

Mitokondrial Hastalıklar

MITOCHONDRIAL DISEASES

E. Çağlar ÇITAK*

*Araş.Gör.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Mitokondrial genetik defektler ilk kez 1988 yılında tanımlandıktan sonra mitokondrial hastalıklarda artan oranlarda mitokondrial DNA anormallikleri; birçoğu prematür ölümle veya sakatlıkla sonuçlanan 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Patojenik mitokondrial DNA defektleri aslında önceden tahmin edilenin çok daha üstündedir. Bu yazıda mitokondrial hastalıkların klinik bulguları, tanıya yardımcı olan araştırma yöntemleri, mitokondrial hastalıkların güncel ve gelecekteki tedavi yöntemleri litera-türün ışığı altında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mitokondria, Hastalık, Genetik

T Klin Pediatri 2000, 9:32-42

Summary

Mitochondrial genetic defects were first defined in 1988. Since then, an exponential increase in the number of mitochondrial DNA abnormalities linked to a wide variety of human disorders have been seen. At the last count, over 100 different mutations have been associated with disease, many of them cause profound disability and premature death. Pathogenic mitochondrial DNA defects are far more common than was previously anticipated. In this article the features of mitochondrial diseases and the most helpful investigations before discussing the management of individual patients are discussed and some of the more recent advances the treatment of mitochondrial DNA disease are mentioned, providing some hope for the future.

Key Words: Mitochondria, Disease, Genetics

T Klin J Pediatr 2000, 9:32-42

Mitokondrial hastalıklar; enerji aktarımından sorumlu mitokondrial enzim eksiklikleri ile giden, özellikle enerji gereksiniminin arttığı durumlarda aerobik metabolizmanın yetersizliği ile karakterize multisistemik hastalıklar grubudur (1,2). İlk kez 1988 yılında bu hastalık grubuna eşlik eden mitokondrial defektin tanımlanmasından sonra, birçok hastalıkta giderek artan oranlarda mitokondrial DNA (mtDNA) defektleri tanımlanmıştır (3,4). Bugün için bilinen 100'den fazla genetik defekt vardır. Bunların bir kısmı yaşamla bağdaşmayan ve erken neonatal ölümlere neden olan defektlerdir (5). Patojenik mtDNA defektleri aslında beklenenden

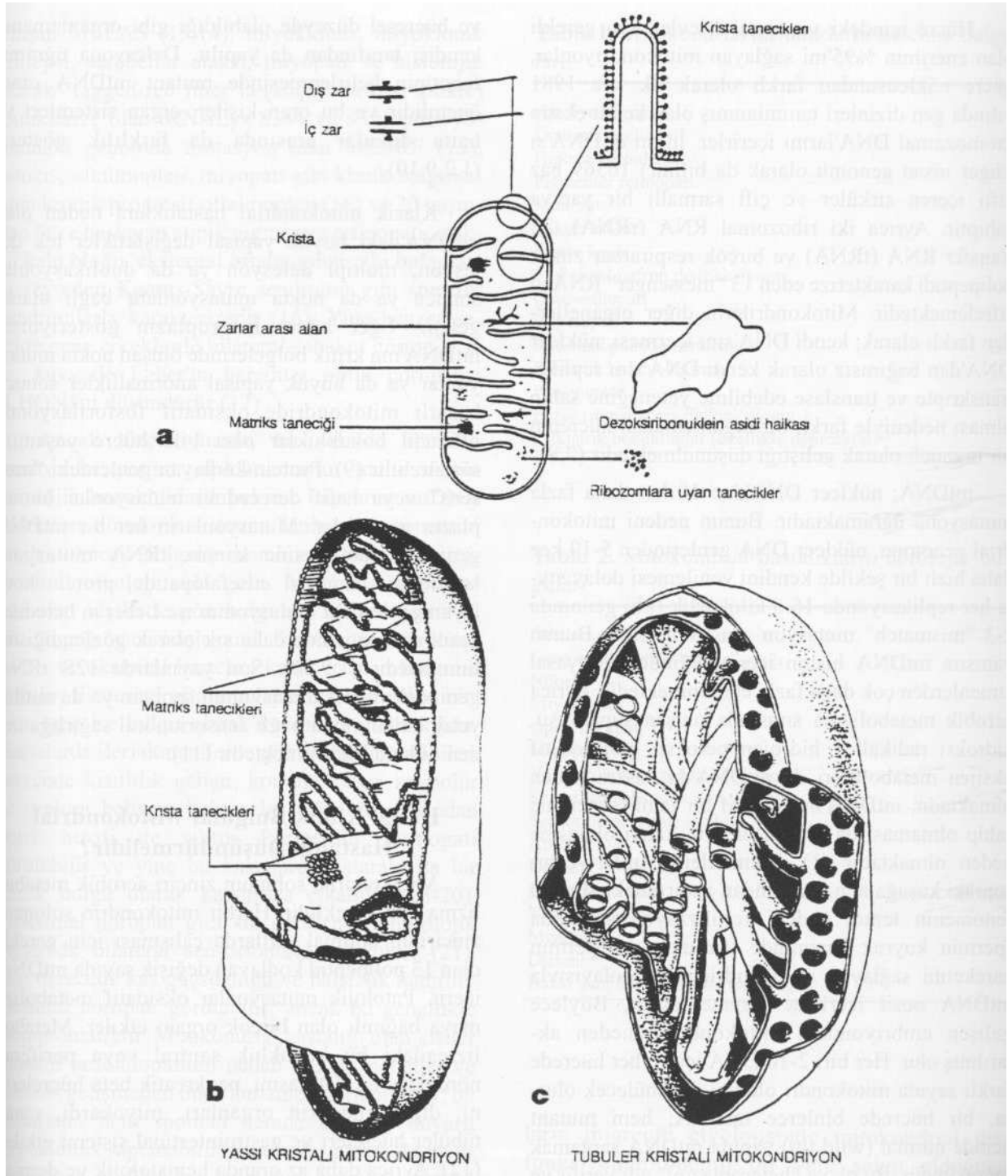
çok daha fazladır ve hastayı hekime çok farklı semptomlarla getirmektedir. İlk bulguları genellikle tek bir organda sınırlı iken, zamanla diğer sistemleri ilgilendiren bulguların ortaya çıkması ile multidisipliner bir yaklaşıma gereksinim gösterir (1,2).

Mitokondri ve Mitokondrial DNA'nın Yapısı ve Fonksiyonu

Hücre içinde en erken tanımlanan organeller arasında yer alan mitokondriler 19. yüzyılın ilk yarısından bu yana bilinen organellerdir. Mitokondrilerin iç yapı ayrıntıları elektron mikroskobu gözlemleriyle aydınlatılmıştır; aralarında 80 Angstrom (Å) kadar aralık bulunan çift trilaminar ünit zarla çevrelenmiş oluşumlardır. İç yandaki ünit zar krista adı verilen çıkıntıları yapar. Kristalar birbirlerine paralel düzende mitokondrion iç boşluğuna doğru uzanarak karşılıklı birbirlerinin aralarına girerler. Kristaların aralarını

Geliş Tarihi: 24.08.1998

Yazışma Adresi: Dr.E.Çağlar ÇITAK
Özveren Sokak No: 22/6
Maltepe, ANKARA



Şekil 1. Mitokondri şekli.

biçimli elemanlardan yoksun matriks olarak adlandırılan sıvı doldurur. Üst elektron mikroskobu büyütmelerinde matrikste 300-500 Å kadar büyüklükte tanecekler seçilmiştir; iç zar ve kristalleri üzerinde 80-100 Å kadar çapta çok küçük taneceklerin, 30-40 Angstrom kalınlıkta saplarla tutunmuş

oldukları ortaya çıkmıştır. İç zar tanecekleri adı verilen bu oluşumlar solunum ve fosforilasyon yapan enzimlerden oluşurlar ve belirli bir diziliş düzeni göstererek enzimlerle ilgili biyokimyasal olayların bir sıra halinde gerçekleşmesini sağlarlar (Şekil 1) (6).

Hücre içindeki yaşamsal işlevler için gerekli olan enerjinin %95'ini sağlayan mitokondriyonlar, hücre nükleusundan farklı olarak ilk kez 1981 yılında gen dizinleri tanımlanmış olan kendi ekstra kromozomal DNA'larını içerirler. İnsan mtDNA'sı (diğer insan genomu olarak da bilinir) 16569 baz çifti içeren sirküler ve çift sarmallı bir yapıya sahiptir. Ayrıca iki ribozomal RNA (rRNA), 22 transfer RNA (tRNA) ve birçok respiratuar zincir polipeptidi karakterize eden 13 "messenger" RNA'yı şifrelemektedir. Mitokondriyonların diğer organellerden farklı olarak; kendi DNA'sını içermesi, nükleer DNA'dan bağımsız olarak kendi DNA'sını replike, transkripte ve translase edebilme yeteneğine sahip olması nedeniyle farklı bir organizmadan hücrenin bir organeli olarak geliştiği düşünülmektedir (7,8).

mtDNA; nükleer DNA'dan 10 kat daha fazla mutasyona uğramaktadır. Bunun nedeni mitokondrial genomun, nükleer DNA genlerinden 5-10 kez daha hızlı bir şekilde kendini yenilemesi dolayısıyla her replikasyonda 16.6 kilobazlık (kb) genomda 2-3 "mismatch" mutasyon şansı olmasıdır. Bunun yanı sıra mtDNA histon içermediğinden kimyasal etmenlerden çok daha fazla etkilenmektedir. Ayrıca aerobik metabolizma sırasında oluşan süperoksit, hidroksi radikaller, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen metabolitleri de mtDNA'da hasara neden olmaktadır. mtDNA'nın efektif bir tamir sistemine sahip olmaması da oluşan hasarın kalıcı olmasına neden olmaktadır (1). Memelilerde mtDNA bir sonraki kuşağa anne tarafından aktarılmaktadır. Bu fenomenin temel nedeni fertilizasyon sırasında spermin kuyruk kesiminde yer alan ve spermin hareketini sağlayan mitokondrinin ve dolayısıyla mtDNA oosit içerisine girememesidir. Böylece gelişen embriyodaki mitokondri anneden aktarılmış olur. Her biri 2-10 DNA içerir, her hücrede farklı sayıda mitokondri olduğu düşünülecek olursa, bir hücrede binlerce mtDNA; hem mutant hemde normal (wild tip) yapıda mtDNA saptamak mümkündür. Bu olaya "heteroplazmi" adı verilir ve letal mutasyonların görülmesini önleyen önemli bir mekanizmadır. "Homoplazmi" ise hücrenin ya tamamen normal ya da tamamen mutant mtDNA içermesidir. Replikatif ayırım sırasında mutant ve normal moleküllerin taşınma oranı kardeş hücreye geçen mtDNA'nın yapısını belirler. Böylece popülasyon genetiğinin temeli olan Mendeliyan kalıtım ile mtDNA yönetilir. Seleksiyon, moleküler

ve hücresel düzeyde olabildiği gibi organizmanın kendisi tarafından da yapılır. Delesyona uğramış fenotipin belirlenmesinde mutant mtDNA oranı önemlidir ve bu oran kişiler, organ sistemleri ve hatta dokular arasında da farklılık gösterir (1,2,9,10).

Klasik mitokondrial hastalıklara neden olan mtDNA'daki büyük yapısal değişiklikler tek delesyon, multipl delesyon ya da dublikasyonlar sonucu ya da nokta mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Eğer hücre heteroplazm gösteriyorsa, mtDNA'nın kritik bölgelerinde oluşan nokta mutasyonlar ya da büyük yapısal anormallikler sonucu hasarlı mitokondride oksidatif fosforilasyonda ölümcül bozukluklar olsa bile hücre yaşamını sürdürebilir (9). Protein kodlayan genlerdeki "missense" veya hafif derecedeki mutasyonlar homoplazm gösterirler. Mutasyonların her bir mtDNA geninde olabilmesine karşın, tRNA mutasyonlarının mitokondrial ensefalopatide, protein kodlayan genlerdeki mutasyonun ise Leber'in herediter optik nöropatisinde daha sık olarak gözlemlendiği bilinmektedir (1,9,10). Son yayınlarda 12S rRNA genindeki nokta mutasyonun spontan ya da antibiyotik kullanımına bağlı sensorionöral sağırlığa neden olduğu bildirilmektedir (11).

Hangi Klinik Bulgular Mitokondrial Hastalığı Düşündürmelidir?

Mitokondrial solunum zinciri aerobik metabolizma için gereklidir. Herbir mitokondrin solunum zincirinin optimal şartlarda çalışması için gerekli olan 13 polipeptid kodlayan değişik sayıda mtDNA içerir. Patolojik mutasyonlar oksidatif metabolizmaya bağımlı olan birçok organı etkiler. Metabolizmadaki bu bozukluk santral veya periferik nöronları, iskelet kasını, pankreatik beta hücrelerini, diğer endokrin organları, miyokardı, renal tübül hücreleri ve gastrointestinal sistemi etkiler (12). Ayrıca daha az oranda hematolojik ve dermatolojik bulgular görülür (2) (Tablo 1).

Nörolojik Bulgular

Mitokondrial hastalığı olan kişilerde sıklıkla nörolojik bulgular görülür. Bu hastaların çok az bir kısmı epileptik nöbet, "stroke" benzeri atak ve subakut serebral disfonksiyonla giden tRNA^{Leu(UUR)}'nın 3243 pozisyonundaki nükleotidde defekt sonucu

oluşan MELAS (13,14); miyoklonus, miyoklonik epilepsi, serebellar ataksi, miyopati ve histolojik olarak "ragged-red fiber"la (küçük kırmızı iplikle) karakterize olan tRNALys 8344 ve 8356 pozisyonundaki genomda mutasyon olan MERRF (15); pitozis, oftalmopleji, miyopati gibi klinik bulguları olan kronik progresif oftalmopleji (16) ve 20 yaşından önce başlayan atipik pigmenter retinopati, ataksi, kalp bloğu, eksternal oftalmopleji gibi bulgularla seyreden Kearns-Sayre sendromu gibi spesifik sendromlarla karakterizedir (16). Yine benzer şekilde genç erkeklerde bilateral subakut görme kaybı, kuvvetle Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON)'ni düşündürür (17).

Ancak birçok hasta, bu şekilde spesifik sendromlar yerine, açıklanamayan multi sistem nörolojik bozukluklarla hekime başvurur. mtDNA defektleri nörolojik sistemin herbir komponentini etkiler. Ancak bulgular kombine halde ise mitokondrial etyoloji akla gelir. Mitokondrial hastalığı olan kişilerde göz bulguları sıklıkla görülür; göz kapağından başlayarak kornea, ekstraoküler kaslar ve oksipital kortekse kadar uzanan bulgular olabilir. Eksternal oftalmopleji sık görülmekle birlikte, geç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalarda ileri dönemlerde göz hareketlerinde ileri derecede kısıtlılık gelişir, konjuge bakış kaybolur ve diplopi belirgin hale gelir. Göz bulgularından optik atrofi de siktir. Pigmenter retinopati görülebilir ve yine bu hastalarda katarakt da bir klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir (18-20). Proksimal nöropati gibi sık görülen bir nörolojik bulgu da bilateral sensorionöral sağırlıktır (21). İleri derecede kas güçsüzlüğü ve halsizlik nadirdir. Periferik nöropati görülebilir; ancak bu genellikle asemptomatiktir. Mitokondrial hastalığı olan kişiler subakut ansefalopatinin neden olduğu nöbetler ve demans gelişmeden önce tamamen normaldirler; bu hastalarda hem spontan hemde uyarana duyarlı miyoklonus saptanabilir. Serebellar ataksi de nadir olmayarak görülen bir bulgudur. Ayrıca piramidal ve ekstrapiramidal bulgularda bu hastalarda görülebilir (1,2).

Bir başka semptom grubu da migren ve "stroke" ataklarıdır. Olguların %50'sinden fazlasında migrene benzer baş ağrısı saptamak mümkündür ve bu olguların çok az bir kısmında şiddetli migrene bağlı "stroke" benzeri ataklar görülebilir. Bu bulgu-

Tablo 1. Mitokondrial hastalıkların sistemik bulguları

Kardiyomiyopati
Diabetes Mellitus
Hipoparatiroidizm
Pigmenter retinopati
Katarakt
Laktik asidoz
İşitme kaybı
Proksimal nefron disfonksiyonu
Glomerülopati
Hepatopati
İntestinal psödoobstrüksiyon
Epizodik bulantı-kusma
Pansitopeni
Ekzokrin pankreas disfonksiyonu
Psikiyatrik bozukluklar (özellikle depresyon)

Tablo 2. Mitokondrial hastalıkların nörolojik bulguları

Oftalmopleji
Genç erişkinlerde "stroke" atağı
Nöbet
Miyoklonus
Optik nöropati
Miyopati
Yorgunluk ve egzersiz intoleransı
Serebrospinal sıvıda protein artışı
Sensorinöral işitme kaybı
Ataksi
Demans
Periferik nöropati
Vasküler baş ağrısı
Miyelopati
Distoni
Bazal ganglionlarda kalsifikasyon

ların migrenin etyolojisinde mitokondrial disfonksiyonun önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmesine karşın bu konuda tam bir bağlantı gösterilmemiştir. Değişik çalışmalarda gençlerde görülen "stroke ataklarda" %0.5-8 oranında mtDNA anormallikleri saptanmıştır. Bu nedenle 50 yaş altında kardiyovasküler hastalığı, tromboz ya da vaskülit olmayan hastalardaki "stroke" ataklarında mitokondrial hastalıklar araştırılmalıdır (22) (Tablo 2).

Diabetes Mellitus

Diabet sık görülen bir mtDNA hastalığıdır. Genel kanı mtDNA defektlerinin %1.5 oranında diabete yol açtığı ve Avrupadaki prevalansının 1/200000 olduğudur (23). Mitokondrial diabet tipik olarak genç-orta yaşta karşımıza çıkar; ortalama başlangıç yaşı 22-35'dir. Hastalardaki temel defekt insülin salınımındadır. Bu olgularda ketoasidoz nadiren görülür. Kardiyak ve renal komplikasyonlar görülmekle birlikte bunlar diabetin komplikasyonu olmaktan çok mtDNA defektine bağlı olarak ortaya çıkmaktadırlar (12). Pankreatik β hücreleri oksidatif fosforilasyona son derece bağımlıdır ve özellikle glukozu bağımlı insülin sekresyonu intraselüler ATP/ADP oranına bağımlılık gösterir. Histopatolojik olarak mitokondrial diabeti olanlarda adacık hücre atrofisi görülmekte ve ilginç olarak bu olgularda dolaşımda anti-adacık hücre antikorları saptanmaktadır. mtDNA defektine bağlı β hücre harabiyeti ya antikor oluşumuna neden olmakta, ya da pankreatik otoimmünite ve mitokondrial defekt kombine olarak diabet gelişimine neden olmaktadır. Bu nokta tam olarak aydınlatılmamıştır. Kalıtsal mtDNA mutasyonu olmayanlarda genellikle diabet orta yaşlarda ortaya çıkmakta; bu da postmitotik β hücrelerinde yaşa bağımlı olarak mutant DNA birikimine yol açmaktadır. Bu durumda akla başka bir soru gelmektedir. "Hangi diabet hastaları mitokondrial defekt taşımaktadır?". Zorunlu olmamakla birlikte mitokondrial hastalığı olan bireylerde sensorionöral sağırılık görülmektedir. Diğer nörolojik bulguların varlığı ve diğer organ tutulumları mitokondrial hastalığı akla getirir. Ailede anne tarafında diabet ve sağırılık öyküsünün olması mtDNA defektini düşündüren bulgulardır (12,23,24).

Diğer Endokrin Bozukluklar

Hipoparatiroidizm bir başka bulgudur ve bu hastalarda mtDNA'nın farklı bir şekilde düzenlendiği dikkati çeker. Hipotiroidizm de nadir değildir ve mitokondrial diabetteki gibi genellikle organ spesifik otoantikorların yüksek titreleri ile birlikte görülür. İzole olgularda büyüme hormonu yetersizliği ve ön hipofiz yetmezlikleri bildirilmiştir (2).

Kardiyovasküler Sistem

mtDNA defektlerinde izole olarak kardiyak

defektler görülmekte ya da Kearns-Sayre sendromu gibi diğer sendromların bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Bu olgularda dilate ve hipertrofik kardiyomyopati tanımlanmıştır. Ayrıca ciddi progresif kalp blokları görülmüştür. Aberan atrio-ventriküler yollar, Leber'in herediter optik nöropatisi olan hastalarda ve MELAS olan bir hastada tanımlanmıştır. İskemik kalp hastalıklarında da mtDNA mutasyonları saptanır; fakat bu anormallikler olasılıkla serbest radikallere bağlı oksidatif hasar sonucu ortaya çıkmaktadır (25).

Solunum Sistemi

Mitokondrial disfonksiyon çok çeşitli bulgularla hastayı göğüs hastalıkları uzmanına götürür. Laktik asidoz hiperventilasyona neden olabilir. Kronik laktik asidemisi olan hastalarda sistemik asidoz çok belirgin olmayabilir ve bu hastalarda serum bikarbonat düzeyide düşük olduğundan histerek hiperventilasyon sendromu olarak değerlendirilebilir. Buna karşın ciddi ensefalopatisi olan hastalarda santral hipoventilasyona bağlı, özellikle çocuklardaki Leigh sendromunun akut ataklarında respiratuvar ve metabolik asidoz (mikst tip asidoz) saptanabilir. Mitokondrial disfonksiyona bağlı olarak hem santral hemde periferik komponenti olan uyku apneleri özellikle ileri yaşlardaki hastalarda tanımlanmıştır. Solunum yetmezliği; Leigh sendromu, MELAS, MERRF ve Kearns-Sayre sendromlarında tanımlanmıştır. Özellikle otonomik solunum kontrolünün kaybı ile santral uyku apnesi, noktürnal hipoventilasyon solunum ritminde bozulma infantil ve adult Leigh sendromunun karakteristik bulgularıdır. Barohn, mitokondrial sitopatiye sekonder gelişen solunum yetmezliklerinde hipoksi ve hiperkapniye solunum yanıtının azaldığını göstermiştir (26). Ayrıca solunum kaslarındaki ve diyafragmadaki güçsüzlük de solunum yetmezliğine katkıda bulunurlar. Aspirasyon, bronkopnömoni, anestezi ve cerrahi girişimler, sedasyon ve sistemik enfeksiyonlar da solunum yetmezliğini ortaya çıkaran faktörler arasındadır. Bu olgularda solunum yetmezliğine ait diğer bir bulgu da kas disfonksiyonuna bağlı aspirasyon ve buna sekonder gelişen pnömonilerdir. Sonuçta kas iskelet sistemine ait kronik bozukluklarda çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkan hipoventilasyon sonucu pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği de bu olgularda gelişmektedir (27).

Üriner Sistem

Mitokondrial hastalıklarda aminoasidüri (özellikle laktat, pürivat ve alanin) sık görülen bir bulgudur ve renal disfonksiyon yerine sistemik metabolik bir bozukluğu yansıtır. Glomerüler disfonksiyon bildirilmesine karşın oldukça nadir görülürken, tübüler disfonksiyon ve bazı tübülo-interstisyel hastalıklar sık olarak karşımıza çıkar (28). Renal oksijen gereksiniminin %90'ı proksimal tübül ve Henle kulbunun çıkan kolunda Na⁺/ K⁺ ATPaz sistemi için ATP üretmekte kullanılır. Dolayısıyla mtDNA defekti olduğunda renal tübüler hastalık gelişmesi hiç de şaşırtıcı değildir. Mitokondrial hastalığı olan çocuklarda nonselektif aminoasit, glukoz, fosfat ve bikarbonat kaybı ile giden ve Toni-Fanconi-Debre sendromu olarak adlandırılan ciddi renal disfonksiyon görülebilir (29). Erişkinlerde ise bu defekt genellikle çok ciddi değildir ve nadiren klinik öneme taşır. Jeneralize aminoasidüri ise erişkinlerde çok yaygın olarak görülen bir bozukluktur. Bunun yanı sıra Kearns-Sayre ve MELAS sendromlarında renal tübüler asidoz ve ayrıca bazı olgularda Bartter sendromu tanımlanmıştır (2,30).

Gastrointestinal Sistem

Mitokondrial hastalığı olan kişiler epizodik bulantı ve kusma yakınması ile gastroenteroloğa başvurabilirler. Bu durum sistemik laktik asidoza bağlı olabilir; ancak bunu söyleyebilmek için diğer nedenleri ekarte etmek gerekir. Mitokondrial nörogastrointestinal ensefalopati (MNGIE) ve polinöropati, oftalmopleji, lökoensefalopati ve intestinal psödoobstrüksiyon (POLIP) gibi gastrointestinal bulguların ön planda olduğu hastalarda barsak dismotilitesi dikkat çeker. Bu hastalıklar, mtDNA defekti olmasına karşın otozomal dominant kalıtım gösterirler. Bugün için hem barsak miyopatisi, hemde myenterik pleksus nöropatisinin MNGIE'nin bir alt grubu olduğu söylenmekte ise de nasıl oluştuklarını tam olarak bilememekteyiz. Barsak dismotilitesi diğer mtDNA mutasyonları ile de tanımlanmıştır ve bu hastalarda aşırı bakteriyel proliferasyona bağlı malabsorbsiyon görülebilmektedir. Ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı olarak da malabsorbsiyonlar bildirilmiş, kronik diare ve villus atrofileri de tanımlanmıştır. MNGIE ve pankreas ekzokrin yetmezlikleri nadir görülen du-

rumlar olmakla birlikte; %15 olguda disfaji, kronik konstipasyon, ya da ikisi birden tanımlanmıştır. Disfaji ilerleyicidir ve gastrotomi bile gerektirebilir (31).

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde mitokondrial hastalığa bağlı hepatik yetmezlik sık olarak görülür ve metabolik asidozun artmasına katkıda bulunur (2).

Hematopöietik Sistem

Sideroblastik anemi erişkinlerde mitokondrial sitopatiye bağlı olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda ise pansitopeni ve ekzokrin pankreas yetmezliğinin bir arada olduğu Pearson sendromuna neden olur (Pediatrik hastalıklar bölümünde tartışılacaktır). Diğer sideroblastik ya da aplastik anemi formlarında akkiz ya da konjenital mtDNA mutasyonlarına bağlı olarak oluşabilmektedir (2).

Dermatoloji

Servikal lipomatozis; miyoklonik epilepsi ve miyopati komponentlerinden oluşan Ekbom sendromunun bir parçası olarak görülür. Yine toraksta at boynu şeklinde görünümüne neden olan multipl simetrik lipomalar mtDNA mutasyonları sonucu görülebilirler (2).

İlaç Yan Etkisi

Azidotimidin (AZT), mtDNA'da azalmayla karakterize reversibl miyopatiye neden olmaktadır. Ayrıca yeni bir antiviral ilaç olan fialuridin mtDNA anormalliklerinin eşlik ettiği hepato-ensefalopati ve miyopatiye neden olmaktadır. Nükleotid analogları olan bu ilaçlar 6 haftanın üzerinde kullanıldıklarında mtDNA replikasyonunu etkilemekte ve mitokondriler için toksik etki yapmaktadır (32,33).

Psikiatri

Mitokondrial hastalığı olan kişilerde psikiyatrik komplikasyonlar sık olarak gözlenmektedir. Özellikle tedavisi olmayan nörolojik hastalıklara bağlı reaktif depresyonlar görülmektedir. Metabolik asidoza bağlı nefes darlığı, kas güçsüzlüğü ve mitokondrial solunum zincir defektine bağlı kronik yorgunluk, yıllardır fonksiyonel rahatsızlıklar olarak tanımlanmışlardır. Bu nedenle bu tür yakınmaları olan hastaların mitokondrial hastalıklar yönünden de araştırılmaları gerekmektedir.

mtDNA defekti olan bazı hastaların aile ağaçları incelendiğinde eksternal oftalmopleji ve depresyonun birliktelikleri saptanmıştır (2).

Pediyatrik Hastalıklar

Patojenik mtDNA mutasyonu olan çocuklar genellikle 4 farklı şekilde karşımıza çıkmaktadırlar. İlk olarak; mitokondrial hastalık, metabolik ensefalopati, sistemik asidoz ve genellikle buna eşlik eden hepatik ve kardiyak yetmezlikle birlikte neonatal dönemde karşımıza çıkar (34,35). Bütün çabalara karşın bu bebekler kaybedilirler. Ayrıca yenidoğan döneminde büyümenin hızlı olması nedeniyle mitokondrial bozukluklar erken dönemde bulgu verebilirler. Bu bulgular arasında; hipotoni, letarji, beslenme ve solunum güçlüğü, nöbetler, kusma, gelişme geriliği ve psikomotor gerilik sayılabilir. Burada önemli olan en kısa sürede tanı koyabilmektir. Ayrıca bu form, biotinidaz eksikliği gibi tedavi edilebilir hastalıkları taklit edebilir ve bu hastalıklara tanı konulamaz ise yeniden sağlıklı bir çocuk sahibi olmak isteyen aileye de gerekli doğru bilginin verilmesi olanaksız olur (34,36). Yenidoğan döneminde nadir görülen diğer bir mitokondrial hastalık Pearson sendromudur (37). Bundan başka; vertebral, anal, kardiyovasküler, trakeo-özofajial, renal ve ekstremitelerde deformiteleri ile karakterize olan VACTERL sendromunda da mitokondrial genomda np3243 nokta mutasyonu tanımlanmıştır (38).

İkinci olarak; mtDNA mutasyonu süt çocuğu ve oyun çocuğu dönemlerinde en sık Leigh sendromuna neden olabilir (34,39). Leigh sendromu, serebral ve serebellar bozuklukların bir arada olduğu yineleyen ansefalopati atakları ile birlikte dir. Bu hastaların kranial manyetik rezonans görüntülemelerinde bilateral bazal ganglionlarda hipodens alanlar görülür ve subakut ataklar sırasında kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) laktat düzeylerinde artış saptanır. Leigh sendromunda respiratuar zincir kompleks eksikliklerini saptamak mümkündür. Kompleks IV (sitokrom c oksidaz) eksikliği en sık görülen nedendir; bunu kompleks I (NADH dehidrogenaz) eksikliği izler. Hastaların çoğunda nükleer DNA'da defekt vardır, ancak önemli bir oranda da mtDNA mutasyonu (genellikle 89q3 pozisyonundaki ATPaz geninde nokta mutasyon) saptamak mümkündür. Pürivat dehidroge-

naz eksikliği de Leigh sendromuna neden olur ve bu eksiklikten X kromozomundaki bir defekt sorumludur. Bu hastalığın tanısı da bir sonraki çocuğun bundan nasıl etkilenebileceğini belirtmek açısından önemlidir (34) ve erken süt çocuğu döneminde karaciğer yetmezliğinin önemli nedenleri arasında yer alır. Özellikle hastalık hızlı bir seyir gösteriyorsa, laktik asidoz, multisistem tutulumu, nöromusküler tutulum eşlik ediyorsa ve karaciğer biyopsisinde hepatik steatoz görülürse mitokondrial bozukluk akla gelmelidir (35). Bir çalışmada nedeni bilinmeyen kardiyomyopatiler incelendiğinde mitokondrial hastalıkların önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (40).

Üçüncü olarak; mtDNA defekti olan çocuklar sideroblastik anemi, pankreas ekzokrin yetmezlik ve pansitopeni ile seyreden Pearson sendromu ile karşımıza çıkabilirler. Bu çocuklar destek tedavisi ile erişkin çağa kadar gelebilirler; ancak 18-20 yaşlarında Kearns-Sayre sendromuna sahip olma olasılıkları vardır.

Son olarak; mitokondrial hastalığı olan çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, hipotoni gözlenebilir. Bu hastalarda da mitokondrial değişikliği saptamak önemlidir. Bunun için ailede nörolojik hastalık öyküsü, yineleyen düşük, özellikle sistemik asidoz ile erken neonatal dönemde ölüm, otozomal dominant bir hastalığı ya da mitokondrial genetik defekti akla getirmelidir (34).

Mitokondrial Hastalık Düşünülen Kişilerin Araştırılması

Mitokondrial hastalığın araştırılması zordur. Olguların çok az bir kısmı LHON veya MELAS gibi spesifik bulgularla mitokondrial hastalığı düşündürür. Birçok olguda ise; klinik, histokimyasal, biyokimyasal ve moleküler genetik çalışmaların bir araya gelmesi sonucunda tanı konulabilir. Mitokondrial hastalığın araştırılması sık görülen diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra yapılır (1,32).

Mitokondrial oksidatif fosforilasyonda defekt varsa kan laktat düzeyi artar; ancak ağır mitokondrial hastalığı olan bireylerin çoğunda kan laktat düzeyini normal bulmak mümkündür. Serum kreatin kinaz düzeyi hafifçe yükselmiş olabilir ve

bu miyopatiyi düşündürür; ancak bu enzim de genellikle normaldir. Laboratuvar bulgularına baktığımızda; artmış BOS protein ve laktat düzeyi santral nörolojik tutulumu destekler, EEG bulguları ise diffüz yavaş dalga aktivitesi ile subakut ensefalopatiyi ya da epileptik bozuklukları destekler görünümde olabilir. Serebral görüntüleme; anormal EEG bulgusu olan, bilişsel işlevleri bozuk ve nörolojik bulguları olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Tomografi ile hipodens alanları ve bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar görülebilir. MRI ise bize hem beyaz hem de gri cevherde yama tarzında artmış sinyal aktivitelerini gösterebilir. Mitokondrial sitopatisi olan hastalarda subklinik nöropati ya da miyopati ile ilgili bulgular olabilir ve bu hastaları EMG ile değerlendirmek gerekir; ancak EMG çoğu kez normal bulgular verir. Mitokondrial hastalık düşünülen her hastada açlık kan şekeri bakılmalı, gerekiyorsa glukoz tolerans testi yapılmalıdır. Her hastanın EKG'si çekilmeli, bulgular kardiyak tutulumu destekliyorsa EKO yapılmalıdır. Serum iyonize kalsiyum ve alkalin fosfataz düzeyleri, BUN, kreatinin, elektrolit düzeylerine bakılmalı; ayrıca idrarda organik asit ve aminoasit araştırılmalıdır. Tüm bu tetkiklere karşın tam tanı konulamayan hastalarda kas biyopsisi yapılır. İğne biyopsisi genellikle yeterlidir ve taze preparatlarla optimal sonuçları almak mümkündür. Histo-kimyasal analiz ile mitokondrilerin subsarkolemmal birikimlerini "ragged-red fiber" olarak görmek mümkün olabildiği gibi sitokrom c oksidaz eksikliği de gösterilebilir; fakat hem morfolojik hem de biyokimyasal analizler normal olabilir. Respiratuar zincir analizleri, mtDNA analizi yapılacak olan olgularda yapılabilir. Spektrofotometri ile solunum zincir defektleri saptanabilir ve mtDNA analizi ile delesyon, dublikasyon ve nokta mutasyonlar gösterilebilir. mtDNA analizi, moleküler genetik yöntemlerle kanda da yapılabilir. İskelet kası gibi post mitotik dokularda bu düzey genellikle yüksek iken, kan gibi hızlı bölünen hücrelerin olduğu dokularda düşük olarak saptanabilir; bu da yanlış sonuçlara neden olabilir. mtDNA mutasyonlarını incelerken aynı hücrede hem mutant hem de normal (wild tip) mt DNA göstermek mümkündür; ve heteroplazmik DNA mutasyonlarının düzeyi mtDNA mutasyonunun neden olduğu hastalığı saptamada en önemli yöntemdir (1,2) (Tablo 3,4).

Tablo 3. Mitokondrial hastalıklarda olası laboratuvar bulguları

İskelet kası biyopsisinde "ragged-red fiber"
Serum ve serebrospinal sıvıda artmış laktat konsantrasyonu
EMG'de miyopatik potansiyeller
Periferik sinir çalışmalarında aksonal ve demiyelizan periferik nöropati bulguları
Odyometrik çalışmalarda sensorionöral işitme kaybı
Kalp kontraktilitesinde defekt
MRI'da bazal ganglionlarda kalsifikasyon veya anormal fokal sinyal paterni
Fosfor-31 ile yapılan nükleer manyetik rezonans spektroskopisinde anormallikler
Biyokimyasal çalışmalarda oksidatif fosforilasyon defektleri
Moleküler genetik çalışmalar ile mitokondrial DNA'da mutasyonlar

Tedavi Yaklaşımları

Bugün için mitokondrial hastalıkların tedavi şansı olmamakla birlikte mtDNA defektinin doğru bir şekilde tanısı, hastaların tedavi yaklaşımlarını belirlemede çok önemli bir yere sahiptir. mtDNA mutasyonlarına bağlı hastalıkların bazı komplikasyonlarını, örneğin ani ölümleri kardiyak "pace" takarak önlemek ya da diabeti uygun bir şekilde tedavi etmek mümkündür. Tedavide önemli olan progresif bir seyir gösteren ve çok çeşitli komplikasyonlara neden olan bu grup hastalıklarda, hastanın primer doktorunun ve diğer uzmanlık dallarındaki doktorların, hemşirelerin ve fizyoterapistlerin ortak bir çalışma sergilemeleridir (2).

Birçok vitamin ve kofaktör bu hastalıkta kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar izole olgularda etkilidir ve randomize klinik çalışmalarla bu ilaçların etkinliklerinin belirlenmesi gerekmektedir. Ubikinon (koenzim Q10)'un serebral metabolizmayı yavaşlattığı bilinmektedir; ancak fonksiyonel etkisi halen bilinmemektedir (41). Antioksidan vitaminler, E, C ve K vitaminlerinin bazı olgularda etkinliği gösterilmiştir (42); ayrıca riboflavin ve tiaminin de faydalı olduğuna dair yayınlar vardır (43,44). Diklorasetat serebral laktat düzeyini azaltmaya yardımcı bir maddedir; ancak klinik düzelmede belirgin bir katkısı gösterilememiştir (45). Bu hastalarda iyi bir bakım çok önemlidir. Epilepsi ve spastisite çok iyi bir şekilde tedavi edilmeli ve özellikle hastalar disfajiden yakınmıyorlarsa diyetlerinin ayarlanması gerekmektedir (2).

Tablo 4. Mitokondrial hastalıkların bulgularına göre laboratuvar incelemeleri

Organ	Bulgular	İnceleme Yöntemleri
Sinir Sistemi	Ensefalopati Strok benzeri ataklar Nöbetler, myoklonus Ataksi, demans, migren	EEG CT/MRI Lumber Ponksiyon
Göz	Eksternal oftalmopleji Pigmenter retinopati Optik atrofi Katarakt	Retinal muayene Perimetri
Kulak	Sensorionöral sağırılık	Odyometrik inceleme
Kas-iskelet Sistemi	Miyopati, nöropati	Elektromiyopati Sinir iletim çalışmaları
Tiroid-paratiroid bezi	Hipoparatiroidizm Hipotiroidizm	Tiroid fonksiyon testleri Paratiroid hormon düzeyi Kalsiyum, fosfor, alkale fosfataz düzeyi
Kalp-Akciğer	Kardiyomiyopati Solunum yetmezliği Uyku apnesi	EKG/Holter Ekokardiyografi PA akciğer grafi Uyku çalışmaları
Pankreas	Diabetes mellitus Egzokrin pankreas yetmezliği	Açlık kan şekeri, HbA1c Glukoz tolerans testi Egzokrin pankreas çalışmaları
Gastrointestinal sistem	Disfaji, dismotilite Malabsorbsiyon Hepatik yetmezlik	Karaciğer fonksiyon testleri Endoskopi Baryumlu filmler
Böbrek	Renal tübüler defektler Toni-Fanconi-Debre sendromu	BUN, Kreatinin ve elektrolit Renal USG Kreatin klirens İdrarda organik asit ve aminoasit tayini
Genital Sistem	İnfertilite	FSH, LH, östrojen, progesteron testesteron sperm analizi

mtDNA defekti olan hastalara verilecek genetik danışma tartışmalıdır. Hastalığa neden olan mtDNA defekti nükleer gen defektinden farklı olarak, maternal kalıtım gösterdiğinden bunu çok iyi bir şekilde tanımlamak gerekmektedir. Hastalığı erkekler taşıyorsa ve sağlıklı bir çocuğa sahip olmak isteniyorsa, maternal kalıtım nedeniyle çocuklarının etkilenmeyeceğini söylemek kolaydır. Burada asıl önemli olan hasta birey bir kadınsa ne yapacağımızdır. Bireylerde oluşan hastalığı belirleyen asıl faktörün mutant mitokondri ile normal (wild tip) mitokondri oranı olduğunu göz önüne aldığımızda; anne ya çok düşük oranda mutant mtDNA aktaracak ve çocuğu bundan etkilenmeyecek; yada yüksek oranda mutant mtDNA aktaracak

çok ciddi biçimde etkilenmiş bir çocuğa sahip olacaktır. Böylesine karışık bir genetik aktarımı olan hastalıkta genetik danışmayı doğru bir şekilde verebilmek için daha birçok çalışmanın yapılması gerekmektedir (2).

Gelecekteki Tedavi Yaklaşımları

Son yıllarda mtDNA hastalıklarının tedavisine yönelik değişik yaklaşımlar gündeme gelmektedir. Bu çalışmalar gelecek için ümit verecek niteliktedir. Taylor ve arkadaşları sağlam mtDNA'yı etkilemeden nokta mutasyonu taşıyan mtDNA replikasyonunu spesifik olarak bloke eden bir nükleik asit zinciri bulmuşlardır. Bir diğer invivo yaklaşım ise Clark ve arkadaşlarından gelmiştir. Burada ağır

mitokondrial miyopati ve sitokrom c oksidaz eksikliği olan kas lifleri bupivakain ile harap edilmiş; 6 hafta sonra yeni rejenere olan fibrillerde ya çok düşük oranda mutant mtDNA ya da tamamen normal mtDNA saptanmıştır. Tüm bu yaklaşımlar gelecekteki tedavi yönteminin "Gen Tedavisi" olduğunu göstermektedir (46-48).

KAYNAKLAR

1. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Eng J Med* 1995; 333:638-44.
2. Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial medicine. *Q J Med* 1997; 90:657-67.
3. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy *Science* 1988; 242:1427-30.
4. Holt I, Harding AE, Morgan-hudges JA. Deletion of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331:717-9.
5. Servidei S. Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. *Neuromuscul Disord* 1997; 7:XIII-XVIII.
6. Tekelioğlu M. Genel tıp histolojisi. Güneş kitapevi 1993:24-7.
7. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome *Nature* 1981; 290:457-65.
8. Clayton DA. Structure and function of the mitochondrial genome. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15:439-47.
9. Shoffner JM. Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases *Lancet* 1996; 348:1283-88.
10. Egger J, Wilson J. Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease *N Eng J Med* 1983; 309:142-6.
11. Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qui WQ et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness *Nat Genet* 1993; 4:289-94.
12. Maassen J, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia* 1996; 39:375-82.
13. Henderson GV, Kittner SJ, Johns DR. An incidence study of stroke secondary to MELAS in the young. *Neurology* 1997; 48:A403.
14. Johns DR, Plotkin GM, Logigian EL, Sudarsky LR. Dystonia as a manifestation of the 3243 mtDNA mutation *Ann Neurol* 1994; 36:315.
15. Silvestri G, Ciuffaloni E, Santorelli FM. Clinical features associated with the A® G transition at nucleotide 8344 of mtDNA ("MERRF mutation"). *Neurology* 1993; 43:1200-06.
16. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, et al. Mitochondrial DNA deletion in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Eng J Med* 1989; 320:1293-99.
17. Newman NJ. Leber's hereditary optic neuropathy: new genetic considerations *Arch Neurol* 1993; 50:540-8.
18. Zeviani M, Fernandez-Silva P, Tiranti V. Disorders of mitochondria and related metabolism *Curr Opin Neurol* 1997; 10:160-7.
19. Moraes C. Mitochondrial Disorders *Curr Opin Neurol* 1996; 9:369-74.
20. Johns DR. The other genome: mitochondrial DNA and disease *Nat Med* 1996; 2:1065-68.
21. Tamagawa Y, Kitamura K, Higawara H. Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:338-42.
22. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; 50:1197-1208.
23. Gerbitz K-D, van den Ouweland JMW, Maassen JA, Jaksch M. Mitochondrial diabetes: a review. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271:253-60.
24. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Ann Rev Biochem* 1992; 61:1175-1212.
25. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases *Circulation* 1995; 91:955-61.
26. Barohn RJ, Clanton T, Sahenk Z, Mendell JR. Recurrent respiratory insufficiency and depressed ventilatory drive complicating mitochondrial myopathies. *Neurology* 1990; 40:103-6.
27. Howard RS, Russell S, Losseff N, Harding AE, Morgan Hedges J, Wiles CM, et al. Management of mitochondrial disease on an intensive care unit. *Q J Med* 1995; 88:197-207.
28. Szabolcs MJ, Seigle R, Shanake S, Bonilla E, DiMauro S, D'Agati V. Mitochondrial DNA deletion: a cause of chronic tubulointerstitial nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45:1388-96.
29. Niaudet P, Heidet L, Munnich A. Deletion of the mitochondrial DNA in a case of de Toni-Debre-Fanconi syndrome and Pearson syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:407-11.
30. Eviatar L, Shanks S, Gauthier B. Kearns-Sayre syndrome presenting as renal tubular acidosis. *Neurology* 1990; 40:1761-63.
31. Hirano M, Silvestri G, Blake DM. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994; 44:721-7.
32. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991; 337:508-10.

33. McKenzie R, Fried MW, Sallie R. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine and investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 1995; 333:1099-1105.
34. Munnich A, Rotig A, Chretien D. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19:521-7.
35. Sokol RJ, Treem WR. Mitochondria and childhood liver diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:4-16.
36. Sue CM, Hirano M, DiMauro S, DeVivo DC. Neonatal presentations of mitochondrial metabolic disorders. *Semin Periatol* 1999; 23:113-24.
37. Muraki K, Goto Y, Nishino I, Hayashidani M, Takeuchi S, Horai S et. al. Severe lactic acidosis and neonatal death in Pearson syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:43-8.
38. Daiman MS, Seibel P, Schachenmayr W, Reichmann H, Dorndorf W. VACTERL with the mitochondrial np3243 point mutation. *Am J Med Genet* 1996;62:398-403.
39. Zeviani M, Bertagnilio B, Uziel G. Neurological presentation of mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19:504-20.
40. Bannet D, de Lonlay P, Gautier I, Rustin P, Rotig A, Kachaner J et.al. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1998; 19:790-3.
41. Matthews PM, Ford B, Dandurand RJ. Coenzyme Q10 with multiple vitamins is generally ineffective in treatment of mitochondrial disease. *Neurology* 1993; 43:884-90.
42. Eleff S, Kennaway NG, Buist NR. P31 NMR study of improvement in oxidative phosphorylation by vitamins K3 and C in a patient with a defect in electron transport complex III in skeletal muscle. *Proc Nat Acad Sci USA* 1984; 81:3529-33.
43. Bernsen PL, Gabreels FJ, Ruitenbeek W, Hamburger HL. Treatment of complex I deficiency with riboflavin. *J Neurol Sci* 1993; 118:181-7.
44. Lou HC. Correction of increased plasma pyruvate and plasma lactate levels using large doses of thiamine in a patient with Kearns-Sayre syndrome. *Arch Neurol* 1981; 38:598-602.
45. DeStefano N, Matthews PM, Ford B, Genge A, Karpati G, Arnold DL. Short-term dichloroacetate treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders. *Neurology* 1995; 45:1193-98.
46. Siebel P, Trappe J, Viallani G, Klopstock T, Papa S, Reichmann H. Transfection of mitochondria: strategy towards a gene therapy of mitochondrial DNA diseases. *Nucleic Acids Res* 1995; 23:10-7.
47. Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM, Lightowlers RN. Selective inhibition of mutant human mitochondrial DNA replication in vitro by peptide nucleic acids. *Nat Genet* 1997; 15:212-5.
48. Clark K, Bindoff LA, Lightowlers RN, Andrews RM, Griffiths PG, Johnson MA, et al. Reversal of a mitochondrial DNA defect in human skeletal muscle. *Nat Genet* 1997; 16:222-4.