

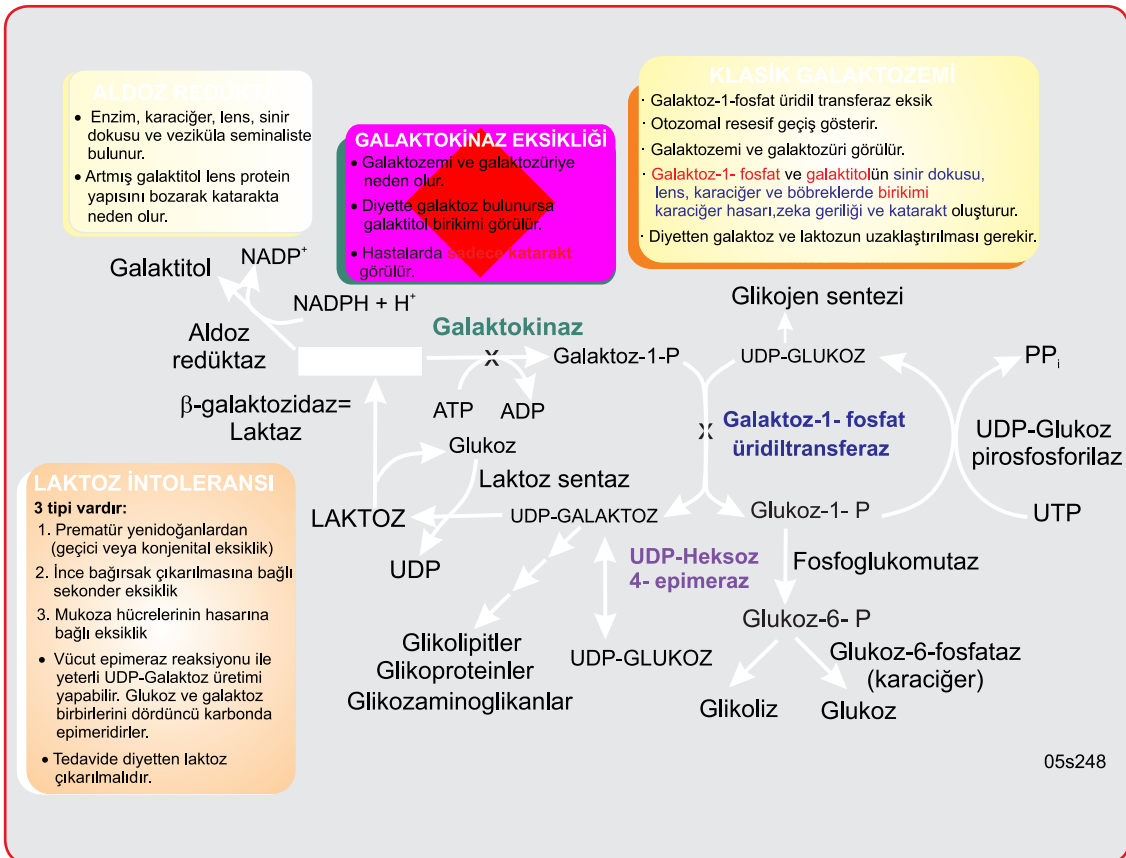
KLİNİK KORELASYON !!!

Hipergliseminin sorbitol metabolizmasına etkisi

- Yukarıda sayılan hücrelere glukoz girişi için insüline gerek olmadığından, kontrol edilmemiş **diyabet** gibi hiperglisemi durumlarında büyük miktarlarda glukoz bu hücrelerin içine girebilir.
- **Artmış glukoz** konsantrasyonu ve **yeterli NADPH** varlığında, **aldoz redüktaz** fazla miktarda **sorbitol** sentezlenmesine neden olur. **Sorbitol** glukoz gibi membranları kolayca geçemez ve **hücre içinde hapsolur**.
- **Sorbitol dehidrojenazın olmadığı** veya **az olduğu retina, böbrek, sinir** hücrelerinde bu artış çoktur.
- Sonuçta sorbitol **bu hücrelerde birikir**, ozmotik aktivitesi yüksek olan bu madde su çekerek **hücresinin şişmesine** neden olur.
- **Diyabette görülen bazı patolojik değişiklikler, örneğin katarakt oluşumu, periferik nöropati, nefropati ve retinopatiye yol açan damarsal sorunlar sorbitol birikimine bağlanır.**

GALAKTOZ METABOLİZMASI

- Galaktozun en büyük besinsel **kaynağı süt** ve **süt ürünlerinde** bulunan **laktozdur**.
- Laktoz bağırsak mukoza hücrelerinde bulunan β -galaktozidaz (laktaz) tarafından yıkılır. Galaktozun da hücre içine girişi fruktoz gibi **insülininden bağımsızdır**.
- D-galaktoz** ATP'nin **fosfatının** kullanıldığı ve **galaktokinazın** düzenlediği bir reaksiyon ile **galaktoz-1-fosfata** dönüşür.
- Oluşan galaktoz-1-fosfat, **galaktoz-1-fosfat üridil transferaz** ile **UDP-galaktoza** çevrilir ve diğer metabolik yollara girer (Şekil 2-45).



Şekil 2-45. Galaktoz metabolizması



KLİNİK KORELASYON !!!

Galaktokinaz eksikliği

- Galaktokinaz eksikliğinde galaktozemi, galaktozüri ve klinik olarak **sadece katarakt** görülür.
- Diyetle **galaktoz kısıtlanmazsa** galaktoz, **aldoz redüktaz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile galaktitol üretimi gibi yan yollara sapar ve **galaktitol** birikimi **katarakta** neden olur.

Klasik galaktozemi

- Galaktoz-1-fosfatın, UDP-galaktoza çevrilmesini **galaktoz-1-fosfat üridil transferaz** enzimi sağlar.
- Bu enzimin **otozomal resesif** bir hastalık neticesinde meydana gelen eksikliğinde **klasik galaktozemi** görülür.
- **Galaktoz-1-fosfat** ve **galaktitolün** sinir dokusu, lens, karaciğer ve böbrek hücrelerinde **birikmesi** ile **doku hasarı, zeka geriliği ve katarakt** oluşumu görülebilir.
- Galaktoz -1-P fosfoglukomutaz enziminin kompetitif inhibitörüdür.
- Glikojenin glukoz dönüşümü bozulur, **hipoglisemi** oluşur.
- Galaktoz tolerans testi yapılmamalıdır.
- Bebekler, **doğumda normal** görünürler.
- **Sütle beslenmeden hemen sonra huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kusma, kilo kaybı,** erken belirti olarak ortaya çıkar. **Letarji** görülebilir.
- **Sarılık** sıklıkla görülür. Uzun süreli fizyolojik sarılık gibidir. Bilirubin glukuronidasyonunun bozulmasına bağlıdır.
- **Hepatomegali** erken bulgudur. **Siroz** gelişebilir.
- **Portal obstrüksiyon** oluşabilir.
- Portal hipertansiyon, asit ve splenomegali gelişebilir.
- Hepatik yetmezliğe bağlı **protrombin eksikliği sonucu** deri ve mukoz membranlarda **kanama** oluşabilir.
- Albümin sentezinin eksikliğine bağlı olarak **jeneralize ödem ve asit** oluşabilir.
- Biriken **galaktitol, katarakttan** sorumludur.
- Böbrek tübüllerinin hasarına bağlı olarak **Fanconi sendromu ve hipofosfatemik raşitizm** gelişir.
- **Ayrıca hipoglisemi ve hipoglisemik konvülsiyonlar** oluşur.
- Mental retardasyon bulunur. Tedavi edilmeyenlerde semptomlar ilerler.
- Zayıflama, hipotoni ve ölümle sonuçlanır.
- **Ölüm, infeksiyon ve ciddi hepatik yetmezliğe** bağlıdır.
- Galaktozemili **yenidoğanda E.coli sepsisi** riski vardır.

Laboratuvar:

- **Enzim eksikliği karaciğer, lökosit ve eritrositte** gösterilebilir.
- **Eritrositte galaktoz-1-P birikimi** gösterilebilir.
- Kanda (**galaktozemi**) ve idrarda galaktoz bulunur (**galaktozüri**).
- Karaciğer harabiyeti sonucu; bilirubin yükselir, alkalen fosfataz artar.
- Protombin zamanı uzar.
- Galaktoz tolerans testi anormaldir. Ancak galaktoz yüklendiğinde hipoglisemi oluşacağından yapılmamalıdır.
- Tanı 1. ayı geçtiği zaman ağır mental retardasyon ve hepatik hasar (irreversibl) oluşur.
- Hastaların hızlı bir şekilde tanı alması ve **diyetten galaktozun çıkarılması** tedavide oldukça önemlidir.
 - 1) **Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz ölçümü** (eritrosit hemolizatında)
 - 2) **İdrarda galaktozun** kromatografik olarak gösterilmesi.
 - 3) **Eritrositte galaktoz-1-P birikiminin** gösterilmesi ile konulur.

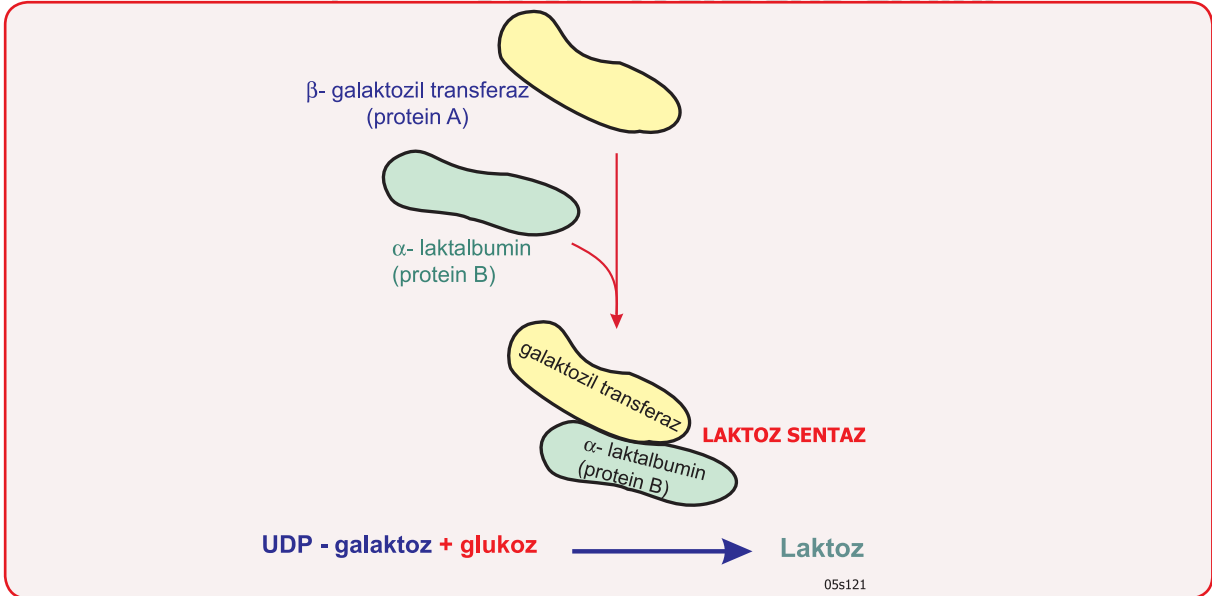
Tedavi:

- Galaktozsuz diyetle yapılır. Süt diyetten çıkarılır. Laktoz içeren şekerler verilmez.

LAKTOZ METABOLİZMASI

- Laktoz, β -**galaktozun β -1,4 bağı ile glukoz**a bağlanması ile oluşan bir disakarittir.
- Süt şekeri olarak bilinen laktoz, memelilerin çoğunun meme bezlerinde yapılabilir.
- Dolayısıyla **süt ve süt ürünleri laktozun** başlıca besinsel **kaynağıdır**.

- **Laktoz intoleransının** başlıca üç tipi vardır:
 - ✓ Prematür yenidoğanlarda geçici veya kalıcı eksikliği
 - ✓ İnce bağırsakların rezeksiyonuna bağlı sekonder eksikliği
 - ✓ Mukoza hücrelerinin hasarına bağlı eksikliği
- Bağırsak hücrelerindeki enzim eksikliğine bağlı olarak diyetset galaktoz alımı bozulur, ancak vücut **UDP-heksoz 4-epimeraz** enziminin düzenlediği bir reaksiyon ile **UDP-glukozdan** yeterli miktarda **UDP-galaktoz sentezleyebilir**. Laktoz, galaktozu UDP-galaktozdan glukozu aktaran **laktoz sentaz** tarafından sentezlenir.
- Bu enzim, **protein A** ve **B** olmak üzere iki komponentten oluşur (Şekil 2-46).
- **Protein A** bir **β-galaktozil transferazdır** ve birçok yerde bulunur. Süt veren meme bezi dışındaki dokularda bu enzim UDP-galaktozu, N-asetil-D-glikozamine aktarılır ve N-bağılı glikoproteinlerin önemli bir yapısı olan **N-asetil laktozamin** sentezler. Buna karşın protein B sadece süt veren meme bezinde bulunur.
- Gebelikten önce ve gebelik süresince meme bezlerinde N-asetil laktozamin sentezlenir.
- **Gebelik boyunca** steroid yapısında olan **progesteronun etkisi** ile **protein B sentezi baskılanır**.
- **Doğumla birlikte progesteron** düzeyinde anlamlı bir **düşüş görülmesi** ve peptit yapısında olan **prolaktin salgılanması** ile **α-laktalbümin (protein B) sentezi uyarılır**.
- Düzenleyici olan **α-laktalbümin**, protein A ile kompleks oluşturur ve N-asetil laktozamin yerine **laktoz sentezi** gerçekleşir.



Şekil 2-46. Laktoz sentezi

SPOT BİLGİLER

- **Fruktoz metabolizması karaciğerde çoğunlukla hangi tepkimeyle başlar...** Fruktokinaz ile birinci karbondan fosforilasyon
- **Fruktoz metabolizmasının glikoz metabolizmasına göre daha hızlı olmasının nedeni...** Fosfofruktokinaz basamağını atlamasıdır.
- **Fruktoz metabolizmasında görev alan başlıca enzimler...** Fruktokinaz, Aldolaz B, Trioz kinaz, Heksokinaz
- Fazla fruktozlu diyet: **Hiperürisemiye** neden olur.
- **Fruktokinaz yokluğunda** benign asemptomatik, bir hastalık olan **esansiyel fruktozüri** görülür.
- **Meyve yediğinde bulantı, kusma ve hipoglisemi gelişen bir çocukta ne düşünülür...** Herediter fruktoz intoleransı
- Fruktoz-1-P aldolaz (aldolaz-B) eksikliği: **herediter fruktoz intoleransı** gelişir.

- **Diyabette** görülen katarakt, periferik nöropati, nefropati ve retinopati **sorbitol birikiminden kaynaklanır**.
- **Aktivitesindeki artışın, hücrede indirgenmiş glutatyon düzeyinin azalması ile oksidatif strese ve diyabetik komplikasyonlara yol açan enzim...** Aldoz redüktaz
- **Fruktozdan zengin beslenenlerde gözlenen değişiklikler...** Yağ asidi, triasilgliserol, VLDL, LDL ve ürik asit artarken, HDL ve ATP sentezi azalır.
- **Galaktokinaz yetersizliği olan bir kişide fazla alındığında hastalığa neden olan besin...** Laktoz
- **Galaktokinaz eksikliğinde klinik olarak sadece katarakt görülür.**
- **Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz** eksikliğinde klasik galaktozemi görülür.
- **Galaktozemide**, galaktoz-1-fosfat ve galaktitolün sinir dokusu, lens, karaciğer ve böbrek hücrelerinde birikmesi ile doku hasarı, zeka geriliği ve katarakt oluşumu görülür.
- **Katarakta neden olan enzim eksiklikleri...** galaktokinaz ve galaktoz-1-fosfat üridil transferaz

- Galaktozdan fakir diyetle beslenen galaktozemik hastalarda hücre zarı yapımı için galaktoz ihtiyacı nasıl karşılanır... UDP-glukozdan epimerizasyon ile
- Laktoz sentazın aktif olan kısmı ve bunu kontrol eden hormon; alfa-laktalbümin (prolaktin kontrol eder.).

SORULAR

1. Galaktozemili hastanın kullanmaması gereken aşağıdakilerden hangisidir?

A) Glukoz B) Laktoz
C) Maltoz D) Sakkaroz
E) Fruktoz

Doğru cevap: B

2. Yenidoğanda malnütrisyon, uzamış sarılık, katarakt, hepatosplenomegali ve amino asidüri varlığında aşağıdakilerden hangisi düşünülür?

A) Sistinüri B) Galaktozemi
C) Fenilketonüri D) Tirozinemi
E) Gaucher

Doğru cevap: B

3. Diyabetik hastalarda retinada sorbitol birikimi dokuda hangi enzim aktivitesindeki eksikliğe bağlıdır?

A) Trioz fosfat izomeraz B) Aldoz redüktaz
C) Alkol dehidrojenaz D) Sorbitol dehidrojenaz
E) Aldolaz B

Doğru cevap: D

4. Uzamış sarılığı, hepatomegalisi, katarakt ve amino asidüresi olan 8 aylık bir çocukta aşağıdaki hastalıklardan hangisinin varlığı düşünülebilir?

A) Fenilketonüri B) Sistinozis
C) Galaktozemi D) Wilson hastalığı
E) Glikojen depo hastalığı

Doğru cevap: C

5. Olgun meyve yediğinde bulantı-kusma gelişen hastada aşağıdaki hastalıklardan hangisini düşünürsünüz?

A) Galaktozemi
B) İzomaltaz- Sükraz eksikliği
C) Trehalaz eksikliği
D) Herediter fruktoz intoleransı
E) Laktoz intoleransı

Doğru cevap: D

6. Aldolaz B enziminin katalizlediği tepkimeye fruktoz-1-fosfattan oluşan moleküller hangi seçenekte doğru olarak verilmiştir?

A) Gliseraldehit-3-fosfat, Dihidroksiaseton fosfat
B) Gliseraldehit-3-fosfat, Dihidroksiaseton
C) Gliseraldehit, Dihidroksiaseton fosfat
D) Gliseraldehit, Dihidroksiaseton
E) Gliserol-3-fosfat, Dihidroksiaseton

Doğru cevap: C

7. Sağlam çocukta katarakt mevcut ise aşağıdakilerden hangisini düşünürsünüz?

A) Krabbe hastalığı
B) Aril sülfataz A eksikliği
C) Galaktokinaz eksikliği
D) Fruktokinaz eksikliği
E) Hipoparatiroidi

Doğru cevap: C

8. Esansiyel fruktozüride eksik olan enzim aşağıdakilerden hangisidir?

A) Fruktoz-1,6-bifosfataz
B) Aldolaz B
C) Fosfoheksoz izomeraz
D) Fosfofruktokinaz
E) Fruktokinaz

Doğru cevap: E

9. Klasik galaktozemide hangi enzim eksiktir?

A) Galaktokinaz
B) UDP-heksoz-4-epimeraz
C) Aldoz redüktaz
D) Laktaz
E) Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz

Doğru cevap: E

10. Diyabetik katarakta lenste aşağıdakilerden hangisi birikir?

A) Glukoz
B) Sorbitol
C) Fruktoz
D) Galaktoz
E) Laktoz

Doğru cevap: B

11. Galaktozdan fakir diyetle beslenen galaktozemik hastalarda hücre zarı yapımı için galaktoz ihtiyacı nasıl karşılanır?

A) Fruktoz-6-fosfat izomerizasyonu ile
B) UDP-glukozdan epimerizasyon ile
C) Glukoz-1-fosfatın mutasyonu ile
D) Trioz fosfatların kondansasyonu ile
E) Glukozun dekarboksilasyonu ile

Doğru cevap: B

12.

- I. Aldoz redüktaz
II. Sorbitol dehidrojenaz
III. Laktat dehidrojenaz
IV. Fosfoglukomutaz

Yukarıdaki enzimlerden hangisi veya hangileri sorbitol yolunda glukozdan fruktoz sentezi için gereklidir?

A) I, IV B) I, II
C) I, III D) I, II, III
E) I, II, III, IV

Doğru cevap: B

13. Karaciğerde fruktoz metabolizması çoğunlukla aşağıdaki tepkimelerden hangisi ile başlar?

A) Heksokinaz ile birinci karbondan fosforilasyon
B) Heksokinaz ile altıncı karbondan fosforilasyon
C) Fruktokinaz ile birinci karbondan fosforilasyon
D) Fruktokinaz ile altıncı karbondan fosforilasyon
E) Glukokinaz ile birinci karbondan fosforilasyon

Doğru cevap: C

14. Glukoz, sorbitol yolunda aşağıdaki ürünlerden hangisine dönüşür?

A) Galaktoz
B) Fruktoz
C) Glukuronat
D) Askorbat
E) Mannoz

Doğru cevap: B

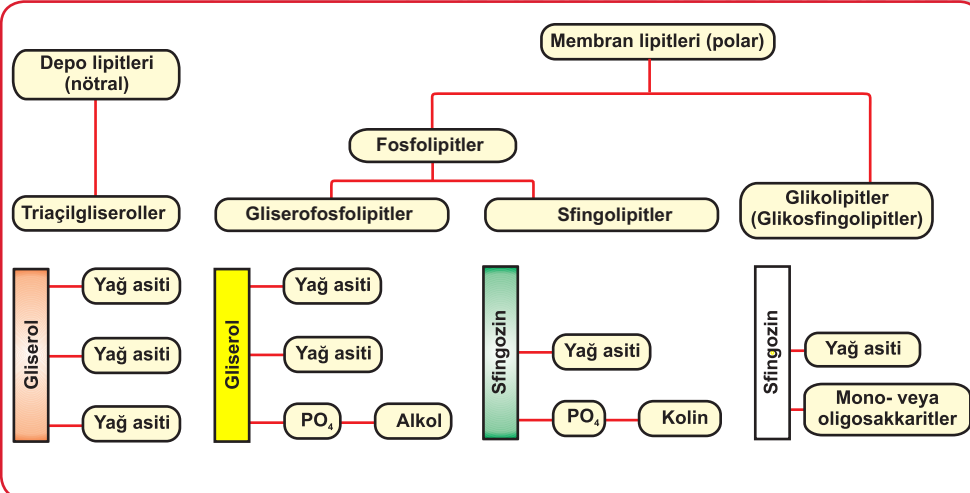
3

LİPİT METABOLİZMASI

- Değişik yapısal şekilleri bulunan lipitler, **suda çözünmeyen** (hidrofobik) organik moleküllerdir.
- Bu bileşikler **eter**, kloroform veya benzeri **non-polar çözücülerle** dokulardan **ekstrakte edilebilirler**.
- Sulu çözeltilerde çözünemediklerinden dolayı, vücutta bulunan lipitler, genellikle **membran lipitleri** ve adipositlerde **triasilgliserol damlacıkları** olarak bulunurlar.
- Plazmada proteinlerle beraber **lipoprotein partikülleri** olarak taşınırlar. Biyolojik önemi olan **lipitlerin** başlıca dört **işlevi** mevcuttur:
 - ✓ Metabolik yakıt **deposudurlar**.
 - ✓ Metabolik yakıtın **taşıma şeklidirler**.
 - ✓ **Membranların** yapısal **bileşeni** olarak rol alırlar.
 - ✓ Bakteri, bitki, böcek ve omurgalılarda organizma ile çevre arasındaki tabakanın bileşeni olarak **koruyucu** görev yaparlar.
- Lipitleri** değişik şekillerde sınıflandırmak mümkündür, ancak en çok rağbet gören bir sınıflandırmaya göre **beş sınıfa** ayırmak mümkündür:
 - Yağ asitleri (Şekil 3-1) ve türevleri** (Örnek; palmitik asit [16:0], araşidonik asit [20: 4 (5,8,11,14)] ve bundan sentezlenen prostaglandinler, lökotrienler)
 - Gliserol esterleri** (Örnek; triasilgliseroller, fosfoliseritler) (Şekil 3-2)
 - Sfingolipitler** (Örnek; sfingomiyelin ve glikosfingolipitler) (Şekil 3-2)
 - Kolesterol ve türevleri** (Örnek; safra asitleri, steroid hormonlar ve D vitamini)
 - İzopren türevleri** (Örnek; A vit, E vit ve K vit vb.)



Şekil 3-1. Yağ asidi



Şekil 3-2. Depo ve membran lipitlerinin yapıları