



# Galaktozemi tanılı olgularımızın klinik ve genetik değerlendirilmesi

Clinical, molecular, and genetic evaluation of galactosemia in Turkish children

Sezen Ugan Atik, Semra Gürsoy, Tuba Koçkar, Hasan Önal, Servet Erdal Adal

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Galaktozemi, otozomal çekinik olarak kalıtılan bir karbonhidrat metabolizması bozukluğudur. Klasik galaktozemiye neden olan galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği, en sık görülen enzim eksikliğidir. Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzimi olmadığında hasta galaktoz-1-fosfatı metabolize edemez. Artmış galaktoz-1-fosfat karaciğer, böbrek, beyin, dil, lens, deri fibroblastlarında birikir ve hasara neden olur. Çalışmada amaçlanan, dünya genelinde göre ülkemizde daha sık görülen galaktozeminin, kendi olgularımızdaki klinik, moleküler ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, hastanemizde Ocak 2009 ile Ocak 2011 tarihleri arasında galaktozemi tanısı alan 14 olgunun klinik, moleküler ve genetik özellikleri geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Olgularımızın dokuzu erkek, beşi kız idi. Yedi olguda anne ve baba arasında değişik derecelerde akrabalık saptandı. Bir olgunun kardeşi galaktozemi tanısıyla kaybedilmişti. Hastaneye yatırılış nedenleri; dokuz olguda sarılık, iki olguda hipoglisemi, iki olguda sepsis ve bir olguda transaminaz yüksekliliği idi. Olguların hepsinde Beutler testi pozitif idi. Ortalama enzim etkinliği  $0,36 \pm 0,26 \mu\text{mol/mL}$  idi. Yalnız altı olguda (%43) erken dönemde (ilk 15 gün) tanı koyulmuştu. Dört olguda katarakt vardı. On üç olguda Q188R mutasyonu, bir olguda homozigot N314D ve homozigot E340X mutasyonu saptandı. Denver II Gelişimsel Tarama Testi ile yapılan değerlendirmede üç olguda nörolojik gelişme geriliği saptanmıştı.

**Çıkanlar:** Olgularımızda en sık saptanan genetik bozukluk Q188R mutasyonudur. Olgularımızın sadece %43'ü erken dönemde tanı alabilmiştir. Erken tanının konulabilmesi için, gelişmiş ülkelere kıyasla ülkemizde daha sık saptanan galaktozeminin ulusal yenidoğan tarama programına alınması gerektiğini düşünmekteyiz. (Turk Pediatri Ars 2016; 51: 204-9)

**Anahtar Kelimeler:** Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği, galaktozemi, yenidoğan taraması

## Abstract

**Aim:** Galactosemia is a carbohydrate metabolism disorder with autosomal recessive inheritance. The most frequent enzyme deficiency is galactose-1-phosphate-uridylyltransferase, which causes classic galactosemia. When the enzyme is absent, an infant cannot metabolize galactose-1-phosphate and it accumulates in liver, kidney, brain, tongue, lens, and skin. This study aimed to evaluate the clinical and molecular characteristics of patients with galactosemia, which is observed more frequently in our country than anywhere else in the world.

**Material and Methods:** This is a retrospective study that includes the molecular and genetic characteristics of 14 patients who were diagnosed as having galactosemia between January 2009 and January 2011.

**Results:** Nine patients were male and 5 female. Consanguineous marriage was detected in the family history of 7 patients. One patient had a history of a deceased sibling with a confirmed diagnosis of galactosemia. The main reasons for admission to the hospital were jaundice in 9, hypoglycemia in 2, sepsis in 2, and elevated liver enzymes in 1 patient. The Beutler test was positive in all patients. The mean enzyme activity was  $0.36 \pm 0.26 \mu\text{mol/mL}$ . Only 6 of our cases were diagnosed in the early period (first 15 days). Cataract was present in four patients. Q188R mutation was observed in 13 patients, and homozygote N314D and homozygote E340X mutations were observed in one patient. Three patients had impaired neurologic development according to the Denver Developmental Screening Test II.

**Conclusion:** The most common genetic abnormality was Q188R mutation. Only 43% of our patients's disease could be diagnosed at an early stage. We suggest that galactosemia should be included in the national newborn screening program in order to make earlier diagnoses. (Turk Pediatri Ars 2016; 51: 204-9)

**Keywords:** Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency, galactosemia, newborn screening

## Giriş

Galaktozemi, monosakkaritlerden biri olan galaktozun metabolizmasındaki farklı enzimlerin eksikliklerinden kaynaklanan doğuştan bir bozukluktur. Galaktoz metabolizmasında yer alan üç farklı enzim; galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT), galaktokinaz ve epimerazdır (1). En sık

görülen enzim eksikliği klasik galaktozemiye neden olan galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliğidir (1). Dünyada görülme sıklığı 1/40 000-1/80 000 arasında değişir (2). Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği (klasik galaktozemi) otozomal çekinik olarak kalıtılır. Beyaz ırkın %70'inde Q188R ve K285N yanlış anlamli mutasyonları bulunur ve ciddi hastalık ile ilişkilidir (1). Taşıyıcı taraması ve doğum

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Sezen Ugan Atik E-posta / E-mail: sezenugan@hotmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 18.12.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 19.07.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.3759

öncesi tanı, amniyositlerde ve koriyonik villüslerde doğrudan enzim analizi ile gerçekleştirilebilir ya da test DNA temelli de yapılabilir. Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) enzimi olmadığında hasta galaktoz-1-fosfatı metabolize edemez. Artmış galaktoz-1-fosfat karaciğer, böbrek, beyin, dil, lens ve deri fibroblastlarında birikir ve hasara neden olur. Birçok olguda yenidoğan döneminde galaktoz alımından sonra sarılık, karaciğer ve dalak büyüklüğü, karaciğer yetersizliği, beslenme sorunları, hipoglisemi, böbrek tübüllerinde işlev bozukluğu, kas tonusunda azalma, sepsis ve katarakt görülür (3, 4). Tedavinin erken başlanması ile bulgularda hızlıca gerileme olur, ancak zamanında tanı konulmadığında erken ve uzun dönemde yaşamı olumsuz yönde etkileyecek sonuçları görülebilir (1). Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzim eksikliğinin bir ucunda yukarıda belirtilen bu klinik tablo yer alırken, diğer ucunda tamamen belirtisiz olgular bulunabilir. Kısmi transferaz eksikliği olan bu grup olguların klasik galaktozemiden daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Tanı konan olguların çoğu yenidoğan tarama programında yüksek kan galaktoz ve/veya düşük GALT enzim etkinliği ile saptanmış olgulardır. Farklı şiddette klinik tablolarla ortaya çıkması polimorfik olan GALT enziminin farklı türleri ile açıklanabilir.

Tedavide galaktozun en büyük kaynağı olan laktoz diyetten çıkarılmalıdır. Diyetle alınan galaktozun kısıtlanması beslenme güçlüğü, karaciğer işlev bozukluğu, kas tonusunda azalma ve katarakt gibi bulguları azaltmakla birlikte, uzun süreli izlemde diyet tedavisi altında bilişsel işlevlerde bozulma, nörolojik etkilenme, tremor, sözel apraksi ve kız çocuklarda hipergonadotropik hipogonadizm olabileceği bildirilmektedir (2). Bu bozuklukların doğum öncesi dönemde uzun süreli ekzojen galaktoz ile karşılaşmaya ve endojen galaktoz üretimine bağlı olduğu görülmüştür.

Klasik galaktozemi tanısı konulan olgularda yukarıda belirtilen tüm bu nedenlerle yakın izlem gereklidir (3-5). Yaşamları boyunca özel diyet alacak olan bu olguların farklı bilim dallarından oluşturulmuş bir ekip tarafından izlenmesi önerilir. Bu ekipte metabolik hastalıklar konusunda deneyimli bir çocuk hekimi, diyet uzmanı, nöroloji uzmanı, çocuk ruh sağlığı uzmanı, psikolog, endokrin uzmanı, göz hastalıkları uzmanı, konuşma terapisti ve genetik uzmanı bulunmalıdır.

Bu çalışmada amaçlanan dünya geneline göre ülkemizde daha sık görülen bu doğuştan metabolik bozukluğun, kendi olgularımızdaki klinik, moleküler ve genetik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

### Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniği'nde 2009-2011 yılları arasında tanı

olarak izlenen 14 olgunun poliklinik kayıtları incelendi. Bu çalışma için etik kurul onayı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alındı (29.4.2009/219). Yazılı hasta onamı hasta ailelerinden alındı. Olgularımızın cinsiyetleri, ilk başvuru bulguları, bulguların başlangıcından tanıya kadar geçen süre, doğum tartıları, anne-baba arasındaki akrabalık derecesi, ailede benzer hastalık öyküsü ve katarakt nedeniyle ameliyat öyküsü kaydedildi. Başvuru anındaki bulgularından; sarılık, sıvı kaybı, katarakt, sepsis, ateş, nöbet, karaciğer büyüklüğü ve asit varlığı değerlendirildi. Başvurudaki laboratuvar bulgularından spektrofotometrik yöntemle çalışılmış total bilirübin (normal: 0,2-1,0 mg/dL), AST (normal: 4-40 IU/L), ALT (normal: 10-55 IU/L), glükoz (normal: 50-90 mg/dL) değerleri incelendi. Koagülometrik yöntemle çalışılan protrombin zamanı (normal: 11-15 sn), aktif parsiyel tromboplastin zamanı (normal: 25-35 sn), Fankoni sendromu açısından "iyon selektif elektrot" yöntemi ile çalışılan potasyum (normal: 3,5-5 mEq/L), sodyum (normal: 130-150 mEq/L) değerleri kaydedildi. Sepsis açısından periferik yayma, C reaktif protein düzeyi, hemokültür sonuçları incelendi. İdrarda redüktan madde pozitifliği, idrar şeker kromatografisinde galaktoz varlığı kaydedildi. Beutler testi sonuçları değerlendirildi. Tanıların kesinleştirilmesi için olguların hepsinde eritrositlerdeki GALT enzim etkinlikleri spektrofotometrik yöntem ile (normal: 4-12  $\mu$ mol/mL) ölçülmüştü. Periferik kan örneklerinde DNA dizi analizi yöntemi ile ekzon 5, 6, 7, 9 ve 10'a özgü E5F-E7R, E9F-E10R primerleri kullanılarak *GALT1* gen mutasyonları araştırılmıştı. Olguların izlemlerindeki beden ölçümleri (tartı ve boy persantil değerleri) kaydedildi. Konuşma sorunları ve zihinsel gelişimleri aileden alınan öykü ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II'ye göre değerlendirilmişti. Bu çalışmada istatistiksel analizlerde Statistical Package for the Social Sciences 10,0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) sistemi kullanıldı. Tüm veriler ortalama ve standart sapma olarak belirtildi.

### Bulgular

Çalışmanın başlatıldığı 2009 tarihinden 2011 tarihine kadar galaktozemi tanısı konulan 14 olgu çalışmaya alındı. Olgularımızın dokuzu erkek, beşi kız idi. Ortalama yaşları  $35 \pm 29$  ay (dağılımı 5 ay-108 ay), ortalama doğum ağırlıkları  $3230 \pm 640$  gram idi. Yedi olguda anne ve baba arasında değişik derecelerde akrabalık varken, diğer yedi olguda akraba evliliği yoktu. Bir olguda galaktozemi tanısı almış olan kardeşin ölüm öyküsü, bir olguda ise galaktozemi tanısı almış akraba öyküsü vardı. Galaktozemi tanısı ile kaybedilen kardeş öyküsü olan olgunun anne ve babaları arasında birinci derece kuzen evliliği vardı.

Olguların tanı alma yaşları ortalama  $17 \pm 8$  gün saptandı. En erken tanı alma yaşı 7 gün ve en geç tanı alma yaşı 33

**Tablo 1. Galaktozemili hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri**

Hasta numarası n=14	Pıhtılaşma ölçümlerinde bozulma	Karaciğer işlev testlerinde yükseklik	Bilirubin yüksekliği	Sepsis	Kan şekeri düşüklüğü
1	+	+	-	-	-
2	-	-	+	+	-
3	-	-	+	-	-
4	+	+	+	-	-
5	+	+	-	-	+
6	+	-	+	-	-
7	-	+	+	-	-
8	-	-	+	-	-
9	+	+	-	-	+
10	-	+	+	-	-
11	+	-	-	+	-
12	+	+	+	-	-
13	+	-	+	-	-
14	+	+	-	-	-

gün idi. Hastanede yatırılış nedenleri; dokuz olguda sarılık, iki olguda kan şekeri düşüklüğü, iki olguda sepsis ve bir olguda ise transaminaz yüksekliği idi (Tablo 1). Sarılık nedeni ile başvuran olguların ortalama tanı alma yaşı  $17\pm7,2$  gün, kan şekeri düşüklüğü nedeni ile başvuran olguların ortalama tanı alma yaşı  $22\pm2,8$  gün ve sepsis nedeni ile başvuran olguların ortalama tanı alma yaşı  $9,5\pm3,5$  gün saptandı. Sarılık saptanan dokuz olguda en yüksek total bilirubin düzeyi  $30\text{ mg/dL}$  idi. Fankoni sendromu açısından yapılan değerlendirmede, olgularımızda elektrolit düzenliliği saptanmadı.

Başvuru anında olgularımızın sekizinde beslenme güçlüğü (altısında eş zamanlı kusma) ve ikisinde yalnızca kusma yakınması vardı. Fizik bakıda sekiz olguda karaciğer büyüklüğü ve bu olguların üçünde asit saptandı. Olgularımızın laboratuvar tetkik sonuçları Tablo 1’de sunulmuştur. Olguların dokuzunda pıhtılaşma ölçümlerinde bozulma, sekizinde karaciğer işlev testlerinde yükseklik vardı.

On dört olgunun hepsinde Beutler testi pozitif idi. Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz enzim etkinliği ortalama  $0,36\pm0,26\ \mu\text{mol/mL}$  idi. Tanı anında dört olguda katarakt vardı. Olgularımızın izlemlerinde katarakt diyet tedavisi ile geriledi ve ameliyat gerekmedi. On üç olguda Q188R mutasyonu, bir olguda homozigot N314D, homozigot E340X mutasyonu saptandı (Tablo 2). Bu mutasyonun saptandığı olgunun anne ve babasında heterozigot N314D ve E340X mutasyonu vardı.

Hastanede yatış süreleri ortalama  $21\pm13$  gün idi. Hastanede en kısa yatış süresi altı gün iken, en uzun yatış süresi 50 gün idi. Olgularımızın ortalama 17 ay (4 ay-2 yıl) izlemlerinde büyüme gelişmeleri değerlendirildi. Son po-

**Tablo 2. Galaktozemili hastaların enzim düzeyleri ve genetik mutasyonları**

Hasta numarası n=14	Enzim düzeyi ( $\mu\text{mol/mL}$ )	GALT gen mutasyonları
1	0,2	Q188R
2	0,48	Q188R
3	0,1	Q188R
4	0,3	Q188R
5	0,38	Q188R
6	0,8	Q188R
7	0,31	Q188R
8	0,53	Q188R
9	0,3	Q188R
10	0,9	Homozigot N314D / Homozigot E340X
11	0,4	Q188R
12	0	Q188R
13	0,1	Q188R
14	0,3	Q188R

liklinik başvurularında; tartısı 3. persantilde olan iki olgu, 10. persantilde olan üç olgu, 25. persantilde olan dört olgu, 50. persantilde olan üç olgu, 75. persantilde olan iki olgu vardı. Boy izlemlerinde ise boyu 3. persantilde olan üç olgu, 10. persantilde olan bir olgu, 25. persantilde olan dört olgu, 50. persantilde olan iki olgu, 75. persantilde olan üç olgu, 90. persantilde olan bir olgu saptandı.

Olgularımızın son kontrollerinde nörolojik gelişimleri Denver II Gelişimsel Tarama Testi ile değerlendirilmişti. Onbir olguda Denver II Gelişimsel Tarama Testi değeren-

dirmesi normal olarak saptanırken, bir olguda dil gelişimi ve kaba motor gelişimi geri; bir olguda kişisel sosyal gelişim, ince motor ve dil gelişimi geri; bir olguda kişisel sosyal gelişim şüpheli ve ince motor gelişim geri olarak saptanmıştı. Denver II Gelişimsel Tarama Testi normal olan 11 olgunun ortalama tanı yaşı  $15,09 \pm 6,2$  gün, Denver II Gelişimsel Tarama Testi geri olan üç olgunun ortalama tanı yaşı  $27,67 \pm 6,8$  gün idi. Olgularımızdan biri epilepsi nedeni ile izlenmekteydi.

## Tartışma

Galaktozemi otozomal çekinik olarak kalıtılan karbonhidrat metabolizması bozukluklarından birisidir. Galaktoz metabolizmasındaki her üç enzimin eksikliğinde de galaktozemi hastalığı görülmesine karşın, en sık GALT enziminin eksikliğine rastlanır. Klasik galaktozeminin görülme sıklığı tüm dünyada 1/40 000 ile 1/60 000 arasında değişirken, ülkemizde yapılan çalışmalarda sıklık 1/23 775 olarak saptanmıştır (2, 5-7). Çalışmamızda akraba evliliği sıklığı % 50 olarak belirlenmiştir. Öztürk ve ark. (6) yaptıkları çalışmada da benzer şekilde akraba evliliği oranı %57,1 olarak bildirilmiştir. Tüm bu veriler ışığında otozomal çekinik kalıtılan bu metabolik bozukluğun ülkemizde gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmesi akraba evlilikleri ile ilişkilendirilebilir. Bu konuda toplumun bilinçlendirilmesi ve akraba evliliklerinin önlenmesi gerekliliği açıktır.

Birçok çalışmada olguların tanı alma yaşları incelenmiş ve ilk 15 günde tanı alan olgular erken tanı olarak tanımlanmıştır (8-12). Bizim çalışmamızda da olgularımızdan altısı doğum sonrası 15 gün içerisinde, kalan sekiz olgu ise 15. günden sonra tanı almıştır. Ortalama tanı yaşı ise  $17 \pm 8$  gün olarak saptanmıştır. Hastalık ilk haftalarda bulgu vermesine karşın, tanı almada gecikme olduğu görülmüştür. Türkiye'den Öztürk ve ark. (6) yaptığı bir çalışmada da bizim verilerimizle benzer şekilde tanı alma yaşı 28 gün olarak saptanmıştır. Karadağ ve ark. (8) ise yaptıkları çalışmada olguların ortalama 13 günlük iken hastaneye başvurduğunu bildirmişlerdir. Henderson ve ark. (9) Güney Afrika'nın Cape Town bölgesinde 21 yıl içerisinde tanı alan 17 olgu ile yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşını 5,1 ay olarak saptamışlardır. Krantz ve ark. (10) Almanya'da 1955-1995 yılları arasında doğan 148 olguda yaptıkları çalışmalarında erken tanı oranını %57,8 olarak bildirmişlerdir. Shah ve ark. (11) erken tanı oranını %29, Schweitzer ve ark. (12) ise %61,5 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yenidoğan tarama programında olmayan bu metabolik hastalığın tanı almasındaki gecikme; hastanın doktora geç başvurusu, hastayı ilk gören birinci basamak hekiminin tanı güçlüğü ve başvuru anındaki klinik tablonun diğer birçok hastalıkla karışabilmesi ile ilişkilendirilebilir.

Olgularımızda tanı anında en sık izlenen başvuru nedeni sarılık olarak saptanmıştır. Benzer şekilde Öztürk ve ark. (6)

yaptığı çalışmada da sarılık en sık görülen bulgu olmuştur. Karadağ ve ark. (8) çalışmasında da %86 olguda sarılık saptanmıştır. Bununla birlikte sepsis saptanan olguların sarılık nedeni ile izlenen olgulardan daha erken tanı aldıkları görülmüştür. Buradan yola çıkarak sarılık nedeni ile yenidoğan servisine yatırılan olgularda tedaviye yanıt geciktiğinde, ülkemizde diğer ülkelere göre daha sık görülen bir metabolik hastalık olan galaktozeminin akla getirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Biriken toksik metabolitlerin yaptığı hastalık tablosu sonucu beslenme güçlüğü ve kusma klasik galaktozemide sık görülen belirtilerdi. Bu çalışmada da olguların sekizinde beslenme güçlüğü yakınması varken, bu olguların altısında eş zamanlı kusma yakınması olduğu belirlenmiştir. Waggoner ve ark. (13) 240 olgu içerisinde beslenme güçlüğü sıklığını %76, kusma sıklığını ise %47 olarak bildirmişlerdir. Galaktoz-1-fosfatın karaciğerde birikerek yaptığı toksisiteden dolayı klasik galaktozemide karaciğer hastalığına ait klinik ve laboratuvar bulguları izlenmektedir. Başvuru anında olguların dokuzunda pıhtılaşma ölçümlerinde bozulma, sekizinde transaminaz değerlerinde yükseklik, sekizinde karaciğer büyüklüğü ve bu olguların üçünde asit saptanmıştır. Shah ve ark. (11) karaciğer büyümesi sıklığını %41, sarılık sıklığını %82, karaciğer yetersizliği sıklığını %29 olarak bildirmişlerdir. Coşkun ve ark. (14) tarafından 18 olgu ile yapılan çalışmada ise sarılık %77,7 ve karaciğer büyüklüğü %72,2 sıklıkta bildirilmiştir. Karaciğer büyüklüğü ve karaciğer yetersizliğinin sık olarak bildirildiği galaktozemili olgularda en çok etkilenen organ karaciğerdir.

Galaktozemi tanısı almış olgularda katarakt sık görülen bir bulgu olduğundan göz bakısı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Çalışmamızda dört olguda katarakt vardı. Olgularımızın izlemlerinde katarakt diyet tedavisi ile geriledi ve ameliyat gerekmedi. Karadağ ve ark. (8) çalışmalarında ise dört oğlu katarakt nedeni ile ameliyat edilmiştir. Katarakt tanısı almış olgularımızın ortalama tanı günü  $17 \pm 2,8$  gün idi. Yaşamın ilk 2-3 haftasında tedaviye başlandığında katarakt düzelebilir, ancak tedaviye geç başlandığında ya da lensteki opasite artışı çok fazla ise cerrahi tedavi gerekir (1). Widger ve ark. (15) yaptığı çalışmada 100 galaktozemi olgusunun 14'ünün izleminde katarakt saptandığı bildirilmiştir. Bu olguların diyetle uyumu araştırıldığında katarakt saptanan ve saptanmayan olgular arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz geninde en sık izlenen üç klasik mutasyon Q188R, K285N ve L195P'dir (16). Olgularımızda da en sık izlenen GALT mutasyonu Q188R iken ortalama enzim düzeyi ise  $0,36 \pm 0,26$   $\mu\text{mol/mL}$  olarak saptandı ve klasik galaktozemi ile uyumlu bulundu. Seyrantepe ve ark. (17) Türk çocuklarında yaptığı çalışmada da bizim olgularımıza benzer şekilde en sık Q188R mutasyonuna rastlamışlardır. Murphy ve ark. (18) İrlandalılar üzerinde yaptık-

ları genetik incelemelerde klasik galaktozemiye neden olan predominant mutant alel %93,6 oranında Q188R olarak bulunmuşlardır. Steven ve ark. (19) Pensilvanya bölgesinde yaptıkları çalışmada 76 klasik galaktozemi olgusu değerlendirmiş ve %77,6'sında Q188R mutasyonu saptanmıştır. Bu çalışmada bir olguda homozigot N314D, homozigot E340X mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon saptanan olgunun anne ve babasının birinci dereceden kuzen olduğu ve heterozigot N314D ve E340X mutasyonu taşıdıkları belirlenmiştir. Aralarında akraba evliliği olan anne ve babanın galaktozemiye neden olan iki farklı mutasyonu heterozigot olarak taşımalarını dikkat çekicidir. N314D mutasyonu klasik galaktozemiden daha selim olan Duarte türünde görülür (20). E340X mutasyonunu ise ilk kez Gathof ve ark. (21) tarafından 1995 yılında tanımlanmıştır. Mutasyon saptadıkları üç olgudan birinde E340X mutasyonuna eşlik eden N314D polimorfizmi saptamışlardır. Bu üç olgudan polimorfizm taşıyan olgunun homozigot E340X taşıyanlara göre klinik gidişinin daha iyi seyrettiği bildirilmiştir. Shin ve ark. (20) E340X mutasyonu taşıyan olgularda N314D mutasyonunun compound heterozigot olarak bulunduğunu göstermiş ve enzim düzeyinin %0-0,5 arasında değiştiğini vurgulamışlardır. Seyrantepe ve ark. (17) 16 Türk olgu üzerinde yaptıkları çalışmada; bir olguda E340X mutasyonu saptamışlardır. Schuster ve ark. (22) 1998 yılında Almanya'da yaşayan iki Türk galaktozemi olgusunda yaptığı çalışmada ciddi klinik tablo ile başvuran ve izleminde zeka geriliği izlenen bir kız olguda E340X mutasyonu varlığını bildirmişlerdir. Bu olguda da, bizim olgumuzdakine benzer şekilde aynı alel üzerinde Duarte türüne neden olan N314D polimorfizmi de gösterilmiştir.

Galaktozemi tedavisinin temelini laktozun yapısında bulunan bir monosaakkarit olan galaktozun diyetten çıkarılması oluşturur. Anne sütü, inek sütü ya da formülalar önemli ölçüde laktoz dolayısıyla galaktoz içerdiklerinden, bu hastalarda kullanılmamaları gerekir. Süt çocukluğu döneminde laktozsuz kazein hidrolizatları içeren ya da oligosakkaritleri ayrılmış formülalar kullanılabilir. Galaktozemili olgulara kemik mineralizasyonunun azalmasını engelleyebilmek için dışarıdan kalsiyum ve D vitamini desteği de gereklidir. Galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz ve galaktokinaz eksikliği olan olgular eritrosit galaktoz-1-fosfat düzeyleri ve idrar galaktitol düzeyleri ölçülerek izlenir (23). İzleminde, bizim olgularımızda olduğu gibi galaktozemili hastaların büyümeleri yakından izlenmeli, ağırlık ve boyları yaşlarına uygun 10. - 90. persantil değerleri arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Galaktozemide doğum öncesi büyümenin normal olduğu ancak doğum sonrası büyümenin etkilendiği; bunun azalmış IGF-1 ve IGF-BP-3 düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (24). Literatür ile benzer şekilde olgularımızın ortalama doğum ağırlıkları 3 230 g±640 saptandı ve doğum öncesi büyümenin normal olduğu görüldü. Ancak olgularımızın izlemlerinde büyüme gelişme geriliği saptanmadı. Bunun olgularımızın yaş dağılımının göreceli olarak küçük olmasından (5-108 ay) kaynaklanabileceği ve daha kesin yargı

için uzun süreli izlem gerektiği düşünülmektedir. Olgular nörolojik, endokrinolojik ve psikososyal açıdan da yakından izlenmelidir. Bu öneriler doğrultusunda, olguların Denver II gelişimsel tarama testi ile yapılan değerlendirilmelerinde, motor ve kişisel sosyal gelişim geriliği saptanmış, ancak IQ değerleri ölçülememiştir. Shield ve ark. (25) 34 olgu ile yaptıkları çalışmada ise ortalama toplam IQ 79, ortalama performans IQ 79, ortalama sözel IQ 82 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada zeka geriliğinin metabolik kontrolden çok genotip ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise zeka geriliğinin ve nörolojik komplikasyonların yalnız genotip ya da galaktoz-1-fosfat düzeyine bağlı olmadığı, başka etmenlerin de etkili olabileceği vurgulanmıştır (26). Çalışmamızda olgularımızın ortalama yaşı 36 ay olduğundan IQ değerlendirmeleri yapılamamıştır ve IQ değerlerinin belirlenmesi için uzun süreli izlemleri gerekmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'nın birçok ülkesinde galaktozemi yenidoğan tarama programına alınmıştır. Ülkemizde fenilketonüri, doğuştan hipotiroidi, biyotinidaz eksikliği ve kistik fibroz yenidoğan tarama programı kapsamında olmakla birlikte, galaktozemi henüz bu kapsama alınmamıştır. Porta ve ark. (27) otuz yıllık deneyimlerini paylaştıkları yazılarında, ilk beş gün içinde yapılan yenidoğan taramasının klasik galaktozemiye bağlı akut kötüleşmeyi önlediğini vurgulamışlardır. Amerika Birleşik Devletlerinden yapılan bir diğer çalışmada galaktozeminin tarama programına alınmasının ardından, bu hastalık nedeni ile kliniği bozulan çok az sayıda olgu görüldüğü bildirilmiştir (28). Polak ve ark. (29) Avusturya'da yürütülen yenidoğan tarama programının, bu nadir görülen hastalığın birçok yenidoğanda saptanmasını sağladığını belirtmişlerdir. Brezilya'da yapılan maliyet etkinlik çalışmasında; galaktozeminin yenidoğan tarama programına alınmasının ekonomik açıdan daha uygun olduğu gösterilmiştir (30). Hastalık ilk haftalarda bulgu vermesine karşın olguların doğru tanı alması bu çalışmada da gösterildiği gibi, ülkemizde önemli ölçüde geç olmaktadır. Gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmesine karşın hastalığın daha geç tanı alması galaktozemi'yi önemli toplumsal bir hastalık haline getirmektedir. Galaktozemi hastalığının, ulusal yenidoğan tarama programına alınmasının bu toplumsal soruna gerçeği bir çözüm olacağını düşünmekteyiz.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (29.4.2009/219).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.U.A., H.O.; Tasarım - S.U.A.; Denetleme - S.U.A, S.G.; Kaynaklar - S.U.A., S.G., T.K.; Malzemeler - S.U.A, H.O.; Veri toplanması ve/veya işleme - S.U.A, S.G.; Analiz ve/veya yorum - S.U.A., E. A.; Literatür taraması - S.U.A., T.K.; Yazıyı yazan - S.U.A.; Eleştirel İnceleme - H.O., S.E.A.; Diğer - T.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from Bakırköy Maternity and Pediatrics Training and Research Hospital (29.4.2009/219).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients and parents of patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - S.U.A., H.O.; Design - S.U.A.; Supervision - S.U.A, S.G.; Funding - S.U.A., S.G., T.K.; Materials - S.U.A, H.O.; Data Collection and/or Processing - S.U.A, S.G.; Analysis and/or Interpretation - S.U.A., E.A.; Literature Review - S.U.A., T.K.; Writer - S.U.A.; Critical Review - H.O., S.E.A.; Other - T. K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Berry GT, Segal S, Gitzelmann R. Disorders of Galactose Metabolism. In: Fernandes J, Saudubray M, van den Berghe G, Walter JH. Inborn Metabolic Diseases - Diagnosis and Treatment. 4th ed New York, NY: Springer-Verlag, Inc; 2006.p.78. [\[CrossRef\]](#)
- Fridovich-Keil J, Walter. Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York, NY: McGrawHill Medical Publishing Division; 2008.p.72.
- Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. J Inher Metab Dis 2006; 29: 516-25. [\[CrossRef\]](#)
- Bennett MJ. Galactosemia diagnosis gets an upgrade. Clin Chem 2010; 56: 690-2. [\[CrossRef\]](#)
- Tokatlı A. Galaktozemi taraması. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 214-23.
- Öztürk Y, Erdur B, Tokgöz Y. Klasik galaktozemili olgularda klinik özellikler. Türkiye Klinikleri J Pediatri 2010; 19: 16-9.
- Fedakar A, Dursun F, Ceyhan İ, Yıldız M, Ergüven M. Galaktozemi. Göztepe Tıp Dergisi 2004; 19: 248-250.
- Karadağ N, Zenciroğlu A, Eminoğlu FT, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. Clin Lab 2013; 59: 1139-46.
- Henderson H, Leisegang F, Brown R, Eley B. The clinical and molecular spectrum of galactosemia in patients from the Cape Town region of South Africa. BMC Pediatr 2002; 2: 2-7. [\[CrossRef\]](#)
- Krantz S. Early diagnosis of inherited metabolic disorders towards improving outcome: the controversial issue of galactosemia. Eur J Pediatr 2003; 162: 50-3. [\[CrossRef\]](#)
- Shah V, Friedman S, Moore AM, Platt BA, Feigenbaum ASJ. Selective screening for neonatal galactosemia: an alternative approach. Acta Pediatr 2000; 948-9.
- Schweitzer S. Newborn mass screening for galactosemia. Eur J Pediatr 1995; 154: 37-9. [\[CrossRef\]](#)
- Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia result of a survey of 350 cases. J Inher Metab Dis 1990; 13: 802-18. [\[CrossRef\]](#)
- Coşkun T, Erkul E, Seyrantepe V, Özgüç M, Tokatlı A, Ozalp I. Mutational analysis of Turkish galactosaemia patients. J Inher Metab Dis 1995; 18: 368. [\[CrossRef\]](#)
- Widger J, O'Toole J, Geoghegan O, O'Keefe M, Manning R. Diet and visually significant cataracts in galactosaemia: is regular follow up necessary? J Inher Metab Dis 2010; 33: 129-32. [\[CrossRef\]](#)
- Dobrowolski SF, Banas RA, Suzow JG, Berkley M, Naylor EW. Analysis of common mutations in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene. J Mol Diag 2003; 5: 42-7. [\[CrossRef\]](#)
- Seyrantepe V, Özgüç M, Coşkun T, Ozalp I, Reichardt KV. Identification of mutation in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene in 16 Turkish patients with galactosemia, including a novel mutation of F294Y. Hum Mutat 1999; 13: 339-45. [\[CrossRef\]](#)
- Murphy M, Mchugh B, Tighe O, et al. Genetic basis of transferrase deficient galactosaemia in Ireland and the population history of the Irish Travellers. Eur J Hum Genet 1999; 7: 549-54. [\[CrossRef\]](#)
- Steven F, Richard A, Joseph G, Berkley M, Maylor E. New assays to increase the sensitivity and specificity of newborn screening for galactosemia. J Mol Diagn 2003; 5: 42-7.
- Shin YS, Koch HG, Köhler M, Hoffmann G, Patsoura A, Podskarbi T. Duarte-1 (Los Angeles) and Duarte-2 (Duarte) variants in Germany: two new mutations in the GALT gene which cause a GALT activity decrease by 40-50% of normal in red cells. J Inher Metab Dis 1998; 21: 232-5. [\[CrossRef\]](#)
- Gathof BS, Sommer M, Podskarbi T, et al. Characterization of two stop codon mutations in the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene of three male galactosemic patients with severe clinical manifestation. Hum Genet 1995; 96: 721-5. [\[CrossRef\]](#)
- Schuster V, Podskarbi T, Ottensmeier H, Haubner M, Shin YS. Simultaneous occurrence of various mutations and polymorphisms in cis and in trans of the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene in a Turkish family with classical galactosemia. J Mol Med 1998; 76: 715-9. [\[CrossRef\]](#)
- Walter JH, Collins JE, Leonard JV. Recommendations for the management of galactosaemia. UK Galactosaemia Steering Group. Arch Dis Child 1999; 80: 93-6. [\[CrossRef\]](#)
- Panis B, Gerver WJ, Rubio-Gozalbo ME. Growth in classical galactosemia patients. Eur J Pediatr 2007; 166: 443-6. [\[CrossRef\]](#)
- Shield JPH, Wadsworth EJK, MacDonald A, et al. The relationship of genotype to cognitive outcome in galactosaemia. Arch Dis Child 2000; 83: 248-50. [\[CrossRef\]](#)
- Cleary MA, Heptinstall LE, Wraith JE, Walter JH. Galactosaemia: relationship of IQ to biochemical control and genotype. J Inher Metab Dis 1995; 18: 151-2. [\[CrossRef\]](#)
- Porta F, Pagliardini S, Pagliardini V, Ponzzone A, Spada M. Newborn screening for galactosemia: a 30-year single center experience. World J Pediatr 2015; 11: 160-4. [\[CrossRef\]](#)
- Berry GT. Galactosemia: when is it a newborn screening emergency? Mol Genet Metab 2012; 106: 7-11. [\[CrossRef\]](#)
- Pollak A, Kasper DC. Austrian Newborn Screening Program: a perspective of five decades. J Perinat Med 2014; 42: 151-8. [\[CrossRef\]](#)
- Camelo Junior JS, Fernandes MI, Jorge SM, et al. Newborn screening for galactosemia: a health economics evaluation. Cad Saude Publica 2011; 27: 666-76. [\[CrossRef\]](#)