

## ORGANİK ASİTLER, METABOLİZMALARI VE İLGİLİ PATOLOJİK DURUMLAR

Dr. Aslan AKSU(x)

### ÖZET

*Mevcut literatürün ışığı altında; pirüvik, laktik, sitrik, alfa-ke-toglutarik, propionik, metilmalonik, okzalik, glikolik ve gliokzilik asitlerin metabolizmaları ve bunlarla ilgili patolojik durumlar tartışılmıştır.*

Son senelerde bilim ve teknikteki gelişmeler, önceleri daha emekli metodlar ile incelenen organik asitlerin daha kolay bir tarzda araştırılma olanaklarını ortaya çıkarmıştır. Bu duruma paralel olarak birçok organik asidin metabolizması aydınlatılmış ve bunlarla ilgili metabolik hastalıklar tarif edilmiştir.

Biyokimya literatürüne göre  $H_2CO_3$  dışında bünyelerinde karbon atomu taşıyan bütün asitler organik asit olarak tanımlanır. Fakat genellikle amino asit ve yağ asitleri dışında kalanların organik asit olarak isimlendirilmesi kural halindedir. Organik asitler, çoğunlukla karbonhidrat ve amino asit metabolizmalarının ara veya son ürünleridir.

Bu asitlerin biyolojik düzende oynadıkları rol hakkında fazla bilgi sahibi değiliz. Ancak hippürik asidin benzoik asidin detoksifikasyon ürünü olarak itrah edildiğini, sitrik asidin idrardaki kalsiyumu erir halde tutup itrahını kolaylaştırdığını ve genel olarak zayıf asit özelliği gösteren organik asitlerin organizmayı alkalozaya karşı korumakta bir dereceye kadar görevli olduklarını biliyoruz.

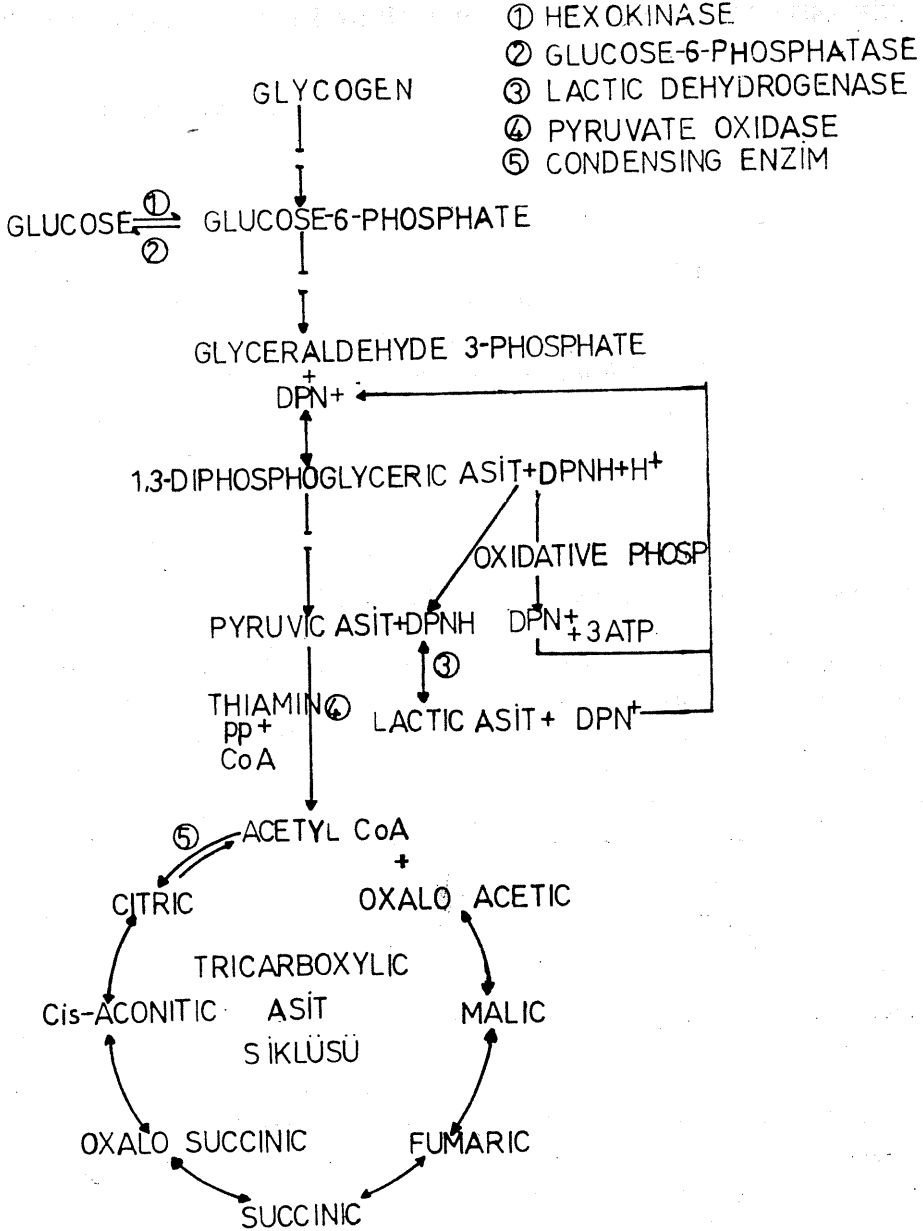
İnsan kan ve idrarında birçok organik asit mevcuttur. Fakat biz tıbbi yönden önemli bulduğumuz organik asitlerin metabolizmalarını ve bunlarla ilgili patolojik durumları gözden geçireceğiz :

(x) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Doçenti, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Bölümü Öğretim Üyesi.

1. Pirüvik ve laktik asitler :

Her iki asit te karbon hidrat metabolizması ile ilgili olup, bu metabolizmadaki yerleri Şekil 1 de gösterilmiştir.

Pirüvik asit normal şartlarda glikolizin son ürünü olarak teşekkül eder ve pirüvat oksidaz enzim sistemi tarafından asetil koenzim A ya çevrilir.



Şekil 1: Glikoliz, pirüvat metabolizması ve TCA siklüsü.

Pirüvik asitten laktik asidin teşekkülü ise glikolizin devamı için şart olan DPN (NAD) ihtiyacına göre cereyan eder. Hücre oksijenasyonu yeterli olduğu zaman DPN nin redüksiyonu ile meydana gelen DPNH (NADH), mitokondride oksidéd edilir. Bu son hadise de bilindiği gibi ATP sentezi ile sonuçlanır ve bu sırada rejenere edilmiş olan DPN glikolizin devamı için kullanılır. Fakat hücrede gerçek veya relatif bir oksijenasyon yetersizliği nedeni ile mitokondrideki oksidatif fosforilasyondan yeteri kadar DPN sağlanamaz ise :



reaksiyonu ile pirüvik asit laktik aside dönüşür ve aynı zamanda meydana gelen DPN glikolizin devamı için kullanılır.

Pirüvik ve laktik asitlerin idrarda yüksek miktarda ekskresyonu ile karakterize bir metabolik hastalık 1969 yılında Lonsdale ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(1). Bu hastalığın sebebi kesin olarak bilinmemekle beraber, pirüvik asidin oksidatif dekarboksilasyonunda bir blokajın mevcut olması muhtemeldir.

Pirüvik asit metabolizması şeker hastalığında da ileri derecede duraklar. Şöyle ki, bu hastalıkta yağ sentezinin azalması nedeni ile yağ sentezinin ana maddesi olan asetil koenzim A da bir birikme olur ve durum oksidasyonunu azaltmak sureti ile pirüvik asidin de birikmesine yol açar (2). Kanda artmış pirüvik ve laktik asit seviyesi ile beraber olan bir diğer hastalık Konjenital Laktik Asido-

zis'tir. Kronik hipotoninin klinik tabloya hakim olduğu bu hastalık ilk defa 1962 de Hartman ve arkadaşları(3) tarafından bildirilmiştir. Konjenital Laktik Asidozis daha sonra Hawort(4), Erickson(5) ve Scharer(6) tarafından da rapor edilmiş ve hastalığın etiyopatogenezi etraflıca tartışılmıştır. Hastalıktan sorumlu asitlerin kaynağı çok muhtemelen kas dokusudur, fakat hücre seviyesinde metabolik kusurun ne olduğu belli değildir.

Pirüvik ve laktik asit metabolizmaları daha birçok patolojide bozulma gösterir. Aspirin zehirlenmesinde(7), Von Gierke hastalığında(8), tiamin noksanlığında(9), hepatik komada(10), kalp yetmezliklerinde(11) ve INAH tedavisinden sonra(22) kan ve idrarda yüksek miktarda pirüvik ve laktik aside rastlanmıştır.

## 2. Sitrik ve alfa-ketoglutarik asitler :

Sitrik asit, metabolizması oldukça geniş olarak incelenmiş organik asitlerden biridir. Şekil 1 de görüldüğü gibi bu asit okzaloasetik asit ile asetil koenzim A nın birleşmesi sonucu meydana gelir ve condensing enzyme bu reaksiyonu katalize eder (13).

Gıda ile alınan sitrik asidin, sitrik asit ekskresyonuna bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır(14). Diyeti teşkil eden gıdaların natürünün bu asit itrahında yaptığı değişiklikler uzun süreden beri bilinmektedir. Karbonhidratlar(15), alkali tabiatlı gıda maddeleri (13, 14) sitrik asit itrahını artırırılar, proteinler ve tabiatlı maddeler(15) azaltılırlar.

İdrardaki sitrik asit, glomerüler sitrik asit ile tubuluslar tarafından sentez edilen sitrik asidin toplamıdır ve

glomerüler olan toplam sitrik miktarının çok ufak bir kısmını teşkil eder (17) Ösberg(18) ve Sherman (15) idrar pH sı ile sitrik asit arasındaki ilgiden bahisle, alkali idrarların asit olanlara nazaran daha çok sitrik asit ihtiva ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Günümüzün bilgilerine göre bu gözlemi doğru olarak kabul etmek zordur. Zira muhtelif sebeplerle acetazolamide (Diamox) verilmiş şahıslarda idrar pH sı alkaleen olduğu halde sitrik asit itrahında azalma tesbit edilmiştir(19). Organizmada sitrik asidin oluşumundan sorumlu condensing enzyme'ın pH değışikliklerine son derece hassas oluşu,enzimin alkaleen şartlarda daha verimli olarak çalıştığının tesbiti, sitrik asit itrahının idrar pH sından çok intraselüler pH ile ilgili olduğu gerçeğini ortaya koymuştur(20). Böylece acetazolamide'in yol açtığı azalmış sitrik asit itrahını; alkaleen pH lı idrara rağmen, bu maddenin sebep olduğu metabolik asidoz ve dolayısıyla azalmış sitrik asit üretimine bağlamak mümkün olur.

Sitrik asit metabolizmasını etkileyen daha başka etkenler de vardır. Vitamin D, hücre içinde sitrik asit oksidasyonunu azaltmak suretiyle bu asidin birikmesine yol açar(21), Parathormonun da aynı şekilde sonuçlanan bir etkisi görülmektedir(22). Östrojenler bu asidin böbrek tubuluslarından geri emilimini azaltmakta, androjenler ise arttırmaktadırlar(23).

Alfa-ketoglutarik asit trikarboksilik asit siklüsünün devri sırasında (Şekil 1) ve transaminasyon reaksiyonları sonucu meydana gelir. Bu asit glutamik asit ile birlikte bu reaksiyonların hemen hemen hiç değışmeyen çiftini teşkil eder :

1-amino asit + alfa-ketoglutarik asit  
alfa-keto asit + l -glutamik asit

Böbrekler alfa ketoglutarik asit metabolizmasına aktif olarak katılırlar. Wishwakarma köpeklerde bu asidin ekskresyonunun glomerüler filtrasyon ve tubuler absorpsiyonla tayin edildiğini, reabsorpsiyonun aktif transport tarzında olduğunu ve alfa-ketoglutarik asidin tubuluslar tarafından şentez edilmediğini göstermiştir(24).

Von Gierke hastalığında alfa-ketoglutarik asit teşekkülünde artma olur(8). Blindiği gibi bu hastalıkta glukoz -6-fosfataz enzimi nokсандır ve bu nedenle glukoz-6-fosfat'ın glukoz haline dönüşümü bozulmuştur. Bu durum glikoliz, pirüvat oksidasyonu ve TCA siklüsündeki enzimleri substrat yönünden yükleyerek alfa-ketoglutarik asidin artmasına sebep olmaktadır.-Buna ek olarak miktarı artmış olan pirüvik asit, GPT (Glutamik-Pirüvik asit-Transaminaz ) enzimi aracılığı ile alfa-ketoglutarik aside çevrilir ve bu asit için ilâve bir kaynak teşkil eder :

1- glutamik asit + pirüvik asit GPT alfa-ketoglutarik asit + l-alanin.

Fenilketonüri'de azalmış alfa-ketoglutarik asit ekskresyonu rapor edilmiştir (25). Bu hastalıkta normal olarak metabolize edilmeyen ve biriken fenilalanin, alfa-ketoglutarik asidi kullanarak transaminasyon reaksiyonu ile fenilpirüvik aside çevrildiği için alfa-ketoglutarik asidin azalmasından sorumludur.

Aspirin zehirlenmesinde kan ve idrardaki sitrik ve alfa-ketoglutarik asit miktarında artma görülür ve bu

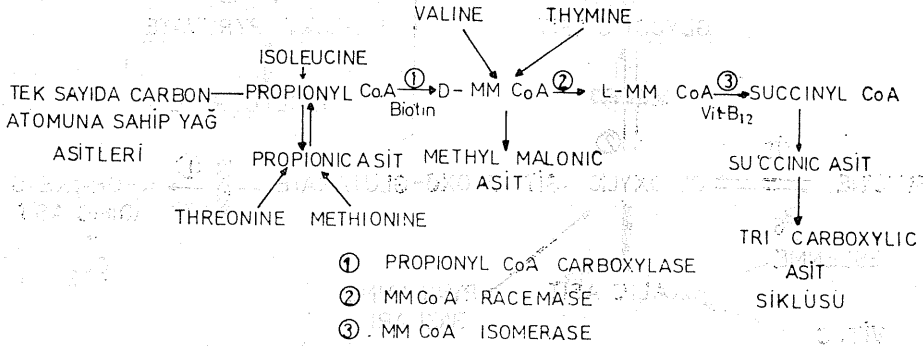
artış bizzat aspirinin sebep olduğu metabolik değişikliklerle ilgilidir(7).

### 3. Propionik ve metilmalonik asitler :

Bilhassa Konjenital Metilmalonik Asidemi'nin tarif edilmesinden sonra bu iki asitle ilgili metabolik yol üzerinde sıklıkla durulan konulardan biri haline gelmiştir. Şekil 2. bu metabolik yolu göstermektedir.

Propionik asit, propionil koenzim A şeklinde tek sayıda karbon atomu

ihativa eden yağ asitlerinden , izolösin, treonin ve metionin'den teşekkül-eder. Propionil-koenzim A daha sonra biotin'i koenzim olarak kullanan propionil koenzim A karboksilaz enzimi ile metilmalonil koenzim A ya çevrilir. Metilmalonil koenzim A nın izomeri olan süksinil koenzim A ya dönüşü metilmalonil koenzim A izomeraz enzimi tarafından sağlanır ve bu enzim de vitamin B<sub>12</sub> den koenzim solarak faydalanır. Süksinil koenzim A da süksinik asit şeklinde TCA siklusüne katılır.



Şekil 2: Propionik asit metabolik yolu.

Konjenital Hiperpropionik Asidemi, kan ve idrarda yüksek miktarda propionik asidin bulunduğu bir metabolik hastalıktır. İlk kez 1968 yılında Hommes ve arkadaşları tarafından neşredilmiştir (26). Mevcut biyokimyasal anormalliğe ek olarak hastalarda hipotoni ve arefleksi mevcuttur. Metabolik kusurun nerede olduğu bugün için kesinlikle bilinmemektedir.

Metilmalonik asit normal koşullarda metabolize edilen ve bu nedenle idrarla itrahi çok az olan bir organik asittir (0-7 mg/günde) (27). Ancak pernisiyöz anemide ve vitamin B<sub>12</sub>

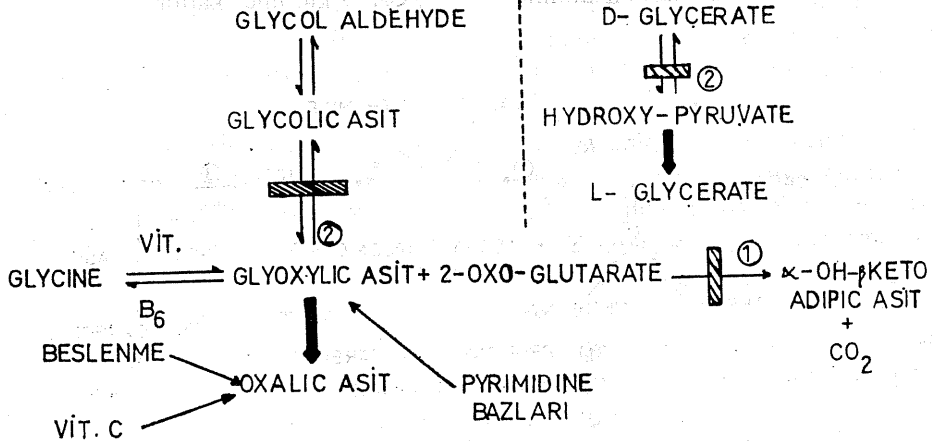
yetmezliklerinde bu asidin itrahının arttığı rapor edilmiştir(27). Daha önce de belirtildiği gibi vitamin B<sub>12</sub> metilmalonil koenzim A izomeraz enziminin koenzimidir. Bu itibarla vitamin B<sub>12</sub> eksikliğinde bu enzim sistemi iyi çalışmamakta ve dolayısıyla kanda metilmalonik asit birikmesi olmaktadır. Tabiiyle bu durum da yüksek metilmalonik asit itrahi ile sonuçlanır. Metilmalonik asit metabolizmasının doğuştan bozuk olduğu hastalık Konjenital Metilmalonik Asidemi'dir (28). Kusma, letarji, gelişme geriliği, kronik asidoz, hepatomegali, nötropeni, kanda ve idrarda yüksek metilmalonik asit seviyesi bu

metabolik hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularını teşkil eder. Hastalık-taki bozukluk metilmalonil koenzim A izomeraz enziminin kusurlu oluşudur(29). Bu hastalık klinik bulguları yönünden hiperglisemi'ye son derece benzer. Ayırım biyokimyasal olarak yapılabilir. Hipergliseminemi'de plazma ve idrarda metilmalonik asit seviyesi normaldir. Ayrıca hipergliseminemi'li has-

taların lökositlerinin radyoaktif propionik asidi normal olarak metabolize ettikleri Morrow, Aksu ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir(30).

#### 4. Okzalik, glikolik ve gliokzilik asitler :

Bu üç organik asit te metabolizmaları bakımından birbirleri ile çok yakından ilgilidirler. Bu ilişki Şekil 3 te gösterilmiştir.



- ① 2- OXOGLUTARATE  
GLYOXYLATE CARBOLIGASE
- ② GLYCERIC DEHYDROGENASE

Şekil 3: Okzalik, glikolik ve gliokzilik asitlerle ilgili metabolik yol ve tesbit edilen metabolik blokaj noktaları.

Okzalik asit organizmada endojen olarak en çok glisin'den teşekkül eder. Ispanak, marul, elma ve çay gibi gıda maddeleri yapılarında bol miktarda okzalik asit ihtiva ederler ve yenildiklerinde okzalik asit kaynağı olurlar. Vitamin C nin de organizmada okzalik aside çevrilebildiği ayrıca bilinmektedir(31).

Diyetle alınan okzalik asit miktarı, idrarla atılan okzalik asit miktarını çok yakından ve doğru orantılı olarak etkiler(32). Ayrıca etilen glikol zehirlenmesinde(23), piridoksin yetmezliğinde (34), karaciğer sirozunda (35) idrarla okzalik asit itrahında artma tesbit edilmiştir.

Okzalik asit metabolizması Familial Hiperokzalüri'de, doğuştan bozulmuştur. Bu hastalık, idrarda bol okzalik asit, erken yaşlarda oluşan okzalaktan ibaret üriner sistem taşı ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir. İlk defa 1925 yılında Le Poutre tarafından rapor edildiği bildirilen(36) bu hastalığın son yıllarda iki genetik varyansı tarif edilmiştir. Bunların birinde(37), 2-okzo-glutarat-gliokzilal karboligaz enzimi noksan olup idrarla okzalik ve glikolik asitlerin itrahi artmıştır. İkinci varyetede ise(38) kusurlu enzim d-gliserik dehidrogenaz'dır. Bu enzim hem hidrokspiruvat ve hem de gliokzilal metabolizmasında yer alır ve hidrokspiruvat'ı d-gliserik aside, gliokzilal asiti glikolik aside indirger, Şekil 3. Bu tip hastalığın özelliği idrarla yük-

### Summary

#### Organic Acids, Their Metabolisms and Related Pathological States

In this article, the metabolism of some medically important organic acids and related pathological states have been discussed in the light of current medical literature.

#### Kaynaklar

1. Lonsdale, D. et al: Intermittent cerebellar ataxia associated with hyperpyruvic acidemia, hyperalaninemia, hiperalaninuria, *Pediat.* 43: 1025, 1969.
2. Garland, P.B. et al: Regulation of glucose uptake by muscle. *Biochem.* 1., 93: 665, 1954.
3. Hartman, A.F. et al: Lactate Metabolism. *J. Pediat.*, 61: 165, 1962.
4. Haworth, J.C. et al: Familial chronic acidosis due to an error in lactate and pyruvate metabolism. *Canad. Med. Ass. J.* 97:773, 1967.
5. Erickson, R.C.: Familial infantile lactic acidosis. *J. Pediat.*, 66: 1004, 1965.
6. Scharer, K. et al: Chronic congenital lactic acidosis. *Helve, Pediat. Acta*, 23: 107, 1968.
7. Schwartz, R., Land, G.: Organic acid excretion in salicylate intoxication. *J. Pediat.* 66: 568, 1965.
8. Zelnicek, E. et al: The metabolism of alpha keto acids in von Gierke's disease. *Clin. Chem. Acta*, 9: 586, 1964.
9. Harper H.A., Devel, H.J. Jr.: The urinary pyruvate in thiamine deficiency, *J. Biol. Chem.*, 137: 233, 1941.

10. Amatuzio, D.S., Nesbitt, S.: Study of pyruvic acid in the blood and spinal fluid of patients with liver disease with or without coma. *J. Clin. Invest.*, 29: 14876, 1950.
11. Zelnicsek, E.: Pyruvic acid in blood CSF and urine. *Scripta. Med. Fac. Med. Univ. Brunencis Olomucencis*, 29: 280, 1956 (abstrakt).
12. Kohout, M., and Krulik, R.: The effect of INAH on the excretion of pyruvic acid. *Rozhledy tuberk.*, 18: 347, 1958 (abstrakt)
13. West, E. et al: *Textbook of Biochemistry*. Macmillan Co. 4 th ed. sayfa: 959.
14. Ostberg, O.: Citric acid excretion of the human kidney. *Skand. Arch. Physiol.*, 63: 99, 1931 (abstrakt).
15. Sherman, C.C. et al: The citric acid formed in animal organism. *J. Biol. Chem.*, 113:247, 1936.
16. Yarbrow, L.C.: The influence of diet on urinary citrate excretion. *J. Urol.*, 75: 1216, 1956.
17. Herndon, R.F., Freeman, S.: Renal citric acid utilisation in the dog.
18. Östberg, O.: Über den citronensaure gehalt des harns und seine schwankungen unter abnormen verhältnissen. *Acta Med. Scand.*, Suppl., Suppl, 50: 172, 1932 (abstrakt).
19. Harrison, H., Harrison, H.C.: Inhibition of urine citrate excretion and production of renal calcinosis in rat by Diamox administration. *J. Clin. Invest.*, 34: 1662, 1955.
20. Stern, J.R. et al: Enzymatic synthesis of citric acid. *J. Biol. Chem.*, 198: 313, 1952.
21. De luca, H.F., Steenbock, H.: An in vitro effect of vitamin D on citrate oxidation by kidney mitochondria. *Science*, 1256: 258, 1957.
22. Neuman, W.F. et al: On the mechanism of action of parathormone. *J. Am. Chem. Soc.*, 78: 3862, 1956.
23. Cantarow, A. and Schepartz, B.: *Biochemistry*, 3rd ed. Saunders Co. Sayfa: 713.
24. Vishwakarma, P.: The proximal renal tubular transport of alpha-keto glutaric acid. *Canad. J. Biochem.*, 41: 1099, 1963.
25. Zelnicsek, E.: Urinary excretion of alpha-keto acids in phenylketonuria. *Clin. Chem. Acta*, 7: 7:592, 1962.
26. Hommes, F.A. et al: Propionic acidemia, a new inborn error of metabolism. *Pediat. Res.*, 2: 519, 1968.
27. Holmberg, C.G. et al: Methylmalonic acid excretion and serum vitamin B12. *Scand. J. Heamat.*, 3: 399, 1966.
28. Oberholzer, V.G. et al: Methylmalonic aciduria. *Arch. Dis. Childh.*, 42: 492, 1967.
29. Rosenberg, L.E. et al: Methylmalonic aciduria. *Hew Eng. J. Med.* 278: 1319. 1968.
30. Morrow, G. et al: Familial neuromuscular disease and non-ketotik glycinemia. *Pediat. Res.* 4: 480, 1970,
31. Hellman, L., Burns, J.J.: Metabolism of l-ascorbic acid-1-C<sup>14</sup> in man. *J. Biol. Chem.*, 230: 923, 1958.



32. Lemden, M.P., Chrystowsky, A.G.: Urinary oxalate excretion by man following ascorbic acid ingestion. *Pro. Soc. Exptl. Biol. and Med.*, 81:190, 1954.
33. Hjelt, E. et al: Two fatal cases of ethylene glycol poisoning: Chemical and pathological analysis. *Deut. Z. ges. gerichtl. Med.*, 46: 730, 1958 (abstrakt).
34. Runyan, T.J., Gershoff, Ss.N.: The effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency in rat on the metabolism of oxalic acid precursors. *J. Biol. Chem.*, 240: 1889, 1965.
35. Fortunato, A.: Oxalic acid equilibrium in case of hepatic cirrhosis. *Minerva Med.*, II: 579, 1934 (abstrakt).
36. Broyer, M., Berger R.: Oxalose. *Presse Med.*, 76: 2395, 1968.
37. Koch, J. et al: Deficiency of 2-oxo-glutarate-gloyxylate carboligase activity in primary hyperoxaluria. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 57: 1123, 1967.
38. Williams, H.E., Smith, H.L. Jr.: L-glyceric aciduria, a new genetic variant of primary oxaluria. *New Eng. J. Med.*, 278: 233, 1968.
39. Dean, B.M. et al: Primary hyperoxaluria. *Lancet*, 1:406, 1966.