

Orijinal Soru: Temel Bilimler 54

54. Aşağıdakilerden hangisi, koenzim olarak askorbik asit kullanmaz?

- A) Tirozin hidroksilaz
- B) Prolil hidroksilaz
- C) Lizil hidroksilaz
- D) Dopamin β-hidroksilaz
- E) 7α-hidroksilaz

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

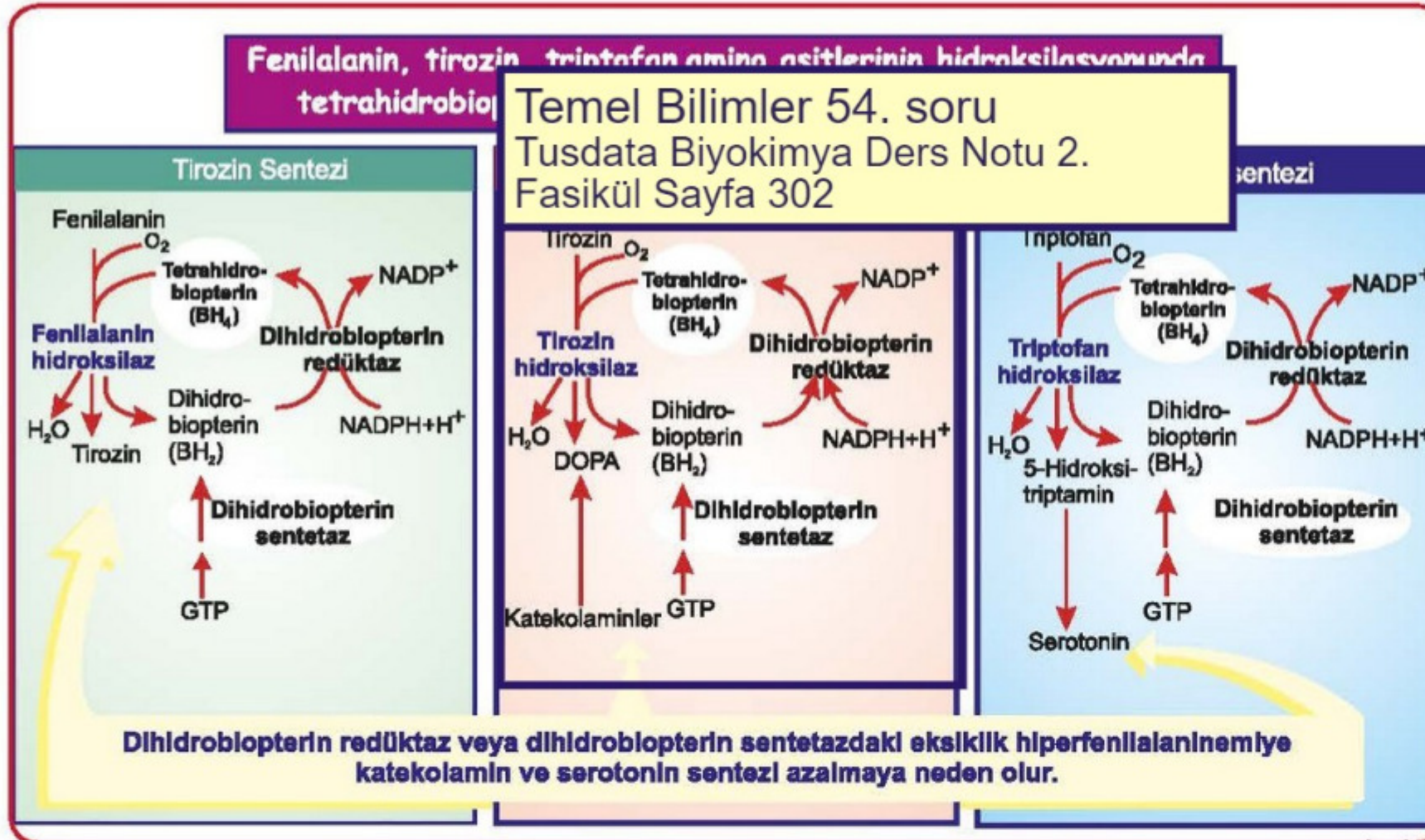
(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

İşte referans denilen şey budur... Sizi asla şüpheye düşürmez, yarı yolda bırakmaz...

302

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



Şekil 5-26. Tirozin sentezi ve tetrahidrobiopterin kullanıldığı yerler

AMİNO ASİT METABOLİZMASINDAKİ METABOLİK BOZUKLUKLAR

- Doğuştan metabolik bozukluklara, genellikle anormal proteinlerin ve daha çok anormal enzimlerin oluşumuna yol açan mutant genler sebep olur. Kalıtsal bozukluklar enzim aktivitesinde ve daha sıklıkla katalitik aktivitede kayıp şeklinde karşımıza çıkar. Tedavi edilmediği takdirde amino asit metabolizması ile ilgili kalıtsal bozukluklar metabolitlerin yaptığı hasarlayıcı birikim sonucu **mental gerilik** veya **diğer gelişimsel anomaliler** şeklinde görülebilir. Bu şekilde tanımlanmış yaklaşık 50 hastalık vardır. Bu hastalıklar pediatrik tıbbın önemli bir kısmını oluşturlar.

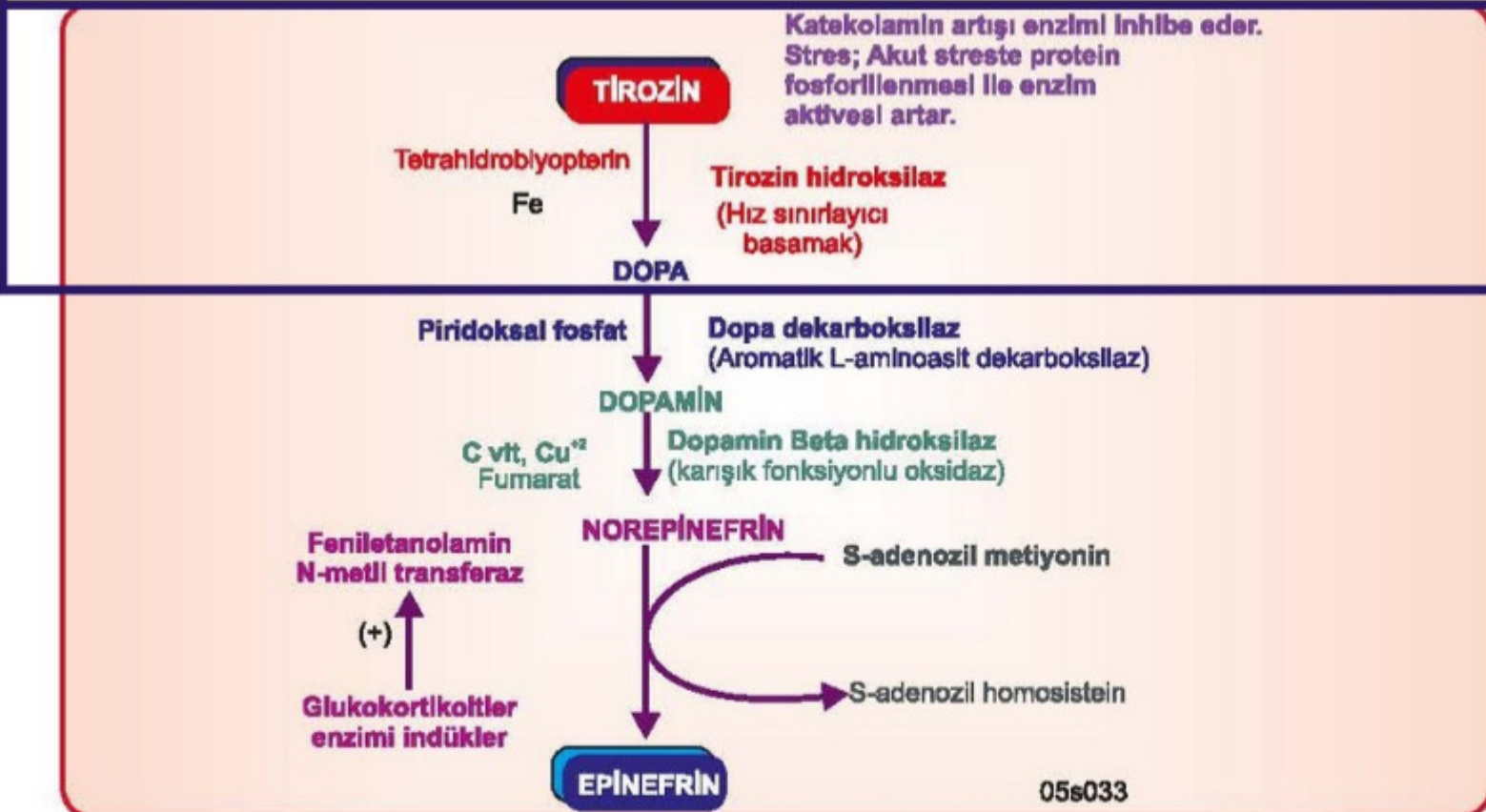
- Yenidoğanların **metabolik** hastalıklarının **araştırılmasında** kullanılan başlıca yöntem;
 - ✓ Tandem Mass Spektrometridir.

Hiperfenilalaninemiler

- ✓ Fenilketonüri (FKU)
 - Fenilalanin hidroksilaz eksiktir.
 - Amino asit metabolizması ile ilgili **en sık** rastlanan bozukluktur (prevalansı 1/6.000).
 - Hiperfenilalaninemiler aynı zamanda koenzim olan **tetrahidrobiopterinin (BH4) sentez** veya **indirgenmesini** sağlayan enzimlerle ilgili bir bozukluk olduğunda da görülebilir.
 - Hiperfenilalaninemilerin bu çeşitlerinin ayrılması önemlidir, çünkü tedavi her çeşit için farklıdır. Örneğin az görülen bazı FKU vakalarında hem **dihydrobiopterin redüktazda** hem de **dihydrobiopterin sentetazda** eksiklik vardır.
 - Tüm fenilalaninemi vakalarının %2'sini oluşturan bu tipin tedavisi daha karmaşıktır. Çünkü **tetrahidrobiopterin** aynı zamanda **L-Dopa**, **5-hidroksitriptofan** ve **serotonin** oluşumu içinde gereklidir. Bu nedenle bu tip hastalıkta bu maddelerde diyetle karşılanmak zorundadır.
 - Tedavide; DOPA ve 5-hidroksitriptofan verilir. Fenilalanin kısıtlanır.

- Dopamin, DOPA'nın **dekarboksilasyonu** ile oluşur.
- Dopamin, **bakırlı** bir enzim olan **dopamin β hidroksilaz** ile hidroksile olarak **norepinefrine** dönüşür.
- **Epinefrin**, norepinefrinden **S-adenozil metiyoninin** metil vericisi olarak kullandığı

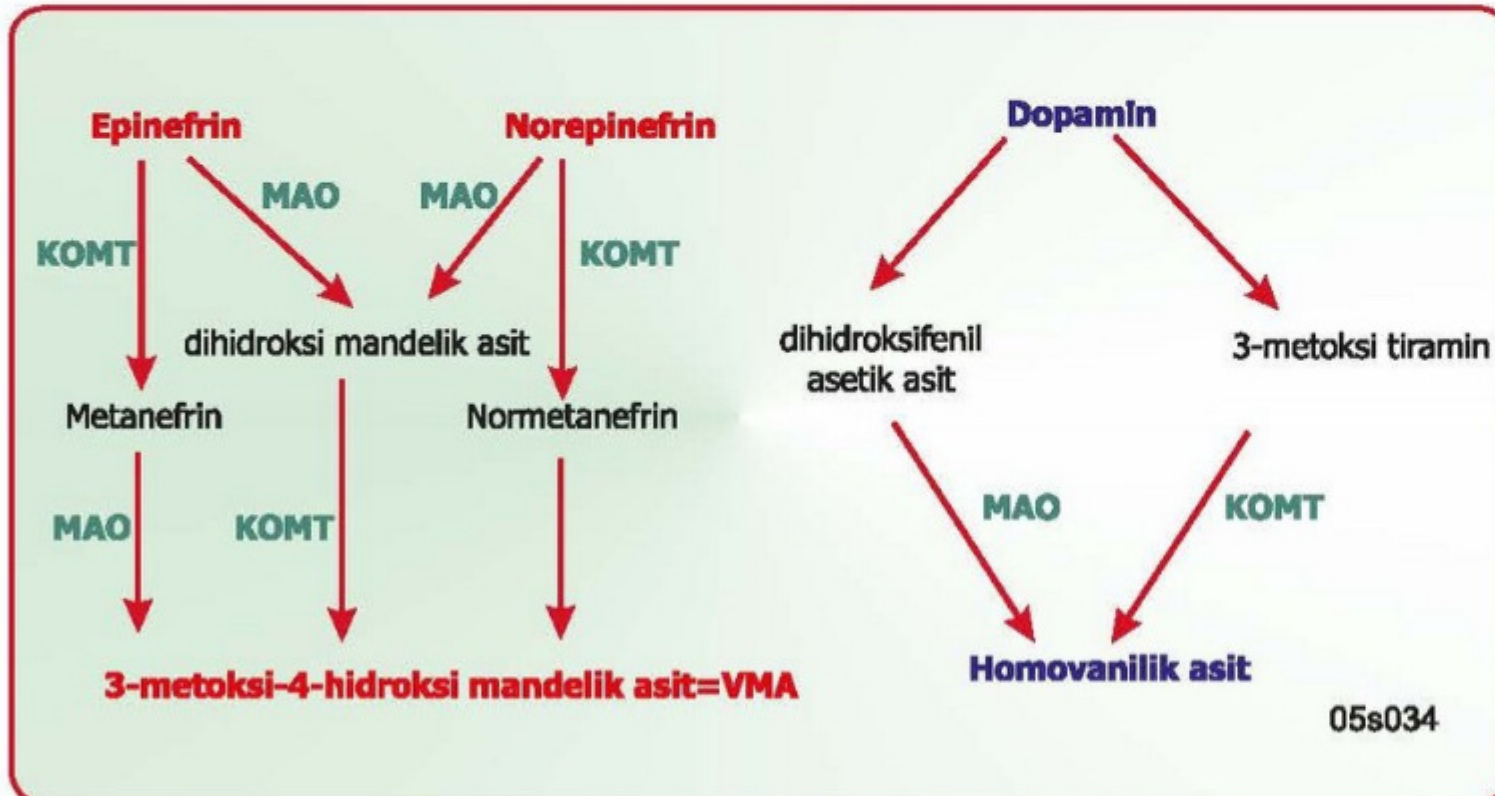
Temel Bilimler 54. soru
Tusdata Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 327



Şekil 5-43. Katekolamin sentezi

C. Katekolaminlerin Yıkımı

- Katekolaminler, **monoamin oksidazın (MAO)** katalizlediği oksidatif deaminasyon ve **katekol-O-metiltransferazın (COMT)** gerçekleştirdiği O-metilasyon ile inaktive edilirler.
- Bu iki reaksiyon sırayla olur. MAO reaksiyonunun aldehit ürünleri daha sonra asitlere okside olurlar.
- **Norepinefrin** ve **epinefrin**'in başlıca yıkım ürünü **vanilmandelik asit (VMA)** iken, **dopamin**'in yıkım ürünü ise **homovanilik asit** olup idrarla atılır (Şekil 5-44).

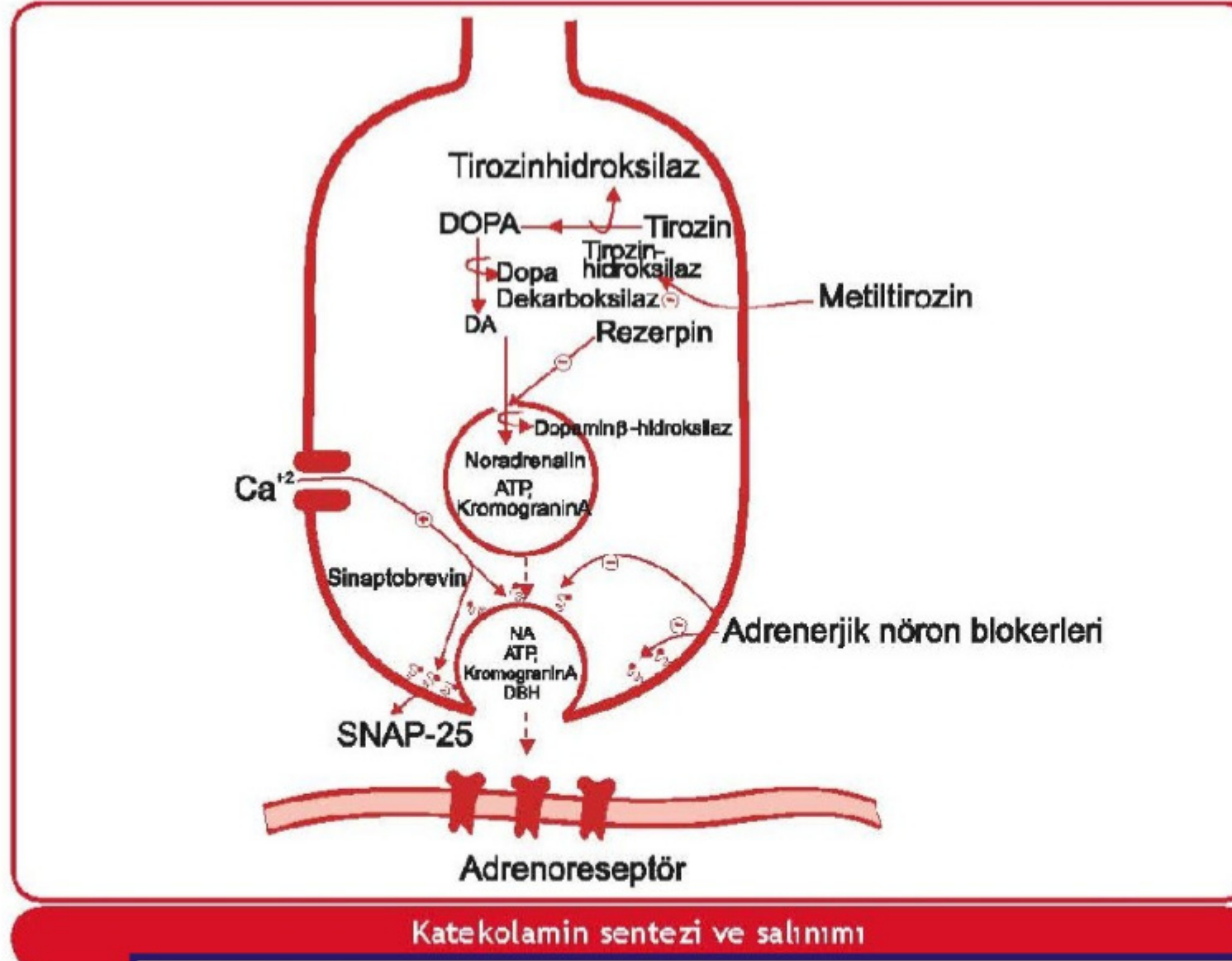
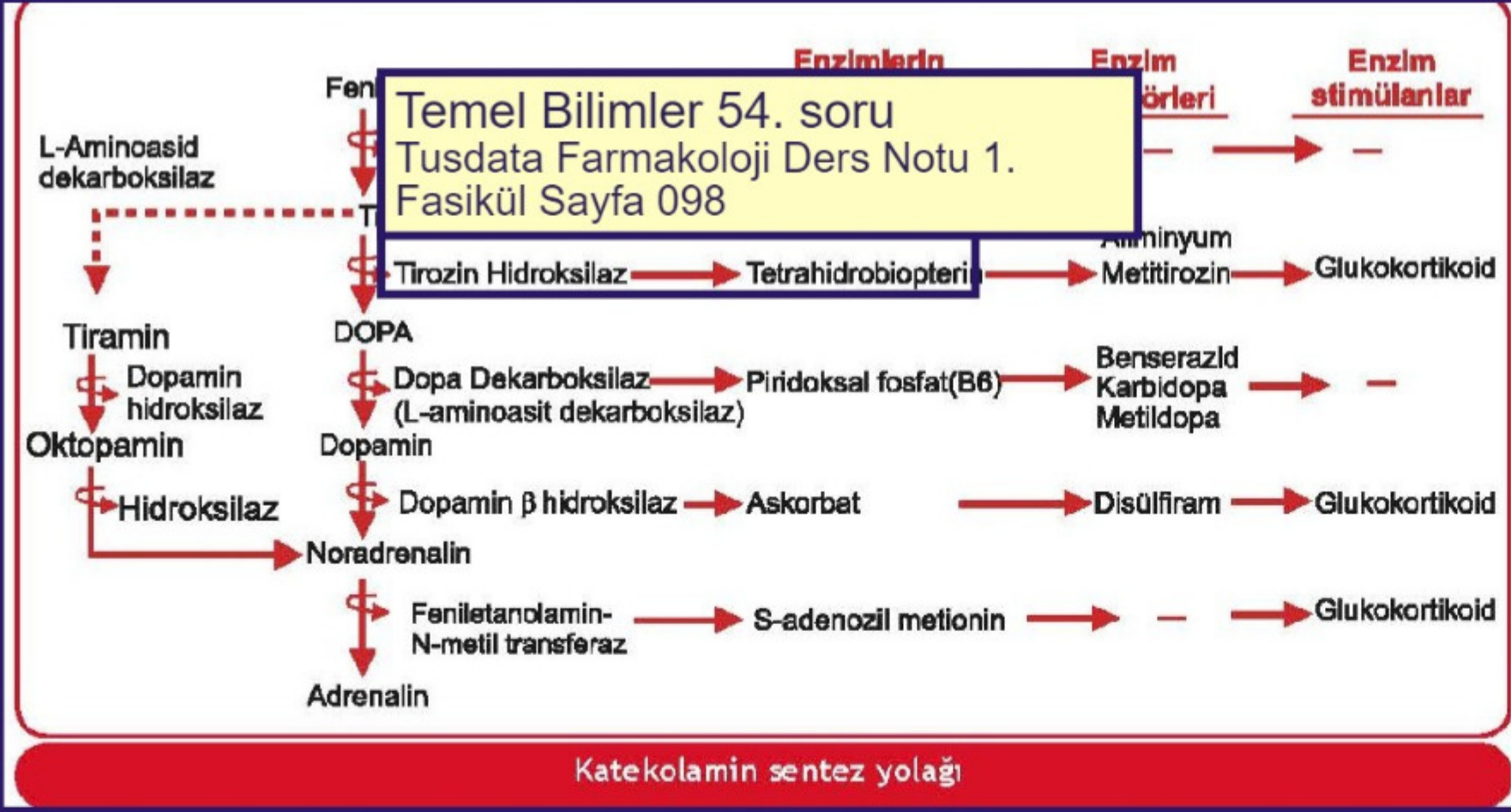


Şekil 5-44. Katekolaminlerin yıkımı

ADRENERJİK SİSTEM

Temel Bilimler 54. soru

Tusdata Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 098



Temel Bilimler 54. soru

Tusdata Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 098

Nor

- **Tirozin hidroksilaz:** Noradrenalin sentezinde **hız kısıtlayan basamaktır**. **Metiltirozin** bu enzimi bloke eder. Kofaktörü tetrahidrobiopterin'dir.
- **Dopa dekarboksilaz (L-aa dekarboksilaz):** Dopa'yı dopamin'e dönüştürür. Kofaktörü; **B6 (pidoksin, pridoksal fosfat)**'dir. İnhibitörü; karbidopa, metildopa ve benserazid'dir.

Klinik bulgular:

- Mental motor retardasyon ve gelişme geriliği, **mikrosefali**
- **Spastisite, hiperefleksi, tremor, konvulsiyon**
- **Hiperaktivite, otistik davranış değişiklikleri (ritmik sallanma, amaçsız el hareketleri)**
- **Açık cilt, göz ve saç rengi** (artan fenilalanin tirozinazı inhibe eder, tirozin ve melanin yapımı azalır)
- **Ekzematöz cilt lezyonları**
- **İdrarda fare ölüsü veya küf kokusu**
- **İlk 1-2 ay içinde inatçı kusmaları olan hastalar pilor stenozu ile karışabilir**
- Fenilasetik asit karakteristik **fare ölüsü (küf) gibi kokuyu** verir
- **Fenilprüvik asit** ise **FeCl₃ testindeki renk değişikliğine** neden olur

Non-PKU Hafif Hiperfenilalaninemi:

- Fenilalanin düzeyi 2 mg/dL üstünde ancak 20 mg/dL altındaki bu çocuklarda idrarda

Temel Bilimler 54. soru

Tusdata Pediatri Ders Notu 3. Fasikül Sayfa 867

Tetrahidrobiopterin (BH₄) Yetersizlikleri (Malign Fenilketonüri):

- BH₄ fenilalanin hidroksilazın kofaktörü olmakla birlikte, aynı zamanda hem **tirozin hidroksilaz (tirozinaz)** hem de **triptofan hidroksilaz**'ın kofaktörlerini rejenere ettiği için **dopamin ve serotonin sentezi de bozulur.**
- **SSS'de serotonin (triptofandan sentezlenir) ve dopamin (tirozinden sentezlenir) düzeyleri düşüktür.**
- Hastalık kendini ekstrapiramidal belirtiler (aksiyal hipotoni, koreatetozik ya da distonik hareketler, hipokinezi), konvülsiyon, mental gerilik, hipersalivasyon ve yutma güçlükleri ile gösterir.
- Bu hastalarda **dopamin eksiliğine bağlı hiperprolaktinemi** olduğu için, serum prolaktin ölçümü beyindeki norotransmitter düzeyi hakkında fikir verir.

Fenilketonüride tanı:

- Doğumda bebekler normaldir. Beslenmenin başlaması ile plazma fenilalaninde artma ile semptomlar ortaya çıkmaya başlar.
- **Serumda artmış fenilalanini göstermek için tarama testi olarak Guthrie testi kullanılır. Guthrie testi topuk kanında Bacillus subtilis'in fenilalanini kullanarak üremesi esasına dayanır.**
- Kan fenilalanin düzeyinin yükselmesi için bebeğin en az 2-3 kez beslenmiş olması gerekir. Bu nedenle kan örneği 24-48. saatlerde alınmalıdır. Günümüzde Guthrie testi yerine tandem MS ile ölçümler yalancı pozitiflikleri azaltmıştır.
- Altı damla idrara %10'luk **FeCl₃**'den üç damla damlatıldığında oluşan mavi-yeşil renk, idrarda fenilketonların varlığını gösterir.

**Klasik fenilketonüride tanı**

- Plazma fenilalanin düzeyi yüksekliği
- Serum tirozin düzeyinin normal veya düşük olması (Phe/Tyr oranının yükselmesi)
- İdrarda fenilalanin metabolitlerinin artması
- Plazmada kofaktör tetrahidrobiopterin konsantrasyonunun düşük olması (yüksek veya normal olabilir)
- BH₄ yükleme testi ile 4-8 saat içinde fenilalanin düzeylerinde ciddi düşüş olmaması