

Mitokondrial Hastalıklar ve Tedavileri

Dr. Alev LEVENTOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Reha KURUOĞLU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

İletişim:

Dr. Alev LEVENTOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gazi Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı
Beşevler/ANKARA

Tel : 0312. 214 10 00 / 5326

Mitokondrial Hastalıklar ve Tedavileri

ÖZET Mitokondrial hastalıklar biyokimyasal ve genetik mitokondrial defektler gibi geniş bir katılım şekliyle karakterize, değişik fenotip ve semptomlar içeren multisistemik hastalık grubudur. Asemptomatik veya hafif etkilenmiş hastalarda yanlış teşhisler gözlenmesi sıktır. Bazı hastalarda anlamlı

semptomların ortaya çıkışı erişkin döneme kadar gözlenmeyebilir. Hastalar sıklıkla serebral palsi, epilepsi, öğrenme güçlüğü, otizm, nöromuskuler hastalıklar ve diğer sık gözlenen hastalıklar ile teşhis edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mitokondrial hastalıklar, Mitokondrial hastalıklar ve tedavileri, Mitokondrial Miyopati, Mitokondrial Ensefalopati

Mitochondrial Disorders and Treatment

ABSTRACT Mitochondrial disease are a multisystemic disease a characterized by a wide range of biochemical and genetic mitochondrial defects with a variable mode of inheritance, phenotypes and symptoms. Asymptomatic or mildly affected individuals often are misdiagnosed and

the onset of significant symptoms may not occur until adulthood. Patients with mitochondrial disease often are diagnosed with cerebral palsy, epilepsy, learning disabilities, autism, neuromuscular disease, and other common neurological disease.

Key Words: Mitochondrial Disorders, Mitochondrial Disorders and Treatment, Mitochondrial Myopathies, Mitochondrial Encephalomyopathies.

GİRİŞ

Mitokondriyumlar oval yapıda çomaklar olup halka formunda DNA molekülüne sahiptirler. Bu DNA molekülü mitokondriyumda oluşan biosentez olaylarında bilgi kaynağı olarak kullanılır. Yapıları ve metabolizmaları için gerekli proteinleri sentezleyebilirler.¹ Metabolizmadaki reaksiyonların çoğunda özellikle glikolizis, β oksidasyon ve TCA siklusundaki NADH*H ve FADH₂ gibi elektron transfer potansiyelleri yüksek olan moleküllerin şekillenmesi mitokondride olur. Bu yapılar bazı enzimlerin (oksidasyon - redüktanlar) koenzim prostetik grubu olarak substrata H verilmesi veya alınmasında rol oynadıkları gibi, oksidatif fosforilasyon sistemine girerek ATP sentezinde de kullanılırlar.

Mitokondriyal enerji üretimine en çok bağımlı olan organ ve dokular beyin, periferik sinirler, iskelet kası, endokrin glandlar, böbrek, retina ve kemik iliğidir. Bu organ ve dokular oksidatif metabolizma sonucu gelişen mitokondriyal hastalıklarda en çabuk semptomatikleşen yapılarıdır.

Mitokondri DNA'sı sirküler yapıdadır. mtDNA'sı her hücrede farklı kopyalar halinde

bulunur. Maternal geçişlidir. Mt DNA'nın hafif ve ağır olmak üzere iki dalı bulunmaktadır. Bu iki dalın transkripsiyonu ve translasyonu da nükleer DNA molekülünden farklı olduğu gibi üniversal genetik koda görede farklılıklar göstermektedir. İnsandaki mitokondriyal hastalıklar, hem yerini alma (substitution) hemde insersiyon-delesyon mutasyonları ile oluşmaktadır. Bazı yer değiştirmesi sonucu oluşan hastalıklar genel olarak mtDNA kalıtımına uyan maternal yoldan kalıtılırlar. Bu mtDNA defektleri primer nükleer DNA defektine sekonder oluşur. Bunlar Mendelian geçişli hastalıklardır. Bir kısmında mtDNA defektlerinin nedeni bilinmemektedir. (Tablo:1)

PİRUVAT DEHİDROGENAZ EKSİLİĞİ

Pruvat dehidrogenaz (PDH) eksikliğinde mitokondriyal enzim kompleksi olarak 5 subunit vardır. 3 anlamlı komponent E₁, E₂, E₃'dür. E₁'in kofaktörü tiamin, E₃'ün lipoik asittir. E₁'in X kromozomuyla şifrelenen 2 α , 2 β subuniti vardır. Dikloroasetik asit PDH'ı aktive eder. PDH enzimi sitrik asit siklusunun akışını sağlayan majör regülasyon basamağıdır. PDH eksikliği olan

mtDNA defekti	Geçiş şekli	Örnek hastalıklar	Mekanizması
Yaygın delesyon ve reduplikasyon	Sporadik, kazanılmış	Kearns-Sayre sendrom, Pearson sendrom, progresif eksternal oftalmopleji	Sporadik germ mutasyonu
Nokta mutasyonlar	Maternal	MERRF, MELAS, NARP, maternal geçişli myopati ve kardiyomyopati	Nokta mutasyon geçişli Leber'in hereditör optik nöropatisi
Multiple delesyonlar	Dominant	Dominant geçişli mitokondrial myopati multiple mtDNA delesyonları	Nükleer ve mitokondrial sinyal defekti
Kopyalama sayısı azlığı	Resesif	mtDNA depresyon sendromuyla değişik doku tutulumu, ilaç bağımlı	Nükleer ve mitokondrial sinyal defekti

Tablo 1: mtDNA hastalıklarının genetik defektlere göre klasifikasyonu (5).

hastaların % 90'dan fazlasında E₁ subunitinin α gen defekti vardır. Hastalığın şiddeti enzim aktivitesi ile koreledir.

PDH eksikliği şüphesi olan çocuklarda laktik asidoz, hipotoni, progressif veya epizodik ataksi, Leigh hastalığı fenotipi ve rekürren polinöropati vardır. Piruvik asit konsantrasyonu normalden yüksektir. Kesin teşhis kas lökosit veya fibroblastların enzimatik teşhisiyledir. DNA'nın moleküler çalışılması ile kesin defekt karakterize edilebilir. Hastalar genelde tiamin (100-600 mg/gün) ve yüksek yağ(>% 55), düşük karbohidrat diyetiyle tedavi edilir. Buna rağmen hastalara sıklıkla tavsiye edilen karnitin, koenzim Q₁₀ ve antioksidanların mitokondrial koruyuculuğu saptanmamıştır. Aspartik asit kullanılabilir. E₃ eksikliği olan hastalara lipoik asit verilebilir. Deneysel ilaç olan dikloroasetikasit ise araştırılmaktadır. Hastalardaki progresyonun mevcut tedavilerle engellenemeyeceği unutulmamalıdır. şiddetli asidozda alkali tedavi (pH<7.10) verilir. Bikarbonatla peritoneal dializ hızlı ilerleyen, yaşamı tehdit eden asidozda uygulanabilir.⁵

LEIGH HASTALIĞI

1951'de bir subakut nekrotizan ensefalomyelopati olarak bu durumu ilk tanımlayan Leigh'dir. Hastalığın fenotipi yenidoğan ve erken çocuklukta beyin oksidatif metabolizma yetmezliği nedeniyledir. Nöropatolojik bulgular tiamin eksikliğine

benzerdir. Tiamin PDH enziminin E₁ komponentinin kofaktörüdür. Bazal ganglia genelde erken dönemde etkilenmiştir. Ekstrapiramidal disfonksiyonla ilişkili olarak MRI'da karakteristik olarak bilateral putaminal ve globus pallidus nekrozisi vardır. Lezyonlar kaudat nükleuslar, talamus, orta beyin(kısmen periaquaduktal gri cevher), beyinsapı, serebellum ve spinal kordadır.⁵

Histolojik olarak lezyonlarda kapiller proliferasyon, nöronal ve aksonal kayıp, gliozis, demyelinizasyon vardır. Hastalığa farklı metabolik yollardaki defektler neden olur. En sık identifiye edilen Oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) defektleridir. Leigh hastalığında kompleks I ve V defekti en önemlisidir. İlk nükleer OXPHOS gen mutasyonu kompleks II subunitinin flavoproteinindedir. Tüm mutasyonlar otozomal resesif geçişlidir.⁶

Klinik prezentasyonu heterojendir. Genelde başlangıç infantil dönemde işlevsel yetmezlik ve gelişimsel gecikme şeklindedir. Başlangıç çocukluk ve genç adult döneme kadar gecikebilir. Fakat genelde enfeksiyonla birlikte epizodik nörolojik bozulma şeklinde görülür. Hastalarda apne siktir ve ölümler sonlanır. Geçiş en sık otozomal resesiftir.

Leigh hastalığının teşhisinde klinik, BBT, kranial MR bulguları temeldir. Laktat ve piruvat konsantrasyonları BOS ve kanda ılımlı yükselmiştir. Enzim analizi teşhiste, genetik danışma ve spesifik tedavilerin dizaynı için faydalıdır. Kan ve kas polimeraz zincir reaksiyonu

(PCR) mtDNA analizi T8993G ve T8993C nokta mutasyonlarının saptanmasında gereklidir. Beynin nöropatolojik bulguları diagnostiktir.

Karnitin, koenzim Q₁₀, B kompleks vitaminleri spesifik biyokimyasal defekt identifiye edilmeden önce tavsiye edilmekteydi. Çünkü vakaların %50'den çoğunda defekt elektron transportundadır. Hastalara glukoz, fruktoz kısıtlayıcı diet önerilir. Yüksek laktat düzeyi olan vakalarda deneysel dikloroasetikasit denenmektedir. Unutulmamalıdır ki tedavinin küratif etkisi yoktur ve hastalığın seyrinde küçük bir etkisi vardır.⁵

PİRUVAT KARBOKSİLİZ ve BIOTİDİNAZ EKSİKLİĞİ

Piruvat karboksilaz (PK) glukoneogenetik enzim olarak piruvat ile karbondioksitin kondansasyonunu katalize edip oksoloasetikasite (OOA) dönüştürüp, strik asit siklusuna 4 karbon katılımını sağlar. PK dört idantik subunit içerir. Herbir subunit biotidin bir moleküne bağlıdır ve biotin esansiyel kofaktördür. Primer PK eksikliğinin iki farklı fenotipi vardır. PK proteininin neonatal yokluğu laktik asidoz, hipoglisemi, yüksek serum alanin, sitrullin, lizin ve amonyak konsantrasyonuna neden olur. İdrarda 2-oksogluterikasit artmıştır. Lipid birikimi hepatomegali yapar. 3 aylıkken ölüm meydana gelir.

PK eksikliğinin juvenil formunda anormal fonksiyonel karboksilaz proteini, düşük enzimatik aktiviteye neden olur. Laktik asidozda araya giren enfeksiyonlar hızla hipoglisemiye neden olur. Etkilenmiş çocuklar ileri derecede retarde, bir işi yapmada yetersiz, sıklıkla nöbet geçirmekte olup, spastiktirler. Biotin eksikliği veya salıcı enzim eksikliği deride eritamatoz raş, gelişimsel gecikme, nöbet, hipotoni, ataksi ve metabolik asidoza neden olur. İnfantlarda veya erken çocukluk döneminde bu şekilde görülürken atipik biotidiaz eksikliğinde optik atrofi ve progresif paraparazide rapor edilmiştir.

Kesin teşhis lökosit veya fibroblastlarda PK ölçümüyledir. DNA çalışmaları teşhisde ve genetik görüntüleme yardımcı olabilir.

Biotidiaz eksikliği tedavi edilebilir bir hastalıktır. Dirençli nöbetleri olan, ataksili, açıklanamaz ensefalopatili hastalarda akla gelmelidir. Kan örneklerinde direkt enzim

aktivitesinin ölçümü teşhisi kolaylaştırır. Neonatal biotidiaz ölçümü bazı panellerde sunulmuştur. Tavsiye edilen biotin 10-20 mg/gün verilmesidir.⁵

SİTRİK ASİT SIKLUSU ve İLİŞKİLİ DEFEKTLER

PEPA Karboksikinaz mitokondri sitozolünde yer alan önemli bir glukoneogenetik enzimdir. Etkilenmiş çocuklarda sıklıkla hepatomegali, işlevsellikte azalma ile laktik asidoz vardır. Şiddetle etkilenmiş çocuklarda kontrol edilemeyen hipoglisemi, şiddetli karaciğer hastalığı, periferik ödem, açıklanamayan ateş, myopati ve hipotoni bulguları vardır.

2-oksoglutarat dehidrogenazında, PDH gibi üç subuniti vardır (E₁, E₂, E₃). Bu önemli enzim oksoglutaratdan süksinilCoA dönüşümü katalize eder. Beyin anormallikleriyle ilişkili tiamin eksikliği (E₁ için kofaktördür) ile alkolik tiamin eksikliği (Wernicke ensefalopatisi) oksoglutarat dehidrogenaz eksikliği nedenidir. E₃ eksikliği olan infantlarda mikrosefali, optik atrofi, hipotoni, hiperrefleksi, nöbetler, dispnen kaynaklanan erken ani ölüm görülür. İdrarda laktat, piruvat, α ketoglutarat, α hidroksi bütirat, α isovalerat, α ketoisokaproat düzeyi yükselmiştir. E₃ geni 7. kromozonda yer alır. Lipoik asit de tedavide kullanılmaktadır.

Fumaraz, TCA siklusunda fumarattan malat oluşumunu katalize eder. Fumarat eksikliği olan infantlarda gelişim geriliği, hipotoni, hiporefleksi olup serebral, optik atrofi görülür. Sağkalımı yoktur. Geç başlangıçlı formunda koreatetoz, distoni, mental retardasyon sık görülen prezentasyondur. Gen defekti 1. kromozomdadır. Mevcut tedavisi yoktur.

Süksinik dehidrogenaz elektron transport zincirinin kompleks II kısmıdır. Süksinik dehidrogenaz eksikliği lökodistrofili, Leigh hastalığı olan çocuklarda ve respiratuvar zincir defekti olan myopatili ailelerde ve ensefalopatilerde tanımlanmıştır.⁵

YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU HASTALIKLARI

AÇIL KARNİTİN TRANSFERAZ EKSİKLİĞİ

Yağ asitlerinin primer oksidatif metabolizması mitokondriadadır. Hücreye alınımından sonra uzun zincirli yağ asitleri açılCoA'ya spesifik açılCoA sentetaz ile aktive olur. AçılCoA

mitokondria iç membranını kolayca geçemez ve karnitin palmitoil transferaz I ile açıl karnitine transfer olur. Açıl karnitin esteri iç mitokondria membranından karnitin açıl karnitin translokaz enzimi ile geçer ve mitokondria iç membranından karnitin palmitoil transferaz II ile açılCoA'ya döner.

Açıl karnitin transferaz eksikliği farklı şiddette hastalıklara neden olur. Hepatik karnitin palmitil transferaz I eksikliği hipoglisemi ve epizodik ensefalopatiye neden olur. Klinik olarak bu sendromun biyokimyası karnitin eksikliğine benzemektedir. Ketogenezisde hızla bozulma olur. Fakat kan karnitin konsantrasyonu etkilenmez. Semptomlar karnitin tedavisine yanıt vermez. Epizodik ensefalopati ve hipoglisemiye karşı koruyucu tedavide hızlı beslemeden çekinilip, sık sık beslemek yağ asidi metabolizmasını aktive eder. Diyetle orta zincirli trigliseritler verilerek açıl karnitin transferazdan farklı yol kullanılır. Kas karnitin palmitil transferaz I eksikliği ise rabdomyolizis ve aktivite boyunca kas ağrısına neden olur.⁵

AÇIL KOENZİM A DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ

Yağ asitleri mitokondriada çok uzun, orta ve kısa zincirli yağ asitlerine spesifik açılCoA dehidrogenazlarla asetilCoA'ya okside olurlar. Yağ asidi oksidasyonu kalp ve iskelet kasları için majör enerji kaynağıdır. Beta oksidasyonla üretilen keton cisimcikleri ve asetil CoA'dan TCA ile ATP, redükte ETF, NADF üretilir. Majör klinik bulgular karaciğer, kalp, iskelet kası hastalığının tek başına veya kombinasyonları şeklinde görülür. Beta oksidasyon defekti ensik orta zincirli açılCoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD) şeklindedir. Klinik bulgular epizodik koma, hipoketotik hipoglisemi, hiperamonyemi, yağlı karaciğer ile az veya olmayan asidozdur. Hikayede viral hastalık sıklığı ve çocuklarda Reye sendromu ile karıştırılarak yanlış teşhis edilir. MCAD eksikliğinde plazma açıl karnitin profili tanısaldır.⁵

Çok uzun zincirli açılCoA dehidrogenaz eksikliği sıklıkla yenidoğanda hipoketotik hipoglisemik ensefalopatiyle prezente olur. Sonrasında hipertrofik kardiyomyopati, perikardial effüzyon ve ölüm gözlenir. Hastalarda hepatik bozukluk, metabolik asidoz, dikarboksilik asidüri, yüksek plazma kreatinin kinaz düzeyi ve hiperamonyemi saptanabilir.

Uzun zincirli L3hidroksi açılCoA dehidrogenaz membrana ait enzimlerden biridir ve yağ asidi oksidasyonunun parçasıdır. Eksikliğinde klinik olarak ensefalopati, myopati ile epizodik metabolik kriz, hipertrofik veya dilate kardiyomyopati, karaciğer hastalığı, ani ölüm, sensorimotor nöropati ve pigmenter retinopati gözlenir. Etkilenmiş infantların annelerinde gebelik boyunca ciddi komplikasyonlar; yağlı karaciğer veya HELLP sendromu (hipertansiyon, yüksek karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı) ortaya çıkar.

Kısa zincirli açılCoA dehidrogenaz eksikliği de farklı şekilde görülebilir. Bunlarda akut ensefalopati, gelişme geriliği, büyüme hormonu yetmezliği, myopati ve hepatoselüler hastalıklar olabilir. Labaratuvar anormallikleri; asidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi, organik asidüri ve sekonder karnitin eksikliğidir.

Teşhis, karaciğer dokusunun ELİSA testiyle değerlendirilmesi, fibroblast veya monosit kültürü ile desteklenmelidir. Orta ve kısa zincirli açılCoA dehidrogenaz eksikliği için DNA analizi yapılabilmektedir. Nörolojik sonuçlar; yüksek karbohidratlı, düşük yağlı diet, açlıktan sakınma ve karnitin desteğiyle azaltılır. Uzun zincirli açılCoA karnitin eserlerinin kardiyak depolanması aritmilere neden olur. Uzun zincirli L3 hidroksi açılCoA dehidrogenaz ve uzun zincir açılCoA dehidrogenaz eksikliği olan hastaların orta zincirli trigliseritlerle beslenmesi faydalıdır.

MİTOKONDRIAL ENSEFALOMİYOPATİLER ve DİĞER MİTOKONDRIAL SİTOPATİLER

Mitokondrial ensefalopati terimi primer oksidatif mitokondrial metabolizma hastalıkları için kullanılmaktadır. Genellikle multisistem hastalık nedenidir. Mitokondrial DNA'nın mutasyon oranının yüksek olması nedeniyle hastalıkların heterojenitesi ve patofizyolojisi farklıdır. Beyin, böbrek, kalp, karaciğer sık etkilenir. Kas tutulumunda mitokondrial hastalıklarda sıklıkla ancak karakteristik değildir. Kastaki defektif fosforilasyon sonucu Tip Ia ve IIa fiberlerinde mitokondrial proliferasyon olur. Mitokondri keskin, büyük, gruplaşmış şekildedir. Gomori'nin trikrom boyası ile mitokondria proliferasyonu ve kas fiberleri ragged red fiber şeklinde görülür. Nükleer DNA anormalliklerinde kaslarda aşırı mitokondri üretimi nadirdir.

BULGULAR	KSS	MERRF	MELAS
Oftalmopleji	+	-	-
Retinal dejenerasyon	+	-	-
Kalp bloğu	+	-	-
BOS Protein > 100 mg/dl	+	-	-
Myoklonus	-	+	-
Ataksi	+	+	-
Güçsüzlük	+	+	+
Nöbetler	-	+	+
Demans	+	+	+
Epizodik kusma	-	-	+
Kortikal körlük	-	-	+
Hemiparezi, hemianopi	-	-	+
Boy kısalığı	+	+	+
Sensorinöral işitme kaybı	+	+	+
Laktik asidoz	+	+	+
Aile hikayesi	-	+	+
Ragged-red fiber	+	+	+
Beynin süngerisi dejenerasyonu	+	+	+

Tablo 2: Mitokondrial ensefalomyopati sendromlarının klinik ve laboratuvar bulguları

Mitokondrial ensefalopatiler geniş klinik fenotipli sistemik hastalıklardır. Mitokondrial sitopati terimi multisistem tutulum için kullanılmaktadır. Üç tane iyi tanımlanan fenotipi mevcuttur.⁵ (Tablo 2)

KEARNS-SAYRE SENDROMU ve KRONİK PROGRESSİF EKSTERNAL OFTALMOPEJİ (CPEO)

Ptozis, oftalmopleji ve ragged red fiber myopati klinik triadı mtDNA delesyonu için belirleyicidir. Kearns-Sayre sendromu (KSS) infantil, çocukluk veya adölesan yaşta başlayabilir. Multisistem tutulum gösteren bir hastalıktır. Kardiyak anomallikler (kardiyomyopati, iletim bloğu), DM, serebellar ataksi, sağırılık, multifokal nörodejenerasyon gözlenebilir. Bazı hastalar yenidoğan döneminde atipik görünümüleriyle Pearson Sendromu olarak adlandırılır. Anemi, lökopeni, trombositopeni olur ve transfüzyon gerektirir. Bu hastalıkta ekzokrin pankreas

disfonksiyonu önemlidir.⁶ Hastalık nadir görülür, sporadiktir. Sideroblastik anemi, KI yetmezliği, pankreas disfonksiyonu ile yenidoğanda ölümle sonuçlanır. Bazı hastalarda renal hastalıkla karakterize Toni-Debre Fanconi Tubulopatisi gözlenir. mtDNA delesyonu olan diğer vakalarda interstisyel nefrit ortaya çıkar. Southern blotting analiziyle mtDNA kan ve kasta teşhis edilebilir. Kearns-Sayre ve CPEO da en sık neden mtDNA delesyonu ve duplikasyonudur.⁵ Bu hastalarda delesyonlu mtDNA otozomal dominant veya otozomal resesif geçebilir. Klinik bulgular; oftalmopleji, tremor, ataksi ve sensörimotor nöropatidir. Proksimal kas güçsüzlüğü, sensöril işitme kaybı ve anormal vestibüler yanıtlar elde edilir. Kan laktat yükselmesi, ragged-red myopati, OXPHOS defektlerinden kompleks I ve IV'ün etkilendiği tesbit edilmiştir. Kültüre fibroblast, periferik kan hücreleri, kültüre myoblast, myotüb ve invitro innerve kan hücresinden gösterilebilir.

Otozomal dominant formu hastalarda 10q23.3 ve 3p14.1-21.2 kromozomlarında gösterilmiştir.⁶

MİTOKONDRIAL ENSEFALOPATİ ile LAKTİK ASİDOZ ve STROKE BENZERİ EPİZODLAR (MELAS)

En sık gözlenen mitokondrial hastalıktır.⁵ tRNA^{lys}8356 pozisyonunda mutasyon hem MERRF hemde MELAS'la ilişkilidir ⁶ % 10'un altındaki vakada A3271G mutasyonu bildirilmiştir.⁵ % 80 MELAS vakasında tRNA^{leu}3260 geninde (A3243G) A ile G arasında mutasyon bildirilmiştir.⁶ Fenotipik olarak 45 yaşından önce ortaya çıkan stroke ile karakterizedir ve 'genç stroke' olarak bilinir. Hastalarda migren ve/veya nöbetlerle birlikte küçük veya büyük damar hastalığına bağlı stroke gözlenir.⁶ Yine ilk ortaya çıkışı genç erişkinlikteki inmeyle birlikte retinopati, sıklıkla sağırlıkla beraber olan veya olmayan diabet şeklinde gözlenebilir.

A3243G mutasyonu DM hastalarının % 1-2'de mevcuttur.^{6, 8} MELAS'lı çocukların bazılarının erken gelişimleri normal olup boyları kısa olabilir. Bunlarda; epizodik nöbet, bulantı, hemiparazi, hemianopsi ile rekürren inme benzeri epizodlar olur ve sıklıkla çocuklukta başlayan şiddetli migranöz baş ağrısı vardır. İnme tipik olarak nonvaskülerdir. Bilateral oksipital enfarktılar olabilir. Şiddetli nörolojik gerileme sıklıkla demans ve körlükle sonuçlanır. Hastalarda laktik asidoz sıktır. Kas biyopsisinde ragged red fiberler vardır. MELAS sendromunun tedavisinde B kompleks vitaminler, Niasin, Koenzim Q₁₀ genelde kullanılır. Dikloroasetat kullanımı yardımcıdır. Fakat ilaca bağlı periferik nöropati oluşumu kullanımı sınırlamaktadır.^{5, 8}

MYOKLONUS EPİLEPSİ ile RAGGED RED FİBERLER (MERRF)

Çocukluk ve genç erişkinlikte başlar. Klinik bulgular epilepsi (myoklonik epilepsi, jeneralize veya fokal nöbetler) serebellar ataksi ve ragged red fiber myopatidir. Diğer bulgular demans, kortikospinal trakt dejenerasyonu, periferik nöropati, optik atrofi, sağırılık, myopati, proksimal renal tubul disfonksiyonu, kardiyomyopati, laktik asidemi ve hiperalaninemidir. Hareketlerdeki amplitüd ve sıklık artışıyla myoklonik jerkler gözlenir. MERRF'li hastalardaki myoklonus en iyi kortikal refleks myoklonusu olarak kategorize

edilir ve epileptiform değişiklikler EEG'de oksipital bölgede geniş amplitüdü fotik duyarlılığı olan dalgalardır. tRNA^{leu}3260 de(A8344G) mutasyonlar bildirilmiştir.^{5, 6} İki ailede mt8356 mutasyonu ikincil olarak tanımlanmıştır.⁸

NÖROPATİ, ATAKSİ ve RETİNİTİS PİGMENTOSA SENDROMU (NARP)

Kompleks V (ATP sentaz) subunit 6 geni etkilenerek mtDNA 8893 nokta mutasyonu olur. Maternal geçişli ailesel ilk rapor edilen sendromdur. Leigh hastalığı olan vakaların % 10-15'inde gözlenir. Fenotipi değişken olan mtDNA hastalığıdır. Rekürren nöropatili serebral felçli çocuklarda, dikkat eksikliği, hiperaktivite hastalığı, öğrenme güçlüğü olan çocukları bulunan ailelerde identifiye edilmiştir.⁵

MATERNAL GEÇİŞLİ MYOPATİ ve KARDİOMYOPATİ

Maternal geçişli myopati ile kardiyomyopatide klinik bulgular laktik asidoz, ragged red fiberli myopati ve hipertrofik kardiyomyopatidir. Santral sinir sistemi korunmuştur. tRNA^{leu}3260'da mutasyon olur.^{5, 6}

LEBER'İN HEREDİTER OPTİK NÖROPATİSİ (LHON)

mtDNA nokta mutasyonlarından tanımlanan ilk hastalıktır. 12-30 yaş arası genç adultlerde akut veya subakut ağrısız görme kaybıyla ortaya çıkar. Akut LHON'da tipik oftalmoskopik bulgu optik disk etrafındaki sinir liflerinde şişkinlik ve sirkumkapiller telenjiyektatik mikroanjiyopatidir.⁶ Diğer bulgular psikiyatrik hastalıklar, spastisite, periferik nöropati, kardiyak iletim defektleridir. Kompleks I subunit genlerindeki çeşitli mtDNA nokta mutasyonlarıyla kompleks I eksikliği gelişir.⁵ Üç tane mtDNA mutasyonu vakaların % 80-90'ında saptanmış olup klinik prezentasyonları benzerdir.

NÜKLEER mtDNA SİNYAL DEFEKTLERİ

Nükleer genler mitokondrial biogenezis, transkripsiyon, replikasyon, translasyon faktörleri için proteinleri kapsayarak mitokondri fonksiyonlarını etkiler. Birçok mitokondrial hastalığın nedeninin defektif nükleer mitokondrial interaksiyonlar olması mümkündür. Hastalığın dominant ve resesif geçişli olmak üzere iki formu vardır. Birincisinde mitokondrial DNA'nın

multiple delesyonu, diğerindeyse mtDNA'nın kantitatif azlığı söz konusudur.⁵

Dominant geçişli hastalığın orjinal fenotipi; üçüncü dekatta başlayan SSS'nin dejeneratif hastalığıdır. Klinik bulgular laktik asidoz, progresif eksternal oftalmopleji ve kataraktır. Erken çocuklukta başlayan şekilde güçsüzlük ve nöropati, optik atrofi, intermitant koma, ketoasidoz ve ataksi gözlenir.⁵

Resesif geçişli formunda klinik bulgular heterojendir. Konjenital formunda myopati, ragged red fiberler, renal hastalık, hepatomegali, laktik asidoz ve birinci yılda ölüm görülür. Geç infantil formunda mitokondrial myopati temelde gözlenir. İnfantil ve juvenil başlangıçlı hastalarda şiddetli karaciğer hastalığı, ensefalopati ve bazı vakalarda dirençli nöbetler vardır.⁵

MYONÖROGASTROİNTESTİNAL HASTALIK ve ENSEFALOPATİ (MNGIE)

MINGIE, progresif eksternal oftalmopleji, demans ile progresif lökodistrofi, mitokondrial myopati, periferik nöropati ve gastrointestinal sistem tutulumu ile karakterize otozomal resesif geçişli hastalıktır. Gastrointestinal bulgular; diare, malabsorbsiyon, kilo kaybı ile normal pankreatik fonksiyondur. Radyolojik çalışmalarda incebarsakda submukoza ve subserozada fibrozis ve mural kalınlaşma gözlenebilir. Laktat yükselmiş olabilir. Bu hastalık nükleer DNA mutasyonu sonucu meydana gelir. Kromozom 22q 13.32.qter defekti sonucu meydana gelir.⁶

HEREDİTER SPASTİK PARAPLEJİYLE RAGGED RED FİBER MYOPATİ

Otozomal resesif geçişli spastik paraparazide kromozom 16q 24.3'de defekt tespit edilmiştir. Mitokondriada lokalize "paraplegin" adlı gen mutasyonu bu herediter spastik parapleji nedenidir. Bu genle üretilen protein ATP'az subgurubuyla homologdur. Hastaların iskelet kaslarında ragged red fiberler ve sitokrom C oksidaz eksikliği olan fiberler vardır. Paraplegin mitokondrial protein sentezinde önemlidir.⁶

FRIEDREICH ATAKSİSİ

Bu hastalık mitokondrial hastalık olarak son zamanlarda keşfedilmiştir. Klinik bulgular sistemik, hipoaktif veya abolik DTR'ler, ataksi, kortikospinal trakt disfonksiyonu, vibrasyon ve

proprioseptif duyuda bozulma, hipertrofik kardiyomyopati ve DM'dir. Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta defekt kromozom 9q13'de saptanmıştır. Frataksin geninin birinci intronunun GAA trinükleotidin tekrarıyla meydana gelir. Frataksin mitokondrial protein olup demir homeostazisini sağlar.⁶ Frataksin gen mutasyonu sonucu mitokondriada demir sülfür içeren enzimlerin aktivitesi bozulur. Bu enzimler; kompleks I, II, III ve akotinaz'dır.⁶

WILSON HASTALIĞI

Wilson hastalığında bazal ganglia dejenerasyonu ve siroz (hepatolentiküler dejenerasyon), anormal bakır depolanması sonucu ortaya çıkar. Bu hastalık otozomal resesif geçişlidir. Defekt kromozom 13q14.q21'dedir. ATP 7B gen mutasyonu hücreden bakır atılımı olur. Bu genin kodladığı bir protein mitokondriada lokalizedir. Bakır bağımlı ATPaz için önemli rolü vardır. OXPHOS enzimlerinden sitokrom C oksidaz (kompleks IV) bakır içerir.⁶

ELEKTRON TRANSPORT DEFEKTLERİ

mtDNA defekti olan hastalarda elektron transportundaki komplekslerin aktivitesinde düşüklük vardır. Bunlar diğer mtDNA defekli hastalardan ayrılamaz. Kompleks I eksikliği sıklıkla saptanan defektir. COX eksikliği siktir ve nükleer defekt sonucu resesif geçişlidir. Alper's sendromunda progresif gri cevher dejenerasyonu, yenidoğanda nöbetler (sıklıkla epilepsia parsiyalis continua), gelişimsel gerilik ve progresif motor anormalliklerle karakterizedir. Nadiren vakalarda hepatik siroz olur. Menkes sendromu bakır depleksiyonuna bağlı kompleks IV aktivitesinde sekonder bozuklukla ortaya çıkar.

YAŞLILIK VE GEÇ BAŞLANGIÇLI DEJENERATİF HASTALIKLAR

Mitokondriada elektron transport zincirinde serbest radikaller üretilir. Mitokondrianın kullandığı oksijenin % 2-4'ü serbest radikaller için kullanılır. mtDNA'da progresif hasar yaşla ortaya çıkar. Oluşan oksidatif hasarla biriken serbest radikaller mtDNA onarımını bozarlar. Düşük elektron transport aktivitesi ve geniş mitokondrial delesyonla dokulardaki yaşlanma artar. İmetil 4-fenil1,2,3,6 tetrahidropiridin bağımlı parkinsonizm mekanizmasında kompleks I

inhibisyonun olduğunun keşfinden sonra idiopatik parkinson hastalarının platelet, kan ve beyinlerinde kompleks I aktivitesinde düşüklük saptandı. Düşük kompleks IV aktivitesi ise Alzheimer hastalarında rapor edildi. Parkinson ve Alzheimer'lı dokularda çeşitli mtDNA delesyonları ve nokta mutasyonları bulundu. mtDNA değişiklikleri ile ilişkili oksidatif fosforilasyon yetmezliklerinin bu ve diğer yaşa bağımlı nörodejeneratif hastalıklarda önemli etyolojik faktör olduğu düşünüldü.⁵ Mitokondrial ensefalopati ve sitopatilerdeki klinik bulguların değişkenliği yeni değerlendirmelere ihtiyaç göstermektedir. Kan laktat düzeyi, açlıkta ve glukoz yüklenmesi sonrasında ölçülmelidir.

Klinik değerlendirmelerde EKG, EMG, EKO, kranial MR, EEG yapılmalıdır.¹⁰ MELAS, MERRF, KSS'de mtDNA analiziyle spesifik nokta mutasyonlar ve delesyonlar gösterilip teşhis edilebilir. Kas biopsisiyle histolojik, elektron

mikroskopik, biokimyasal ve DNA çalışmaları yapılarak mitokondrial hastalıklar teşhis edilebilir.

Bu hastalıkların potansiyel tedavi stratejisinde mtDNA'nın serbest radikal hasarına karşı korunması amacıyla antioksidanlar, protein, L-karnitin, elektron transport zincir kofaktör ve substratlarının kullanılması yer almaktadır. Sodyum süksinat, lipoik asit, askorbik asit, niasin, riboflavin ve koenzim Q₁₀ denenmiştir. Koenzim Q₁₀'un (ubiquinone) 4 mg/kg/gün kullanılmasının mitokondrial hastalıklardaki etkisi geniş literatür serilerinde bildirilmiştir. Laktik asidoz durumunda deneysel ajan dikloroasetik asit yardımcı olabilir.^{4, 5} Tedaviye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Kullanılabilecek ilaçlar tablo 3'de özetlenmiştir.⁷

EKSİK ENZİM	İLAÇ	DOZAJ
Piruvat dehidrogenaz kompleks	Dikloroasetat	30-100 mg/kg/gün
	Lipoik asit	5-50 mg/kg/gün
	Tiamin	400-800 mg/gün
Solunum zinciri kompleks I	Karnitin	50-200 mg/kg/gün
	Menadion	40-500 mg/gün
	Riboflavin	30-400 mg/gün
	Süksinat	150 mg/kg/gün
kompleks III	Karnitin	50-200 mg/kg/gün
	Menadion	40-500 mg/gün
kompleks IV	Karnitin	50-200 mg/kg/gün
	Riboflavin	30-400 mg/gün
Elektron transfer flavoprotein III eksikliği multiple defektler	Karnitin	50-200 mg/kg/gün
	Riboflavin	30-400 mg/gün
	Askorbik asit	4000 mg/gün
	Karnitin	50-200 mg/kg/gün
	Koenzim Q ₁₀	60-200 mg/gün
	Dikloroasetat	30-100 mg/kg/gün
	Idebenon	90-180 mg/gün
	Menadion	40-500 mg/gün
	Riboflavin	30-400 mg/gün
	Alfa tokoferol	100-300 mg/gün

Tablo 3: Kullanılan ilaçlar ve destek tedaviler

KAYNAKLAR

1. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlıoğlu M, Başpınar N, Tiftik AM. Biokimya 2000;419-33
2. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 1990;150-9
3. Bařaran N. Tıbbi Genetik. 1999;188-90
4. Hammans SR, Harding AE. Genetics of mithochondrial myopathies, Hand Book of Muscle Disease (Lane RJM,editor). 1996;505-18
5. Bradley WG. Neurology in clinical practice, third edition, vol II. 2000;1624-37
6. Shoffner JM. Mitochondrial Disorders," American Academy of Neurology " 52. Kongre Bildiri Notları 2000, Sandiago, California
7. Sengers R.C.A, Trijbels J.M.F, Ruitenbeek W. Treatment of mithochondrial myopathies, Hand Book of Muscle Disease (Lane RJM,editor).1996;533-538
8. DiMauro S, Moraes C. Mitochondrial Encephalomyopathies. Arch of Neurology, 1993;50:1197-1208
9. Hirano M, DiMauro S. Clinical Features of Mitochondrial Myopathies and Encephalomyopathies, Hand Book of Muscle Disease (Lane RJM,editor). 1996;480-504
10. Editorial. Clinical features, investigation and management of patients with defects of mithochondrial DNA. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997;63:559-63
11. GuazdjakovaA,Simko F,Biofactors 1999;10 (1).61-5
12. S.J. Oh,T.D. Thomas, and H. R.Kuruoğlu. Ragged Red Fibers and Aging. Annals of Neurology.-1992;32:253

