

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ORGANİK ASİDEMİLİ VE ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUĞU  
OLAN HASTALARDA BESLENME DURUMU, METABOLİK  
KONTROL VE BÜYÜMENİN İZLENMESİ**

**Uzm. Dyt. Burcu KUMRU AKIN**

**Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2023**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ORGANİK ASİDEMİLİ VE ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUĞU  
OLAN HASTALARDA BESLENME DURUMU, METABOLİK  
KONTROL VE BÜYÜMENİN İZLENMESİ**

**Uzm. Dyt. Burcu KUMRU AKIN**

**Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL**

**ANKARA  
2023**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**ORGANİK ASİDEMİLİ VE ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA**  
**BESLENME DURUMU, METABOLİK KONTROL VE BÜYÜMENİN İZLENMESİ**

**Burcu KUMRU AKIN**  
**Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL**

Bu tez çalışması 12.05.2023 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme ve Diyetetik Programı"nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Gülden KÖKSAL*  
*(Hasan Kalyoncu Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI*  
*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Halise Neslihan ÖNENLİ MUNGAN*  
*(Çukurova Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Zehra BÜYÜKTUNCER DEMİREL*  
*(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Doç. Dr. Yılmaz YILDIZ*  
*(Hacettepe Üniversitesi)*

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

05 Haziran 2023

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN*  
**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezimin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Teziminle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

12 /05/2023

Uzm. Dyt. Burcu KUMRU AKIN

i

<sup>i</sup>"**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**"

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

12/05/2023

**Uzm. Dyt. Burcu KUMRU AKIN**

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca beni destekleyen, değerli bilgileriyle ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında göstermiş olduğu desteklerden dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL'e

Tez çalışmam boyunca bilimsel desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren Sayın Prof. Dr. Mehmet KESKİN ve Sayın Prof. Dr. Neslihan ÖNENLİ MUNGAN'a

Çalışma sürecinde verilerin toplanması aşamasında tüm yardımları için Gaziantep Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nde ve Çukurova Üniversitesi Metabolizma Kliniği'nde çalışan değerli doktorlar ve diyetisyenlere,

Doktora eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi diyetisyenlerine,

Çalışmaya katılarak bilime destek veren hastalarım,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni güçlendiren ve yüreklendiren, sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Arş. Gör. Sabri AKIN'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dyt. Burcu KUMRU AKIN

## ÖZET

**Kumru-Akın, B. Organik Asidemili ve Üre Döngüsü Bozukluğu Olan Hastalarda Beslenme Durumu, Metabolik Kontrol ve Büyümenin İzlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2023.** Organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda doğal proteinden kısıtlı diyet ve gerekli durumlarda aminoasit karışımlarının kullanılması tedavinin temelini oluşturmaktadır. Hastalarda doğal proteinden kısıtlı diyet tedavisi sonucu büyüme geriliği ve besin ögesi eksiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışma, organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda beslenme durumu, vücut kompozisyonu, metabolik kontrol ve büyüme izlenerek bunlar arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (Maple Syrup Urine Disease [MSUD]) olan 36 hasta, metilmalonik asidemi (MMA)/propiyonik asidemi (PPA) olan 30 hasta, izovalerik asidemili (İVA) 6 hasta ve üre döngüsü bozukluğu (UCD) olan 9 hasta çalışmaya dahil edilerek 1-18 yaş aralığındaki 81 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların uzun dönemli izlemleri yapılarak 6 ay arayla antropometrik ölçümleri, her ay 3 günlük besin tüketim kayıtları, besin tüketim sıklıkları, büyüme durumunu gösteren biyokimyasal parametreleri ve kan aminoasitleri alınmıştır. Diyetlerinde almış oldukları protein, aminoasitler hastalığa özgü tedavi kılavuzlarına göre karşılaştırılmıştır. Hastaların kan aminoasitleri hastalığa özgü belirlenen değerlere göre karşılaştırılmıştır. Ayrıca metabolik kontrollerini gösteren kan parametreleri geriye dönük olarak dosyalarından taranmıştır. MSUD hastalarının başlangıçta yaşa göre vücut ağırlığı Z skoruna göre hastaların %36'sı, 6. ayda hastaların %52,2'si malnütrisyonludur. Yaşa göre boy uzunluğu Z skoruna göre başlangıçta hastaların %47,2'si, 6. ayda hastaların %44,4'ü bodur olarak saptanmıştır. MMA/PPA hastalarının başlangıçta %34,8'i, 6. ayda %43,5'i malnütrisyonludur ve başlangıçta hastaların %43,3'ü, 6. ayda hastaların %50'si bodurdur. İVA hastalarında büyüme geriliğine rastlanmamıştır. UCD hastalarının başlangıçta ve 6. ayda %44,4'ü bodur olarak saptanmıştır. Hastaların besin tüketim kayıtlarından çoklu doymamış yağ asitleri ve posa alımlarının yetersiz olduğu görülmüştür. Hastaların almış oldukları toplam protein:enerji değeri normal aralıkta bulunmuştur ve boya göre Z skoruyla arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). MSUD ve MMA/PPA hastalarının büyük kısmında izlemlerinde kan izolösin ve valin düşüklüğü olduğu görülmektedir. Sonuç olarak organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu hastalarında büyüme geriliği görülmektedir. Doğuştan aminoasit metabolizması bozukluğu olanlarda büyümenin ve beslenmenin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalığa özel tedavi kılavuzlarında öneriler konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Bu hastaların metabolizma hastalıklarında deneyimli diyetisyen tarafından büyümeleri ve besin öğeleri eksiklikleri açısından yakından izlenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Organik asidemi, üre döngüsü bozukluğu, beslenme durumu, büyüme



## ABSTRACT

**Kumru-Akın, B. Monitoring of Nutritional Status, Metabolic Control and Growth in Patients with Organic Acidemia and Urea Cycle Disorders. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, PhD Thesis in Nutrition and Dietetics Program, Ankara, 2023.** In patients with organic acidemia and urea cycle disorders, a diet restricted to natural protein and the use of amino acid mixtures when necessary are the basis of treatment. Patients having natural protein-restricted diet therapy could suffer from growth retardation and nutrient deficiencies. This study was carried out to monitor nutritional deficiencies, body composition, metabolic control, and growth in patients with organic acidemia and urea cycle disorders and to determine the relationship between them. The study included a study group of 81 patients aged between 1 and 18, comprising 36 individuals with maple syrup urine disease (MSUD), 30 with methylmalonic acidemia (MMA) or propionic acidemia (PPA), 6 with isovaleric acidemia (IVA), and 9 with urea cycle disorder (UCD). Long-term follow-up of the patients was carried out, and anthropometric measurements, 3-day food consumption records every month, food consumption frequencies, biochemical parameters indicating growth status, and blood amino acids were taken every 6 months. The daily consumption of protein and amino acids was evaluated according to the treatment guidelines specific to the disease. The blood amino acids of the patients were compared according to the disease-specific values. In addition, blood parameters indicating their metabolic control were retrospectively scanned from their files. At the beginning of the study, 36% of MSUD patients and 34.8% of MMA/PPA patients were malnourished according to the weight Z score for age, and at 6 months, these percentages increased to 52.2% and 43.5%, respectively. At the beginning of the study, 47.2% of MSUD patients and 43.3% of MMA/PPA patients were identified as stunted according to the height Z score for age, and at 6 months, these percentages decreased to 44.4% and 50%, respectively. No growth retardation was found in IVA patients. In UCD patients, 44.4% were identified as stunted both at the beginning and at 6 months. From the food consumption records of the patients, it was found that their intake of polyunsaturated fatty acids and fiber was insufficient. The total protein: energy value taken by the patients was found to be normal in the normal interval, and there was no significant relationship between it and the Z score according to the dye ( $p>0,05$ ). Most of the MSUD and MMA/PPA patients had low blood isoleucine and valine levels during their follow-up. As a result, growth retardation is observed in patients with organic acidemia and urea cycle disorders. There are very few studies in which growth and nutrition have been evaluated in those with inborn amino acid metabolism disorders. There is no consensus on the recommendations in the disease-specific treatment guidelines. A dietitian with expertise in metabolic diseases should closely monitor these patients' growth and nutrient deficiencies.

**Keywords:** Organic acidemia, urea cycle disorders, nutritional status, growth.

**İÇİNDEKİLER**

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Kuramsal Yaklaşım ve Kapsam	1
1.2. Amaçlar ve Varsayımlar	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Maple Syrup Urine Hastalığı	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Sınıflama	4
2.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	5
2.1.4. Tedavi	6
2.1.5. İzlem	11
2.2. Metil Malonik ve Propiyonik Asidemi	13
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	13
2.2.2. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	14
2.2.3. Tedavi	15
2.2.4. İzlem	22
2.3. İzovalerik Asidemi	24
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji	24
2.3.2. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	25
2.3.3. Tedavi	25
2.3.4. İzlem	28
2.4. Üre Döngüsü Bozuklukları	28
2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji	28
2.4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulgular	29

2.4.3. Tedavi	30
2.4.4. İzlem	35
2.5. Organik Asidemi ve Üre Döngüsü Bozukluğunda Alternatif Tedaviler	36
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	38
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	38
3.2. Araştırmanın Genel Planı	38
3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi	39
3.3.1 Anket Formu	39
3.3.2 Antropometrik Ölçümler	39
3.3.3 Besin Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi	41
3.3.4 Hastaların Bazı Klinik ve Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi	43
3.3.5 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	44
<b>4. BULGULAR</b>	45
4.1. Hastaların Genel ve Hastalığa İlişkin Özellikleri	45
4.2. Hastaların Antropometrik Ölçümleri	48
4.3. Hastaların Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi	54
4.4. Hastaların Besin Tüketim Durumları ve Besin Tüketim Sıklıklarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi	74
<b>5. TARTIŞMA</b>	97
5.1. MSUD Hastalarının Beslenme Durumları, Metabolik Kontrolleri ve Büyümelerinin İzlemi	97
5.2. Metilmalonik Asidemi/Propiyonik Asidemi Hastalarının Beslenme Durumları, Metabolik Kontrolleri ve Büyümelerinin İzlemi	101
5.3. İzovalerik Asidemi Hastalarının Beslenme Durumları, Metabolik Kontrolleri ve Büyümelerinin İzlemi	107
5.4. Üre Döngüsü Bozukluğu Hastalarının Beslenme Durumları, Metabolik Kontrolleri ve Büyümelerinin İzlemi	109
5.5. Tüm Hastaların Protein Alımlarının Büyümeyle İlişkisi ve Besin Tüketim Sıklıkları Durumları	112
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	114
6.1. Sonuçlar	114
6.2. Öneriler	118
<b>7. KAYNAKLAR</b>	120
<b>8. EKLER</b>	
EK-1: Etik Kurul Onayı	

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK-3: Çocuk Rıza Formu

EK-4: Anket Formu

EK-5: Besin Tüketim Sıklığı Formu

EK-6: Besin Tüketim Kaydı Formu

EK-7: Hastaların aylık besin tüketimlerinden aldığı protein alım düzeyi ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

EK-8: Hastaların aylık enerji, makro ve mikro besin öğelerinin önerilen miktarları karşılama yüzdelerine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri (%)

EK-9: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

EK-10: Dijital Makbuz

## **9. ÖZGEÇMİŞ**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>%</b>	Yüzde
<b>μ</b>	Mikromol
<b>ASA</b>	Arjininosüksinik asidüri
<b>ASL</b>	Arjininosüksinat liyaz eksikliği
<b>ASS</b>	Arjininosüksinat sentaz eksikliği
<b>BCAA</b>	Branched chain amino acids (Dallı zincirli aminoasitler)
<b>BEBİS</b>	Beslenme Destekli Bilgisayar Bilgi Sistemi
<b>BKİ</b>	Beden Kütle İndeksi
<b>CPS1</b>	Karbamoil fosfat sentaz eksikliği
<b>dL</b>	Desilitre
<b>E</b>	Enerji
<b>FAO</b>	Food and Argricultre Organization
<b>g</b>	Gram
<b>HCO<sub>3</sub></b>	Bikarbonat
<b>İVA</b>	İzovalerik asidemi
<b>kg</b>	Kilogram
<b>kcal</b>	Kilokalori
<b>L</b>	Litre
<b>LAT-1</b>	L-Aminoasit taşıyıcısı 1
<b>m<sup>2</sup></b>	Metrekare
<b>mg</b>	Miligram
<b>mL</b>	Mililitre
<b>MMA</b>	Metilmalonik asidemi
<b>MSUD</b>	Maple Syrup Urine Disease
<b>n</b>	Sayı
<b>NAGS</b>	N-asetil glutamat sentaz eksikliği
<b>ng</b>	nanogram
<b>OA</b>	Organik asidemi
<b>OTC</b>	Ornitin transkarbamilaz eksikliği
<b>P:E</b>	Protein:Enerji
<b>pH</b>	Hidrojen gücü

<b>PPA</b>	Propiyonik asidemi
<b>RDA</b>	Recommended Daily Allowance
<b>S</b>	Standart sapma
<b>SD</b>	Standart Deviation
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
<b>UCD</b>	Urea cycle disorder (Üre döngüsü bozukluğu)
<b>UNU</b>	United Nations University
<b>WHO</b>	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
<b><math>\bar{x}</math></b>	Aritmetik ortalama
<b>y.a.</b>	Yağ asitleri

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması	3
2.2. Dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması	14
2.3. Propiyonat metabolizması	14
2.4. Üre döngüsü bozukluğu ve ilişkili hastalıklar	29

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> MSUD’li Hastalarda BCAA, Protein, Enerji ve Sıvı Gereksinmesi	8
<b>2.2.</b> Klasik MSUD’li bebeklerde akut kriz atağında veya asemptomatik dönemde önerilen günlük besin alımı	11
<b>2.3.</b> MMA ve PPA hastalarında aminoasit, protein ve enerji gereksinimleri	19
<b>2.4.</b> MMA ve PPA hastalarında plazma hedef aminoasit değerleri	22
<b>2.5.</b> MMA ve PPA hastalarında rutin biyokimyasal parametrelerin izlemi	23
<b>2.6.</b> İzovalerik asidemili hastaların lösin, protein, enerji ve sıvı gereksinmesi	27
<b>2.7.</b> Üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda protein, enerji, sıvı ve arjinin gereksinmesi	34
<b>3.1.</b> Ölçümlerin değerlendirilmesi için kullanılan Z skor sınıflaması ve kesişim noktaları	40
<b>3.2.</b> Hastalığa özel tedavi rehberlerinde yer alan yaşa göre belirtilen referans değerler	42
<b>3.3.</b> Hastaların kan aminoasitlerinin hastalığa özel tedavi rehberlerinde yer alan referans değerlere göre değerlendirilmesi	44
<b>4.1.</b> Hasta gruplarının yaş ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S), alt-üst ve medyan değerleri ile yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı	45
<b>4.2.</b> Hastaların vitamin-mineral kullanım durumları	46
<b>4.3.</b> Hastaların aminoasit desteği kullanım durumları	46
<b>4.4.</b> Hastaların zihinsel engellilik durumları	47
<b>4.5.</b> Hastaların antropometrik ölçümlerinin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri	50
<b>4.6.</b> Hastaların yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, boya göre ağırlık ve BKİ Z skorlarının dağılımı	53
<b>4.7.</b> Hastaların biyokimyasal bulgularının ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri	60
<b>4.8.</b> Hastaların biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi	64
<b>4.9.</b> Hastaların kan aminoasitleri bulgularının ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt üst değerleri	68
<b>4.10.</b> MSUD hastalarında kan aminoasitlerinin başlangıç ve 6. ay değerlerinin kılavuza göre değerlendirilmesi	71
<b>4.11.</b> MMA/PPA hastalarında kan aminoasitlerinin başlangıç ve 6. ay değerlerinin kılavuza göre değerlendirilmesi	72
<b>4.12.</b> UCD hastalarının hastalarında kan amonyak düzeyinin başlangıç ve 6. ay değerlerinin kılavuza göre değerlendirilmesi	73



<b>4.13.</b> MSUD hastalarında son 1 yılda ölçülen kan lösin, izolösin ve valin değerlerinin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri	73
<b>4.14.</b> MMA/PPA hastalarında son 1 yılda ölçülen kan pH, baz eksiği ve HCO <sub>3</sub> değerlerinin ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri	74
<b>4.15.</b> UCD hastalarında son 1 yılda ölçülen kan amonyak değerlerinin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve al-üst değerleri	74
<b>4.16.</b> Hastaların besin tüketimlerinden aldığı protein alım düzeyi ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri	78
<b>4.17.</b> Hastaların enerji, makro ve mikro besin öğelerinin önerilen miktarları karşılama yüzdelerine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri (%)	84
<b>4.18.</b> MMA/PPA hastalarının besin tüketiminden aldığı lösin düzeyi ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri	87
<b>4.19.</b> MSUD hastalarının besin tüketimlerinden almış oldukları protein, aminoasitlerin kılavuza göre dağılımı	89
<b>4.20.</b> MMA/PPA hastalarının besin tüketimlerinden almış oldukları protein, aminoasitlerin kılavuza göre dağılımı	90
<b>4.21.</b> İVA hastalarının besin tüketimlerinden almış oldukları protein, lösinin kılavuza göre dağılımı	91
<b>4.22.</b> UCD hastalarının besin tüketimlerinden almış oldukları proteinin kılavuza göre dağılımı	91
<b>4.23.</b> MMA/PPA ve UCD hastalarının besin tüketiminde toplam protein ve doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdeleri ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt üst değerleri (%)	92
<b>4.24.</b> Hastaların hastalığa özel olarak kullanılan son 1 yıla ait metabolik kontrol göstergesi parametrelerinden yaşa göre boy uzunluğu ile korelasyonu	93
<b>4.25.</b> Hasta gruplarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile protein alımları arasındaki korelasyon	94
<b>4.26.</b> MMA/PPA hastalarının antropometrik ölçümleri ile besin tüketiminden aldığı lösin ve kan bulgularının korelasyonu	95
<b>4.27.</b> MMA/PPA hastalarının kan bulguları ile besin tüketimlerinden aldığı lösin ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri	96

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Kuramsal Yaklaşım ve Kapsam

Doğuştan metabolik hastalıklar, spesifik enzim aktivitesinin veya kofaktörünün eksikliğinden kaynaklanan bir grup kalıtsal bozukluklardır. Uygun tedavi olmadığında etkilenen hastalarda ciddi nörolojik hasarlar meydana gelmektedir ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir (1). Akçaağaç şurubu idrar hastalığı metabolik yolun bozulması sonucu dokularda ve idrarda dallı zincirli aminoasitler ve bunların metabolitlerinin birikimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Biriken metabolitler sonucu etkilenen hastalarda ensefalopati, ilerleyici beyin hasarı ve ilerleyici nörolojik hasarlar görülmektedir (2). Propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemi valin, izolösin, metiyonin, treonin, zincirinde tek sayıda karbon içeren yağ asitleri ve kolesterol metabolizmasında meydana gelen enzim eksikliklerine bağlı metabolitlerin birikimi sonucu ortaya çıkarlar (3). Üre döngüsü bozukluğunda detoksifiye edilemeyen amonyak vücutta birikerek özellikle santral sinir sistemi için toksik etki göstermektedir (4). İzovalerik asidemi izovaleril-CoA dehidrogenaz enziminin yokluğu ya da yetersiz aktivitesi nedeni ile gelişen lösin metabolizması bozukluğudur (5).

Doğuştan aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastaların tedavisinde amaç metabolik stabiliteyi sağlamak aynı zamanda normal büyüme ve gelişimin sürdürülmesinin yanında besin ögesi eksikliklerinin önüne geçilmesinin sağlanmasıdır (6). Organik asidemi ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda büyüme geriliği çalışmalarda rapor edilmiştir (7,8). Genetik ve çevresel etmenler, endokrin etmenler ve beslenme ile ilgili etmenler büyümeyi etkileyen en önemli etkenler arasındadır (9). Hastalar B<sub>12</sub> vitamini, demir, çinko, kalsiyum, bakır dahil birçok mikro besin ögeleri eksikliği riski altındadır (10). Bu yüzden hastaların beslenme durumlarının ve metabolik izlemlerinin yakından izlenmesi olası komplikasyonların önüne geçilmesi açısından önemlidir.

### 1.2. Amaçlar ve Varsayımlar

Organik asidemili hastalarda doğal proteinden kısıtlı diyet ve öncü aminoasit içermeyen aminoasit karışımlarının kullanımı tedavinin temelini oluşturmaktadır. Üre

döngüsü bozukluğu hastalarında protein kısıtlı diyetle birlikte gerekli durumlarda elzem aminoasit desteği kullanılmaktadır. Hastalarda doğal proteinden kısıtlı diyet tedavisi sonucu büyüme geriliği ve besin öğeleri eksiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda hastaların yaşam süreleri uzamış olsa da, hastalıkların ve diyet tedavilerinin uzun dönem etkileri ile ilgili bilgiler yetersizdir. Literatürde organik asidemi ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda büyümenin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastaların beslenme, büyüme durumları ve biyokimyasal parametrelerinin düzenli olarak uzun dönemli izlemlerle belirlenmesi ve bunlar arasındaki ilişkilerin kurulması önemlidir. Bu çalışma, organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda beslenme durumu, vücut bileşimi, metabolik kontrol ve büyüme arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacı ile uzun dönemli olarak yürütülmüştür. Çalışmanın dayandığı temel hipotezler şunlardır:

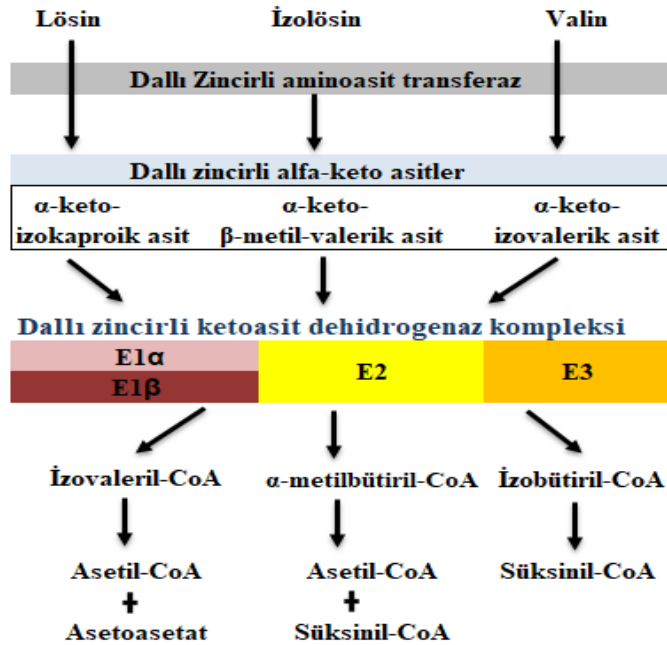
1. Doğuştan aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastaların büyümeleri sağlıklı yaşitlarından daha geri kalmıştır.
2. Doğuştan aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastaların enerji ve besin öğeleri alımları yetersizdir.
3. Doğuştan aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastalarda doğal proteinden kısıtlı beslenme, kullanılan aminoasit karışımı dozu ve aminoasit karışımlarının aminoasit içerikleri hastaların büyümelerini etkilemektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Maple Syrup Urine Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (Maple Syrup Urine Disease [MSUD]), dallı zincirli  $\alpha$ -ketoasit dehidrogenaz kompleks enzimi eksikliği sonucu dallı zincirli aminoasitler lösin, izolösin, valin (BCAA) ve bunların metabolitleri olan  $\alpha$ -ketoasitlerin ( $\alpha$ -ketoizokaproik asit,  $\alpha$ -ketometilvalerik asit ve  $\alpha$ -ketoizovalerik asit) birikimiyle karakterizedir. MSUD otozomal resesif geçişli metabolik hastalıktır. E<sub>1 $\alpha$</sub> , E<sub>1 $\beta$</sub> , E<sub>2</sub> ve E<sub>3</sub> alt ünitelerinden oluşan enzim kompleksi tiamini koenzim olarak kullanır ve alt ünitelerdeki herhangi bir eksiklik hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Biriken metabolitler sonucunda idrarda oluşan koku akçaağaç şurubuna benzediğinden hastalığa MSUD adı verilmiştir (11,12). Hastalığın dünyada görülme sıklığı 1/185.000 olduğu, ülkemizde ise görülme sıklığının yaklaşık 1/50.000 olduğu düşünülmektedir (13,14). Şekil 2.1.'de dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması (12)

### **2.1.2. Sınıflama**

Hastalar klinik olarak beş tipe ayrılmaktadır. Bunlar klasik MSUD, intermediate MSUD, intermittent MSUD, tiamin yanıtı MSUD ve E<sub>3</sub> defektif MSUD'dir (13).

#### **Klasik MSUD**

Hastaların yaklaşık %80'ini klasik MSUD tipi oluşturmaktadır ve hastalığın en ağır tipidir. Enzim aktivitesi normalin %2'sinin altındadır. Bu hastaların lösin toleransı oldukça düşüktür. Bu hastalar doğumda normalken genellikle doğumu izleyen ilk günlerde beslenme bozukluğu, kusma, nöbet, letarji, beyin ödemi gelişir. Tedavi edilmediğinde ilerleyen dönemde ölümlle sonuçlanabilir. Hastalardaki nörolojik bulgular sıklıkla sepsis ve menenjitte karıştırılır ve bunlara hipoglisemi eşlik edebilir (11,13,15).

#### **İntermediate MSUD**

İntermediate MSUD tipinde enzim aktivitesi %3-40 arasında değişmektedir ve hastalar asemptomatik olarak ilerleyebilmektedir. Hastalar genelde yenidoğan döneminden sonra bulgu vermektedir. Plazma BCAA düzeyleri orta derecede artmıştır. Hastalıkla ilgili belirtiler genellikle araya giren bir enfeksiyon veya katabolik stresle birlikte ortaya çıkmaktadır (11,13,15).

#### **İntermittan MSUD**

İntermittan MSUD tipinde enzim aktivitesi %5-20 arasındadır ve hastalar ataklar dışında asemptomatiktir. Hastalar araya giren enfeksiyon, cerrahi işlem gibi durumlarda semptom gösterirler. Akut atakta tedavi hastalığın klasik tipiyle aynı olurken uzun dönemde BCAA'dan fakir diyet önerilmektedir (11,13,15).

### **Tiamin yanıtlı**

Tiamin yanıtlı MSUD tipinde hastaların kliniği intermediate MSUD'ye benzemektedir. Tiamin desteği ile hastaların BCAA düzeylerinde düşme görülmektedir. Hastalara BCAA'dan fakir diyet tedavisi de verilmelidir (11,13,15).

### **E<sub>3</sub> defektif MSUD**

E<sub>3</sub> defektif MSUD tipi oldukça nadir görülmektedir. Bu hastalarda BCAA yüksekliğine eşlik eden ağır laktik asidoz tablosu mevcuttur. Hastaların nörolojik durumu giderek bozulur ve hipotoni, gelişim geriliği gibi bulgular yaklaşık iki yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Etkin bir tedavisi mevcut değildir (11,13,15).

### **2.1.3. Klinik ve Laboratuvar Bulgular**

MSUD biriken metabolitler sonucu nörolojik ve gelişimsel gerilik, ensefalopati, beslenme bozukluğu ile karakterizedir (12). Yenidoğan döneminde hastalar doğumda normalken, ilerleyen günlerde 2-3 gün içerisinde kusma, beslenme reddi, huzursuzluk gibi bulgular başlamaktadır. Yaşamın 4-6. günlerinde bu belirtileri koku, uyku hali, letarji ve apneik solunum izlemektedir. Bunun yanında hastalarda gövdede ve ekstremitelerde hipertonsite vardır. Bu durum ekstremitelerde boks yapma, pedal çevirme tarzı hareketlere yol açar ve buna nöbetler de eşlik edebilir. Tedavi edilmeyen hastalarda beyin ödemi olabilir ve ilerleyen dönemde ölümle sonuçlanabilir (12,16).

MSUD hastalarında kanda biriken metabolitlerden lösin ve  $\alpha$ -ketoisokaproik asit en toksik olanlardır. Bunların plazmada yükselmesi beyin hasarına neden olmaktadır. İzolösin ve valin bunlara göre daha az toksik etki göstermektedir. Ayrıca hastaların bütün alt tiplerinde kanda alloizolösin bulunmaktadır ve tanı koydurucudur (17). Özellikle uzun süre yüksek seyreden lösin düzeyi ve tekrarlayan kriz atakları hastalarda eşlik eden komplikasyonlarla ilişkilidir (18). Hastaların BCAA düzeyi yüksek seyrettiğinde beyinlerinde dismiyelinizasyon, nöronal apoptozis ile sonuçlanmaktadır (19). Beyinde, BCAA'nın metabolize olmasıyla glutamat düzeyi korunur. Glutamat merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev alır ve beyin

gelişiminde, öğrenme ve hafıza gibi kognitif işlemlerin sürdürülmesinde önemli rol oynar. BCAA metabolizmasının bozulması glutamat sentezinin bozulmasına yol açar ve hastalarda bu durum nörolojik sorunlarla sonuçlanır (20). BCAA düzeyinin kronik düzensizliği veya doğal proteinin aşırı kısıtlanması beyindeki aminoasit girişinin bozulmasına ve bunun sonucu olarak da miyelin ve nörotransmitter düzeyinin azalması, beyin hasarı ve kronik ensefalopatiye neden olur (21,22). Plazma BCAA düzeyinin kontrol altına alınması bu semptomların gelişmesini önlemektedir. Hastalarda izolösin ve valin çok yüksek seyretse bile beyinde etkilenme olmadığı bilinmekte ve bundan dolayı izolösin ve valinin klinik tablonun gelişmesinde önemli bir etken olmadığı düşünülmektedir (23).

Tedavi edilmeyen hastalarda ölüm ve ağır mental, fiziksel retardasyon görülebilir. Bu hastaların prognozu erken teşhis ve etkili diyet tedavisi ile daha iyi olmakla birlikte katabolik stres ve diyet uyumsuzluğu sonucu komplikasyon gelişmesi riski yüksektir (13). Hastalığın hafif tipleri daha iyi bir prognoz göstermekle birlikte, bütün hastalar katabolik stresle birlikte komplikasyonlara karşı duyarlı hale gelirler (18).

#### **2.1.4. Tedavi**

##### **Tıbbi Tedavi**

Hastalığın akut tedavisinde amaç hidrasyonu sağlamak, BCAA'nın ve metabolitlerin vücuttan hızla uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Akut dönemde periton diyalizi ve hemodiyaliz en etkili tedavi seçenekleridir. Tedaviyi takiben 24 saat içerisinde BCAA düzeylerinde azalma görülmektedir. Bunun yanında katabolizmanın azaltılması için en kısa süre içerisinde oral veya intravenöz yolla yeterli miktarda enerji ve besin öğeleri sağlanmalıdır (24).

##### **Tıbbi Beslenme Tedavisi**

MSUD hastalarında diyet tedavisinin amacı BCAA düzeyini nörotoksisiteye yol açmayacak şekilde istenilen sınırlar içerisinde tutmaktır. Bunun yanında protein

sentezi için yeterli protein sağlanması, enerjinin yeterli düzeyde sağlanması için yaşa göre alması gereken enerji miktarının karşılanması gerekmektedir (25).

### **Akut Kriz Ataklarında Beslenme Tedavisi**

Bebeklerde acil tedavi ile toksik metabolitler uzaklaştırılıp, katabolizma önlenir ve anabolizma sağlanır. Katabolizmanın önlenmesi için yeterli protein-dışı enerji (enerji alımının %150'sine kadar) periferal veya santral yolla sağlanmalıdır (11). BCAA içermeyen aminoasit karışımları (3 g/kg/gün) verilmelidir. Eğer yeterli izolösin ve valin alınmazsa lösin düzeyinde düşüş sağlanamaz. İzolösin ve valin hedeflenen düzey olan 200-400  $\mu\text{mol/L}$  aralığında olsa bile dışarıdan ek olarak verilmelidir. Böylece lösinin vücutta hızlıca düşmesi sağlanmış olur (11,13,26). Aynı zamanda yeterli düzeyde verilen izolösin ve valin ile yeni protein sentezi de sağlanmış olur (27). Oral alımı yeterli olmayan hastalara enteral veya BCAA içermeyen aminoasit, lipit ve glukoz parenteral yolla verilebilir (28). Parenteral yolla verilen BCAA içermeyen solüsyonların enteral yolla verilen BCAA içermeyen aminoasit karışımı kadar etkili olduğu bilinmektedir (29). Anabolizmanın sağlanması için yüksek dozda verilen glukoz ile birlikte hiperglisemi görülebilmektedir bu durumda insülin başlanabilir (13,30). Hastaya verilecek karışımın karbonhidrat içeriği en az %10 olacak şekilde düzenlenmelidir. Kan lösin 800  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına düşene kadar lösin verilmesi önerilmemektedir. Plazma BCAA düzeyi günlük izlenmelidir (14). Frazier ve ark. (11) tedavi kılavuzunda hastalara lösin vermeye başlanması için plazma lösin değerinin bebekler ve 5 yaş altındaki çocuklar için 200  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında, 5 yaşın üzerindeki çocuklar için ise 300  $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olması gerektiğini bildirmişlerdir.

### **Uzun Süreli Beslenme Tedavisi**

Beslenme tedavisi MSUD hastalarının metabolik kontrolünün düzenlenmesinde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hastalığın tedavisinde BCAA'dan kısıtlı diyet tedavisi verilirken, aynı zamanda büyüme ve gelişimin sürdürülmesi amaçlanmaktadır (11). MSUD hastalarında doğal proteinden kısıtlı diyet tedavisinin yanında BCAA içermeyen aminoasit karışımları kullanılarak



tedavi kılavuzlarında belirtilen yaşa göre uygun protein alımının karşılanması sağlanmalıdır (25). Hastalardaki gereksinimler hastanın yaşına, büyüme hızına, enerji ve protein alımına, sağlık durumuna ve enzim aktivitesine göre değişmektedir. Amaç, toksisite olmaksızın normal büyümenin sağlanması için yeterli enerji ve besin öğeleri alımının sağlanmasıdır (13). MSUD'li hastalarda BCAA, protein, enerji ve sıvı gereksinmesi Tablo 2.1.'da verilmiştir (11).

**Tablo 2.1.** MSUD'li Hastalarda BCAA, Protein, Enerji ve Sıvı Gereksinmesi (11)

<b>Yaş</b>	<b>Lösin mg/kg</b>	<b>İzolösin mg/kg</b>	<b>Valin mg/kg</b>	<b>Protein g/kg</b>	<b>Enerji kkal/kg</b>	<b>Sıvı mL/kg</b>
<b>0-6 ay</b>	40-100	30-90	40-95	2.5-3.5	95-145	125-160
<b>7-12 ay</b>	40-75	30-70	30-80	2.5-3.5	80-135	125-145
<b>1-3 yıl</b>	40-70	20-70	30-70	1.5-2.5	80-135	115-135
<b>4-8 yıl</b>	35-65	20-30	30-50	1.3-2.0	50-120	90-115
<b>9-13 yıl</b>	30-60	20-30	25-40	1.2-1.8	40-90	70-90
<b>14-18 yıl</b>	15-50	10-30	15-30	1.2-1.8	35-70	40-60
<b>&gt;19 yıl</b>	15-50	10-30	15-30	1.1-1.7	35-45	40-50

Hastalarda oral alımın yeterli olmadığı durumlarda nazogastrik tüple veya gastrostomi ile besleme yapılabilir. Diyetle enerji alımını sağlamak için lösin içeriği düşük meyveler (<30 mg lösin/100 g), lösin içeriği düşük sebzeler (<100 mg lösin/100 g), lösin içeriği düşük özel ürünler ve enerji modülleri kullanılabilir. Ayrıca diyetle şeker, sıvıyağ, nişasta gibi enerji veren besinler eklenebilir (14,25). Diyetle karbonhidrat ve yağın yeterli olması aminoasitlerin oksidasyonunun hızını azaltır ve protein sentezini kolaylaştırır. Karbonhidrat alımı, insülinin kullanımını artırır ve böylece proteinlerden lösinin salınımını ve lösin oksidasyonunu azaltarak lösinin plazma düzeyini azaltmış olur (31). Kriz atakları sırasında yüksek düzeyde alınan karbonhidrat ve enerji lösinin düşmesi ve ketoasidozun düzeltilmesi için gereklidir (13).

Besinlerdeki proteinlerin aminoasitlerine bakıldığında izolösin içerikleri lösin ve valinden daha düşüktür, bu yüzden izolösin ve valinin normal plazma düzeylerine dikkat edilmelidir (13). Hastalara gerekli durumlarda izolösin ve valin destekleri

yapılabilir. Valin kan beyin bariyerinde LAT-1 düzeyinde düşük afiniteye sahip olduğundan beyne girişte lösinle yarışmada önemlidir (32). Eğer akut metabolik krizde protein sentezi için yeterli izolösin ve/veya valin sağlanmazsa kanda lösinin düşüşü yavaş olmaktadır. Bebekler ve çocuklarda izolösin ve/veya valin istenilen düzeyin altındaysa, başlangıç dozu olarak 50-100 mg/gün dışarıdan eklenmelidir. Bu doz izolösin ve valinin kan düzeyine göre düzenlenmelidir. İzolösin ve valin desteği gün içinde en az üç kez gün içerisine eşit aralıklarla dağıtılmış halinde BCAA içermeyen aminoasit karışımına veya düşük proteinli süt içerisine eklenerek verilmelidir (25).

### **MSUD'li Bebeklerde Tedavi**

Yeni tanı alan bebeklerde lösinin hızla uzaklaştırılması amaçlanmaktadır. Bu kapsamda yapılacak olan hemodiyaliz veya hemodiyafiltrasyon yanında doğal protein kaynağı anne sütü veya bebek mamaları (lösin kaynakları) kesilir. Bu sayede yalnız başına diyet tedavisine kıyasla daha hızlı lösin düşüşü sağlanmış olur. Hastalarda lösin düşüşü 24 saatte 750  $\mu\text{mol/L}$ 'den fazla olmalıdır (28,33,34). Erken dönemde BCAA içermeyen aminoasit karışımlarına yaklaşık 3 g/kg/gün protein içerek şekilde başlanmalıdır. Anabolizmanın sağlanması için yüksek enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla glukoz polimeri (10 g karbonhidrat/100 mL) ve yağ emülsiyonları eklenebilir. Aynı zamanda ihtiyaca göre izolösin ve valin desteği yapılmalıdır. Bu sayede hem protein sentezi hızlanır hem de lösinin hızlıca düşmesi sağlanır (11,25). Plazma lösin düzeyi  $<800 \mu\text{mol/L}$  olduğunda, BCAA içermeyen aminoasit karışımlarının yanına lösin kaynağı olarak anne sütü veya bebek mamaları eklenmelidir (toplam protein 3 g/kg/gün). Yaklaşık 200 mg/gün lösin başlanır ve kan lösin düzeyine göre düzenleme yapılır. Anne sütü emerek alıyorsa, anne sütünü daha kontrollü vermek adına önce BCAA içermeyen aminoasit karışımı daha sonra anne sütü verilmelidir. Plazma BCAA düzeyi yakından izlenmelidir (25).

Özellikle bebeklik döneminde sıvı gereksinmesi MSUD'li bebeklerde diğer bebeklere göre, protein kaynağı olarak daha çok aminoasitleri kullandıklarından ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması için daha fazla olmaktadır (13). MSUD'li bebeklerde tamamlayıcı beslenmeye 4-6. aylar arasında başlanmalıdır. Günde 1 kez 1-2 çay kaşığı kadar meyve ve sebze püresi (elma, şeftali, havuç) ile başlanabilir.

İlerleyen dönemlerde günde 3 kez olacak şekilde besinlerin miktarı arttırılarak devam edilir. Lösin içeriği düşük besinler tercih edilmelidir. Doğal besinlerin alımı arttırıldığında anne sütü veya bebek mamalarının miktarı azaltılmalıdır (14,25,26). Tamamlayıcı besinlerin artması ile birlikte, bebekler yeterli miktarda BCAA içermeyen aminoasit karışımlarını tüketmekte zorlanabilirler. Bu dönemlerde daha yoğun kıvamlı kaşıkla tüketilebilen BCAA içermeyen aminoasit karışımları kullanılabilir (25). Yaşamın ilk aylarında bebek maması veya anne sütü BCAA içermeyen aminoasit karışımlarıyla birlikte kullanılabilir (13). İlerleyen dönemde 4-6. aylar civarında BCAA kaynağı olarak düşük proteinli yiyecekler anne sütü veya bebek mamalarının yerine kullanılmaya başlanabilir (13). BCAA içermeyen aminoasit karışımları bebek mamalarına ve anne sütüne göre daha az yağ içerdiğinden önerilen günlük elzem yağ asitleri gereksinimini karşılamayabilirler. Bu yüzden gerekli durumlarda elzem yağ asiti desteği yapılmalıdır (13).

BCAA içermeyen aminoasit karışımları diyetle alınması gereken proteinin büyük çoğunluğunu (yaklaşık %80-90'ı kadar) oluşturmalıdır. Birçoğu yağ, karbonhidrat, vitamin ve mineral içermektedir. Eğer aminoasit karışımı vitamin, mineral içermiyorsa besin öğeleri eksikliklerin önüne geçebilmek için multivitamin desteği yapılmalıdır (13,26). BCAA içermeyen aminoasit karışımları büyüme ve gelişme için gerekli olan vitamin ve mineralin büyük çoğunluğunu karşılamaktadır. MSUD hastalarının vitamin ve mineral gereksinimleri hastaların tüketmiş olduğu aminoasit karışımlarının sindirilebilirliğinin normalden daha az olmasından dolayı sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla olabilir (13).

### **Hastalık Dönemlerinde Beslenme**

Akut metabolik krizlerde acil durum planı (Emergency Regimes) tedavisi uygulanmalıdır. Bu tedavide amaç hastaya gereken düzeyde BCAA içermeyen aminoasit karışımı vermenin yanında, yaşa göre alması gereken enerjinin de verilmesinin sağlanmasıdır. Eğer oral alımı yetersizse tüple beslenme de yapılabilir. Karbonhidrat konsantrasyonu %10-25 arasında olacak şekilde yaşa uygun sıvı gereksinmesine göre 24 saat boyunca 2-3 saatte bir verilmelidir (14,25). Lösin alımı kesilmeli veya azaltılmalıdır ve bunun yanında izölösin ve valin desteği de

yapılmalıdır. Kan izölösün ve valin düzeyi lösün düzeyi düşene kadar  $>200 \mu\text{mol/L}$  üzerinde tutulmalıdır. Kan BCAA düzeyi 12-24 saat aralıklarla yakından izlenmelidir (26). Klasik MSUD'li bebeklerde akut kriz atağında veya asemptomatik dönemde önerilen günlük besin alımı Tablo 2.2'de verilmiştir.

Genel olarak protein  $\leq 0.5 \text{ g/100 g}$  olan besinler serbest olarak tüketilebilir (25). Düşük protein içeren özel besinler önemli bir enerji kaynağı olarak diyetle bulunmalıdır, fakat bunlardan lösün içeriği yüksek olanlara dikkat edilmelidir (25). İştahsızlık durumunda katabolizmayı önlemek için glukoz polimerleri veya yağlar diyetle eklenebilir (25). Açlıkla birlikte lösün düzeyi yükseldiği için uzun süreli açlıklardan sakınılmalıdır (25). Bazı vakalarda tüple besleme tercih edilebilir (25).

**Tablo 2.2.** Klasik MSUD'li bebeklerde akut kriz atağında veya asemptomatik dönemde önerilen günlük besin alımı (26)

	<b>Akut</b>	<b>Asemptomatik</b>
Enerji (kkal/kg)	120-140	100-120
Lipit (enerjinin %'si)	40-50	DRI
Protein (g/kg)	3-4	2-3.5
Lösün (mg/kg)	0	40-100
İzölösün (mg/kg)	80-120	30-95
Valin (mg/kg)	80-120	30-95

### 2.1.5. İzlem

Klasik MSUD hastalarında yaşam boyu düşük BCAA içeren diyet tedavisi uygulanmalıdır. İzlemede biyokimyasal ve klinik durumun izlemi, katabolizmanın önlenmesi için yeterli miktarda BCAA içermeyen proteinin alınması, yeterli enerji ve sıvının alınması önemlidir (25). Protein sentezi için gerekli lösünün sağlanması ve protein eksikliğinin önlenmesi için hedeflenen lösün düzeyi  $100-300 \mu\text{mol/L}$ 'dir (11,32). Önerilen valin ve izölösün düzeyi ise  $200-400 \mu\text{mol/L}$ 'dir (11,25). İzlemede günün hep aynı zamanlarında alınan kan ya da sabah aç karnına veya yemekten 2-3 saat sonra alınan kanda BCAA bakılarak değerlendirme yapılmalıdır (26).

Kanda artmış lösin düzeyi diyetle uyumsuzluk, yetersiz enerji ve protein alımı, enfeksiyon veya hastalık dönemlerinden dolayı olabilir (13). Kan lösin düzeyine göre diyetle alınması gereken lösin miktarı 50 mg/gün artırılmalı veya azaltılmalıdır. Hastalık, büyüme veya diyet uyumsuzluğu durumunda da diyetle alınması gereken protein ve enerji gereksinmesi tekrar kontrol edilmeli ve lösin miktarı ayarlanmalıdır. Eğer lösin alımı artar veya azalırse kan izolösin ve valin düzeyi de aynı şekilde etkilenir, bu yüzden izolösin ve valin destekleri tekrar gözden geçirilmelidir (25,26). Enfeksiyon veya diğer stres durumları dışında yükselen lösin düzeyi için enerji alımının değerlendirilmesi, aminoasit karışımının düzenli kullanımının ve miktarının değerlendirilmesi, idrar yolu, sinüs enfeksiyonu ve diş enfeksiyonu gibi gizli enfeksiyonların değerlendirilmesi, izolösin ve valin düzeylerinin değerlendirilmesi ve lösin alımının değerlendirilmesinin yapılması önerilmektedir (26).

Hastalarda izolösin ve valin eksikliği, omega-3 yağ asitleri eksikliği, selenyum eksikliği gibi eksiklikler görülebilir (25). BCAA'nın kronik eksikliği anemi, akrodermatitis, saç kaybı, büyüme geriliği, iştahsızlık ve letarjiyle sonuçlanabilir. Adölesanlarda kemik mineral yoğunluğu düşüklüğü de bildirilmiştir (32).

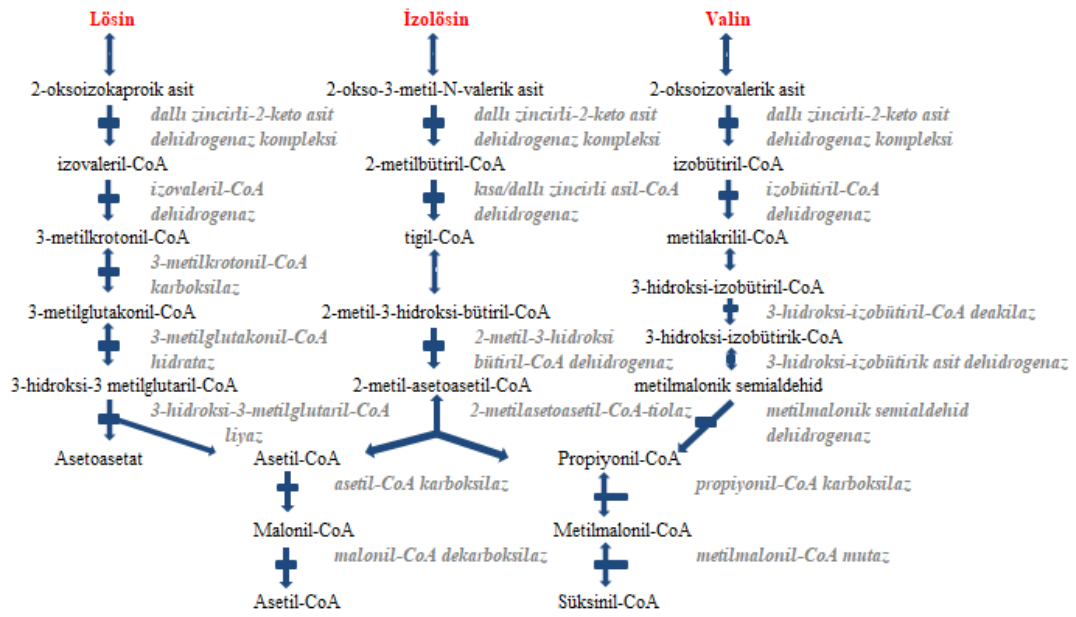
Tedavi planlanırken alanında uzman doktor, diyetisyen, hemşire ve psikologdan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir. Gelişim basamakları, nörokognitif fonksiyonları belirli dönemlerde değerlendirilmelidir. Beslenme öyküsü ve antropometrik parametrelerden vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ her kontrolde değerlendirilmelidir. Adölesan dönemde kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmesi yapılmalıdır. Kemik sağlığının en iyi şekilde sürdürülmesi için yeterli kalsiyum, D vitamini, doğal protein alımı ve düzenli egzersiz yapılması sağlanmalıdır (13,25).

İzlem sıklığı 5 yaşa kadar haftalık, 6-12 yaş arasında iki haftada bir ve daha sonrasında ise aylık olarak izlenmelidir (25). Yıllık izlemlerde kantitatif aminoasitler, plazma homosistein ve/veya metilmalonik asit düzeyi, hemoglobin, MCV ve B<sub>12</sub> vitamini, demir, çinko, selenyum, D vitamini düzeyleri kontrol edilmelidir (25,26).

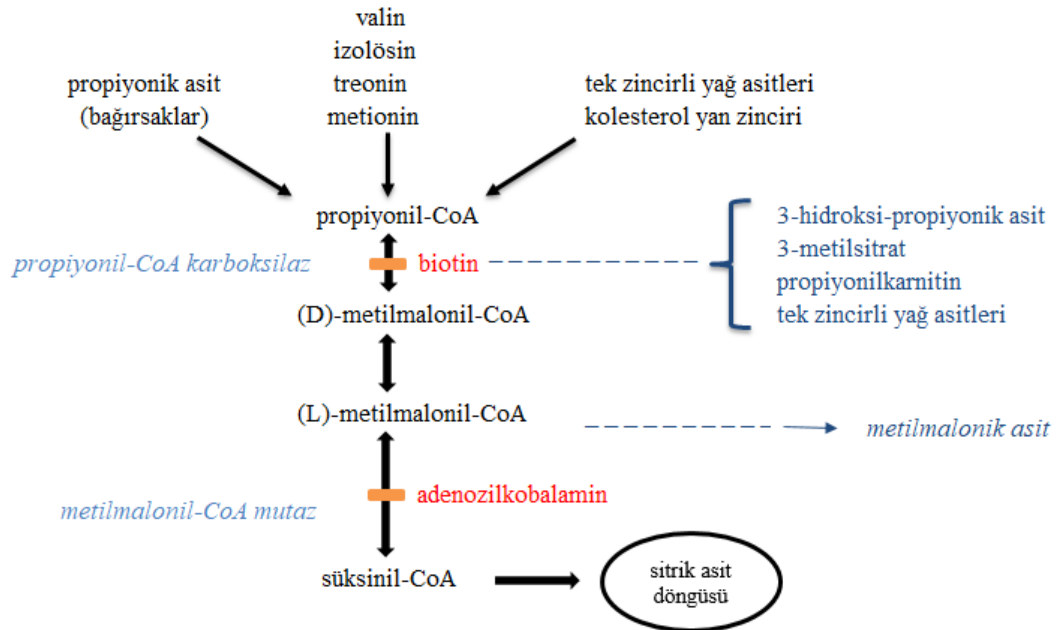
## 2.2. Metil Malonik ve Propiyonik Asidemi

### 2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Metilmalonik asidemi (methylmalonic acidemia [MMA]), metilmalonil-CoA mutaz veya koenzimi B12 vitamininin sentezinde veya transportundaki eksikliğe bağlı plazma ve idrarda metilmalonik asit ve metabolitlerinin birikimi sonucu oluşan bir hastalıktır. Propiyonik asidemi (propionic acidemia [PPA]), biotin bağımlı propiyonil-CoA karboksilaz enzim eksikliği sonucu kanda ve idrarda propiyonik asit ve metabolitlerinin birikimi ile karakterize bir hastalıktır (17). MMA ve PPA'da izolösin, metiyonin, treonin, valin ve zincirinde tek sayıda karbon içeren yağ asitleri ve kolesterolün metabolizmasında bozukluk vardır. Dünyada görülme sıklıkları bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte 1/20.000-1/50.000 arasında değişmektedir (35). Şekil 2.2.'de dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması gösterilmiştir. MUT, MMAA, MMAB ve MMADHC genleri MMA'da mutasyona uğrayan genlerdir. Mut<sup>0</sup> mutasyonu olan hastalarda metilmalonil-CoA mutaz aktivitesi görülmezken, mut<sup>-</sup> olan hastalarda rezidüel fakat anormal enzim aktivitesi görülmektedir (36). PPA'da mutasyona uğrayan genler, propiyonil-KoA karboksilaz enziminin  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerini sırasıyla kodlayan *PCCA* ve *PCCB* genleridir (17). Propiyonat vücutta üç ana kaynaktan: 1) izolösin, valin, metiyonin ve treonin metabolizması sonucu, 2) bağırsaklarda fermantasyon sonucu, 3) uzun açlık sürecinde zincirinde tek sayıda karbon içeren yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu üretilmektedir. Propiyonatların yaklaşık olarak %50'si aminoasitlerin metabolizmasından, %20'si bağırsak bakterilerinden ve %30 kadarı zincirinde tek sayıda karbon içeren yağ asitlerinin oksidasyonundan gelmektedir (37). Propiyonat metabolizması Şekil 2.3.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması (17)



Şekil 2.3. Propiyonat metabolizması (38)

### 2.2.2. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Hastalık bulguları genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkmakla birlikte akut veya kronik bulgular her yaşta ortaya çıkabilir. MMA ve PPA hastalarında

yaşamın ilk haftalarında metabolik asidoz, ketozis, ketoasidoz, kusma, letarji, büyüme geriliği, hipoglisemi, hiperamonemi ve koma görülebilir. Biriken organik asitlerin kemik iliğini baskılaması sonucu nötropeni, trombositopeni ve pansitopeni görülebilir. Bu hastalıklar intoksikasyon tip doğuştan metabolik hastalıklar olarak sınıflandırılmaktadır (17,35). Enfeksiyon, travma, cerrahi ve uzun süreli açlık gibi katabolizmanın arttığı durumlarda veya yüksek miktarda protein alım durumunda metabolik kriz görülebilir (36). Tanıda idrar organik asit analizinde artmış metilmalonik asit, propiyonik asit, metilsitrat görülmektedir. Kuru kan örneğinde açilkarnitin analizinde artmış C3 (propionil karnitin), serum örneğinde aminoasit analizinde yüksek oranda artmış glisin (biriken propiyonil-CoA'nın glisini parçalayan enzimi inhibe etmesi sonucu) görülürken, izolösin, metiyonin, treonin ve valinin artışı da nadiren gözlenebilir (38). Tedavi edilmeyen hastalarda hastalar çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm gelişebilir. Tedavi almış yaşayan hastalarda ise motor-mental gerilik, hareket bozukluğu, epilepsi (PPA hastalarında daha yaygın), kardiyomiyopati (PPA hastalarında), pankreatit, immun disfonksiyonu, tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik böbrek yetmezliği (MMA hastalarında) görülmektedir (35). Kronik böbrek hastalığı MMA hastalarında sık görülmektedir. Böbrek yetmezliğinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılacakla birlikte, sinir sistemiyle benzer mekanizmayı paylaşmasından dolayı olabileceği tahmin edilmektedir. Bununla ilgili hipotez metilmalonik asitin nefrotoksin olmakta ve mitokondriyal işlevi bozduğu şeklindedir (39). Bu komplikasyonlar ve organ tutulumları metabolik kriz atakları sırasında artabilmektedir. Özellikle yenidoğan döneminde komada kalınan süre ve en yüksek amonyak düzeyi tedavinin prognozunu oldukça etkilemektedir (38).

### **2.2.3. Tedavi**

#### **Tıbbi Tedavi**

Tedavide amaç, fiziksel ve mental gelişimi sağlamak ve metabolik kontrolün sürdürülmesidir (17). Organik asitler idrarda karnitinle birlikte atıldığı için ikincil karnitin eksikliği ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden L-karnitin desteği 100 mg/kg/gün dozunda verilmelidir. Hiperamonemi tedavisi için sodyum benzoat ve karglumik asit kullanılmalıdır. Bazı hastalarda koenzim olarak B<sub>12</sub> vitamini ve biotin başlanabilir



(17,38). Metronidazol bir antibiyotik tedavisidir ve bazı merkezlerde bağırsaklarda propiyonat yapımını baskıladığı için kullanılmaktadır, fakat merkezler arasında kullanım farklılıkları bulunmakta ve her merkezde rutin olarak kullanılmamaktadır (25,40). Çözünebilir lif desteği kabızlık sorununun çözülmesini sağlayarak, bağırsaklarda propiyonat üretiminin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte mutlaka bağırsak motilitesinin sağlanması için yeterli sıvı verilmelidir (35). PPA hastalarında laksatif kullanımı ile ilgili öneri mevcuttur (41). Probiyotiklerin kullanımı bağırsak florasının düzenlenmesinde ve dengelenmesi için yararlı olabilir, fakat bu öneri için MMA ve PPA hastaları için yeterli kanıt bulunmamaktadır (38). Bunun yanında bazı komplikasyonlara özel ek ilaç tedavileri verilebilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan MMA hastalarında veya kardiyomiyopati gelişen PPA hastalarında koenzim Q10 desteği tedaviye yardımcı olabilir (42).

### **Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Diyet tedavisinde amaç, toksik olan organik asitlerin üretiminin azaltılması ve aynı zamanda normal büyüme ve gelişimin sağlanmasıdır. Tedavide öncü aminoasitler olan izolösin, valin, treonin ve metiyoninin alımını azaltmak için doğal protein alımı azaltılmalıdır (25). Uzun süreli açlıkla birlikte lipoliz gerçekleşmekte ve ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri propiyonil-CoA'nın artışına neden olmaktadır. Bu yüzden uzun süreli açıklardan sakınılmalıdır (43). Aynı zamanda katabolizmanın önlenmesi için yeterli enerji verilmelidir. Parenteral beslenme, enteral beslenmenin tolere edilemediği ilk tanı zamanı, pankreatit ataklarında uygulanabilir (25).

### **Akut Kriz Ataklarında Beslenme Tedavisi**

Hastalarda metabolik krizler genellikle enfeksiyon gibi vücutta katabolizmanın arttığı durumlarda, yüksek miktarda protein alımı sonrasında veya bazı ilaçların alımından sonra ortaya çıkabilmektedir (38). Yenidoğan döneminde ise hastalıktan şüpheleniliyorsa gerekli laboratuvar sonuçları gelene kadar hızlıca tıbbi ve beslenme müdahalesi yapılmalıdır. Eğer gerekiyorsa metabolik kriz atakları esnasında katabolizmanın azaltılması ve toksik metabolitlerin birikiminin önlenmesi açısından

diyaliz yapılabilir (35). Diyaliz bebek ve çocuklarda tıbbi müdahaleden 3-6 saat geçmesine rağmen amonyak düzeyinin  $>400-500 \mu\text{mol/L}$  olması durumunda yapılmalıdır. Geç çocukluk ve yetişkin dönemde beyin ödemi gelişme riski varsa ve amonyak  $200 \mu\text{mol/L}$  aşıyorsa diyaliz başlanmalıdır (44,45). Akut kriz atağı sırasında doğal protein alımı 24-48 saat boyunca kesilmelidir. Hasta tolere edebiliyorsa öncü aminoasitleri içermeyen aminoasit karışımları verilmelidir. Hastalara 2 saat aralıklarla gece gündüz yüksek karbonhidrat içeren glukoz polimeri solüsyonları verilmelidir. Bunun yanında hastaya intravenöz glukoz verilmelidir. Gerekli durumlarda 2-3 g/kg/gün dozunda lipit periferal veya santral yoldan verilebilir. İzolösin, metiyonin, treonin ve valin eksikliğini önlemek için hastanın biyokimyasal parametrelerine (amonyak, kan pH, kan gazı, bikarbonat ve keton vb.) klinik durumuna göre 0.5 g/kg/gün dozunda doğal protein başlanmalıdır ve tolere ettikçe yavaş yavaş arttırılarak güvenilir alım düzeyine ulaştırılmalıdır. Gerekli durumlarda plazma izolösin ve valin düzeyini istenilen sınırlarda tutmak için izolösin ve valin desteği de yapılabilir (25,35,38,43).

### **Uzun Süreli Beslenme Tedavisi**

Uzun dönemde beslenme tedavisindeki amaç toksik metabolitleri azaltmanın yanında aynı zamanda normal fizyolojik gelişimin sürdürülmesi, beslenme durumunun korunması ve katabolizmanın önlenmesidir (17). Bu kapsamda diyet tedavisinin amaçları:

1. Normal fizyolojik ve zeka gelişiminin sağlanması için gerekli enerji ve besin öğeleri diyetle sağlanmalıdır.
2. Anabolizmanın desteklenmesi ve eksikliklerin önlenmesi için kısıtlı olan öncü aminoasitler olan izolösin, metiyonin, treonin, valin ve diğer elzem besinler yeterli düzeyde verilmelidir.
3. L-karnitin toksik bileşiklerin atımını desteklemek ve ikincil eksikliklerin oluşumunun önlenmesi için verilmelidir.
4. Koenzimler (MMA hastalarının bazılarında B<sub>12</sub> vitamini ve PPA hastalarında biotin) rezidüel enzim aktivitelerinin desteklenmesi için verilmelidir.

5. Açlıktan sakınılmalı ve yeterli sıvı verilmesi sağlanmalıdır.
6. Hastalık dönemlerinde gerekli tıbbi ve enerji ve besin öğeleri desteğinin hızlıca verilmesi sağlanmalıdır.
7. Asidozu önlemek için asit/baz dengesinin korunması sağlanmalıdır (35).

Yeterli miktarda izolösin, valin, metiyonin ve valin verilmesi protein sentezi ve eksikliklerin önlenmesi açısından önemlidir. Hastalarda plazma izolösin ve valin düşüklüğü olduğunda uzun süre verilmesi (100 mg/gün) gerekmektedir (46). MMA ve PPA hastalarında aminoasit, protein ve enerji gereksinimleri Tablo 2.3.'de verilmiştir.

**Tablo 2.3.** MMA ve PPA hastalarında aminoasit, protein ve enerji gereksinimleri (35)

<b>Yaş</b>	<b>İzolösin</b>	<b>Metiyonin</b>	<b>Treonin</b>	<b>Valin</b>	<b>Protein</b>	<b>Enerji</b>
<b>Bebek</b>	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(g/kg)	(kkal/kg)
<b>0-6 ay</b>	60-110	20-50	50-125	60-105	2.75- 3.50	125-145
<b>7-12 ay</b>	40-90	15-40	20-75	40-80	2.50- 3.25	115-140
<b>Çocuk</b>	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(g/kg)	(kkal/gün)
<b>1 &lt; 4 yıl</b>	485-735	275-390	415-600	550-830	1.80- 2.60	900-1800
<b>4 &lt; 7 yıl</b>	630-960	360-510	540-780	720-1080	1.60- 2.00	1300- 2300
<b>7 &lt; 11 yıl</b>	715-1090	410-580	610-885	815-1225	1.55- 1.85	1600- 2800
<b>Kadın</b>						
<b>11 &lt; 15 yıl</b>	965-1470	390-780	830-1195	1105- 1655	1.50- 1.80	1500- 2800
<b>15 &lt; 19 yıl</b>	965-1470	275-780	830-1195	1105- 1655	1.45- 1.75	1200- 2800
<b>&gt; 19 yıl</b>	925-1410	265-750	790-1145	790-1585	1.45- 1.75	1400- 2400
<b>Erkek</b>						
<b>11 &lt; 15 yıl</b>	540-765	290-765	810-1170	1080- 1515	1.45- 1.75	2000- 3200
<b>15 &lt; 19 yıl</b>	670-950	475-950	1010- 1455	1345- 2015	1.45- 1.75	2100- 3200
<b>&gt; 19 yıl</b>	1175- 1190	475-950	1010- 1455	1345- 2015	1.45- 1.75	2000- 3000

Avrupa'daki birçok merkez ve Amerika'da hastalara öncü aminoasit (izolösin, metiyonin, treonin, valin) içermeyen aminoasit karışımları kullanılmaktadır. Bu

sayede hastaların almış oldukları doğal protein miktarı azalarak metabolik stabilite sağlanmakta ve düşük proteinli diyetin kalitesi artmakta veya protein gereksinmesi gereken düzeyde karşılanmaktadır. Ayrıca bu aminoasit karışımlarından makro ve mikro besin ögeleri de karşılanmaktadır. MMA ve PPA hastalarında kullanılan besin kaynakları (sebze, meyve ve tahıl) düşük biyolojik kalitede protein içerdiğinden dolayı aminoasit karışımları diyetle kullanılmalıdır (25,35). Hastalara önerilen öncü aminoasitleri içermeyen aminoasit karışımlarının kullanımı hastalığın prognozuna, toleransına ve genotipine göre değişmekle birlikte, yaklaşık toplam proteinin %40-50'si kadardır (25,35,47). Öncü aminoasitleri içermeyen aminoasit karışımlarının kullanımı ile ilgili henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır (25).

Bu aminoasit karışımlarının kullanımları kötü tatlarından dolayı oldukça zordur ve gerekli durumlarda tüple verilebilir. Hastalara yeterli enerji verilmesinin sağlanması için, metabolik krizlerin önlenmesi ve bu hastalarda gelişen beslenme güçlüklerinden dolayı tüple besleme kullanılabilir (43). Hastalarda ortaya çıkan sık enfeksiyonlar ve kusma nedeniyle metabolik kriz sık yaşanmakta ve bu durum büyüme geriliği ile sonuçlanmaktadır. Özellikle bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde hastalar, hastalık ve beslenememe arasında bir döngü yaşamaktadır (35). Kısa zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ile propiyonil-CoA üretimi olduğundan dolayı uzun süreli açlıklardan sakınılması önerilmektedir (37). Yağ asitlerinin mobilizasyonunu önlemek için gün boyu 3-4 saat aralıklarla düzenli beslenme ve gece boyu tüple besleme önerilmektedir. MMA hastası bir çocukta gece çığ mısır nişastası ile beslemenin gece boyunca oluşan lipolizi azalttığı gösterilmiştir (25,43). Ağır iştahsızlık sorunu olan hastalarda uzun dönemde beslenme tedavisinde tüple besleme yapıldığında hastaların büyümeyi yakalamamakla birlikte beslenme durumlarına etkisi olmaktadır (48).

MMA ve PPA hastalarında elzem yağ asiti eksikliği gösterilmiştir. MMA hastalarına dokosaheksaenoik asit desteği verilmesiyle birlikte yüksek seyreden triasilgliserol düzeyinin düştüğü bulunmuştur (35). Hastaların enerji gereksinmesi ve dinlenme metabolizma hızları yağsız doku kitlesinin azalması, zihinsel engellilik, fiziksel aktivitenin azalmasından dolayı sağlıklı bireylere göre daha düşüktür (49). Özellikle bebek ve küçük çocuklarda metabolik kriz yaygın bir sorun olduğundan dolayı enerji alımı yaş gruplarına göre önerilen değerden daha yüksek verilmelidir. Özellikle hastalık döneminde dinlenme metabolizma hızı artmaktadır, katabolizmanın

önlenmesi ve metabolik durumun kontrol altına alınması için ve daha fazla enerjiye gereksinim duyulmaktadır (50). MMA ve PPA hastalarında hidrasyonun sürdürülmesi, dehidratasyonun önlenmesi ve toksik metabolitlerin idrarla atımı için oldukça önemlidir. Bazı hastalar düşük renal kapasiteden dolayı hiperosmolar karışımları tolere edemezler. Bebekler için önerilen en düşük sıvı gereksinimi 1.5 mL/kkal/gün, çocuklar ve yetişkinler için ise 1.0 mL/kkal/gün'dür. Hastalar vitamin ve mineral eksiklikleri bakımından yakından izlenmelidir. Özellikle aminoasit karışımını tüketmeyen hastalarda izlem oldukça önemlidir (35).

### **MMA ve PPA'lı Bebeklerde Tedavi**

Hastalara verilecek olan doğal protein anne sütünden veya bebek mamalarından karşılanmalıdır. Bunların yanında öncü aminoasit içermeyen aminoasit karışımları da birlikte kullanılır (35). Tamamlayıcı beslenmeye 4-6 ay arasında günde 1 kez olacak şekilde başlanır ve ilerleyen dönemlerde günde 2-3 kez olacak şekilde düşük protein içeren ( $\leq 0.5$  g protein/100 g) meyve püresi, sebze püresi, düşük proteinli özel ürünler verilerek devam edilir. Paketli gıdalar etiketteki proteine göre hesaplanarak verilebilir. Karbonhidrat ve yağ gibi protein dışı enerji modülleri kullanılarak enerji gereksinimi de karşılanabilir (25,51).

### **Hastalık Dönemlerinde Beslenme**

Özellikle hastalık dönemlerinde katabolizmanın önlenmesi için yeterli enerji verilmesi tedavide oldukça önemlidir. Hastanın durumuna göre doğal protein azaltılmalı veya kesilmelidir. Bu dönemde aminoasit karışımı kullanımı tartışmalıdır, fakat kullanımının katabolizmayı azalttığı düşünülmektedir (51). Akut metabolik krizlerde acil durum planı (Emergency Regimes) tedavisi uygulanmalıdır. Karbonhidrat konsantrasyonu %10-25 arasında olacak şekilde yaşa uygun sıvı gereksinmesine göre 24 saat boyunca 2-3 saatte bir verilmelidir. Hastalarda böbrek fonksiyonlarını korumak için yeterli sıvı verildiğinden emin olunmalıdır. Sodyum bikarbonat dozunun artırılması gerekebilir (25).

### 2.2.4. İzlem

PPA ve MMA hastalarının izleminde aminoasit alımları ve plazma aminoasit düzeylerinin izlemi hastaların tedavisinde ve protein enerji malnütrisyonunun önlenmesinde önemlidir (35). Hastalardaki düşük BCAA düzeyi doğal proteinin aşırı kısıtlanmasıyla ilişkilidir. Bu durumda doğal protein artırılmalıdır veya izolösin ve valin desteği yapılmalıdır (51). Hastaların uzun dönem izlemlerinde hedeflenen plazma aminoasit değerleri Tablo 2.4.'de verilmiştir.

**Tablo 2.4.** MMA ve PPA hastalarında plazma hedef aminoasit değerleri (35)

<b>Aminoasit</b>	<b>Referans Aralık (μmol)</b>
<b>Glisin</b>	115-290
<b>İzolösin</b>	25-105
<b>Metiyonin</b>	18-45
<b>Treonin</b>	45-250
<b>Valin</b>	65-250

MMA ve PPA hastalarında rutin biyokimyasal parametrelerin izlemi Tablo 2.5.'de verilmiştir.

**Tablo 2.5.** MMA ve PPA hastalarında rutin biyokimyasal parametrelerin izlemi (25)

<b>Kan</b>	<b>Yorum</b>
<b>Kantatif plazma aminoasitler</b>	Glisin genellikle yüksek Laktat yüksekse alanin de genellikle yüksektir. Eğer öncü aminoasitler veya elzem aminoasitler düşükse, doğal protein arttırılmalıdır.
<b>Plazma açilkarnitinler</b>	Propiyonil karnitin yüksektir. MMA hastalarında böbrek hastalığı ilerlemişse yüksek seyrederek. Serbest karnitin, asetilkarnitin gibi diğeri yükselebilir.
<b>Plazma metilmalonat (sadece MMA hastalarında)</b>	MMA hastalarında böbrek fonksiyonları kötüleştikçe düzeyleri yükselir.
<b>Üre, kreatinin ve elektrolitler</b>	Üre genelde düşük proteinli diyetle düşüktür. MMA hastalarında böbrek fonksiyonları kötüleştikçe üre ve kreatinin düzeyleri yükselir.
<b>Tam kan sayımı</b>	Özellikle hastalık dönemlerinde nötropeni gelişebilir.
<b>Kan gazı, bikarbonat</b>	Metabolik asidoz olabilir.
<b>Amonyak</b>	Yükselebilir.
<b>Laktat</b>	Yükselebilir.
<b>Ürat</b>	Yükselebilir.
<b>Amilaz ve lipaz</b>	Pankreatit atağı sırasında yükselirler.
<b>Glutatyon, glutatyon disülfid</b>	Oksidatif stres ölçümünde kullanılır, düzeyleri metil malonik asitlerin artışıyla birlikte düşer, ölçümü bütün merkezlerde rutin değildir.
<i>MMA hastalarında idrar testleri takibi</i>	
<b>İdrar MMA/kreatinin µmol/mmol</b>	B <sub>12</sub> yanıtı MMA hastalarında daha düşük seyrederek.
<b>İdrar metilsitrat/kreatinin µmol/mmol</b>	B <sub>12</sub> yanıtı MMA hastalarında daha düşük seyrederek.
<i>MMA hastalarında böbrek fonksiyonları takibi</i>	
<b>Paratiroid hormon, D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz,</b>	Böbrek-kemik sağlığı izlemi
<b>Demir, hemoglobin, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu</b>	Kronik böbrek yetmezliğinde anemi ve demir durumu izlemi
<b>MMA hastalarında vitamin A</b>	Yükselebilir
<b>Lipitler-trigliserit ve kolesterol</b>	Yükselebilir
<b>Glomerüler filtrasyon hızı</b>	2 yaştan itibaren bir iki yılda bir izlenmelidir-B <sub>12</sub> yanıtı MMA hastalarında daha az izlenebilir.

Mikro besin öğeleri ve elzem yağ asitleri gerekli durumlarda değerlendirilmelidir. Hastalarda kullanılan aminoasit karışımları biyoyararlılıkları düşük olduğundan hastaların beslenme durumunu etkileyebilmektedir ve bunlar düzenli olarak değerlendirilmelidir. Amonyak düzeyi yaşa göre normal aralıkta



seyretmelidir. Bebeklerde normal amonyak düzeyi  $< 74 \mu\text{mol/L}$ , 1-4 yaş arasında  $< 68 \mu\text{mol/L}$  olmalıdır (35). Hastalardaki idrar organik asit düzeyini doğal protein alımı, vitamin B<sub>12</sub> düzeyi, böbrek işlevleri ve genel sağlık durumu gibi birçok etmen etkilemektedir (52). Beslenme durumlarını kontrol etmek için hastalardan laboratuvar testleri alınmadan önce düzenli besin tüketim sıklığı ve 3 günlük beslenme öyküsü alınmalıdır ve her hastane kontrolünde antropometrik ölçümleri değerlendirilmelidir (25,51). Özellikle diyetle mikro ve makro besin öğeleri temel kaynağı olan aminoasit karışımlarının içerikleri kontrol edilmeli ve hastaların gereksinimlerine göre değerlendirilmelidir (51). Doğal protein ve aminoasit karışımları kullanımına rağmen yeterli vitamin-mineral diyetle sağlanamıyorsa vitamin-mineral desteği verilmelidir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü 10 yaşından itibaren yapılmalı ve kemik sağlığının durumuna göre izlenmelidir (38).

Rezidüel enzim aktivitesi ve tanı yaşı gibi durumlar hastalığın seyrini etkilemektedir. Son zamanlarda hastaların almış oldukları diyet tedavisi ve tıbbi tedaviler sayesinde hastalar daha uzun yaşamakta ve yaşam kaliteleri artmaktadır. Aynı zamanda daha iyi kognitif sonuçlar elde edilmektedir (53).

### **2.3. İzovalerik Asidemi**

#### **2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji**

İzovalerik asidemi lösin katabolizmasında görevli izovaleril CoA dehidrojenaz enzim eksikliği sonucu oluşan otozomal resesif geçişli doğuştan metabolik hastalıktır (13). Tanaka ve arkadaşları (54) 1966 yılında tanımlamıştır ve insanlarda tanımlanmış olan ilk organik asidemidir. Hastaların plazmalarında ve idrarlarında izovaleril CoA, izovalerik asit, izovalerilkarnitin (C5) ve diğer metabolitler birikir. Hastalık dönemleri dışında en çok izovaleril CoA glisine bağlanarak toksik olmayan metabolit olan izovalerilglisin olarak birikir. Akut atak sırasında toksik olan izovalerik asit birikimi daha fazla olmaktadır (13,25). Hastalığın görülme sıklığı Almanya'da 1/62.500, Amerika'da 1/250.000 ve Tayvan'da 1/365.000'dir (13).

### 2.3.2. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Hastalar klinik olarak akut neonatal form ve kronik form olarak iki klasik klinik sınıflamada değerlendirilirler. Hastalığın akut formunda yaşamın ilk günlerinde/ haftalarında belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hastalarda genellikle beslenme güçlüğü, kusma, metabolik asidoz, hiperamonemi, letarji, “terli ayak kokusu” ve ilerleyen dönemde tedavi edilmezse koma ve ölüm görülür (55). Hastalığın kronik formunda büyüme ve gelişme geriliği veya zihinsel engellilik gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. Aynı zamanda bu hastalarda kusma, letarji ve metabolik asidoz da görülebilir. Semptomlar yaşamın ilerleyen dönemlerinde enfeksiyon, ateş, yüksek düzeyde protein alımını takiben ortaya çıkabilir (13,25).

Hastalarda görülen metabolik kriz en önemli komplikasyondur. Laboratuvar bulgularında metabolik asidoz ve ketoasidoz, hiperglisemi veya hipoglisemi, hiperglisinemi, hiperamonemi, nötropeni veya pansitopeni görülebilir (56). Hastalığın uzun dönemde prognozunda hastalar normal nörokognitif/psikomotor gelişim gösterebilirken, daha az sıklıkla ağır vakalarda zihinsel engellilik görülebilmektedir. Yenidoğan dönemde tanı alan hastalarda mortalite daha yüksektir fakat bu hastalarda geç dönemde tanı alan hastalara kıyasla nörokognitif gelişim daha iyidir bu yüzden erken teşhis oldukça önemlidir (57).

### 2.3.3. Tedavi

#### Tıbbi Tedavi

İzovalerik asideminin tıbbi tedavisinde hastalara L-glisin ve/veya L-karnitin desteği yapılır. L-glisin 150-300 mg/kg/gün dozunda verilirken L-karnitin 50-100 mg/kg/gün dozunda verilir. Her iki destek de izovalerik asiti toksik olmayan izovalerilglisin ve izovalerilkarnitine dönüştürerek idrarla atımını ve böylece izovalerik asit düzeyinin düşmesini sağlar (58,59). Bunların kullanımı özellikle metabolik kriz atakları sırasında önemlidir. Her hastanın durumuna özel olarak da ilaçların dozu ayarlanabilir (25).

### **Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Tedavide amaç, izovalerik asit birikimini en aza indirmektir. Bu amaçla hastaların tedavisinde lösinden kısıtlı diyet tedavisinin yanında glisin ve/veya L-karnitin verilerek metabolik krizler önlenir. Yeterli enerji verilmesi sağlanarak hem katabolizmanın önlenmesi aynı zamanda büyüme ve gelişimin desteklenmesi sağlanmalıdır (13,25). Hastalarda c.932C>T mutasyonu olanlar hafif fenotiplidir ve bu hastalarda protein kısıtlamasına gerek yoktur, fakat hastalık dönemlerinde acil durum diyeti uygulaması önerilmektedir. Ayrıca plazmada serbest karnitin düzeyi düşükse karnitin verilmesi önerilmektedir (60).

### **Akut Kriz Ataklarında Beslenme Tedavisi**

Akut kriz atakları sırasında doğal protein alımı kesilerek lösün içermeyen aminoasit karışımı verilmelidir, bunun yanında yüksek enerji alımı, yeterli sıvı alımı sağlanarak metabolik asidozun düzeltilmesi sağlanmalıdır. Yeterli düzeyde lösün içermeyen aminoasit karışımı tüketimi ile vücut proteinlerinin yıkımı azaltılarak lösünün açığa çıkması önlenmiş olur. Hastanın durumuna göre 24-48 saat sonra katabolizmanın önlenmesi için doğal protein kaynakları düşük miktarlarda eklenmeli ve arttırılmalıdır (13,25,43).

### **Uzun Süreli Beslenme Tedavisi**

Hastaların uzun dönemli diyet tedavisinde diyetle lösün alımı kısıtlanarak izovalerik asit birikiminin azaltılmalıdır. Protein gereksinmesi lösün içermeyen aminoasit karışımlarından sağlanmalıdır. Bunun yanında normal büyüme ve gelişimin sürdürülmesi ve katabolizmanın önlenmesi için yeterli enerji verilmelidir (43). Hastaların ihtiyacı olan lösün hastanın yaşına, büyüme hızına, enerji ve protein alımına ve klinik durumuna göre değişmektedir. Glisin ve/veya L-karnitin alan hastalarda almayan hastalara göre lösün toleransı daha yüksektir (13). Lösün plazmada birikmediğinden dolayı protein alımını belirlerken kan düzeyine göre karar

verilmemelidir (25). Hastaların lösin, protein, enerji ve sıvı gereksinmesi Tablo 2.6.'da verilmiştir.

**Tablo 2.6.** İzovalerik asidemili hastaların lösin, protein, enerji ve sıvı gereksinmesi (13)

<b>Yaş</b>	<b>Lösin (mg/kg)</b>	<b>Protein (g/kg)</b>	<b>Enerji (kkal/kg)</b>	<b>Sıvı (mL/kg)</b>
<b>0-6 ay</b>	65-120	2.5-3.5	95-145	125-160
<b>7-12 ay</b>	50-90	2.5-3.0	80-135	125-145
<b>1-3 yıl</b>	40-90	1.5-2.5	80-130	115-135
<b>4-8 yıl</b>	40-60	1.3-2.0	50-120	90-115
<b>9-13 yıl</b>	40-60	1.2-1.8	40-90	70-90
<b>14-18 yıl</b>	30-60	1.2-1.8	35-70	40-60
<b>&gt; 19 yıl</b>	30-60	1.1-1.7	35-45	40-50

Yaşamın ilk dönemlerinde doğal protein olarak anne sütü veya bebek mamaları kullanılabilir. Bunun yanında lösin içermeyen aminoasit karışımları da protein gereksinmesini karşılamak için kullanılır. Tamamlayıcı beslenmeye 4-6 aylar arasında meyve püreleri, sebze püreleri, düşük proteinli yiyecekler gibi proteini düşük düzeyde içeren besinlerle günde 1 kez olacak şekilde başlanır (43). Lösin içermeyen aminoasit karışımları glisin ve L-karnitin içerebilir, bu yüzden verilecek olan miktara aminoasit karışımının içindeki miktarlar göz önüne alınarak karar verilmelidir (13). Enerji alımı normal büyüme ve gelişmeyi destekleyecek ve katabolizmayı önleyecek düzeyde olmalıdır. Yeterli karbonhidrat ve yağ alımı ile proteinlerin enerji elde etmek için kullanımları azalır, katabolizma azalır ve protein sentezi sürdürülmüş olur (31).

### **Hastalık Dönemlerinde Beslenme**

Enfeksiyon dönemlerinde protein katabolizmasıyla birlikte endojen lösin izovaleril CoA metabolitlerinin en önemli kaynağıdır. Hastalara katabolizmayı önlemek için glukoz polimeri ile hazırlanmış acil durum diyetleri başlanarak 2 saatte bir gece gündüz ve bunun yanında tıbbi tedavi devam etmelidir (25).

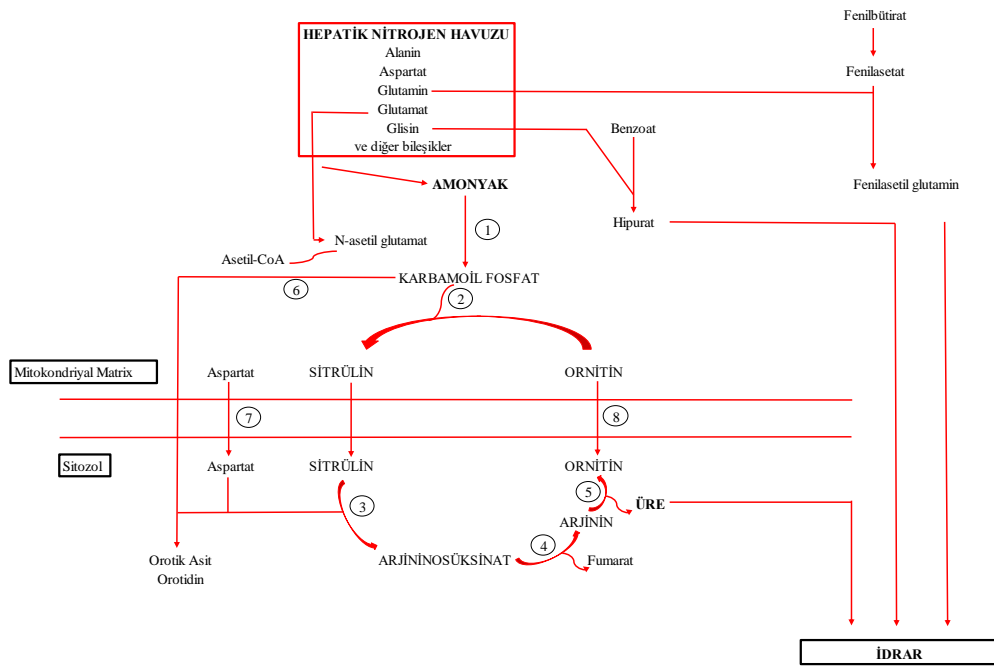
### 2.3.4. İzlem

Hastaların izleminde kullanılacak özel bir parametre henüz bulunmamaktadır. Plazma aminoasitleri ve karnitin rutin hastane ziyaretlerinde kontrol edilmelidir. Hastaların plazma lösin düzeyleri normaldir. İzovaletil karnitin düzeyleri artmıştır. Hastaların antropometrik ölçümleri, beslenme durumları plazma vitamin-mineral düzeyleri, albümin ve prealbümin düzeyleri ve kemik mineral yoğunlukları ölçümleri değerlendirilmelidir (25,61).

## 2.4. Üre Döngüsü Bozuklukları

### 2.4.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Üre döngüsü bozuklukları ürenin sentezinden sorumlu altı enzimden birinde bozukluk olması sonucu oluşan bir grup protein metabolizmasının doğuştan bozukluğudur. Hastaların vücutlarında üre üretilmediği için vücutlarındaki fazla nitrojenin temizlenmesi yeterli düzeyde olmamaktadır (62). Vücutta fazla nitrojen protein sentezi için gerekli olan miktardan daha fazla protein alındığında veya katabolizma ile birlikte vücutta enerji üretmek için endojen protein yıkımı gerçekleştiğinde ortaya çıkar (63). Üre döngüsünde görevli enzimlerin kısmi veya tam eksikliği sonucu N-asetil glutamat sentez eksikliği (NAGS), karbamoil fosfat sentaz eksikliği (CPS1), ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTC), arjininosüksinat sentaz eksikliği (ASS) ve sitrülünemi, arjininosüksinat liyaz eksikliği (ASL) veya arjininosüksinik asidürü (ASA), arjinaz eksikliği (hiperarjininemi) ortaya çıkmaktadır (25). Şekil 2.4.'de üre döngüsü bozukluğu ve ilişkili hastalıklar verilmiştir. OTC eksikliği dışında diğer üre döngüsü bozukluğu hastalıkları otozomal resesif geçişlidir. OTC eksikliği X kromozomuna bağlı geçiş göstermekle birlikte en yaygın görülen üre döngüsü bozukluğudur. En seyrek bulunan üre döngüsü bozukluğu hastalığı NAGS'dır. Üre döngüsü bozukluklarının görülme sıklığı 1/35.000'dir (64).



	Enzim	Hastalık
1	Karbamoil fosfat sentaz	CPS 1 eksikliği
2	Ornitin transkarbamilaz	OTC eksikliği
3	Argininosüksinat sentaz	ASS eksikliği veya Sitrülinemi tip 1
4	Argininosüksinat liyaz	ASL eksikliği veya Arjinosüksinik asidürü (ASA)
5	Arjinaz	Arjinaz eksikliği veya Hiperarjininemi
6	N-asetilglutamat sentaz	NAGS eksikliği
<b>Taşıyıcılar</b>		
7	Mitokondriyal aspartat-glutamat taşıyıcı (AGC2)	Sitrin eksikliği
8	Mitokondriyal ornitin taşıyıcı (ORT1)	HHH sendromu

Şekil 2.4. Üre döngüsü bozukluğu ve ilişkili hastalıklar (25)

### 2.4.2. Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Üre döngüsü bozukluğu olan hastalar yenidoğan döneminde normal ve zamanında doğarlar ve doğumu izleyen 24-48 saat içinde hiperamonemi görülmez. Enzim eksikliği ağır olan hastalarda amonyak düzeyi yaşamın ilk birkaç günü 1000  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerine çıkabilir (normal amonyak düzeyi  $< 40 \mu\text{mol/L}$ ). Daha sonrasında bu bebeklerde letarji, huzursuzluk, beslenme reddi, kusma, hipotermi, nöbet ve ilerleyen dönemler koma görülebilir (25,65). Bu semptomların hepsi hiperamoneminin ensefalopati geliştirmesi nedeniyle oluşmaktadır. Bebeklerde bu semptomlar görüldüğünde hiperamonemiden şüphelenilerek plazma amonyak düzeylerine bakılmalıdır (62). Amonyak nörotoksiktir. Amonyak kan beyin bariyerini geçer ve santral sinir sistemine girerek glutamin sentezinde artış olur böylece astrositlerde şişme ve beyin ödeme nedeni olur. Nörotoksitenin nedeni yalnızca amonyak

değildir, aynı zamanda glutamin, nörotansmitterlerle ilgili yollar, nitrik oksit ve iyon kanallarıdır (63). Üre döngüsü bozukluğu olan hastaların tanısı doğumdan birkaç gün sonrasında yetişkinlik dönemine kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Büyük çocuklarda araya giren katabolizma veya yüksek miktarda alınan protein de amonyağın yükselmesini tetikleyerek üre döngüsü bozukluğu tanısı koyulmasına neden olabilir. Hastaların yarısı yenidoğan döneminde bulgu verir (64). Hastalık semptomlarının ağırlığı veya hastalığın ortaya çıkış zamanı üre döngüsünde etkilenen enzime ve rezidüel enzim aktivitesine bağlıdır. Bebeklerde hiperamonemi doğumu izleyen hafta içinde ortaya çıktığında hastalığın prognozu daha geç tanı alan hastalara göre daha ağır seyretmektedir. Hastaların enzimlerinde orta düzeyde hasar varsa kısmi enzim aktivitesi varsa, bu hastaların tanısı doğumdan sonra haftalar veya aylar sonra olabilmektedir (62,64).

Hastaların plazma aminoasit düzeylerinde bozulma görülür, hastalarda glutamin ve alanin birikimi olurken arjinaz eksikliği dışında arjinin düzeyinde düşme görülür. Sitrülinemi sitrülin düzeyi ASA hastalarında arjinosüksinik asit birikimi görülmektedir (25). Üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda amonyağın beyindeki toksik etkisinden dolayı zihinsel engellilik ve diğer nörolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Hastalığın prognozu komada kalma süresi ve amonyak düzeyi yüksekliği ile ilgilidir. Hastalarda uygun tedavi ile hiperamonemi atağı sıklığı azalır, nörolojik komplikasyonlardan korunmuş ve potansiyel büyüme hedeflerini yakalamış olurlar (62,64).

### **2.4.3. Tedavi**

#### **Tıbbi tedavi**

Tedavide öncelik hiperamoneminin düzeltilmesidir (63). Üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda büyümenin desteklenmesi ve hiperamoneminin önlenmesi, beslenme ve ilaç tedavisi ile sağlanır. İlaç tedavisi ile nitrojen atımının alternatif olarak uzaklaştırılması hedeflenir (62). Hastalarda nitrojenin alternatif yollarla vücuttan uzaklaştırılması için sodyum benzoat, sodyum fenilbütirat, sodyum fenilasetat, gliserol fenilbütirat kullanılabilir. NAGS yetersizliği için N-karbamil glutamat, arjinaz

eksikliği dışında hastalara L-arjinin desteği ve arjininin öncü maddesi olan L-sitrülin desteği yapılır (43,64).

### **Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Hastalardaki beslenme tedavisinde proteinin kısıtlaması yapılır, aynı zamanda yeterli enerji, vitamin ve mineraller sağlanırken, büyüme ve gelişimin desteklenmesi amaçlanmaktadır (62).

### **Akut Kriz Ataklarında Beslenme Tedavisi**

Hiperamoneminin acil olarak tedavi edilmesi nörolojik hasarların önlenmesinde oldukça önemlidir (64). Akut metabolik krizde hiperamonemi varlığında hastaların protein alımı kesilir. Bu dönemde hastaya yeterli enerji sağlanması açısından yüksek karbonhidrat (konsantrasyonu yaşa göre %10-25 arasında) içeren solüsyonlar verilir. Hastalarda anabolizmanın sağlanması açısından enerji yaşa göre gereksiniminin yaklaşık %120'si kadarı olacak şekilde verilmelidir (25,64). Hastada ortaya çıkabilecek protein yetersizliğini önlemek için hasta stabil duruma geldikten sonra 24-48 saati geçirmeden elzem aminoasit karışımı desteğine ve kademeli olarak doğal protein desteğine başlanır. Buna hastanın laboratuvar ve klinik durumu göz önüne alınarak karar verilir. Gerekli durumda hastanın durumuna göre enteral beslenme yapılabilir. İlerleyen dönemde hastanın durumuna göre protein alımı artırılarak, protein alımının hedeflenen düzeye gelmesi sağlanır (43,66). Enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda parenteral beslenme başlanabilir. Hastaya 2-3 g/kg/gün lipit solüsyonu hastaya uygun glukoz, elektrolit, vitamin ve mineral desteği yapılabilir (64). Amonyak düzeyi sık aralıklarla izlenmeli ve yenidoğanlarda amonyak >250 µmol/L olduğunda hemo(diya)filtrasyona başlanarak hızlıca amonyağın düşürülmesi sağlanmalıdır (64).



## Uzun Süreli Beslenme Tedavisi

Uzun dönemli diyet tedavisinde amaç hastanın büyüme ve gelişiminin sağlanmasının yanında, hastalığın getireceği komplikasyonların da önüne geçilmesidir. Hastalara düşük proteinli diyet tedavisi ile birlikte mutlaka tıbbi tedavi verilmelidir (62,63):

- Düşük proteinli diyet
- Nitrojenin uzaklaştırılmasını sağlayan ilaçlar
- Arjinin ve/veya sitrülün desteği
- Vitamin ve mineral desteği
- Elzem aminoasit karışımı desteği (bazı hastalarda)
- Hastalık dönemlerinde acil durum diyeti

Vücutta fazla nitrojenin en önemli atım yolu üredir. Bunun yapımı ve vücuttan atılması protein alımının artışıyla ilişkilidir (67). Düşük proteinli diyet fazla nitrojenin amonyak, glutamin ve alanin olarak birikmesini azaltmaktadır (68). Hastaların diyetlerinde almış oldukları protein elzem aminoasit karışımlarından ve doğal proteinlerden gelmektedir. Bebeklerde en iyi büyümeyi sağlamak için proteinin yaklaşık %50'si kadarı elzem aminoasit karışımlarından gelmelidir (69). Birçok merkez toplam proteinin yarısının doğal proteinden yarısının elzem aminoasitlerden gelmesi gerektiğini önermektedir. Diğer bazı merkezler ise protein alımını WHO'nun önerdiği kadar verilmesi gerektiğini belirtirken, protein gereksinmesinin %20-30 kadarının elzem aminoasitlerden gelmesi gerektiğini önermektedir. Bunun yanında elzem aminoasit kullanmadan sadece protein kısıtlaması yapan merkezler de vardır. Fakat bu durumda protein yetersizliği gelişebilmektedir (63). Eğer büyüme yavaşlarsa elzem aminoasit karışımı azaltılarak doğal proteinin alımının artması sağlanabilir. Elzem aminoasit karışımlarının kullanımı ile proteinden azot alımı %14-16 kadar azalmaktadır ve dolaşımdaki amonyak elzem olmayan aminoasitlerin sentezinde kullanılarak üre döngüsüne girişini azaltmaktadır. Nitrojen atımını sağlayan ilaçlar plazma BCAA düzeyini düşürmektedir ve yüksek miktarda BCAA içeren elzem aminoasit karışımları kullanımı tercih edilmektedir (70). Ayrıca düşük biyolojik değerlikli proteini tüketen hastalarda bir veya daha fazla elzem aminoasitte eksiklik görülebileceğinden dolayı elzem aminoasit desteği verilebilir. Bunun yanında doğal

protein alımı yetersiz olan, metabolik kontrolü zor olan, plazma aminoasitleri sürekli düşük seyreden, büyüme geriliği görülen hastalarda da elzem aminoasit desteği verilmesi yararlı olabilmektedir (25). Hastalara önerilen diyet rezidüel enzim aktivitesi, protein toleransı, büyüme hızı gibi birçok etkene göre değişmektedir. En uygun protein alımı her hastaya özel olarak belirlenmelidir (64). Hastalarda enerji alımının artmasıyla ve düşük proteinli diyetin sürdürülmesiyle birlikte vücutta aminoasitlerden protein sentezinin en üst düzeyde yapılması sağlanır. Dehidratasyon hiperamonemiye tetiklerken, aşırı hidrasyon da serebral ödemle ilişkilidir ve ikisinden de kaçınmak için yaşa göre uygun miktarda sıvı verilmelidir (62). Üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda protein, enerji, sıvı ve arjinin gereksinmesi Tablo 2.7.'de verilmiştir.

Doğal protein kaynağı olarak bebeklerde bebek mamaları daha sonrasında tamamlayıcı beslenmeye geçişte sebze, meyve, tahıllar ve çok düşük protein içeren besinler kullanılabilir. Bunun yanında enerji gereksinimini karşılamak için düşük proteinli özel besinler tüketilebilir (62,63). Hastalara verilecek olan protein gün içinde 3-4 eşit öğün halinde ve gece açlığı önlemek için gece geç saatte bir öğün eklenerek verilmelidir (71). Düşük proteinli diyetle beslenen hastalarda vitamin-mineral yetersizliği olabileceğinden, hastalara vitamin mineral desteği verilebilir. Bunun yanında hastalar elzem yağ asiti desteği bakımından risk altında olduğundan uzun zincirli çoklu yağ asiti desteği de yapılabilir (64). Bütün yaş gruplarında uyumadan önceki son öğünde gece boyu katabolizmayı azaltmak için günlük enerjinin, doğal proteinin, elzem aminoasit karışımın, sitrülün ve/veya arjininin yaklaşık %25 kadarını içermelidir (64).

L-arjinin desteği arjinaz eksikliği hastaları dışındaki hastalarda elzem hale gelmiştir ve arjinin desteği arjinin yetersizliğini önlemenin yanında anabolizmanın da sürdürülmesini sağlamaktadır. Bunun yanında azot atımının sağlanmasında alternatif bir yoldur (72). L-sitrülün arjininin öncüsüdür, CPS1 eksikliği ve OTC hastalarında arjinin veya arjinine ek olarak kullanılabilir (62).

**Tablo 2.7.** Üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda protein, enerji, sıvı ve arjinin gereksinmesi (62)

Yaş	Protein (g/kg)	Enerji (kcal/kg)	Sıvı (mL/kcal)	L-Arjinin (mg/kg)
<b>Bebek, ay</b>				
0 < 1	2.5-1.7	145-120	1.5	100-600
1 < 2	2.1-1.7	140-115	1.5	100-600
2 < 3	2.1-1.6	135-115	1.5	100-600
3 < 4	2.1-1.0	130-110	1.5	100-600
4 < 5	2.0-1.0	125-105	1.5	100-600
5 < 6	1.9-1.0	120-100	1.5	100-600
6 < 9	1.6-1.0	115-95	1.5	100-600
9 < 12	1.6-1.0	110-90	1.5	100-600
<b>(kcal/gün)</b>				
<b>Çocuk, yıl</b>			1.5	100-600
1 < 4	1.8-0.7	900-1800	1.5	100-600
4 < 7	1.3-0.7	1300-2300	1.5	100-600
7 < 11	1.7-0.9	1650-3300	1.5	100-600
<b>Kadın, yıl</b>				
11 < 15	0.7-0.6	1650-2450	1.5	100-600
15 < 19	0.7-0.6	1500-3000	1.5	100-600
≥ 19	0.7-0.6	1200-3000	1.5	100-600
<b>Erkek, yıl</b>				
11 < 15	1.4-1.0	2000-3700	1.5	100-600
15 < 19	1.2-0.8	2100-3900	1.5	100-600
≥ 19	1.2-0.8	2300-3300	1.5	100-600

### Hastalık Dönemlerinde Beslenme

Akut hiperamonemi, bebeklerde doğumu izleyen zamanda ve aynı zamanda daha büyük hastalarda hastalık dönemlerinde, yüksek protein alımıyla, cerrahi

müdahalede veya herhangi bir stres durumunda endojen proteinin katabolizmasıyla birlikte ortaya çıkabilir (62). Hastalık dönemlerinde katabolizmanın ve hiperamoneminin önlenmesi açısından acil durum diyetinin vakit kaybetmeden uygulanması gerekmektedir. Bu durumda hastalarda doğal protein ve/veya elzem aminoasit karışımı 24-48 saat boyunca kesilmelidir. Plazma amonyak düzeyi  $< 80-100$   $\mu\text{mol/L}$  olduğunda protein eklemesi 24-48 saat içinde kademeli olarak yapılmalıdır. Proteinin diyetle eklenmesi katabolizmaya neden olup, amonyak düzeyini arttırabileceğinden dolayı geciktirilmemelidir. Aynı zamanda elzem aminoasit desteği de bu dönemde kullanılabilir (25,63). Doğal protein yavaş yavaş hastanın durumuna göre başlanmalıdır (63). Yüksek karbonhidrat içeren glukoz polimer solüsyonları 2 saatte bir verilecek şekilde planlanmalıdır. Hastanın almış olduğu tıbbi tedaviye devam edilmelidir ve gerekirse dozu arttırılmalıdır. Hastanın oral beslenmeyi tolere edemediği durumlarda enteral besleme uygulanabilir. Eğer düzelme olmazsa hastaneye başvurusu sağlanmalıdır (25,64).

#### 2.4.4. İzlem

Üre döngüsü bozukluğu ile tedavi edilen hastaların izlemi multidisipliner metabolizma ekibi tarafından yaşam boyu yapılmalıdır (64). Tedavinin izleminde hastaların antropometrik ölçümlerinin, klinik durumlarının, beslenme durumlarının, biyokimyasal ve nörolojik testlerinin izlemi yapılmalıdır. Diyetle uyumun izlenmesi açısından üç günlük besin tüketim kaydı alınarak yeterli vitamin ve mineralin alımı izlenmelidir. Hastalar boy kısalığı açısından değerlendirilmelidir, boy kısalığı durumunda yeterli enerji ve iyi kaliteli protein alımı sağlanmalıdır (62). Kan amonyak düzeyinin  $< 80$   $\mu\text{mol/L}$  olması sağlanmalıdır (64). Hastalarda plazma aminoasit düzeyleri izlenmelidir. Özellikle arjinin, sitrülün, elzem aminoasitler ve BCAA izlemi yapılmalıdır. Plazma arjinin normal değerlerin üzerinde olabilirken, elzem aminoasitler ve BCAA normal sınırlarda olmalıdır (73). Plazma aminoasit düzeyine beslenmeden 2-4 saat sonra bakılması önerilir. Plazma glutamin düzeyinin  $< 1000$   $\mu\text{mol/L}$  olması sağlanmalıdır. BCAA düzeyi fenilbütirat kullanımından dolayı düşük seyredebilir, bu yüzden izlenmelidir (43). Plazma açlık arjinin düzeyi yaklaşık 70-120  $\mu\text{mol/L}$  olmalıdır (74). Düşük proteinli diyetle beslenen hastalarda osteoporoz riski artabileceğinden düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir (64).

Hastalardaki yüksek amonyak ve glutamin düzeyleri yetersiz ilaç alımı, çok yüksek veya çok düşük protein alımı (katabolizma nedeniyle), ilaçların doğru dozda veya sürede kullanılmaması kaynaklı olabilir. Aynı zamanda kronik katabolizma nedeni olarak yetersiz enerji ve iştahsızlık veya sık kullanılan acil durum diyetleri nedeniyle yetersiz protein alımı nedeniyle ortaya çıkabilir (25). Hastalar enfeksiyon dönemlerinde iştahsız olabilirler. Glutamin düzeyinin yükselmesi ile birlikte hastaların beyinlerindeki glutamin düzeyi de yükselir. Beyinde glutamin, tokluk hissi ile ilişkili nörotransmitter olan serotoninin öncüsü olan triptofan için bir taşıyıcıdır. Serotonin artışının tokluk hissi yapabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda tokluk hissiyle ilişkili olan peptid YY düzeyinde artış olduğu görülmüştür (63).

## **2.5. Organik Asidemi ve Üre Döngüsü Bozukluğunda Alternatif Tedaviler**

MSUD hastalarında yapılan karaciğer nakilleri sonrasında hastalarda diyet tedavisine gerek kalmamaktadır, fakat uzun dönemde BCAA'nın izlenmesi gereklidir, özellikle hastalık dönemlerinde BCAA kontrolü yapılmalıdır (75). Hastalık dönemlerinde acil durum tedavisinin kullanımını ile ilgili öneriler de mevcuttur (76). Yakın zamanda rapor edilen bir olgu serisinde karaciğer nakli sonrasında 6 MSUD hastasında enfeksiyonla birlikte hiperlösinemi meydana geldiği bildirilmiştir. Bu vaka serisinde hastaların tümünün normal beslendiği bildirilmiştir. Bu hastalardan beşinde ensefalopati gelişirken bir hastada hemodiyalize gereksinim duyulmuştur. Yazarlar bu durumun taşıyıcı olan canlı donör nakilleriyle ilişkili bir durum olmadığını belirtmektedir. Yazarlar nakil sonrasında hastalık dönemlerinde hiperlösinemi açısından dikkatli olunması ve yakından izlenmesi gerektiğini belirtmektedir (77). MSUD hastalarında ameliyat ve immün baskılayıcı ilaçların kullanımı ilgili riskler bulunsa da karaciğer nakli plazma BCAA düzeyini düşürmek, diyetteki BCAA kısıtlamasını azaltmak ve katabolik dönemlerdeki metabolik krizlerin riskini azaltmak için alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir (13).

MMA ve PPA hastalarında karaciğer, böbrek veya karaciğer ve böbrek nakli birlikte yapılabilir. Hastalara operasyon öncesi ve sonrasında katabolizmanın önlenmesi ve metabolik atakların önlenmesi için beslenmenin planlanması gerekmektedir (78). Karaciğer nakli bir tedavi olmamakla birlikte, ilerleyen

dönemdeki metabolik atakların önlenmesini ve yaşam kalitesinin artışı sağlamaktadır (38). Karaciğer nakli sonrasında hastaların durumlarına göre normal beslenebilirler veya protein alımları artabilir (79). Karaciğer nakli ile hastaların protein alımlarında artış mümkün olsa da, hastaların organik asit düzeyi yüksek seyredebilmektedir. Bu yüzden hastalar yakından izlenmelidir. Böbrek nakli olan MMA hastalarında ise düşük proteinli diyetle devam edilmelidir ve gerekirse aminoasit karışımları da diyetle eklenmelidir (25,51).

Ağır seyirli üre döngüsü bozukluğu hastalarında tedaviye rağmen hastaların prognozu iyi olmamaktadır ve karaciğer nakli bu hastalarda bir tedavi seçeneği olmaktadır (80). Üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda karaciğer nakli ile metabolik atakların önüne geçilirken, gelişmiş olan nörolojik hasarların geri dönüşünü sağlamamaktadır. Nakil sonrası dönemde hastalarda düşük proteinli diyet ve üre döngüsü için kullanılan ilaçlara gerek kalmamaktadır (81).

Avrupa'da yapılan geniş örnekleme sahip bir çalışmada 51 merkezden karaciğer ve/veya böbrek nakli olmuş 280 MMA, PPA, MSUD ve UCD hastasının geriye dönük olarak verileri incelenmiştir. Nakil sonrası en düşük sağ kalım oranı PPA hastalarında bulunmuştur. Ölüm oranının en yüksek olduğu günler nakil sonrası ilk 14 gün olarak rapor edilmiştir (82). Cerrahi tekniklerdeki, organ alma ve koruma tekniklerindeki, immün baskılama ve pediatrik yoğun bakımdaki ilerlemeler sayesinde karaciğer nakli uygulanan doğuştan metabolizma hastalarında uzun vadeli sonuçların iyileşmesine yol açmıştır (83). Hastaların nakil sonrasındaki izlemlerinin daha uzun sürelerde yapıldığı ve beslenme durumları, büyümelerinin değerlendirildiği uzun dönemli çalışmalara gereksinim vardır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda dallı zincirli organik asidemi (MSUD, MMA/PPA, İVA) ve üre döngüsü bozukluğu tanısı ile izlenen, 1-18 yaş arası 81 hastada Mayıs 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya katılanlardan 36 hasta MSUD, 30 hasta MMA/PPA, 6 hasta İVA ve 9 hasta UCD tanısı ile izlenmektedir. Çalışmaya anne sütü almayanlar, gebe olmayanlar, birlikte iki genetik hastalığı olmayanlar, son 1 ayda akut kriz atağına girmemiş olanlar ve çalışmaya alındığı gün akut kriz atağında olmayanlar dahil edilmiştir.

Organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu olan çocuklar ve ebeveynlerine araştırmaya katılmadan önce, araştırma hakkında detaylı bir şekilde bilgi verilmiş, araştırmaya katılımın gönüllülük esasına dayalı olduğu ve katılımcıların istedikleri zaman araştırmadan ayrılma hakkına sahip olduğu belirtilmiştir. Katılımcılar ve aileleri araştırmaya katılmadan önce Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak araştırma hakkında bilgilendirilmiş ve gönüllü olanlardan Yazılı Rıza Formu ile ebeveyn/yasal vasi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu okutularak imzalatılmış ve bir kopyası da kendilerine teslim edilmiştir (EK-1, EK-2). Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.03.2021 tarih ve 2021/108 sayılı karar numarasıyla onaylanmıştır (EK-3).

#### 3.2. Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya katılan hastalar düzenli izlemin önemini belirlemek için 6 ay boyunca izlenmiştir, hastaların beslenme durumları, besin tüketim sıklıkları ve metabolik durumlarına ait sorular yöneltilerek bilgileri alınmıştır. Aynı zamanda hastaların başlangıçta ve 6. ayda antropometrik ölçümleri, 6 ay boyunca her ay 3 günlük besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı alınmıştır kaydı alınmıştır. Hasta dosyalarından alınan biyokimyasal ve hematolojik bulgular değerlendirilmiştir.

### 3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

#### 3.3.1 Anket Formu

Araştırmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, vitamin-mineral kullanım durumları, ilaçların kullanım durumları, aminoasit destekleri kullanım durumları, tanı yaşları, zihinsel engellilik durumları, son bir yıldaki laboratuvar bulguları, ilk kontrol ve sonraki kontroldeki laboratuvar bulguları kaydedilmiştir (EK-4).

#### 3.3.2 Antropometrik Ölçümler

Araştırmaya katılan hastalardan alınan antropometrik ölçümler, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, biyoelektrik impedans (BİA) yöntemi ile vücut bileşimi analizidir. Ölçümler araştırmacı tarafından başlangıçta ve 6. ayda yöntemine uygun olarak alınmıştır.

**Vücut ağırlığı:** Vücut ağırlığı ölçümü bütün hastalarda 0,1 kilograma (kg) duyarlı tartı ile ölçülmüştür (84).

**Boy uzunluğu:** Boy uzunluğu ölçümü 1-2 yaş arasında yatar pozisyonda daha büyük çocuklarda ayakta durabiliyorsa ayaklar yan yana ve baş Frankfort düzleminde 0,01 cm duyarlı stadiometre ile ölçülmüştür. Ölçümü etkileyebilecek sa tokası, şapka, bere, ayakkabı vs. ölçüm yapılmadan önce çıkarılmıştır (84).

**BKİ:** Vücut ağırlığının (kg), metre cinsinden boy uzunluğunun karesine ( $m^2$ ) bölünmesi ile hesaplanmıştır (84).

**Biyoelektriksel impedans analizi:** Hastalara BİA ölçümü TANİTA cihazı ile uygulanmıştır. BİA ile hastaların vücut bileşimleri (yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve vücut suyu) ölçülmüştür (85). Araştırmaya katılan hastalarda BİA ölçümleri sadece 9 MSUD hastasında alınabilmiştir. BİA ölçümünün 5 yaşın üzerinde yapılması ve hastaların genelinin zihinsel engelli olması BİA ölçümünün yapılmasını zorlaştırmıştır.



**Tablo 3.1.** Ölçümlerin değerlendirilmesi için kullanılan Z skor sınıflaması ve kesişim noktaları (85)

Ölçümler	Değerlendirme	Z skor (SD)
<b>Yaşa göre vücut ağırlığı</b>	Çok zayıf	< - 2SD
	Zayıf	≥ -2SD - < - 1SD
	Normal	≥ -1SD - < + 1SD
	Kilolu (Fazla kilolu)	≥ +1SD - < + 2SD
	Şişman (Obez)	≥ +2SD
<b>Yaşa göre boy uzunluğu</b>	Çok kısa (Bodur)	< - 2SD
	Kısa	≥ -2SD - < - 1SD
	Normal	≥ -1SD - < + 1SD
	Uzun	≥ +1SD - < + 2SD
	Çok uzun	≥ +2SD
<b>Yaşa göre BKİ</b>	Çok zayıf	< - 2SD
	Zayıf	≥ -2SD - < - 1SD
	Normal	≥ -1SD - < + 1SD
	Kilolu (Fazla kilolu)	≥ +1SD - < + 2SD
	Şişman (Obez)	≥ +2SD
<b>Boya göre ağırlık</b>	Çok zayıf	< - 2SD
	Zayıf	≥ -2SD - < - 1SD
	Normal	≥ -1SD - < + 1SD
	Kilolu (Fazla kilolu)	≥ +1SD - < + 2SD
	Şişman (Obez)	≥ +2SD

Hastaların başlangıçta ve 6. ayda araştırmacı tarafından ölçülen vücut ağırlığı ve boy uzunluğu değerleri kullanılarak 1-5 yaş için yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık ve yaşa göre BKİ Z skorları WHO Anthro programı ile hesaplanmıştır. Yaşa göre ağırlık 6-10 yaş için, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ Z skorları ile 11-18 yaş için yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ Z skorları WHO Anthro Plus programı kullanılarak hesaplanmıştır. Beş yaşın üzerindeki hastalara BİA yapılarak vücut bileşimi (yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi ve vücut suyu) analizi yapılmıştır. Hastaların Z skorlarının değerlendirilmesi Tablo 3.1.'de verilen kesişim noktalarına göre yapılmıştır (85).

### 3.3.3 Besin Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi

Hastalardan 6 ay boyunca her ay 3 günlük besin tüketim kayıtları ve besin tüketim sıklığı alınmıştır ve Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS 8.2) programı ile değerlendirilmiştir (her aya ait sonuçlar EK-7 ve EK-8’de verilmiştir). Diyetle almış oldukları enerji, yağ (enerji %’si), protein (g/gün ve enerji %’si), makro [karbonhidrat (enerji %’si), ve mikro besin öğeleri [B<sub>12</sub> (μ/gün), kalsiyum (mg/gün), çinko (mg/gün) ve demir (mg/gün)] alımları hesaplanmıştır. Hastaların kullanmış oldukları vitamin-mineral desteklerinden gelen vitamin-mineral miktarları da hastaların diyetle aldıkları besin öğeleri miktarlarına eklenmiştir. Hastaların almış oldukları enerji ve besin öğelerinin Türkiye’ye Özgü Beslenme Rehberi yaşlara göre önerilen düzeyleri karşılama yüzdeleri hesaplanmıştır (86).

Diyetteki toplam protein (g/kg/gün), doğal protein (g/kg/gün) ve aminoasit karışımlarından gelen protein (g/kg/gün) ve diyetle almış oldukları aminoasitlere ek olarak almış oldukları aminoasitler de eklenerek hastalığa özel tedavi rehberlerinde yer alan yaşa göre belirtilen referans değerlere göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.2.) (11,13,35,62). Bu çalışmada ayrıca doğuştan metabolizma hastalıkları tedavisinde ek bir klinik gösterge olarak hesaplanması önerilen protein enerji oranı (P:E) da hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından sağlıklı bireyler için önerilen P:E oranı 1.5-2.26 g protein/100 kkal/gün iken, doğuştan metabolizma hastalıklarında P:E değerinin >1.5-<2.9 g protein/100 kkal/gün olması gerektiği önerilmiştir (7,87,88). Hastaların başlangıçta ve 6. ayda diyetle almış oldukları toplam protein 100 kkal başına düşen diyet enerjisine oranlanarak hesaplanmıştır. Protein enerji oranı ile ilgili öneriler diyet toplam proteini ve enerji oranına yönelik verildiği için doğal protein ve aminoasit karışımından gelen protein enerji oranı ayrıca hesaplanmamıştır. Ayrıca bu belirlenen oranların boyla koreasyonuna da bakılmıştır.

**Tablo 3.2.** Hastalığa özel tedavi rehberlerinde yer alan yaşa göre belirtilen referans değerler (11,13.35,62)

Toplam protein ve Aminoasitler	Hastalık			
	MSUD	MMA/PPA	İVA	UCD
<b>Toplam protein (g/kg)</b>				
1-3 yaş	1.5-2.5		1.5-2.5	
1 < 4 yaş		1.8-2.6		1.8-0.7
4 < 7 yaş		1.6-2.0		1.3-0.7
4-8 yaş	1.3-2.0		1.3-2.0	
7 < 11 yaş		1.55-1.85		1.7-0.9
9-13 yaş	1.2-1.8		1.2-1.8	
11 < 15 yaş (kadın)		1.50-1.8		0.7-0.6
11 < 15 yaş (erkek)		1.45-1.75		1.4-1.0
14-18 yaş	1.2-1.8		1.2-1.8	
15 < 19 yaş (kadın)		1.45-1.75		0.7-0.6
15 < 19 yaş (erkek)		1.45-1.75		1.2-0.8
<b>Lösin (mg/kg/gün)</b>				
1-3 yaş	40-70		40-90	
4-8 yaş	35-65		40-60	
9-13 yaş	30-60		40-60	
14-18 yaş	15-50		30-60	
<b>İzolösin (mg/kg/gün)</b>			-	-
1-3 yaş	20-70			
1 < 4 yaş		485-735		
4 < 7 yaş		630-960		
4-8 yaş	20-30			
7 < 11 yaş		715-1090		
9-13 yaş	20-30			
11 < 15 yaş (kadın)		965-1470		
11 < 15 yaş (erkek)		540-765		
14-18 yaş	10-30			
15 < 19 yaş (kadın)		965-1470		
15 < 19 yaş (erkek)		670-950		
<b>Valin (mg/kg/gün)</b>			-	-
1-3 yaş	30-70			
1 < 4 yaş		550-830		
4 < 7 yaş		720-1080		
4-8 yaş	30-50			
7 < 11 yaş		815-1225		
9-13 yaş	25-40			
11 < 15 yaş (kadın)		1105-1655		
11 < 15 yaş (erkek)		1080-1515		
14-18 yaş	15-30			
15 < 19 yaş (kadın)		1105-1655		
15 < 19 yaş (erkek)		1345-2015		

**Tablo 3.2. (Devamı)** Hastalığa özel tedavi rehberlerinde yer alan yaşa göre belirtilen referans değerler (11,13.35,62)

Toplam protein ve Aminoasitler	Hastalık			
	MSUD	MMA/PPA	İVA	UCD
<b>Treonin (mg/kg/gün)</b>				
1 < 4 yaş	-	415-600	-	-
4 < 7 yaş		540-780		
7 < 11 yaş		610-885		
11 < 15 yaş (kadın)		830-1195		
11 < 15 yaş (erkek)		810-1170		
15 < 19 yaş (kadın)		830-1195		
15 < 19 yaş (erkek)		1010-1455		
<b>Metionin (mg/kg/gün)</b>	-		-	-
1 < 4 yaş		275-390		
4 < 7 yaş		360-510		
7 < 11 yaş		410-580		
11 < 15 yaş (kadın)		390-780		
11 < 15 yaş (erkek)		290-765		
15 < 19 yaş (kadın)		275-780		
15 < 19 yaş (erkek)		475-950		

### 3.3.4 Hastaların Bazı Klinik ve Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Dosya bilgilerinden hastalıkla ilişkili olan son bir yıldaki laboratuvar değerleri (kan aminoasitleri, kan gazı, amonyak ve tandem kütle spektrometresi ile açıl karnitin profili) kaydedilmiştir. Hastaların başlangıçta ve 6. ayda rutin kontroller kapsamında beslenme durumunu gösteren kan parametrelerinden kan aminoasitleri, tandem kütle spektrometresi ile açıl karnitin profili, tam kan sayımı, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B<sub>12</sub> vitamini, folat, total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat ve amonyak değerleri kaydedilmiştir. Hastalarda bakılan D vitamini için eksiklik <20 mμ/L, 20-30 mμ/L yetersizlik, 30-100 mμ/L yeterli olarak değerlendirilmiştir (89). D vitamini düzeyine Mayıs-Ocak ayları arasında bakılmıştır.

Kan aminoasitlerinden valin, lösin, izölösün, triptofan, metiyonin, treonin, fenilalanin, histidin, arjinin, lizin, glisin, alanin, serin, sistein, tirozin, glutamat, aspartat, glutamin, arparajin, prolin, sitrulin, ornitin değerleri alınmıştır. Hastaların kan

aminoasitleri hastalığa özel tedavi rehberlerinde yer alan referans değerlere göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.3.) (11, 35, 64).

**Tablo 3.3.** Hastaların kan aminoasitlerinin hastalığa özel tedavi rehberlerinde yer alan referans değerlere göre değerlendirilmesi (11,35,64)

Aminoasit	MSUD	MMA/PPA	UCD
	Referans Aralık (μmol)		
Glisin		115-290	
İzolösin	200-400	25-105	
Metiyonin		18-45	
Treonin		45-250	
Valin	200-400	65-250	
Lösin	100-300		
Amonyak			< 80 μmol/L

### 3.3.5 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçülmüştür. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizlerde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 28.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel ve Hastalığa İlişkin Özellikleri

Çalışmaya alınan 81 hastanın hastalıklara göre dağılımına bakıldığında, hastaların 36'sı (%44,4) MSUD, 30'u MMA/PPA (%37,0), 9'u UCD (%11,2) ve 6'sı İVA (%7,4) tanısıyla izlenmektedir. Hastaların yaşlara, yaş gruplarına, cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.1.'de verilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $7,6 \pm 4,4$ 'dür. MSUD hastalarının yaş ortalaması  $8,1 \pm 4,0$  yıl, MMA/PPA hastalarının yaş ortalaması  $7,0 \pm 4,7$  yıl, İVA hastalarının yaş ortalaması  $6,7 \pm 4,4$  yıl ve UCD hastalarının yaş ortalaması  $7,7 \pm 5,1$  yıldır.

**Tablo 4.1.** Hasta gruplarının yaş ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S), alt-üst ve medyan değerleri ile yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı

	<b>MSUD (n=36)</b>		<b>MMA/PPA (n=30)</b>		<b>İVA (n=6)</b>		<b>UCD (n=9)</b>		<b>Toplam (n=81)</b>	
	$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$	
	(Alt-Üst)		(Alt-Üst)		(Alt-Üst)		(Alt-Üst)		(Alt-Üst)	
	<b>Ortanca</b>		<b>Ortanca</b>		<b>Ortanca</b>		<b>Ortanca</b>		<b>Ortanca</b>	
<b>Yaş (yıl)</b>	8,1 ± 4,0 (1,0 – 16,5)		7,0 ± 4,7 (1,0 – 16,6)		6,7 ± 4,4 (3,0 – 17,5)		7,7 ± 5,1 (1,0 – 17,5)		7,6 ± 4,4 (1,0 – 17,5)	
	8,03		6,15		6,75		4,90		7,00	
<b>Yaş grubu</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>1-5 yıl</b>	8	22,2	14	46,6	3	50	5	55,6	30	37
<b>6-10 yıl</b>	19	52,8	9	30	2	33,3	2	22,2	32	39,5
<b>11-18 yıl</b>	9	25	7	23,4	1	16,7	2	22,2	19	23,5
<b>Cinsiyet</b>	<b>%</b>		<b>%</b>		<b>%</b>		<b>%</b>		<b>%</b>	
<b>Erkek</b>	55,6		50,0		50,0		22,2		50,6	
<b>Kız</b>	44,4		50,0		50,0		77,8		49,4	

Hastaların vitamin-mineral kullanım durumları Tablo 4.2.'de verilmiştir. MSUD hastalarının %41,6'sı, MMA/PPA hastalarının %96,6'sı, İVA hastalarının %16,6'sı, UCD hastalarının %11,1'i vitamin-mineral desteği kullanmaktadır.

**Tablo 4.2.** Hastaların vitamin-mineral kullanım durumları\*

Vitamin- mineral kullanımı	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		Toplam (n=81)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	15	41,6	29	96,6	1	16,6	1	11,1	49	60,5
Hayır	21	58,4	1	0,4	5	83,4	8	88,9	32	39,5
<b>Multivitamin</b>	8	22,2	6	20,0	-	-	-	-	14	17,2
<b>B<sub>12</sub> vitamini</b>	1	2,7	23	76,6	-	-	-	-	24	29,6
<b>Çinko</b>	5	13,8	8	26,6	-	-	1	11,1	13	16,0
<b>Demir</b>	3	8,3	5	16,6	-	-	-	-	8	9,8
<b>Tiamin</b>	11	30,5	-	-	-	-	-	-	11	13,5
<b>D vitamini</b>	2	5,5	4	13,3	1	16,6	-	-	6	7,4
<b>Koenzim Q10</b>	-	-	3	10,0	-	-	-	-	3	3,7

\*Bazı hastalar birden çok vitamin-mineral kullanmıştır.

Hastaların aminoasit desteği kullanım durumları Tablo 4.3.'de verilmiştir. MSUD hastalarının %13,8'i, MMA/PPA hastalarının %3,3'ü, İVA hastalarının %33,3'ü ve UCD hastalarının %10'u aminosit desteği kullanmaktadır.

**Tablo 4.3.** Hastaların aminoasit desteği kullanım durumları

Aminoasitler	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		Toplam (n=81)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	5	13,8	1	3,3	2	33,3	2	22,2	10	12,3
Hayır	31	86,2	29	96,7	4	66,7	7	77,8	71	87,7
<b>İzolösin-valin</b>	5	13,8	1	3,3	-	-	-	-	6	7,4
<b>Glisin</b>	-	-	-	-	2	33,3	-	-	2	33,3
<b>Arjinin</b>	-	-	-	-	-	-	1	11,1	1	11,1
<b>Sitrülin</b>	-	-	-	-	-	-	1	11,1	1	11,1

Tablo 4.4.'de hastaların zihinsel engellilik bulunma durumları ve sınıflamaları belirtilmiştir. MSUD ve UCD hastalarının tamamında, MMA/PPA hastalarının %80'inde, İVA hastalarının %16,6'sında ve çalışmaya alınan bütün hastalara bakıldığında %86,4'ünün herhangi bir zihinsel engellilik durumu bulunmaktadır. Hastaların zihinsel engellilik sınıflamalarında MSUD hastalarının çoğunlukla orta derecede zihinsel engelli, MMA/PPA ve UCD hastalarının ise çoğunlukla hafif derecede zihinsel engelli oldukları görülmüştür. Çalışma grubunun tamamına bakıldığında büyük çoğunluğunda (%45,6) hafif zihinsel engelli olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.4.** Hastaların zihinsel engellilik durumları

Zihinsel engellilik durumu ve sınıflaması		MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		Toplam (n=81)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Zihinsel engellilik</b>	Evet	36	100,0	24	80,0	1	16,6	9	100,0	7	86,4
	Hayır	-	-	6	20,0	5	83,2	-	-	1	13,6
<b>Hafif zihinsel engelli</b>		14	38,8	16	53,1	1	16,6	6	66,6	3	45,6
<b>Orta zihinsel engelli</b>		14	38,8	7	23,3	-	-	-	-	2	26,0
<b>Ağır zihinsel engelli</b>		8	22,2	2	6,6	-	-	3	33,4	1	14,8

Ülkemizde OA ve UCD hastalarında yenidoğan tarama programı olmadığı için hastaların tamamı yenidoğan tarama programı dışında tanı almıştır. Hastaların tümüne bakıldığında tanı taşı ortalaması  $24,3 \pm 17,2$  gün (2 gün-3 ay) olduğu görülmüştür. Hasta gruplarının tanı yaşları ortalamaları ise MSUD hastalarında  $15,8 \pm 7,8$  gün (2 gün-25 gün), MMA/PPA hastalarında  $31,0 \pm 20,7$  gün (3 gün-3 ay), İVA hastalarında  $25,8 \pm 17,4$  gün (5 gün-45 gün), UCD hastalarında  $34,7 \pm 18,8$  gün (3 gün-2 ay)'dür.



Son 6 ayda MSUD, MMA/PPA ve UCD hastalarının (n=75) %38,6'sı (n=29) akut metabolik kriz atağıyla hastaneye başvurmuştur. Hastalarda son 6 ayda geçirilen akut metabolik kriz atak sayısı ortalama  $1,72 \pm 0,59$  olmuştur.

Ailelerin eğitim durumlarına bakıldığında annelerin %55,5'i ilköğretim mezunu, %24,6'sı ortaokul mezunu, %5'inin lise mezunu olduğu ve %14,9'unun okur-yazar olmadığı görülmüştür. Hastaların babalarının %43,2'sinin ilköğretim mezunu, %34,5'inin ortaokul mezunu, %12,3'ünün lise mezunu, %5'inin üniversite mezunu olduğu ve %5'inin okur-yazar olmadığı görülmüştür. Hastaların ailelerindeki birey sayısı  $5,4 \pm 1,08$  (3-9), kardeş sayısı  $2,32 \pm 0,93$  (1-5)'dir.

#### 4.2. Hastaların Antropometrik Ölçümleri

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta ve 6. ayda alınan antropometrik ölçümlerine ilişkin yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre BKİ ve yaşa göre boy Z skorları tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir (Tablo 4.5.).

MSUD hastalarında yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru başlangıç ve 6. ay ölçümleri değişmemiştir (sırasıyla  $-1,5 \pm 1,7$  ve  $-1,5 \pm 1,7$ ). İzovalerik asidemi hastalarında vücut ağırlığı Z skoru başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla  $-0,1 \pm 0,8$  ve  $-0,3 \pm 0,5$ , UCD hastalarında vücut ağırlığı Z skoru başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla  $0,2 \pm 1,3$  ve  $0,0 \pm 1,5$  olarak bulunmuştur. Yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru bakımından MSUD, İVA ve UCD hastalarında başlangıç ve 6. ay ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). MMA/PPA hastalarında vücut ağırlığı Z skoru 6. ayda ( $-1,6 \pm 1,8$ ) başlangıca göre ( $-1,3 \pm 1,7$ ) önemli derecede azalmıştır ( $p < 0,05$ ). Hasta grupları arasında yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru değeri başlangıç ölçüm değerleri ve 6. aydaki ölçüm değerleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru bakımından MSUD, MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarında başlangıç ve 6. ay ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru bakımından başlangıçta İVA hastalarının değerleri ( $-0,5 \pm 0,6$ ), MSUD hastalarına ( $-2,2 \pm 1,9$ ) ve MMA/PPA hastalarına ( $-2,0 \pm 1,7$ ) göre daha yüksektir ( $p < 0,05$ ). MMA/PPA hastalarının 6. ay yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ( $-2,3 \pm 1,7$ ), İVA hastalarına ( $-0,8 \pm 1,0$ ) göre daha düşüktür ( $p < 0,05$ ).

Boya göre ağırlık Z skoru bakımından MSUD, MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarında başlangıç ölçümü ve 6. ay ölçümü arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır

( $p>0,05$ ). Hasta grupları arasında boya göre vücut ağırlığı Z skoru değeri başlangıç ölçüm değerleri ve 6. aydaki ölçüm değerleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ )

Yaşa göre BKI Z skoru MSUD hastalarında 6. ayda ( $-0,5\pm 2,0$ ) başlangıca göre ( $-0,1\pm 1,8$ ) ve MMA/PPA hastalarında 6. ayda ( $-0,5\pm 1,7$ ) başlangıca göre ( $-0,2\pm 1,8$ ) önemli derecede azalmıştır ( $p<0,05$ ). İVA ve UCD hastalarında başlangıç ve 6. ay ölçümü arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Hasta grupları arasında yaşa göre BKI Z skoru değeri başlangıç ölçüm değerleri ve 6. aydaki ölçüm değerleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.5.** Hastaların antropometrik ölçümlerinin ortalaması ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

	MSUD			MMA/PPA			İVA			UCD		
	$\bar{X} \pm S$		n	$\bar{X} \pm S$		n	$\bar{X} \pm S$		n	$\bar{X} \pm S$		n
	n	Alt-Üst		n	Alt-Üst		N	Alt-Üst		n	Alt-Üst	
<b>WAZ</b>	25	-1,5 ± 1,7	23	-1,3 ± 1,7	4	-0,1 ± 0,8	5	0,2 ± 1,3	5	0,2 ± 1,3	0,109	
		-4,8 -	1,4	-4,5 -	1,5	-0,9 -	1,0	-1,8 -	1,5	-1,5		
<b>6. ay</b>	23	-1,5 ± 1,7	23	-1,6 ± 1,8	3	-0,3 ± 0,5	5	0,0 ± 1,5	5	0,0 ± 1,5	0,161	
		-4,4 -	2,3	-4,7 -	1,1	-0,7 -	0,2	-2,3 -	1,9	-1,9		
<b>p<sup>w</sup></b>		0,055		0,022		0,285		0,345				
<b>HAZ</b>	36	-2,2 ± 1,9	29	-2,0 ± 1,7	6	-0,5 ± 0,6	9	-1,7 ± 1,6	9	-1,7 ± 1,6	0,014	
		-6,8 -	0,6	-5,6 -	1,0	-1,4 -	0,3	-3,4 -	1,2	-1,2		
<b>6. ay</b>	36	-2,1 ± 1,9	30	-2,3 ± 1,7	6	-0,8 ± 1,0	9	-1,3 ± 1,7	9	-1,3 ± 1,7	0,016	
		-5,9 -	1,8	-6,0 -	0,1	-2,6 -	0,2	-3,5 -	0,8	-0,8		
<b>p<sup>w</sup></b>		0,353		0,341		0,345		0,594				
<b>WHZ</b>	9	1,1 ± 1,7	14	-0,3 ± 2,4	3	0,4 ± 0,9	5	1,3 ± 1,3	5	1,3 ± 1,3	0,526	
		-0,9 -	5,0	-6,0 -	2,8	-0,6 -	1,0	-0,4 -	2,9	-2,9		
<b>6. ay</b>	8	0,7 ± 2,5	10	-0,5 ± 1,7	3	0,4 ± 0,5	4	0,8 ± 2,0	4	0,8 ± 2,0	0,799	
		-1,7 -	5,6	-3,9 -	1,5	0,1 -	1,0	-1,0 -	3,7	-3,7		
<b>p<sup>w</sup></b>		0,866		0,074		1,000		0,715				
<b>BKİZ</b>	36	-0,1 ± 1,8	30	-0,2 ± 1,8	6	0,00 ± 0,8	9	0,1 ± 1,8	9	0,1 ± 1,8	0,976	
		-3,7 -	5,5	-3,0 -	3,1	-0,9 -	1,0	-2,6 -	3,0	-3,0		
<b>6. ay</b>	36	-0,5 ± 2,0	30	-0,5 ± 1,7	6	0,3 ± 0,8	9	-0,3 ± 1,9	9	-0,3 ± 1,9	0,542	
		-4,1 -	5,5	-3,9 -	2,2	-0,6 -	1,6	-3,2 -	3,7	-3,7		
<b>p<sup>w</sup></b>		0,003		0,049		0,292		0,314				

WAZ: Yaşa göre vücut ağırlığı, HAZ: Yaşa göre boy uzunluğu, WHZ: Boya göre ağırlık, BKİZ: BKİZ skoru p<sup>w</sup> Wilcoxon-eşleştirilmiş iki örneklem testi p<sup>\*</sup> Kruskal Wallis testi p<0,05.

Araştırmaya katılan hastaların yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, boya göre ağırlık ve BKİ Z skoru değerlerinin dağılımları Tablo 4.6.'de verilmiştir. Yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru açısından bakıldığında, başlangıçta MSUD hastalarının %36'sı, MMA/PPA hastalarının %34,8'i, 6. ayda MSUD hastalarının %52.2'si ve MMA/PA hastalarının %43.5'i çok zayıf olarak tanımlanan -2SD altındadır. İVA hastalarının başlangıçta ve 6. ayda yaşa göre vücut ağırlığı Z skorları normal değerlerdedir. UCD hastalarının ise sadece 6. ayda %20'si çok zayıf olarak tanımlanan -2SD altında bulunmuştur, başlangıçta -2SD altında UCD hastası bulunmamaktadır.

Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru açısından bakıldığında, başlangıçta MSUD hastalarının %47,2'si, MMA/PPA hastalarının %43,3'ü, UCD hastalarının %44,4'ü, 6. ayda MSUD hastalarının %44,4'ü, MMA/PPA hastalarının %50'si, İVA hastalarının %16,7'si ve UCD hastalarının %44,4'ü bodur olarak tanımlanan -2SD altındadır. Başlangıçta bodur olan İVA hastası bulunmamaktadır. MSUD hastalarının başlangıçta %19,4'ü, MMA/PPA hastalarının %23,3'ü, İVA hastalarının %16,7'si ve UCD hastalarının %22,2'si, 6. ayda MSUD hastalarının %27,8'i, MMA/PPA hastalarının %23,3'ü ve İVA hastalarının %16,7'si kısa boylu olarak tanımlanan  $\geq -2SD < -1SD$  arasındadır. 6. ayda kısa boylu UCD hastası bulunmamaktadır.

Boya göre vücut ağırlığı Z skoru açısından bakıldığında, başlangıçta ve 6. ayda MSUD, İVA ve UCD hastalarından çok zayıf olarak tanımlanan -2SD altında hasta bulunmamaktadır. MMA/PPA hastalarının başlangıçta %21,4'ü, 6. ayda %10'u -2SD altında bulunmuştur. UCD hastalarının takipleri esnasında boya göre vücut ağırlığı Z skoru açısından normal aralıktadır.

BKİ Z skoru açısından bakıldığında, başlangıçta MSUD hastalarının %3,9'u, MMA/PPA hastalarının %23,3'ü, UCD hastalarının %11,1'i, 6. ayda MSUD hastalarının %25'i, MMA/PPA hastalarının %13,3'ü, UCD hastalarının %11,1'i çok zayıf olarak tanımlanan -2SD altındadır. Başlangıçta MSUD hastalarının %16,7'si, MMA/PPA hastalarının %13,3'ü, UCD hastalarının %22,2'si, 6. ayda MSUD hastalarının %22,2'si, MMA/PPA hastalarının %23,3'ü, UCD hastalarının %22,2'si zayıf olarak tanımlanan  $\geq -2SD < -1SD$  arasındadır. İVA hastalarının takipleri süresince yaşa göre BKİ Z skorları normal aralıktadır.

MSUD hastalarında (n=9) yapılan BİA ölçüm sonuçlarına bakıldığında yağ kütlesi  $18,3 \pm 5,0$  (13,1-29,8), yağsız vücut kütlesi  $81,1 \pm 5,2$  (70,26-86,72) ve vücut suyu  $59,4 \pm 3,83$  (51,46-63,48) olarak bulunmuştur.

**Tablo 4.6.** Hastaların yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre boy uzunluğu, boya göre ağırlık ve BKİ Z skorlarının dağılımı

	MSUD						MMA/PPA						İVA						UCD					
	Başlangıç		6. ay		Başlangıç		6. ay		Başlangıç		6. ay		Başlangıç		6. ay		Başlangıç		6. ay					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
<b>WAZ</b>	< -2SD	9	36,0	12	52,2	8	34,8	10	43,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	20,0		
	≥ -2SD - < -1SD	7	28,0	4	17,4	3	13,0	5	21,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	20,0		
	≥ -1SD - < +1SD	6	24,0	4	17,4	9	39,1	7	30,4	4	100,0	3	100,0	3	60,0	3	60,0	3	60,0	3	60,0	3	60,0	
	≥ +1SD - < +2SD	3	12,0	3	13,0	3	13,0	1	4,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	20,0		
	< -2SD	17	47,2	16	44,4	13	43,3	15	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	44,4		
<b>HAZ</b>	≥ -2SD - < -1SD	7	19,4	10	27,8	7	23,3	7	23,3	1	16,7	1	16,7	2	22,2	2	22,2	2	22,2	2	22,2	2	22,2	
	≥ -1SD - < +1SD	12	33,3	10	27,8	8	26,7	8	26,7	5	83,8	4	66,7	2	22,2	2	22,2	2	22,2	2	22,2	5	55,6	
	≥ +1SD - < +2SD	-	-	-	-	2	6,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	11,1		
	< -2SD	-	-	-	-	3	21,4	1	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	≥ -2SD - < -1SD	-	-	6	75,0	3	21,4	7	70,0	-	-	-	2	66,7	-	-	-	-	-	-	-	-		
<b>WHZ</b>	≥ -1SD - < +1SD	5	55,6	2	25,0	3	21,4	2	20,0	3	100,0	1	33,3	2	40,0	2	40,0	2	40,0	2	40,0	2	40,0	
	≥ +1SD - < +2SD	4	44,6	-	-	5	35,7	-	-	-	-	-	-	3	60,0	3	60,0	3	60,0	3	60,0	3	60,0	
	< -2SD	5	13,8	9	25,0	7	23,3	4	13,3	4	13,3	4	13,3	1	11,1	1	11,1	1	11,1	1	11,1	1	11,1	
	≥ -2SD - < -1SD	6	16,7	8	22,2	4	13,3	7	23,3	-	-	-	-	2	22,2	2	22,2	2	22,2	2	22,2	2	22,2	
	≥ -1SD - < +1SD	15	41,7	10	27,8	10	33,3	12	40,0	5	83,3	1	16,7	3	33,3	3	33,3	3	33,3	3	33,3	5	55,6	
≥ +1SD - < +2SD	10	27,8	7	19,4	9	30,0	7	23,3	1	16,7	1	16,7	3	33,3	3	33,3	3	33,3	3	33,3	1	11,1		

WAZ: Yaşa göre vücut ağırlığı, HAZ: Yaşa göre boy uzunluğu, WHZ: Boya göre ağırlık, BKİZ: BKİ Z skoru

### 4.3. Hastaların Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 4.7. ve Tablo 4.8.'de hastalarının biyokimyasal bulguları ve değerlendirilmesi verilmiştir. MSUD hastalarında serum karnitin düzeyi ortalaması başlangıçta  $52,3 \pm 12,1$   $\mu\text{mol/L}$ , 6. ayda  $45,0 \pm 14,7$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. İlk ölçümde karnitin düzeyi düşüklüğü gözlenmezken, 6. ayda karnitin düzeyi düşük hasta oranı %8 olmuştur. İVA hastalarında serum karnitin düzeyi ortalaması başlangıçta  $44,0 \pm 12,2$   $\mu\text{mol/L}$ , 6. ayda  $45,7 \pm 16,0$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Hem başlangıçta, hem de 6. ayda karnitin düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı değişmemiştir (sırasıyla %16,6 ve %16,6). UCD hastalarında serum karnitin düzeyi ortalaması başlangıçta  $43,4 \pm 19,1$   $\mu\text{mol/L}$ , 6. ayda  $40,6 \pm 17,8$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Hem başlangıçta, hem de 6. ayda karnitin düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı aynıdır (sırasıyla %22,2 ve %22,2). MMA/PPA hastalarında serum karnitin düzeyi ortalaması başlangıçta  $56,0 \pm 23,5$   $\mu\text{mol/L}$  iken 6. ayda  $43,2 \pm 19,5$   $\mu\text{mol/L}$ 'ye azalmıştır ( $p < 0,05$ ). Bu hastalarda başlangıçta karnitin düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı %6,6 iken, 6. ayda karnitin düzeyi düşük hasta oranı artarak %10,0 olmuştur. Başlangıç ölçümlerinde ve 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında karnitin düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

MSUD hastalarının hemoglobin düzeyi ortalaması başlangıçta  $12,7 \pm 1,2$  g/dL, 6. ayda  $12,9 \pm 1,7$  g/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta hemoglobin düzeyi düşüklüğü %16,6 hastada gözlenirken, 6. ayda hemoglobin düzeyi düşük hasta oranı azalarak %5,6 olmuştur. MMA/PPA hastalarının hemoglobin düzeyi ortalaması başlangıçta  $11,7 \pm 1,6$  g/dL, 6. ayda  $11,8 \pm 1,7$  g/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta hemoglobin düzeyi düşüklüğü %30,5 hastada gözlenirken, 6. ayda hemoglobin düzeyi düşük hasta oranı azalarak %22,2 olmuştur. UCD hastalarının hemoglobin düzeyi ortalaması başlangıçta  $12,7 \pm 0,2$  g/dL, 6. ayda  $12,9 \pm 0,7$  g/dL olarak bulunmuştur. İVA hastalarının hemoglobin düzeyi ortalaması başlangıçta  $11,2 \pm 1,1$  g/dL iken 6. ayda artarak  $12,8 \pm 0,8$  g/dL olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ölçümlerde hemoglobin düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır ( $p > 0,05$ ). Hasta grupları arasında başlangıç ölçümler açısından anlamlı fark bulunmuştur. Başlangıç ölçümlerinde MSUD hastalarının değerleri MMA/PPA hastaları ve İVA hastalarının değerlerinden anlamlı olarak daha yüksektir ( $p < 0,05$ ).

MSUD hastalarının demir düzeyi ortalaması başlangıçta  $70,4 \pm 27,2$   $\mu\text{dL}$ , 6. ayda  $101,3 \pm 21,2$   $\mu\text{dL}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta demir düzeyi düşüklüğü %22,2 hastada gözlenirken, 6. ayda azalarak %2,8 olmuştur. MMA/PPA hastalarının demir düzeyi ortalaması başlangıçta  $77,3 \pm 31,9$   $\mu\text{dL}$ , 6. ayda  $104,4 \pm 37,6$   $\mu\text{dL}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta demir düzeyi düşüklüğü %13,8 hastada gözlenirken, 6. ayda azalarak %2,8 olmuştur. UCD hastalarının demir düzeyi ortalaması başlangıçta  $77 \pm 21,2$   $\mu\text{dL}$ , 6. ayda  $97,3 \pm 13,4$   $\mu\text{dL}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta demir düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı %11,2 iken 6. ayda demir düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. MSUD, MMA/PPA ve UCD hastalarında takipler esnasında 6. ayda demir düzeyi yükselmiştir ( $p < 0,05$ ). İVA hastalarının demir düzeyi ortalaması başlangıçta  $54,5 \pm 28$   $\mu\text{dL}$ , 6. ayda  $82 \pm 20,7$   $\mu\text{dL}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta demir düzeyi düşüklüğü %66,6 hastada gözlenirken, 6. ayda demir düzeyi düşük hasta oranı azalarak %16,6 olmuştur. Başlangıç ölçümlerinde ve 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında demir düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

MSUD hastalarının demir bağlama kapasitesi ortalaması başlangıçta  $233 \pm 61,9$   $\mu\text{dL}$ , 6. ayda  $231 \pm 67,4$   $\mu\text{dL}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta demir bağlama kapasitesi düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmazken, 6. ayda demir bağlama kapasitesi düzeyi düşüklüğü olanlar hastaların oranı %5,6 olmuştur. MMA/PPA hastalarının demir bağlama kapasitesi ortalaması başlangıçta  $242,7 \pm 80,6$   $\mu\text{dL}$ , 6. ayda  $230,6 \pm 88,1$   $\mu\text{dL}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta demir bağlama kapasitesi düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı %5,6 iken 6. ayda demir bağlama kapasitesi düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır. İVA hastalarının demir bağlama kapasitesi ortalaması başlangıçta  $253,8 \pm 33,5$   $\mu\text{dL}$ , 6. ayda  $248,8 \pm 80$   $\mu\text{dL}$  olarak bulunmuştur. UCD hastalarının demir bağlama kapasitesi ortalaması başlangıçta  $221,6 \pm 74,3$   $\mu\text{dL}$ , 6. ayda  $258,6 \pm 67$   $\mu\text{dL}$  olarak bulunmuştur. İVA ve UCD hastalarının ölçümlerinde demir bağlama kapasitesi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır. Başlangıç ölçümlerinde ve 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında karnitin düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

MSUD hastalarının ferritin düzeyi ortalaması başlangıçta  $43,3 \pm 28$   $\text{ng/mL}$ , 6. ayda  $106,4 \pm 66,5$   $\text{ng/mL}$  olarak bulunmuştur. MMA/PPA hastalarının ferritin düzeyi ortalaması başlangıçta  $48,9 \pm 42,8$   $\text{ng/mL}$ , 6. ayda  $105,8 \pm 95,6$   $\text{ng/mL}$  olarak bulunmuştur. MSUD ve MMA/PPA hastalarının 6. ayda ferritin düzeyi artmıştır



( $p<0,05$ ). İVA hastalarının ferritin düzeyi ortalaması başlangıçta  $162,7\pm102,7$  ng/mL, 6. ayda  $68,3\pm39,4$  ng/mL olarak bulunmuştur. UCD hastalarının ferritin düzeyi ortalaması başlangıçta  $57,8\pm285,5$  ng/mL, 6. ayda  $807,7\pm452,2$  ng/mL olarak bulunmuştur. Hastaların ölçümlerinde ferritin düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. Başlangıç ölçümler açısından hasta grupları arasında ferritin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmuştur. Başlangıçta İVA hastalarının ferritin düzeyi MSUD hastalarından, MMA/PPA hastalarından ve UCD hastalarından daha yüksektir ( $p<0,05$ ).

MSUD hastalarının B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ortalaması başlangıçta  $888,3\pm415,7$  ng/L, 6. ayda  $828,6\pm314,1$  ng/L olarak bulunmuştur. MMA/PPA hastalarının B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ortalaması başlangıçta  $1199,3\pm626,4$  ng/L, 6. ayda  $1125,7\pm376$  ng/L olarak bulunmuştur. İVA hastalarının B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ortalaması başlangıçta  $689,5\pm356,4$  ng/L, 6. ayda  $847\pm525,2$  ng/L olarak bulunmuştur. UCD hastalarının B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ortalaması başlangıçta  $679,6\pm356,4$  ng/L, 6. ayda  $847\pm525,2$  ng/L olarak bulunmuştur. Hastaların ölçümlerinde B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır. Başlangıç ölçümlerinde ve 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında B<sub>12</sub> vitamini düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Başlangıçta MMA/PPA hastalarının B<sub>12</sub> vitamini düzeyi MSUD ve UCD hastalarından yüksektir, 6. aydaki ölçümlerde MMA/PPA hastalarının B<sub>12</sub> vitamini düzeyi MSUD hastalarından daha yüksektir ( $p<0,05$ ).

MSUD hastalarının folat düzeyi ortalaması başlangıçta  $19,6\pm4,2$  ug/L, 6. ayda  $19,5\pm3,4$  ug/L olarak bulunmuştur. MMA/PPA hastalarının folat düzeyi ortalaması başlangıçta  $17,9\pm6,1$  ug/L, 6. ayda  $18,4\pm6,1$  ug/L olarak bulunmuştur İVA hastalarının folat düzeyi ortalaması başlangıçta  $20\pm4$  ug/L, 6. ayda  $18,7\pm6,3$  ug/L olarak bulunmuştur. UCD hastalarının folat düzeyi ortalaması başlangıçta  $9\pm2,4$  ug/L iken 6. ayda artarak  $13,1\pm5,4$  ug/L olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Hastaların ölçümlerinde folat düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır. Başlangıç ölçümlerinde hasta grupları arasında folat düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Başlangıçta UCD hastalarının folat düzeyi MSUD hastaları, MMA/PPA hastaları ve İVA hastalarına göre daha yüksektir( $p<0,05$ ).

MSUD hastalarının total protein düzeyi ortalaması başlangıçta  $69,2\pm7,0$  g/L, 6. ayda  $72,3\pm5,5$  g/L olarak bulunmuştur. Başlangıçta total protein düzeyi düşük olan

hastaların oranı %5,6 iken 6. ayda total protein düzeyi düşük olan hasta bulunmamaktadır. UCD hastalarının total protein düzeyi ortalaması başlangıçta  $69\pm 6,2$  g/L, 6. ayda  $68,5\pm 4,6$  g/L olarak bulunmuştur. Ölçümlerde total protein düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır. MMA/PPA hastalarının total protein düzeyi ortalaması başlangıçta  $64,3\pm 4,7$  g/L, 6. ayda  $67,8\pm 5,9$  g/L olarak bulunmuştur. Başlangıçta ve 6. ayda total protein düzeyi düşük olan hastaların oranı %6,6 olarak bulunmuştur. İVA hastalarının total protein düzeyi ortalaması başlangıçta  $63,2\pm 7,7$  g/L, 6. ayda  $70,3\pm 4$  g/L olarak bulunmuştur. İlk ölçümde total protein düşüklüğü olan hasta oranı %16,6 iken, 6. ayda total protein düzeyi düşük olan hasta bulunmamıştır. MMA/PPA ve İVA hastalarının 6. ayda total protein düzeyi artışı istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Başlangıç ölçümlerinde ve 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında total protein düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Başlangıçta ve 6. ayda MSUD hastalarının total protein düzeyi MMA/PPA hastalarından daha yüksektir ( $p<0,05$ ).

MSUD hastalarının albümin düzeyi ortalaması başlangıçta  $46\pm 5,0$  g/L iken 6. ayda azalarak  $43,2\pm 3,7$  g/L olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Başlangıçta albümin düzeyi düşük olan hasta bulunmazken 6. ayda albümin düzeyi düşük olan hastaların oranı %5,6 olarak bulunmuştur. MMA/PPA hastalarının albümin düzeyi ortalaması başlangıçta  $41\pm 8,2$  g/L, 6. ayda  $42,4\pm 4,2$  g/L olarak bulunmuştur. Başlangıçta albümin düzeyi düşük olan hasta bulunmazken 6. ayda albümin düzeyi düşük olan hastaların oranı %2,8 olarak bulunmuştur. İVA hastalarının albümin düzeyi ortalaması başlangıçta  $44,5\pm 3,8$  g/L, 6. ayda  $42,8\pm 1,6$  g/L olarak bulunmuştur. UCD hastalarının albümin düzeyi ortalaması başlangıçta  $37,8\pm 1,5$  g/L, 6. ayda  $38,7\pm 2,7$  g/L olarak bulunmuştur. İVA ve UCD hastalarının ölçümlerde albümin düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır. Başlangıç ölçümlerinde ve 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında total protein düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Başlangıçta MSUD hastalarının albümin düzeyi MMA/PPA hastalarından ve UCD hastalarından daha yüksektir. Başlangıçta UCD hastalarının albümin düzeyi MSUD hastalarından, MMA/PPA hastalarından ve İVA hastalarından daha düşüktür. 6. aydaki ölçümlerde UCD hastalarının albümin düzeyi MSUD hastalarından, MMA/PPA hastalarından ve İVA hastalarından daha düşüktür ( $p<0,05$ ).

MSUD hastalarının kalsiyum düzeyi ortalaması başlangıçta  $9,8\pm0,6$  mg/dL, 6. ayda  $10,0\pm0,4$  mg/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta kalsiyum düzeyi düşük olan hastaların oranı %5,6 iken 6. ayda azalarak oran %2,8 olmuştur. MMA/PPA hastalarının kalsiyum düzeyi ortalaması başlangıçta  $9,8\pm0,7$  mg/dL, 6. ayda  $9,6\pm0,7$  mg/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta kalsiyum düzeyi düşük olan hastaların oranı %2,8 iken 6. ayda kalsiyum düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. İVA hastalarının kalsiyum düzeyi ortalaması başlangıçta  $9,7\pm0,8$  mg/dL, 6. ayda  $9,7\pm0,4$  mg/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta kalsiyum düzeyi düşük olan hastaların oranı %16,6 iken 6. ayda kalsiyum düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. UCD hastalarının kalsiyum düzeyi ortalaması başlangıçta  $9,5\pm0,7$  mg/dL, 6. ayda  $9,6\pm0,5$  mg/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta kalsiyum düzeyi düşük olan hastaların oranı %11,2 iken 6. ayda kalsiyum düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında kalsiyum düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. 6. aydaki ölçümlerde MSUD hastalarının kalsiyum düzeyi MMA/PPA hastalarından ve UCD hastalarından daha yüksektir ( $p<0,05$ ).

MSUD hastalarının fosfor düzeyi ortalaması başlangıçta  $4,5\pm0,7$  mg/dL, 6. ayda  $3,8\pm0,7$  mg/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta fosfor düzeyi düşüklüğü olan hastaların oranı %13,8 iken 6. ayda azalarak oran %11,1 olarak bulunmuştur. MMA/PPA hastalarının fosfor düzeyi ortalaması başlangıçta  $4,7\pm0,8$  mg/dL, 6. ayda  $4,6\pm0,7$  mg/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta fosfor düzeyi düşüklüğü olan hastaların oranı %13,8 iken 6. ayda artarak oran %19,4 olarak bulunmuştur. İVA hastalarının fosfor düzeyi ortalaması başlangıçta  $5\pm0,6$  mg/dL, 6. ayda  $4,7\pm0,5$  mg/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta fosfor düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmazken, 6. ayda fosfor düzeyi olan hasta oranı %16,6 olarak bulunmuştur. UCD hastalarının fosfor düzeyi ortalaması başlangıçta  $4,1\pm0,7$  mg/dL, 6. ayda  $4,6\pm0,8$  mg/dL olarak bulunmuştur. Başlangıçta fosfor düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı %55,5 iken 6. ayda fosfor düzeyi olan hasta oranı %22,2 olarak bulunmuştur. Başlangıç ölçümlerinde ve 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında fosfor düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

MSUD hastalarının alkalin fosfataz düzeyi ortalaması başlangıçta  $239,4\pm70,2$  U/L, 6. ayda  $242,6\pm70,7$  U/L olarak bulunmuştur. Ölçümlerde alkalin fosfataz düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır. MMA/PPA hastalarının alkalin fosfataz

düzeyi ortalaması başlangıçta  $228,8 \pm 72,1$  U/L, 6. ayda  $237,1 \pm 79,8$  U/L olarak bulunmuştur. 6. ayda alkalen fosfataz düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı %2,8'dir. UCD hastalarının alkalen fosfataz düzeyi ortalaması başlangıçta  $247 \pm 143,5$  U/L, 6. ayda  $238,4 \pm 87,8$  U/L olarak bulunmuştur. Başlangıçta alkalen fosfataz düzeyi düşük olan hastaların oranı %11,2 iken 6. ayda alkalen fosfataz düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. İVA hastalarının alkalen fosfataz düzeyi ortalaması başlangıçta  $179,7 \pm 59$  U/L iken 6. ayda artarak  $235 \pm 27,1$  U/L olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ölçümlerde alkalen fosfataz düzeyi düşüklüğü olan hastaya rastlanmamıştır. Başlangıç ölçümlerinde ve 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında alkalen fosfataz düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

MSUD hastalarının D vitamini düzeyi ortalaması başlangıçta  $22,7 \pm 7,8$  ug/L iken 6. ayda artarak  $39,7 \pm 17,1$  U/L olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hastaların oranı % 33,3 iken 6. ayda azalarak oran % 14,1 olmuştur. MMA/PPA hastalarının D vitamini düzeyi ortalaması başlangıçta  $35,1 \pm 18,5$  ug/L, 6. ayda  $41,3 \pm 20,2$  U/L olarak bulunmuştur. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hastaların oranı % 31,2 iken 6. ayda azalarak oran %14,2 olmuştur. İVA hastalarının D vitamini düzeyi ortalaması başlangıçta  $25,2$  ug/L, 6. ayda  $22,7 \pm 10,2$  U/L olarak bulunmuştur. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hastaların oranı % 66,7 iken 6. ayda D vitamini eksikliği olan hasta bulunmamaktadır. UCD hastalarının D vitamini düzeyi ortalaması başlangıçta  $45,7 \pm 29$  ug/L, 6. ayda  $21,8 \pm 14,6$  U/L olarak bulunmuştur. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hasta bulunmazken, 6. ayda D vitamini düşüklüğü olan hasta oranı %42,8 olarak bulunmuştur. 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında alkalen fosfataz düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmaktadır. 6. aydaki ölçümlerde UCD hastalarının D vitamini düzeyi MSUD hastalarından ve MMA/PPA hastalarından daha düşüktür ( $p < 0,05$ ).

MMA/PPA hastalarının amonyak düzeyi ortalaması başlangıçta  $82,2 \pm 51,1$  U/L, 6. ayda  $78,3 \pm 43,7$  U/L olarak bulunmuştur. UCD hastalarının amonyak düzeyi ortalaması başlangıçta  $74,3 \pm 36,7$  U/L iken 6. ayda azalarak  $36,7 \pm 10,6$  U/L olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). 6. ay ölçümlerinde hasta grupları arasında amonyak düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunmaktadır. 6. aydaki ölçümlerde UCD hastalarının amonyak düzeyi MMA/PPA hastalarından düşüktür ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.7.** Hastaların biyokimyasal bulgularının ortalaması ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

Kan parametreleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		p <sup>x</sup>
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	
<b>Karnitin</b> $\mu\text{mol/L}$	Başlangıç	52,3 ± 12,1	56,0 ± 23,5	44,0 ± 12,2	43,4 ± 19,1				
	6. ay	37 ± 84,9	10,7 ± 101,0	28,1 ± 57,4	16,8 ± 67,9				0,325
	Başlangıç	45,0 ± 14,7	43,2 ± 19,5	45,7 ± 16,0	40,6 ± 17,8				
	6. ay	16,8 ± 76,8	16,8 ± 98,2	21,0 ± 62,5	16,8 ± 76,8				0,534
<b>p<sup>w</sup></b>		0,055	0,023	0,917	0,767				
<b>Hemogloblin</b> <b>g/dL</b>	Başlangıç	12,7 ± 1,2	11,7 ± 1,6	11,2 ± 1,1	12,7 ± 0,2				
	6. ay	9,2 ± 14,8	7,3 ± 14,2	9,4 ± 12,3	12,5 ± 13,0				0,005
	Başlangıç	12,9 ± 1,7	11,8 ± 1,7	12,8 ± 0,8	12,9 ± 0,7				
	6. ay	10,1 ± 12,5	7,6 ± 13,6	11,9 ± 14,0	11,9 ± 14,3				0,092
<b>p<sup>w</sup></b>		0,451	0,926	0,046	0,722				
<b>Demir</b> <b><math>\mu\text{g/dL}</math></b>	Başlangıç	70,4 ± 27,2	77,3 ± 31,9	54,5 ± 28,0	77,0 ± 21,2				
	6. ay	19,0 ± 1540,0	16,0 ± 173,0	32,0 ± 91,0	50,0 ± 107,0				0,212
	Başlangıç	101,3 ± 21,2	104,4 ± 37,6	82,0 ± 20,7	97,3 ± 13,4				
	6. ay	41,0 ± 152,0	34,0 ± 181,0	43,0 ± 101,0	75,0 ± 121,0				0,337
<b>p<sup>w</sup></b>		0,000	0,03	0,116	0,021				
<b>Demir Bağlama</b> <b>Kapasitesi <math>\mu\text{g/dL}</math></b>	Başlangıç	233,0 ± 61,9	242,7 ± 80,6	253,8 ± 33,5	221,6 ± 74,3				
	6. ay	83,0 ± 344,0	20,0 ± 359,0	208,0 ± 301,0	103,0 ± 300,0				0,797
	Başlangıç	231,1 ± 67,4	230,6 ± 88,1	248,8 ± 80,0	258,6 ± 67,0				
	6. ay	67,0 ± 353,0	18,0 ± 344,0	152,0 ± 335,0	132,0 ± 340,0				0,705
<b>p<sup>w</sup></b>		0,889	0,593	0,917	0,314				



**Tablo 4.7. (Devamı) Hastaların biyokimyasal bulgularının ortalaması ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri**

Kan parametreleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		p <sup>x</sup>
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	
Albümin g/L	Başlangıç	46,0 ± 5,0	41,0	± 8,2	44,5	± 3,8	37,8	± 1,5	0,000
	6. ay	23,6 -	55,0	4,7	- 51,0	37,9	- 48,6	36,0	
p <sup>w</sup>		43,2 ± 3,7	42,4	± 4,2	42,8	± 1,6	38,7	± 2,7	0,014
		30,0 -	50,0	31,0	- 48,0	41,0	- 44,7	36,0	
Kalsiyum mg/dL	Başlangıç	9,8 ± 0,6	9,8	± 0,7	9,7	± 0,8	9,5	± 0,7	0,657
	6. ay	8,1 -	11,0	6,8	- 11,0	8,5	- 10,7	8,5	
p <sup>w</sup>		10,0 ± 0,4	9,6	± 0,7	9,7	± 0,4	9,6	± 0,5	0,025
		9,1 -	10,7	6,8	- 11,1	9,1	- 10,4	8,5	
Fosfor mg/dL	Başlangıç	4,5 ± 0,7	4,7	± 0,8	5,0	± 0,6	4,1	± 0,7	0,073
	6. ay	2,4 -	6,1	2,9	- 7,1	4,0	- 5,8	3,4	
p <sup>w</sup>		3,8 ± 1,1	4,6	± 0,7	4,7	± 0,5	4,6	± 0,8	0,734
		2,7 -	6,6	2,9	- 5,7	3,9	- 5,3	3,2	
Alkalen fosfataz U/L	Başlangıç	239,4 ± 70,2	228,8	± 72,1	179,7	± 59,0	247,0	± 143,5	0,238
	6. ay	39,0 -	361,0	73,0	- 378,0	118,0	- 277,0	4,9	
p <sup>w</sup>		242,6 ± 70,7	237,1	± 79,8	235,0	± 27,1	238,4	± 87,8	0,932
		85,0 -	424,0	60,0	- 474,0	187,0	- 264,0	125,0	
p <sup>w</sup>		0,725	0,530	0,345	0,139	0,735	0,953	0,953	0,046
		0,192	0,439	0,917	0,762	0,735	0,953	0,953	

**Tablo 4.7. (Devamı) Hastaların biyokimyasal bulgularının ortalaması ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri**

Kan parametreleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		$p^x$			
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst				
D vitamini ug/L	Başlangıç (n=20)	22,7 ± (n=20)	7,8 ± (n=20)	35,1 (n=16)	±	18,5 (n=16)	25,2 (n=1)	±	45,7 (n=7)	±	29,0 (n=7)	0,124
		8,2	-	32,8	14,3	-	71,0	25,2	-	25,2	-	
6. ay	Başlangıç (n=23)	39,7 ± (n=23)	17,1 ± (n=23)	41,3 (n=14)	±	20,2 (n=14)	22,7 (n=3)	±	10,2 (n=7)	±	14,6 (n=7)	0,036
		20,0	-	160,0	12,3	-	76,0	14,3	-	34,0	-	
$p^w$		0,001		0,128							0,138	
Amonyak $\mu\text{mol/L}$	Başlangıç	±	82,2	±	51,1	±	74,3	±	36,7	±	36,7	0,751
		-	37,0	-	117,0	-	30,0	-	120,0	-	120,0	
6. ay	Başlangıç	±	78,3	±	43,7	±	36,7	±	10,6	±	10,6	0,019
		-	42,0	-	115,0	-	17,0	-	49,0	-	49,0	
$p^w$				0,540							0,021	

$p^w$  Wilcoxon-eşleştirilmiş iki örneklem testi  $p^x$  Kruskal Wallis testi  $p < 0,05$ .



**Tablo 4.8.** Hastaların biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi

Kan parametreleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)
<b><u>Karnitin (µmol/L)</u></b>								
Düşük	-	3(8,2)	2(6,6)	3(10,0)	1(16,6)	1(16,6)	2(22,2)	2(22,2)
Normal (22-66)	31(86,2)	31(86,2)	20(55,5)	23(63,9)	5(83,4)	5(83,4)	5(55,6)	6(66,6)
Yüksek	5(13,8)	2(5,6)	8(37,9)	4(26,1)	-	-	2(22,2)	1(11,2)
<b><u>Hemogloblin (g/dL)</u></b>								
Düşük	6(16,6)	2(5,6)	11(30,5)	8(22,2)	3(50,0)	3(50,0)	-	-
Normal (11,4-15,5)	30(83,4)	34(94,4)	19(69,5)	22(77,8)	3(50,0)	6(100,0)	9(100,0)	9(100,0)
Yüksek	-	-	-	-	-	-	-	-
<b><u>Demir (µg/dL)</u></b>								
Düşük	8(22,2)	1(2,8)	5(13,8)	1(2,8)	4(66,6)	1(16,6)	1(11,2)	-
Normal (50-120)	28(77,8)	19(80,6)	24(83,4)	20(55,5)	2(33,4)	5(83,4)	8(88,8)	8(88,8)
Yüksek	-	6(16,6)	1(2,8)	9(41,7)	-	-	-	1(11,2)
<b><u>Demir bağlama kapasitesi (µg/dL)</u></b>								
Düşük	-	2(5,6)	-	3(10,0)	-	-	-	-
Normal (112-346)	35(97,2)	33(91,6)	30(100,0)	27(90,0)	6(100,0)	6(100,0)	8(88,8)	9(100,0)
Yüksek	1(2,8)	1(2,8)	-	-	-	-	1(11,2)	-
<b><u>Ferritin (ng/mL)</u></b>								
Düşük	-	-	-	1(2,8)	-	-	-	-
Normal (11-307)	36(100,0)	36(100,0)	30(100,0)	29(97,2)	6(100,0)	6(100,0)	9(100,0)	9(100,0)
Yüksek	-	-	-	-	-	-	-	-
<b><u>B<sub>12</sub> vitamini (ng/L)</u></b>								
Düşük	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal (180-914)	22(61,1)	24(66,7)	13(36,1)	10(44,5)	5(83,4)	3(50,0)	9(100,0)	6(66,6)
Yüksek	14(38,9)	12(33,3)	17(63,9)	20(55,5)	1(16,6)	3(50,0)	-	3(33,4)

Tablo 4.8. (Devamı) Hastaların biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi

Kan parametreleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)
<b>Folat (µg/L)</b>								
Düşük	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal (5,9-24,8)	36(100,0)	36(100,0)	29(97,2)	30(100,0)	6(100,0)	6(100,0)	9(100,0)	9(100,0)
Yüksek	-	-	1(2,8)	-	-	-	-	-
<b>Total protein (g/L)</b>								
Düşük	2(5,6)	-	2(6,6)	2(6,6)	1(16,6)	-	-	-
Normal (57-80)	34(94,4)	34(94,4)	28(93,4)	28(93,4)	5(83,4)	6(100,0)	9(100,0)	9(100,0)
Yüksek	-	2(5,6)	-	-	-	-	-	-
<b>Albümin (g/L)</b>								
Düşük	-	2(5,6)	-	1(2,8)	-	-	-	-
Normal (35-52)	36(100,0)	34(94,4)	30(100,0)	29(97,2)	6(100,0)	6(100,0)	9(100,0)	9(100,0)
Yüksek	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>								
Düşük	2(5,6)	1(2,8)	1(2,8)	-	1(16,6)	-	1(11,2)	-
Normal (8,8-10,8)	34(94,4)	33(91,6)	29(97,2)	30(100,0)	5(83,4)	6(100,0)	8(88,8)	9(100,0)
Yüksek	-	2(5,6)	-	-	-	-	-	-
<b>Fosfor (mg/dL)</b>								
Düşük	5(13,8)	4(11,1)	5(13,8)	7(19,4)	-	1(16,6)	5(55,5)	2(22,2)
Normal (4-7)	31(86,2)	32(88,9)	24(83,4)	23(80,6)	6(100,0)	5(83,4)	4(44,5)	7(77,8)
Yüksek	-	-	1(2,8)	-	-	-	-	-
<b>Alkalin fosfat (U/L)</b>								
Düşük	-	-	-	1(2,8)	-	5(83,4)	1(11,2)	-
Normal (42-362)	36(100,0)	33(91,6)	29(97,2)	27(90,6)	6(100,0)	1(16,6)	8(88,8)	8(88,8)
Yüksek	-	3(8,4)	1(2,8)	2(6,6)	-	-	-	1(11,2)

**Tablo 4.8. (Devamı) Hastaların biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi**

Kan parametreleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)	Başlangıç n (%)	6. ay n (%)
<u>D vitamini (µg/L)</u>	(n=15)	(n=24)	(n=16)	(n=14)	(n=3)	(n=3)	(n=1)	(n=7)
Eksiklik <20	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Yetersizlik 20-30	5(33,3)	1(4,1)	5(31,2)	2(14,2)	2(66,7)	2(66,7)	-	3(42,8)
Yeterli 30-100	4(26,6)	8(33,3)	3(18,8)	4(28,5)	-	-	1(100,0)	3(42,8)
	6(40,1)	15(62,6)	8(50,0)	8(57,3)	1(33,3)	1(33,3)	-	1(14,4)

Hastaların kan aminoasitleri değerleri Tablo 4.9.'da verilmiştir. MSUD hastalarının başlangıç ve 6. aydaki kan lösin düzeyleri ile (sırasıyla 477,8±371,1 µmol/L ve 505,6±457 µmol/L), kan valin düzeyleri (sırasıyla 291,1±246,3 µmol/L ve 291,1±213,1 µmol/L) benzerdir (p>0,05). Hastaların başlangıca göre (373,4±205,6 µmol/L 6. aydaki (221,6±143 µmol/L) izolösin düzeyleri istatistiksel olarak önemli derecede azalmıştır (p<0,05).

MMA/PPA hastalarının başlangıç ve 6. aydaki kan izolösin düzeyi (sırasıyla 44,8±47,2 µmol/L ve 35,4±22,9 µmol/L), kan valin düzeyi (sırasıyla 98,6±97,6 µmol/L ve 82,8±57,5 µmol/L), kan metiyonin düzeyi (sırasıyla 22,7±7,4 µmol/L ve 25,3±10 µmol/L), kan treonin düzeyi (sırasıyla 87,8±45,4 µmol/L ve 79,9±43,5 µmol/L) ve kan glisin düzeyi (sırasıyla 581,9±282,3 µmol/L ve 552±282,2 µmol/L) benzerdir (p>0,05).

İVA hastalarının başlangıç ve 6. aydaki kan lösin düzeyi (sırasıyla 98,3±29,7 µmol/L ve 105,0±28,9 µmol/L) benzerdir (p>0,05).

UCD hastalarının başlangıç ve 6. aydaki kan lösin düzeyi (sırasıyla 86,4±49,8 µmol/L ve 71,5±57,2 µmol/L), kan izolösin düzeyi (sırasıyla 50,8±25,6 µmol/L ve 45,4±24,1), kan valin düzeyi (sırasıyla 158,1±95,4 µmol/L ve 154,4±98,0 µmol/L), kan arjinin düzeyi (sırasıyla 357,7±299,2 µmol/L ve 310,1±266,4 µmol/L) ve kan sitrülün düzeyi (sırasıyla 24,8±6,7 µmol/L ve 20,2±10,2 µmol/L) benzerdir (p>0,05).

**Tablo 4.9.** Hastaların kan aminoasitleri bulgularının ortalaması ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt üst değerleri

Aminoasit	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
Lösin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Başlangıç	477,8 $\pm$ 371,1	-	98,3 $\pm$ 29,7	86,4 $\pm$ 49,8			
	6. ay	23,2 - 1720	-	56,0 - 145,0	30,0 - 155,0			
İzolösin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Başlangıç	505,6 $\pm$ 457,0	-	105,0 $\pm$ 28,9	71,5 $\pm$ 57,2			
	6. ay	16,0 - 2017	-	53,0 - 133,0	14,0 - 169,0			
$p^w$		0,925	-	0,702				0,565
Valin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Başlangıç	373,4 $\pm$ 205,6	44,8 $\pm$ 47,2	50,8 $\pm$ 25,6				
	6. ay	70,0 - 829,0	4,8 - 266,0	29,0 - 83,0				
$p^w$		0,001	0,395					0,649
Valin ( $\mu\text{mol/L}$ )	Başlangıç	291,1 $\pm$ 246,3	98,6 $\pm$ 97,6	158,1 $\pm$ 95,4				
	6. ay	31,0 - 1369	18,5 - 551,2	60,0 - 287,0				
$p^w$		0,814	0,546					0,937

**Tablo 4.9. (Devamı) Hastaların kan aminoasitleri bulgularının ortalaması ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt üst değerleri**

Aminoasit	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
<b>Metiyonin</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Başlangıç	-	22,7	$\pm$ 7,4	-	-	-	-
		-	9,9	-	35,3	-	-	-
<b>6. ay</b>		-	25,3	$\pm$ 10,0	-	-	-	-
		-	9,9	-	49,0	-	-	-
<b>p<sup>w</sup></b>		-		0,130	-	-	-	-
<b>Treonin</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Başlangıç	-	87,8	$\pm$ 45,4	-	-	-	-
		-	21,0	-	214,0	-	-	-
<b>6. ay</b>		-	79,9	$\pm$ 43,5	-	-	-	-
		-	21,0	-	214,0	-	-	-
<b>p<sup>w</sup></b>		-		0,311	-	-	-	-
<b>Glisin</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Başlangıç	-	581,9	$\pm$ 282,3	-	-	-	-
		-	224,0	-	1185	-	-	-
<b>6. ay</b>		-	552,0	$\pm$ 282,2	-	-	-	-
		-	190,0	-	1310	-	-	-
<b>p<sup>w</sup></b>		-		0,631	-	-	-	-

**Tablo 4.9. (Devamı)** Hastaların kan aminoasitleri bulgularının ortalaması ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt üst değerleri

Aminoasit	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
<b>Başlangıç</b>	-	-	-	-	-	-	357,7	± 299,2
<b>Arjinin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	-	-	-	-	-	-	54,0	- 772,0
<b>6. ay</b>	-	-	-	-	-	-	310,1	± 266,4
-	-	-	-	-	-	-	44	- 802
<b>p<sup>w</sup></b>	-	-	-	-	-	-	-	0,726
<b>Sitrülin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	-	-	-	-	-	-	24,8	± 6,7
<b>6. ay</b>	-	-	-	-	-	-	15,0	- 34,0
-	-	-	-	-	-	-	20,2	± 10,2
-	-	-	-	-	-	-	10,0	- 40,7
<b>p<sup>w</sup></b>	-	-	-	-	-	-	-	0,274

**p<sup>w</sup>** Wilcoxon-tespit edilmiş iki örneklem testi **p<sup>x</sup>** Kruskal Wallis testi  $p < 0,05$

Tablo 4.10.'da MSUD hastalarının başlangıç ve 6. aydaki kan aminoasitlerinin kılavuza göre dağılımı verilmiştir. Başlangıçta hastaların %66,8'inin, 6. ayda hastaların %55,5'inin kan lösin düzeyi, başlangıçta %38,9'unun, 6. ayda %16,6'sının kan izolösün düzeyi, başlangıçta %13,8'inin, 6. ayda %25'inin kan valin düzeyi kılavuza göre belirlenen aralıktan yüksektir. Başlangıçta hastaların kan lösin düzeyi düşüklüğü oranı %13,8 iken, 6. ayda bu oran %19,4'e yükselmiştir. Başlangıçta hastaların kan izolösün düzeyi düşüklüğü oranı %25 iken, 6. ayda bu oran yükselmiştir (hastaların %55,5'i). Başlangıçta hastaların kan valin düzeyi düşüklüğü oranı %33,3 iken, 6. ayda bu oran yükselerek hastaların %66,8'ine çıkmıştır.

**Tablo 4.10.** MSUD hastalarında kan aminoasitlerinin başlangıç ve 6. ay değerlerinin kılavuza göre değerlendirilmesi (11)

Aminoasit	MSUD			
	Başlangıç (n=36)		6. ay (n=36)	
	n	%	n	%
<b><u>Lösin (µmol/L)</u></b>				
Düşük (<100)	5	13,8	7	19,4
Normal (100-300)	7	19,4	9	25,0
Yüksek (>300)	24	66,8	20	55,5
<b><u>İzolösün (µmol/L)</u></b>				
Düşük (<200)	9	25,0	20	55,5
Normal (200-400)	13	36,1	10	27,7
Yüksek (>400)	14	38,9	6	16,6
<b><u>Valin (µmol/L)</u></b>				
Düşük (<200)	12	33,3	24	66,8
Normal (200-400)	19	52,7	13	36,1
Yüksek (>400)	5	13,8	9	25,0

Tablo 4.11.'da MMA/PPA hastalarının başlangıç ve 6. ay kan aminoasitlerinin kılavuza göre dağılımı verilmiştir. Başlangıçta hastaların %56,7'sinin, 6. ayda %66,7'sinin kan glisin düzeyi, başlangıçta %6,7'sinin kan izolösün düzeyi kılavuza göre belirlenen aralıktan yüksektir, 6 ayda hiçbir hastanın kan izolösün düzeyi yüksek değildir. Başlangıçta kan metiyonin düzeyi yüksek hasta bulunmazken, 6. ayda kan metionin düzeyi yüksekliği hastaların %6,7'sinde bulunmaktadır. Hem başlangıçta hemde 6. ayda kan treonin düzeyi yüksekliği olan hasta bulunmamaktadır. Başlangıçta



kan valin düzeyleri yüksek olan birey bulunmazken, 6. ayda bu oran %3,4'e yükselmiştir. Hem başlangıçta hemde 6. ayda kan glisin düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. Başlangıçta %30'unun, 6. ayda %36,6'sının kan izolösin düzeyi, başlangıçta %30'unun, 6. ayda %20'sinin kan metionin düzeyi ve başlangıçta %10'unun, 6. ayda %13,3'ünün kan treonin düzeyleri düşüktür. Başlangıçta kan valin düzeyleri düşük olan bireylerin oranı %30,0 iken, bu oran 6. ayda %50'ye yükselmiştir.

**Tablo 4.11.** MMA/PPA hastalarında kan aminoasitlerinin başlangıç ve 6. ay değerlerinin kılavuza göre değerlendirilmesi (35)

Aminoasit	MMA/PPA			
	Başlangıç (n=30)		6. ay (n=30)	
	n	%	n	%
<b><u>Glisin (µmol/L)</u></b>				
Düşük (<115)	-	-	-	-
Normal (115-290)	13	43,3	10	33,3
Yüksek (>290)	17	56,7	20	66,7
<b><u>İzolösin (µmol/L)</u></b>				
Düşük (<25)	9	30,0	11	36,6
Normal (25-105)	19	63,3	19	63,4
Yüksek (>105)	2	6,7	-	-
<b><u>Metivonin (µmol/L)</u></b>				
Düşük (<18)	9	30	6	20,0
Normal (18-45)	21	70	22	73,3
Yüksek (>45)	-	-	2	6,7
<b><u>Treonin (µmol/L)</u></b>				
Düşük (<45)	3	10	4	13,3
Normal (45-250)	27	90	26	86,7
Yüksek (>250)	-	-	-	-
<b><u>Valin (µmol/L)</u></b>				
Düşük (<65)	9	30,0	15	50,5
Normal (65-250)	21	70,0	14	46,6
Yüksek (>250)	-	-	1	3,4

UCD hastalarının amonyak değerlerinin kılavuza göre dağılımı Tablo 4.12.'de verilmiştir. Hastaların başlangıçta kan amonyak düzeyleri hastaların %66,7'sinde normal iken, 6. ayda tamamının kan amonyak düzeyinin normal olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.12.** UCD hastalarının hastalarında kan amonyak düzeyinin başlangıç ve 6. ay değerlerinin kılavuza göre değerlendirilmesi (64)

<u>Amonyak (μmol/L)</u>	UCD			
	Başlangıç (n=9)		6. ay (n=9)	
	n	%	n	%
Normal <80	6	66,7	9	100
Yüksek >80	3	33,3	-	-

MSUD hastalarında son 1 yılda ölçülen kan lösin, izolösün ve valin değerlerinin düzeyleri metabolik kontrol göstergesi olarak Tablo 4.13'de verilmiştir. MSUD hastalarında son bir yılda her bir aminoasit için 98 ölçüm yapılmıştır. Hastaların metabolik kontrollerine bakıldığında kan lösin düzeyi ortalamaları  $368 \pm 340$  μmol/L, kan izolösün düzeyleri ortalamaları  $182 \pm 112$  μmol/L, kan valin düzeyi ortalamaları  $189,8 \pm 154,7$  μmol/L olarak bulunmuştur. Yapılan ölçümler referans aralıklarına göre karşılaştırıldığında lösin ölçümlerinden %27'si düşük, %19'u yüksek, izolösün ölçümlerinden %42'si düşük, %9,5'i yüksek ve valin ölçümlerinden %38,5'i düşük, %12,5'i yüksektir (veriler tabloda gösterilmemiştir).

**Tablo 4.13.** MSUD hastalarında son 1 yılda ölçülen kan lösin, izolösün ve valin değerlerinin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

MSUD (μmol/L) (n=36)	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$
<b>Lösin</b>	17,5 - 1452,0	368,0 ± 340,0
<b>İzolösün</b>	56,0 - 707,0	182,0 ± 112,0
<b>Valin</b>	34,0 - 826,0	189,8 ± 154,7

MMA/PPA hastalarının son 1 yılda ölçülen pH, baz eksiği ve  $\text{HCO}_3$  değerlerinin metabolik kontrol göstergesi olarak Tablo 4.14.'de verilmiştir. MMA/PPA hastalarında son 1 yılda her bir parametre için 52 ölçüm yapılmıştır.

Hastaların pH düzeyleri ortalamaları  $7,4 \pm 0,1$ , baz eksiği düzeyi ortalamaları  $-0,4 \pm 2,2$  ve  $\text{HCO}_3$  düzeyleri ortalamaları  $22,7 \pm 6$  mEq/L olarak bulunmuştur. Yapılan ölçümler referans aralıklarına göre karşılaştırıldığında hepsinin normal aralıktadır (veriler tabloda gösterilmemiştir).

**Tablo 4.14.** MMA/PPA hastalarında son 1 yılda ölçülen kan pH, baz eksiği ve  $\text{HCO}_3$  değerlerinin ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

MMA/PPA (n=30)	Alt-Üst			$\bar{X} \pm S$		
<b>pH</b>	7,2	-	7,5	7,4	$\pm$	0,1
<b>Baz eksiği</b>	-6,5	-	3,0	-0,4	$\pm$	2,2
<b><math>\text{HCO}_3</math></b>	-6,3	-	27,7	22,7	$\pm$	6,0

UCD hastalarının son 1 yılda ölçülen kan amonyak düzeyi değerleri metabolik kontrol göstergesi olarak Tablo 4.15.'de verilmiştir. UCD hastalarının kan amonyak düzeyleri ortalaması  $49,6 \pm 22,3$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. UCD hastalarında son 1 yılda toplamda 22 ölçüm yapılmıştır (akut kriz ataklarında ölçülen değerler hariç). Yapılan ölçümler referans değerlere göre karşılaştırıldığında amonyak ölçümlerinin %66,6'sı normal düzeydedir (veriler tabloda gösterilmemiştir).

**Tablo 4.15.** UCD hastalarında son 1 yılda ölçülen kan amonyak değerlerinin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve al- üst değerleri

UCD ( $\mu\text{mol/L}$ ) (n=9)	Alt-Üst			$\bar{X} \pm S$		
<b>Amonyak</b>	31,0	-	105,0	49,6	$\pm$	22,3

#### 4.4. Hastaların Besin Tüketim Durumları ve Besin Tüketim Sıklıklarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Araştırmaya alınan hastaların diyetle protein türlerinin alım düzeyleri ortalama değerleri Tablo 4.16.'de verilmiştir. Hastaların diyetle toplam protein alımları g/gün olarak değerlendirildiğinde, başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $39,9 \pm 10,5$  g ve  $40,3 \pm 10,3$  g, MMA/PPA hastalarında  $31,7 \pm 11,1$  g ve  $32,1 \pm 11,1$  g, İVA hastalarında  $37,5 \pm 12,7$  g ve  $38,5 \pm 13,3$  g, UCD hastalarında  $33,9 \pm 7,1$  g ve  $34,3 \pm 7,3$

g'dir. Diyetle alınan toplam protein g/kg olarak değerlendirildiğinde ise başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $1,9\pm0,5$  g/kg ve  $1,95\pm0,6$  g/kg, MMA/PPA hastalarında  $1,7\pm0,4$  g/kg ve  $1,8\pm0,4$  g/kg, İVA hastalarında  $1,7\pm0,4$  g/kg ve  $1,6\pm0,5$  g/kg, UCD hastalarında  $1,6\pm0,4$  g/kg ve  $1,7\pm0,3$  g/kg olduğu görülmüştür. Diyetle toplam protein alımı hem g/gün hem de g/kg olarak değerlendirildiğinde MSUD ve MMA/PPA hastalarında 6. ayda alımlar artmıştır ( $p<0,05$ ). Hem başlangıçta ve hemde 6. ayda toplam protein g/kg olarak hesaplandığında alımlar açısından hasta grupları arasında bir fark bulunmazken ( $p>0,05$ ), g/kg olarak hesaplandığında başlangıçta ve 6. ayda MSUD hastalarının toplam protein alımlarının MMA/PPA hastalarından daha yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Hastaların diyetle doğal protein alımları g/gün olarak cinsinden başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $7,3\pm2,4$  g ve  $7,6\pm2,5$  g, MMA/PPA hastalarında  $13,4\pm6,5$  g ve  $14,0\pm6,0$  g, İVA hastalarında  $13,1\pm5,7$  g ve  $14,3\pm5,9$  g, UCD  $15,2\pm3,4$  g ve  $15,7\pm3,3$  g olarak hesaplanmıştır. Hastaların diyetle aldıkları doğal protein g/kg olarak hesaplandığında başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $0,4\pm0,1$  g/kg ve  $0,4\pm0,2$  g/kg, MMA/PPA hastalarında  $0,7\pm0,3$  g/kg ve  $0,8\pm0,3$  g/kg, İVA hastalarında  $0,5\pm0,2$  g/kg ve  $0,6\pm0,2$  g/kg, UCD  $0,7\pm0,2$  g/kg ve  $0,8\pm0,2$  g/kg olarak bulunmuştur. MSUD ve MMA/PPA ve İVA hastalarında g/gün cinsinden doğal protein alımı başlangıca göre 6. ayda yükselmişken ( $p<0,05$ ), g/kg olarak hesaplandığında sadece MSUD ve MMA/PPA hastalarının doğal protein alımının 6. ayda başlangıca göre arttığı görülmüştür ( $p<0,05$ ). Hem g/gün hem de g/kg cinsinden diyetle protein alımları başlangıçta ve 6. ayda MSUD hastalarında MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarından daha düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Hastaların diyetle aminoasit karışımından gelen protein (g/gün cinsinden) alımları başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $29,3\pm9,9$  g ve  $29,6\pm10,6$  g, MMA/PPA hastalarında  $17,4\pm9,6$  g ve  $18,8\pm9,5$  g, İVA hastalarında  $22,0\pm6,7$  g ve  $24,3\pm8,4$  g, UCD  $17,7\pm5,4$  g ve  $19,3\pm5,8$  g'dir. Diyetle aminoasit karışımından gelen protein alımları g/kg olarak hesaplandığında başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $1,5\pm0,4$  g/kg ve  $1,6\pm0,4$  g/kg, MMA/PPA hastalarında  $1,0\pm0,6$  g/kg ve  $1,1\pm0,6$  g/kg, İVA hastalarında  $1,0\pm0,5$  g/kg ve  $1,0\pm0,5$  g/kg, UCD  $0,9\pm0,2$  g/kg ve  $0,9\pm0,2$  g/kg olarak bulunmuştur. Aminoasit karışımından gelen protein alımları g/gün olarak değerlendirildiğinde ise MMA/PPA ve UCD hastalarında, g/kg olarak

değerlendirildiğinde ise MSUD ve MMA/PPA hastalarında 6. ayda başlangıca göre arttığı gösterilmiştir ( $p<0,05$ ). Aminoasit karışımından gelen protein alımları g/gün olarak değerlendirildiğinde başlangıçta ve 6. ayda MSUD hastalarının değerleri MMA/PPA ve UCD hastalarından daha yüksek ( $p<0,05$ ), g/kg olarak değerlendirildiğinde ise başlangıçta ve 6. ayda MSUD hastalarının alımları MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarından yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Hastalar diyetle almış oldukları aminoasit karışımlarını günde 3-4 parça halinde tüketmekteydi (veriler tabloda belirtilmemiştir).

Hastaların diyetle almış oldukları proteinin enerjiden gelen yüzdesi başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $9,3\pm 1,9$  ve  $9,5\pm 1,8$ , MMA/PPA hastalarında  $7,7\pm 1,7$  ve  $8,0\pm 1,6$ , İVA hastalarında  $8,5\pm 1,0$  ve  $8,8\pm 0,8$ , UCD hastalarında  $8,6\pm 1,5$  ve  $9,1\pm 1,2$ 'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında 6. ayda proteinin enerjiden gelen yüzdesi artmıştır ( $p<0,05$ ). Başlangıçta ve 6. ayda MSUD hastalarında proteinin enerjiden gelen yüzdesi MMA/PPA hastalarından yüksektir ( $p<0,05$ ).

Hastaların diyetle aldıkları doğal protein enerjiden gelen yüzdesi başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $1,7\pm 0,4$  ve  $1,8\pm 0,4$ , MMA/PPA hastalarında  $3,2\pm 0,9$  ve  $3,5\pm 1,0$ , İVA hastalarında  $3,0\pm 1,0$  ve  $3,2\pm 0,9$ , UCD  $4,1\pm 0,8$  ve  $4,0\pm 0,8$ 'dür. MSUD ve MMA/PPA hastalarında 6. ayda doğal proteinin enerjiden gelen yüzdesi artmıştır ( $p<0,05$ ). Başlangıçta ve 6. ayda doğal proteinin enerjiden gelen yüzdesi MSUD hastalarında MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarından düşüktür. MMA/PPA hastalarının doğal proteinin enerjiden gelen yüzdesi UCD hastalarından düşüktür ( $p<0,05$ ).

Hastaların diyetle almış oldukları aminoasit karışımından gelen proteinin enerji yüzdesi başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında  $7,7\pm 1,9$  ve  $7,8\pm 1,9$ , MMA/PPA hastalarında  $4,1\pm 1,6$  ve  $4,5\pm 1,7$ , İVA hastalarında  $5,4\pm 1,0$  ve  $5,6\pm 0,9$ , UCD  $4,6\pm 0,7$  ve  $5,0\pm 1,3$ 'dür. MSUD ve MMA/PPA hastalarında aminoasit karışımından gelen proteinin enerji yüzdesi 6. ayda başlangıca göre artmıştır ( $p<0,05$ ). Başlangıçta ve 6. ayda aminoasit karışımının enerjiden gelen yüzdesi MSUD hastalarında MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarından yüksektir. MMA/PPA hastalarının aminoasit karışımının enerjiden gelen yüzdesi MMA/PPA hastalarından düşüktür ( $p<0,05$ ).

Hastaların diyetle aldıkları aminoasit karışımından gelen proteinin toplam proteine oranı başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %74,8±17,3 ve %74,7±18,0, MMA/PPA hastalarında %53,4±14,6 ve %57,8±14,1, İVA hastalarında %59,5±7,1 ve %64,1±12,5, UCD %51,6±7,3 ve %55,7±6,7'dir. MMA/PPA hastalarında aminoasit karışımından gelen proteinin toplam proteine oranı 6. ayda başlangıca göre artmıştır (p<0,05). Başlangıçta MSUD hastalarında aminoasit karışımından gelen proteinin toplam proteine oranı MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarında yüksektir. 6. ayda aminoasit karışımından gelen proteinin toplam proteine oranı MSUD hastalarında MMA/PPA ve UCD hastalarından yüksektir (p<0,05).

Hastaların diyetle aldıkları toplam protein:enerji (P:E) (100 kkal/gün) başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında 2,62±0,38 ve 2,38±0,35, MMA/PPA hastalarında 2,18±0,34 ve 1,98±0,31, İVA hastalarında 2,41±0,27 ve 2,19±0,26, UCD 2,54±0,31 ve 2,1±0,32'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında başlangıca göre 6. ayda toplam protein:enerji (P:E) (100 kkal/gün) alımı azalmıştır (p<0,05). Başlangıçta ve 6. ayda MSUD hastalarının toplam protein:enerji (P:E) (100 kkal/gün) alımı MMA/PPA hastalarından yüksektir. MMA/PPA hastalarının toplam protein:enerji (P:E) (100 kkal/gün) alımı UCD hastalarından düşüktür (p<0,05).

**Tablo 4.16.** Hastaların besin tüketimlerinden aldığı protein alım düzeyi ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

Besin ögeleri	MSUD		MMA/PPA		İVA		UCD		p <sup>x</sup>
	(n=36)	(n=30)	(n=6)	(n=9)	(n=6)	(n=9)	(n=9)		
	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst		
Toplam protein (g/gün)	Başlangıç	39,9 ± 10,5	31,7 ± 11,1	37,5 ± 12,7	33,9 ± 7,1				
	6. ay	20,0 - 64,9	16,4 - 60,0	24,4 - 58,3	24,4 - 46,3				0,012
		40,3 ± 10,3	32,1 ± 11,1	38,5 ± 13,3	34,3 ± 7,3				
	22,0 - 69,4	16,4 - 60,0	24,4 - 60,5	24,4 - 46,4				0,012	
p <sup>w</sup>	0,009	0,005	0,109	0,180					
Doğal protein (g/gün)	Başlangıç	7,3 ± 2,4	13,4 ± 6,5	13,1 ± 5,7	15,2 ± 3,4				
	6. ay	0,3 - 12,7	1,0 - 37,8	5,5 - 19,5	9,4 - 19,4				0,000
		7,6 ± 2,5	14,0 ± 6,0	14,3 ± 5,9	15,7 ± 3,3				
	0,3 - 12,7	6,0 - 37,8	6,4 - 21,4	9,4 - 19,4				0,000	
p <sup>w</sup>	0,003	0,008	0,028	0,039					
Aminoasit karışımından gelen protein (g/gün)	Başlangıç	29,3 ± 9,9	17,4 ± 9,6	22,0 ± 6,7	17,7 ± 5,4				
	6. ay	12,0 - 62,6	0,0 - 40,0	15,0 - 33,0	12,0 - 27,0				0,000
		29,6 ± 10,6	18,8 ± 9,5	24,3 ± 8,4	19,3 ± 5,8				
	12,1 - 62,6	0,0 - 42,0	15,0 - 39,0	12,5 - 30,0				0,000	
p <sup>w</sup>	0,233	0,001	0,068	0,025					
Toplam protein (E%)	Başlangıç	9,3 ± 1,9	7,7 ± 1,7	8,5 ± 1,0	8,6 ± 1,5				
	6. ay	5,0 - 14,0	4,0 - 11,0	7,0 - 10,0	6,5 - 11,0				0,008
		9,5 ± 1,8	8,0 ± 1,6	8,8 ± 0,8	9,1 ± 1,2				
	7,0 - 14,0	4,1 - 11,0	7,5 - 10,0	7,0 - 11,0				0,006	
p <sup>w</sup>	0,024	0,005	0,109	0,066					





**Tablo 4.16. (Devamı)** Hastaların besin tüketimlerinden aldığı protein alım düzeyi ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

Besin öğeleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		p <sup>x</sup>
	$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$		
	Alt-Üst	Alt-Üst	Alt-Üst	Alt-Üst	Alt-Üst	Alt-Üst	Alt-Üst		
Doğal protein (g/kg)	Başlangıç	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,000
	6. ay	0,1 - 0,8	0,2 - 1,4	0,4 - 0,3	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,8	0,5 ± 0,8	0,5 ± 0,2	
p <sup>w</sup>		0,002	0,001	0,028	0,068				
	Aminoasit karışımından gelen protein (g/kg)	Başlangıç	1,5 ± 0,4	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,9	0,2 ± 0,2	0,000
6. ay	0,6 - 2,6	0,0 - 3,6	0,5 ± 0,6	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,9	0,2 ± 0,2		
p <sup>w</sup>		0,005	0,049	0,157	0,180				
	Toplam protein:Enerji (100 kkal/gün)	Başlangıç	2,62 ± 0,38	2,18 ± 0,34	2,41 ± 0,27	2,54 ± 0,31	2,60 ± 0,001	2,65 ± 0,002	0,001
6. ay	1,7 - 3,8	1,55 - 2,75	1,85 ± 0,31	2,19 ± 0,26	2,1 ± 0,32	2,1 ± 0,32	2,1 ± 0,32		
p <sup>w</sup>		0,001	0,002	0,108	0,075				

p<sup>w</sup> Wilcoxon-eşleştirilmiş iki örneklem testi p<sup>x</sup> Kruskal Wallis testi p<0,0

Hastaların enerji, makro ve mikro besin öğelerinin önerilen miktarları karşılama yüzdelerine karşılama yüzdelerine ilişkin veriler Tablo 4.17.'da gösterilmiştir. Hastaların diyetle aldıkları enerjinin karşılama yüzdeleri başlangıç ve 6. ayda MSUD hastaları için sırasıyla %89,5±14,6 ve %90,4±14,3, MMA/PPA hastaları için %86,1±14,2 ve %86,7±13,9, İVA hastaları için %98,0±9,3 ve %101,7±13,4 ve UCD hastaları için %82,4±10,9 ve %83,2±10,5'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında 6. aydaki enerji karşılama yüzdeleri başlangıca göre daha fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Diğer hasta gruplarında başlangıç ve 6. ay değerleri arasında fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) 6. Ayda UCD hastalarının enerjiyi karşılama yüzdesi MMA/PPA ve İVA hastalarından düşüktür ( $p<0,05$ ).

Hastaların diyetle aldıkları karbonhidratın karşılama yüzdeleri başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %89,4±20,2 ve %90,9±19,1, MMA/PPA hastalarında %82,0±26,1 ve %82,8±26,1, İVA hastalarında %95,5±27,8 ve %96,8±27,6, UCD %75,9±17,4 ve %77,2±18,1'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında karbonhidratın karşılama yüzdesi 6. ayda başlangıca göre artmıştır ( $p<0,05$ ). Hem başlangıç hemde 6. ay ölçümlerinde karbonhidratın karşılama yüzdeleri açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastaların diyetle aldıkları yağın karşılama yüzdeleri başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %97,5±20,2 ve %98,2±20,1, MMA/PPA hastalarında %90,9±19,1 ve %92,3±19,8, İVA hastalarında %86,3±15,6 ve %86,8±15,8, UCD %89,8±17,2 ve %91,7±16,3'dür. MSUD ve MMA/PPA hastalarında yağın karşılama yüzdesi 6. ayda başlangıca göre artmıştır ( $p<0,05$ ). Hem başlangıç hemde 6. ay ölçümlerinde yağın karşılama yüzdeleri açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastaların diyetle aldıkları çoklu doymamış yağ asitlerinin karşılama yüzdeleri başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %69,6±23,9 ve %68,5±25,0, MMA/PPA hastalarında %72,4±26,4 ve %73,9±26,3, İVA hastalarında %84,3±30,5 ve %86,2±28,8, UCD %81,1±23,7 ve %83,6±23,3'dür. MMA/PPA hastalarında çoklu doymamış yağ asitlerinin karşılama yüzdeleri 6. ayda başlangıca göre artmıştır ( $p<0,05$ ). Hem başlangıç hemde 6. ay ölçümlerinde çoklu doymamış yağ asitlerinin karşılama yüzdeleri açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Hastaların diyetle aldıkları B<sub>12</sub> vitamini karşılanma yüzdeleri başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %143,7±49,9 ve %144,8±50,8, MMA/PPA hastalarında %180,3±96,3 ve %183,0±95,2, İVA hastalarında %174,2±63,2 ve %176,7±61,5, UCD %163,7±62,9 ve %165,8±63,5'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında B<sub>12</sub> vitamini karşılanma yüzdeleri 6. ayda başlangıca göre artmıştır (p<0,05). Hem başlangıç hemde 6. ay ölçümlerinde B<sub>12</sub> vitamini karşılanma yüzdeleri açısından hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Hastaların diyetle aldıkları posanın karşılanma yüzdeleri başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %29,8±11,0 ve %30,5±11,2, MMA/PPA hastalarında %39,9±11,9 ve %41,3±11,9, İVA hastalarında %49,4±12,5 ve %52,2±11,1, UCD %42,0±9,3 ve %43,4±9,5'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında posanın karşılanma yüzdeleri 6. ayda başlangıca göre artmıştır (p<0,05). Başlangıçta ve 6. ayda MSUD hastalarında posanın karşılanma yüzdeleri MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarından daha düşüktür. Başlangıçta ve 6. ayda MMA/PPA hastalarında posanın karşılanma yüzdeleri İVA hastalarının daha düşüktür bulunmaktadır (p<0,05).

Hastaların diyetle aldıkları kalsiyumun karşılanma yüzdeleri başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %125,3±44,6 ve %126,5±44,1, MMA/PPA hastalarında %137,5±51,2 ve %139,7±51,1, İVA hastalarında %180,3±25,9 ve %183,7±29,3, UCD %149,6±51,0 ve %151,4±52,7'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında kalsiyumun karşılanma yüzdeleri 6. ayda başlangıca göre artmıştır (p<0,05). Başlangıçta ve 6. ayda İVA hastalarında kalsiyumun karşılanma yüzdesi MSUD ve MMA/PPA hastalarından yüksektir (p<0,05).

Hastaların diyetle aldıkları çinkonun karşılanma yüzdeleri başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %183,9±52,7 ve %186,5±55,7, MMA/PPA hastalarında %189,6±73,0 ve %193,2±72,4, İVA hastalarında %238,5±63,0 ve %241,8±63,6, UCD %217,3±65,5 ve %219,6±65,8'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında çinkonun karşılanma yüzdeleri 6. ayda başlangıca göre artmıştır (p<0,05). Başlangıçta ve 6. ayda İVA hastalarında çinkonun karşılanma yüzdesi MSUD ve MMA/PPA hastalarından yüksektir (p<0,05).

Hastaların diyetle aldıkları demirin karşılanma yüzdeleri başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla MSUD hastalarında %162,6±179,6 ve %163,9±179,3, MMA/PPA hastalarında %124,8±48,5 ve %128,8±48,2, İVA hastalarında %383,7±498,9 ve

%386,7±497,2, UCD %137,7±32,2 ve %141,9±32,1'dir. MSUD ve MMA/PPA hastalarında demirin karşılanma yüzdeleri 6. ayda başlangıca göre artmıştır ( $p<0,05$ ). Hasta grupları arasında ölçümler açısından anlamlı bir fark bulunmaktadır. Başlangıçta ve 6. ayda İVA hastalarında demirin karşılanma yüzdesi MSUD, MMA/PPA ve UCD hastalarından yüksektir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.17.** Hastaların enerji, makro ve mikro besin öğelerinin önerilen miktarları karşılama yüzdelere ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart (S) ve alt-üst değerleri (%)

Karşılama %	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		p <sup>x</sup>
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	
	<b>Enerji (E%)</b>	Başlangıç	89,5 ± 14,6	86,1 ± 14,2	98,0 ± 9,3	82,4 ± 10,9			
		57,0 - 125,0	51,0 - 114,0	90,0 - 115,0	73,0 - 107,0				0,068
	6. ay	90,4 ± 14,3	86,7 ± 13,9	101,7 ± 13,4	83,2 ± 10,5				
		58,0 - 25,0	52,0 - 115,5	90,0 - 128,0	73,0 - 107,0				0,037
<b>p<sup>w</sup></b>		0,012	0,015	0,109	0,180				
<b>Karbonhidrat (E%)</b>	Başlangıç	89,4 ± 20,2	82,0 ± 26,1	95,5 ± 27,8	75,9 ± 17,4				
		49,0 - 130,0	34,0 - 164,0	69,0 - 140,0	43,0 - 110,0				0,178
	6. ay	90,9 ± 19,1	82,8 ± 26,1	96,8 ± 27,6	77,2 ± 18,1				
		49,0 - 131,0	34,0 - 164,0	69,0 - 142,0	43,0 - 114,0				0,136
<b>p<sup>w</sup></b>		0,005	0,007	0,109	0,109				
<b>Yağ (E%)</b>	Başlangıç	97,5 ± 20,2	90,9 ± 9,1	86,3 ± 15,6	89,8 ± 17,2				
		60,0 - 140,0	54,0 - 140,0	67,0 - 114,0	74,0 - 121,0				0,385
	6. ay	98,2 ± 20,1	92,3 ± 19,8	86,8 ± 15,8	91,7 ± 16,3				
		61,0 - 140,0	55,0 - 49,0	67,0 - 114,0	74,0 - 121,0				0,427
<b>p<sup>w</sup></b>		0,017	0,005	0,317	0,109				

**Tablo 4.17. (Devamı)** Hastaların enerji, makro ve mikro besin öğelerinin önerilen miktarları karşılama yüzdelere ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri (%)

Karşılama %	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		p <sup>x</sup>
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	
Çoklu doymamış y.a. (E%)	Başlangıç	69,6 ± 23,9	72,4 ± 26,4	84,3 ± 30,5	81,1 ± 23,7				
		24,0 - 05,0	23,0 - 125,0	45,0 - 125,0	55,0 - 124,0				0,610
	6. ay	68,5 ± 25,0	73,9 ± 26,3	86,2 ± 28,8	83,6 ± 23,3				
	12,0 - 105,0	23,0 - 125,0	45,0 - 125,0	60,0 - 24,0					0,439
p <sup>w</sup>	0,161	0,003	0,180					0,109	
B12 vitamini (µg/gün)	Başlangıç	143,7 ± 49,9	180,3 ± 96,3	174,2 ± 63,2	163,7 ± 62,9				
		63,0 - 233,0	66,0 - 496,0	110,0 - 284,0	76,0 - 282,0				0,467
	6. ay	144,8 ± 50,8	183,0 ± 95,2	176,7 ± 61,5	165,8 ± 63,5				
	63,0 - 240,0	75,0 - 496,0	113,0 - 284,0	76,0 - 282,0					0,380
p <sup>w</sup>	0,027	0,005	0,102					0,109	
Posa (g/gün)	Başlangıç	29,8 ± 11,0	39,9 ± 11,9	49,4 ± 12,5	42,0 ± 9,3				
		1,0 - 48,0	21,0 - 65,0	30,0 - 65,0	28,0 - 55,0				0,001
	6. ay	30,5 ± 11,2	41,3 ± 11,9	52,2 ± 11,1	43,4 ± 9,5				
	1,0 - 48,0	24,0 - 70,0	35,0 - 65,0	28,0 - 59,0					0,000
p <sup>w</sup>	0,007	0,042	0,102					0,109	
Kalsiyum (mg/gün)	Başlangıç	125,3 ± 44,6	137,5 ± 51,2	180,3 ± 25,9	149,6 ± 51,0				
		55,0 - 254,0	55,0 - 252,0	135,0 - 210,0	86,0 - 234,0				0,035
	6. ay	126,5 ± 44,1	139,7 ± 51,1	183,7 ± 29,3	151,4 ± 52,7				
	60,0 - 54,0	58,0 - 252,0	135,0 - 220,0	86,0 - 237,0					0,038
p <sup>w</sup>	0,017	0,012	0,157					0,109	

**Tablo 4.17. (Devamı)** Hastaların enerji, makro ve mikro besin öğelerinin önerilen miktarları karşılama yüzdelere ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri (%)

Karşılama %	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)		p <sup>x</sup>
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	
<b>Çinko (mg/gün)</b>	Başlangıç	183,9 ± 52,7	189,6 ± 73,0	238,5 ± 63,0	217,3 ± 65,5				
	6. ay	102,0 - 310,0	58,0 - 350,0	175,0 - 320,0	117,0 - 337,0				0,191
<b>p<sup>w</sup></b>		186,5 ± 55,7	193,2 ± 72,4	241,8 ± 63,6	219,6 ± 65,8				
		102,0 - 348,0	65,0 - 350,0	185,0 - 326,0	117,0 - 342,0				0,223
<b>Demir (mg/gün)</b>	Başlangıç	162,6 ± 179,6	124,8 ± 48,5	383,7 ± 498,9	137,7 ± 32,2				
	6. ay	81,0 - 1189,0	53,0 - 270,0	130,0 - 400,0	96,0 - 189,0				0,017
<b>p<sup>w</sup></b>		163,9 ± 179,3	128,8 ± 48,2	386,7 ± 497,2	141,9 ± 32,1				
		82,0 - 1189,0	53,0 - 281,0	133,0 - 400,0	98,0 - 189,0				0,015
		0,043	0,005	0,109	0,109				
		0,027	0,005	0,180	0,066				

p<sup>w</sup> Wilcoxon-eşleştirilmiş iki örneklem testi p<sup>x</sup> Kruskal Wallis testi p<0,05. Diyet ve vitamin-mineral desteği birlikte hesaplanmıştır.

MMA/PPA hastalarının besin tüketimlerinden aldığı lösün ortalama alım düzeyine ilişkin değerler Tablo 4.18.'de verilmiştir. Hastaların aminoasit karışımından aldığı, doğal proteinden aldığı ve toplam proteinden aldığı lösün düzeyi başlangıça göre 6. ayda istatistiksel olarak artmıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.18.** MMA/PPA hastalarının besin tüketiminden aldığı lösün düzeyi ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

MMA/PP A	Aminoasit karışımından alınan lösün (mg/gün)	Doğal proteinden alınan lösün (mg/gün)	Toplam proteinden alınan lösün (mg/gün)
	(n=30)	(n=30)	(n=30)
	$\bar{X} \pm S$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm S$ (Alt-Üst)	$\bar{X} \pm S$ (Alt-Üst)
<b>Başlangıç</b>	2224,2±983,8 (1170,0-5032,0)	983,8±335,5 (532,0-1905,0)	3208,0±1081,0 (1702,0-5848,0)
<b>6. ay</b>	2335,5±940,1 (1170,0-5332,0)	1196,1±892,5 (534,0-5596,0)	3531,6±1454,4 (1704,0-8696,0)
<b>p<sup>w</sup></b>	0,001	0,004	0,000

*p<sup>w</sup> Wilcoxon-eşleştirilmiş iki örneklem testi  $p<0,05$ .*

MSUD hastalarının besin tüketim kayıtlarında almış oldukları protein ve aminoasitlerin kılavuzlara göre dağılımı Tablo 4.19.'de verilmiştir. MSUD hastalarının kılavuza göre başlangıçta %11,1'i, 6. ayda %8,4'ü düşük protein almaktadır. Kılavuza göre başlangıçta ve 6. ayda hastaların %36,1'i yüksek protein almaktadır. Kılavuza göre lösün alımı sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda hastaların %69,4'ünde ve %63,8'inde, izolösün alımı hastaların %69,4'ünde ve %75'inde, valin alımı hastaların %77,7'sinde ve %80,5'inde düşük olarak bulunmuştur.

MMA/PPA hastalarının besin tüketimlerinde almış olduğu protein ve aminoasitlerin kılavuza göre dağılımı Tablo 4.20.'de verilmiştir. MMA/PPA hastalarının kılavuza göre başlangıçta ve 6. ayda %30'u düşük protein alırken, başlangıçta hastaların %10'u, 6. ayda hastaların %6,6'sı yüksek protein almaktadır. Kılavuza göre sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda hastaların %53,3'ü ve %60,6'ı düşük izolösün alırken, hastaların %6,6'sı yüksek izolösün almaktadır. Başlangıçta ve 6. ayda hastaların %93,3'ü kılavuza göre düşük metiyonin alırken, hastaların %3,3'ü yüksek metiyonin almaktadır. Başlangıçta ve 6. ayda hastaların kılavuza göre %73,6'sı düşük



treonin alırken, hastaların %6,6'sı yüksek treonin almaktadır. Başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla hastaların %56,6'sı ve %66,6'sı kılavuza göre düşük valin almaktadır.

**Tablo 4.19.** MSUD hastalarının besin tüketimlerinden almış oldukları protein, aminoasitlerin kılavuza göre dağılımı (11)\*

		Hastaların yaş grupları				
		1-3 yaş	4-8 yaş	9-13 yaş	14-18 yaş	Toplam
<b>Protein</b>	Düşük n (%)	-	-	3 (8,3)	1 (2,8)	4 (11,1)
	Başlangıç	-	-	2 (5,6)	1 (2,8)	3 (8,4)
	6. ay	-	-	4 (11,1)	1 (2,8)	19 (52,7)
	Normal n (%)	1 (2,8)	13 (36,1)	4 (11,1)	1 (2,8)	20 (55,1)
	Başlangıç	1 (2,8)	13 (36,1)	5 (13,9)	1 (2,8)	20 (55,1)
	6. ay	4 (11,1)	3 (8,3)	6 (16,6)	-	13 (36,1)
<b>Lösin</b>	Düşük n (%)	4 (11,1)	3 (8,3)	6 (16,6)	-	13 (36,1)
	Başlangıç	2 (5,5)	11 (30,5)	11 (30,5)	1 (2,8)	25 (69,4)
	6. ay	1 (2,8)	11 (30,5)	11 (30,5)	-	23 (63,8)
	Normal n (%)	3 (8,3)	5 (13,9)	2 (5,5)	1 (2,8)	11 (30,5)
	Başlangıç	2 (5,5)	6 (16,6)	3 (8,3)	2 (5,6)	13 (36,1)
	6. ay	-	-	-	-	-
<b>İzolösin</b>	Düşük n (%)	-	-	-	-	-
	Başlangıç	2 (5,5)	11 (30,5)	11 (30,5)	1 (2,8)	25 (69,4)
	6. ay	2 (5,5)	12 (33,3)	12 (33,3)	1 (2,8)	27 (75)
	Normal n (%)	3 (8,3)	5 (13,9)	2 (5,6)	1 (2,8)	11 (30,5)
	Başlangıç	2 (5,5)	5 (13,9)	1 (2,8)	1 (2,8)	9 (25)
	6. ay	-	-	-	-	-
<b>Valin</b>	Düşük n (%)	-	-	-	-	-
	Başlangıç	2 (5,5)	13 (36,1)	12 (33,3)	1 (2,8)	28 (77,7)
	6. ay	2 (5,5)	13 (36,1)	13 (36,1)	1 (2,8)	29 (80,5)
	Normal n (%)	3 (8,3)	3 (8,3)	1 (2,8)	1 (2,8)	8 (22,2)
	Başlangıç	3 (8,3)	3 (8,3)	1 (2,8)	-	7 (19,5)
	6. ay	-	-	-	-	-

\*Diyet ve aminoasit destekleri birlikte hesaplanmıştır.

**Tablo 4.20.** MMA/PPA hastalarının besin tüketimlerinden almış oldukları protein, aminoasitlerin kılavuza göre dağılımı (35)\*

		<b>Hastaların yaş grupları</b>						
		<b>1 &lt; 4 yaş</b>	<b>4 &lt; 7 yaş</b>	<b>7 &lt; 11 yaş</b>	<b>11 &lt; 15 yaş</b>	<b>15 &lt; 19 yaş</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Protein</b>	<b>Düşük n (%)</b>	Başlangıç	3 (10,0)	-	-	3 (9,9)	3 (9,9)	9 (30,0)
		6. ay	3 (10,0)	-	-	3 (9,9)	3 (9,9)	9 (30,0)
	<b>Normal n (%)</b>	Başlangıç	6 (20,0)	7 (23,3)	5 (16,6)	-	-	18 (60,0)
	6. ay	6 (20,0)	7 (23,3)	6 (20,0)	-	-	19 (63,3)	
	<b>Yüksek n (%)</b>	Başlangıç	-	-	2 (6,6)	1 (3,3)	-	3 (10,0)
	6. ay	-	-	1 (3,3)	1 (3,3)	-	-	2 (6,6)
<b>İzolösin</b>	<b>Düşük n (%)</b>	Başlangıç	4 (13,3)	5 (16,6)	3 (10,0)	3 (9,9)	1 (3,3)	16 (53,3)
		6. ay	4 (13,3)	5 (16,6)	4 (13,3)	4 (13,3)	1 (3,3)	18 (60,0)
	<b>Normal n (%)</b>	Başlangıç	4 (13,3)	2 (6,6)	4 (13,3)	-	2 (6,6)	12 (40,0)
		6. ay	2 (6,6)	4 (13,3)	4 (13,3)	-	-	10 (33,4)
	<b>Yüksek n (%)</b>	Başlangıç	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	-	2 (6,6)
		6. ay	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	-	2 (6,6)
<b>Metiyonin</b>	<b>Düşük n (%)</b>	Başlangıç	8 (26,6)	7 (23,3)	6 (20,0)	4 (13,2)	3 (9,9)	28 (93,3)
		6. ay	8 (26,6)	7 (23,3)	6 (20,0)	4 (13,2)	3 (9,9)	28 (93,3)
	<b>Normal n (%)</b>	Başlangıç	1 (3,3)	-	-	-	-	1 (3,3)
		6. ay	1 (3,3)	-	-	-	-	1 (3,3)
	<b>Yüksek n (%)</b>	Başlangıç	-	-	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)
		6. ay	-	-	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)
<b>Treonin</b>	<b>Düşük n (%)</b>	Başlangıç	4 (13,3)	6 (20,0)	5 (16,6)	4 (13,3)	3 (9,9)	22 (73,6)
		6. ay	4 (13,3)	6 (20,0)	5 (16,6)	4 (13,3)	3 (9,9)	22 (73,6)
	<b>Normal n (%)</b>	Başlangıç	4 (13,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	-	-	6 (20,0)
		6. ay	4 (13,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	-	-	6 (20,0)
	<b>Yüksek n (%)</b>	Başlangıç	1 (3,3)	-	1 (3,3)	-	-	2 (6,6)
		6. ay	1 (3,3)	-	1 (3,3)	-	-	2 (6,6)
<b>Valin</b>	<b>Düşük n (%)</b>	Başlangıç	5 (16,6)	4 (13,3)	3 (10,0)	2 (6,6)	3 (9,9)	17 (56,6)
		6. ay	5 (16,6)	5 (16,6)	5 (16,6)	3 (10,0)	2 (6,6)	20 (66,6)
	<b>Normal n (%)</b>	Başlangıç	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	1 (3,3)	-	11 (36,6)
		6. ay	4 (13,3)	2 (6,6)	4 (13,3)	-	-	10 (33,4)
	<b>Yüksek n (%)</b>	Başlangıç	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	-	2 (6,6)
		6. ay	-	-	-	-	-	-

\*Diyet ve aminoasit destekleri birlikte hesaplanmıştır.

İVA hastalarının besin tüketimlerinde almış olduğu protein ve lösün miktarının kılavuza göre dağılımı Tablo 4.21.'de verilmiştir. İVA hastalarının protein alımlarına bakıldığında, başlangıçta ve 6. ayda bütün hastaların belirtilen aralıkta protein aldığı bulunmuştur. Hastaların kılavuza göre lösün alımına bakıldığında sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda %66,8'inin ve %50'sinin düşük, hastaların %16,6'sının ve %33,3'ünün yüksek aldığı bulunmuştur.

**Tablo 4.21.** İVA hastalarının besin tüketimlerinden almış oldukları protein, lösünün kılavuza göre dağılımı (13)

Hastaların yaş grupları	Protein				Lösün			
	Normal		Düşük		Normal		Yüksek	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
	Başlangıç	6. ay	Başlangıç	6. ay	Başlangıç	6. ay	Başlangıç	6. ay
1-3 yıl	1 (16,6)	1 (16,6)	-	-	1(16,6)		-	-
4-8 yıl	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,6)	-	-	1 (16,6)	1 (16,6)	2 (33,3)
9-13 yıl	3 (50)	3 (50)	3 (50)	3 (50)	-		-	-
<b>Toplam</b>	6 (100)	6 (100)	4 (66,8)	3 (50)	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (16,6)	2 (33,3)

UCD hastalarının besin tüketimlerinde almış olduğu protein miktarlarının kılavuza göre dağılımı Tablo 4.22.'de verilmiştir. UCD hastalarının kılavuza göre sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda %44,4'ünün ve %33,3'ünün normal, hastaların %55,5'inin ve %66,6'sının yüksek protein aldığı bulunmuştur.

**Tablo 4.22.** UCD hastalarının besin tüketimlerinden almış oldukları proteinin kılavuza göre dağılımı (62)

Hastaların yaş grupları	Protein					
	Düşük		Normal		Yüksek	
	n (%)		n (%)		n (%)	
	Başlangıç	6. ay	Başlangıç	6. ay	Başlangıç	6. ay
1<4 yaş	-	-	2(22,2)	1(11,1)	1(11,1)	2(22,2)
4<7 yaş	-	-	-	-	2(22,2)	1(11,1)
7<11 yaş	-	-	1(11,1)	1(11,1)	1(11,1)	1(11,1)
11<15 yaş	-	-	-	-	1(11,1)	2(22,2)
15<19 yaş	-	-	1(11,1)	1(11,1)	-	-
<b>Toplam</b>	-	-	4(44,4)	3 (33,3)	5(55,5)	6 (66,6)

Tablo 4.23.'de MMA/PPA ve UCD hastaları için besin tüketiminden almış oldukları toplam protein ve doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdeleri gösterilmiştir. Hastaların toplam protein alımlarının RDA'yı karşılama yüzdesi MMA/PPA hastaları için sırasıyla başlangıç ve 6. ayda %174,4±36,1 ve %179,1±36,9, UCD hastaları için %168,3±34,5 ve %172,9±33,3'dür. MMA/PPA ve UCD hastalarında toplam proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi artmıştır ( $p<0,05$ ). Hastaların almış oldukları doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi MMA/PPA hastaları için sırasıyla başlangıç ve 6. ayda %78,4±27,7 ve %80,4±29,2, UCD hastaları için %77,9±17,7 ve %79,4±19,5'dir. MMA/PPA hastalarında doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi artmıştır ( $p<0,05$ ). Başlangıçta ve 6. ayda MMA/PPA ve UCD hastaları arasında toplam proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi ve doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.23.** MMA/PPA ve UCD hastalarının besin tüketiminde toplam protein ve doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdeleri ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt üst değerleri (%)

		MMA/PPA (n=30)			UCD (n=9)			$p^x$
		$(\bar{X} \pm S)$			$(\bar{X} \pm S)$			
		Alt-Üst			Alt-Üst			
<b>Toplam proteinin RDA'yı karşılama %'si</b>	<b>Başlangıç</b>	174,4	±	36,1	168,3	±	34,5	0,894
		105,0	-	263,0	110,0	-	206,0	
	<b>6. ay</b>	179,1	±	36,9	172,9	±	33,3	0,676
		105,0	-	263,0	117,0	-	210,0	
<b><math>p^w</math></b>		0,000			0,027			
<b>Doğal proteinin RDA'yı karşılama %'si</b>	<b>Başlangıç</b>	78,4	±	27,7	77,9	±	17,7	0,907
		18,8	-	170,0	56,4	-	103,0	
	<b>6. ay</b>	80,4	±	29,2	79,4	±	19,5	0,973
		18,8	-	184,0	56,4	-	110,0	
<b><math>p^w</math></b>		0,001			0,066			

$p^w$  Wilcoxon-eşleştirilmiş iki örneklem testi  $p^x$  Kruskal Wallis testi  $p<0,05$ .

Çalışmaya katılan hastaların besin tüketim durumları ve sıklığı değerlendirilmiştir. Hafif zihinsel engelli olan hastalara (n=36) besin tüketim sıklığı anketi yapılabilmektedir. Buna göre hastaların yüksek protein içeren yoğurt, peynir, ayran, dondurma, et, tavuk vb. ürünleri

tüketmediği görülmüştür. Düşük proteinli özel ürünlerin tüketimine bakıldığında ise bu gruptaki hastaların tamamının her gün düşük proteinli ekmek tükettiği bilgisine ulaşılmıştır. Düşük proteinli makarna ve düşük proteinli pirinç tüketimi ise bu grupta çoğunlukla haftada 2-3 kere olduğu görülmüştür. Hastaların çok büyük çoğunluğu düşük proteinli ürünlerin artan maliyetlerinden dolayı ürünleri alamadıklarını ifade etmişlerdir (Veriler tabloda gösterilmemiştir).

Hastalığa özel olarak kullanılan son 1 yıla ait metabolik kontrol göstergesi parametrelerinden yaşa göre boy uzunluğu ile korelasyonu Tablo 4.24.'de verilmiştir. MMA/PPA hastaları için pH düzeyi ile yaşa göre boy uzunluğu Z skoru arasında pozitif ilişkili anlamlı korelasyon bulunmuştur ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,410$ ). Baz eksizi ve  $\text{HCO}_3$  ile yaşa göre boy uzunluğu Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). MSUD hastaları için kan valin, lösin ve izölösün düzeyleri ile yaşa göre boy uzunluğu Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). UCD hastaları için kan amonyak düzeyiyle yaşa göre boy uzunluğu Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.24.** Hastaların hastalığa özel olarak kullanılan son 1 yıla ait metabolik kontrol göstergesi parametrelerinden yaşa göre boy uzunluğu ile korelasyonu

			<b>Metabolik Kontrol Parametreleri</b>		
<b>Hastalık grupları</b>			<b>pH</b>	<b>Baz Eksizi</b>	<b><math>\text{HCO}_3</math></b>
<b>MMA/PPA</b>	Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru	r	0,410	-0,009	-0,086
		p	0,030	0,962	0,663
		n	30	30	30
			<b>Valin</b>	<b>Lösin</b>	<b>İzölösün</b>
<b>MSUD</b>	Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru	r	0,081	0,111	-0,117
		p	0,638	0,518	0,495
		n	36	36	36
			<b>Amonyak</b>		
<b>UCD</b>	Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru	r	0,067		
		p	0,865		
		n	9		

*Spearman analizi  $p < 0,05$ .*

Hasta gruplarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile protein alımları arasındaki ilişki Tablo 4.25.'de gösterilmiştir. MMA/PPA hastalarının antropometrik ölçümleri ile besin

tüketiminden aldığı lösün ve kan bulgularının korelasyonu Tablo 4.26.'da verilmiştir. MMA/PPA hastalarının kan bulguları ile besin tüketimlerinden aldığı lösün ortalama alım düzeyine ilişkin değerler Tablo 4.27.'de verilmiştir. Hastalar, değişkenler ve hastalık grupları açısından incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gösterilememiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.25.** Hasta gruplarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile protein alımları arasındaki korelasyon

		MSUD	MMA/PPA	İVA	UCD
<b>Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru</b>					
<b><u>Başlangıç</u></b>					
<b>Toplam protein:Enerji (100 kkal/gün)</b>	<b>r</b>	0,238	-0,057	-0,232	-0,288
	<b>p</b>	0,074	0,770	0,658	0,452
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b>Toplam protein (E%)</b>	<b>r</b>	0,049	0,000	-0,334	-0,303
	<b>p</b>	0,775	0,999	0,518	0,429
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b>Doğal protein (E%)</b>	<b>r</b>	0,066	0,243	-0,371	-0,192
	<b>p</b>	0,702	0,204	0,468	0,620
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b>Aminoasit karışımından gelen protein (E%)</b>	<b>r</b>	0,103	0,021	-0,314	-0,462
	<b>p</b>	0,549	0,912	0,544	0,210
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b>Aminoasit karışımı/toplam protein (E%)</b>	<b>r</b>	-0,199	-0,058	0,714	-0,151
	<b>p</b>	0,244	0,764	0,111	0,699
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b><u>6. ay</u></b>					
<b>Toplam protein:Enerji (100 kkal/gün)</b>	<b>r</b>	0,132	0,154	-0,232	-0,220
	<b>p</b>	0,240	0,417	0,658	0,569
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b>Toplam protein (E%)</b>	<b>r</b>	0,139	-0,065	-0,334	-0,193
	<b>p</b>	0,420	0,732	0,518	0,618
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b>Doğal protein (E%)</b>	<b>r</b>	0,097	0,218	-0,600	0,059
	<b>p</b>	0,574	0,247	0,208	0,881
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b>Aminoasit karışımından gelen protein (E%)</b>	<b>r</b>	0,226	0,006	0,314	-0,433
	<b>p</b>	0,184	0,976	0,544	0,244
	<b>n</b>	36	30	6	9
<b>Aminoasit karışımı/toplam protein (E%)</b>	<b>r</b>	-0,134	-0,158	0,714	-0,383
	<b>p</b>	0,438	0,406	0,111	0,308
	<b>n</b>	36	30	6	9

*Spearman analizi  $p<0,05$ .*

**Tablo 4.26.** MMA/PPA hastalarının antropometrik ölçümleri ile besin tüketiminden aldığı lösin ve kan bulgularının korelasyonu

		Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru	Yaşa göre ağırlık Z skoru	Yaşa göre BKI Z skoru
<b><u>Başlangıç</u></b>				
<b>Aminoasit karışımından alınan lösin</b>	<b>r</b>	0,122	0,054	-0,018
	<b>p</b>	0,797	0,812	0,937
	<b>n</b>	30	23	30
<b>Doğal proteinden alınan lösin</b>	<b>r</b>	0,122	0,130	0,243
	<b>p</b>	0,529	0,566	0,276
	<b>n</b>	30	23	30
<b>Toplam proteinden alınan lösin</b>	<b>r</b>	0,047	-0,007	0,050
	<b>p</b>	0,810	0,975	0,826
	<b>n</b>	30	23	30
<b><u>6. ay</u></b>				
<b>Aminoasit karışımından alınan lösin</b>	<b>r</b>	-0,065	-0,067	-0,120
	<b>p</b>	0,775	0,767	0,594
	<b>n</b>	30	23	30
<b>Doğal proteinden alınan lösin</b>	<b>r</b>	0,227	0,141	0,091
	<b>p</b>	0,309	0,531	0,688
	<b>n</b>	30	23	30
<b>Toplam proteinden alınan lösin</b>	<b>r</b>	0,014	-0,046	-0,075
	<b>p</b>	0,950	0,840	0,740
	<b>n</b>	30	23	30
<b><u>Başlangıç</u></b>				
<b>Kan lösin düzeyi</b>	<b>r</b>	0,089	-0,072	0,033
	<b>p</b>	0,695	0,749	0,883
	<b>n</b>	30	23	30
<b>Kan izolösin düzeyi</b>	<b>r</b>	0,146	0,188	0,068
	<b>p</b>	0,517	0,402	0,764
	<b>n</b>	30	23	30
<b>Kan valin düzeyi</b>	<b>r</b>	0,168	0,091	0,288
	<b>p</b>	0,454	0,688	0,194
	<b>n</b>	30	23	30
<b><u>6. ay</u></b>				
<b>Kan lösin düzeyi</b>	<b>r</b>	0,303	0,683	0,647
	<b>p</b>	0,170	0,155	0,176
	<b>n</b>	30	23	30
<b>Kan izolösin düzeyi</b>	<b>r</b>	0,071	0,239	0,261
	<b>p</b>	0,775	0,283	0,241
	<b>n</b>	30	23	30
<b>Kan valin düzeyi</b>	<b>r</b>	-0,137	0,207	0,222
	<b>p</b>	0,544	0,355	0,320
	<b>n</b>	30	23	30

*Spearman analizi p<0,05.*



**Tablo 4.27.** MMA/PPA hastalarının kan bulguları ile besin tüketimlerinden aldığı lösin ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri

Kan parametreleri	Aminoasit karışımından alınan lösin (mg/gün)		Doğal proteinden alınan lösin (mg/gün)		Toplam proteinden alınan lösin (mg/gün)	
	n	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst
<b>Başlangıç</b>						
<b>Kan izolösin düşük (&lt;25 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	9	1851,6 $\pm$ 545,9 1170,0 - 2745,0	545,9 $\pm$ 958,8 2745,0 - 534,0	958,8 $\pm$ 307,1 1451,0 - 387,7	2810,5 $\pm$ 745,2 1704,0 - 3423,7	745,2 $\pm$ 3696,0 1182,2 - 5848,0
<b>Kan izolösin normal (25-105 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	19	2452,8 $\pm$ 1170,0 1170,0 - 5032,0	1042,0 $\pm$ 5032,0 5032,0 - 0,192	970,8 $\pm$ 0,678 0,678 - 0,192	3423,7 $\pm$ 0,214 0,214 - 0,192	1182,2 $\pm$ 0,214 0,214 - 0,192
<b>Kan valin düşük (&lt;65 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	9	2018,2 $\pm$ 1170,0 1170,0 - 538,7	538,7 $\pm$ 936,0 936,0 - 1089,3	929,7 $\pm$ 534,0 534,0 - 1026,2	2948,0 $\pm$ 1179,0 1704,0 - 405,6	615,3 $\pm$ 3696,0 1258,9 - 5848,0
<b>Kan valin normal (65-2 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	21	2408,6 $\pm$ 1170,0 1170,0 - 5032,0	1089,3 $\pm$ 5032,0 5032,0 - 0,593	1026,2 $\pm$ 0,859 0,859 - 0,593	3434,8 $\pm$ 1905,0 1702,0 - 0,594	1258,9 $\pm$ 0,594 0,594 - 0,594
<b>P</b>						
<b>6. ay</b>						
<b>Kan izolösin düşük (&lt;25 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	11	2383,5 $\pm$ 1170 1170 - 4575	951,1 $\pm$ 4575 4575 - 958,6	1443,0 $\pm$ 534,0 534,0 - 1031,5	344,4 $\pm$ 5596,0 1704,0 - 343,1	1903,0 $\pm$ 8696,0 1078,2 - 6001,0
<b>Kan izolösin normal (25-105 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	19	2303,5 $\pm$ 1190,0 1190,0 - 5332,0	958,6 $\pm$ 5332,0 5332,0 - 0,695	1031,5 $\pm$ 1,000 1,000 - 0,695	3335,0 $\pm$ 1802,0 1802,0 - 0,754	1078,2 $\pm$ 6001,0 6001,0 - 0,754
<b>P</b>						
<b>Kan valin düşük (&lt;65 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	15	2113,3 $\pm$ 1170,0 1170,0 - 3100,0	531,6 $\pm$ 3100,0 3100,0 - 1204,2	1368,2 $\pm$ 1050,8 1050,8 - 5332,0	1250,0 $\pm$ 378,1 378,1 - 1905,0	1619,9 $\pm$ 8696,0 1380,8 - 6000,0
<b>Kan valin normal (65-2 <math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	14	2568,5 $\pm$ 1190,0 1190,0 - 5332,0	1204,2 $\pm$ 5332,0 5332,0 - 0,177	1050,8 $\pm$ 0,826 0,826 - 0,177	3619,4 $\pm$ 1802,0 1802,0 - 0,363	1380,8 $\pm$ 6000,0 6000,0 - 0,363
<b>P</b>						

*p* Wilcoxon-eşleştirilmiş iki örneklem testi  $p < 0,0$

## 5. TARTIŞMA

Organik asidemi ve üre döngüsü bozukluğu olan hastaların uzun dönemli beslenme durumları, metabolik kontrolleri ve büyümelerinin izlenerek bunlar arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmanın birinci bölümünde MSUD hastalarının durumları, ikinci bölümde MMA/PPA hastalarının durumları, üçüncü bölümde İVA hastalarının durumları ve dördüncü bölümde UCD hastalarının durumları, beşinci bölümünde tüm hastaların protein alımlarının büyümeyle ilişkisi ve besin tüketim sıklıkları değerlendirilmiştir.

### 5.1. MSUD Hastalarının Beslenme Durumları, Metabolik Kontrolleri ve Büyümelerinin İzlemi

MSUD hastalarında uygun diyet tedavisi ve sık kan izlemi olsa bile, zihinsel ve psikiyatrik sorunların ortaya çıktığı bilinmektedir. Bunun altında yatan mekanizmalar, yenidoğan döneminde uzamış ensefalopati, kan beyin bariyerinde kronik olarak gerçekleşen dengesiz aminoasit geçişi, beyinde nörotransmitterlerin eksikliği, beyindeki enerji metabolizmasının bozulmasıdır (30).

MSUD hastalarının büyümelerinin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma yapılmıştır (7,8,90). MSUD hastalarında yaşa göre ağırlık Z skoru düşük olabilmektedir (91). Şili’de 45 MSUD hastasının dahil edildiği çalışmada 18 yaşın altındaki 36 MSUD hastasının antropometrik durumları değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 10 hastanın bodur, 11 hastanın kısa boylu ve 15 hastanın normal boyda olduğu rapor edilmiştir. Hastalar vücut ağırlıklarına göre bakıldığında 3 hastanın malnütrisyon, 3 hastanın zayıf, 22 hastanın normal ağırlıkta olduğu ve 1 hastanın obez olduğu belirtilmiştir (92). 31 MSUD hastasının çevrimiçi olarak katıldığı bir çalışmada hastaların yaşa göre vücut ağırlığı Z skorları hesaplanmıştır. Hastalardan %51,6’sının (n=16) Z skoru -1 SD’den düşükken, %35,5’inin (n=11) Z skoru -1 ile +1 arasında ve %12,9’unun (n=4) Z skoru +1’den yüksek bulunmuştur (91). Başka bir çalışmada 9 hastanın büyümelerine bakılmıştır ve %33,3 (n=3) hastanın yaşa göre boy Z skorunun -1 SD’den düşük olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar buna neden olarak da kronik protein kısıtlaması ve sık geçirilen katabolik olayların neden olabileceğini vurgulamıştır (7). Hastaların 6 aylık dönemde izlemlerinin yapılarak beslenme ve büyümelerinin incelendiği bir çalışmada yaklaşık %60 hastada bodurluk, %30 hastada zayıflık saptanmıştır (8). Literatüre benzer olarak bu çalışmada da başlangıçta yaşa göre vücut ağırlığı Z skoruna göre hastaların %36’sı, 6. ayda %52,2’si çok zayıftır. Yaşa göre boy uzunluğu Z skoruna göre bakıldığında başlangıçta hastaların %47,2’si, 6. ayda hastaların %44,4’ü ’si bodurdur. MSUD hastalarında oldukça fazla oranda büyüme

geriliği saptanmıştır. 6. ayda başlangıça göre hastalardan çok zayıf olanların oranı artarken, bodur olanların oranı azalmıştır. MSUD hastalarının diyetle toplam protein alımı yüksek olmasına karşın doğal protein alımları hastaların tolerasyonuna göre değişmekle birlikte oldukça kısıtlıdır. Özellikle yüksek biyolojik değerlikli proteinlerin diyetle kısıtlı kullanılması büyüme geriliğine katkıda bulunabilir. Bunun yanında hastaların yaşadığı beslenme sorunları, iştahsızlık durumları ve diyetle olan uyumsuzlukları da hastaların büyümeleri üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Bu çalışmada ayrıca MSUD hastalarında (n=9) yapılan BİA ölçüm sonuçlarına bakıldığında yağ kütlesi %18,3±5,0 (13,1-29,8), yağsız vücut kütlesi %81,1±5,2 (70,26-86,72) ve vücut suyu %59,4±3,83 (51,46-63,48) olarak bulunmuştur. BİA ölçümünün yapılmasının teknik olarak zorluğu ve her hastada yapılamamasından dolayı doğuştan metabolizma hastalarında bununla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. MSUD, MMA/PPA ve UCD hastalarında yapılan bir çalışmada sırasıyla yağ kütlesi yüzdesi ortalama %17,6, %20,7 ve %19,4 olarak bulunmuştur (7). MSUD hastalarında yapılan başka bir çalışmada hastaların yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi yaşlarıyla benzer şekilde bulunmuştur (90). Bu hastaların sonuçları doğuştan metabolizma hastalarıyla yapılan çalışmalarla benzer bulunmakla birlikte, hastaların küçük bir kısmından ölçüm alınabilmesi yeterli veri elde etmemizi zorlaştırmıştır.

Bu çalışmada MSUD hastalarının makro ve mikro besin öğeleri alımlarına bakıldığında posa alımları ve çoklu doymamış yağ asitleri dışında herhangi bir yetersiz alıma rastlanmamıştır (Bkz. Tablo 4.16., Tablo 4.17., Tablo 4.18., Tablo 4.19.). MSUD hastalarında sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda çoklu doymamış yağ asitleri alımının karşılanma yüzdesi %69,6±23,9 ve %68,5±25,0, posa alımının karşılanma yüzdesi %29,8±11,0 ve %30,5±11,2'dir. Hastaların diyetle doğal proteini oldukça az alması ve aldıkları doğal proteinin genellikle nişastalı sebzelerden veya posa içermeyen besinlerden oluşması posa alımının az olmasına neden olabilir. Hastaların kullanmış oldukları aminoasit karışımları yağ içermemektedir, bu yüzden çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetle yetersiz alımına katkı sağlamış olabilir. Gerekli durumlarda posa ve çoklu doymamış yağ asitleri destekleri verilebilir. Ancak hem bu hastalara özel besin ögesi desteklerinin piyasada olmaması, hem de bu desteklerin geri ödeme kapsamında olmaması ve pahalı olmaları hastalar tarafından kullanımları için önemli bir bariyer oluşturmaktadır.

MSUD hastalarının enerji gereksinimleri, sağlıklı yaşlarıyla benzerdir ve WHO'nun sağlıklı çocuklar için belirlediği oranların kullanılabileceği de belirtilmektedir (90). MSUD hastalarıyla yapılan bir çalışmada, hiperlösinemi ile hastaneye başvuran hastalara uygulanan lösin kısıtlı diyet ile başlangıça göre kan lösin değerlerinin 24 saat içerisinde yaklaşık olarak %50 oranında düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu varsa,

diyet uyumsuzluğu sonucu kan l6sin d6zeyleri artan hastalara kıyasla daha yavaş l6sin d6şüşü sağladıkları sonucuna varılmıştır. Bu hastalara aminoasit karışımı olarak l6sin içermeyen aminoasit karışımı kullanılmıştır ve katabolizmayı 6nlemek i6in yeterli enerji verilmiştir (93). Bu 6alışmada MSUD hastalarının enerji alımlarının referans d6zeye g6re karşılama y6zdesine bakıldığında başlangı6 ve 6. ayda sırasıyla %89,5±14,6 ve %90,4±14,3 olduğu g6r6lmüşt6r ve hastaların ortalama olarak yeterli enerji aldıkları sonucuna varılmıştır. Evans ve ark. (7) 6alışmalarında MSUD hastalarında P:E değerini g6venilir alım d6zeyleri [ $>1.5$ - $<2.9$  g protein/100 kkal/g6n (7)] arasında olduğunu belirtmişlerdir. P:E değeri ve b6y6me ilişkisine 6alışmalarında az sayıda MSUD hastası alındığından dolayı (n=10) ve hastaların diyetlerinde protein alımının b6y6k oranda aminoasit karışımından gelmesinden dolayı bakmamışlardır. Bu 6alışmada MSUD hastalarında P:E değerleri başlangı6 ve 6. ayda sırasıyla 2,62±0,38 ve 2,8±0,35 olarak bulunmuştur ve doğuştan metabolizma bozukluğu hastaları i6in g6venilir d6zeyler arasındadır. MSUD hastalarında başlangı6 ve 6. aydaki P:E değerleri ile boy uzunluğu Z skoru arasında anlamlı ilişki de bulunmamıştır. Hastaların almış oldukları proteinin 6oğunluğunun aminoasit karışımından alınmış olması (başlangı6ta ve 6. ayda sırasıyla aminoasit karışımı/toplam protein %74,8±17,3 ve %74,7±18,0) buna neden olmuş olabilir.

MSUD hastalığının patofizyolojisinde rol oynadığı d6ř6n6len beyindeki aminoasit dengesizliği, tedaviye uyumsuz hastalarda tedavi edilmemiş hastalara benzer profilde g6r6lmektedir. Bunun beyin hasarına ve n6rotransmitter sentezinde bozulmaya neden olduğu bilinmektedir (2). Hastaların plazmalarındaki y6ksek l6sin miktarı beyine benzer yolla ge6iř yapan diğer elzem aminoasitlerin beyine ge6işini bozmaktadır. Bu durumda hastaların beyinlerindeki b6y6k n6tral aminoasitlerin oranının 6nemli 6l66de d6şmesine neden olmaktadır (94). Bu araştırmada hastaların kan l6sin d6zeyleri ortalamaları hedef aralığa g6re başlangı6ta hastaların %66,8'inde y6ksekken 6. ayda hastaların %55,5'inde y6ksek olduğu bulunmuştur. Kan izol6sin d6zeyleri ortalamaları hedef aralığa g6re başlangı6ta ve 6. ayda hastaların sırasıyla %25'inde ve %55,5'inde, kan valin d6zeyleri ortalamaları ise hedef aralığa g6re hastaların sırasıyla %33,3'6nde ve %66,8'inde d6ř6k olduğu bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.9., Tablo 4.10.). MSUD hastalarının diyetlerinde almış oldukları l6sin başlangı6ta ve 6. ayda sırasıyla %69,4'6nde ve %63,8'inde d6ř6kt6r. Diyetle almış oldukları izol6sin başlangı6ta ve 6. ayda sırasıyla %69,4'6nde ve %75'inde, valin ise sırasıyla %77,2'sinde ve %75'inde d6ř6kt6r. Hastaların 6oğunluğunun diyetle l6sin alımı y6ksek olmamakla birlikte, kan l6sin d6zeyleri y6ksek seyretmiştir. Bunun nedeni hastaların izol6sin ve valin alımlarının d6ř6k ve buna bağlı olarak da kan izol6sin ve valin d6zeylerinin d6ř6k olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu 6alışmada hastaların sadece %13,8'inin izol6sin ve valin desteği aldığı g6r6lmüşt6r. Bilindiği

üzere diyetle yeterli izolösün ve valin sağlanamazsa lösün düzeyinde düşüş sağlanamaz. Bu çalışmada hastaların çok küçük bir kısmının aminoasit desteği kullandığı belirlenmiş ve bu destekleri kullanıp kullanmadıkları kontrol edilememiştir. Metabolizma klinikleri aminoasit desteklerini rutin tedavi protokolü kapsamında önermekle birlikte, bu desteklerin geri ödeme listesinde bulunmaması ve pahalı olmaları nedeniyle, aileler tarafından kullanımlarını sınırlamaktadır. Hastaların diyetlerinde lösün alımının düzenlenmesinin yanında, mutlaka izolösün ve valin kan değerlerinin kontrol edilmesi ve dışarıdan destek olarak verilip verilmemesi konusunda hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Hastaların izlemlerinde kan izolösün, valin ve lösün dengesinin bozulması aynı zamanda beyin hasarına da neden olabilmektedir. Bu araştırmada MSUD hastalarının tamamında zihinsel engellilik geliştiği görülmüştür. Hastalardan %38,6'sı hafif zihinsel engelli iken %38,8'i orta zihinsel engelli hastalardır. Literatürde de buna benzer olarak MSUD hastalarında özellikle yüksek kan lösün düzeyleriyle birlikte büyük oranda nöropsikolojik sorunların geliştiği, zeka katsayılarının düşük olduğu gösterilmiştir (19,95). MSUD hastalarının son 1 yıldaki metabolik kontrollerine bakıldığında kan valin düzeyi ortalamaları  $189,8 \pm 154,7$   $\mu\text{mol/L}$ , kan lösün düzeyi ortalamaları  $368 \pm 340$   $\mu\text{mol/L}$  ve kan izolösün düzeyleri ortalamaları  $182 \pm 112$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Hastaların son 1 yıla ait lösün, izolösün ve valin düzeyleriyle yaşa göre boy uzunluğu Z skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Hastaların büyümelerine metabolik kontrollerinin yanında enerji ve besin ögesi alımlarının da etki ettiği ve büyümenin değerlendirilirken birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada hastaların biyokimyasal bulguları değerlendirildiğinde başlangıçta hastaların %16,6'sında hemoglobin düşüklüğü gözlenirken 6. ayda bu oranın azalarak %5,6 olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde başlangıçta hastaların %22,2'sinde demir düşüklüğü görülürken bu oran 6. ayda azalarak %2,8 olmuştur. İlk ölçümde fosfor düzeyi düşük olan hasta oranı %13,8 iken 6. ayda azalarak %2,8 olmuştur. Hastaların D vitamini düzeylerine bakıldığında başlangıçta %33,3 hastada eksiklik görülürken, bu oran 6. ayda azalarak %4,1 olmuştur. Yapılan bir çalışmada MSUD hastalarının beslenmeye ilişkin biyokimyasal bulguları izlenmiş ve izlemlerde herhangi bir eksiklik saptanmamıştır (8). Bu araştırmada hastalar 6 aylık dönemde kan transfüzyonu almamıştır. Kan bulgularına göre gereken durumlarda vitamin-mineral destekleri almışlardır. Bu araştırmada MSUD hastalarının %41,6'sının vitamin-mineral desteği aldığı görülmüştür, ancak vitamin-mineral desteklerine uyumları sorgulanmamıştır. MSUD hastaları çoğunlukla aminoasit karışımlarından vitamin-mineral gereksinmelerini karşılasa da, zaman zaman eksiklikler ortaya çıkabilmektedir. Hastaların beslenmeye ilişkin biyokimyasal parametrelerinde değişimlerin olması, hastaların aminoasit karışımlarına uyumun

bir göstergesi de olabilmektedir. Hastaların diyetle enerji ve besin öğeleri alımlarının yanında, beslenmeye ilişkin biyokimyasal parametrelerinin de değerlendirilmesi yapılmalı ve gerekli durumlarda destekler verilmelidir. MSUD hastalarında büyüme ve beslenme ilişkisinin bakıldığı daha büyük örnekleme daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

## **5.2. Metilmalonik Asidemi/Propiyonik Asidemi Hastalarının Beslenme Durumları, Metabolik Kontrolleri ve Büyümelerinin İzlemi**

MMA ve PPA hastaları erken tanı ve yeterli beslenme tedavisiyle normal büyüme ve gelişime sahip olabilirler. Fakat bunun yanında malnütrisyon ve büyüme geriliği hastalarda ortaya çıkabilmekte ve bu da hastaların klinik durumlarını etkilemektedir (48). MMA/PPA hastalığı uzun dönemde protein-enerji malnütrisyonu, mental ve fiziksel gelişim geriliği ile de sonuçlanabilir (96). MMA ve PPA'li hastaların büyümelerine bakıldığında ideal büyümeyi yakalayamadıkları birçok çalışmada gösterilmiştir (97–99). Diyetle yüksek miktarda alınan aminoasit karışımı aynı zamanda aminoasit karışımından gelen proteinin doğal proteine oranını arttırmaktadır ve bu durum da bozulmuş kognitif fonksiyonla ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda diyetle yüksek miktardaki aminoasit karışımının yaşa göre boy uzunluğu Z skorları ile negatif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (97). Büyüme geriliği ve boy kısalığı doğal proteinden kısıtlı beslenme, akut kriz atakları, metabolik asidoz ve besin reddini de içeren birçok nedenden dolayı olabilmektedir (7). Elzem aminoasit eksikliği çocukluk çağındaki büyüme ile bağlantılıdır (100,101). Kronik olarak düşük düzeyde seyreden elzem aminoasitlerin katabolizma, hiperamonemi, metabolik dekompanzasyon ve büyümede duraksama dahil birçok potansiyel zarara neden olduğu bilinmektedir (99). Büyümelerinin uzun dönem izlendiği 14 MMA/PPA hastasının boy Z skorları 5 yaşından sonra -1 SD'nin altında olduğu bildirilmiştir (102). Bu çalışmada da başlangıç ölçümlerinde yaşa göre ağırlık Z skoruna göre hastaların %34,8'i, 6. ayda %43,5'i çok zayıftır. Yaşa göre boy uzunluğu Z skoruna göre başlangıçta hastaların %43,3'ü ve 6. ayda hastaların %50'si bodurdur. Literatürle benzer olarak MMA/PPA hastalarında oldukça fazla oranda büyüme geriliği saptanmıştır. 6. ayda başlangıça göre hastalardan çok zayıf ve bodur olanların oranı artmıştır. Hastaların diyetlerinde doğal proteinlerin kısıtlı alınması, elzem aminoasitlerin yetersiz alınması büyüme geriliğine katkı sağlamış olabilir. Bunun yanında MMA/PPA hastalarında ortaya çıkan kronik metabolik asidoz iskelet kaslarının yıkılmasına, nitrojen kayıplarına ve beraberinde büyüme geriliğine neden olabilmektedir.

Bu çalışmada MMA/PPA hastalarının makro ve mikro besin öğeleri alımlarına bakıldığında çoklu doymamış yağ asitleri ve posa alımları dışında herhangi bir yetersiz alıma rastlanmamıştır (Bkz. Tablo 4.16., Tablo 4.17., Tablo 4.18., Tablo 4.19.) MMA/PPA hastalarında sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda çoklu doymamış yağ asitleri alımının karşılanma yüzdesi  $72,4 \pm 26,4$  ve  $73,9 \pm 26,3$ , posa alımının karşılanma yüzdesi  $39,9 \pm 11,9$  ve  $41,3 \pm 11,9$ 'dur. Hastaların diyetlerinde posayı kısıtlı miktarda içeren doğal protein kaynaklarını alması buna neden olabilmektedir. Ayrıca kullanmış oldukları aminoasit karışımlarının içerisinde yağ olmaması ve diyetlerinde yeterince yağ almamaları da yetersiz alıma neden olabilmektedir. Hastalara gerekli durumlarda destekler verilerek eksikliklerin önüne geçilmeye çalışılmalıdır. PPA hastalarının geriye dönük diyetlerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların enerji alımları önerilen düzeyin %80-120'si kadar olduğu bildirilmiştir. Hastaların kas hipotonisi, nörolojik sorunları, kardiyomiyopati ve fiziksel inaktivite gibi sorunları olmasından dolayı sağlıklı yaşlılarından daha az enerjiye gereksinim duymaktadır (3,79). PPA hastalarında dinlenme enerji harcamalarını ölçmek için indirek kalorimetre ölçümü ile yapılan bir çalışmada gereksinimlerinin %20 daha az olduğu bulgusuna varılmıştır (49). Benzer şekilde MMA hastalarında yapılan bir çalışmada da enerji gereksinimlerinin sağlıklı yaşlılarından daha az olduğu görülmüştür (103). Hastaların enerji alımları ile katabolizmanın önlenmesi, endojen protein sentezinin sağlanması, yaş, cinsiyet, gebelik, emzirme, hastalık ve diğer etmenler için her durumda yeterli enerjinin sağlanması gerekmektedir. Enerji alımları her birey için ihtiyaca özel olarak belirlenmiş olmalı, anabolizmanın sağlanmasında için dengeli olmalı ve daha az hareketli hastalarda fazla enerji verilmesinden kaçınılmalı olmalıdır (17). Bu çalışmada MMA/PPA hastalarının enerji alımlarının referans düzeye göre karşılama yüzdesine bakıldığında başlangıç ve 6. ayda  $86,1 \pm 14,2$  ve  $86,7 \pm 13,9$  olduğu görülmüştür ve literatürdeki çalışmalara benzer olarak sağlıklı yaşlılarından daha az enerji aldıkları saptanmıştır. Tüm bu nedenlerden dolayı hastaların enerji alımları yakından izlenmelidir. Özellikle hastalık dönemlerinde yeterli enerji alındığından emin olunmalı ve katabolizmanın önüne geçilmeye çalışılmalıdır.

MMA/PPA hastalarında yapılan bir çalışmada P:E ve boy uzunluğu Z skorları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu çalışmada yaşam boyu uzun dönemli P:E oranları ile boy uzunluğu Z skorlarını karşılaştırmışlardır (7). MMA ve PPA (n=263) hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada doğal P:E oranı 1,23 g/100 kkal/gün olarak bulunmuştur ve yaşa göre boy Z skoru ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda plazma L-valin ve L-izolösin düzeyleri de boy Z uzunluğu skoru ile pozitif, diyetle alınan aminoasit karışımı miktarı ile de negatif ilişkili olarak belirtilmiştir (9). Bu çalışmada hastaların

P:E oranları sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda  $2,18 \pm 0,34$  ve  $1,98 \pm 0,31$  olarak bulunmuştur. Bu oran literatürde belirtilen güvenilir alım düzeyleri [ $>1.5$ - $<2.9$  g protein/100 kkal/gün (7)] arasındadır. Hastaların P:E oranlarıyla boy uzunluğu Z skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. MMA/PPA hastalarının antropometrik ölçümleri ile aminoasit karışımından, doğal proteinden ve toplam proteinden almış oldukları lösin, kan lösin, kan izolösin ve kan valin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gösterilememiştir. Hastalardan kan izolösin ve valin düzeyi düşük ve normal olanların besin tüketimlerinden alınan lösin miktarları ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Bu çalışmada hastaların izlemleri kısa dönemde yapılmıştır ve çok küçük bir hasta grubu kullanılmıştır. Daha uzun dönemde daha büyük örneklerle yapılan izlemlere ihtiyaç bulunmaktadır.

MMA/PPA hastaları için 2014 yılında yayınlanan tedavi kılavuzunda hastaların öncü aminoasitleri içermeyen aminoasit karışımlarının eğer doğal protein toleransı 2007 FAO/WHO/UNU verileri güvenilir protein alım düzeyinin altındaysa gereksinimin karşılanması için toplam protein alımının bir parçası olarak kullanmaları gerektiğini bildirmiştir (38). Avrupa'da birçok merkezin katılımıyla MMA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada B<sub>12</sub> yanıtı MMA hastalarına merkezlerden %40'ının (10/25) aminoasit karışımı önerdiği ve bunun bütün hastaların %36'sını ( $n=29/80$ ) oluşturduğu rapor edilmiştir. B<sub>12</sub> yanıtı MMA hastalarına ise merkezlerden %77'sinin (33/43) aminoasit karışımı önerdiği ve bunun bütün hastaların %81'ini ( $n=174/215$ ) oluşturduğu bildirilmiştir (6). MMA/PPA hastalarının dahil edildiği derlemede öncü aminoasitleri içermeyen aminoasit karışımlarının kullanımının uzun dönemde hastaların beslenme durumları ve gelişimleri açısından önemli bir rol oynamadığı sonucuna varılmıştır (104). Amerika'da 2019 yılında PPA hastalarına için yayınlanan tedavi kılavuzunda da hastaların doğal protein toleransı referans alım düzeyinden  $< \%100$  olduğunda aminoasit karışımları toplam protein gereksinmesinin %100-120'si olacak şekilde destek yapılmalıdır önerisi bulunmaktadır (105). Hastalarda kullanılan aminoasit karışımı ve doğal proteinin toplamı RDA'nın önerisinden daha fazla olmaktadır. Aminoasit karışımlarının kalitesi, sindirilebilirliği ve emilimlerinin yetersiz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (105). Bu araştırmada MMA/PPA hastalarının tedavi kılavuzuna (35) göre protein alım düzeyine bakıldığında hastaların başlangıçta ve 6. ayda %30'unun önerilenden düşük düzeyde protein aldıkları görülmüştür. Hastaların aminoasit karışımından gelen protein miktarının toplam proteinden gelen yüzdesi sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda  $53,4 \pm 14,6$  ve  $57,8 \pm 14,1$ 'dir. Hastaların toplam aldıkları proteinin (başlangıç ve 6. ayda,  $1,7 \pm 0,4$  g/kg/gün ve  $1,8 \pm 0,4$  g/kg/gün) RDA'yı karşılama yüzdesi başlangıç ve 6. ayda  $174,4 \pm 36,1$  ve



%179,1±36,9'dur. Doğal protein alımı başlangıç ve 6. ayda 0,7±0,3 g/kg/gün ve 0,8±0,3 g/kg/gün'dür. Doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi başlangıç ve 6. ayda %78,4±27,7 ve %80,4±29,2'dir. Başka tedavi kılavuzlarına (38,105) göre bu hastalarda toplam protein alımı yüksek bulunmuş, doğal protein alımları ise önerilerin daha altında kalmıştır. Hastaların izlemlerinde toplam ve doğal protein alım miktarları kan aminoasit düzeylerine ve büyüme durumlarına göre belirlenmelidir. MMA/PPA hastalarının uygun toplam ve doğal protein alım düzeyleriyle ilgili daha büyük örneklemede daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim vardır.

Diyette uygun aminoasit alımına ilişkin WHO/FAO/UNU tavsiyeleri lösin alımının 39 mg/kg/gün, izolösün alımının 20 mg/kg/gün ve valin alımının 26 mg/kg/gün olması gerektiği şeklindedir (lösin/izolösün (1.95:1) ve lösin/valin (1.5:1)) (106). Öncü aminoasitleri içermeyen aminoasit karışımlarında yüksek düzeyde lösin bulunmaktadır. BCAA antagonistisi olan lösinin diğer dallı zincirli aminoasitlere kıyasla yüksek düzeyde alınmasının aminoasit metabolizması ve taşınması üzerinde olumsuz etkilere neden olabilmektedir. Yüksek düzeyde alınan lösin ile birlikte izolösün ve valin anabolizmada daha az kullanılmaktadır. Böylelikle yüksek miktarda protein alınmasına rağmen hastalarda büyüme geriliği görülmektedir (107). Yapılan bir çalışmada 61 MMA hastasında kullanılan aminoasit karışımlarının, yüksek lösin içeriklerinden dolayı iatrojenik aminoasit yetersizliğine (plazmada düşük izolösün ve valin) ve büyüme geriliğine neden olduğu (108), başka bir çalışmada ise yüksek lösin alımıyla birlikte azalan plazma izolösün ve valin düzeyinin de hipotalamusta iştahın baskılanmasına neden olabileceği gösterilmiştir (107). Ancak aminoasit karışımından gelen lösin miktarının azaltılması, aminoasit karışımı alımının azalmasına katkıda bulunacaktır (98). Bazı merkezlerde düşük plazma düzeylerinden dolayı izolösün ve valin desteği yapıldığı (108,109), bazı merkezlerde de doğal protein alımının RDA'nın önerileri kadar veya daha fazla olmasına karşılık, izolösün ve/veya valin desteğine gereksinim duyulduğu (106), son yayınlanan PPA tedavi kılavuzunda ise valin ve/veya izolösünün plazmadaki düzeyini düzenlemek için valin ve/veya izolösün desteği yerine diyetle doğal protein alımında artış yapılmasının yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (105). Yıllar içinde hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte hastaların hastalık dönemleri dışında almış oldukları aminoasit karışımlarının kısıtlanmasının doğal protein toleransında artışa neden olabileceği görüşü netlik kazanmıştır. Doğal protein alımında yüksek miktarda kısıtlamanın yalnızca hastalık dönemleri sırasında gerekli olduğu belirtilmiştir (97,98). MMA/PPA hastasının (n=271) verilerine bakıldığında hastalarda kullanılan yüksek lösin içerikli aminoasit karışımlarından dolayı %57 hastada plazmada düşük düzeyde valin ve %55 hastada plazmada düşük düzeyde izolösün olduğu bulunmuştur (109). Uzun dönemli geriye dönük olarak 4 PPA hastasının diyet tedavilerine ve bunun kan aminoasitlerine etkisinin

bakıldığı başka bir çalışmada, hastaların yeterli miktarda toplam protein almasına karşılık, kronik olarak düşük düzeyde seyreden plazma izolösin ve valin düzeyleri olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında hastaların diyetlerinde lösin/valin (3.03:1) ve lösin/izolösin (3.4:1) oranlarının yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum yüksek lösin alımıyla ilişkilendirilmiştir (99). Buna benzer olarak başka çalışmalarda da MMA hastalarında benzer sonuçlar olduğu görülmüştür (98,108). Molema ve ark. (9,109) aminoasit karışımı kullanan hastaların kullanmayanlara kıyasla daha yüksek plazma valin ve izolösin düzeyine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Ayrıca plazma valin düzeyi doğal protein miktarıyla pozitif ilişkiliyken, aminoasit karışımındaki lösin miktarıyla da negatif ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada hastaların uzun dönemli diyet tedavileri değerlendirilmiştir ve çalışmaya alınan bütün hastalarda plazma valin ve izolösin düzeylerinin düşük olduğu belirtilmiştir (110). Bunlara benzer olarak daha büyük örnekleme (n=41) yapılan uzun dönemli bir çalışmada hastaların valin/lösin ve valin/izolösin oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Hastaların plazma BCAA düzeyleriyle diyetle doğal protein alımları arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (97). Bu araştırmada MMA/PPA hastalarından yalnızca biri aminoasit karışımı kullanmamaktadır. Bunun dışında kalan tüm hastalar (n=29) diyetlerinde aminoasit karışımı kullanmaktadır. Kan izolösin düzeyine bakıldığında başlangıçta hastaların %30'unda, 6. ayda hastaların %36,6'sında düşüklük olduğu bulunmuştur. Kan valin düzeyi başlangıçta hastaların %30'unda, 6. ayda %50,5'inde düşük olduğu görülmüştür. Hastaların diyetlerinde almış oldukları izolösin sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda hastaların %53,3'ünde ve %60'ında düşüktür. Hastaların diyetlerinde almış oldukları valin başlangıçta ve 6. ayda hastaların sırasıyla %56,6'sında ve %66,6'sında düşük olduğu görülmüştür. MMA/PPA hastalarının başlangıç kan valin düzeyi ortalaması  $98,6 \pm 97,6$   $\mu\text{mol}$  ve 6. ayda valin düzeyi ortalaması  $82,8 \pm 57,5$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Hastaların başlangıç kan izolösin düzeyi ortalaması  $44,8 \pm 47,2$  ve 6. ayda izolösin düzeyi ortalaması  $35,4 \pm 22,9$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Hastaların başlangıçta aminoasit karışımından aldığı protein  $17,4 \pm 9,6$  g/gün iken 6. ayda artarak  $18,8 \pm 9,5$  g/gün olmuştur. Hastaların diyetle aldıkları başlangıçta ve 6. ayda sırasıyla lösin/valin oranları (4.7:1) ve (4.82:1), lösin/izolösin oranları (5.3:1) ve (5.83:1)'dir. Hastaların izleminde diyetle aldıkları aminoasit karışımlarının miktarı, lösin/valin ve lösin/izolösin oranlarının artmasının yanında, diyetle aldıkları izolösin ve valin miktarı da azalmıştır. Bununla birlikte kan izolösin ve valin düzeyi ortalamalarının da düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada daha önceki çalışmalara (98,99) benzer olarak hastaların diyetle aldıkları lösin/valin ve lösin/izolösin oranları WHO/FAO/UNU önerilerinden (106) yüksektir. Literatüre benzer olarak bu çalışmada hastalarda kan izolösin ve valin düşüklüğü görülmesinin nedeninin hastaların yüksek lösin içeren aminoasit karışımları

kullanmış olmalarının yanında, diyetlerindeki izolösin ve valin alımlarının da düşük olması olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada hastaların izolösin ve valin destek kullanım durumlarına bakıldığında yalnızca bir hastanın izolösin ve valin desteği kullandığı görülmüştür. Literatürde görüldüğü gibi MMA/PPA hastalarında izolösin ve valin desteği alınması konusunda fikir birliği bulunmamaktadır.

MMA/PPA hastalarının metabolik kontrol göstergesi olarak son 1 yıldaki pH düzeyleri ortalamaları  $7,4\pm 0,1$ , baz eksiği düzeyi ortalamaları  $-0,4\pm 2,2$  ve  $\text{HCO}_3$  düzeyleri ortalamaları  $22,7\pm 6$  mEq/L olarak bulunmuştur. Yapılan ölçümler referans aralıklarıyla karşılaştırıldığında hepsi normal aralıktadır. Hastalarda son 1 yıla ait pH, baz eksiği ve  $\text{HCO}_3$  düzeylerinin boy uzunluğu Z skoruna göre ilişkisine bakıldığında pH düzeyiyle anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ,  $r=0,410$ ). Hastalardaki kronik metabolik asidoz büyüme geriliğine neden olabilmektedir. Hastaların pH düzeyinin artması boy uzunluğu Z skorunun anlamlı olarak artmasına neden olmuştur. Hastaların pH düzeyleri izlemde yakından izlenmeli ve asidozun büyüme üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Gastrostomi veya nazogastrik tüple yapılan enteral beslenme ile hastaların yeterli beslenmesi, metabolik krizlerin önlenmesi veya zor beslenen çocukların ailelerinin tedaviye uyum sağlamasını artırır (25). Avrupa yapılan bir araştırmada 55 PPA hastasının 27'sinde yeterli büyüme ve metabolik stabilitenin sağlanması için gastrostomiyle beslenmenin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (47). Avrupa araştırmasına göre PPA hastalarının %63'ü ( $n=117/186$ ) (47), MMA hastalarının %42'si ( $n=90/125$ ) tüple beslenmekteydi (6). Fransa'da yapılan bir çalışmada MMA/PPA ve İVA hastalarının %67'si ( $n=40/60$ ) enteral tüple beslenmekteydi (111). Avrupa'da çok merkezli yapılan başka bir araştırmada benzer olarak MMA hastalarının %42'sinin ( $n=90$ ) tüple beslenme ihtiyacı olduğu ve bunlardan 25'inin nazogastrik tüple, 65'inin ise gastrostomi ile beslendiğini bildirmişlerdir (6). Tüple beslenen organik asidemili 14 hastanın (PPA  $n=8$ ; MMA  $n=5$ ; İVA  $n=1$ ) beslenme durumlarına bakılmıştır. Bu hastaların lineer büyümelerinin yavaş olduğu buna karşılık boya göre ağırlıklarının fazla olduğu da görülmüştür (112). Enteral tüple beslenen hastalarda hızlı ağırlık artışlarına dikkat edilmeli ve enerji alımları yakından izlenmelidir. Bu araştırmada MMA/PPA hastalarından sadece bir tanesi nazogastrik tüple beslenmektedir. Çalışmaya alınan hastaların %80'inde mental retardasyon olması ve bunun da %23,3'ünün orta zihinsel engelli olmasından dolayı da bu durum beslenme güçlüklerini beraberinde getirebilmektedir. Literatürde MMA/PPA hastalarında tüple beslemenin sıklıkla yapıldığı görülmektedir. Ülkemizde ailelerin tüple beslenmeye karşı önyargılı tutumları, tüpün takılması, bakımı ve kullanım zorluğunun

yanında bunun izleminin yapılabildiği merkezlere ulaşım zorluğu hastalarda tüple besleme yapılabilmesini zorlaştırmaktadır.

MMA/PPA hastalarının kan bulgularına bakıldığında başlangıçta hemoglobin düzeyi düşüklüğü %30,5 hastada gözlenirken, 6. ayda hemoglobin düzeyi düşük hasta oranı azalarak %22,2 olmuştur. Başlangıçta demir düzeyi düşüklüğü %13,8 hastada gözlenirken, 6. ayda demir düzeyi düşük hasta oranı azalarak %2,8 olmuştur. Başlangıçta ve 6. ayda total protein düzeyi düşük olan hastaların oranı %6,6 olarak bulunmuştur. Başlangıçta fosfor düzeyi düşüklüğü olan hastaların oranı %13,8 iken 6. ayda artarak oran %19,4 olarak bulunmuştur. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hastaların oranı % 31,2 iken 6. ayda azalarak oran %14,2 olmuştur. Hastalar 6 aylık dönemde kan transfüzyonu ve albümin desteği almamıştır. Kan bulgularına göre gereken durumlarda vitamin-mineral destekleri almışlardır. Hastaların %96,6'sının vitamin-mineral desteği kullandığı bulunmuştur. Hastalar vitamin-mineral içeren aminoasit karışımı kullanmalarına rağmen eksiklikler ortaya çıkabilmektedir. Eksiklik olması durumunda diyet tedavisi düzenlenmeli aynı zamanda vitamin-mineral destekleri verilmelidir.

### **5.3. İzovalerik Asidemi Hastalarının Beslenme Durumları, Metabolik Kontrolleri ve Büyümelerinin İzlemi**

İVA lösün metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmakta ve yenidoğan döneminden erişkinliğe kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir (113). İnternet ortamında 2014 yılında yayınlanan E-IMD İVA kılavuzuna göre hastalardaki izovalerik asitleri azaltmak için doğal protein alımının azaltılması gerektiği belirtilmiştir. Alınması gereken proteinin en azından WHO/FAO/UNU 2007 güvenilir alım düzeyleri kadar olması gerektiği rapor edilmiştir (5). İVA hastalarında yapılmış büyüme ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır (7,114). İVA hastalığı olan 7 hastanın dahil edildiği uzun dönemli yapılan bir çalışmada, hastaların büyüme izlemlerinin normal olduğu rapor edilmiştir (7). Bu çalışmada İVA hastalarının başlangıçta ve 6. ayda yaşa göre ağırlık Z skoru ve boya göre ağırlık Z skoruna göre zayıf veya bodur hasta bulunmamaktadır. Hastaların izleminde 6. ayda hastaların %16,6'sı kısa boylu olarak bulunmuştur. İVA hastalarının literatürle benzer olarak büyümelerinin normal olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada hastaların makro ve mikro besin öğeleri alımlarına bakıldığında çoklu doymamış yağ asitleri ve posa dışında diyetle enerji ve besin öğeleri alımında yetersizliğe rastlanmamıştır (Bkz. Tablo 4.16., Tablo 4.17., Tablo 4.18., Tablo 4.19.) İVA hastalarında sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda çoklu doymamış yağ asitleri alımının karşılanma yüzdesi

%84,3±30,5 ve %86,2±28,8, posa alımının karşılanma yüzdesi %49,4±12,5 ve %52,2±11,1'dir. Hastalar diyetle doğal proteini az almaktadır ve hastaların kullanmış oldukları aminoasit karışımları yağ içermemektedir. İVA hastalarında genellikle protein alım düzeylerinden bahsedilse de bunun yanında enerji alımlarının da protein kısıtlaması kadar önemli olduğu bilinmektedir. Hastalardaki toksik metabolitlerin diyetdeki protein alımından çok endojen protein döngüsüyle ilgili olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar endojen katabolizmanın önlenmesinin, ekzojen diyet alımının kısıtlanmasından daha değerli olduğunu belirtmişlerdir (115). Bu çalışmada hastaların diyetle enerji alımlarını karşılama yüzdeleri sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda %98,0±9,3 ve %101,7±13,4'dür. Hastaların yeterli enerji aldıkları bulgusuna varılmıştır. Avrupa'da 39 merkezden 140 hastanın katılımıyla yapılan çalışmada, merkezlerden %58'inin lösin içermeyen aminoasit karışımı kullandığı, eğer hastaların doğal protein alımı güvenilir alım düzeyini karışılıyorsa, aminoasit kullanmadıkları görülmüştür (116). Yapılan başka bir çalışmada hastaların aminoasit karışımı kullanmadığı rapor edilmiştir (7). Bu araştırmada diyetle aminoasit karışımından gelen proteinin toplam proteindeki yüzdesine bakıldığında sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda %59,5±7,1 ve %64,1±12,5'dir. Hastaların tamamı aminoasit karışımı kullanmaktadır. Literatüre kıyasla çalışmaya katılan hastaların daha fazla aminoasit karışımı kullandığı bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastaların takipli oldukları merkezlerdeki tedavi yaklaşımından dolayı aminoasit karışımının kullanımı fazla olmaktadır. İVA hastalarının diyetle aldıkları toplam protein tedavisi kılavuzuna göre başlangıçta ve 6. ayda hastaların tamamında normal düzeydedir. Lösin alımları ise kılavuza göre başlangıçta hastaların %66,8'inde 6. ayda hastaların %50'sinden düşüktür. İVA hastalarının diyet yönetimine bakıldığında diğer aminoasit metabolizması bozukluklarına kıyasla daha fazla protein tüketebildikleri bilinmektedir. Bu bulgular ışığında İVA hastalarının diyetleri yeniden düzenlenebilir. İVA hastalarının P:E değerinin başlangıç ve 6. ayda 2,41±0,27 ve 2,19±0,26 olduğu bulunmuştur ve doğuştan metabolizma bozukluğu hastaları için önerilen aralıktadır [ $>1.5$ - $<2.9$  g protein/100 kkal/gün (7)]. İVA hastalarında başlangıç ve 6. aydaki P:E değerleri ile boy uzunluğu Z skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. İVA hastalarında yapılan uzun dönemli çalışmada P:E oranıyla boy uzunluğu Z skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (7). Bu çalışmada hastalar kısa dönemde takip edilmiştir. Uzun dönemde takiplerin yapıldığı daha büyük örneklemlerli çalışmalara ihtiyaç vardır.

İVA hastalarının biyokimyasal bulgularına bakıldığında başlangıçta demir düzeyi düşüklüğü %66,6 hastada gözlenirken, 6. ayda demir düzeyi düşük hasta oranı azalarak %16,6 olmuştur. Başlangıçta hemoglobin düzeyi düşüklüğü %50 hastada gözlenirken 6. ayda hemoglobin düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. Başlangıçta total protein

düşüklüğü olan hasta oranı %16,6 iken, 6. ayda total protein düzeyi düşük olan hasta bulunmamıştır. Başlangıçta kalsiyum düzeyi düşük olan hastaların oranı %16,6 iken 6. ayda kalsiyum düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. Başlangıçta fosfor düzey düşüklüğü olan hasta bulunmazken, 6. ayda fosfor düzeyi olan hasta oranı %16,6 olarak bulunmuştur. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hastaların oranı % 66,7 iken 6. ayda D vitamini eksikliği olan hasta bulunmamaktadır. Hastalar 6 aylık dönemde kan transfüzyonu ve albümin desteği almamıştır. Kan bulgularına göre gereken durumlarda vitamin-mineral destekleri almışlardır. Hastaların biyokimyasal bulguları yakından takip edilmeli ve gerekli durumda destek tedaviler verilmelidir.

#### **5.4. Üre Döngüsü Bozukluğu Hastalarının Beslenme Durumları, Metabolik Kontrolleri ve Büyümelerinin İzlemi**

Amonyak bağırsak üreaz pozitif bakteriler ve aynı zamanda aminoasit metabolizması sırasında üretilir ve üre döngüsü de amonyağın üreye dönüştürülmesinde kritik olarak görev alır. Nitrojen büyüme ve yaşamın devamı için oldukça önemlidir, fakat amonyağın fazlası yaşamı tehdit eder (117). UCD hastalarının tedavi kılavuzlarında belirtilen temel prensipler “çok fazla proteinden kaçınma” ve “büyüme için yeterli miktarda protein” sağlanması şeklindedir (45,118). Üre döngüsü bozukluğunda toplam proteinin bir parçası olarak elzem aminoasit desteği yararlı olabilir. Elzem aminoasit desteği ile elzem olmayan aminoasitlerin alımı sınırlandırılmakta, fazla nitrojenin atımı sağlanmaktadır (25). Semptomatik UCD hastalarında özellikle erken dönemde tanı alanlarda, zaman içerisinde ilerleyici büyüme geriliği olduğu görülmektedir (9,119). Hastalardaki büyüme geriliği protein alımının kısıtlanması ile ilişkilidir ve özellikle yenidoğan döneminde tanı alan hastaların büyümelerinin etkilenmiş olduğu görülmüştür (120). Üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda yapılan bir çalışmada (n=311) yaşa göre boy uzunluğu Z skorunun doğal P:E alımıyla pozitif ilişkisinin olduğu ve plazma L-lösin ve L-valin düzeyinin yaşa göre boy Z skoru ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Buna karşılık Avrupa’da 307 UCD hastasıyla yapılan bir çalışma semptom gösteren hastaların zaman içerisinde hastalık türünden ve doğal protein kısıtlamasından bağımsız olarak ilerleyici büyüme geriliği riski altında olduğunu ortaya koymuştur. Büyüme bozukluğu azalmış veya sınırda seyreden plazma BCAA düzeyiyle de ilişkili bulunmuştur (120). Japonya’da UCD hastalarında yapılan bir çalışmada 17 yaş altındaki hastalardan erkek OTC hastalarının %33’ünde (n=15/45) ve kadın OTC hastalarının %27’sinde (n=6/22) boy kısalığı bildirilmiştir. Aynı zamanda UCD hastalarında diğer alt hasta gruplarına bakıldığında erkek CPS1 eksikliği hastalarının %33’ünde (n=3/9), erkek ASS hastalarının %19’unda

(n=4/21), erkek ASL hastalarının %38'inde (n=3/8) boy kısalığı olduğu görülmüştür. Kadın CPS1 eksikliği hastalarının %43'ünde (n=9/21), kadın ASS hastalarının %27'sinde (n=6/22) ve kadın ASL hastalarının %20'sinde (n=1/5) boy kısalığı bildirilmiştir (121). Bu araştırmada UCD hastalarından yaşa göre vücut ağırlığı Z skoruna göre başlangıçta çok zayıf hasta gözlenmezken, 6.ayda hastaların %20'sinin çok zayıf olduğu bulunmuştur. Yaşa göre boy uzunluğu Z skoruna göre başlangıçta ve 6. ayda hastaların %44,4'ünün bodur olduğu görülmüştür. Literatürle benzer olarak hastalarda büyüme geriliği olduğu görülmektedir. Büyüme geriliğinin nedenleri arasında hastaların doğal proteinden kısıtlı diyet tedavisi (doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi başlangıç ve 6. ayda %77,9±17,7 ve %79,4±19,5) almaları gösterilebilir. Hastaların başlangıç ve 6. ayda sırasıyla kan lösin düzeyi ortalaması 86,4±49,8 µmol/L ve 71,5±57,2 µmol/L, kan izolösin düzeyi ortalaması 50,8±25,6 µmol/L ve 45,4±24,1 µmol/L, kan valin düzeyi ortalaması 158,1±95,4 µmol/L ve 154,4±98,0 µmol/L'dir. Elzem aminoasitlerin kan düzeyinin özellikle BCAA'nın sınırdan olması veya yetersizliği de büyüme geriliğine neden olabilir.

UCD hastalarının makro ve mikro besin öğeleri alımlarına bakıldığında çoklu doymamış yağ asitleri ve posa alımları dışında herhangi bir yetersiz alıma rastlanmamıştır (Bkz. Tablo 4.16., Tablo 4.17., Tablo 4.18., Tablo 4.19.). Düşük proteinli diyet alan veya proteinin büyük çoğunluğunu elzem aminoasit karışımlarından alan hastalarda elzem yağ asitleri eksikliği bakımından risk altındadır (122). UCD hastalarında sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda çoklu doymamış yağ asitleri alımının karşılama yüzdesi %81,1±23,7 ve %83,6±23,3, posa alımının karşılama yüzdeleri %42,0±9,3 ve %43,3±9,5'dir. Hastalar diyetlerinde doğal proteinden kısıtlı beslenmektedir ve posa içeriği düşük besinler tüketmektedir. Bunun yanında almış oldukları aminoasit karışımları yağ içermemekte ve bu da çoklu doymamış yağ asitleri alımında düşüklüğe katkıda bulunmaktadır. Hastaların eksiklikler konusunda diyetlerinin izlenmesi ve gerekli durumlarda destekte bulunulması gerekmektedir. UCD hastalarında enerji alımları yaşlılarıyla benzer düzeylerde olmalıdır (64). UCD hastalarının enerji alımlarını karşılama yüzdelerine bakıldığında sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda %82,4±10,9 ve %83,2±10,5 olduğu görülmektedir. Enerji alımlarının yaşlılarından daha az olduğu görülmektedir. Hastaların tamamında zihinsel engellilik olduğu ve %22,2'sinin ağır zihinsel engelli olduğu görülmektedir. Literatürde de benzer şekilde UCD hastalarda zihinsel engellilik oranı yüksek olarak bulunmuştur (123). Sedanter hastalarda enerji alımları azalmış olabilir ve bu da hastaların daha az enerji almasına neden olmuş olabilir.

Üre döngüsü bozukluğu ile ilgili tedavi kılavuzu (64) elzem aminoasit desteği kullanımının hastanın doğal protein toleransı FAO/WHO/UNU 2007 yaşa göre güvenilir alım

düzeinden düşükse, hasta normal büyümei yakalayamamışsa ve metabolik stabilite için toplam protein alımının %20-30'u kadar olması gerektiğini bildirmiştir. Bunun tersine Amerika grubunun (118) önerileri tanıda ve ağır seyirli vakalarda toplam proteinin %25-50'si kadarı olması ve bebeklik döneminde toplam proteinin %50'si kadarının elzem aminoasit desteklerinden gelmesi gerektiğini bildirmiştir (124). Hastanın alması gereken protein miktarı her hastaya özel doğal protein toleransına, yaşa, büyümesine, hastalığın prognozuna ve enfeksiyon durumuna göre belirlenmelidir (71). Birleşik Krallık'ta 2012 yılında yapılan bir çalışmaya 175 hasta dahil edilmiştir ve hastaların %30'unun elzem aminoasit desteği aldığı bildirilmiştir. Doğal protein ve elzem aminoasit desteğine rağmen gerekli durumlarda BCAA desteği de kullanılmıştır (80). UCD hastalarında 2013 yılında yapılan bir Avrupa çalışmasında hastaların %38'inin (n=174/464) elzem aminoasit desteği aldığı rapor edilmiştir. Bu hastaların kullanmış oldukları elzem aminoasit desteği dozu toplam proteinin %10-90 arasında değişmektedir (71). Daha yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada hastaların %32'sinin (n=114/361) elzem aminoasit desteği aldığı bildirilirken, bu hastaların almış oldukları desteklerin ortalama dozu toplam proteinin %28-31 arasında bulunmuştur (111). Bu araştırmada hastaların diyetlerinde almış oldukları protein tedavi kılavuzuna göre bakıldığında başlangıçta %44,4'ünün ve 6. ayda %55,5'inin normal düzeylerde aldıkları bulunmuştur. UCD hastalarında aminoasit karışımının toplam proteinden gelen yüzdesine bakıldığında sırasıyla başlangıçta ve 6. ayda %51,6±7,37 ve %55,7±6,74 olduğu görülmüştür. UCD hastalarında toplam protein alımı başlangıç ve 6. ayda 1,7±0,4 g/kg/gün ve 1,6±0,5 g/kg/gün'dür. Toplam proteinin RDA'yı karşılama yüzdesine bakıldığında başlangıç ve 6. ayda %168,3±34,5 ve %172,9±33,3'dür. Doğal protein alımı başlangıç ve 6. ayda 0,7±0,2 g/kg/gün ve 0,8±0,2 g/kg/gün'dür. Doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi başlangıç ve 6. ayda %77,9±17,7 ve %79,4±19,5 olmuştur. Buna göre elzem aminoasit desteği alım düzeyleri Avrupa grubunun tedavi kılavuzuna (64) göre bakıldığında fazla bulunmuştur, fakat Amerika grubunun (118) tedavi kılavuzuna göre bakıldığında alım düzeyleri benzer bulunmuştur. Litaratürede aminoasit karışımlarının tedavide kullanım dozu konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmaya alınan hastaların metabolizma merkezlerinde UCD hastalarının diyet yönetimi konusunda Amerika grubunun önerilerine benzer önerilerde bulunduğu görülmektedir. UCD hastalarının P:E değerinin başlangıç ve 6. ayda 2,54±0,31 ve 2,1±0,32 olduğu bulunmuştur ve doğuştan metabolizma bozukluğu hastaları için önerilen aralıktadır (>1.5-<2.9 g protein/100 kkal/gün (7)). UCD hastalarında başlangıç ve 6. aydaki P:E değerleri ile boy uzunluğu Z skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. UCD hastalarında yapılan uzun dönemli çalışmada P:E oranıyla boy uzunluğu Z skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (7). Bu çalışmada hastalar kısa



dönemde izlenmiştir. Uzun dönemde izlemlerin yapıldığı daha büyük örneklemlerli çalışmalara gereksinim vardır. UCD hastalarının son 1 yıldaki kan amonyak düzeyi ortalaması  $49,6 \pm 22,3$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. Hastaların son 1 yıldaki kan amonyak düzeyiyle yaşa göre boy uzunluğu Z skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Amonyak düzeyleri hedeflenen aralıkta olmuştur. UCD hastalarında büyümenin değerlendirilmesinde amonyak düzeyinin yanında enerji ve besin öğeleri alımları ile elzem aminoasit alımlarının da birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

UCD hastalarının biyokimyasal bulgularına bakıldığında kan amonyak düzeyleri tedavi kılavuzuna göre hastaların başlangıçta %66,7'sinde normalken, 6. ayda bu oran artmıştır ve hastaların tamamının kan amonyak düzeyi normal düzeydedir. Başlangıçta kalsiyum düzeyi düşük olan hastaların oranı %11,2 iken 6. ayda kalsiyum düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. Başlangıçta fosfor düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı %55,5 iken 6. ayda fosfor düzeyi olan hasta oranı %22,2 olarak bulunmuştur. Başlangıçta alkalen fosfataz düzeyi düşük olan hastaların oranı %11,2 iken 6. ayda alkalen fosfataz düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hasta bulunmazken, 6. ayda D vitamini düşüklüğü olan hasta oranı %42,8 olarak bulunmuştur. UCD hastalarında kullanılan düşük proteinli diyet sonucunda hastalar demir, çinko, kalsiyum, B<sub>12</sub> eksikliği bakımından risk altındadır (25). Hastaların almış oldukları düşük proteinli diyet sonucunda bazı kan bulgularında zaman zaman düşüklükler gözlemlendiği için gerekli destekler verilmelidir.

### **5.5. Tüm Hastaların Protein Alımlarının Büyümeyle İlişkisi ve Besin Tüketim Sıklıkları Durumları**

Bu çalışmada MSUD, MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarında yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile başlangıç, 6. ayda toplam P:E, toplam proteinin enerjiden gelen yüzdesi, doğal proteinin enerjiden gelen yüzdesi, aminoasit karışımından gelen proteinin enerjiden gelen yüzdesi, aminoasit karışımının toplam proteinden gelen yüzdesi arasındaki ilişkisi incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı ilişki gösterilememiştir ( $p > 0,05$ ). Hasta gruplarında hasta sayısının az olması ve kısa dönemdeki izlemlerinin karşılaştırılması nedeniyle ilişki bulunamadığı düşünülmektedir.

MSUD, MMA/PPA, İVA ve UCD hastalarındaki besin tüketim sıklıklarına bakıldığında çalışmaya katılan hastaların yüksek protein içeren yoğurt, peynir, ayran, dondurma, et, tavuk, kurubaklagil vb. ürünleri tüketmediği görülmüştür. Hastaların sebze-meyve tüketimlerine bakıldığında genel olarak ortalama  $147,2 \pm 72,7$  g sebze,  $138,2 \pm 63,1$  g meyve tükettikleri

görülmüştür. MSUD hastaları diğer hastalara kıyasla en az sebze-meyve (sebze  $141,1 \pm 72,4$  g ve meyve  $128,4 \pm 65,7$  g) tüketen hasta grubu olmuştur (veriler bulgularda belirtilmemiştir). Düşük proteinli özel ürünlerin tüketimine bakıldığında ise besin tüketim sıklığı alınan hastaların tamamının hergün düşük proteinli ekmek tükettiği bilgisine ulaşılmıştır. Düşük proteinli makarna ve düşük proteinli pirinç tüketimi ise bu grupta çoğunlukla haftada 2-3 kere olduğu görülmüştür. Hastaların enerji gereksinmelerini karşılamak ve doygunluk oluşturmak için genellikle ücretsiz olarak aldıkları düşük proteinli sütleri tükettikleri görülmüştür. Hastalar düşük proteinli sütleri hergün tüketmektedir. Hastaların çok büyük çoğunluğu düşük proteinli ürünleri artan maliyetlerinden dolayı alamadıklarını ifade etmişlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulguları MSUD, MMA/PPA ve UCD hastalarında büyüme geriliğinin olduğunu göstermiştir. Doğal proteinden kısıtlı diyetle beslenen hastalarda enerji ve besin öğeleri eksikliklerinin olabileceğini, bu hastaların yakından izlemlerinin yapılması gerekliliği ve gereken durumlarda destek tedavilerinin verilmesi gerektiği görülmektedir. Hasta sayılarının hasta gruplarında az olması, her hasta grubunda farklı sayıda hasta olması, çalışmanın geniş bir yaş aralığında yapılmış olması, izlemlerin kısıtlı sürede yapılması çalışmanın önemli kısıtlılıklarıdır. Bu kısıtlılıklar dikkate alınarak daha geniş örnekleme, daha uzun süreli izlemlerin yapıldığı çok merkezli çalışmalara gerek vardır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Araştırma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda OA ve UCD tanısı ile izlenen 81 hastada yürütülmüştür. Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir:

1. Çalışmaya alınan hastaların 36'sı (%44,4) MSUD, 30'u MMA/PPA (%37), 9'u UCD (%11,2) ve 6'sı İVA (%7,4) tanısıyla izlenen hastalardır.
2. MSUD hastalarının %41,6'sı, MMA/PPA hastalarının %96,6'sı, İVA hastalarının %16,6'sı, UCD hastalarının %16,6'sı ve çalışmaya katılan hastaların tamamına bakıldığında %60,5'inin vitamin-mineral desteği kullandığı görülmüştür.
3. MSUD ve UCD hastalarının tamamında, MMA/PPA hastalarının %80'inde, İVA hastalarının %16,6'sında ve çalışmaya alınan bütün hastalara bakıldığında %86,4'ünün zihinsel engellilik bulunmaktadır.
4. MSUD hastalarının başlangıçta %36'sı, 6. ayda %52,2'si çok zayıf olduğu görülmüştür. MMA/PPA hastalarında başlangıçta %34,8'i, 6. ayda %43,5'i çok zayıf olduğu görülmüştür. İVA hastalarının izlem süresince yaşa göre vücut ağırlığı Z skorları normal değerlerdedir. UCD hastalarının başlangıçta %20'si zayıf, 6. ayda %20'sinin çok zayıf olduğu görülmüştür.
5. MSUD hastalarının başlangıçta %47,2'si, 6. ayda %44,4'ü bodur olduğu görülmüştür. MMA/PPA hastalarında başlangıçta %43,3'ü, 6. ayda %50'si bodurdur. İVA hastalarının 6. ayda %16,7'si bodurdur. UCD hastalarının başlangıçta ve 6. ayda %44,4'ü bodurdur.
6. MSUD hastalarında yapılan BİA ölçüm sonuçlarına bakıldığında yağ kütlesi  $18,3 \pm 5,0$  (13,1-29,8), yağsız vücut kütlesi  $81,1 \pm 5,2$  (70,26-86,72) ve vücut suyu  $59,4 \pm 3,83$  (51,46-63,48) olarak bulunmuştur.
7. MSUD hastalarında serum demir, ferritin düzeyi 6. ayda anlamlı olarak artarken, albümin düzeyleri 6. ayda anlamlı olarak azalmıştır. MMA/PPA hastalarında demir, ferritin, total protein düzeyleri 6. ayda anlamlı olarak artarken, serum karnitin düzeyi 6. ayda anlamlı olarak azalmıştır. İVA hastalarında hemoglobin ve alkalin fosfat düzeyleri 6. ayda anlamlı olarak artarken, UCD hastalarında demir, folat düzeyleri 6. ayda anlamlı olarak artmıştır. Hasta gruplarına bakıldığında başlangıç ve 6. ayda hemoglobin, B<sub>12</sub> vitamini,

folat, total protein, albümin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0,05$ ).

8. MSUD hastalarının başlangıçta hemoglobin düzeyi düşüklüğü %16,6 hastada gözlenirken, 6. ayda hemoglobin düzeyi düşük hasta oranı azalarak %5,6 olmuştur. İlk ölçümde demir düzeyi düşüklüğü %22,2 hastada gözlenirken, 6. ayda demir düzeyi düşük hasta oranı azalarak oranı %2,8 olmuştur. İlk ölçümde D vitamini düzeyi eksikliği olan hastaların oranı % 33,3 iken 6. ayda azalarak oran %14,1 olmuştur.
9. MMA/PPA hastalarında başlangıçta karnitin düzeyi düşüklüğü olan hasta oranı %6,6 iken 6. ayda karnitini düşük hasta oranı artarak %10 olmuştur. Başlangıçta hemoglobin düzeyi düşüklüğü %30,5 hastada gözlenirken, 6. ayda hemoglobin düzeyi düşük hasta oranı azalarak %22,2 olmuştur. Başlangıçta demir düzeyi düşüklüğü %13,8 hastada gözlenirken, 6. ayda demir düzeyi düşük hasta oranı azalarak %2,8 olmuştur. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hastaların oranı % 31,2 iken 6. ayda azalarak oran %14,2 olmuştur.
10. İVA hastalarının başlangıçta demir düzeyi düşüklüğü %66,6 hastada gözlenirken, 6. ayda demir düzeyi düşük hasta oranı azalarak %16,6 olmuştur. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hastaların oranı % 66,7 iken 6. ayda D vitamini eksikliği olan hasta bulunmamaktadır.
11. UCD hastalarının başlangıçta kalsiyum düzeyi düşük olan hastaların oranı %11,2 iken 6. ayda kalsiyum düzeyi düşüklüğü olan hasta bulunmamaktadır. Başlangıçta fosfor düzey düşüklüğü olan hasta oranı %55,5 iken 6. ayda fosfor düzeyi olan hasta oranı %22,2 olarak bulunmuştur. Başlangıçta D vitamini düzeyi eksikliği olan hasta bulunmazken, 6. ayda D vitamini düşüklüğü olan hasta oranı %42,8 olarak bulunmuştur.
12. MSUD hastalarının başlangıç kan lösin düzeyi ortalaması  $477,8\pm371,1$   $\mu\text{mol}$  ve 6. ayda düzeyi ortalaması  $505,6\pm457$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta kan valin düzeyi ortalaması  $291,1\pm246,3$   $\mu\text{mol}$  6. ayda düzeyi ortalaması  $291,1\pm213,1$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Hastaların başlangıç kan izölösün düzeyi ortalaması  $373,4\pm205,6$   $\mu\text{mol}$  ve 6. ayda düzeyi ortalaması  $221,6\pm143$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Kan izölösün düzeyleri 6. ayda istatistik açısından anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0,05$ ).
13. MSUD hastalarında başlangıçta hastaların %66,8'inin, 6. ayda hastaların %55,5'inin kan lösin düzeyi kılavuza göre belirlenen aralıktan yüksektir. Başlangıçta hastaların kan izölösün düzeyi düşüklüğü oranı %25, 6. ayda bu oran yükselerek hastaların %55,5'ine çıkmıştır. Hastaların takiplerine bakıldığında başlangıçta hastaların %13,8'inin, 6. ayda

hastaların %25'inin kan valin düzeyi kılavuza göre belirlenen aralıktan yüksektir. Başlangıçta hastaların kan valin düzeyi düşüklüğü oranı %33,3 iken, 6. ayda bu oran yükselerek hastaların %66,8'ine yükselmiştir.

14. MMA/PPA hastalarının başlangıç kan valin düzeyi ortalaması  $98,6 \pm 97,6$   $\mu\text{mol}$  ve 6. ayda valin düzeyi ortalaması  $82,8 \pm 57,5$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Hastaların başlangıç kan izolösin düzeyi ortalaması  $44,8 \pm 47,2$  ve 6. ayda izolösin düzeyi ortalaması  $35,4 \pm 22,9$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Hastaların başlangıç kan metiyonin düzeyi ortalaması  $22,7 \pm 7,4$  ve 6. ayda metiyonin düzeyi ortalaması  $25,3 \pm 10$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta treonin düzeyi ortalaması  $87,8 \pm 45,4$   $\mu\text{mol}$  ve 6. ayda kan metiyonin düzeyi ortalaması  $79,9 \pm 43,5$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta glisin düzeyi ortalaması  $581,9 \pm 282,3$   $\mu\text{mol}$  ve 6. ayda kan glisin düzeyi ortalaması  $552 \pm 282,2$   $\mu\text{mol}$  olarak bulunmuştur. Başlangıçta ve 6. ayda kan valin, izolösin, metiyonin, treonin ve glisin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).
15. MMA/PPA hastalarının glisin düzeyleri açısından başlangıçta hastaların %56,7'sinin, 6. ayda hastaların %66,7'sinin kan glisin düzeyi kılavuza göre belirlenen aralıktan yüksektir. Hastaların başlangıçta hastaların %30'unun, 6. ayda hastaların %36,6'sının kan izolösin düzeyi kılavuza göre belirlenen aralıktan düşüktür. Başlangıçta hastaların kan metiyonin düzeyi düşüklüğü oranı %30 iken, 6. ayda hastaların oranın %20 olduğu görülmüştür. Başlangıçta hastaların %10'unun, 6. ayda hastaların %13,3'ünün kan treonin düzeyi kılavuza göre belirlenen aralıktan düşüktür. Başlangıçta hastaların kan valin düzeyi düşüklüğü oranı %30 iken, 6. ayda bu oran yükselerek hastaların %50'sine yükselmiştir.
16. UCD hastalarının başlangıçta kan amonyak düzeyi hastaların %66'sinde düşükken, 6. ayda bakıldığında hastaların tamamının kan amonyak düzeyinin düşük olduğu bulgusuna varılmıştır.
17. Hastaların diyetle aldıkları toplam protein, doğal protein ve aminoasit karışımı alımı başlangıçta ve 6. ayda hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir ( $p < 0,05$ ). Toplam protein ve aminoasit karışımı alımı en yüksek MSUD hastalarında olmuştur.
18. Hastaların diyetle aldıkları posa, suda çözünen lif ve suda çözünmeyen lif alımı başlangıçta ve 6. ayda hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir ( $p < 0,05$ ) ve en düşük düzeyde alan hasta grubu MSUD hastaları olarak bulunmuştur.
19. Hastaların diyetle posa alımının karşılanma yüzdesi sırasıyla başlangıç ve 6. ayda MSUD hastalarında  $29,8 \pm 11,0$  ve  $30,5 \pm 41,3$ , MMA/PPA hastalarında  $39,9 \pm 11,9$  ve  $41,3 \pm 11,9$ , İVA hastalarında  $49,4 \pm 12,5$  ve  $52,2 \pm 11,1$ , UCD hastalarında

%42,0±9,3 ve %43,4±9,5'dir. Başlangıçta ve 6. ayda hasta grupları arasında ölçümler arasında anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0,05$ ).

20. MSUD hastalarının diyetle aldıkları proteine bakıldığında kılavuza göre hastaların başlangıçta ve 6. ayda %36,1'i belirtilen aralıktan daha yüksek protein almıştır. Hastalarının diyetle aldıkları lösine bakıldığında hastaların başlangıçta %69,4'ü, 6. ayda %63,8'i belirtilen aralıktan düşük lösün almıştır. Hastaların başlangıçta %69,4'ü, 6. ayda %75'i belirtilen aralıktan düşük izolösün almıştır. Hastaların başlangıçta %77,7'si, 6. ayda %75'i belirtilen aralıktan düşük valin alırken almıştır.
21. MMA/PPA hastalarının başlangıçta %60'ı, 6. ayda % 63,3'ü normal aralıkta protein, başlangıçta %53,3'ü, 6. ayda %60'ı düşük aralıkta izolösün almıştır. Hastalarının başlangıçta %56,6'sı, 6. ayda %66,6'sı düşük aralıkta valin almıştır.
22. İVA hastalarının hepsi normal aralıkta protein, başlangıçta %66,8'i, 6. ayda %50'si düşük aralıkta lösün almıştır.
23. UCD hastalarının başlangıçta %44,4'ü, 6. ayda %33,3'ü normal aralıkta protein almıştır.
24. MMA/PPA hastalarında toplam proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi sırasıyla başlangıç ve 6. ayda %174,4±36,1 ve 179,1±36,9, doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi sırasıyla başlangıç ve 6. ayda %78,4±27,7 ve 80,4±29,2'dir. Doğal proteinin toplam proteinden gelen yüzdesi sırasıyla başlangıç ve 6. ayda %44,4±14,2 ve 45,6±14,0'dır.
25. UCD hastalarında toplam proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi sırasıyla başlangıç ve 6. ayda %168,3±34,5 ve 172,9±33,3, doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi sırasıyla başlangıç ve 6. ayda %77,9±17,7 ve 79,4±19,5'dir. Doğal proteinin toplam proteinden gelen yüzdesi sırasıyla başlangıç ve 6. ayda %46,1±5,8 ve 46,5±5,7'dir.
26. Hasta gruplarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile başlangıç ve 6. ayda protein alımları arasındaki anlamlı ilişki gösterilememiştir ( $p>0,05$ ).
27. Çalışmaya katılan hastaların yüksek protein içeren yoğurt, peynir, ayran, dondurma, et, tavuk vb. ürünleri tüketmediği görülmüştür. Hastaların tamamının her gün düşük proteinli ekmek tükettiği bilgisine ulaşılmıştır. Düşük proteinli makarna ve düşük proteinli pirinç tüketimi ise çoğunlukla haftada 2-3 kere olduğu görülmüştür. Hastaların çok büyük çoğunluğu düşük proteinli ürünlerin artan maliyetlerinden dolayı ürünleri alamadıklarını ifade etmişlerdir.

## 6.2. Öneriler

- Bu çalışmada MSUD, MMA/PPA ve UCD hastalarında büyüme geriliği olduğu görülmüştür. Doğal proteinden kısıtlı diyet tedavisi bu duruma neden olabilir. Bununla birlikte hastalığın getirmiş olduğu metabolik asidoz gibi komplikasyonlar da buna katkı sağlayabilir. Hastaların metabolik durumları ve beslenme durumları yakından değerlendirilmelidir.
- Literatürde protein metabolizması bozukluğu olan hastalarda mikro besin öğeleri plazma düzeylerinin araştırıldığı oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada bütün hasta gruplarına bakıldığında çoklu doymamış yağ asitleri alımları ve posa alımlarının düşük olduğu görülmüştür. Doğal proteinden kısıtlı diyet tedavisi alan hastaların diyetleri yakından izlenmeli ve gerekli destekler yapılmalıdır. Hastaların kullanmış oldukları düşük proteinli ürünlere lif eklemeleri yapılabilir. Hastaların düşük proteinli ürünlere ulaşmaları ürünlerin pahalı olmasından dolayı oldukça zor olmaktadır. Hastaların düşük proteinli ürünlere ücretsiz ulaşmaları konusunda destekler verilebilir. Bunun yanında hastaların daha fazla posa içeren meyve ve sebzeleri tüketmeleri konusunda alışkanlık oluşturmaları sağlanabilir. Hastaların diyetlerinin çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin olacak şekilde düzenlenmesi sağlanmalıdır, gerekli durumlarda destek tedaviler verilmelidir.
- MMA/PPA hastalarında ve UCD hastalarındaki protein alımı önerileri yeni tedavi kılavuzlarında WHO veya RDA'nın güvenilir alım düzeylerine dayanmaktadır. Fakat bu değerler yüksek biyolojik değerlikli protein alımları için geçerlidir. Bu çalışmada hastaların diyetinde doğal proteinin RDA'yı karşılama yüzdesi ortalama %80'dir. Hastaların diyetinde doğal protein alımları RDA'nın önerilerinin altında bulunmuştur. Bu hastalarda genellikle düşük biyolojik değerlikli protein kaynaklarının diyetinde yer aldığı görülmüştür. Hastalara yaşa göre güvenilir alım düzeyine yakın oranda yüksek biyolojik değerlikli proteinlerin verildiği diyet tedavileri uygulanabilir.
- MMA/PPA hastalarında önerilecek güvenilir dozda aminoasit karışımı alımı ile ilgili farklı tedavi kılavuzları bulunmaktadır ve bu konuda bir fikir birliği sağlanamamıştır. Aminoasit karışımı miktarı metabolizma ekibinin deneyimine, referans olarak kullanmış oldukları kılavuzlara göre değişebilmektedir. Bu çalışmada hastaların aminoasit karışımlarından gelen protein yüzdesinin toplam proteinin yaklaşık yarısını oluşturduğu bulunmuştur. Bazı tedavi kılavuzlarına göre yorumlandığında aminoasit karışımı miktarı oldukça fazladır. Hastaların doğal protein toleransı referans alım

düzeyinden <%100 olduğunda aminoasit karışımları toplam protein gereksinmesinin %100-120'si olacak şekilde planlanmalıdır. Bunun yanında aminoasit karışımlarından yüksek lösin alımının hastalardaki izölösün ve valin düzeylerini de etkilediği göz önüne alınmalıdır. Hastaların kullanmış oldukları aminoasit karışımlarının lösin içerikleri yeniden düzenlenmelidir.

- Organik asidemi ve üre döngüsü bozukluğu olan hastaların sayısının oldukça az olmasından dolayı metabolizma merkezlerinin bu hastaların beslenme durumları ve ilerleyen dönemdeki etkileri konusunda deneyimlerini sınırlandırmaktadır. Bu yüzden birçok merkezin deneyimlerinin ve uzun dönemli izlemlerinin paylaşıldığı daha büyük örnekleme hasta gruplarında yapılmış çalışmalara gereksinim vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Takano C, Grubbs BH, Ishige M, Ogawa E, Morioka I, Hayakawa S, et al. Clinical perspective on the use of human amniotic epithelial cells to treat congenital metabolic diseases with a focus on maple syrup urine disease. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(6):829–35.
2. Amaral AU, Wajner M. Pathophysiology of maple syrup urine disease: Focus on the neurotoxic role of the accumulated branched-chain amino acids and branched-chain  $\alpha$ -keto acids. *Neurochem Int.* 2022;157:105360.
3. Saleemani H, Egri C, Horvath G, Stockler-Ipsiroglu S, Elango R. Dietary management and growth outcomes in children with propionic acidemia: A natural history study. *JIMD Reports.* 2021;61(1):67–75.
4. Häberle J. Primary hyperammonaemia: Current diagnostic and therapeutic strategies. *J Mother Child.* 2020;24(2):32–8.
5. European Registry and network for introduction type metabolic diseases (E-IMD), Isovaleric Acidemia: Quick Reference Guide, 2014 [http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/htm\\_fullText/en/IVA%20guide-line\\_Quick%20refere.2014;\(June\).](http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2014/e-imd-20140716-085102-695/src/htm_fullText/en/IVA%20guide-line_Quick%20refere.2014;(June).)
6. Pinto A, Evans S, Daly A, Almeida MF, Assoun M, Belanger-Quintana A, et al. Dietary practices in methylmalonic acidemia: A European survey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(1):147-55.
7. Evans M, Truby H, Boneh A. The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. *J Pediatr.* 2017;188:163–72.
8. Kong J, Rajikan R. Growth and nutritional status of children with maple syrup urine disease (MSUD) A 6-months follow up study in Institute of Pediatric, Hospital Kuala Lumpur (HKL). *Nutr Food Sci.* 2015;45(2):286–301.
9. Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, et al. Decreased plasma L-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: Options for treatment. *Mol Genet Metab.* 2019;126(4):397–405.
10. Noce A, Vidiri MF, Marrone G, Moriconi E, Bocedi A, Capria A, et al. Is low-protein diet a possible risk factor of malnutrition in chronic kidney disease patients? *Cell Death Discov.* 2016;2:16026.
11. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):210–7.
12. Blackburn P, Gass J, Pinto e Vairo F, Farnham K, Atwal H, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017;10:57–66.
13. Marriage B. Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Branched-Chain Amino Acid Metabolism. In: Acosta PB, editor. *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders.* Jones and Bartlett Publishers; 2010.
14. Gökmen Özel H. Aminoasit Metabolizması Hastalıkları. In: Gökmen Özel H, Karaağaoğlu N, editors. *Pediatric Tıbbi Beslenme Tedavisi.* Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitapevleri; 2021.
15. Simon E, Flaschker N, Schadewaldt P, Langenbeck U, Wendel U. Variant maple syrup urine disease (MSUD)--the entire spectrum. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(6):716–24.
16. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple Syrup Urine Disease. Pagon R, Adam M, Ardinger H, editors. *Gene Reviews;* 2020.
17. Wendel U, de Baulny HO. Branched-chain organic acidurias/acidemias. In: Fernandes J,

- Saudubray J, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn metabolic diseases : diagnosis and treatment*. 4th ed. Heiderberg: Springer; 2006.
18. Abi-Wardé MT, Roda C, Arnoux JB, Servais A, Habarou F, Brassier A, et al. Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):783–92.
  19. Bouchereau J, Leduc-Leballeur J, Pichard S, Imbard A, Benoist JF, Abi Warde MT, et al. Neurocognitive profiles in MSUD school-age patients. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(3):377–83.
  20. Scaini G, Tonon T, de Souza C, Schuk P, Ferreira G, Neto J, et al. Serum markers of neurodegeneration in maple syrup urine disease. *Mol Neurobiology*. 2017;54(7):5709–19.
  21. Manoli I, Venditti CP. Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Transl Sci Rare Dis*. 2016;1(2):91–110.
  22. Bouchereau J, Leduc-Leballeur J, Pichard S, Imbard A, Benoist JF, Abi Warde MT, et al. Neurocognitive profiles in MSUD school-age patients. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(3):377–83.
  23. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Luhovyy B, et al. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. *J Nutr*. 2005;135(6):1531-8.
  24. Kılıç M, Öztürk Hişmi B, Ünal Ö, Aydın Hİ. Diğer Amino Asit Metabolizması Bozuklukları. In: Çoşkun T, editor. *Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitapevleri*; 2018.
  25. Dixon M, MacDonald A, White FJ. Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders. In: Shaw V, editor. *Clinical Paediatric Dietetics*. John Wiley & Sons, Ltd; 2020.
  26. Calcar S van. Nutrition Management of Maple Syrup Urine Disease. In: Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases : Lessons from Metabolic University*. Springer; 2015.
  27. Rodan LH, Aldubayan SH, Berry GT, Levy HL. Acute illness protocol for maple syrup urine disease. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(1):64–7.
  28. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute illness protocol for organic acidemias: methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(2):142–6.
  29. Berry GT, Heidenreich R, Kaplan P, Levine F, Mazur A, Palmieri MJ, et al. Branched-chain amino acid-free parenteral nutrition in the treatment of acute metabolic decompensation in patients with maple syrup urine disease. *N Engl J Med*. 1991;324(3):175–9.
  30. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab*. 2020;129(3):193–206.
  31. Krempf M, Hoerr R, Pelletier V, Marks L, Gleason R, Young V. An isotopic study of the effect of dietary carbohydrate on the metabolic fate of dietary leucine and phenylalanine. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(2):161–9.
  32. Strauss KA, Morton DH. Branched-chain ketoacyl dehydrogenase deficiency: Maple syrup disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2003;5(4):329–41.
  33. Jouvét P, Jugie M, Rabier D, Desgrès J, Hubert P, Saudubray J, et al. Combined nutritional support and continuous extracorporeal removal therapy in the severe acute phase of maple syrup urine disease. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1798–806.
  34. Chuang D, Chuang J, Wynn R. Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr*. 2006;136(1):243-9.
  35. Yannicelli S. Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders of Organic Acid Metabolism. In: Acosta PB, editor. *Nutrition management of patients with*

- inherited metabolic disorders. Jones and Bartlett Publishers; 2010.
36. Kendirci M, Kardeş F, Soylu Üstkoyuncu P, Gökay S. Organik Asidemiler. In: Coşkun T, editor. Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitapevi; 2018.
  37. Sbaï D, Nancy C, Thompson GN, Mariotti A, Poggi F, Saudubray JM, et al. Contribution of odd-chain fatty acid oxidation to propionate production in disorders of propionate metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(6):1332–7.
  38. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):1–36.
  39. Morath MA, Okun JG, Müller IB, Sauer SW, Hörster F, Hoffmann GF, et al. Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria--a pathophysiological approach. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(1):35–43.
  40. Thompson GN, Chalmers RA, Walter JH, Bresson JL, Lyonnet SL, Reed PJ, et al. The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidemias. *Eur J Pediatr.* 1990;149(11):792–6.
  41. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):26–33.
  42. Baruteau J, Hargreaves I, Krywawych S, Chalasani A, Land JM, Davison JE, et al. Successful reversal of propionic acidemia associated cardiomyopathy: evidence for low myocardial coenzyme Q10 status and secondary mitochondrial dysfunction as an underlying pathophysiological mechanism. *Mitochondrion.* 2014;17:150–6.
  43. Gökmen-Özel H. Organik Asidemiler/Üre Siklus Enzim Eksiklikleri. In: Karağaoğlu N, Gökmen-Özel H, editors. *Pediatric Tıbbi Beslenme Tedavisi.* Ankara; 2021.
  44. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol.* 2008;28(5):477–80.
  45. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(32):1–30.
  46. North KN, Korson MS, Gopal YR, Rohr FJ, Brazelton TB, Waisbren SE, et al. Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management. *J Pediatr.* 1995;126(6):916–22.
  47. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(6).
  48. Yannicelli S, Acosta PB, Velazquez A, Bock HG, Marriage B, Kurczynski TW, et al. Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. *Mol Genet Metab.* 2003;80(1–2):181–8.
  49. Feillet F, Bodamer OAF, Dixon MA, Sequeira S, Leonard J V. Resting energy expenditure in disorders of propionate metabolism. *J Pediatr.* 2000;136(5):659–63.
  50. Bodamer O, Hoffmann G, Visser G, Janecke A, Linderkamp O, Leonard J, et al. Assessment of energy expenditure in metabolic disorders. *Eur J Pediatr.* 1997;156(1):24–8.
  51. van Calcar S. Nutrition Management of Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia. In: Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases.* Springer International Publishing; 2015.
  52. Fowler B, Leonard J V., Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):350–60.
  53. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. “Classical” organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term

- outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2–3):383–9.
54. Tanaka K, Budd MA, Efron ML, Isselbacher KJ. Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. *Proc Natl Acad Sci Un S A.* 1966;56(1):236–42.
  55. Dercksen M, Duran M, Ijlst L, Mienie LJ, Reinecke CJ, Ruiten JPN, et al. Clinical variability of isovaleric acidemia in a genetically homogeneous population. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):1021–9.
  56. Worthen HG, Al Ashwal A, Ozand PT, Garawi S, Rahbeeni Z, Al Odaib A, et al. Comparative frequency and severity of hypoglycemia in selected organic acidemias, branched chain amino acidemia, and disorders of fructose metabolism. *Brain Dev.* 1994;16:81–5.
  57. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(9).
  58. Roe CR, Millington DS, Maltby DA, Kahler SG, Bohan TP. L-carnitine therapy in isovaleric acidemia. *J Clin Invest.* 1984;74(6):2290–5.
  59. Naglak M, Salvo R, Madsen K, Dembure P, Elsas L. The treatment of isovaleric acidemia with glycine supplement. *Pediatr Res.* 1988;24(1):9–13.
  60. Ensenaer R, Vockley J, Willard JM, Huey JC, Sass JO, Edland SD, et al. A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Ame J Hum Genet.* 2004;75(6):1136–42.
  61. Vockley J, Ensenaer R. Isovaleric acidemia: New aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2006 May 15;142C(2):95–103.
  62. Singh RH. Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Urea Cycle Enzymes. In: Acosta PB, editor. *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders.* Jones and Bartlett Publishers; 2010.
  63. Rohr F. Nutrition Management of Urea Cycle Disorders. In: Bernstein L, Rohr F, Helm J, editors. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University.* Springer; 2015. p. 159–71.
  64. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1192–230.
  65. Leonard J V. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Fernandes J, Saudubray J, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* 4th ed. Heiderberg: Springer; 2006.
  66. Boneh A. Dietary protein in urea cycle defects: How much? Which? How? *Mol Genet Metab.* 2014;113(1–2):10–3.
  67. Young VR, El-Khoury AE, Raguso CA, Forslund AH, Hambraeus L. Rates of urea production and hydrolysis and leucine oxidation change linearly over widely varying protein intakes in healthy adults. *J Nutr.* 2000;130(4):761–6.
  68. Leonard J V. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1):40–4.
  69. Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, King LS, Summar M. Nutritional management of urea cycle disorders. *Crit Care Clin.* 2005;21(4):27–35.
  70. Scaglia F, Carter S, O'Brien WE, Lee B. Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Mol Genet Metab.* 2004;81(1):79–85.
  71. Adam S, Almeida MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S, et al. Dietary

- management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):439–45.
72. Brusilow SW. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest.* 1984;74(6):2144–8.
  73. Bachmann C. Preanalytical effects on biochemical results for medical decisions in urea cycle defects. *J Pediatr Biochem.* 2014;4(1):17–22.
  74. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2004;81(1):86–91.
  75. Celik N, Squires R, Vockley J, Sindhi R, Mazariegos G. Liver transplantation for maple syrup urine disease: A global domino effect. *Pediatr Transplant.* 2016;20(3):350–1.
  76. Herden U, Grabhorn E, Santer R, Li J, Nadalin S, Rogiers X, et al. Surgical aspects of liver transplantation and domino liver transplantation in maple syrup urine disease: analysis of 15 donor-recipient pairs. *Liver Transpl.* 2019;25(6):889–900.
  77. Guilder L, Prada CE, Saenz S, Jain-Ghai S, Karp N, Mazariegos G, et al. Hyperleucinosis during infections in maple syrup urine disease post liver transplantation. *Mol Genet Metab.* 2021;27:100763.
  78. Critelli K, McKiernan P, Vockley J, Mazariegos G, Squires RH, Soltys K, et al. Liver Transplantation for propionic acidemia and methylmalonic acidemia: perioperative management and clinical outcomes. *Liver Transpl.* 2018;24(9):1260–70.
  79. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(3):566–92.
  80. Adam S, Champion H, Daly A, Dawson S, Dixon M, Dunlop C, et al. Dietary management of urea cycle disorders: UK practice. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(4):398–404.
  81. Kim IK, Niemi AK, Krueger C, Bonham CA, Concepcion W, Cowan TM, et al. Liver transplantation for urea cycle disorders in pediatric patients: a single-center experience. *Pediatr Transplant.* 2013;17(2):158–67.
  82. Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(3):593–605.
  83. Elserafy N, Thompson S, Dalkeith T, Stormon M, Thomas G, Shun A, et al. Liver transplantation in children with inborn errors of metabolism: 30 years experience in NSW, Australia. *JIMD Rep.* 2021;60(1):88–95.
  84. Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması. In: Baysal A, editor. *Diyet El Kitabı*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2011.
  85. Organization WH. Physical status: The use of and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. 1995.
  86. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü; 2015.
  87. Uauy R. Improving linear growth without excess body fat gain in women and children. *Food Nutr Bull.* 2013;34(2):259–62.
  88. Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Frantz JA. What is the safe protein-energy ratio for infant formulas?. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(2):358–63.
  89. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
  90. Karen C, Castro G, Hamilton V, Cabello JF, Raimann E, Arias C, et al. Energy expenditure in Chilean children with maple syrup urine disease (MSUD). *JIMD Rep.* 2015;26:69-76.

91. Kenneson A, Osara Y, Pringle T, Youngborg L, Singh RH. Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:22–7.
92. Medina MF, Castro G, Falcon F, Cabello JF, Faundes V, Ruffato D, et al. Maple syrup urine disease: Characteristics of diagnosis and treatment in 45 patients in Chile. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2021;187(3):373–80.
93. Scott AI, Cusmano-Ozog K, Enns GM, Cowan TM. Correction of hyperleucinemia in MSUD patients on leucine-free dietary therapy. *Mol Genet Metab.* 2017;122(4):156–9.
94. Wajner M, Coelho DM, Barschak AG, Araújo PR, Pires RF, Lulhier FLG, et al. Reduction of large neutral amino acid concentrations in plasma and CSF of patients with maple syrup urine disease during crises. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(5):505–12.
95. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res.* 2006;59(1):17–20.
96. Fanjiang G, Kleinman RE. Nutrition and performance in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(3):342–7.
97. Molema F, Haijes HA, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen FJ, Mulder MF, et al. High protein prescription in methylmalonic and propionic acidemia patients and its negative association with long-term outcome. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3622–30.
98. Bernstein LE, Burns C, Drumm M, Gaughan S, Sailer M, Baker PR. Impact on isoleucine and valine supplementation when decreasing use of medical food in the nutritional management of methylmalonic acidemia. *Nutrients.* 2020;12(2):1–7.
99. Mobarak A, Stockler S, Salvarinova R, Van Karnebeek C, Horvath G. Long term follow-up of the dietary intake in propionic acidemia. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;27:100757.
100. Uauy R, Suri DJ, Ghosh S, Kurpad A, Rosenberg IH. Low circulating amino acids and protein quality: an interesting piece in the puzzle of early childhood stunting. *eBioMedicine.* 2016;8:28–9.
101. Semba RD, Shardell M, Sakr Ashour FA, Moaddel R, Trehan I, Maleta KM, et al. Child stunting is associated with low circulating essential amino acids. *EBioMedicine.* 2016;6:246–52.
102. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2017;122(1–2):36–42.
103. Hauser NS, Manoli I, Graf JC, Sloan J, Venditti CP. Variable dietary management of methylmalonic acidemia: Metabolic and energetic correlations. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(1):47–56.
104. Mention GTVVK, Jouvét PDLP, Assoun EDM, Rabier JCSD, Baulny HO De, Saudubray J. Methylmalonic and propionic acidurias : Management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis.* 2006:288–98.
105. Jurecki E, Ueda K, Frazier D, Rohr F, Thompson A, Husa C, et al. Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2019;126(4):341–54.
106. Protein and amino acid requirements in human nutrition : report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. 2007;
107. Myles JG, Manoli I, Venditti CP. Effects of medical food leucine content in the management of methylmalonic and propionic acidemias. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(1):42–8.
108. Manoli I, Myles JG, Sloan JL, Shchelochkov OA, Venditti CP. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: Isolated methylmalonic acidemias. *Genet Med.* 2016;18(4):386–95.

109. Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1162–75.
110. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, de Lonlay P, Jouvet P, Depondt E, et al. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2–3):288–98.
111. Bérat CM, Roda C, Brassier A, Bouchereau J, Wicker C, Servais A, et al. Enteral tube feeding in patients receiving dietary treatment for metabolic diseases: A retrospective analysis in a large French cohort. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;26:100655.
112. Daly A, Evans S, Gerrard S, Santra S, Vijay S, MacDonald A. The Nutritional Intake of Patients with Organic Acidaemias on Enteral Tube Feeding: Can We Do Better? In: *JIMD Reports.* Springer Berlin Heidelberg; 2015.
113. Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. “Classical organic acidurias”: diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):305–23.
114. Kölker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1059–74.
115. Millington DS, Roe CR, Maltby DA, Inoue F. Endogenous catabolism is the major source of toxic metabolites in isovaleric acidemia. *J Pediatr.* 1987;110(1):56–60.
116. Pinto A, Daly A, Evans S, Almeida MF, Assoun M, Belanger-Quintana A, et al. Dietary practices in isovaleric acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12:16–22.
117. Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders—update. *J Hum Genet.* 2019;64(9):833–47.
118. Tuchman M, Ahrens M, Barsotti R, Batshaw M, Berry G, Cederbaum S, et al. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr.* 2001;138(1):1–5.
119. Nakamura K, Kido J, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. Clinical manifestations and growth of patients with urea cycle disorders in Japan. *J Hum Genet.* 2016;61(7):613–6.
120. Posset R, Garbade SF, Gleich F, Gropman AL, de Lonlay P, Hoffmann GF, et al. Long-term effects of medical management on growth and weight in individuals with urea cycle disorders. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–13.
121. Kido J, Matsumoto S, Ito T, Hirose S, Fukui K, Kojima-Ishii K, et al. Physical, cognitive, and social status of patients with urea cycle disorders in Japan. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;27:100724.
122. Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, Smeitink JAM, Bakker HD, de Klerk HBC, et al. Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab.* 2006;88(2):159–65.
123. Waisbren SE, Stefanatos AK, Kok TMY, Ozturk-Hismi B. Neuropsychological attributes of urea cycle disorders: A systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1176–91.
124. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):880–7.

## 8. EKLER

## EK-1: Etik Kurul Onayı

## GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda beslenme durumu, metabolik kontrol ve büyümenin izlenmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	108		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/108	Tarih: 24.03.2021	
	Sorumlu Araştırmacısı Prof. Dr. Mehmet KESKİN olan "Organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda beslenme durumu, metabolik kontrol ve büyümenin izlenmesi" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belgeler incelenmiş olup, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına etik kurul üye çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra şahsen başvuru yoluyla izin alınması gerekmektedir.		

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR	Adli Tıp	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muradiye NACAĞ	Tıbbi Farmakoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem ALTINDAĞ	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Birgül ÖZÇIRPICI	Halk Sağlığı	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	Üroloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Araştırmacı
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şükriye İlkey GÜNER	Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği	Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ERKUTLU	Beyin ve Sinir Cerrahisi Tıp Bilimleri	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Umur ELBOĞA	Nükleer Tıp	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih SARI	Protektik Diş Tedavisi	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Serkan GÜRGÜL	Biyofizik	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	Göz Hastalıkları	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eg. Arş. Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emine Aybüken YILDIRIM	Avukat (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hasan KICIKOĞLU	Okul Öncesi Öğretmeni	Gaziantep Anaokulu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

*Npt: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*



## GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda beslenme durumu, metabolik kontrol ve büyümenin izlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	108

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet KESKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk sağlığı ve hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözetimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL İSİR

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*

## **EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

### **LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!**

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

### **ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?**

Organik asidemili (akçaağaç şurubu idrar hastalığı [MSUD], metilmalonik asidemi [MMA], propiyonik asidemi [PA], izovalerik asidemi [IVA]) ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarda beslenmenin izlenmesi, takiplerde kullanılan laboratuvar değerleri ve rutin kontroller kapsamında beslenme durumunu gösteren değerlerin ortalamalarının büyümeyle olan ilişkisinin araştırılmasıdır.

### **KATILMA KOŞULLARI NEDİR?**

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için organik asidemi (akçaağaç şurubu idrar hastalığı [MSUD], metilmalonik asidemi [MMA], propiyonik asidemi [PA], izovalerik asidemi [IVA]) veya üre döngüsü bozukluğu tanısı almış olmanız, 1 yaşından büyük ve 18 yaşından küçük olmanız, anne sütü almamanız ve gebe olmamanız gerekir.

### **NEREDE-NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?**

Çalışma için sizin takipli olduğunuz hastaneden dosya bilgileriniz kullanılacaktır. Araştırmacı tarafından 6 ay araylavücut ağırlığı, boy uzunluğu, biyoelektriksel impedans analizi, son 1 yıldaki takiplerinizde rutin olarak bakılan kan aminoasitleri, kan gazı, laktat, amonyak ve tandem MS değerleri ortalamasına bakılacaktır. Ayrıca rutin kontroller için bakılan beslenme durumunu gösteren kan parametrelerinden kan aminoasitleri, Tandem MS, tam kan sayımı, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12 vitamini, folat, total protein, albümin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfor ve amonyak değerleri çalışmaya dahil edilecektir. Sizden 6 ay arayla 3 günlük geriye dönük besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı alınacaktır.

### **Sorumluluklarım nedir?**

Araştırma için dosya bilgilerinizi kullanmamıza, beslenme durumunuzun sorgulanmasına, vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve biyoelektriksel impedans analizinize bakılmasına, rutin kontroller için bakılan kan parametrelerinin çalışma kapsamına alınmasına izin vermeniz sizin sorumluluğunuzdadır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

### **KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 80 'dir.

### **KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu çalışmada yer almanız için öngörülen süre 6 aydır.

### **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu çalışmada sizin için beklenen faydalarından biri büyüme ve bunu etkileyebilecek hastalıkla ilgili diğer durumların ilişkisini belirleyerek ileride oluşabilecek büyüme bozukluklarının önüne geçilmeye çalışılmasıdır. Böylelikle size daha iyi bir tedavi vermeye çalışılacaktır.

**ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Çalışma kapsamında herhangi bir risk söz konusu değildir.

**HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Çalışmaya dahil edilme koşullarına uymadığınızda araştırmacı sizi çalışma dışı bırakabilir.

**DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Çalışma kapsamında herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

**HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?**

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır.

**YENİ BULGULAR**

Araştırma sürecinde yapılan tedavi/uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

Araştırma süresinde çıkabilecek sorunlar için 05XXXX no.lu telefonda Prof. Dr. Mehmet KESKİN'e başvurabilirsiniz.

**ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

**ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

**ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

**ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

**KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve

resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

### Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		

<b>GÖREVİ</b>		
<b>TARİH</b>		

### EK-3: Çocuk Rıza Formu

#### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Prof. Dr. Mehmet KESKİN organik asidemili ve üre döngüsü bozukluğu olan hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalardaki büyümeyi değerlendirebilmektir. Böylece hastalarımıza daha iyi bir tedavi vermiş olacağız. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Prof. Dr. Mehmet KESKİN ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senden besin tüketim kaydı ve dosya bilgilerini alacağız.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi organik asidemili veya üre döngüsü bozukluğu olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı:

Adres :

Tel:

İmza:

Tarih











Besinler	Tüketim Durumu		Tüketim Sıklığı								Miktar	
	EVET	HAYIR	Her Öğün	Her gün	Haftada 1 kez	Haftada 2-3 kez	Haftada 3-4 kez	Haftada 5-6 kez	Ayda 2-3 kez	Ayda 1 veya daha seyrek	Ölçü	Ağırlık/Hacim
<b>Düşük Proteinli Un</b>												
Mayalıhane Ekmeklik Un												
Mayalıhane Supermix Un												
Nutramor Un												
Mader Un												
Sinangil Un												
Ankara Halk Ekmek Un												
<b>Düşük Proteinli Makarna, İrmik, Pirinç</b>												
Mayalıhane Makarna (Burgu, Şerit, Seb. Burgu)												
Mayalıhane Kuskus												
Balviten Makarna												
Mader Cincik Makarna												
Mayalıhane Pirinç ikamesi												
Balviten Pirinç İkamesi												
Mayalıhane İrmik İkamesi												
Mader Erişte Sade												
Mader Erişte Domatesli												
Mader Erişte Ispanaklı												
Mader Erişte Karışık Sebzeli												
<b>Düşük Proteinli İkameler</b>												













### EK-6: Besin Tüketim Kaydı Formu

Tarih...../...../.....

Besin Tüketim Kaydı

Adı Soyadı:

Öğün	Miktar (gram veya ev ölçüsü)	Tüketilen Besin Adı
Sabah		
Ara		
Öğle		
Ara		
Akşam		
Ara		

**Mama içeriği:**

.....g/ölçek .....

.....g/ölçek .....

.....g/ölçek Fantomalt ve/veya Basic f

.....g/ölçek şeker

.....g/ölçek sıvıyağ

.....g/ölçek mısır nişastası

Hazırlanan Mamanın ne kadarı bitiyor?

**EK-7: Hastaların aylık besin tüketimlerinden aldığı protein alım düzeyi ortalama alım düzeyine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri**

Besin öğeleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
Toplam protein (g/gün)	Başlangıç	39,9 ± 10,5	31,7	± 11,1	37,5	± 12,7	33,9	± 7,1
		20,0 -	64,9	16,4	-	58,3	24,4	-
	2. ay	39,2 ± 10,3	31,9	± 11,7	37,7	± 11,9	33,8	± 6,9
		20,0 -	65,0	16,4	-	58,3	24,4	-
	3. ay	39,8 ± 11,0	31,8	± 10,7	37,6	± 11,5	33,7	± 6,9
		20,0 -	64,9	16,4	-	58,3	24,4	-
Doğal protein (g/gün)	4. ay	39,7 ± 10,5	31,7	± 12,1	38,1	± 13,7	34,0	± 7,3
		21,0 -	69,4	15,4	-	60,5	24,4	-
	5. ay	40,2 ± 10,1	31,8	± 11,0	38,2	± 13,0	34,0	± 7,7
		21,0 -	69,4	16,4	-	60,5	24,4	-
	6. ay	40,3 ± 10,3	32,1	± 11,1	38,5	± 13,3	34,3	± 7,3
		22,0 -	69,4	16,4	-	60,5	24,4	-
Başlangıç	7,3 ± 2,4	13,4	± 6,5	13,1	± 5,7	15,2	± 3,4	
	0,3 -	12,7	1,0	-	37,8	5,5	-	
	2. ay	7,4 ± 2,8	13,4	± 6,8	13,5	± 5,9	15,3	± 3,1
		0,3 -	12,7	1,0	-	37,8	5,5	-
	3. ay	7,4 ± 2,2	13,5	± 6,6	13,7	± 5,7	15,2	± 3,3
		0,3 -	12,7	1,0	-	37,8	5,5	-
4. ay	7,6 ± 2,3	13,7	± 6,0	14,0	± 5,5	15,4	± 3,1	
	0,3 -	12,7	6,0	-	37,8	6,4	-	
	5. ay	7,6 ± 2,5	13,7	± 6,5	14,2	± 5,8	15,5	± 3,9
		0,3 -	12,7	6,0	-	37,8	6,4	-
	6. ay	7,6 ± 2,5	14,0	± 6,0	14,3	± 5,9	15,7	± 3,3
		0,3 -	12,7	6,0	-	37,8	6,4	-

Besin öğeleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
Aminoasit karışımından gelen protein (g/gün)	Başlangıç	29,3 ± 9,9	17,4	± 9,6	22,0	± 6,7	17,7	± 5,4
		12,0	- 62,6	0,0	40,0	- 33,0	12,0	- 27,0
	2. ay	29,2 ± 9,1	17,7	± 9,2	22,5	± 6,9	18,2	± 5,9
		12,0	- 62,6	0,0	40,0	- 33,0	12,0	- 27,0
	3. ay	29,2 ± 9,9	17,9	± 10,1	23,8	± 8,3	18,6	± 6,2
		12,0	- 62,6	0,0	40,0	- 35,0	12,0	- 27,0
	4. ay	29,5 ± 10,4	18,7	± 9,5	24,0	± 8,8	18,9	± 6,9
	12,1	- 62,6	0,0	42,0	- 37,0	12,0	- 27,0	
5. ay	29,5 ± 10,2	18,7	± 9,7	24,0	± 8,0	19,0	± 5,1	
	12,1	- 62,4	0,0	42,0	- 39,0	12,5	- 30,0	
6. ay	29,6 ± 10,6	18,8	± 9,5	24,3	± 8,4	19,3	± 5,8	
	12,1	- 62,6	0,0	42,0	- 39,0	12,5	- 30,0	
Toplam protein (E%)	Başlangıç	9,3 ± 1,9	7,7	± 1,7	8,5	± 1,0	8,6	± 1,5
		5,0	- 14,0	4,0	11,0	- 10,0	6,5	- 11,0
	2. ay	9,3 ± 1,7	7,7	± 1,3	8,5	± 1,8	8,8	± 1,2
		5,0	- 14,0	4,0	11,0	- 10,0	6,5	- 11,0
	3. ay	9,3 ± 1,1	7,8	± 1,0	8,5	± 1,1	8,8	± 1,8
		5,0	- 14,0	4,0	11,0	- 10,0	6,5	- 11,0
	4. ay	9,4 ± 1,7	7,9	± 1,8	8,7	± 1,4	9,0	± 1,2
		7,0	- 14,0	4,0	11,0	- 10,0	7,0	- 11,0
	5. ay	9,5 ± 1,4	7,9	± 0,9	8,7	± 1,0	9,1	± 1,0
		7,0	- 14,0	4,1	11,0	- 10,0	7,0	- 11,0
	6. ay	9,5 ± 1,8	8,0	± 1,6	8,8	± 0,8	9,1	± 1,2
		7,0	- 14,0	4,1	11,0	- 10,0	7,0	- 11,0

Besin öğeleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst
Doğal protein (E%)	Başlangıç	1,7 ± 0,4	3,2 ± 0,9	3,0 ± 1,0	4,1 ± 1,0	4,1 ± 0,8	0,8 ± 0,8	0,8 ± 0,8
	2. ay	0,8 ± 0,7	1,5 ± 0,6	1,8 ± 0,6	1,8 ± 1,3	2,6 ± 1,3	2,6 ± 0,6	2,6 ± 0,6
	3. ay	0,8 ± 0,5	1,5 ± 0,7	1,8 ± 0,7	1,8 ± 1,0	2,6 ± 1,0	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,5
	4. ay	0,8 ± 0,6	1,5 ± 0,6	1,8 ± 0,9	1,8 ± 1,3	2,6 ± 1,3	2,6 ± 0,8	2,6 ± 0,8
	5. ay	0,8 ± 0,2	1,6 ± 1,1	1,8 ± 1,1	1,8 ± 0,7	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,9	2,6 ± 0,9
	6. ay	0,8 ± 0,4	1,6 ± 1,0	1,8 ± 1,0	1,8 ± 0,9	2,6 ± 0,9	2,6 ± 0,8	2,6 ± 0,8
	0,8 ± 2,4	1,6 ± 1,6	1,8 ± 1,8	1,8 ± 4,4	2,6 ± 2,6	2,6 ± 5	2,6 ± 5	2,6 ± 5
Aminoasit karışımından gelen protein (E%)	Başlangıç	7,7 ± 1,9	4,1 ± 1,6	5,4 ± 1,0	4,6 ± 1,0	4,6 ± 0,7	5,0 ± 5,5	5,0 ± 5,5
	2. ay	7,7 ± 1,5	4,2 ± 1,3	5,4 ± 1,3	4,6 ± 1,3	4,6 ± 0,9	5,0 ± 5,5	5,0 ± 5,5
	3. ay	7,7 ± 1,2	4,2 ± 1,1	5,4 ± 1,1	4,6 ± 1,0	4,6 ± 1,1	5,0 ± 5,5	5,0 ± 5,5
	4. ay	7,8 ± 1,2	4,4 ± 1,2	5,5 ± 1,2	4,7 ± 1,1	4,7 ± 1,0	5,0 ± 5,5	5,0 ± 5,5
	5. ay	7,8 ± 1,8	4,4 ± 1,5	5,6 ± 1,5	4,9 ± 1,0	4,9 ± 1,0	5,0 ± 5,5	5,0 ± 5,5
	6. ay	7,8 ± 1,9	4,5 ± 1,7	5,6 ± 1,7	5,0 ± 0,9	5,0 ± 1,3	5,0 ± 1,3	5,0 ± 1,3
	5,0 ± 14,3	4,5 ± 1,7	4,4 ± 1,7	4,4 ± 6,8	4,4 ± 6,8	4,4 ± 8,0	4,4 ± 8,0	4,4 ± 8,0

Besin öğeleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
Aminoasit karışımı/toplam protein (%)	Başlangıç	74,8 ± 17,3	53,4 ± 14,6	59,5 ± 7,1	51,6 ± 7,3			
		17,3 - 92,4	0,0 - 82,8	53,2 - 71,9	36,7 - 62,2			
	2. ay	74,6 ± 17,0	54,4 ± 14,0	60,2 ± 7,9	53,3 ± 6,5			
		17,3 - 92,4	0,0 - 82,8	53,2 - 71,9	36,7 - 62,2			
	3. ay	74,7 ± 17,0	54,0 ± 14,9	61,3 ± 9,7	53,7 ± 6,7			
		17,3 - 92,4	0,0 - 82,8	53,2 - 71,9	36,7 - 62,2			
4. ay	74,5 ± 17,0	55,7 ± 13,0	62,4 ± 10,9	54,4 ± 9,6				
	1,7 - 90,2	0,0 - 82,0	50,0 - 82,2	45,9 - 64,8				
5. ay	74,7 ± 17,7	57,0 ± 13,2	64,0 ± 10,3	54,4 ± 6,9				
	1,7 - 90,2	0,0 - 82,0	50,0 - 82,2	45,9 - 64,8				
6. ay	74,7 ± 18,0	57,8 ± 14,1	64,1 ± 12,5	55,7 ± 6,7				
	1,7 - 90,2	0,0 - 82,8	50,0 - 82,2	45,9 - 64,8				
Toplam protein (g/kg)	Başlangıç	1,9 ± 0,5	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,4			
		0,8 - 2,9	1,0 - 2,5	1,1 - 2,4	1,0 - 2,0			
	2. ay	1,9 ± 0,3	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,3			
		0,8 - 2,9	1,0 - 2,5	1,1 - 2,4	1,0 - 2,0			
	3. ay	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,4			
		0,8 - 2,9	1,0 - 2,5	1,1 - 2,4	1,0 - 2,0			
4. ay	1,9 ± 0,7	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,3				
	0,8 - 3,0	1,0 - 2,5	1,0 - 2,4	1,1 - 2,0				
5. ay	1,95 ± 0,3	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,6	1,7 ± 0,6				
	0,8 - 3,0	1,0 - 2,5	1,0 - 2,4	1,1 - 2,0				
6. ay	1,95 ± 0,6	1,8 ± 0,4	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,3				
	0,8 - 3,0	1,0 - 2,5	1,0 - 2,4	1,1 - 2,0				

Besin öğeleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
Doğal protein (g/kg)	Başlangıç	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,3	0,5 ± 0,5	0,2 ± 0,7	±	0,2 ± 0,7	± 0,2
		0,1 -	0,8 0,2	1,4 0,4	0,4 -	0,8 0,5	-	1,0
	2. ay	0,4 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,7 ± 0,7	± 0,3	± 0,5	± 0,3
		0,1 -	0,8 0,2	1,4 0,4	0,4 -	0,8 0,5	-	1,0
	3. ay	0,4 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,4	± 0,7	± 0,7	± 0,2
		0,1 -	0,8 0,2	1,4 0,4	0,4 -	0,8 0,5	-	1,0
Aminoasit karışımından gelen protein (g/kg)	Başlangıç	0,4 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,6 ± 0,6	0,8 ± 0,8	± 0,5	0,8 ± 0,8	± 0,2
		0,1 -	0,7 0,2	1,4 0,5	0,5 -	0,9 0,6	-	1,0
	2. ay	0,4 ± 0,6	0,8 ± 0,3	0,6 ± 0,6	0,8 ± 0,4	± 0,8	± 0,8	± 0,2
		0,1 -	0,8 0,2	1,6 0,5	0,5 -	0,9 0,6	-	1,0
	3. ay	0,4 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,6 ± 0,6	0,8 ± 0,2	± 0,8	± 0,8	± 0,2
		0,2 -	0,8 0,2	1,6 0,5	0,5 -	0,9 0,6	-	1,0
Aminoasit karışımından gelen protein (g/kg)	Başlangıç	1,5 ± 0,4	1,0 ± 0,6	1,0 ± 1,0	0,9 ± 0,9	± 0,5	0,9 ± 0,9	± 0,2
		0,6 -	2,6 0,0	3,6 0,5	0,5 -	1,8 0,5	-	1,2
	2. ay	1,5 ± 0,6	1,0 ± 0,4	1,0 ± 1,0	0,9 ± 0,4	± 0,9	± 0,9	± 0,2
		0,6 -	2,6 0,0	3,6 0,5	0,5 -	1,8 0,5	-	1,2
	3. ay	1,5 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,0 ± 1,0	0,9 ± 0,3	± 0,9	± 0,9	± 0,3
		0,6 -	2,6 0,0	3,6 0,5	0,5 -	1,8 0,5	-	1,2
Aminoasit karışımından gelen protein (g/kg)	Başlangıç	1,6 ± 0,3	1,0 ± 0,5	1,0 ± 1,0	0,9 ± 0,4	± 0,9	0,9 ± 0,4	± 0,4
		0,6 -	2,6 0,0	3,6 0,5	0,5 -	1,8 0,5	-	1,2
	2. ay	1,6 ± 0,4	1,1 ± 0,3	1,0 ± 1,0	0,9 ± 0,3	± 0,9	± 0,9	± 0,2
		0,6 -	2,6 0,0	3,6 0,5	0,5 -	1,8 0,5	-	1,2
	3. ay	1,6 ± 0,4	1,1 ± 0,6	1,0 ± 1,0	0,9 ± 0,5	± 0,9	± 0,9	± 0,2
		0,6 -	2,6 0,0	3,6 0,5	0,5 -	1,8 0,5	-	1,2

Besin ögeleri	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		IVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$ Alt-Üst
<b>Toplam protein:Enerji (100 kkal/gün)</b>								
<b>Başlangıç</b>	2,62 ± 1,7	0,38 ± 3,8	2,18 ± 1,55	0,34 ± 2,75	2,41 ± 1,85	0,27 ± 2,46	2,54 ± 1,84	0,31 ± 2,60
<b>2. ay</b>	2,58 ± 1,7	0,39 ± 3,8	2,17 ± 1,55	0,38 ± 2,75	2,39 ± 1,85	0,37 ± 2,46	2,45 ± 1,84	0,27 ± 2,60
<b>3. ay</b>	2,54 ± 1,7	0,25 ± 3,8	2,18 ± 1,55	0,31 ± 2,72	2,35 ± 1,85	0,20 ± 2,30	2,32 ± 1,68	0,37 ± 2,63
<b>4. ay</b>	2,42 ± 1,6	0,40 ± 3,4	2,15 ± 1,45	0,37 ± 2,65	2,23 ± 1,80	0,27 ± 2,34	2,16 ± 1,75	0,14 ± 2,65
<b>5. ay</b>	2,42 ± 1,6	0,27 ± 3,4	2,01 ± 1,35	0,38 ± 2,65	2,19 ± 1,72	0,52 ± 2,30	2,13 ± 1,68	0,15 ± 2,63
<b>6. ay</b>	2,38 ± 1,6	0,35 ± 3,4	1,98 ± 1,35	0,31 ± 2,65	2,19 ± 1,72	0,26 ± 2,30	2,1 ± 1,68	0,32 ± 2,65

**EK-8: Hastaların aylık enerji, makro ve mikro besin öğelerinin önerilen miktarları karşılama yüzdelerine ilişkin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S) ve alt-üst değerleri (%)**

Karşılama %	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
<b>Enerji (E%)</b>	Başlangıç	89,5 ± 14,6	86,1 ± 14,2	98,0 ± 9,3	82,4 ± 10,9			
	2. ay	57,0 ± 125,0	51,0 ± 114,0	90,0 ± 115,0	73,0 ± 107,0			
	3. ay	89,1 ± 14,2	86,3 ± 14,0	98,5 ± 9,4	83,1 ± 11,1			
	4. ay	57,0 ± 125,0	51,0 ± 114,0	90,0 ± 118,0	72,0 ± 107,0			
	5. ay	89,7 ± 14,4	86,5 ± 14,1	99,5 ± 9,1	84,1 ± 11,5			
	6. ay	57,0 ± 125,0	51,0 ± 115,0	90,0 ± 118,0	72,0 ± 107,0			
<b>Karbonhidrat (E%)</b>	Başlangıç	89,8 ± 14,3	86,4 ± 13,5	101,0 ± 13,0	83,6 ± 11,4			
	2. ay	57,0 ± 125,0	52,0 ± 115,5	93,0 ± 125,0	72,0 ± 107,0			
	3. ay	90,2 ± 14,2	86,5 ± 13,7	100,6 ± 13,0	83,0 ± 10,8			
	4. ay	58,5 ± 126,0	52,0 ± 115,5	90,0 ± 125,0	73,0 ± 107,0			
	5. ay	90,4 ± 14,3	86,7 ± 13,9	101,7 ± 13,4	83,2 ± 10,5			
	6. ay	58,0 ± 125,0	52,0 ± 115,5	90,0 ± 128,0	73,0 ± 110,0			
<b>Karşılama %</b>	Başlangıç	89,4 ± 20,2	82,0 ± 26,1	95,5 ± 27,8	75,9 ± 17,4			
	2. ay	49,0 ± 130,0	34,0 ± 164,0	69,0 ± 140,0	43,0 ± 110,0			
	3. ay	89,7 ± 20,0	82,5 ± 25,5	96,0 ± 28,0	75,5 ± 18,2			
	4. ay	50,0 ± 130,0	34,0 ± 164,0	69,0 ± 143,0	43,0 ± 110,0			
	5. ay	88,7 ± 22,0	81,8 ± 25,0	95,8 ± 27,5	75,8 ± 18,8			
	6. ay	50,0 ± 130,0	34,0 ± 164,0	70,0 ± 143,0	40,0 ± 110,0			
<b>Enerji (E%)</b>	Başlangıç	90,2 ± 19,8	81,8 ± 25,0	96,0 ± 27,6	76,1 ± 19,0			
	2. ay	50,0 ± 130,0	34,0 ± 164,0	69,0 ± 142,0	40,0 ± 110,0			
	3. ay	90,5 ± 18,6	82,5 ± 24,7	96,5 ± 27,0	76,0 ± 19,0			
	4. ay	49,0 ± 130,0	34,0 ± 164,0	70,0 ± 142,0	43,0 ± 112,0			
	5. ay	90,9 ± 19,1	82,8 ± 26,1	96,8 ± 27,6	77,2 ± 18,1			
	6. ay	49,0 ± 131,0	34,0 ± 164,0	69,0 ± 142,0	43,0 ± 114,0			



Karşılama %	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
Yağ (E%)								
Başlangıç	97,5	± 20,2	90,9	± 9,1	86,3	± 15,6	89,8	± 17,2
2. ay	60,0	- 140,0	54,0	- 140,0	67,0	- 114,0	74,0	- 121,0
3. ay	97,8	± 21,2	91,5	± 11,1	87,7	± 14,0	89,0	± 16,2
4. ay	60,0	- 140,0	54,0	- 140,0	67,0	- 114,0	74,0	- 120,0
5. ay	96,8	± 19,2	90,5	± 15,6	86,5	± 14,8	89,5	± 14,9
6. ay	60,0	- 140,0	54,0	- 140,0	67,0	- 114,0	74,0	- 121,0
	97,8	± 22,8	91,4	± 15,9	86,0	± 15,5	91,5	± 15,7
	60,0	- 140,0	55,0	- 149,0	65,0	- 114,0	74,0	- 121,0
	98,0	± 22,1	91,8	± 19,0	86,4	± 15,0	91,1	± 16,0
	60,0	- 140,0	55,0	- 149,0	65,0	- 114,0	74,0	- 121,0
	98,2	± 20,1	92,3	± 19,8	86,8	± 15,8	91,7	± 16,3
	61,0	- 140,0	55,0	- 149,0	67,0	- 114,0	74,0	- 121,0
<b>Çoklu doymamış y.a. (E%)</b>								
Başlangıç	69,6	± 23,9	72,4	± 26,4	84,3	± 30,5	81,1	± 23,7
2. ay	24,0	- 105,0	23,0	- 125,0	45,0	- 125,0	55,0	- 124,0
3. ay	68,6	± 23,5	72,0	± 25,5	85,5	± 32,5	83,1	± 20,7
4. ay	24,0	- 105,0	23,0	- 125,0	45,0	- 125,0	55,0	- 124,0
5. ay	68,0	± 23,0	72,4	± 24,5	85,9	± 30,4	83,1	± 20,5
6. ay	24,0	- 105,0	23,0	- 125,0	45,0	- 125,0	55,0	- 124,0
	69,0	± 24,1	72,8	± 26,2	86,0	± 29,3	83,0	± 20,7
	12,0	- 105,0	23,0	- 125,0	45,0	- 125,0	55,0	- 124,0
	68,5	± 24,5	73,0	± 26,0	86,3	± 27,8	82,4	± 23,0
	12,0	- 105,0	24,0	- 125,0	45,0	- 125,0	60,0	- 24,0
	68,5	± 25,0	73,9	± 26,3	86,2	± 28,8	83,6	± 23,3
	12,0	- 105,0	23,0	- 125,0	45,0	- 125,0	60,0	- 24,0

Karşılama %	MSUD (n=36)			MMA/PPA (n=30)			İVA (n=6)			UCD (n=9)			
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst		$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst		$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst		$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst		
<b>B<sub>12</sub> vitamini (µg/gün)</b>	Başlangıç	143,7	± 49,4	180,3	± 96,3	174,2	± 63,2	163,7	± 62,9				
		63,0	- 233,0	66,0	- 490,0	110,0	- 284,0	76,0	- 282,0				
	2. ay	143,0	± 49,9	181,4	± 94,3	173,2	± 60,2	164,5	± 63,6				
		63,0	- 233,0	66,0	- 496,0	110,0	- 285,0	76,0	- 282,0				
	3. ay	143,0	± 51,0	181,9	± 94,9	175,2	± 63,7	164,8	± 63,6				
		63,0	- 233,0	70,0	- 496,0	110,0	- 285,0	76,0	- 282,0				
	4. ay	143,4	± 49,7	181,5	± 96,2	174,8	± 60,3	165,0	± 61,0				
		63,0	- 240,0	74,0	- 485,0	113,0	- 284,0	75,0	- 282,0				
	5. ay	144,0	± 50,1	182,8	± 96,0	175,1	± 61,3	165,0	± 61,4				
		63,0	- 240,0	75,0	- 496,0	113,0	- 284,0	76,0	- 282,0				
	6. ay	144,8	± 50,8	183,0	± 95,2	176,7	± 61,5	165,8	± 63,5				
		63,0	- 240,0	75,0	- 496,0	113,0	- 284,0	76,0	- 282,0				
<b>Posa (g/gün)</b>	Başlangıç	29,8	± 11,0	39,9	± 11,9	49,4	± 12,5	42,0	± 9,3				
		1,0	- 48,0	21,0	- 65,0	30,0	- 65,0	28,0	- 55,0				
	2. ay	29,9	± 10,8	39,5	± 11,2	49,8	± 12,0	42,8	± 9,9				
		1,0	- 48,0	21,0	- 65,0	30,0	- 65,0	28,0	- 55,0				
	3. ay	29,7	± 10,6	40,5	± 11,0	49,6	± 12,8	43,0	± 10,3				
		1,0	- 48,0	21,0	- 65,0	30,0	- 65,0	28,0	- 55,0				
	4. ay	30,2	± 11,3	40,7	± 11,9	50,7	± 11,1	43,2	± 10,5				
		1,0	- 48,0	24,0	- 70,0	35,0	- 65,0	28,0	- 59,0				
	5. ay	30,4	± 11,0	41,1	± 11,6	51,7	± 11,8	43,2	± 10,5				
		1,0	- 48,0	24,0	- 70,0	35,0	- 65,0	28,0	- 59,0				
	6. ay	30,5	± 11,2	41,3	± 11,9	52,2	± 11,1	43,4	± 9,5				
		1,0	- 48,0	24,0	- 70,0	35,0	- 65,0	28,0	- 59,0				

Karşılama %	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
<b>Kalsiyum (mg/gün)</b>								
Başlangıç	125,3	± 44,6	137,5	± 51,2	180,3	± 25,9	149,6	± 51,0
2. ay	55,0	- 254,0	55,0	- 252,0	135,0	- 210,0	86,0	- 234,0
3. ay	125,8	± 43,2	138,3	± 50,2	181,4	± 27,9	149,2	± 51,4
4. ay	55,0	- 254,0	55,0	- 252,0	135,0	- 210,0	86,0	- 234,0
5. ay	125,1	± 242,2	138,0	± 53,2	182,2	± 28,0	149,8	± 54,4
6. ay	55,0	- 254,0	55,0	- 252,0	135,0	- 210,0	86,0	- 234,0
2. ay	126,3	± 240,0	138,5	± 52,4	183,0	± 28,5	150,0	± 51,9
3. ay	60,0	- 54,0	58,0	- 252,0	135,0	- 220,0	86,0	- 237,0
4. ay	126,1	± 240,0	138,7	± 51,8	183,0	± 28,5	150,8	± 51,7
5. ay	60,0	- 54,0	58,0	- 252,0	135,0	- 220,0	86,0	- 237,0
6. ay	126,5	± 244,1	139,7	± 51,1	183,7	± 29,3	151,4	± 52,7
2. ay	60,0	- 254,0	58,0	- 252,0	135,0	- 220,0	86,0	- 237,0
<b>Çinko (mg/gün)</b>								
Başlangıç	183,9	± 52,7	189,6	± 73,0	238,5	± 63,0	217,3	± 65,5
2. ay	102,0	- 310,0	58,0	- 350,0	175,0	- 320,0	117,0	- 337,0
3. ay	184,4	± 52,0	188,8	± 72,0	239,3	± 63,5	216,9	± 63,5
4. ay	103,0	- 310,0	58,0	- 350,0	175,8	- 320,0	117,0	- 337,0
5. ay	185,4	± 52,4	189,3	± 74,2	235,3	± 66,3	218,8	± 63,9
6. ay	103,0	- 310,0	58,0	- 350,0	175,8	- 320,0	117,0	- 337,0
2. ay	185,0	± 56,8	190,2	± 73,8	239,2	± 53,6	218,0	± 58,9
3. ay	102,0	- 340,0	63,0	- 350,0	185,0	- 325,0	116,0	- 342,0
4. ay	185,8	± 57,7	192,6	± 70,4	241,2	± 63,6	219,0	± 64,4
5. ay	102,0	- 340,0	65,0	- 345,0	185,0	- 325,0	116,0	- 342,0
6. ay	186,5	± 55,7	193,2	± 72,4	241,8	± 63,6	219,6	± 65,8
2. ay	102,0	- 348,0	65,0	- 350,0	185,0	- 326,0	117,0	- 342,0

Karşılama %	MSUD (n=36)		MMA/PPA (n=30)		İVA (n=6)		UCD (n=9)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
<b>Demir (mg/gün)</b>	162,6	± 179,6	124,8	± 48,5	383,7	± 498,9	137,7	± 32,2
Başlangıç	81,0	- 1189,0	53,0	- 270,0	130,0	- 400,0	96,0	- 189,0
2. ay	161,5	± 178,0	125,5	± 50,3	384,4	± 490,8	138,0	± 32,9
	81,0	- 1185,0	53,0	- 270,0	130,0	- 400,0	96,0	- 189,0
3. ay	162,3	± 166,2	126,7	± 51,3	384,0	± 479,0	138,9	± 25,9
	81,0	- 1185,0	53,0	- 270,0	130,0	- 400,0	96,0	- 189,0
4. ay	161,7	± 181,0	128,0	± 44,2	385,9	± 475,3	140,0	± 32,5
	82,0	- 1189,0	53,0	- 281,0	133,0	- 400,0	98,0	- 189,0
5. ay	162,5	± 179,0	127,7	± 43,2	385,3	± 488,7	140,3	± 31,9
	82,0	- 1189,0	53,0	- 281,0	133,0	- 400,0	98,0	- 189,0
6. ay	163,9	± 179,3	128,8	± 48,2	386,7	± 497,2	141,9	± 32,1
	82,0	- 1189,0	53,0	- 281,0	133,0	- 400,0	98,0	- 189,0

## EK-9: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

Doktora Tez		
ORJİNALLİK RAPORU		
% <b>7</b>	% <b>7</b>	% <b>2</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR
		% <b>3</b>
		ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR		
<b>1</b>	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>2</b>	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>5</b>	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	www.pediatrigunleri2019.org İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>9</b>	acikerisim.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>

**EK-10: Dijital Makbuz****Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Burcu Kumru Akın  
Ödev başlığı: Burcu Kumru Akın Tez  
Gönderi Başlığı: Doktora Tez  
Dosya adı: Burcu\_KUMRU\_AKIN-29.05.2023\_-\_Turnitin.docx  
Dosya boyutu: 670.98K  
Sayfa sayısı: 119  
Kelime sayısı: 29,770  
Karakter sayısı: 187,106  
Gönderim Tarihi: 01-Haz-2023 07:54ÖÖ (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2106504264

T.C.  
BACETTİPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORGANİK ASİDİMLİ VE ÖRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUĞU  
OLAN HASTALARDA BESLENME DURUMU, METABOLİK  
KONTROL VE RÜYHESİN İZLENİMİ

Uzm. Dr. Burcu KUMRU AKIN

Beslenme ve Diyetetik Programı  
DOKTORA TEZİ

ANKARA  
2023

## 9. ÖZGEÇMİŞ