAR TETKİK DEĞİŞİMLERİ HANGİSİNDE DOĞRU VERİLMİŞTİR?

Asit-Baz Dengesi ve Tanımlamalar

asit/proton verebilen madde
 $\text{HCl} \rightarrow \text{H}^+ + \text{Cl}^-$
baz/ proton alabilen madde
 $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$

	Arter	Kapiller	Ven
pH	7,36-7,44	7,36-7,44	7,36-7,42
pO ₂	80-100 mmHg	60-80 mmHg	24-48 mmHg
pCO ₂	35-45 mmHg	35-45 mmHg	38-52 mmHg
HCO ₃	22-26 mEq/l	22-26 mEq/l	22-26 mEq/l
BE	(-3) - (+3)	(-3) - (+3)	(-3) - (+3)



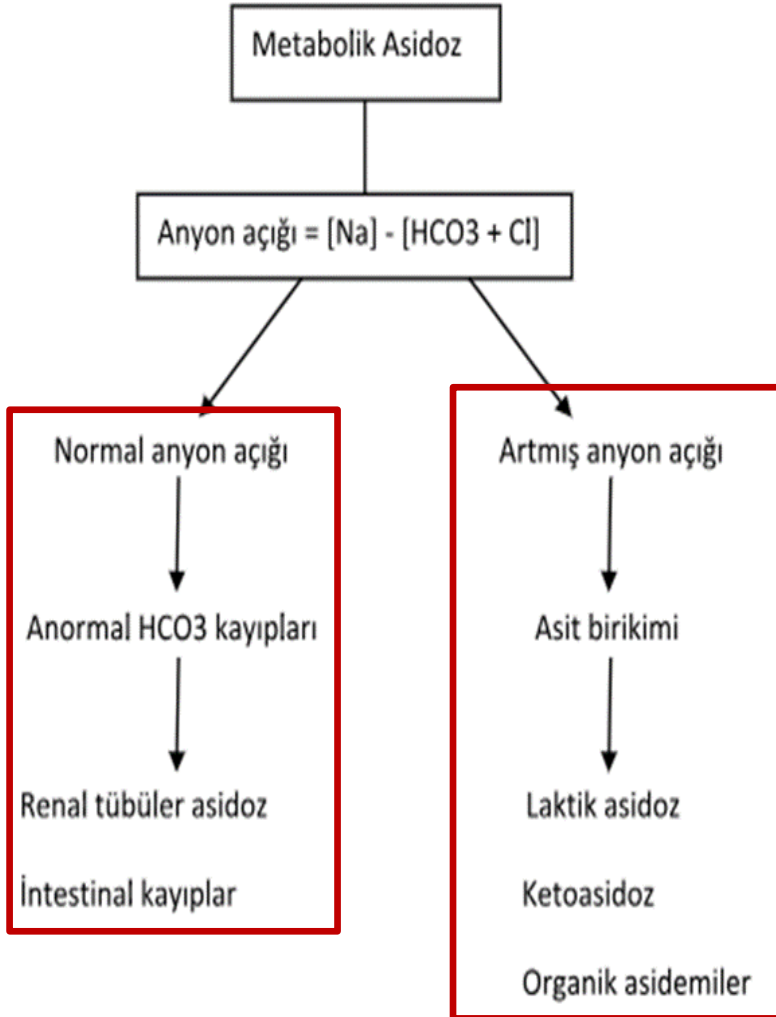
pH: Vücuttaki serbest hidrojen iyonunun negatif logaritması
Henderson-Hasselbach denklemi: $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3] + [\text{CO}_2]}$

Anyon açığı: Plazmada katyonlar (pozitif yüklü iyonlar) ile anyonlar (negatif yüklü iyonlar) arasındaki fark

Anyon açığı = $[\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-]$

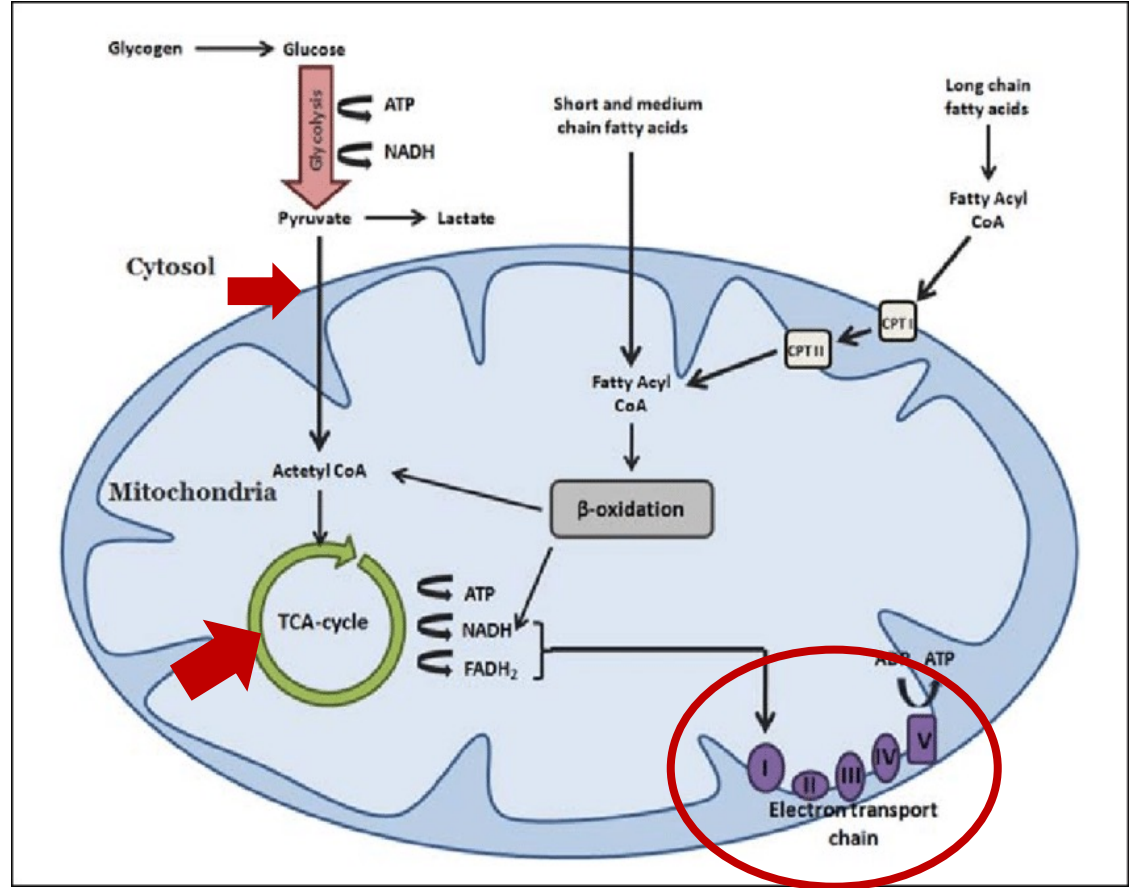
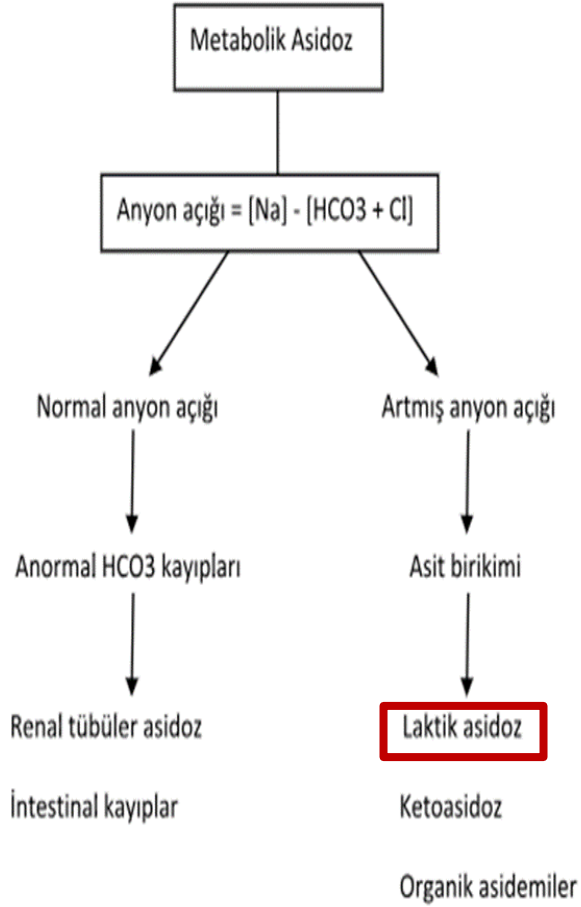
- Normal değer: 8-16 mEq/L → 3-11 mEq/L
- Anyonlar: Albümin, laktat, asetoasetat, 3-hidroksibütirat, fosfat, sülfat, diğerleri

Metabolik Asidozun Ayırıcı Tanısı

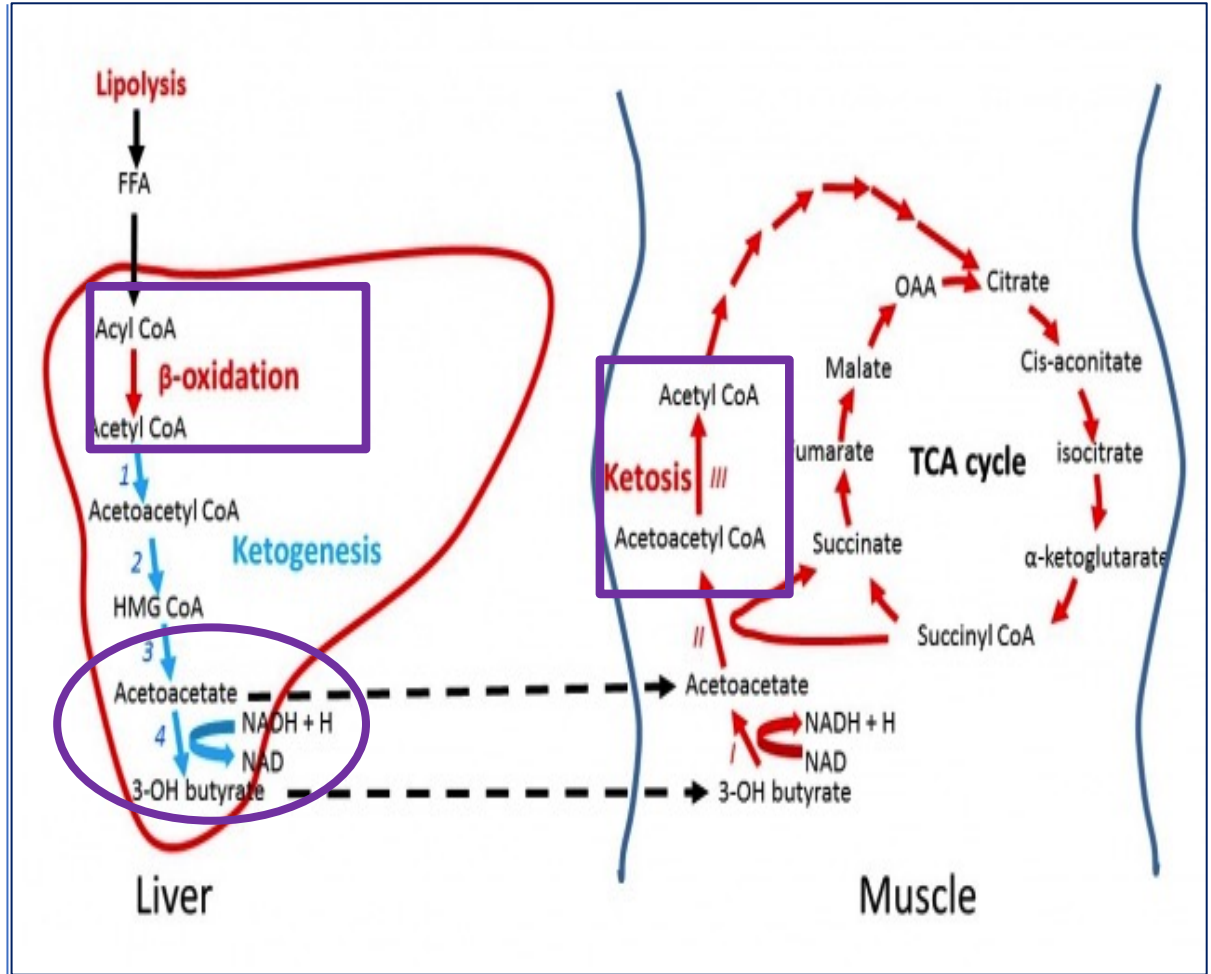
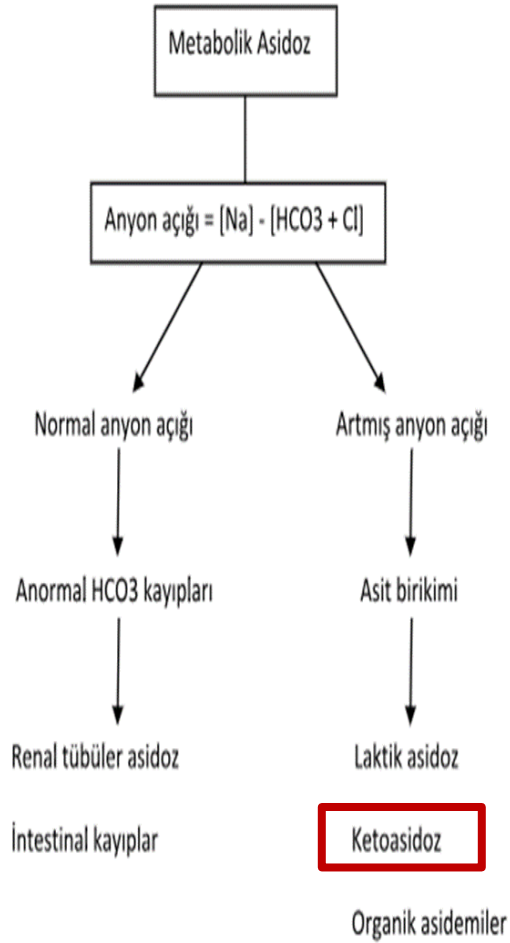


	Drugs	Intoxications	Other
Gastrointestinal Bicarbonate Loss	<ul style="list-style-type: none">• Linezolid• Lorazepam (intravenous)• Metformin• Nitroprusside (cyanide accumulation)• Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	<ul style="list-style-type: none">• Methanol• Ethylene glycol	Acid loads Ammonium chloride Parenteral nutrition Rapid saline administration Cation exchange resins
<ul style="list-style-type: none">• Diarrhea• Pancreatic fistula• Small bowel fistula• Obstructed ileal conduit• Ureterosigmoidostomy• Calcium• Magnesium	Renal Failure	Ketoacidosis	Lactic Acidosis
	Failure to excrete acid	<ul style="list-style-type: none">• Diabetes• Starvation• Ethanol ingestion	<ul style="list-style-type: none">• Shock (septic, cardiogenic, hypovolemic)• Carbon monoxide poisoning• Tonic-clonic seizures• Hepatic disease

Enerji Metabolizması ve Laktik Asidoz



Keton Cisimlerinin Metabolizması ve Ketoasidoz



4. ORGANİK ASİDEMİ ÖN TANILI BİR HASTADA BEKLENEN BİRİNCİ BASAMAK LABORATUVAR TETKİK DEĞİŞİMLERİ HANGİSİNDE DOĞRU VERİLMİŞTİR?

KAN ŞEKERİ



KAN GAZI



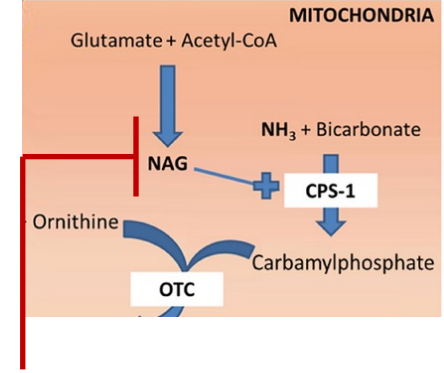
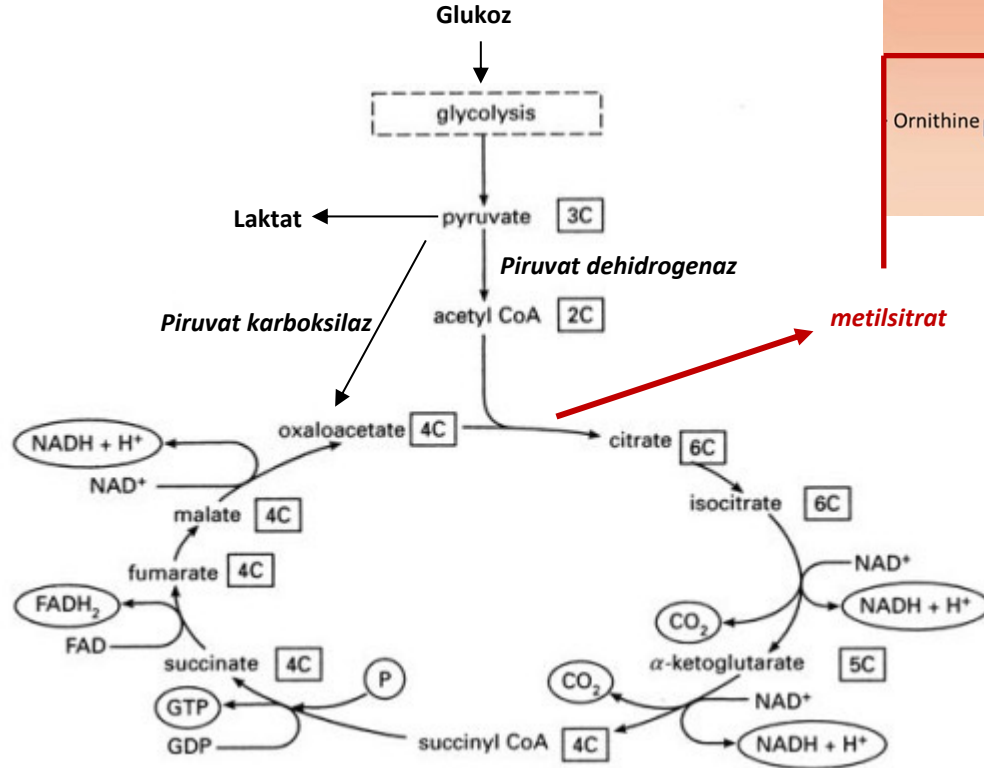
LAKTAT



AMONYAK



KETON



«propiyonik asit ve türevleri temel olarak enerji üretimini inhibe eder»

	GLUKOZ	AMONYAK	KETON	LAKTAT	DİĞER
GLUKONEOGENEZ DEFEKTLERİ	DÜŞÜK	NORMAL	YÜKSEK	YÜKSEK	
YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU BOZUKLUKLARI	DÜŞÜK	NORMAL/YÜKSEK	NORMAL	YÜKSEK	HİPERTROFİK KMP, HEPATOSTEATOZ, ARTMIŞ CK
KETON YAPIM DEFEKTLERİ	DÜŞÜK	NORMAL/YÜKSEK	NORMAL	YÜKSEK	
KETON YIKIM DEFEKTLERİ	DEĞİŞKEN	NORMAL	YÜKSEK	NORMAL	
ORGANİK ASİDEMİLER	DEĞİŞKEN	NORMAL/YÜKSEK	YÜKSEK	NORMAL/ YÜKSEK	KAN SAYIMI PARAMETRELERİNDE BASKILANMA
PİRUVAT DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ	NORMAL/ YÜKSEK	NORMAL/YÜKSEK	NORMAL	YÜKSEK	KONGENİTAL LAKTİK ASİDOZ
PİRUVAT KARBOKSİLİZ EKSİKLİĞİ	NORMAL/ DÜŞÜK	NORMAL/YÜKSEK	YÜKSEK	YÜKSEK	KONGENİTAL LAKTİK ASİDOZ

5. İKİNCİ BASAMAK METABOLİK TETKİKLERİN ALIM VE SAKLANMASI İLE AŞAĞIDAKİLERDEN HANGİSİ YANLIŞTIR?

- **plazma** (5 ml) ve **idrar** (5-20 ml) **dondurularak** saklanmalı **(-20 derece)**
- kuru kan (**karta emdirilmiş kan**) **4°de** saklanmalı
 - *Moleküler DNA analizi için plazma* **4°de**
 - *Lizozomal enzim analizi için kuru kan* **4°de**

ÖRNEKLER **TEDAVİ ÖNCESİNDE ALINMALI, DOĞRU KOŞULLARDA SAKLANMALIDIR.**

TETKİK **SONUÇLARI** EN FAZLA **24-48 SAAT** İÇERİSİNDE ELİNİZDE OLMALIDIR

TEDAVİYE BAŞLAMAK İÇİN SONUÇLAR BEKLENMEMELİDİR.

ZAMAN KAYBETME!!!

6. ORGANİK ASİDEMİLERİN ALTIN STANDART TANI TESTİ NEDİR?



Reading Krebs cycle for
the 1st time



Reading Krebs cycle for
the 100th time



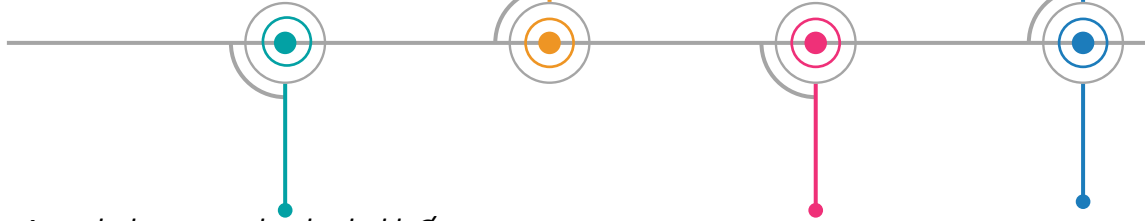
Olgu, 8 ay,K

«Son 2 gündür ateş ve kusma yakınmaları olan hastanın beslenmesi azalmış. Gün içerisinde hızlı nefes alıp vermeye başlayan, uykuya eğilimi artan hasta çocuk acil servisine getirilmiştir.»

Yeterli tartı alımı olmayan hastada ek gıdaya erken geçilmiş. Tekrarlayan kusma sonrası hastane yatışında laktat düzeylerinin bir miktar yüksek olduğu belirtilmiştir.

5. aya ait hastane notu

Başvuru acil muayenesi



Anne baba arasında akrabalık Ø
G2P1A1C0, Prenatal/natal/postnatal özellik Ø
Nöromotor gelişim: başını tutuyor, destekle oturma zayıf

Taburculuk sonrası muayenesi

Benzer öykü ile hastane yatışı(+)
Nöroloji tarafından izleme alınmış, nöbet benzeri olay (+)
«Gevşek bir çocuk»
«Reflü»

FM: Genel durumu kötü, letarjik
Modifiye GKS:9 puan
KTA:167/dk, DSS:62/dk
Kusmaul sonucu(+) Karaciğer 5 cm ele geliyor
Trunkal hipotonisite, periferik hipertonisitesi mevcut. Derin tendon refleksleri hiperaktif, jitterness(+)

HEMOGRAM

BK: 13 000mm³ **Hgb: 5 g/dl Hct: 15% MCV:60**
Trombosit: 80 000mm³

BİYOKİMYASAL TETKİKLER

Üre: 18 mg/dl
Kreatinin: 0,3 mg/dl
Ürik asit: 7,2 mg/dl
Na: 140 mmol/l
K: 5,7 mmol/l
Cl: 102 mmol/l
Ca: 9,7 mg/dl
P: 4,8 mg/dl
ALP:430 U/l

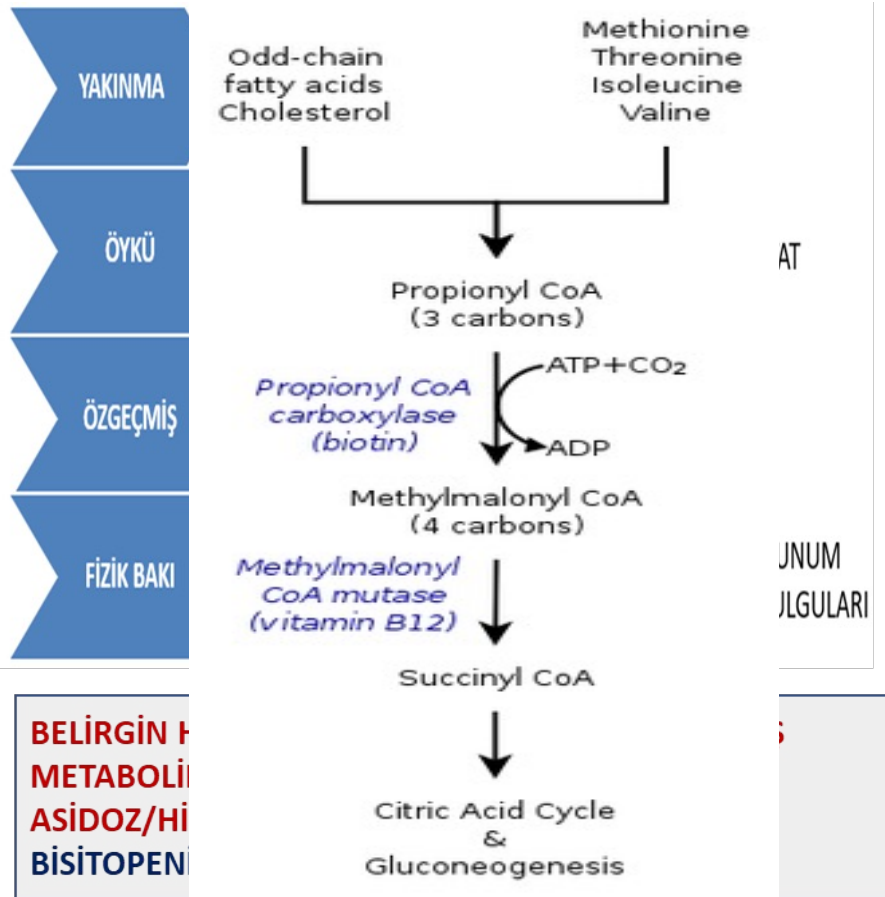
AST: 23 U/l
ALT:31 U/l
GGT:28 U/l
CK: 350 U/l
Total protein:6,1 gr/dl
Albumin:4,3 gr/dl

1. BASAMAK METABOLİK TESTLER

Glukoz:110 mg/dl
Amonyak:570 mmol/l
pH:7,28 pCO₂:30 mmHg hco₃:16,1 mmol/l anyon gap:22 meq/l
Laktat:5,1 mmol/l
Tit: keton (++)
Kan keton:3,1mmol/L



brain STORMING



- Tandem MS ile asil karnitin analizi:
- Tandem MS ile asil karnitin analizi:
C0:8,9 uM/L (N:8,6-90)
- Tandem MS ile asil karnitin analizi:
C3:11,2 uM/L (N:<6)
- İdrarda organik asit analizi:
propiyonik asit
- İdrarda organik asit analizi:
3-OH-propiyonik asit
metilsitrat
3-OH-propiyonik asit
metilmalonik asit
metilsitrat

ORGANİK ASİDEMİ ATAK TEDAVİSİ

METİLMALONİK ASİDEMİ

- **SUYU SEVER**
- Ürik asit nefropatisine dikkat!
- Hidrasyon **volümünü yüksek** hesapla!

PROPIYONİK ASİDEMİ

- **ENERJİYİ SEVER**
- Enerji eksikliği laboratuvar bulguları dikkat!
 - Keton
 - Ürik asit
 - Laktat
- **Lipid tedavisine** erken başla

Hastaya verilmesi planlanan SF tedavisi hiçbir zaman dekstrozlu sıvıdan önce tek başına verilmez, ilk önce yüksek enerjili TPN başlanmalıdır.

1- KATABOLİZMANIN ÖNLENMESİ-ANABOLİZMANIN SAĞLANMASI

-Tanı konulana kadar **ekzojen protein kaynakları kesilir**

-**Yenidoğanlarda 10-12 mg/kg/dk, süt çocuklarında 6-8 mg/kg/dk, büyük çocuklarda 4-6 mg/kg/dk yüksek glukoz perfüzyon** hızı ve dengeli elektrolit içeren (Na:77-100 meQ/lt, K:20 meq/lt) iv hidrasyon tedavisi

-**Uygun enerjiyi sağlayacak lipid** ilavesi

-yakın aldığı-çıkarıldığı takibi, uygunsuz ADH sendromu ve serebral ödem açısından dikkat

- **0,01- 0,05 ünite/kg/saat insülin** infüzyon tedavisi

2- METABOLİK ASİDOZUN TEDAVİSİ



BİKARBONAT TEDAVİSİ?

- *Kime?*
- *Ne zaman?*
- *Ne kadar?*

- Yan etki:
 - Hipernatremi
 - Volüm yüklenmesi
 - Hücre içi asidozun kötüleşmesi**
 - Beyin ödemi
 - Hipokalemi
 - Hipokalsemi
 - Kalp kasılmasında bozulma
 - CO2 seviyesinde artma
- Doz:
 - $HCO_3 = (Hedef\ HCO_3 - Hasta\ HCO_3) \times kilo \times 0,6$**

2- METABOLİK ASİDOZUN TEDAVİSİ

- **pH>7,20 HCO₃>15 μmol/l:**
 - IV hidrasyon tedavisine idame bikarbonat eklenmesi: 2-3 meq/kg, 4-6 saat sonra kontrol kan gazı
- **pH:7,10-7,20, HCO₃: 10-15 μmol/l:**
 - IV hidrasyon tedavisine yanıtı değerlendir, 2 saat sonra kontrol kan gazı
- **ph<7,10, HCO₃<10 μmol/l:**
 - Yükselticili bikarbonat tedavisi, 2-4 saatlik aralıklarla yakın kan gazı izlemi

3- HİPERAMONYEMİNİN TEDAVİSİ

- Karglumik asit: **200 mg/kg/gün yükleme**
100-200 mg/kg/gün idame, x4
po/ngs
- Sodyum benzoat: **250 mg/kg/gün yükleme**
250-500 mg/kg/gün idame,x4

4- KARNİTİN TEDAVİSİ: **100-200 mg/kg/gün**, iv, x2-3
erişkinlerde **maks:4 gram/gün**

5- DESTEK TEDAVİ

6- TOKSİK MADDENİN UZAKLAŞTIRILMASI: HEMODİYALİZ

- Tedaviye karşın düzelme eğiliminde olmayan **ensefalopati**
- Tedaviye karşın kan **amonyak düzeyi>400 mmol/Lt**
- Kontrol altına alınmayan **laktik asidoz** tablosunda

DECISIONS CAN BE DIFFICULT



Son söz...

ZOR OLAN DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINA TANI KOYMAK DEĞİL,
DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDAN **ŞÜPHELENMEKTİR.**

TEKRARLAYAN ATAKLAR, **AKUT VE YAŞAMI TEHDİT EDEN** KLİNİK BULGULAR, **AİLEDE**
BENZER ÖYKÜ VARLIĞINDA DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLAR MUTLAKA **AKLA**
GETİRİLMELİDİR

BİRİNCİ BASAMAK LABORATUVAR TETKİKLER SIKLIKLA TANIYA GÖTÜRÜR,
DEĞERLİDİR.

HASTALAR BİRBİRİNE BENZEMEZ, **NE OLDUĞUNU- NEDEN OLDUĞUNU ANLAMAYA**
ÇALIŞMAK DAHA **İYİ BİR ÇÖZÜMDÜR**

See the
BIG
PICTURE



