

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

**DALLI ZİNCİRLİ ORGANİK ASİDEMİ HASTALARININ
BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dyt. Busem CAN

**Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

ANKARA

2024

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

**DALLI ZİNCİRLİ ORGANİK ASİDEMİ HASTALARININ
BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dyt. Busem CAN

**Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

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

ANKARA

2024

ONAY SAYFASI**DALLI ZİNCİRLİ ORGANİK ASİDEMİ HASTALARININ
BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ****Öğrenci: Busem CAN****Danışman: Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL**

Bu tez çalışması 13.06.2024 tarihinde jürimiz tarafından "Diyetetik Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: *Prof. Dr. Serap SİVRİ*
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı: *Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL*
Hacettepe Üniversitesi

Üye: *Dr. Öğr. Üy. Yasemin ATİK ALTINOK*
İzmir Tınaztepe Üniversitesi

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

11 Temmuz 2024

Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ 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.

Tezin 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 tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren .. ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

...../...../.....

Busem CAN

I “*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 Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.



Busem CAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez sürecim boyunca beni destekleyen, değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında her türlü bilimsel desteğinden dolayı değerli tez danışmanın Sayın Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL'e,

Araştırmanın veri toplama sürecinde göstermiş oldukları destekleri ile Hacettepe Üniversitesi Metabolizma Bilim Dalı başta öğretim üyeleri Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI, Prof. Dr. H. Serap SİVRİ, Prof. Dr. Ali DURSUN, Doç. Dr. Öğr. Üy. Yılmaz YILDIZ, Uzm. Dyt. Damla YILDIRIM olmak üzere tüm bölüm doktorlarına ve çalışanlarına,

Çalışmaya katılarak bilime destek veren tüm metabolizma hastalarına,

Beni yüksek lisans eğitimim boyunca 2210-A programıyla destekleyen TÜBİTAK'a,

Hayatımın her noktasında yanımda olan, beni destekleyen, tez sürecim boyunca beni sabırla dinleyip yüreklendiren canım annem Ayşe CAN, canım babam Halil CAN ve canım ablam Buket KOŞAN'a,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

Can, B. Dalı Zincirli Organik Asidemi Hastalarının Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2024. Dalı zincirli organik asidemi hastalık gruplarını Akçağaç şurubu idrar hastalığı (Maple Syrup Urine Disease (MSUD)), metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi (PA) ve izovalerik asidemi (İVA) hastalıkları oluşturmaktadır. Hastalığın uzun dönem tedavisinin temelini düşük proteinli diyetler, oluşturmaktadır. Hastalarda doğal protein kısıtlanırken hastalığa özgü aminoasit karışımları ile protein gereksinimi karşılanır. Hastalarda doğal proteinin kısıtlanması sonucunda büyüme geriliği ve bazı besin ögesi eksiklikleri ortaya çıkmaktadır. Bu çalışma dalı zincirli organik asidemi hastalarının beslenme durumlarının, antropometrik ölçümlerinin, vücut bileşimlerinin ve biyokimyasal bulgularının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen 48 MSUD, 30 MMA/PA ve 12 İVA hastası olmak üzere 1-37 yaş aralığındaki hastalar katılmıştır. Hastaneye kontrole gelen hastaların 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları, besin tüketim sıklıkları, antropometrik ölçümleri ve BIA ölçümleri alınmıştır. Ayrıca rutin kontrollerde bakılan biyokimyasal bulguları dosyalarından alınmıştır. MSUD hastalarının %16,7'si, MMA/PA hastalarının %36,4 çok zayıf olarak değerlendirilen $-2SD$ 'nin altındadır. $\geq -2SD < -1SD$ arasında olan malnütrisyon bakımından risk altında olan hastaların oranı MSUD hastalarında %50, MMA/PA hastalarında %18,2 olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar için de hastaların %41,1'i çok kısa (bodur) olarak tanımlanan $< -2SD$ 'nin altında olup, %23,3'ü kısa olarak tanımlanan $\geq -2SD < -1SD$ aralığındadır. Toplam protein alımları g/gün olarak değerlendirildiğinde MSUD hastalarının $48,1 \pm 14,6$ g/gün, MMA/PA hastalarının $28,6 \pm 11,4$ g/gün ve İVA hastalarının $34,8 \pm 14,9$ g/gün olarak bulunmuştur. MSUD hastalarının toplam protein alımlarını g/kg olarak değerlendirildiğinde MSUD hastalarında $1,3 \pm 0,6$ g/kg, MMA/PA hastalarında $1,3 \pm 0,8$ g/kg, İVA hastalarında $0,8 \pm 0,4$ g/kg olduğu bulunmuştur. Hastaların karbonhidrat ve yağ gereksinimi karşılama yüzdesi ortalaması sırasıyla $72,7 \pm 28,7$ ve $83 \pm 27,2$ iken posa alımının karşılama yüzdesi $49,9 \pm 27,3$ olarak bulunmuştur. Hastaların besin tüketim kayıtlarında toplam protein, karbonhidrat, yağ ve posa alımının yetersiz olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan hastaların %58,9'unun toplam protein:enerji oranı normal aralıkta olup, yaşa göre boyu uzunluğu Z skoru ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Dalı zincirli organik asidemi hastalarının yaşa göre boy uzunluklarının daha düşük olması beklenmektedir. Bu nedenle hastalar metabolizma alanında deneyimli doktor ve diyetisyenin kontrolünde yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: dalı zincirli aminoasitler, beslenme tedavisi, protein alımı, büyüme

ABSTRACT

Can, B. Evaluation of Nutritional Status of Branched-Chain Organic Acidemia Patients. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics Master's Thesis, Ankara, 2024. Branched-chain organic acidemia disease groups consist of Maple Syrup Urine Disease (MSUD), methylmalonic acidemia (MMA), propionic acidemia (PA) and isovaleric acidemia (IVA). Low protein diets form the basis of long-term treatment of the disease. While natural protein is restricted in patients, protein requirements are met with disease-specific amino acid mixtures. As a result of restriction of natural protein, growth retardation and some nutritional deficiencies occur in patients. This study was conducted to evaluate the nutritional status, anthropometric measurements, body composition and biochemical findings of branched-chain organic acidemia patients. Patients between the ages of 1 and 37, including 48 MSUD, 30 MMA/PA and 12 IVA patients, who were followed up in the Pediatric Metabolism Department of Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, participated in this study. 24-hour retrospective food consumption records, food consumption frequencies, anthropometric measurements and BIA measurements of the patients who came to the hospital for control were taken. In addition, biochemical findings examined during routine controls were taken from their files. 16.7% of MSUD patients and 36.4% of MMA/PA patients were below $-2SD$, which is considered very poor. The rate of patients at risk for malnutrition between $\geq -2SD < -1SD$ was found to be 50% in MSUD patients and 18.2% in MMA/PA patients. For all patients participating in the study, 41.1% of the patients were below $< -2SD$, defined as very short (stunted), and 23.3% were between $\geq -2SD < -1SD$, defined as short. When total protein intake was evaluated in g/day, it was found to be 48.1 ± 14.6 g/day in MSUD patients, 28.6 ± 11.4 g/day in MMA/PA patients and 34.8 ± 14.9 g/day in IVA patients. . When total protein intake of MSUD patients is evaluated as g/kg, it is 1.3 ± 0.6 g/kg in MSUD patients, 1.3 ± 0.8 g/kg in MMA/PA patients, and 0.8 ± 0.4 g/kg in IVA patients. It was found to be. While the average percentage of patients meeting their carbohydrate and fat requirements was 72.7 ± 28.7 and 83 ± 27.2 , respectively, the percentage of meeting their fiber intake was found to be 49.9 ± 27.3 . In the food consumption records of the patients, it is seen that the total protein, carbohydrate, fat and fiber intake is insufficient. The total protein:energy ratio of 58.9% of the patients participating in the study was within the normal range, and no significant relationship was found between height-for-age and Z-score. Patients with branched chain organic acidemia are expected to have lower height-for-age. For this reason, patients should be closely monitored by a doctor and dietitian experienced in the field of metabolism.

Key Words: branched chain amino acids, nutritional therapy, protein intake, growth

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLOLAR	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşım ve Kavram	1
1.2. Amaçlar	2
1.3. Çalışmanın Hipotezleri	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dallı Zincirli Organik Asidemi	3
2.1.1. Dallı Zincirli Aminoasit Asit (DZAA):	3
2.2. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD)	4
2.2.1. Tanım, Sınıflandırma ve Görülme Sıklığı	4
2.2.2. Patofizyolojisi	7
2.2.3. Tanı	8
2.2.4. Tedavi	9
2.2.5. Maternal MSUD	14
2.2.6. Karaciğer Nakli	14
2.2.7. İzlem	15
2.3. Metil Malonik ve Propiyonik Asidemi	15
2.3.1. Tanım ve Görülme Sıklığı	15
2.3.2. Patofizyolojisi	16
2.3.3. Tanı	17
2.3.4. Tedavi	18
2.3.5. İzlem	23

2.3.6. Maternal MMA/PA	23
2.4. İzovalerik Asidemi	23
2.4.1. Tanım ve Görülme Sıklığı	23
2.4.2. Patofizyolojisi	24
2.4.3. Tanı	25
2.4.4. Tedavi	26
2.4.5. İzlem	28
2.4.6. Maternal İVA	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırmanın Yeri, zamanı ve Örneklem Seçimi	29
3.2. Araştırmanın Genel Planı	29
3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi	30
3.3.1. Anket Formu	30
3.3.2. Antropometrik Ölçümler	30
3.3.3. Besin Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi	33
3.3.4. Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi	36
3.3.5. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi	36
4. BULGULAR	37
4.1. Hastaların ve Ailelerin Genel Özelliklerine İlişkin Bulgular	37
4.2. Hastaların Antropometrik Özelliklerine İlişkin Bulgular	41
4.3. Hastaların Biyokimyasal Özelliklerine İlişkin Bulgular	47
4.4. Hastaların Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular	52
4.5. Hastaların Besin Tüketim Durumlarına İlişkin Bulgular	61
4.6. Hastaların Antropometrik Ölçümleri, Biyokimyasal Bulguları ve Besin Tüketim Durumları Arasındaki İlişkilere Dair Bulgular	84
5. TARTIŞMA	96
5.1. Hasta ve Ailelerin Genel Özellikleri	96
5.2. Hastaların Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	98
5.3. Hastaların Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi	101
5.4. Hastaların Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi	103
5.5. Hastaların Antropometrik Ölçümleri, Biyokimyasal Bulguları ve Besin Tüketim Durumları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	106

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	110
6.1. Öneriler	112
7. KAYNAKLAR	114
8. EKLER	121
EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu (çocuk/Ebeveyn)	
EK-2: Etik Kurul Onayı	
EK-3: Anket Formu	
EK- 4: Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK- 5: Dijital Makbuz	
9. ÖZGEÇMİŞ	148



SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
μ	Mikromol
DZAA	Dallı Zincirli Aminoasitler
DZAKD	Branched-chain α -keto Acid Dehydrogenase (Dallı zincirli α -ketoasit dehidrogenaz)
BEBİS	Beslenme Destekli Bilgisayar Bilgi Sistemi
BİA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
cm	Santimetre
dl	Desilitre
E	Enerji
g	Gram
HCO₃	Bikarbonat
İVA	İzovalerik Asidemi
İVG	izovalerilglisin
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
L	Litre
m²	Metrekare
mg	Miligram
mL	Mililitre
MMA	Metilmalonik Asidemi
MSUD	Maple Syrup Urine Disease
n	Sayı
OA	Organik Asidemi
P:E	Protein:Enerji
pH	Hidrojen Gücü
PA	Propiyonik Asidemi
PCK	Propionil-CoA Karboksilaz
RDA	Recommend Daily Allowance
S	Standart Sapma

SD	Standart Deviation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Dallı zincirli aminoasitlerin metabolizması	4
2.2.	MMA/PA hastalarının katabolizması	17
2.3.	İVA hastalarının patofizyolojisi	25



TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. MSUD'li hastaların önerilen günlük izolösin, lösin, valin, protein ve enerji miktarları	13
2.2. Gebelik ve laktasyon döneminde önerilen günlük gereksinimler	14
2.3. MSUD hastalarının beslenme tedavisi ile hedeflenen kan aminoasit düzeyleri	15
2.4. Acil Durum Rejimleri	20
2.5. MMA ve PA hastaların enerji, protein ve aminoasit gereksinimleri	22
3.1. Beden Kütle İndeksi (BKİ) (kg/m ²) sınıflaması	31
3.2. Yetişkinlerde vücut yağ yüzdesinin sınıflaması (%)	31
3.3. Ölçümlerin değerlendirilmesinde kullanılan yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre BKİ ve boya göre ağırlık Z skor sınıflandırılması	32
3.4. Hastalık gruplarına göre kılavuzlarda yer alan yaşa göre protein ve aminoasit alımlarının referans değerleri	34
4.1. Hasta gruplarının demografik özelliklerinin dağılımı	37
4.2. Hasta gruplarına göre hastaların eğitim durumu, hastalık durumu ve randevuya gelme sıklıkları	38
4.3. Hastalık gruplarına göre tanı alma yaşının aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	39
4.4. Hastalıklara göre hastaneye başvuru nedenlerinin dağılımı	39
4.5. Ebeveynlerin demografik özellikleri	40
4.6. Ebeveynlerin ortalama yaşları ile çocuk sayıları	41
4.7. Hastalık gruplarına göre yaşa göre vücut ağırlığı z skoru dağılımı	42
4.8. Hastalık gruplarına göre yaşa göre boy uzunluğu Z skoru dağılımı	43
4.9. Hastalık gruplarına göre boya göre vücut ağırlığı Z skoru dağılımı	43
4.10. Hastalık gruplarına göre yaşa göre BKİ Z skoru dağılımı	44
4.11. 19 yaş üzeri bireylerin BKİ dağılımları	45
4.12. Hastalık gruplarına göre baş çevresi Z skoru dağılımı	45
4.13. Hastalık gruplarına göre BİA ölçüm değerlerinin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	46
4.14. Hastalık gruplarına göre hastaların kan aminoasit düzeylerinin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	48
4.15. MSUD hastalarının referans değerlere göre kan aminoasit düzeylerinin değerlendirilmesi	49

4.16.	MMA/PA hastalarının kan parametrelerinin referans değerlere göre değerlendirilmesi	50
4.17.	MMA/PA ve İVA hastaların kan pH, laktat, HCO ₃ ve CO ₂ düzeylerinin ortalama, standart sapma, ortanca ve alt-üst değerleri	51
4.18.	Hastalık gruplarına göre hastaların anne sütü kullanımının dağılımı ve ortalama anne sütü alım süresinin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerler	53
4.19.	Bireylerin iştah durumu ve beslenme alışkanlıklarının hastalıklara göre dağılımı.	55
4.20.	Hastalık gruplarına göre aminoasit karışımı kullanımına ilişkin parametrelerinin dağılımı	57
4.21.	Hastalık gruplarına göre düşük proteinli ürün tüketimine ilişkin bulguların dağılımı	58
4.22.	Hastalık gruplarına göre doğal protein, aminoasit karışımında gelen protein ve toplam protein alımlarının aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	63
4.23.	Hastalık gruplarına göre hastaların P/E oranlarının dağılımı	65
4.24.	Hastalık gruplarına besin tüketimden aldıkları aminoasitlerin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	66
4.25.	Hastalık gruplarına göre hastaların besin tüketim kaydı ile enerji ile protein dışı alımlarının aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	70
4.26.	Hastalık gruplarına göre besin tüketimden aldıkları besin öğeleri ve enerji alımlarının karşılama yüzdelerinin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri	74
4.27.	Hastalık gruplarına göre besin tüketim miktarları ve sıklıkları	77
4.28.	Hastalık gruplarına göre besin tüketim sıklıkları ile besin tüketim kaydının karşılaştırılması	82
4.29.	MMA/PA ve İVA hastalarının metabolik kontrol kriterlerinin boy uzunluğu Z skoru ile korelasyonu	85
4.30.	MSUD hastalarının metabolik kontrol kriterlerinin boy uzunluğu Z skoru ile korelasyonu	85
4.31.	Hastalık gruplarına göre yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile protein alımları arasındaki korelasyon	86
4.32.	MMA/PA hastalarının antropometrik ölçümleri ile diyetle aldıkları lösin ve kan bulgularının korelasyonu	87
4.33.	MMA/PA hastalarının kan aminoasit düzeyleri ile diyetle aldıkları aminoasitlerin korelasyonu	88
4.34.	MMA/PA hastalarının kan aminoasit düzeylerine göre diyetle aldıkları ortalama aminoasit miktarları	90

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşım ve Kavram

Dallı zincirli aminoasitler diyetle alınan aminoasitlerin %35-40'ını, iskelet kasındaki aminoasitlerin %14'ünü oluşturan elzem aminoasitlerdir (1). Dallı zincirli organik asidemi hastalığı ise dallı zincirli aminoasitlerin metabolizmasında görevli enzim defekti sonucu oluşan kalıtsal metabolik bir hastalık grubudur (2). Bu hastalıklar akçağağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), klasik organik asidüriler (izovalerik asidemi (İVA), propionik asidemi (PA), metilmalonik asidemi (MMA)) ile birlikte daha nadir görülen 2-metilbütil-CoA dehidrojenaz eksikliği veya izobutiril-CoA dehidrojenaz eksikliği hastalıklarını içermektedir (3). MSUD, dallı zincirli a-keto asit dehidrojenaz enzim kompleksinin aktivitesindeki bozulma sonucu oluşan kanda özellikle lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli aminoasitlerin yükselmesi ile ortaya çıkmaktadır (4). PA, propionil-CoA karboksilaz eksikliği sonucunda oluşurken MMA, metilmalonil-CoA mutaz enzimi veya kofaktörü olan B12 metaboliti adenoilkabolamin eksikliği sonucu meydana gelmektedir (5, 6). İVA, izovaleril-CoA dehidrojenaz enzimindeki bir kusur sonucu ortaya çıkan ve İzovaleril-CoA ve serbest izovalerik asit dahil metabolitlerin birikmesi ile ortaya çıkmaktadır (7).

Bu hastalıkların erken tanı ve tedavisi metabolik ensefalopati, karaciğerde oluşan fonksiyon bozuklukları, nörolojik gelişimi, tromboembolizm, osteoporoz gibi vücutta birçok organ ve fonksiyonlarını etkileyen semptomları engellemek için önemlidir (8). Hastalıkların ve semptomların önlenmesinde doğal proteini düşük diyetler tedavinin temel taşı oluşturmaktadır(9). Düşük proteinli diyeti, doğal proteinin kısıtlanması ile birlikte elzem aminoasit destekleri, öncül içermeyen aminoasit karışımları ve enerji gereksinimini karşılamak için özel düşük proteinli ürünler oluşturmaktadır (10, 11). Hastaların gereksinimleri ve doğal protein düzeyleri plazma elzem aminoasit düzeyi ile metabolik kontrollerin sonucunda hastaya özgü bireyselleştirilir. Bu kapsam da hastaların kalıtsal metabolizma hastalıkları alanında deneyimli bir doktor ve diyetisyenin gözetiminde yakından izlenmesi önemlidir (12). Düşük proteinli diyet sonucunda hastaların yetersiz protein alımı, büyüme ve çeşitli vücut işlevlerini olumsuz etkileyebilir (2). Dallı zincirli organik asidemi hastalarının bu durumlarının değerlendirildiği çalışma sayısı literatürde yeterli değildir. Bu nedenle

hastaların sık sık beslenme ve klinik durumlarının yakından izlenmesi hastalarda oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.

1.2. Amaçlar

Dallı zincirli organik asidemi hastaları tedavisinin temelini düşük proteinli diyetler oluşturmaktadır ve hastalar hayatları boyunca bu diyetle devam etmek zorundadırlar. Hastalarda doğal proteinin kısıtlanmasına bağlı olarak büyüme geriliği ve çeşitli vücut fonksiyonlarında olumsuzluklar görülebilir. Bu çalışma dallı zincirli organik asidemi hastalarının beslenme durumlarını, vücut bileşimlerinin ve büyüme ile ilişkilerini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

1.3. Çalışmanın Hipotezleri

1. Dallı zincirli organik asidemi hastalarının enerji alımları yaşa göre önerilen alım düzeyine göre yetersiz veya fazladır.
2. Dallı zincirli organik asidemi hastalarının toplam protein alımları güvenli protein alım düzeyine (FAO/WHO/UNU) göre yetersizdir.
3. Dallı zincirli organik asidemi hastalarının mikrobeyin ögesi alımları yaşa göre önerilen alım düzeyine göre yetersizdir.
4. Toplam protein alımı yetersiz olan dallı zincirli organik asidemi hastaları sağlık bireylere göre Z skorları (boy, ağırlık, BKİ) düşüktür.
5. Aminoasit karışımında gelen protein alımı yetersiz olan dallı zincirli organik asidemi hastaları sağlık bireylere göre Z skorları (boy, ağırlık, BKİ) düşüktür.
6. Doğal protein alımı yetersiz olan dallı zincirli organik asidemi hastaları sağlık bireylere göre Z skorları (boy, ağırlık, BKİ) düşüktür.

Bu çalışmanın sonuçları dallı zincir organik asidemi hastalarının enerji ve besin öğeleri gereksinimlerinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesini ve bu hastaların klinik durumlarının iyileştirilmesini olanak sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dalı Zincirli Organik Asidemi

2.1.1. Dalı Zincirli Aminoasit Asit (DZAA):

Dalı zincirli aminoasitler (DZAA), lösin, izolösin ve valin hidrofobik yan zincirlere sahip elzem aminoasitlerdir ve diyetten gelen proteinin %20-40 gibi büyük bir kısmını oluşturur (13). Bu aminoasitler, diyetle alınması gereken dokuz aminoasitten biridir ve hücrel sinyal iletimi, glukoz metabolizması, protein sentezi ve işlevi gibi insan vücudu için hayati öneme sahip görevleri vardır (4, 14). DZAA katabolizması diğer elzem aminoasitlerin aksine başlangıçta ekstrahepatik dokularda DZAA aminotransferazlar ve dalı zincirli α -ketoasit dehidrogenaz (DZAKD) enzim kompleksi ile katalize edilir. DZAA aminotransferaz ile transaminasyon ve DZAKD enzim kompleksi ile dekarboksilasyonun gerçekleştiği temel enzimatik reaksiyondan sonra DZAA metabolitleri asetil-CoA ve süksinil-CoA'ya dönüşür ve sonrasında trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne katılır (15). DZAA metabolizmasında enzim aktivitesinin büyük bir kısmı karaciğerde bulunurken kalp, yağ dokusu ve iskelet kası gibi diğer dokularda da bulunmaktadır (13). Bu süreç, DZAA aminotransferazlar aracılığıyla transaminasyon ve dalı zincirli aminoasit dehidrogenaz (DZAD) enzim kompleksi aracılığıyla oksidasyon gibi adımları içerir. Valin ve izolösin sentezi aynı enzim aracılığıyla gerçekleştirilirken, lösin sentezi valinin transaminasyon öncüsü olan α -ketoizovalerattan meydana gelir (16).

Lösin, izolösin ve valin katabolize olmak için başlangıçta orta bir yolak kullanılır. Birinci basamak, çoğunlukla kaslarda meydana gelen geri dönüşümlü bir transaminasyon aşaması olan sırasıyla lösin, izolösin ve valinden 2-ketoizokaproat (KIC), 2 keto-3-metilvalerat (KMV), 2 ketoizovalerat olan α -ketoasitlere dönüşüm aşamasıdır. Bu aşama DZAA aminotransferazlar aracılığıyla kataliz edilir (18).

İkinci basamakta, DZAKD enzim kompleksi aracılığıyla ilgili asil-CoA esterlerine, CO₂ ve NADH'ye geri dönüşümsüz oksidatif dekarboksilasyon gerçekleşir. İkinci aşamada oluşan 2-ketoizokaproat (KIC), 2 keto-3-metilvalerat (KMV), 2 ketoizovalerat α -ketoasitler sırasıyla izovaleril-CoA, 2-metilbütiril-CoA ve izobütiril-CoA'ya dönüştürülür. Bu reaksiyon DZAKD enzim kompleksi tarafından katalize edilir (18).

hastalıktır (4). Hastalık ilk kez Menkes tarafından 1954 yılında tanımlanmıştır. A-keto asit dehidrojenaz enzim kompleksi, dallı zincirli aminoasitlerin katabolizmasından sorumludur ve plazma da özellikle lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli aminoasitlerin yükselmesine ve bunun sonucunda da beyin ile iskelet dokusunda toksisiteye yol açar (1, 4, 19). Metabolik stres gibi katabolizmanın arttığı durumlarda veya diyetin takip edilmemesi durumunda plazma DZAA düzeyleri artar. Özellikle plazma da lösin seviyesinin yükselmesi nörotoksik etkilere yol açar ve tedaviye zamanında başlanılmazsa serebral ödem, ensefalopati ve hatta hastalarda ölümle sonuçlanabilir (20, 21).

MSUD'nin klasik, orta seviye, aralıklı, tiamine duyarlı ve E3 eksikliği olan alt tipler olmak üzere beş ana klinik fenotipi vardır (19). Klinik tablo hastalığın türüne göre farklılık göstermekte olup şiddetli klasik formdan daha hafif bir varyanta kadar genetik ve fenotip olarak heterojen bir hastalıktır (22, 23).

Klasik MSUD

Klasik MSUD, MSUD klinik fenotipleri içinde en tehlikeli ve değişken metabolik durumları olan bir alt gruptur. Lösin ve α -ketoizokaproik asidin plazma da yükselmesi metabolik ensefalopatiye ve beyin ödemi gibi ciddi etkilerinin yanı sıra aminoasit ve nörotransmitter dengesizlikleri, zihinsel engellilik, psikiyatrik rahatsızlıklar ve yürüme bozukluklarına neden olmaktadır (24). Hastalar %3'ten daha az enzim aktivitesine sahip olup genellikle doğumdan hemen sonra semptomlar gösterir ve olguların yaklaşık %80'ini oluşturur. Akçağaç şurubu kokusu genellikle tedavi edilmezse ilk 48 saat içinde fark edilebilir (25, 26). Biyokimyasal bulgularında plazmada yüksek düzeyde DZAA ve alloizolösin, idrarda yüksek düzeyde dallı zincirli ketoasitler bulunmaktadır (27). Tipik olarak, şiddetli kusma, hipotoni ve metabolik dekompanseasyon krizleri sırasında, akut ataklar şeklinde nöbetler, koma ve beyin ödemi ile ilişkili ensefalopati gelişmektedir (26). Tedavisi yapılmayan hastalar yaşamın ilk haftalarında hayatını kaybetmektedir (23).

Hafif tip MSUD (Orta seviye)

Hafif tip fenotipe sahip hastalarda bulgular yavaş yavaş ortaya çıkar ve merkezi sinir sistemi ile sınırlıdır. Hastalar enzim aktivitesinin %3-40'ına sahip olup

yaşamlarının yaklaşık ilk 5 ayında zihinsel yetersizlikle hastaneye başvuru yapar ve hastalarda nöbet görülebilmektedir. Plazmada pirüvat ve laktat normal düzeydeyken idrar da DZAA düzeyi orta düzeyde bir artış göstermiştir (23).

Aralıklı (İntermitant) MSUD

Hastalar %40'tan fazla enzim aktivitesine sahip olup, enfeksiyon ve cerrahi gibi katabolizmada artışa neden olduğu durumlar da hastaneye kusma, letarji, ataksi ve koma ile başvurmaktadır. Klinik tablosu klasik tip MSUD ile benzer olup tedavi yöntemi aynıdır (23).

Tiamine yanıt veren MSUD

Hastaların enzim aktivitesi %30-40'dır. Tiamin, dallı zincirli 2-ketoasit dehidrogenaz reaksiyonunda bir kofaktördür. Bu fenotipe sahip hastalarda tiamin verilmesi hastalığa olumlu yanıt gösterebilir. Hastaların bazılarında 10 mg/gün tiamin ile olumlu yanıt sağlanırken bazılarında en az üç hafta da 200 mg/gün tiamin ile bulgulara düzelme gözlenmektedir (23).

Enzim Kompleksinin E3 Bileşiği Eksikliğine Bağlı MSUD

Dihidrolipoil dehidrogenaz olarak adlandırılan E3 bileşiği eksikliği diğer fenotiplere göre daha az rastlanmaktadır. Bu fenotipte ek olarak laktik asidoz bulgusu görülmektedir. Bu hastalar da genellikle tedavi etkin olarak uygulanmamaktadır (23). Biyokimyasal bulguları arasında plazmada yüksek düzeyde DZAA'ler, alloizolösin, laktat, pirüvat ve alanin ile idrarda yüksek düzeyde dallı zincirli ketoasitler ve a-ketoglutarat görülmektedir (27).

MSUD, dünya genelinde her 185.000 canlı doğumda ortalama olarak bir olgu görüldüğü tahmin edilmekte olup, akraba evliliği oranının yüksek olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir (19, 23). Amerika Birleşik devletinde bu oranın 1:200.000 olduğu düşünülmektedir. Özellikle Mennonite topluluğunda her 350 doğumda 1 vaka görülürken, 52.500 doğumda 1 vakanın görüldüğü İspanya'daki Galiçya gibi bazı toplumlarda görülme oranı yüksektir (28). Türkiye'de MSUD görülme sıklığı 50.000 doğumda 1 olup, ülkemizde fenilketonüriden sonra ikinci en sık görülen kalıtsal aminoasit metabolizması hastalığıdır. Gürcistan'da yapılan bir çalışma da ise bu oran

84000 doğumda 1 olarak bulunmuştur (23, 29). Filipinler’de ise yenidoğan taramasına göre görülme sıklığı 1:82.354 olarak rapor edilmiştir (30).

2.2.2. Patofizyolojisi

Dallı zincirli a-ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksi, karaciğerden böbreğe, iskelet kaslarından beyine kadar çeşitli dokuların iç mitokondriyal zarlarında yer alır. Dallı zincirli aminoasit metabolizmasının büyük bir kısmı iskelet kasında gerçekleşirken böbrek ve karaciğer sadece %10-15’inden sorumludur. Merkezi sinir sisteminde ise astrositler ve nöronlar DZAA’i transaminasyon ve dekarboksilasyon yetenekleri bakımından farklılık gösterirler (19, 28). Dallı zincirli a-ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksi üç katalitik alt birimden oluşur ve bunlar E1, E2 ve E3 olarak adlandırılır. E1, tiamin pirofosfatın varlığında ketoasitleri dekarboksile ederken, E2’deki lipoik asit kalıntısı asil grubunu E1’den CoA’ya aktarır. E3 alt birimi ise, E2’deki lipoik asit kalıntısının yeniden oksidasyonunu sağlar. Bu alt birimlerde meydana gelen patojenik kusurlar, plazma DZAA düzeyinin artmasına ve bunun sonucunda da MSUD hastalığının gelişimine yol açar (4, 19).

MSUD’nin patofizyolojisinde serebral aminoasit eksiliği merkezi rol oynamaktadır. Sitozolik ve mitokondriyal transaminazlar aracılığıyla DZAA’nin nitrojenini sinir dokusundaki nörotransmitter havuzuna aktarırken alfa-ketoizokaproik asit, bu akışı bozarak dokularda glutamin, glutamat, GABA ve aspartatı kullanır. Alfa-ketoizokaproik asidin kanda birikmesi, DZAA nitrojeninin alanin ve glutamin sentezini engeller (31). Dallı zincirli aminoasit metabolizması beyinde glutamat düzeyini korumayı amaçlar. Glutamat, beyin gelişimi, öğrenme, hafıza gibi bilişsel işlevlerde önemli rol oynar. Dallı zincirli aminoasit metabolizmasında oluşan bir bozukluk, glutamat sentezinde anormalliklere neden olarak hastalarda çeşitli nörolojik sorunlara yol açabilir (4). Dallı zincirli aminoasit metabolizmasında ketoasit birikimi, ters transaminasyon sürecine bağlı olarak glutamat, glutamin, aspartat ve alanin tüketimini artırır ve bu durum da serebral laktik asidoza yol açar (32).

Metabolizmanın ilk aşaması, lösin, izolösin ve valinin ilgili a-ketoasitlere (-ketoizokaproik asit, a-keto-3-metilvalerik asit, a-ketoizovalerik asit) yıkımını sağlayan geri dönüşümlü bir transaminasyon adımıdır. Bu süreç büyük ölçüde iskelet kasında meydana gelir. İkinci aşama, DZAKD enzim kompleksi tarafından kataliz edilen ve

geri dönüşümsüz oksidatif dekarboksilasyonun gerçekleştiği bir adımdır. Bu adım sonucunda asetoasetat, asetil-CoA ve süksinil-CoA'nın gibi metabolitler oluşur (4, 25, 28). Aminoasit transaminaz enzimi tarafından a-ketoasitlere dönüştürülen ilk adımdan sonra, DZAKD enzim kompleksi tarafından oksidatif dekarboksilasyon gerçekleşir. Bu süreçte, a-izovaleril-koenzim A, a-metilbütil-CoA ve izobütil-CoA gibi ara metabolitler oluşur. Bu metabolitler daha sonra süksinil-CoA, asetoasetat ve asetil-CoA'ya dönüştürülür (19).

2.2.3.Tanı

MSUD ülkemizde Sağlık Bakanlığı yenidoğan tarama programında taranan metabolik hastalıklar arasında değildir (33). Plazma da lösin, L-alloizolösin ve izolösin değerlerinin yükselmesi genişletilmiş yenidoğan tarama programlarında MS/MS ile belirlenebilir. Yenidoğan tarama programı ile hastalığın tanı edilme süresi kısaltılır ve böylelikle hastaların yüksek düzeyde lösin maruz kalması engellenebilir (34). Ve yenidoğan taraması sonucunda hastalarda tedaviye erken başlanılarak hastalığın sonuçlarının iyileştirilmesi hedeflenmektedir (20).

MSUD hastalığının başlıca tanısı, plazma DZAA düzeyinin ve idrardaki dallı zincirli α -ketoasit düzeylerinin artmasına bakılarak yapılır ve ardından enzim veya mutasyon analizi ile tanı doğrulanır (29). Plazma aminoasit düzeyleri MSUD için önemli bir tanı yöntemidir. Özellikle, plazma da yüksek allo-izolösin düzeyi (> 5 mikromol/L) tanı için oldukça duyarlıdır (19, 34). İdrarda dallı zincirli ketoasitler plazma da DZAA düzeyinin yükselmesinden sonra genellikle 48-72 saat içinde ortaya çıkar ve gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi ile tespit edilebilir. Dinitrofenilhidrazin (DNPH) testi de idrarda ketoasit varlığını saptamak için kullanılabilen bir diğer yöntemdir ve hastaların idrarı başlangıçta yoğun (tatlı, maltlı, karamel benzeri) akçağağ şurubu kokusu yayabilir (17, 19).

Dallı zincirli α -ketoasit dehidrogenaz (DZAKD) enzim aktivitesi deri fibroblastları, lenfoblastlar ve karaciğer biyopsisi gibi hücrelerde bakılabilir. Ancak bu tanı yönteminde DZAKD enzim aktivitesinin in vivo olarak ölçümü klinik olarak yararlı olmayıp lösin toleransı ve oksidasyonu aktivite düzeyleri ile korelasyon göstermemektedir (19).

MSUD hastaları tedavi edilmediği durumlar da metabolik dekompanasyon bakımından risk altındadır. Metabolik dekompanasyon durumu hastalarda ciddi nörolojik sorunlara ve ölüme neden olabilmektedir. Bu nedenle bu hastaların zamanında tanı konulması ve tedavi edilmesi önemlidir (29).

2.2.4. Tedavi

Tedavinin ana hedefi, katabolizmayı azaltarak anabolizmayı artırmak ile normal büyümeyi ve gelişmeyi sağlamaktır. Bu amaçla plazma lösin düzeylerinin kontrol altında tutulması önemlidir (25). MSUD'li hastalar kalıtsal metabolizma hastalıkları konusunda deneyimli bir diyetisyen eşliğinde yönetilmelidir, çünkü tedavinin temelini diyet oluşturur (22). Plazma lösin düzeyi, yetersiz enerji ve protein alımında, diyetle uyum sağlanmadığında, hastalık veya enfeksiyonun neden olduğu katabolik stres durumunda valin ve izölösün düzeylerinin azalmasına bağlı olarak yükselmektedir. Bu nedenle plazma lösin düzeyinin normal aralıkta tutulmasını sağlamak için tedavide valin ve izölösün desteği de kullanılmaktadır (35). Bu strateji metabolik homeostazın sağlanmasına ve devam ettirilmesine büyük bir öneme sahiptir (25). Karaciğer nakli bazı durumlarda bir seçenek olarak değerlendirilebilir (28).

Tıbbi Beslenme Tedavi

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD) tedavisindeki temel amaç, diyetle alınan DZAA miktarını hastaların plazma DZAA düzeylerine göre ayarlayarak vücutta oluşan toksik metabolitleri azaltmak, katabolizmayı azaltıp anabolizmayı arttırmak, normal büyüme ve gelişmeyi sağlayabilmektir. Beslenme tedavisinde protein kaynağı olarak DZAA içermeyen aminoasit karışımları kullanılmaktadır. Ayrıca hastaların kan lösin düzeylerine göre az miktarlarda doğal protein içeren besinlerden sağlanır (21, 25). Bu tedavi, DZAA düzeyinin normal aralıkta tutulmasını sağlayarak ve elzem aminoasit, yağ asidi ve mikro besin öğelerinin eksikliklerini önlemeyi amaçlamaktadır (22, 35).

Hastalığın tedavisi akut kriz ataklarının tedavisi ve uzun süreli beslenme tedavisi olmak üzere 2 aşamadan oluşur.

Akut Dönemde Beslenme Tedavisi

Tanı sırasında veya cerrahi, hastalık, travma veya uygun olmayan protein alımlarında hasta da akut kriz atak durumu gelişebilir. Bu ataklar, özellikle lösin olmak üzere toksik etki gösteren DZAA, hızla plazmada birikmesiyle karakterizedir. Bu durum, sitrik asit döngüsünü ve solunum zincirindeki elektron akışını bozarak ataksi, akut distonu, zihinsel durum değişikliği, nöbet gibi nörolojik semptomlara neden olur (21, 32).

Akut kriz atak durumunda amaç biyokimyasal ve klinik durumu yakından izlemek, katabolizmayı önleyip protein anabolizmasını artırmak, dallı zincirli aminoasit ve dallı zincirli ketoasitleri vücuttan uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Bu amaçla plazma aminoasit miktarını düşürmek için hemofiltrasyon veya diyaliz gibi yöntemler kullanılabilir (25, 32). En etkili yöntem periton diyaliz tedavisidir. Diyalizden sonraki 24 saat içinde plazma lösin, valin, izolösin miktarlarında ciddi düşme olması beklenir (36).

Hastalara 24-48 saat süresince doğal protein verilmezken katabolizmayı önlemek için yüksek karbonhidrat içeren glukoz solüsyonları intravenöz (5-8 mg/kg/dk) veya oral yol aracılığıyla verilerek yeterli enerji alımı sağlanmalıdır (25, 36). Enerji alımı önerilen diyet miktarının %25-50 oranında artırılması gerekir (21). İlk başta hastalarda katabolizmayı önleyip anabolizmayı sağlamak amacıyla enerji alımı gereksiniminin %150'si kadar artırılarak katı bir beslenme tedavisi uygulanmalıdır (25).

Protein gereksinimi DZAA içermeyen aminoasit karışımları ile sağlanırken tedavi sırasında yeterli hidrasyonun sağlanması önemlidir (36). Akut dönemde protein gereksiniminin 2-3,5 g/kg olarak önerilmektedir (24, 25, 32). Doğal protein ve lösin alımı kan plazma lösin düzeyine göre aşamalı olarak diyetle eklenmelidir (37).

Akut olmayan hastalar genellikle katabolizmayı önlemek ve klinik durumu izlemek için detaylı talimatlar içeren bir "hasta günü" kılavuzuna dayalı olarak yönetilebilir:

1. Katabolizmayı önlemek anabolizmayı artırmak amacıyla gereksinimin %150'sine kadar enerji alımı sağlanmalıdır. DZAA içermeyen aminoasit karışımları ile hastaların protein gereksinimi karşılanmalıdır. Tedavi

sırasında hastaların yeterli sıvı ve elektrolit almasına dikkat edilmelidir. Gerekli görüldüğü aşamalar da insülin de başlanabilir.

2. Hastalığın şiddetli olduğu zamanlarda yalnız parenteral beslenme (DZAA içermeyen aminoasitler, lipidler veya glukoz içeren) ya da enteral beslenme ile birlikte kullanılabilir.
3. Plazma DZAA düzeyini düşürmek, toksik metabolitleri vücuttan uzaklaştırmak için hemoperfüzyon, diyaliz veya benzer tedavi yöntemleri gerekli olduğu durumlarda tedaviye dahil edilebilir.
4. Hastalık durumunda DZAA düzeyini, idrar a-ketoasitlerin, asit-baz dengesini, kan şekeri ve klinik semptomlar izlenmelidir. Diyaliz veya hemofiltrasyonun gerekli olduğu durumlar da kan gazı, hematokrit, toplam protein, sodyum, fosfor, kalsiyum, üre ve kreatin düzeyleri yakından izlenmelidir.
5. Plazma lösinin yüksek olması durumunda (200-400 $\mu\text{mol/L}$ aralığında olması durumunda bile) tedavi aralığına düşürmek için izolösin ve valin eklenmelidir.
6. Plazma lösin düzeyi tedavi aralığının üst düzeyine yaklaştığında doğal protein (ya da aminoasit karışımlarını) yeniden tedaviye eklenmelidir. (Bebekler ile <5 yaş çocuklarda 200 $\mu\text{mol/L}$, >5 yaş üstü bireyler için 300 $\mu\text{mol/L}$)
7. Bebek ve annenin klinik, laboratuvar ve antropometrik ölçümlerin izlemi sık sık yapılıyorsa MSUD'li bebeklere doğal protein kaynağı olarak anne sütü (ortalama LEU konsantrasyonu 1 mg/mL) verilmesi düşünülebilir (25, 36).

Standartlaştırılmış onaylanmış tedavilerin yokluğunda ortak yaklaşım DZAA içermeyen aminoasit formüllerinin nazogastrik tüp yoluyla hastaya verilmesi, lösin alımının azaltmak ya da kesmek, valin ve izolösin dozları (20-120 mg) sağlamaktır. Anabolizmayı sağlamak için enerji alımı gereksiniminin 1,5-3 katı olup yeterli hidrasyon sağlanmalıdır (32).

Sıvı gereksinimi, plazma elektrolit düzeylerinin sık sık izlenerek günde 150 mL/kg'a kadar sıvı alımı önerilmektedir (37).

Uzun Süreli Beslenme Tedavisi

Amaç, diyetle alınan DZAA (lösin, izolösin valin) miktarını azaltmaktır. Bu hedef doğrultusunda, beslenme tedavisinin temelini DZAA içermeyen aminoasit karışımları oluşturur. Özellikle plazma düzeyindeki lösin artışı bazı hastalarda zeka

geriliğine neden olabilir. Bu nedenle plazma lösin düzeyinin en alt referans aralığa indirilmesi önerilir (23). Plazma da en yüksek artış lösin de olduğu için beslenme tedavisinin temelini lösin kısıtlaması oluşturmaktadır. Lösin düzeyine bakılarak valin ve izolösin değerleri hesaplanır. Doğal besinlerle karşılanamayan izolösin ve valin, hastaya toz aminoasit formunda sağlanmalıdır (21, 23, 38).

Hastaların enerji, protein, DZAA ve sıvı gereksinimi yaşa ve bulunduğu aya göre hesaplanmalıdır (38). Enerji gereksinimi düşük proteinli besinler, DZAA içermeyen aminoasit karışımları, lösin içeren besinler ile karşılanmaktadır (37). Enerji gereksinimi en az 120-150 kkal/kg olması gerekirken büyüme hızına göre değişiklik gösterebilmektedir. Doğal besinler ve gerekli olduğu durumlar da enerji içeriği yüksek besinlerle enerji gereksinimi sağlanmalıdır. Aynı zamanda hastaların yeterli hidrasyonunun sağlanması da önemlidir (38).

Günlük protein gereksinimi DZAA içermeyen aminoasit karışımlarından karşılanmalıdır. Hastalar için özel aminoasit karışımları ve doğal besinlerle birlikte bir beslenme programı oluşturulmalıdır (38). Hastalarda DZAA içermeyen aminoasit karışımları kullanıldığı için sağlıklı bireyler için önerilen protein gereksinimlerinden fazla verilmesi önerilmektedir. Protein alımı doğal protein ve DZAA içermeyen aminoasit karışımı ile karşılanır (37). Hastalar sık sık beslenerek uzun açlık dönemlerinden kaçınmalıdır. Bebekler günde 8-10 defa beslenmesi gerekirken, çocuklar 6-8 defa beslenmelidir (38).

Klasik MSUD fenotipinde günlük lösin gereksinimi 300-400 mg (80-110 mg/kg/gün) olurken, bu gereksinim yenidoğan lösin gereksiniminin %50-60'ına karşılık gelmektedir. Gereksinim bireysel farklılıklara göre değişebilmekte olup, klasik MSUD fenotipine sahip yetişkin ve ergenler günlük 500-700 mg arasında lösini tolare edebilmektedir (17). Diyetle DZAA kısıtlaması durumunda valin ve izolösin diyetle eklenmesi gerekebilir. İzolösin ve valin düzeyinin düşmesi geri dönüşümlü ancak ağır seyreden epitelyal deri, göz ve gastrointestinal hasara neden olmaktadır. Bu kapsamda izolösin ve valin gereksinimi en az 200-250 mg/gün'dür (17, 37). Lösin:izolösin:valin oranının uzun dönemde 1:2:2 olarak tutulması amaçlanmaktadır (37). Plazma lösin düzeyi 8-10 gün içinde istenilen referans aralığa geldiğinde elzem aminoasitler özellikle tahıl, sebze ve meyve gibi doğal protein kaynaklarından

karşılanmalıdır (38). MSUD'li hastaların önerilen günlük izolösin, lösin, valin, protein ve enerji gereksinimleri Tablo 2.1'de verilmiştir (38).

Tablo 2.1. MSUD'li hastaların önerilen günlük izolösin, lösin, valin, protein ve enerji miktarları (38)

Yaş	İzolösin (mg/kg)	Lösin (mg/kg)	Valin (mg/kg)	Protein (g/kg)	Enerji (kkal/kg)
<3 ay	30-60	60-100	42-70	3-3,5	120 (95-145)
3-6 ay	30-50	50-85	35-60	3-3,5	115 (95-145)
6-9 ay	25-40	40-70	28-50	2,5-3	110 (80-135)
9-12 ay	18-33	30-55	21-38	2,5-3	105 (80-135)
	(mg/gün)	(mg/gün)	(mg/gün)	(g/gün)	(kkal/gün)
1-4	165-325	275-535	190-375	>30	1300 (900-1800)
4-7	215-420	360-695	250-490	>35	1700 (1300-2300)
7-11	245-470	410-785	285-550	>40	2400 (1650-3300)
Kız					
11-15	330-445	550-740	385-550	>50	2200 (1500-3000)
15-19	330-445	550-740	385-520	>50	2100 (1200-3000)
>19	300-450	400-620	420-650	>50	2100 (1400-2500)
Erkek					
11-15	325-435	540-720	375-505	>55	2700 (2000-3700)
15-19	425-570	705-945	495-665	>65	2800 (2100-2900)
>19	575-700	800-1100	560-800	>65	2900 (2000-3300)

Kalıtsal metabolizma hastalarına belirli bir diyet uygulanması, mikrobesein eksikliklerine yol açabilir. Bu nedenle, bu hastalarda yeterli mikro besin alımını sağlamak için mikro besin düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir. Hastaların mikro besin eksikliğini önlemek amacıyla, aminoasit karışımları, yağ asitleri, dokosaheksaenoik asit (DHA), A vitamini, D vitamini, demir, çinko, kalsiyum ve selenyum gibi besin öğeleriyle zenginleştirilmiştir (39).

2.2.5. Maternal MSUD

Hamilelik döneminde annenin ve bebeğin gereksinimlerini karşılamak için protein ve alımı artmaktadır (25). Plazma lösin 75-300 $\mu\text{mol/l}$ arasında ve valin ile izölösün 200-400 $\mu\text{mol/L}$ üst normal aralıkta olması sağlıklı bir bebek doğumu için önemlidir (25). Lösin toleransı hamileliğin 22. haftasından itibaren 350-2100 mg/gün arasında yavaş yavaş artış göstermektedir. Doğum sonrasında annede oluşabilecek katabolizma durumu yakından izlenmelidir (17). Gebe bir kadının gebelik ve laktasyon döneminde önerilen günlük enerji, protein, lösin, izölösün valin gereksinimleri Tablo 2.2’de verilmiştir (27). Oral alımın yeterli olmadığı durumlarda enteral ya da parenteral beslenme tercih edilebilir (25). Doğum sonrasında hasta yakından izlenerek bebeğini emzirebilir (37). Bu süreç metabolizma alanında uzmanlaşmış bir ekip tarafından multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (27).

Tablo 2.2. Gebelik ve laktasyon döneminde önerilen günlük gereksinimler (27).

	Gebelik Öncesi	İlk Trimester	Son Trimester	Doğum	Postpartum (1-10 gün)	Laktasyon (11-180 gün)
Enerji (kcal)	2000	2000	2500	2500	3500	3500
DZAA’sız Protein (g)	60	75	75	70	90	90
Lösin (mg)	600	600	1800-2100	1000- 1500	300-1800	1500-1800
İzölösün (mg)	100	100	300	1000- 1750	300-1000	300
Valin (mg)	0	0	0	1000- 1750	300-1000	300

2.2.6. Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli, karaciğerdeki fonksiyonel DZAKD enzim komplekslerin yerine geçerek periferik dokuda DZAA metabolizmasını gerçekleştirmeyi amaçlamaktadır (28). Karaciğer nakli, plazma DZAA düzeylerini normal düzeyde tutarak protein kısıtlamasına gerek kalmadan metabolik ve klinik stabilitenin sağlanmasına, mortalite ve metabolik dekompanseasyon ataklarına ve nörobilişsel bozukluklara karşı koruma sağladığı belirtilmektedir. Bu tedavi yöntemi, MSUD hastaları arasında giderek daha fazla tercih edilmektedir (26, 40). Ancak karaciğer

naklinin mevcut olan bozuklukları iyileştirmediği ve aynı zamanda hastaların operasyon sonrasında komplikasyon riskleri duyarlı olması nedeniyle uzun süreli immünoşüpresyona ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (28).

2.2.7. İzlem

Bebeklerde hafta da bir veya iki kez plazma aminoasit düzeylerinin değerlendirilmesi ve ayda en az bir kere uzman tarafından değerlendirilmesi, çocuklarda ve yetişkinlerde hafta da bir kez plazma aminoasit düzeylerinin değerlendirilmesi, kalsiyum, çinko, selenyum, folat, omega-3 yağ asitleri, magnezyum düzeylerinin rutin olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca her tedavi sürecinde ya da gerekli olduğu durumlarda gelişimsel dönüm noktalarının değerlendirilmesi önerilmektedir (22). DZAA düzeylerinin sık sık izlenmesinin yanında detaylı bir aminoasit profilinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Her izlem günün belirli bir zamanında aç karnına ya da yemekten 2-3 saat sonra tutarlı bir şekilde yapılmalıdır (41). Tablo 2.3'te MSUD hastalarının beslenme tedavisi ile hedeflenen kan aminoasit düzeyleri verilmiştir. Rutin değerlendirmelerde, biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler ve beslenme alışkanlıkları yer almalıdır (41).

Tablo 2.3. MSUD hastalarının beslenme tedavisi ile hedeflenen kan aminoasit düzeyleri (41)

	Hedeflenen (mmol/L)	Normal referans ağırlığı (mmol/L)
Lösin	200-700	65-220
İzolösin	100-400	26-100
Valin	100-400	90-300

2.3. Metil Malonik ve Propiyonik Asidemi

2.3.1. Tanım ve Görülme Sıklığı

Propiyonik asidemi, izolösin, valin, metiyonin ve treonin aminoasitlerinin, tek zincirli yağ asitlerinin ve kolesterolün katabolizması sonucunda oluşan propionil CoA'nın metilmalonil-CoA'ya karboksilasyonunu gerçekleştiren mitokondriyal biotin bağımlı enzim propionil-CoA karboksilaz (PCK) eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli kalıtsal metabolik bir hastalıktır (5, 42). Propiyonik asidemi propiyonik

asit, 3-hidroksipropionat, metilsitrat ve propiyonilkarnitin düzeyindeki yükseklik sonucu sıklıkla metabolik asidoz ve hiperammonemi ile ortaya çıkmaktadır (4). Klinik olarak bakıldığında hastalarda gelişim geriliği, zihinsel yetersizlik, nöbet, diğer organlarda çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. Katabolik stres altında hastalar şiddetli asidoz ve hiperammonemiyi de içeren metabolik dekompanseasyon riski altındadır (35).

Akraba evliliklerinin yüksek olduğu toplumlarda daha sık görülmekle birlikte dünya çapında görülme sıklığı 1/100.000'dir (43). Batı ülkelerinde insidansı 50000 ile 500000 doğumda 1 olmak üzere geniş bir aralıkta değişmektedir. Suudi Arabistan da izole olmuş bazı kabilelerde 2000-5000 vakada 1 ile yüksek oranda görülmektedir (20). Amerika Birleşik Devletlerinde ise 1:105.000-130.000 olarak görülmektedir (44).

İlk kez 1967 yılında tanımlanan MMA, metilmalonil-CoA mutaz enzimi veya kofaktörü olan B12 metaboliti adenoilkobalamin eksikliği sonucu oluşan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (5, 6). Metilmalonil-CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünü katalize eden metilmalonil-CoA mutaz enzim eksikliği sonucunda plazmada metilmalonil-CoA birikimi ve idrarda artmış metilmalonik asiti atımı ile karakterize edilen valin, izolösin, metionin ve treonin aminoasitlerinin katabolizmasındaki bozukluk sonucu oluşmaktadır. Plazma ve idrarda metilmalonik asit birikimi ile sonuçlanır (5, 45). Hastalarda gelişim geriliği, hipotoni, beslenme bozukluğu, böbrek yetmezliği, fonksiyonel bağışıklık bozukluğu, sinir atrofisi, hematolojik anormallikler görülebilir (6).

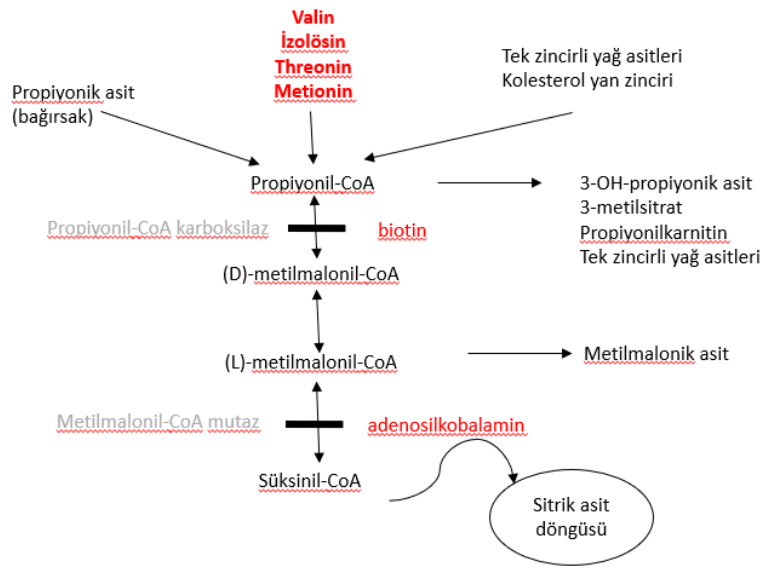
Batı ülkelerinde görülme sıklığı 48000-61000'de 1 olarak değişmektedir (20). Japonya'da 1/50.000, Tayvan'da 1/85.000 ve Almanya'da 1/250.000 olarak rapor edilmiştir (6).

2.3.2. Patofizyolojisi

İzolösin, valin, metionin, treonin ve tek zincirli yağ asitlerinin katabolizmasının son basamağı biotin bağımlı bir enzim olan propiyonil-CoA karboksilaz (PCK) ve adenosilkobalamin bağımlı bir enzim olan metilmalonil-CoA mutaz aracılığıyla propiyonil-CoA'nın süksinin-CoA'ya dönüştürülmesidir. Bu enzimlerin eksikliği sonucu propiyonik asidemi ve metilmalonik asidemi

görülmektedir (35). Plazma, idrar ve diğer vücut dokularında 3-hidroksipropiyonik asit, metilsitrik asit ve metilmalonik asit birikimi ile karakterize edilir (46). (Şekil 2.2.)

Propiyonil-CoA vücutta 3 farklı yolla üretilir. Bunun %50'si insan aminoasit (izolösin, valin, metionin ve treonin) katabolizmasından, %25'i tek zincirli yağ asidi metabolizmasından ve %25'i bağırsakta karbonhidratların bakteriyel fermentasyonundan kaynaklanır (5, 14, 43). PCK, vücutta DZAA'lerin, tek zincirli yağ asitlerin, kolesterolün ve diğer metabolitlerin katabolizması için gereklidir. Propiyonik asidemi PCK enziminde alfa ve beta alt birimine sahip olan genlerdeki mutasyon sonucu oluşmaktadır (42). MMA'nın farklı formları MUT, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, LMBRD1, ABCD4, SUCLA2 genlerindeki mutasyon sonucu oluşmaktadır (6). PCK eksikliğinde propiyonil-CoA'nın plazma da yükselmesinin yanında 2-metil-3-oksovalerik, metilsitrik, laktik, 3-hidroksipropionik ve 3-hidroksi-2-metilbutirik asitler de dahil olmak üzere birçok organik asitler idrarda yüksek düzeylerde gözlenmektedir (14).



Şekil 2.2. MMA/PA hastalarının katabolizması (46)

2.3.3. Tanı

Hastalık genellikle yaşamın ilk günlerinde yetersiz beslenme, kusma, letarji, koma hatta ölümle sonuçlanabilen metabolik dekompanasyon ile kendini göstermektedir (47).

PA tanısı çoğunlukla biyokimyasal analizler ve klinik değerlendirme ile yapılmaktadır. İdrardaki organik asitlere gaz kromatografisi/kütle spektrometrisi (GC/MS) ile bakılır. PCCA ve PCCB genlerinin dizilenmesi, PCC enzim aktivitesinin ölçülmesi PA'nın tanısının doğrulanmasının yanı sıra hastalığın moleküler nedenlerini açıklamak için kullanılmaktadır (48).

MMA'nın başlıca klinik belirtileri zihinsel engellilik, beslenme bozukluğu, ataksi, nöbet, psikomotor gerilik, epilepsi, uyşukluk ve anormal kas tonusudur (49). Yenidoğan döneminde hastalarda beslenme güçlüğü, nöbet, hipotoni, apne, uyku hali, göz bebeklerinde hareketlilik, hepatolojik anormallikler, hidrocefali, kusma, ağırlık kaybı gözlenmektedir (49). Geç tanı alan hastalarda ise gelişim geriliği, bilişsel bozukluk, ensefalopati, epilepsi, ataksi gibi çeşitli nörolojik semptomlar ortaya çıkmaktadır (49).

Tam enzim eksikliği olan hastalarda yaşamın ilk dakikalarından itibaren akut bozulma, hiperamonemi ve metabolik asidoz gibi belirtiler görülür. Bu belirtiler tedavi edilmezse koma hatta ölümle sonuçlanmaktadır (46). MMA'nın daha hafif varyantlarında hastalık ileriki yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda klinik bir belirti görüldüğünde çalışmalara başlanılmalıdır. Tanı laboratuvar ve klinik bulgulara dayanmaktadır. Hastaların kan gazı, detaylı metabolik panel, idrar analizi (özellikle idrar ketonları), idrar organik asitleri, plazma aminoasitleri, tam kan sayımı, laktat, amonyak, asilkarnitin düzeylerine bakılmalıdır (47). PA'da artmış plazma propiyonilkarnitin, alanin, glisin, idrarda 3-OH-propiyonat ve metilsitrik metabolitlerinde artış gözlenirken MMA'da idrar metilmalonik, 3-OH-propiyonik ve metilsitrik asitler, plazma propiyonilkarnitin, alanin, glisinde yükselme gözlenir (47).

Laboratuvar bulguları arasında metabolik asidoz, hipoglisemi, hiperamonyemi, nötropeni, anemi, trombositopeni ve metilmalonik asidemi atılımı sayılabilir (45).

2.3.4. Tedavi

Uzun dönem de tedavinin amacı protein alımını kısıtlayarak, metilmalonik ve propiyonik asit üretimini azaltmaktır (17).

Beslenme tedavisinin yanı sıra bazı hastalarda L-karnitin, metronidazol, sodyum bikarbonat, N-karbamilglutamatta kullanılmaktadır. L-Karnitin, propiyonik asitle birleşerek propiyonilkarnitin oluşturur ve idrarla atımını artırır. Uygulama dozu

hastaya göre bireyselleştirilir, ancak standart olarak tüm hastalara 100 mg/kg/gün olarak verilir (17, 34). Metronidazol, propionatın bağırsakta üretimini azaltmaya yardımcı olur (17, 34). Çoğunlukla aralıklarla verilir. Sodyum bikarbonat, MMA hastalarında oluşan asidoz durumunu önlemek için kullanılır. N-karbamilglutamat, PA hastalarında hiperamonemi durumlarda bazı hastalık merkezlerinde kullanılmaktadır (34). B12 vitaminine karşı hastaların duyarlı olup olmadığı başlangıçta test edilmelidir. Kobalamin duyarlılığı olan MMA hastalarına eksojen olarak hidroskobalamin verilir. Genellikle geç başlangıçlı MMA formlarında daha sık görülür (35, 46).

Tıbbi Beslenme Tedavisi

Organik asidemi hastalarına genellikle düşük proteinli beslenme tedavisi uygulanır. Lösin, metionin, treonin ve valin içermeyen aminoasit karışımları ile hastaların günlük protein gereksiniminin bir kısmı karşılanır (50).

Akut Dönemde Beslenme Tedavisi

Enfeksiyon, ateş, uzun süreli açlık, ilaç tedavisi, uzun süreli yoğun fiziksel egzersiz, cerrahi işlemler, beslenme durumundaki değişiklikler gibi stres etkenlerinin olduğu durumlarda hastalar sıklıkla metabolik dekompanasyon yaşayabilmektedir (51). Tedavide katabolizmanın önlenmesi anabolizmanın teşvik edilmesi, altta yatan etiyolojinin tanımlanması temel hedeftir. Ensefalopatik olan hastalarda katabolizmayı tersine çevirmek için 6-8 mg/kg/saat dekstroze içeren sıvılar kullanılarak hasta stabilize edilmelidir (47).

Dekstroze sıvılarının yanı sıra intralipit enerji gereksinimini karşılamak için kullanılabilir. Klinik semptomlara bağlı olarak protein alımı durdurulur ya da gereksinimin %50'sine düşürülür. Yaşa bağlı acil durum rejimleri Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4. Acil Durum Rejimleri

Yaş (yıl)	Glukoz polimer konsantrasyonu (% karbonhidrat)	Yağ emülsiyonu (% yağ)	Enerji (karbonhidrat ve yağlardan 100 mL başına kkal)
0-1	10	3,5	71,5
1-2	15	5	105
2-9	20	5	125
>10	25	5	145

Akut dönemde katabolizmayı ve lipolizi engellemek, propiyonil CoA oluşumunu azaltmak için hastaya 36-48 saat süresince protein verilmemeli, hastanın yaşına uygun olarak 2 saat aralıklarla gün boyunca karbonhidrat içeren glukoz polimer solüsyonlarından (%10-25 aralığında) verilmelidir. Bu aşama da hiperglisemiye önlemek amacıyla insülin ya da sodyum ile potasyum dozları yapılabilir. Katabolizmadan kaçınmak için hastaya yeterli enerji verilmesi önemlidir. Ayrıca metabolik dekompanseasyon durumunda her 3 saatte bir kan amonyak düzeyleri incelenmeli ve karnitin dozu 200 mg/kg/gün'e çıkarılmalıdır. Eğer hasta karnitini oral olarak tolere edemiyorsa intravenöz şekilde verilebilir. Asit -baz dengesi, elektrolit düzeyleri ve amonyak düzeyi incelenmelidir. Kan amonyak <100 µmol/L düştüğünde ve asidosiz ortadan kalktığında protein yetersizliğini önlemek için 2-3 gün içinde hastaların valin, izolösin, treonin ve metionin içermeyen aminoasit karışımları diyetlerine dahil edilmelidir. Plazma aminoasit düzeyi normal aralığa gelince 0.5 g/kg/gün ile doğal protein alımına başlanılmalı ve ilerleyen süreçte tolere edilebilen protein alımına ulaşılmalıdır (17, 36, 38, 51). Yenidoğan ve bebeklerde hücre içi dehidrasyona karşı yaklaşık 150 mL/kg/24 saat sıvı infüzyonu ile 48 saat süresince sıvı rehidrasyonunun sağlanması beyin ödemi önlemeye yardımcı olur (51).

Total parantral beslenme (TPN), genellikle ciddi hastalığı olan bebeklerde enteral beslenmenin sağlanamadığı koşullarda tercih edilir. İlk 24-48 saat içinde aminoasit içermeyen parenteral solüsyon kullanılır. Sonrasında elzem ve elzem olmayan aminoasitler güvenli protein alımını karşılamak için yavaş yavaş eklenir. NaCl 2 g/L ve KCl 1.5 g/L'ye yavaş yavaş düşürülmelidir. Aminoasit gereksinimi yaşa göre güvenilir alım miktarına göre verilir. TPN çözeltisi yenidoğanlarda genellikle valin gereksinimini sağladığından izolösin gereksinimini karşılamak için (25-100

mg/gün) oral olarak verilebilir. Aynı zamanda vitaminler, mineraller ve mikro besinlerin eksikliğini engellemek için eklenmelidir (46).

Uzun Süreli Beslenme Tedavisi

Amaç, hastaların normal büyüme gelişimini sağlamak, metabolik dekompanseasyon oluşumunu engellemek, hastalara iyi bir yaşam kalitesi sağlamak ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir. Tedavi, düşük proteinli diyetin yanı sıra gerekli olduğu durumlarda karnitin desteği, B12 vitamini, bağırsak florasını azaltan antibiyotikler, öncü içermeyen aminoasit karışımları, izolösin veya valin desteği, vitamin-mineral desteğini içermektedir (51). Hastalara izolösin, metionin, treonin, valin ve tek zincirli yağ asitlerinin kısıtlandığı bir beslenme tedavisi uygulanmaktadır. Hastalara verilen doğal proteinin miktarı metabolik stabilitenin yanı sıra hastaların yaşı, büyüme durumuna göre belirlenir ve gün içinde eşit bir şekilde dağıtılmalıdır (35, 51). Hastalar da yeterli büyümenin sağlanabilmesi için ve aynı zamanda toksik metabolitlerin üretimini dengeleyecek düzeyde yeterli elzem aminoasit asit alımı sağlanmalıdır (52). Bu aminoasitler elzem olduğu için hastaya gereksinimi kadar diyetine eklenmelidir. Organik asidemi hastalarının beslenme tedavisinin amacı hastaların normal büyümesini sağlamak ve katabolizmayı önlemektir. Bu kapsamda hastaların yeterli protein alımı önemli olup, öncelikli olarak protein kaynağı doğal protein kaynaklarından olabildiğince az aminoasit karışımlarından tercih edilmelidir. Erken çocukluk dönemlerinde protein miktarı yaklaşık 1-1,5 g/kg/gün arasındadır. (17, 36, 47). Protein alımının yanı sıra yeterli enerji ve vitamin-mineral alımı hastayı ciddi komplikasyonlara karşı koruma da önemlidir. Metabolik dekompanseasyona karşı uzun süreli açlık durumlarından kaçınılmalı, gerekli olduğu durumlarda gece nazogastrik tüp beslenmesi kullanılabilir (17).

Enerji gereksinimi, propionat metabolizması durumlarında genellikle yağsız doku kitlesinin azalması, mental reterdasyon ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olarak sağlık bireylere göre daha düşüktür (38). Ancak enerji gereksinimi, başlangıçta normal çocukların gereksinimine göre belirlense de yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite ve klinik durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle ateş ve metabolik dekompanseasyon durumlarında artan enerji gereksinimleri karşılanmalıdır (51). Çiğ

mısır nişastası kullanımı MMA hastaların da gece boyu lipolizi azalttığı belirtilmiştir (38).

Toksik metabolitlerin atımı ve dehidrasyonu engellemek için yeterli sıvı alımı önemlidir. Bebekler için önerilen sıvı gereksinimi 1,5 mL/kkal/gün'dür (38).

MMA/PA hastaların protein gereksinimi mevcut kılavuzlarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen protein gereksiniminin %100'nün alınmasını, tolere edilebilen doğal protein alımının aminoasit karışımları ile desteklenmesi gerektiğini önermektedir (53).

Hastaların bireysel tepkilerine bağlı olarak (daha az ya da daha fazla) diyet protein alımında 0,8 g/kg/gün alımı hedeflenmelidir (47). Protein alımı öğünler arasında dengeli bir şekilde dağıtılmalıdır (43). MMA/PA hastalarının yaşa göre günlük enerji, protein, izolösin, metionin, treonin, valin değerleri Tablo 2.5'te verilmiştir.

Hastalarda uzun süre açlıktan kaçınılmalı ve gündüz 3-4 saat aralıklarla ile gece tüple beslenme önerilmektedir (38).

Tablo 2.5. MMA ve PA hastaların enerji, protein ve aminoasit gereksinimleri (38)

Yaş	Enerji	Protein	İzolösin	Metionin	Treonin	Valin
	kkal/kg	g/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
0-6 ay	125-145	2.75-3.50	60-110	20-50	50-125	60-115
7-12 ay	115-140	2.50-3.25	40-90	15-40	20-75	40-80
	kkal/gün	g/kg	mg/gün	mg/gün	mg/gün	mg/gün
1 < 4 yıl	900-1800	1.80-2.60	485-735	275-390	415-600	550-830
4 < 7 yıl	1300-2300	1.60-2.00	630-960	360-510	540-780	720-1080
7 < 11 yıl	1600-2800	1.55-1.85	715-1090	410-580	610-885	815-1225
Erkek						
11 < 15 yıl	2000-3200	1.45-1.75	540-765	290-765	830-1195	1080-1515
15 < 19 yıl	2100-3200	1.45-1.75	670-950	475-950	830-1195	1345-2015
≥ 19 yıl	2000-3000	1.45-1.75	1175-1190	475-970	790-1145	1345-2015
Kadın						
11 < 15 yıl	1500-2800	1.50-1.80	390-780	390-780	810-1170	1105-1655
15 < 19 yıl	1200-2800	1.45-1.75	275-780	275-780	1010-1455	1105-1655
≥ 19 yıl	1400-2400	1.45-1.75	265-750	265-750	1010-1455	790-1585

2.3.5. İzlem

MMA/PA hastalarının kalıtsal metabolizma hastalıkları konusunda deneyimli bir ekip kontrolünde düzenli aralıklar izlenmelidir. Hastanın klinik, biyokimyasal, nörogelişimsel, psikolojik değerlendirme, beslenme ve ilaç tedavisi ile gelişimi düzenlenmesi amaçlanmaktadır. Hastanın klinik, biyokimyasal, nörogelişimsel, psikolojik sağlık durumlarının en iyi hale getirmek için beslenme ve ilaç tedavisi gibi yöntemlerle değerlendirme ve tedavi süreci planlanmalıdır (46). Hastalar her kontrole geldiğinde beslenme tedavisinin etkinliğini değerlendirmenin bir ölçütü olan cilt, tırnaklar ve saçların incelenmesinin yanı sıra nörolojik ve kardiyovasküler sistemi de içeren tam klinik bir muayene yapılmalıdır (51).

Her klinik ziyarette hastaların kan hazları, laktat, NH₃ düzeyleri, antropometrik ölçümleri, klinik muayene (cilt, saç vb.), beslenme özgeçmişi, gelişimsel değerlendirme için nörolojik muayene hastalara yapılmalı, ayrıca 3-4 saat açlık sonrası plazma ve idrar aminoasit düzeyleri 3-6 aylık süreçlerde bakılmalı, albümin ve karnitin düzeyi 6 ayda bir izlenmeli, tam kan sayımı, çinko, selenyum, B12, ferritin, folik asit düzeyleri her yıl düzenli olarak izlenmelidir (46).

Klinik ziyaretler hastanın yaşı, büyüme ve gelişimi, metabolik stabilitesi, hastalığın şiddeti, tedaviye uyum gibi bireysel farklılıklara göre düzenlenmelidir (46).

2.3.6. Maternal MMA/PA

Gebeliğin özellikle ilk üç ayında mide bulantısı, kusma, iştahsızlık ile birlikte hastalar metabolik dekompanseasyon bakımından risk altındadır. Doğum ve laktasyon gebelerin protein ve enerji gereksinimlerinin arttığı dönemdir. Bu dönemde metabolik stresin artmasıyla hastalarda katabolizma riskine karşı yakından izlenmelidir (54). PA/MMA gebe hastalarda proteinden kısıtlı bir diyetin ve karnitin desteğinin başarılı olduğu rapor edilmiştir (54).

2.4. İzovalerik Asidemi

2.4.1. Tanım ve Görülme Sıklığı

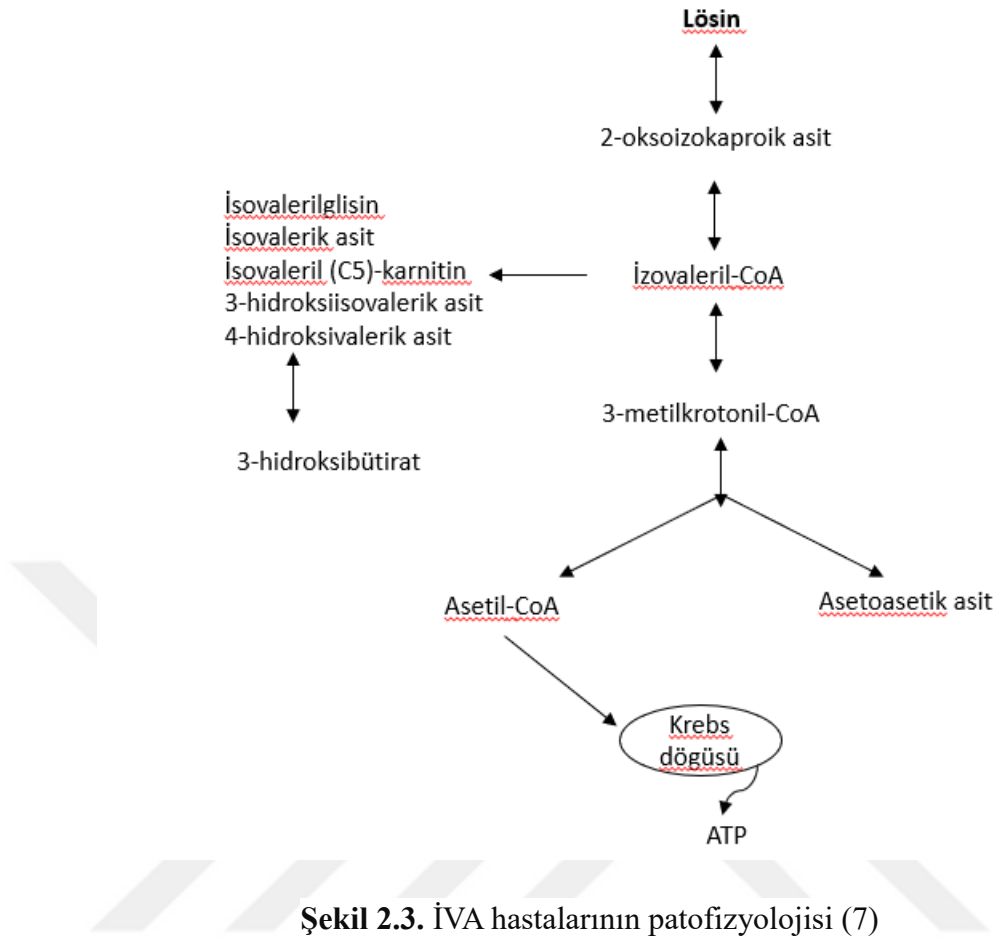
İzovalerik asidemi (IVA), organik asit bozuklukları olarak tanımlanan ilk hastalık türüdür (55). IVA, intramitokondriyal parçalanmanın üçüncü adımın da rol

alan izovaleril-CoA dehidrojenaz enzimindeki bir hasar sonucu ortaya çıkan ve İzovaleril-CoA ve serbest izovalerik asit dahil metabolitlerin birikmesine yol açan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır (7, 56). İVA akut neonatal tip ve kronik aralıklı form olmak üzere iki semptomatik formda meydana gelir. Neonatal tip, metabolik ketoasidozun meydana geldiği yaygın bir form olup, kronik aralıklı form ise gelişim geriliği ile yaşamın ilerleyen zamanlarında meydana gelir (55).

İVA görülme sıklığı, dünya çapında yeni doğan taramasıyla tanı alan 1:100.000 iken yenidoğan ve semptomların başlangıcından sonra tanı alan 1:280.000'dir (57). Amerika Birleşik Devletlerinde 250.000'de 1, Çin'de 190.000'de 1, Almanya'da 1:67000 iken Portekiz de 1:105000, Tayvan da 1:660.000, Avustralya da taranmamış bir toplumda 1:775.600 iken taranmış bir toplumda 1:230.750 olarak gösterilmiştir (7, 58).

2.4.2. Patofizyolojisi

Mitokondriyal homotetramerik bir flavoenzim olan izovaleril-CoA dehidrojenaz, izovaleril-CoA'nın 3-metilkrotonil-CoA'ya dehidrojenasyonunu katalize eden üçüncü basamağı gerçekleştirir (59). İzovalerik asidemi dehidrojenaz eksikliği sonucu 3-metilkrotonil-CoA'ya okside edilememesi sonucu izovalerik asit, 3-hidroksiizovalerik asit, izovaleril (C5)-karnitin ve izovalerilglisin (IVG) gibi izovalerikoenzim A (CoA) türevlerinin birikmesine neden olur (7). (Şekil 2.3.) İzovalerik asit ve IVG potansiyel olarak nörotoksik metabolitlerdendir (60).



Şekil 2.3. İVA hastalarının patofizyolojisi (7)

2.4.3. Tanı

Klinik olarak bakıldığında yaşamın ilk günlerinde hastalar da beslenme güçlüğü, kusma, gelişimsel gecikme, şiddetli metabolik asidoz, uyuşukluk, bilişsel bozulma gibi nörolojik belirtiler, koma hatta ölümle sonuçlanabilen semptomlar ortaya çıkabilmektedir (7). Ensefalopati, uyuşukluk, gelişim geriliği, terli ayak kokusu, titreme yenidoğan da meydana gelen klinik belirtilerdir (60). Yaşamlarının ileriki yaşlarında tanı edilen çocuklarda ise büyüme ve gelişim geriliği, zihinsel gerilik görülebilir. Klinik fenotipi çok geniş aralıkta değişkenlik gösterdiği için bazı formları yetişkinliğe kadar belirti göstermeyebilir (59). Semptom gösteren İVA hastalarının laboratuvar bulgularında ketonüri, artmış anyon açığı ile birlikte metabolik asidoz, hiperammonemi ve lökopeni, trombositopeni, anemi gibi hematolojik bozukluklar görülmektedir (61). İdrar da İVG düzeylerinin yükselmesi İVA tanısını doğrulamakta olup gaz kromatografisi-kütle spektrometresi analizinde karnitin metabolitleri, izovalerylglisin, 3-hidroksiizovalerik asitin gözlemlenmesi ile tanı yapılır. Kullanılan

bir başka yöntemde moleküler genetik testlerdir (7, 61). Ayrıca plazmada 3-hidroksibütirik asit, asetoasetik asit, 3-hidroksiizovalerik asit, izovalerilglutamik asit ve laktik asitte de bir artış gözlemlenebilir (62).

2.4.4. Tedavi

İVA tedavisinin metabolik krizleri önlemek, beslenme tedavisi ve ilaç tedavisi olmak üzere 3 yaklaşımı bulunmaktadır. Öncelikli olarak hastalar metabolik dekompanseasyona karşı dikkatli bir şekilde klinik olarak gözlemlenmelidir. Anabolizmayı sağlamak başlıca teröpatik hedeftir (63). İVA tedavisine erken yaşlarda başlanması, ciddi ketoasidoz krizlerinin sıklığının azaldığı ve olumlu klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (7).

Karnitin veya glisin desteği izovalerik asit gibi nörotoksik olan metabolitlerin toksik olmayan karnitin ve glisin konjugatlarına dönüşümünü artırarak idrarla atılmasını sağlar (34, 60). İVA glisin ile enzimatik olarak konjuge edilir. Glisin desteği plazmada lösinin birikmesini önler. Hastalık durumunda belirtilerin şiddetini ve süresini azaltmaya yardımcı olur (63). L-Glisin 150-300 mg/kg/gün, L-Karnitin 50-100 mg/kg/gün olarak önerilirken bireysel farklılıklara göre verilmelidir (34). Glisin, oral yol ile yaklaşık 150-600 mg/kg ve vücut ağırlığına göre eşit dozlarda günde üç ya da dört defa da verilmesi önerilmiş olup en uygun doz belirlenmemiştir. Karnitin ise genellikle 100 mg/kg şeklinde uygulanmaktadır. Ek olarak plazma karnitin düzeyi düşükse düşük dozda karnitin desteği yapılması önerilmektedir (63).

Akut Dönemde Beslenme Tedavisi

Hastalık, uzun süre aç kalma gibi metabolik strese bağlı olarak katabolizmanın artması sonucu plazma da yükselen lösin vücutta izovaleril-CoA'nın üretimini destekler. Bu durumda hastalar da lösin içermeyen aminoasit karışımları, maltodekstrin ya da glukoz solüsyonları kullanılmalıdır. Lösin alımı gereksiniminin yaklaşık %50'sine düşürülmelidir. Hasta da 24 saat sonra protein sentezini desteklemek için normal gereksinime geri dönülmelidir (63). Metabolik dekompanseasyonu önlemek için gece-gündüz 2 saat aralıklarla glukoz polimer solüsyonları verilmelidir. Glisin ve karnitin gerekli olduğunda tedaviye eklenmelidir. Hastanın tolere edemediği durumda IV (%10 dekstroze ve tuzlu su %0.45) verilmelidir.

Protein alımı 24-48 saat süre için durdurulur. Klinik duruma bağlı olarak 1-2 gün içinde yeniden başlatılır (34).

Uzun Süreli Beslenme Tedavisi

İVA'nın uzun süreli tedavisinde amaç izovaleril-CoA oluşumunu azaltıp atılımını artırmaktır. Bu durum lösün alımını bağlı olarak protein alımını azaltarak toksik metabolitlerin üretimini azaltarak ile toksik olmayan izovalerik asidin L-karnitin veya L-glisin yoluyla böbrekler tarafından atılan toksik olmayan izovalerilkarnitin ve izovalerilglisine konjugasyonunu artırarak gerçekleşmektedir (7, 56).

Lösün elzem bir aminoasit olup, translasyonu uyararak protein sentezini sağlar. Aynı zamanda metabolizmanın düzenlenmesinde önemli görevi vardır. Ayrıca insülin salınımını uyarmaktadır. Lösini aşırı kısıtlama trigliserit lipolizine, anoreksiyaya, aminoasit dengesizliğine neden olmaktadır (56). Beslenme tedavisinde genellikle lösün alımını azaltıp toksik metabolitlerin üretimini sınırlandırmak için protein kısıtlı bir diyet tedavisi uygulamaktadır. Yetersiz beslenmeyi önlemek amacıyla yeterli mikro besin ögesi içeriğine sahip lösün içermeyen aminoasit karışımları kullanılmaktadır (7). İVA hastalarının uzun süreli beslenme tedavisinde doğal protein kaynakları sınırlandırılıp protein gereksinimleri lösün içermeyen aminoasit karışımları ile karşılanır (36).

Enerji alımı, katabolizmanın önlenmesi ve normal büyüme gelişimin sağlanması için yeterli olmalıdır (36, 63).

Protein alımı yaklaşık olarak 1.5 g/kg/gün'e kadar azaltılabilir. Hastalarda devam eden klinik belirtiler durumunda doğal protein kısıtlamasının yanı sıra lösün kısıtlaması da önerilebilir. Yaşa göre protein gereksinimi lösün içermeyen aminoasit karışımları ile karşılanır (63). Lösün gereksinimi vücut için gerekli olan minimum düzeyde alınmalıdır. Lösün gereksinimi 50 mg/kg/gün iken protein gereksinimi 0-1 yaş 2 g/kg/gün, 1-3 yaş 1,5 g/kg/gün, 3 yaş üzerinde ise 1 g/kg/gün olacak şekilde verilmelidir. Protein gereksinimin yarısı doğal protein yarısı da lösün içermeyen aminoasit karışımlarından sağlanmalıdır (38).

İVA hastalarında karnitin eksiliği görülebilir bu yüzden karnitin desteği gerekebilir. Bebek ve küçük çocuklar da ek karnitin dozu 50-100 mg/gün'dür (50).

2.4.5. İzlem

İVA hastalarında plazma aminoasit düzeyleri <1 yaş en az 3 ayda bir, 1-6 yaş arasında 6 ayda bir, 6 yaşından sonra her yıl düzenli olarak izlenmelidir. Protein kısıtlı bir diyet uygulayan hastaların laboratuvar testleri (kan gazları, albumin, kalsiyum, fosfat, paratiroid hormonu, tam kan sayımı, B12 vitamini) yılda en az bir kere bakılmalıdır. Hastaların antropometrik ölçümleri çocukluk döneminde her kontrolde izlenmelidir. Ayrıca hastalarda hareket bozukluklarının klinik bir değerlendirilmesi her kontrolde yapılmalıdır (61).

2.4.6. Maternal İVA

İVA gebelerde tedavi, proteinden kısıtlı bir diyet, karnitin ve glisin desteğini içermektedir. Gebelik ve doğum sonrası dönemde gerekli durumlarda enteral ve parenteral beslenme kullanılarak katabolizmanın önlenmesi amaçlanmaktadır (54). Lösin plasentayı kolaylıkla geçebilen bir aminoasittir ve gebeliğin sonlarında fetal plazma lösininin %90 gibi büyük bir kısmının anneden gelmektedir. Yüksek lösin düzeyi bebeğin büyüme ve gelişimini olumsuz etkileyebileceği için gebelik süresince anne yakından izlenmelidir (54). Hamilelik sırasında yeterli protein, vitamin ve karnitin alımı izlenmelidir. Ayrıca doğum sırasında ve uterusun içe dönesi anında katabolik strese karşı intravenöz şekilde yeterli glukoz alımı sağlanmalıdır (57)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda dallı zincirli organik asidemi (MSUD, MMA/PA, İVA) ile izlenen, yaşları 1-37 yıl arası olan 90 hasta üzerinde Ocak 2023-Aralık 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya dallı zincirli aminoasit metabolizması hastalıkları içinden toplamda 48 MSUD'li hasta ile birlikte 30 MMA/PA'li ve 12 İVA'li hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya anne sütü almayan, metabolik olarak stabil durumda olan, beslenme tedavisi uygulanan, izlemleri düzenli bir şekilde yapılan, beslenme durumunu etkileyecek herhangi kronik bir hastalığı olmayan, besin tüketim kayıtlarına yanıt verebilecek şekilde iletişim becerisine sahip olan hastalar ve aileleri dahil edilmiştir. Anne sütü alan, metabolik olarak stabil durumda olmayan, beslenme tedavisi uygulanmayan, düzenli izlemi yapılmayan, beslenme durumunu etkileyebilecek kronik bir rahatsızlığı olan, besin tüketim kayıtlarına yanıt verebilecek şekilde iletişim becerisine sahip olmayan hastalar ve aileleri çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olan dallı zincirli organik asidemili hastalara ve ebeveynlerine araştırmaya katılmadan önce araştırma hakkında detaylı bir şekilde bilgilendirme yapılmış, araştırmaya katılmanın tamamen gönüllülük esasına dayalı olduğu ve katılımcıların istedikleri zaman araştırmanın herhangi bir aşamasında ayrılma hakkına sahip oldukları belirtilmiştir. Araştırma anketinin ilk sayfasında yer alan aydınlatılmış onam formu (EK-1) ile hasta ve ebeveynleri bilgilendirilip imzalatıldıktan sonra bir kopyası da kendilerine verilip araştırma anketi uygulanmıştır. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2022/21 sayılı toplantı no ve 2022/21-35 karar numarası ile onaylanmıştır (EK-2).

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya katılan hastalara yüz yüze görüşme yöntemi ile 4 bölümden oluşan bir anket formu uygulanmıştır. Birinci bölümde hastaların genel bilgileri (yaş, cinsiyet, medeni durum, sosyodemografik özellikleri, tanı alma zamanı, beslenme davranışları,

kronik hastalık durumu...), ikinci bölümde hastaların 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları, üçüncü bölümde besin tüketim sıklığı ve son bölümde ise hastaların antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve baş çevresi ile BIA) alınmıştır. Hastaların rutin kontrollerinde bakılan kan aminoasit düzeyleri (lösin, izolösin, valin, metionin, glisin, fenilalanin, treonin, tirozin) kaydedilmiştir.

3.3. Araştırma Verilerinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Anket Formu

Araştırmaya katılan hastalara ya da ebeveynlerine uygulanan anket formunun (EK-3) birinci bölümünde hastaya ait yaş, cinsiyet, tanı alma yaşı gibi genel bilgiler ile hastanın anne sütü alma süresi, ana ve ara öğün tüketme sıklığı, aminoasit karışımı kullanım durumu gibi beslenme alışkanlıkları ve anne-baba ile ilgili yaş, eğitim durumu, meslek, akrabalık durumu, kardeş sayısı gibi sosyodemografik bilgiler sorgulanmıştır. Anket formunun ikinci bölümünde hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesi için 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydı detaylı bir şekilde alınmıştır. Üçüncü bölümde hastaların süt ve süt ürünlerini, et ve et ürünlerini, ekmek ve tahıl grubunu, sebze ve meyveler ile düşük proteinli ürünleri tüketim sıklığı ve miktarları sorgulanmıştır. Anket formunun son kısmında ise hastaların antropometrik verileri ve BIA ölçümleri alınmıştır.

3.3.2. Antropometrik Ölçümler

Araştırmaya katılan hastaların vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve Biyoelektrik impedans (BIA) ile vücut bileşimi analiz edilmiştir. Ölçümler araştırmacı tarafından hastalara aynı ölçüm cihazı ile hastalarla anket verilerinin tamamlanmasından sonra alınmıştır.

Vücut Ağırlığı: Vücut ağırlığı çocuklarda 0.1 kg'a duyarlı hassas terazi ile yetişkinlerde ise 0.5 kg'a duyarlı kalibre tartı aleti kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Hastalar sabah aç karnına ince bir kıyafet ve ayakkabısız ölçümleri alınmıştır (64).

Boy Uzunluğu: <2 yaş çocuklarda yatarak infantometre ile, >2 yaş çocuk ve yetişkinlerde ayaklar yan yana ve baş frankfort düzleminde olacak şekilde stadiometre

ile ölçümleri alınmıştır. Hastaların boy uzunluğu, ayaklar yan yana ve baş frankfort düzleminde olacak şekilde esnek olmayan bir mezürle ölçülmüştür (64).

Baş Çevresi: Esnemeyen mezur yardımıyla başın arkasında en çıkıntılı noktadan çevrilerek ölçüm alınır.

BKİ: Vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğuna (m^2) bölünmesi ile hesaplanmıştır ve hastalar WHO Antroplus programı ile değerlendirilmiştir (64). > 19 yaş hastaların değerleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) BKİ sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.1.) (65).

Tablo 3.1. Beden Kütle İndeksi (BKİ) (kg/m^2) sınıflaması (65)

BKİ Değerleri (kg/m^2)	Sınıflama
<18.5	Zayıf
≥ 18.5 - <25.0	Normal
≥ 25.0 - <30.0	Hafif Şişman
≥ 30.0	Obez

Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA): Hastaların BİA ölçümü ile vücut yağ miktarı, yağsız vücut kitlesi, vücut su miktarı ve vücudun çeşitli bölgelerindeki yağ ve kas dağılımları ölçülmüştür (64). Hastaların BİA ölçümü TANİTA Body Composition Analyzer Type TBF-300 M cihazı kullanılarak hesaplanmıştır. Hastaların vücut yağ yüzdesinin değerlendirilmesi Tablo 3.2'ye göre yapılmıştır (66). BİA ölçümü sadece 19 hasta da alınmıştır (Tablo 4.13). Hastaların zihinsel engelli olması ve BİA ölçümünün >10 yaş hastalarda yapılması ölçümü zorlaştırmıştır.

Tablo 3.2. Yetişkinlerde vücut yağ yüzdesinin sınıflaması (%) (66)

Sınıflama	Erkek	Kadın
Zayıf	< 8	< 15
Sağlıklı	8 – 15	15 – 22
Hafif şişman	16 – 20	23 – 26
Şişman	21 – 24	27 – 32
Çok şişman	> 25	> 32

Hastalara anket formu uygulandıktan sonra alınan vücut ağırlığı ve boy uzunluğu verileri ile hastaların Z skorları değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan 1-5 yaş arası hastaların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy uzunluğu, baya göre ağırlık ve yaşa göre BKİ Z skorları WHO Anthro programı ile hesaplanmıştır. Yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ Z skorları 6-10 yaş arası hastalar için WHO Anthro programı ile hesaplanmıştır. Ayrıca 11-18 yaş arası hastaların ise yaşa göre boy uzunluğu ve yaşa göre BKİ Z skorları WHO Anthro programı ile hesaplanmıştır. Toplamda 30 hastanın yaşa göre vücut ağırlığı değerine bakılmıştır (67). Hastaların yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre BKİ ve boya göre ağırlık Z skorlarının değerlendirilmesi Tablo 3.3'te verilen kesişim noktalarına göre yapılmıştır (68).

Tablo 3.3. Ölçümlerin değerlendirilmesinde kullanılan yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre BKİ ve boya göre ağırlık Z skor sınıflandırılması (68)

Yaşa göre vücut ağırlığı	Z Skor (SD)	Sınıflandırma
	< - 2SD	Çok zayıf
	≥ -2SD - < - 1SD	Zayıf
	≥ -1SD - < + 1SD	Normal
	≥ +1SD - < + 2SD	Fazla Kilolu
	≥ +2SD	Obez
Yaşa göre boy uzunluğu	Z Skor (SD)	Sınıflandırma
	< - 2SD	Bodur (Çok kısa)
	≥ -2SD - < - 1SD	Kısa
	≥ -1SD - < + 1SD	Normal
	≥ +1SD - < + 2SD	Uzun
	≥ +2SD	Çok uzun
Yaşa göre BKİ	Z Skor (SD)	Sınıflandırma
	< - 2SD	Çok zayıf
	≥ -2SD - < - 1SD	Zayıf
	≥ -1SD - < + 1SD	Normal
	≥ +1SD - < + 2SD	Fazla Kilolu
	≥ +2SD	Obez
Boya göre ağırlık	Z Skor (SD)	Sınıflandırma
	< - 2SD	Çok zayıf
	≥ -2SD - < - 1SD	Zayıf
	≥ -1SD - < + 1SD	Normal
	≥ +1SD - < + 2SD	Fazla Kilolu
	≥ +2SD	Obez

3.3.3. Besin Tüketim Durumunun Değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan hastaların ebeveynlerinden 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtları ile son 24 saat içinde hastanın tükettiği tüm besinler ve içine giren ürünlerle birlikte miktarları ayrıntılı bir şekilde yüz yüze alınmıştır. Ayrıca hastaların son 24 saat içinde tükettikleri su ve sıvı miktarı ayrı ayrı sorgulanmıştır. Miktarların doğru tayin edilebilmesi amacıyla Yemek ve Besin Fotoğraf kataloğundan (69) yardım alınmıştır. Aynı zamanda hastaların tükettikleri yemeklerin içine giren besin miktarlarını saptamak için Standart Yemek Tarifeleri kitabı kullanılmıştır. Hastalığa özgü kullanılan aminoasit karışımlarının ve düşük proteinli özel ürünlerin bileşimleri Beslenme Bilgi Sistemi 8.1 (BEBIS 8.1) (Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı) programına kaydedildikten sonra 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtlarından elde edilen veriler doğrultusunda bireylerin enerji, makro [karbonhidrat (g/gün ve enerji %si), toplam protein (g/kg/gün, g/gün ve enerji %si), aminoasit karışımından gelen protein (g/kg/gün, g/gün ve enerji %si), yağ (g/gün ve enerji %si)], doymuş, çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asitleri (enerji %si), kolesterol (mg/gün) ve mikro besin ögeleri alımları değerlendirilmiştir. Hastalığa özgü tüketilmesi sakıncalı olan besinler, hayvansal besinler, kurubaklagiller, ekmek ve tahıllar, sebzeler ve meyveler ve düşük proteinli özel ürünleri içeren besin tüketim sıklığı kayıt formu ile hastaların bu besinleri tüketim sıklıkları ve miktarları sorgulanmıştır.

Tüm hastalar için toplam protein (g/gün ve g/kg/gün), doğal protein (g/gün ve g/kg/gün), aminoasit karışımından gelen protein (g/gün ve g/kg/gün), diyetle alınan aminoasitlere ek olarak almış oldukları aminoasitlerde eklenerek protein ve hastalığa özel aminoasit (mg/gün ve mg/kg/gün) alımları hastalığa özel tedavi rehberinde belirtilen yaşa göre referans değerlerine göre değerlendirilmiştir Tablo (3.4) (38, 50). Kalıtsal metabolizma hastalarının tedavisinde ek klinik bir gösterge olan protein enerji oranı (P/E) da hesaplanmıştır. Doğuştan metabolizma hastalıklarında P/E değerinin >1.5 - <2.9 g protein/100 kkal/gün olması gerektiği önerilmiştir. Hastaların toplam protein alımlarının 100 kkal'e enerji başına oranlanarak hesaplanmıştır (70). Hastaların günlük besin ögesi ve enerji RDA önerilen düzeylere göre karşılama yüzdeleri hesaplanmıştır (71).

Tablo 3.4. Hastalık gruplarına göre kılavuzlarda yer alan yaşa göre protein ve aminoasit alımlarının referans değerleri (36, 38)

Toplam protein (g/kg)	MSUD	MMA/PA	İVA
0-6 ay	2.5-3.5	2.75-3.5	2.5-3.5
7-12 ay	2.5-3.5	2.5-3.25	2.5-3
1-3 yaş	1.5-2.5		1.5-2.5
1-4 yaş		1.8-2.6	
4-7 yaş		1.6-2	
4-8 Yaş	1.3-2		1.3-2
7-11 yaş		1.55-1.85	
9-13 yaş	1.2-1.8		1.2-1.8
11-15 yaş (kadın)		1.5-1.8	
11-15 yaş (erkek)		1.45-1.75	
14-18 yaş	1.2-1.8		1.2-1.8
15-19 yaş (kadın)		1.45-1.75	
15-19 yaş (erkek)		1.45-1.75	
>19 yaş	1.1-1.7	1.45-1.75	1.1-1.7
Lösün	(mg/kg/gün)		(mg/kg/gün)
0-6 ay	40-100		65-120
7-12 ay	40-75		50-90
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
>19 yaş	15-50		30-60
İzolösün	(mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)	
0-6 ay	30-90	60-110	
7-12 ay	30-70	40-90	
		(mg/gün)	
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)		390-780	
11-15 yaş (erkek)		540-765	
14-18 yaş	10-30		
15-19 yaş (kadın)		275-780	
15-19 yaş (erkek)		670-950	
>19 yaş	10-30		
≥19 yaş (kadın)	265-750		
≥19 yaş (erkek)	1175-1190		

Tablo 3.4. (Devamı) Hastalık gruplarına göre kılavuzlarda yer alan yaşa göre protein ve aminoasit alımlarının referans değerleri (36, 38)

Valin	(mg/kg/gün)	(mg/kg/gün)
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
>19 yaş	15-30	
≥19 yaş (kadın)		790-1585
≥19 yaş (erkek)		1345-2015
Metionin		(mg/kg/gün)
0-6 ay		20-50
7-12 ay		15-40
		(mg/gün)
1-3 yaş		
1-4 yaş		275-390
4-7 yaş		360-510
4-8 yaş		
7-11 yaş		410-580
9-13 yaş		
11-15 yaş (kadın)		390-780
11-15 yaş (erkek)		290-765
14-18 yaş		
15-19 yaş (kadın)		275-780
15-19 yaş (erkek)		475-950
>19 yaş		
≥19 yaş (kadın)		265-750
≥19 yaş (erkek)		475-950
Treonin		(mg/kg/gün)
0-6 ay		50-125
7-12 ay		20-75
		(mg/gün)
1-3 yaş		
1-4 yaş		415-600
4-7 yaş		540-780
4-8 yaş		
7-11 yaş		610-885
9-13 yaş		
11-15 yaş (kadın)		810-1170
11-15 yaş (erkek)		830-1195
14-18 yaş		
15-19 yaş (kadın)		1010-1455
15-19 yaş (erkek)		830-1195
>19 yaş		
≥19 yaş (kadın)		1010-1455
≥19 yaş (erkek)		790-1145

3.3.4. Biyokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Hastalardan kan tahlili istenmemiştir. Ancak hastaların rutin kontrollerinde hastalıkla ilgili bakılan kan aminoasit düzeyleri (metionin, valin, lösin, izolösin, treonin, glisin), kan gazı, amonyak, laktat, HCO_3 düzeyleri alınmıştır. Hastaların kan aminoasit düzeyleri hastalığa göre referans düzeylere uygun bir şekilde değerlendirilmiştir.

3.3.5. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için “Statistical Package for the Social Sciences 22.0 (IBM SPSS Statistics 22.0)” kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistikler verilecektir. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ise ortanca, çeyrekler arası dağılım aralığı, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistikler verilecektir. Kategorik değişkenler için yüzde değerleri, frekans tabloları verilecektir ve hipotezler ki-kare testi ile test edilmiştir. İki gruplu sayısal verilerin istatistiksel değerlendirmesinde eğer veriler normal dağılıma uygun ise t testi, değil ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. İki den fazla sayısal grup içeren verilerin dağılımı normal dağılıma uygun ise tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) kullanılmıştır. Gruplar arasında fark bulunduğu takdirde LSD yöntemiyle post-hoc analizi yapılmıştır. İki den fazla sayısal grup içeren verilerin dağılımı normal dağılıma uygun değil ise Kruskal-Wallis yöntemiyle gruplar arasında fark kontrol edilecek ve fark olması durumunda bonferroni post-hoc testi ile yapılacaktır. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilecektir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların ve Ailelerin Genel Özelliklerine İlişkin Bulgular

Çalışmaya 48'i MSUD (%53,3), 30'u MMA/PA (%33,4) ve 12'si İVA (13,3) olmak üzere toplam 90 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması, yaş gruplarına, cinsiyete Tablo 4.1'de verilmiştir. Çalışmaya katılan MSUD hastalarının yaş ortalaması $15,3 \pm 6,5$ yıl, MMA/PA hastalarının yaş ortalaması $9,5 \pm 6,9$ yıl ve İVA hastalarının yaş ortalaması $17,8 \pm 9,1$ yıl iken tüm hastaların yaş ortalaması $13,7 \pm 7,6$ yıldır. MSUD hastalarının %6,3'ü 1-5 yıl, %12,5'i 6-10 yıl, %56,3'ü 11-18 yıl ve %25'i >18 yıl, MMA/PA hastalarının %36,7'si 1-5 yıl, %30'u 6-10 yıl, %16,7'si 11-18 yıl ve %16,7'si >18 yıl, İVA hastalarının %25'i 6-10 yıl, %41,7'si 11-18 yıl ve %33,3'ü >18 yıl üzerindedir. Tüm hastalık gruplarında ise çalışmaya katılan hastaların %41,1'ini 11-18 yıl aralığındaki hastalar oluşturmaktadır. Çalışmaya katılan hastaların 46'sını kız hasta (%51,1) oluştururken 44'ünü erkek hasta (%48,9) oluşturmaktadır. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hasta gruplarının demografik özelliklerinin dağılımı

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		Toplam (n=90)	
	$\bar{X} \pm S$ (Alt-Üst) Ortanca		$\bar{X} \pm S$ (Alt-Üst) Ortanca		$\bar{X} \pm S$ (Alt-Üst) Ortanca		$\bar{X} \pm S$ (Alt-Üst) Ortanca	
Yaş (yıl)	$15,3 \pm 6,5$ (1-34) 15		$9,5 \pm 6,9$ (1-23) 8		$17,8 \pm 9,1$ (7-37) 14,5		$13,7 \pm 7,6$ (1-37) 14	
Yaş grubu	n	%	N	%	N	%	n	%
1-5 yıl	3	6,3	11	36,7	-	-	14	15,6
6-10 yıl	6	12,5	9	30,0	3	25,0	18	20,0
11-18 yıl	27	56,3	5	16,7	5	41,7	37	41,1
>18 yıl	12	25,0	5	16,7	4	33,3	21	23,3
Cinsiyet								
Kız	22	45,8	19	63,3	5	41,7	46	51,1
Erkek	26	54,2	11	36,7	7	58,3	44	48,9

Tablo 4.2'de hastaların eğitim durumları, başka hastalığa sahip olma durumları ve randevu sıklıkları verilmiştir. Hastaların %30'u özel eğitime ya da üniversiteye, %26,7'si ilköğretime giderken %24,4'ü yaşı küçük olduğu için okula

gitmemektedir. Hastaların %74,4'ünün kronik bir rahatsızlığı bulunmamakta olup %25,6'sının ise hastalığa bağlı olarak uzun dönemli komplikasyonların bir sonucu olan kronik böbrek yetmezliği, epilepsi gibi rahatsızlıkları bulunmaktadır. MSUD hastaların %4,2'si ayda 1 kez, %25'i 3 ayda 1 kez %50'si hastaneye 6 ayda 1 kez gelirken MMA/PA hastaları %10'u ayda 1 kez, %43,3'ü 3 ayda bir, %40'ı 6 ayda 1 kez, İVA hastalarının %66,7'si 6 ayda 1 kez hastaneye gelmektedir. Tüm hastalık gruplarında ise hastaların %48,9'u 6 ayda 1 kez hastaneye randevuya gelmektedir. MSUD, MMA/PA ve İVA hastalarının %17,8'i 6 aydan daha uzun süre de randevuya gelmektedir.

Tablo 4.2. Hasta gruplarına göre hastaların eğitim durumu, hastalık durumu ve randevuya gelme sıklıkları

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		Toplam (n=90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Eğitim Durumu								
Okul yok	10	20,8	12	40,0	-	-	22	24,4
Kreş/anaokulu	1	2,1	2	6,7	-	-	3	3,3
İlköğretim	8	16,7	9	30,0	7	58,3	24	26,7
Lise	9	18,8	4	13,3	1	8,3	14	15,6
Diğerleri	20	41,7	3	10,0	4	33,3	27	30,0
Başka hastalık								
Evet	16	33,3	7	23,3	-	-	23	25,6
Hayır	32	66,7	23	76,7	12	100,0	67	74,4
Randevuya gelme sıklığı								
Ayda 1 kez	2	4,2	3	10,0	-	-	5	5,5
3 ayda 1 kez	12	25,0	13	43,3	-	-	25	27,8
6 ayda 1 kez	24	50,0	12	40,0	8	66,7	44	48,9
>6 ayda 1 kez	10	20,8	2	6,7	4	33,3	16	17,8

Tablo 4.3'te çalışmaya katılan hastaların hastalık gruplarına göre tanı alma yaşı (gün) verilmiştir. MSUD hastalarının ortalama tanı alma yaşı $68,1 \pm 196,1$ gün, MMA/PA hastalarının $324,8 \pm 669,2$ gün ve İVA hastalarının $425,6 \pm 1062,7$ gün'dür.

Tablo 4.3. Hastalık gruplarına göre tanı alma yaşının aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Hastalık Grupları	Tanı alma yaşı (gün)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
MSUD	68,1 $\pm$ 196,1	1,0-1277,0
MMA/PA	324,8 $\pm$ 669,2	2,0-3285,0
İVA	425,6 $\pm$ 1062,7	2,0-3650,0

Çalışmaya katılan hastaların hastaneye başvuru nedenleri Tablo 4.4'te verilmiştir. Çalışmaya katılan 90 hastadan bazıları birden fazla nedenle hastaneye başvurmuş olup, başlıca %23,4 emmeme, %19,1 kusma, %12,1 kasılma/nöbet/koma ile hastaneye başvurmuşlardır. Hastaneye başvuru nedenleri arasında %9,2'si doğumu takiben 3 gün içinde hastanede tanı edilip akrabalarında metabolizma hastalığı öyküsü olan hastaları oluşturmaktadır (tabloda verilmemiştir).

Tablo 4.4. Hastalıklara göre hastaneye başvuru nedenlerinin dağılımı

Hastaneye başvuru nedeni	Hastaneye başvuru nedenleri	
	n	%
Emmeme	33	23,4
Kusma	27	19,1
Uyku Hali	11	7,8
Doğar doğmaz	13	9,2
Kasılma/nöbet/koma	17	12,1
Ağlama	9	6,4
Yeme bozukluğu	10	7,1
İdrarda koku	6	4,3
Sık nefes alma	3	2,1
İshal	3	2,1
Ateş	3	2,1
Gelişim geriliği	5	3,5
Deri döküntüsü	1	0,7

Tablo 4.5'te ebeveynlerin hastalık gruplarına göre bazı demografik özellikleri verilmiştir. Tüm hastalık gruplarına bakıldığında çalışmaya katılan hastaların annelerinin %1,1'i okur-yazar olmadığı, %46,7'si ilkokul, %20'si ortaokul, %20'si lise ve %12,2'sini üniversite mezunu olduğu, babalarının %1,1'i okur-yazar olmadığı, %39,8'i ilkokul, %10,2'si ortaokul, %27,3'ü lise, %21,6'sı üniversite mezunu olduğu görülmüştür.

Tablo 4.5. Ebeveynlerin demografik özellikleri

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		Toplam (n=90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Annenin eğitim durumu								
Okur-yazar değil	-	-	-	-	1	8,3	1	1,1
İlkokul	30	62,5	8	26,7	4	33,3	42	46,7
Ortaokul	7	14,6	7	23,3	4	33,3	18	20,0
Lise	9	18,8	7	23,3	2	16,7	18	20,0
Üniversite	2	4,2	8	26,7	1	8,3	11	12,2
Meslek								
Ev hanımı	47	97,9	26	86,7	10	83,3	83	92,2
Serbest meslek	-	-	2	6,7	2	16,7	4	4,4
Memur	1	2,1	2	6,7	-	-	3	3,3
Babanın eğitim durumu								
Okur-yazar değil	-	-	-	-	1	8,3	1	1,1
İlkokul	24	51,1	7	24,1	4	33,3	35	39,8
Ortaokul	6	12,8	1	3,4	2	16,7	9	10,2
Lise	7	14,9	15	51,7	2	16,7	24	27,3
Üniversite	10	21,3	6	20,7	3	25,0	19	21,6
Meslek								
Serbest meslek	30	63,8	15	51,7	5	50,0	50	58,1
Memur	10	21,3	6	20,7	1	10,0	17	19,8
Emekli	3	6,4	3	10,3	3	30,0	9	10,5
İşçi	4	8,5	5	17,2	-	-	9	10,5
Çalışmıyor	-	-	-	-	1	10,0	1	1,2
Anne-baba arasında akrabalık var mı?								
Evet	40	83,3	24	80,0	11	91,7	75	83,3
Hayır	8	16,7	6	20,0	1	8,3	15	16,7
Ailede metabolizma hastalığı var mı?								
Evet	18	37,5	5	16,7	3	25,0	26	28,9
Hayır	30	62,5	25	83,3	9	75,0	64	71,1
Sosyal Güvence var mı?								
Evet	45	93,8	23	76,7	11	91,7	79	87,8
Hayır	3	6,3	7	23,3	1	8,3	11	12,2

Hastalık gruplarına göre ebeveynlerin eğitim durumlarını değerlendirdiğimizde üniversite ve lise mezunu ebeveyn oranının MMA/PA hastalarında daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastaların %92,2 gibi büyük bir çoğunluğunun annesi ev hanımı olup %4,4'ü serbest meslek, %3,3'ü memurdur. Hastaların %58,1'inin babası serbest meslekte çalışmakta olup, %19,8'i memur, %10,5'i emekli, %10,5'i işçidir ve 1 kişi de çalışmamaktadır. Çalışmaya katılan hastaların anne baba arasında %83,3'ünün aralarında çeşitli derecelerde akrabalık olduğu görülmektedir. Hastaların %28,9'unun akrabaları arasında kalıtsal metabolizma hastalığına sahip bir bireyin bulunduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %87,8'inin ailelerinin sosyal güvencesi bulunmaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.6'da çalışmaya katılan hastaların hastalık gruplarına göre ebeveynlerin ortalama yaşları ve çocuk sayıları verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların annelerinin ve babalarının yaş ortalaması sırasıyla MSUD hastalarında 41.9 ± 7.5 yıl ve 45.8 ± 7.3 yıl, MMA/PA hastalarında 35.9 ± 7.7 yıl ve 38.4 ± 8.3 yıl, İVA hastalarında 44.8 ± 9.8 ve 50.8 ± 11.9 yıldır. Tüm hastalık gruplarında ise annenin ortalama yaşı 40.3 ± 8.5 yıl iken babanın ortalama yaşı 43.9 ± 9.2 yıl olarak saptanmıştır. Ebeveynlerin ortalama çocuk sayısı 2.3 ± 1.1 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6. Ebeveynlerin ortalama yaşları ile çocuk sayıları

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		Toplam (n=90)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst
Anne yaş (yıl)	$41,9 \pm 7,5$	23-57	$35,9 \pm 7,7$	23-51	$44,8 \pm 9,8$	31-69	$40,3 \pm 8,5$	23-69
Baba yaş (yıl)	$45,8 \pm 7,3$	30-61	$38,4 \pm 8,3$	23-53	$50,8 \pm 11,9$	33-69	$43,9 \pm 9,2$	23-69
Ailedeki çocuk sayısı	$2,5 \pm 1,1$	1-6	$1,9 \pm 1,1$	1-6	$2,9 \pm 0,9$	1-4	$2,3 \pm 1,1$	1-6

4.2. Hastaların Antropometrik Özelliklerine İlişkin Bulgular

Tablo 4.7'de 1-10 yaş arası hastaların hastalık grupları ve cinsiyete göre yaşa göre vücut ağırlığı Z skorlarının dağılımı verilmiştir. MSUD hastalarının %16,7'si, MMA/PA hastalarının %36,4 çok zayıf olarak değerlendirilen $-2SD$ 'nin altındadır. $\geq -2SD < -1SD$ arasında olan malnütrisyon bakımından risk altında olan hastaların oranı

MSUD hastalarında %50, MMA/PA hastalarında %18,2 olarak saptanmıştır. $\geq -1SD < 1SD$ aralığında olan kız hastaların oranı %41,2, erkek hastaların oranı %30,8'dir. $> +1SD < +2SD$ aralığında hafif kilolu olarak gruplandırılan erkek hastaların oranı %22,9'dur. Çalışmaya katılan tüm hasta grupları arasında $\geq 2SD$ olan kız hastaların %17,6'sı, erkek hastaların %15,4'ü obez olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.7. Hastalık gruplarına göre yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru dağılımı

Yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru dağılımı												
		<-2SD		≥-2SD <-1SD		≥-1SD <1SD		>1SD <2SD		≥2SD		p
Hastalık grupları		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
MSUD	K	1	16,7	2	33,3	1	16,7	-	-	2	33,3	0,144
	E	-	-	2	66,7	1	33,3	-	-	-	-	
MMA/PA	K	2	18,2	2	18,2	6	54,5	-	-	1	9,1	
	E	2	22,2	-	-	3	33,3	2	22,2	2	22,2	
İVA	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	E	-	-	-	-	-	-	1	100,0	-	-	
Toplam	K	3	17,6	4	23,5	7	41,2	-	-	3	17,6	
	E	2	15,4	2	15,4	4	30,8	3	22,9	2	15,4	

*Ki-kare analiz testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan 1-18 yaş arası hastaların yaşa göre boy uzunluğu Z skoru dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir. MSUD hastalarında kızların %52,9'u, erkek hastaların %45,5'i, MMA/PA hastalarından kız hastaların %43,8'i, erkek hastaların %30'u çok kısa (bodur) olarak tanımlanan $< -2SD$ 'nin altındadır. MSUD hastalarında kız hastaların %23,5', erkek hastaların %31,8'i, MMA/PA hastalarında kız hastaların %31,3'ü, erkek hastaların kısa boylu olarak tanımlanan $\geq -2SD < -1SD$ aralığındadır. Çalışmaya katılan İVA hastaları arasında çok kısa (bodur), kısa boylu İVA hastası saptanmamıştır. MSUD hastalarında kız hastaların %11,8'i, erkek hastaların %22,7'si, MMA/PA hastalarında kız hastaların %25'i, erkek hastaların %40'ı, İVA hastalarında kız hastaların %66,7'si, erkek hastaların %20'si normal olarak tanımlanan $\geq -1SD < 1SD$ aralığındadır. Uzun boylu olarak tanımlanan $> 1SD < 2SD$ aralığı sadece İVA erkek hastaların %60'ını oluşturmaktadır. MSUD kız hastaların %11,8'i, MMA/PA erkek hastaların %20'si ve İVA erkek hastaların %20'sini çok uzun boylu olarak tanımlanan $\geq 2SD$ eşit veya üzerindedir.

Tablo 4.8. Hastalık gruplarına göre yaşa göre boy uzunluğu Z skoru dağılımı

Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru dağılımı												
		<-2SD		≥-2SD <-1SD		≥-1SD <1SD		>1SD <2SD		≥2SD		p
Hastalık grupları		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
MSUD	K	9	52,9	4	23,5	2	11,8	-	-	2	11,8	0,006*
	E	10	45,5	7	31,8	5	22,7	-	-	-	-	
MMA/PA	K	7	43,8	5	31,3	4	25,0	-	-	-	-	
	E	3	30,0	1	10,0	4	40,0	-	-	2	20,0	
İVA	K	1	33,3	-	-	2	66,7	-	-	-	-	
	E	-	-	-	-	1	20,0	3	60	1	20,0	
Toplam	K	17	47,2	9	25,0	8	22,2	-	-	2	5,6	
	E	13	35,1	8	21,6	10	27,0	3	8,1	3	8,1	

*Ki-kare analiz testi kullanılmıştır.

Tablo 4.9’da 1-5 yaş aralığındaki hastaların boya göre ağırlık Z skorları verilmiştir. Hastaların hiçbiri çok zayıf olarak tanımlanan <-2SD altında değildir. Tüm hasta grupları içinde cinsiyet ayrımı yapmaksızın baktığımızda hastaların %7,1’i zayıf olarak tanımlanan ≥-2SD<-1SD aralığındadır. Hastaların yarısı ≥-1SD<1SD aralığında, %14,3’ü >1SD<2SD aralığında ve %10’u ≥2SD aralığında bulunmuştur.

Tablo 4.9. Hastalık gruplarına göre boya göre vücut ağırlığı Z skoru dağılımı

Boya göre vücut ağırlığı Z skoru dağılımı												
		<-2SD		≥-2SD <-1SD		≥-1SD <1SD		>1SD <2SD		≥2SD		p
Hastalık grupları		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
MSUD	K	-	-	-	-	1	50,0	-	-	1	50,0	1,000
	E	-	-	-	-	1	100,0	-	-	-	-	
MMA/PA	K	-	-	-	-	5	83,3	1	16,7	-	-	
	E	-	-	1	20,0	-	-	1	20,0	3	60,0	
İVA	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Toplam	K	-	-	-	-	6	75,0	1	25,0	1	25,0	
	E	-	-	1	16,7	1	16,7	1	16,7	3	50,0	
		-	-	1	7,1	7	50,0	2	14,3	4	10,0	

*Ki-kare analiz testi kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların yaşa göre BKİ Z skorları Tablo 4.10'da verilmiştir. MSUD hastalarında kız hastaların %11,8'i, erkek hastaların %15'i, MMA/PA kız hastaların ise %13,3'ü çok zayıf olarak tanımlanan $<-2SD$ altındadır. MSUD hastalarında kız hastaların %17,6'sı, erkek hastaların %25'i, MMA/PA hastalarında kız hastaların %13,3'ü, erkek hastaların %10'u zayıf olarak tanımlanan $\geq-2SD<-1SD$ aralığındadır. MSUD hastalarında kız hastaların %29,4'ü, erkek hastaların %35'i, MMA/PA hastalarında kız hastaların %40'ı, erkek hastaların %30'u, İVA hastalarında kız hastaların %33,3'ü, erkek hastaların ise tamamı $\geq-1SD<1SD$ olarak tanımlanan normal aralıktadır. MSUD hastalarında kız hastaların %17,6'sı, erkek hastaların %15'i, MMA/PA hastalarında kız hastaların %20'si, erkek hastaların %40'ı, İVA kız hastalarının ise %66,7'si $>1SD<2SD$ aralığında. MSUD hastalarında kız hastaların %23,5'i, erkek hastaların %10'u, MMA/PA hastaların da kız hastaların %13,3'ü, erkek hastaların %20'si $\geq 2SD$ üzerinde bulunmuştur.

Tablo 4.10. Hastalık gruplarına göre yaşa göre BKİ Z skoru dağılımı

		Yaşa göre BKİ Z skoru dağılımı										
		<-2SD		≥-2SD <-1SD		≥-1SD <1SD		>1SD <2SD		≥2SD		p
Hastalık grupları		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
MSUD	K	2	11,8	3	17,6	5	29,4	3	17,6	4	23,5	
	E	3	15,0	5	25,0	7	35,0	3	15,0	2	10,0	
MMA/PA	K	2	13,3	2	13,3	6	40,0	3	20,0	2	13,3	
	E	-	-	1	10,0	3	30,0	4	40,0	2	20,0	
İVA	K	-	-	-	-	1	33,3	2	66,7	-	-	
	E	-	-	-	-	5	100,0	-	-	-	-	
Toplam	K	4	11,4	5	14,3	12	34,3	8	22,9	6	17,1	
	E	3	8,6	6	17,1	15	42,9	7	20,0	4	11,4	0,484

*Ki-kare analiz testi kullanılmıştır.

Ondokuz yaş üstü bireylerin BKİ (kg/m^2) cinsinden değerleri Tablo 4.11'de verilmiştir. Çalışmaya katılan 10 yaş üzeri hastaların %11,8'i zayıf, %64,7'si normal, %17,6'sı hafif kilolu ve %5,9'u obez sınıfındadır.

Tablo 4.11. 19 yaş üzeri bireylerin BKİ dağılımları

BKİ sınıflaması	MSUD (n=9)		MMA/PA (n=4)		İVA (n=4)		TOPLAM (n=17)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Zayıf	1	11,1	1	25	-	-	2	11,8
Normal	5	55,6	2	50	4	100	11	64,7
Hafif Kilolu	3	33,3	-	-	-	-	3	17,6
Obez	-	-	1	25	-	-	1	5,9

Çalışmaya katılan 1-5 yaş arasındaki çocukların baş çevresi Z skorları dağılımı Tablo 4.12’de verilmiştir. Toplam 8 hasta 1-5 yaş aralığında olup hastaların %25’i <-2SD altında, %62,5’i $\geq -1SD < 1SD$ aralığında ve %12,5’i $\geq 2SD$ üzerinde bulunmuştur. 1-5 yaş arasında çalışmaya katılan İVA hastası bulunmamaktadır.

Tablo 4.12. Hastalık gruplarına göre baş çevresi Z skoru dağılımı

Hastalık grupları	Yaşa göre baş çevresi Z skoru									
	<-2SD		$\geq -2SD < -1SD$		$\geq -1SD < 1SD$		$> 1SD < 2SD$		$\geq 2SD$	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
MSUD	1	50,0	-	-	-	-	-	-	1	50,0
MMA/PA	1	16,7	-	-	5	83,3	-	-	-	-
İVA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Toplam	2	25,0	-	-	5	62,5	-	-	1	12,5

Tablo 4.13’te çalışmaya katılan hastaların BİA ölçüm değerleri (%) verilmiştir. MSUD hastalarında kız hastaların kas yüzdesi $8,48 \pm 8,01$, erkek hastaların $9,6 \pm 6,5$, MMA/PA hastalarında kız hastaların $10,4 \pm 10,2$, erkek hastanın $4,2$, İVA hastalarında kız hastaların $9,3-14,9$, erkek hastaların $2,2-8,7$ olarak saptanmıştır. Toplam vücut yağ yüzdesine baktığımızda MSUD hastalarında kızların $38,7 \pm 2,1$, erkeklerin $44,5 \pm 11$, MMA/PA hastalarında kızların $35,6 \pm 9,4$, erkeklerin $28,2$, İVA hastalarında kızların $34,5 \pm 9,8$, erkeklerin $36,3 \pm 12$ olarak bulunmuştur. Toplam vücut su yüzdesi MSUD hastalarında kızların $28,4 \pm 1,5$, erkeklerin $32,6 \pm 8,1$, MMA/PA hastalarında kızların $26,05 \pm 6,9$, erkeklerin $20,6$, İVA hastalarında kızların $25,2 \pm 7,2$, erkeklerin $26,6 \pm 8,8$ olarak saptanmıştır. Kız ve erkek hastaların kendi içinde Vücut kas yüzdesi, toplam

vücut yağ yüzdesi ve toplam vücut su yüzdeleri hastalık türleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Hastalık gruplarına göre BİA ölçüm değerlerinin aritmetik ortalaması, standart sapma ve alt-üst değerleri

	MSUD (n=9)		MMA/PA (n=5)		İVA (n=5)		
BİA ölçüm değerleri	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	p
Vücut kas yüzdesi (%)							
K1z	8,5± 8,0	1,2- 20,6	10,4± 10,2	2,1- 24,6	12,1± 4,0	9,3- 14,9	0,697
Erkek	9,6± 6,5	3,7- 17,3	4,2 4,2	4,2 4,2	4,5± 3,6	2,2- 8,7	0,331
Vücut yağ yüzdesi (%)							
K1z	38,7± 2,1	36,6- 41,5	35,6± 9,4	24,4- 43,7	34,5± 9,8	27,5- 41,4	0,895
Erkek	44,5± 11,0	33,6- 59,4	28,2 28,2	28,2 28,2	36,3± 12,0	25,2- 49,0	0.400
Vücut su yüzdesi (%)							
K1z	28,4± 1,5	26,8- 30,4	26,1± 6,9	17,9- 32	25,2± 7,2	20,1- 30,3	0,895
Erkek	32,6± 8,1	24,6- 43,5	20,6 20,6	20,6 20,6	26,6± 8,8	18,5- 35,9	0,400

*Kruskal-Wallis testi yapılmıştır.

4.3. Hastaların Biyokimyasal Özelliklerine İlişkin Bulgular

Çalışmaya katılan ve son kontrollerinde kan aminoasit düzeylerine bakılan hastaların kan aminoasit değerlerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı (CAA) Tablo 4.14'te verilmiştir. MSUD hastalarının kan lösin düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 360,4;399,1 $\mu\text{mol/L}$, kan valin düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 135,3;68,0 $\mu\text{mol/L}$, ortalama kan izölösün düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 141,9;77,6 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. MMA/PA hastalarının kan izölösün düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 20,2;31,4 $\mu\text{mol/L}$, kan valin düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 81,1;71,5 $\mu\text{mol/L}$, kan metionin düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 13,7;9,7 $\mu\text{mol/L}$, kan treonin düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 47,7;54,4 $\mu\text{mol/L}$ ve kan glisin düzeyinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 420,5;949,0 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. İVA hastalarının ise kan lösin düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 107,0;59,5 $\mu\text{mol/L}$, kan glisin düzeylerinin medyan ve çeyrekler arası açıklığı 256,3 $\mu\text{mol/L}$ 'dir.

Tablo 4.14. Hastalık gruplarına göre hastaların kan aminoasit düzeylerinin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Kan aminoasit düzeyleri (µmol/L)	MSUD (n=48)		MMA/PA(n=30)		IVA(n=12)		Toplam(n=90)	
	Medyan;ÇAA	Alt-Üst	Medyan;ÇAA	Alt-Üst	Medyan;ÇAA	Alt-Üst	Medyan;ÇAA	Alt-Üst
Lösin	360,4;399,1	12,9- 1193,0	74,5;48,1	18,8- 244,1	107,0;59,5	64,0-434,7	119,8;299,2	12,9-1193
Valin	135,3;68,0	20,7-595,7	81,1;71,5	2,8-182,0	166,1;101,4	76,2-245,1	117,3;77,7	2,8-595,7
İzolösin	141,9;77,6	28,9-452,9	20,2;31,4	3,1-55,9	79,6;138,8	47,1-249,5	79,6;124,6	3,1-452,9
Glisin	-	-	420,5;949,0	133,8-1423,0	256,3	178,3- 334,3	334,3;889,9	133,8-1423
Metionin	24,4;13,0	10,4- 81,3	13,7;9,7	5,2-29,8	19,5;5,3	14,9-29,5	19,9;13,2	5,2-81,3
Fenilalanin	41,4;22,9	16,1-85,0	39,1 ;12,5	17,3- 88,6	48,9;14,2	16,0-58,6	41,9;19,3	16,0-88,6
Treonin	-	-	47,7;54,4	19,7- 103,1	91,0	87,1-94,8	73,1 ;61,7	19,7-691,3
Tirozin	45,1;43,5	14,6- 118,3	50,1;43,5	17,7- 184,4	61,5;20,0	39,9-130,5	49,2;37,6	14,6-184,4

Tablo 4.15'te MSUD hastalarının yaş gruplarına göre kan aminoasit düzeylerinin kılavuzda belirtilen referans değerlere göre dağılımı verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunu 6-12 yaş arası ve >12 yaş üzerindeki hastalar oluşturmaktadır. 6-12 yaş arasındaki MSUD hastalarının kan lösin düzeyi %22,2'sinin normal ve %77,8'inin yüksek, kan valin düzeyi %11,1'inin düşük, %88,9'unun normal, kan izolösün düzeyi %44,4'ünün normal ve %55,6'sının yüksek olarak saptanmıştır. >12 yaş üzeri MSUD hastalarının ise kan lösin düzeyi %13,9'unun düşük, %13,9'unun normal ve %72,2'sinin de yüksek iken kan valin düzeyi %13,9'unun düşük, %83,3'ünün normal, %2,8'inin yüksek ve kan izolösün düzeyi %30,6'sının normal, %69,4'ünün yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.15. MSUD hastalarının referans değerlere göre kan aminoasit düzeylerinin değerlendirilmesi (34)

MSUD (n=48)								
Aminosait	1-2 yaş		2-5 yaş		6-12 yaş		>12 yaş	
	n	%	n	%	n	5	n	%
Lösin								
Düşük	-	-	-	-	-	-	5	13,9
Normal	1	50	-	-	2	22,2	5	13,9
(65-220)								
Yüksek	1	50	1	100	7	77,8	26	72,2
Valin								
Düşük	-	-	-	-	1	11,1	5	13,9
Normal	2	100	1	100	8	88,9	30	83,3
(90-300)								
Yüksek	-	-	-	-	-	-	1	2,8
İzolösün								
Düşük	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	1	50	-	-	4	44,4	11	30,6
(26-100)								
Yüksek	1	50	1	100	5	55,6	25	69,4

Tablo 4.16'da MMA/PA hastalarının kılavuzda belirtilen referans değerlere göre kan aminoasit düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Çalışmaya katılan MMA/PA hastalarının kan glisin düzeyi %43,8'inin normal, %56,2'sinin yüksek, kan izolösün düzeyi %60'ı düşük ve %40'ı yüksek, kan metionin düzeyi %70'i düşük ve %30'u yüksek, kan treonin düzeyi %43,8'i düşük ve %56,2'si normal ile kan valin düzeyi %31'inin düşük, %69'unun normal olarak bulunmuştur.

Tablo 4.16. MMA/PA hastalarının kan parametrelerinin referans değerlere göre değerlendirilmesi

Aminoasit ($\mu\text{mol/L}$)	MMA/PA (n=30)	
	n	%
Glisin		
Düşük	-	-
Normal (115-290)	7	43,8
Yüksek	9	56,2
İzolösin		
Düşük	18	60,0
Normal (25-105)	12	40,0
Yüksek	-	-
Metionin		
Düşük	21	70,0
Normal (18-45)	9	30,0
Yüksek	-	-
Treonin		
Düşük	7	43,8
Normal (45-250)	9	56,2
Yüksek	-	-
Valin		
Düşük	9	31,0
Normal (65-250)	20	69,0
Yüksek	-	-

Tablo 4.17’de MMA/PA ve İVA hastalarının metabolik kontrol kriterleri olan kan pH, laktat, HCO_3 ve CO_2 değerleri verilmiştir. MMA/PA hastalarının kan pH düzeyi ortalaması $7,4 \pm 0,06$, İVA hastaların $7,4 \pm 0,02$ olarak bulunmuştur. Kan laktat düzeylerinin ortalaması MMA/PA hastalarında $2,7 \pm 1,8$, İVA hastalarında $2,1 \pm 0,8$ olarak bulunmuştur. Kan HCO_3 düzeylerinin ortalaması MMA/PA hastalarında $22,9 \pm 2,8$, İVA hastalarında $24,5 \pm 1,4$ olarak bulunmuştur. MMA/PA ve İVA hastaları arasında kan pH, laktat ve HCO_3 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0,05$). Kan CO_2 düzeylerinin ortalaması MMA/PA hastalarında $42,6 \pm 6,7$, İVA hastalarında $49,1 \pm 4,8$ olarak bulunmuştur. İVA hastalarının kan CO_2 düzeyi MMA/PA hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.17. MMA/PA ve İVA hastaların kan pH, laktat, HCO₃ ve CO₂ düzeylerinin ortalama, standart sapma, ortanca ve alt-üst değerleri

	MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		Toplam (n=42)	p
	$\bar{X} \pm S$; Medyan	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$; Medyan	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$; Medyan	
pH	7,4 $\pm$ 0,06; 7,4	7,2-7,4	7,4 $\pm$ 0,02; 7,4	7,3-7,4	7,4 $\pm$ 0,05; 7,4	0,370
Laktat	2,9 $\pm$ 1,8; 2,4	0,9-8,1	2,1 $\pm$ 0,8; 1,9	1,2-3,5	2,7 $\pm$ 1,7; 2,3	0,719
HCO ₃	22,9 $\pm$ 2,8; 22,9	16,1-29,6	24,5 $\pm$ 1,4; 24,9	22,8-26,8	23,2 $\pm$ 2,7; 23,1	0,157
CO ₂	42,6 $\pm$ 6,7; 41,1	31,1-60,6	49,1 $\pm$ 4,8; 49,2	42,1-58,1	43,8 $\pm$ 6,9; 43,8	0,020*

*Mann-Whitney U testi yapılmıştır. *t-testi yapılmıştır.

4.4. Hastaların Beslenme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular

Tablo 4.18’de hastaların hastalık gruplarına göre anne sütü alma durumu ve anne sütü alan hastaların ortalama anne sütü alma süreleri verilmiştir. MSUD hastalarında hastaların %68,8’i, MMA/PA hastalarında %83,3’ü ve İVA hastalarında ise hastaların %66,7’si doğumdan hemen sonra anne sütü almıştır. Hastaların anne sütü alımları gün olarak değerlendirildiğinde MSUD hastalarının ortalama anne sütü alım süresi $50 \pm 102,9$ gün, MMA/PA hastalarının $146,7 \pm 166,7$ gün ve İVA hastalarının $82,9 \pm 147$ gün olarak bulunmuştur. MMA/PA hastalarının ortalama anne sütü alım süresi MSUD ve İVA hastalarına göre daha yüksektir ($p < 0,05$).



Tablo 4.18. Hastalık gruplarına göre hastaların anne sütü kullanımının dağılımı ve ortalama anne sütü alım süresinin ortalama, standart sapma ve alt-üst değerler

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		Toplam (n=90)		p
	n	%	n	%	n	%	N	%	
Anne sütü aldı mı?									
Evet	33	68,8	25	83,3	8	66,7	66	74,2	
Hayır	15	31,3	5	16,7	4	33,3	24	25,8	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	
Ortalama anne sütü alım süresi (gün)	50,0 $\pm$ 102,9	2,0-365,0	146,7 $\pm$ 166,7	3,0-730,0	82,9 $\pm$ 147,0	2,0-365,0	88,6 $\pm$ 139,4	2,0-730,0	0,04*

*Kruskal-Wallis testi yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların iştah durumu ve beslenme alışkanlıklarının dağılımı Tablo 4.19'da verilmiştir. Hastaların iştah durumunu değerlendirildiğinde MSUD hastaların ailelerinde çocuklarının iştahını kötü olarak değerlendirenlerin oranı %2,1'i, çok iyi değerlendirenlerin oranı ise %22,9'dur. MMA/PA hastalarında bu oranlar sırasıyla %17,2 (kötü), %17,2 (çok iyi), İVA hastalarında ise bu oranlar sırasıyla %7,9 (kötü), %21,3 (çok iyi) şeklindedir. Hastalık grupları arasında hastaların iştah durumu bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca çalışmaya katılan hastalar arasında tüple beslenen hasta bulunmamaktadır.

Hastaların ortalama ana öğün sayısı $2,8\pm0,4$ iken ortalama ara öğün sayısı $2,6\pm1,1$ olarak bulunmuştur. Tüketilen ana öğün ve ara öğün sayısı bakımında üç grup arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların ana öğün ve ara öğün atlama durumuna baktığımızda MSUD hastalarının %50'si, MMA/PA hastalarının %36,7'si ve İVA hastalarının %41'i gün içinde herhangi bir öğünü atlamaktadır. Hastalık grupları arasında öğün atlama bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Öğün atlayan hastaların atlama sıklıkları Tablo 4.20'de verilmiş olup hastaların %53,8'i bir öğün, %33,8'i iki öğün ve %12,4'ü üç öğün atlamaktadır. gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Öğün atlayan hastaların %26,9'unun canı istemediği, %7,5'i zaman bulamadığı, %6'sı iştahsızlıktan, %58,2'si diğer nedenlerden dolayı (uyku hali, hastalık durumu ve unutkanlık) öğün atladıklarını belirtmiştir. Sadece bir hasta öğünün hazırlanmamasından dolayı öğün atlamaktadır. Hastalık grupları arasında öğün atlama nedeni bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Bireylerin iştah durumu ve beslenme alışkanlıklarının hastalıklara göre dağılımı.

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		Toplam (n=90)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
İştah durumu									0,093
Çok kötü	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kötü	1	2,1	5	17,2	1	8,3	7	7,9	
Orta	9	18,8	7	24,1	1	8,3	17	19,1	
İyi	27	56,3	12	41,4	7	58,3	46	51,7	
Çok iyi	11	22,9	5	17,2	3	25,0	19	21,3	
Öğün atlama									0,679
Hayır	13	27,1	9	30,0	3	25,0	25	27,8	
Bazen	11	22,9	10	33,3	3	25,0	24	26,7	
Evet	24	50,0	11	36,7	6	50,0	41	45,6	
Atlanan öğünler^a									
1 kez	21	60,0	11	52,4	3	33,3	35	53,8	0,240
2 kez	12	34,3	7	33,3	3	33,3	22	33,8	
3 kez	2	5,7	3	14,3	3	33,3	8	12,4	
Öğün atlama nedeni									0,156
Canı istemiyor	7	20,0	8	38,0	3	33,3	18	27,7	
Zaman bulamıyor	1	2,9	2	9,5	2	22,2	5	7,7	
İştahsız	2	5,7	2	9,5	-	-	4	6,1	
Hazırlanmıyor	1	2,9	-	-	-	-	1	1,5	
Diğerleri	24	68,6	9	43,0	4	44,4	37	56,	
Tüketilen ana öğün sayısı	2,8±0,4	2-3	2,8±0,4	2-3	2,7±0,5	2-3	2,8± 0,4	2-3	0,504
Tüketilen ara öğün sayısı	2,6±1,3	1-8	2,8±1	1-5	2±0,9	1-3	2,6±1,1	1-8	0,122

^aBirden fazla öğün atlama durumu vardır. *Ki-kare testi yapılmıştır.

Hastalık gruplarına göre aminoasit karışımı kullanım durumları Tablo 4.20’de verilmiştir. Aminoasit karışımı kullananların %60,5’ini MSUD, %31,6’sını MMA/PA, %7,9’unu İVA hastaları oluşturmaktadır. Hastaların tümüne değerlendirildiğinde %84,4’ü aminoasit karışımı kullanırken %15,6’sı aminoasit karışımını kullanmamaktadır. Hastalık grupları arasındaki bu farklılık MSUD

grubundan kaynaklanmaktadır. MSUD grubunda hastaların büyük bir çoğunluğu aminoasit karışımı kullanmaktadır (%95,8).

Aminoasit karışımını kullananların %44,7'si aminoasit karışımlarını önerilen sıklıkla tüketmemektedir. MSUD hastalarının %39,1'i aminoasit karışımını 4 kez veya daha fazla seferde tüketirken, MMA/PA hastalarında bu oran %37,5'tir. İVA hastalarının ise tamamı aminoasit karışımlarını günde 1 kez ya da 2 kez tüketmektedir. Hasta grupları arasında aminoasit karışımının tüketim sıklığı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Bu farklılık aminoasit karışımını MSUD hastaları (%8,7'si 1 kez) ile İVA hastalarından (%50'sinin 1 kez) tüketmesinden kaynaklanmaktadır.

Hastalar genellikle hastalık gibi farklı nedenlerden ve aminoasit karışımı kullanmayı istemedikleri için kullanmayı tercih etmemektedir. Çalışmaya katılan hastaların aminoasit karışımı kullanmayı atlama durumlarına bakıldığında MSUD hastalarının %69,6'sı, MMA/PA hastalarının %82,6'sı, İVA hastalarının ise %66,7'si aminoasit karışımını düzenli kullanmaktadır. Tüm hastalar arasında %24'ü bazen ve %2,7'si ise sıklıkla aminoasit karışımı kullanımını atlamaktadır. hastaların %50'si canı istemediği için, %5'i zaman bulamadığı için ve %50'si de diğer sebeplerden dolayı (hastalık durumu, unutkanlık ya da uyku sırasında tüketmek istemedikleri için) aminoasit karışımını kullanmayı atlamaktadır.

Hastaların büyük çoğunluğu aminoasit karışımını tükettikten sonra herhangi bir yan etki olmadığını rapor etmiştir. Sadece 18 hasta aminoasit karışımını tükettikten sonra bazı yan etkilerin olduğunu belirtmiştir. Yan etki görülen hastaların %16,7'si karın ağrısı, %22,2'si kabızlık, %11,1'i şişkinlik/gaz ve %50'side bulantı olduğu bildirilmiştir.

Tablo 4.20. Hastalık gruplarına göre aminoasit karışımı kullanımına ilişkin parametrelerinin dağılımı

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		TOPLAM (n=90)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aminoasit karışımı kullanım durumu									0,000*
Evet	46 ^a	95,8	24 ^b	80,0	6 ^b	50,0	76	84,4	
Hayır	2 ^a	4,2	6 ^b	20,0	6 ^b	50,0	14	15,6	
Aminoasit karışımı kullanım sıklığı									0,046*
1 kez	4 ^a	8,7	5 ^{ab}	20,8	3 ^b	50,0	12	15,8	
2 kez	15 ^a	32,6	4 ^a	16,7	3 ^a	50,0	22	28,9	
3 kez	9 ^a	19,6	6 ^a	25,0	-	-	15	19,7	
4 kez veya daha fazla	18 ^a	39,1	9 ^a	37,5	-	-	27	35,5	
Aminoasit karışımı kullanmayı atlama durumu									0,071
Hayır	32	69,6	20	83,3	4	66,7	56	73,7	
Bazen	14	30,4	3	12,5	2	16,7	18	23,7	
Evet	-	-	1	4,2	1	16,7	2	2,6	
Atlama nedeni									
Canı istemiyor	7	50,0	2	66,7	1	33,3	10	50,0	
Zaman bulamıyorum	-	-	-	-	1	33,3	1	5,0	
Diğerleri	7	50,0	1	33,3	1	33,4	9	45,0	
Aminoasit karışımı kullandıktan sonra oluşan durumlar									
Karın ağrısı	3	27,3	-	-	-	-	3	16,7	
Şişkinlik/gaz	1	9,1	1	16,7	-	-	2	11,1	
Kabızlık	4	36,4	-	-	-	-	4	22,2	
Bulantı	3	27,3	5	83,3	1	100	9	50	

*Ki-kare testi yapılmıştır.

Tablo 4.21’de hastalık türlerine göre düşük proteinli ürün kullanımına ilişkin bulgular verilmiştir. Hastaların %74,5’i düşük proteinli ürün kullanırken %22,2’si hiç kullanmamaktadır. MSUD hastalarının %83,3’ü, MMA/PA hastalarının %70’i ve İVA hastalarının %50’si düşük proteinli ürün kullanmaktadır.

Düşük proteinli ürün kullanan hastaların %79,7 gibi büyük bir kısmı düşük proteinli ürünleri marketten alırken, %15,9’u eczaneden ve %2,9’u internetten sipariş vermektedir. Hastalık grupları arasında düşük proteinli ürünün temini bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.21. Hastalık gruplarına göre düşük proteinli ürün tüketimine ilişkin bulguların dağılımı

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		Toplam (n=90)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Düşük proteinli ürün kullanma durumu									0,055
Evet	40 ^a	83,3	21 ^{ab}	70,0	6 ^b	50,0	67	74,5	
Bazen	2 ^a	4,2	1 ^a	3,3	-	-	3	3,3	
Hayır	6 ^a	12,5	8 ^{ab}	26,7	6 ^b	50,0	20	22,2	
Düşük proteinli ürün temini									0,314
Market	35	83,3	16	76,2	4	66,7	55	79,7	
Eczane	6	14,3	4	19,0	1	16,7	11	15,9	
İnternette sipariş	1	2,4	-	-	1	16,7	2	2,9	
Dernekler	-	-	1	4,8	-	-	1	1,4	
Diğerleri	-	-	-	-	-	-	-	-	

*Ki-kare testi yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların hastalık gruplarına göre düşük proteinli ürünlerin günlük harcama tutarı Tablo 4.22’de verilmiştir. MSUD hastalarının ortalama günlük düşük proteinli ürün tüketim tutarı 1-5 yaş arasında $94,7\pm 90,6$ TL, 5-15 yaş arasında $91,7\pm 65,8$ TL, >15 yaş üzerinde ise $88,0\pm 74,1$ TL’dir. MMA hastalarının ortalama günlük harcama tutarı 1-5 yaş arasında $92,6\pm 65,9$ TL, 5-15 yaş arasında $78,5\pm 66,7$ TL ve >15 yaş üzerinde ise $48,2\pm 62,8$ TL’dir. İVA hastalarının günlük harcama tutarı 5-

15 yaş arasında $36,7\pm53,7$ TL ve >15 yaş üzerinde ise $10,4\pm23,2$ TL olarak hesaplanmıştır. Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nde yaş gruplarına göre devletin düşük proteinli ürünlerin alınması için ödenen tutar, hastaların günlük harcama tutarının MSUD hastalarında 1-5 yaş arasında %9,9, 5-15 yaş arasında %12,1 ve >15 yaş üzerinde %12,5'tir. MMA/PA hastalarının 1-5 yaş arasında %10,2, 5-15 yaş arasında %15,4 ve >15 yaş üzerinde %25,9'dur. İVA hastalarında ise 5-15 yaş arasında %33,0 ve >15 yaş üzerinde %120'dir. Devlet tarafından hastalara ödenen tutar sadece >15 yaş zeri İVA hastalarının günlük gereksinimini karşılamıştır.



4.5. Hastaların Besin Tüketim Durumlarına İlişkin Bulgular

Tablo 4.23'te çalışmaya katılan hastaların besin tüketim kayıtlarından elde edilen protein alım türlerinin ortalama, standart sapma ve en düşük-en yüksek değerleri verilmiştir. Toplam protein alımları MSUD hastalarında $48,1 \pm 14,6$ g/gün, MMA/PA hastalarında $28,6 \pm 11,4$ g/gün ve İVA hastalarında $34,8 \pm 14,9$ g/gün olarak bulunmuştur. Hasta grupları arasında toplam protein alımları (g/gün) anlamlı bir farklılık vardır ve bu farklılık MSUD grubundan kaynaklanmaktadır. MSUD hastalarının ($48,1$ g/gün) ortalama protein alımlarının MMA/PA ($28,6$ g/gün) ve İVA ($34,8$ g/gün) hastalarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,005$). Hastalarının toplam protein alımlarını g/kg olarak değerlendirildiğinde İVA hastalarının toplam protein alımları g/kg bakımından anlamlı bir farklılık vardır. İVA hastalarının ($0,8 \pm 0,4$ g/kg) toplam protein alımlarının MSUD ($1,3 \pm 0,6$ g/kg) ve MMA/PA ($1,3 \pm 0,8$ g/kg) hastalarına göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Hastaların doğal protein alımları g/gün olarak değerlendirildiğinde MSUD hastalarında $12,2 \pm 7,6$ g/gün, MMA/PA hastalarında $20,6 \pm 11$ g/gün ve İVA hastalarında $28,4 \pm 13$ g/gün ve protein alımları g/kg olarak değerlendirildiğinde ise MSUD hastalarında $0,3 \pm 0,2$ g/kg, MMA/PA hastalarında $0,9 \pm 0,7$ g/kg, İVA hastalarında $0,6 \pm 0,4$ g/kg olarak bulunmuştur. MSUD hastalarının g/kg ve g/gün bakımında doğal protein alımları MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha düşüktür ($p < 0,05$).

Hastaların aminoasit karışımından gelen protein alımları g/gün olarak değerlendirildiğinde MSUD hastalarında $37,3 \pm 11,2$ g/gün, MMA/PA hastalarında $10,1 \pm 5,3$ g/gün, İVA hastalarında $12,8 \pm 8,6$ ve protein alımları g/kg olarak değerlendirildiğinde ise MSUD hastalarında $1 \pm 0,5$ g/kg, MMA/PA hastalarında $0,5 \pm 0,3$ g/kg, İVA hastalarında $0,3 \pm 0,2$ g/kg olarak bulunmuştur. MSUD hastalarının g/kg ve g/gün bakımından aminoasit karışımından gelen protein alımları MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha yüksektir ($p < 0,05$).

Hastaların besin tüketim kaydından elde edilen toplam protein alımlarının enerjiden gelen yüzdesi MSUD hastalarında ($13,1 \pm 4,4$), MMA/PA hastalarına göre ($9,2 \pm 4,9$) ve İVA hastalarına göre ($9,6 \pm 3$) daha yüksektir. Hastaların besin tüketiminden aldıkları doğal protein alımlarının enerjiden gelen yüzdesi MSUD

hastalarında ($3,7 \pm 1,9$), MMA/PA hastalarına göre ($6,8 \pm 5,3$) ve İVA hastalarına göre ($8,1 \pm 2,6$) daha düşüktür. Besin tüketim kayıtlarından elde edilen aminoasit karışımından gelen proteinin enerjiden gelen yüzdesi ise MSUD hastalarında ($9,9 \pm 3,8$), MMA/PA hastalarına göre ($3,1 \pm 1,7$), İVA hastalarına göre ($3,3 \pm 2,6$) daha yüksektir. Hasta grupları arasında toplam proteinin enerji yüzdesi, doğal protein enerji yüzdesi, elzem protein enerji yüzdesi bakımından anlamlı bir farklılık olup MSUD hastalarının doğal proteinin enerjiden gelen yüzdesi MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha düşük olup toplam proteinin ve aminoasit karışımından gelen proteinin enerjiden gelen yüzdesi MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha yüksektir ($p < 0.001$).

Hastaların besin tüketim kayıtlarından elde edilen toplam protein/enerji (P/E) (100 kkal/gün) MSUD hastalarında $3,1 \pm 1,0$, MMA/PA hastalarında $2,3 \pm 1,3$, İVA hastalarında $2,4 \pm 0,7$ olarak bulunmuştur. MSUD hastalarında P/E oranı MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha yüksektir. ($p < 0,05$).

Tablo 4.23. Hastalık gruplarına göre doğal protein, aminoasit karışımında gelen protein ve toplam protein alımlarının aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

	MSUD (n=48)			MMA/PA (n=30)			İVA (n=12)			Toplam (n=90)			p
	$\bar{X} \pm S$	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 (g/gün)	12,2±7,6 ^a	1,8-39,8	20,6±11 ^b	2,2-51,1	28,4±13 ^b	12,3-62,9	17,1±11,2	1,8-62,9					0,000*
Aminoasit karışımından gelen protein (g/gün)	37,3±11,2 ^a	9,0-59,5	10,1±5,3 ^b	4,2-25,5	12,8±8,6 ^b	4,2-27,0	26,8±16,2	4,2-59,5					0,000*
Toplam protein (g/gün)	48,1±14,6 ^a	14,9-76,6	28,6±11,4 ^b	9,2-58,8	34,8±14,9 ^b	17,1-68,9	39,8±16,3	9,2-76,6					0,000*
Doğal protein (E%)	3,7±1,9 ^a	1,0-9,0	6,8±5,3 ^b	1,0-31,0	8,1±2,6 ^b	4,0-13,0	5,3±3,9	1,0-31,0					0,000*
Aminoasit karışımından gelen protein (E%)	9,9±3,8 ^a	3,0-21,0	3,1±1,7 ^b	1,0-10,0	3,3±2,6 ^b	1,0-8,0	7,2±4,6	1,0-21,0					0,000*
Toplam Protein (E%)	13,1±4,4 ^a	5,0-26,0	9,2±4,9 ^b	4,0-31,0	9,6±3,0 ^b	7,0-16,0	11,3±4,8	4,0-31,0					0,000*

Tablo 4.23. (Devam) Hastalık gruplarına göre doğal protein, aminoasit karışımında gelen protein ve toplam protein alımlarının aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Doğal protein (g/kg)	0,3±0,2 ^a	0,1-1,6	0,9±0,7 ^b	0,3-3,8	0,6±0,4 ^b	0,3-1,5	0,6±0,5	0,1-3,8	0,000*
Aminoasit karışımından gelen protein protein (g/kg)	1,0±0,5 ^a	0,2-3,3	0,5±0,3 ^b	0,2-1,2	0,3±0,2 ^b	0,1-0,5	0,8±0,5	0,1-3,3	0,000*
Toplam protein (g/kg)	1,3± 0,6 ^a	0,4-4	1,3±0,8 ^a	0,3-3,8	0,8± 0,4 ^b	0,3- 1,6	1,2±0,7	0,3-4,0	0,006*
P/E	3,1± 1,0 ^a	1,1- 6	2,3± 1,3 ^b	0,01-7,5	2,4± 0,7 ^{ab}	1,7- 3,9	2,7±1,2	0,01-7,5	0,000*

*Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. *LSD post hoc testi yapılmıştır.

Tablo 4.24'te hastaların hastalık gruplarına göre P/E oranlarının kılavuz da yer alan referans değere göre dağılımı verilmiştir. P/E oranı referansın altında olan hastaların oranı MSUD hastalarında %2,1, MMA/PA hastalarında %16,7'dir. İVA hastaları arasında P/E oranı referansın altında olan hasta bulunmamaktadır.

Tablo 4.24. Hastalık gruplarına göre hastaların P/E oranlarının dağılımı

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)		TOPLAM (n=90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Düşük (< 1.5)	1	2,1	5	16,7	-	-	6	6,7
Normal (1.5-2.9)	23	47,9	20	66,6	10	83,3	53	58,9
Yüksek (>2.9)	24	50,0	5	16,7	2	16,7	31	34,4

Tablo 4.25'te çalışmaya katılan hastaların 24 saatlik geriye dönük besin tüketiminden aldıkları ortalama aminoasit değerleri verilmiştir. MSUD hastalarının ortalama lösin miktarı 788,3.±491 mg/gün, izolösin miktarı 506,1.±299,1 mg/gün ve valim miktarı ise 610,5.±356,8 mg/gün'dür. MMA/PA hastalarının ortalama metionin alımı 356,2.±174,2 mg/gün, izolösin alımı 868,1.±430,1 mg/gün, treonin alımı 694,6.±320,6 mg/gün ve glisin alımı 679,5.±409,1 mg/gün olarak bulunmuştur. İVA hastalarının ortalama lösin alımı 2051,8.±1010,5 mg/gün, izolösin alımı 1243,4.±592 mg/gün, glisin alımı 980,9.±390,6 mg/gün ve valin alımı 1467,7.±673,9 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.25.Hastalık gruplarına besin tüketimden aldıkları aminoasitlerin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

	MSUD (n=48)		MMA/PA (n=30)		İVA (n=12)	
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst
Valin toplam	610,5± 356,8 ^a	92,4-1971,4	1056,3± 486,6 ^b	265,0-2294,0	1467,7± 673,9 ^c	574,2-3248,7
Valin- aminoasit karışımı	2,8	2,8	-	-	1,3±0,8	0,3-2,3
Valin-doğal besin	610,4±356,7 ^a	92,4-1971,4	1056,3±486,6 ^b	265,0-2294,0	1467,3±674 ^c	574,2-3248,7
Metionin toplam	197,7± 116,1 ^a	43,2-586,5	356,2± 174,2 ^b	93,6-962,6	465,4± 234,1 ^b	189,6-1098,8
Metionin- aminoasit karışımı	1,2±0,3	0,3-2	-	-	0,4±0,3	0,1-0,9
Metionin- doğal besin	196,6±116,1 ^a	41,5-585,7	356,2±174,2 ^b	93,6-962,6	465,2±234,1 ^b	189,3-1098,6
İzolösin toplam	506,1± 299,1 ^a	46-1598,9	868,1± 430,1 ^b	147-1980,4	1243,4± 592 ^c	422-2822
İzolösin- aminoasit karışımı	-	-	-	-	0,9±0,6	0,3-1,8
İzolösin- doğal besin	506,1±299,1 ^a	46-1598,9	868,1±430,1 ^b	147-1980,4	1243±592 ^c	421,4-2821,6
Lösin toplam	788,3± 491 ^a	101,6-2396,6	1478,2± 674,1 ^b	306-3133,6	2051,8± 1010,5 ^c	801,6-4714,5
Lösin- aminoasit karışımı	1,2	1,2	1,3±0,7	0,6-3,4	-	-
Lösin-doğal besin	788,3±491,1 ^a	101,6-2396,6	1477,1±674,4 ^b	304,9-3133,6	2051,8±1010,5 ^c	801,6-4714,5

Tablo 4.25. (Devam) Hastalık gruplarına besin tüketimden aldıkları aminoasitlerin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Tirozin	362,6± 202,6 ^a	40,8-966,9	679,1± 297,1 ^b	185,4-1430,7	887,5± 472 ^b	296,1-2139,2	0,000*
Tirozin- aminoasit karışımı	2,5±0,7 ^a	0,6-4,1	0,7±0,4 ^b	0,3-1,7	0,9±0,6 ^b	0,3-1,8	0,000*
Tirozin- doğal besin	360,2±202,8 ^a	37,2-965,2	678,5±297,2 ^b	184,9-1430,7	887,1±472,6 ^b	295,5-2138,8	0,000*
Fenilalanin toplam	506,5± 315,1 ^a	48,8-1561,4	895,2± 408,1 ^b	206-2011,4	1305,6± 635,7 ^c	447,8-2975,7	0,000*
Fenilalanin- aminoasit karışımı	2,2±0,7 ^a	0,4-3,4	0,5±0,3 ^b	0,2-1,3	0,6±0,5 ^b	0,2-1,4	0,000*
Fenilalanin- doğal besin	504,5±315,3 ^a	45,8-1561,4	894,7±408,1 ^b	205,5-2011,4	1305,3±635,7 ^c	447,4-2975,4	0,000*
Treonin toplam	406,6± 245,1 ^a	62,8-1411	694,6± 320,6 ^b	214,8-1559,7	954,0± 447,0 ^c	323,3-2117,2	0,000*
Treonin- aminoasit karışımı	2,5±0,7	0,7-4,0	-	-	0,6±0,5	0,2-1,4	0,000*
Treonin- doğal besin	404,3±245,1 ^a	59,5-1409,4	694,6±320,6 ^b	214,8-1559,7	953,7±447,0 ^c	322,9-2116,9	0,000*
Glisin toplam	464,6± 313,1 ^a	0,9-1614,6	679,5± 409,1 ^b	69,5-1684,9	980,9± 390,6 ^c	444,0-1886,9	0,000*
Glisin- aminoasit karışımı	1,7±1,2 ^a	0,3-4,5	0,3±0,2 ^b	0,1-0,9	0,4±0,3 ^b	0,1-0,9	0,000*
Glisin- doğal besin	466,4±296,0 ^a	49,9-1413,8	679,2±409,1 ^b	69,1-1684,9	980,6±390,6 ^c	443,7-1886,7	0,000*

*Kruskal-Wallis testi yapılmıştır.

Tablo 4.26’da hastaların hastalık gruplarına göre 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kaydından aldıkları enerji, protein dışı makro ve mikro besin öğelerinin ortalama, standart sapma, alt ve üst değerleri verilmiştir. Hastalık gruplarına göre değerlendirildiğinde ortalama enerji alımı MSUD hastalarında $1578,4 \pm 433$ (690,6-2860,8) kkal/gün, MMA/PA hastalarında $1341,5 \pm 449,3$ (510,1-2282,4) kkal/gün, İVA hastalarında ise $1448,3 \pm 337,7$ (985,2-2019,1) kkal/gün olarak bulunmuştur.

Hastaların diyetle aldıkları karbonhidratın enerjiden gelen yüzdesi MSUD hastalarında $\%55,5 \pm 8,6$, MMA/PA hastalarında $\%54,5 \pm 8,3$, İVA hastalarında $\%55,9 \pm 7,5$ ’tir. Hastalık grupları arasında karbonhidratın enerjiden gelen yüzdesi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Hastaların diyetle aldıkları yağın enerjiden gelen yüzdesi MSUD hastalarında $\%31,3 \pm 8,5$, MMA/PA hastalarında $\%36,1 \pm 8,7$ ve İVA hastalarında $\%34,5 \pm 8,4$ ’tür ve hastalık gruplarının diyetle aldıkları yağın enerjiden gelen yüzdesi benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Diyetle alınan yağ asidi türlerinin dağılımına bakıldığında doymamış yağ asidi alımının enerjiden gelen yüzdesi $\%4,9 \pm 2,5$ g/gün, MMA/PA hastalarında $\%7,5 \pm 3,2$ g/gün ve İVA hastalarında $\%9 \pm 3,8$ g/gün’dür. Doymamış yağ asidi alımının enerjiden gelen yüzdesi bakımından hastalık grupları arasındaki fark istatistiksel bakımdan anlamlı olup, İVA hastalarında doymuş yağ asidi alımının enerjiden gelen yüzdesi MSUD ve MMA/PA hastalarına göre daha yüksektir ($p < 0,05$). Tekli doymamış yağ asidi alımının enerjiden gelen yüzdesi MSUD hastalarında $\%10 \pm 5,5$ g/gün, MMA/PA hastalarında $\%12,2 \pm 6,7$ g/gün ve İVA hastalarında $\%13,2 \pm 5,1$ g/gün’dür. Çoklu doymamış yağ asidi alımının enerjiden gelen yüzdesi MSUD hastalarında $\%5,3 \pm 3,3$ g/gün, MMA/PA hastalarında $\%5,9 \pm 3,6$ g/gün ve İVA hastalarında $\%7 \pm 4,2$ g/gün olarak bulunmuştur. Hastalık grupları arasında tekli doymamış yağ asidi ve çoklu doymamış yağ asidi alımının enerjiden gelen yüzdesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Diyetle alınan toplam posa miktarı MSUD hastalarında $8,2 \pm 4,3$ g/1000 kkal, MMA/PA hastalarında $9,2 \pm 4,6$ g/1000 kkal, İVA hastalarında $10,6 \pm 4,0$ g/1000 kkal’dır. Hastalık grupları arasında posa alımları benzerdir ($p > 0,05$).

Hastaların hastalık gruplarına göre B1, B2, B12, C vitamini alımları sırasıyla değerlendirildiğinde MSUD hastalarında $1,7 \pm 0,5$ (0,5-2,8) mg/gün, MMA/PA

hastalarında $0,9 \pm 0,4$ ($0,2-1,9$) mg/gün iken İVA hastalarında $0,9 \pm 0,5$ ($0,3-2,1$) mg/gün ve ortalama B2 vitamini alım miktarı MSUD hastalarında $1,5 \pm 0,5$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $0,9 \pm 0,3$ mg/gün ve İVA hastalarında $0,8 \pm 0,5$ mg/gün'dür. Hastaların günlük ortalama B12 alımı MSUD hastalarında $2,5 \pm 0,9$ µg/gün, MMA/PA hastalarında $1,3 \pm 0,7$ µg/gün ve İVA hastalarında $1,2 \pm 1$ µg/gün olarak, ortalama C vitamini alım miktarı MSUD hastalarında $168,3 \pm 117,4$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $103,2 \pm 63,2$ mg/gün ve İVA hastalarında $116 \pm 40,5$ mg/gün, ortalama pantotenik asit alım miktarı MSUD hastalarında $7,1 \pm 2,8$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $4,4 \pm 1,8$ mg/gün ve İVA hastalarında $5 \pm 2,4$ mg/gün, ortalama B6 vitamini alım miktarı MSUD hastalarında $2,1 \pm 0,8$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $1,2 \pm 0,6$ mg/gün ve İVA hastalarında $1,3 \pm 0,6$ mg/gün olarak bulunmuştur. MSUD hastalarının besin tüketim kayıtlarından elde edilen ortalama B1, B2, B12, pantotenik asit, B6 ve C vitamini alımı MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha yüksektir ($p < 0,05$).

Çalışmaya katılan hastaların günlük ortalama demir alımı MSUD hastalarında $17,7 \pm 6$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $9,5 \pm 4,2$ mg/gün ve İVA hastalarında $10,2 \pm 6$ mg/gün iken ortalama çinko alımı MSUD hastalarında $12,7 \pm 3,9$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $6,3 \pm 3$ mg/gün ve İVA hastalarında $7 \pm 4,7$ mg/gün, ortalama folat alım miktarı MSUD hastalarında $305,5 \pm 160,5$ µg/gün, MMA/PA hastalarında $195,3 \pm 104,4$ µg/gün ve İVA hastalarında $227,1 \pm 86,5$ µg/gün, ortalama magnezyum alım miktarı MSUD hastalarında $320,1 \pm 103,7$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $188,7 \pm 85,9$ mg/gün ve İVA hastalarında $217,1 \pm 87,8$ mg/gün, ortalama fosfor alım miktarı MSUD hastalarında $828,5 \pm 245,7$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $581,1 \pm 209,8$ mg/gün ve İVA hastalarında $676 \pm 358,2$ mg/gün olarak bulunmuştur. Hastaların diyetle ortalama demir, çinko alımları MSUD hastalarında MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha yüksektir ($p < 0,05$).

Çalışmaya katılan hastaların diyetten aldıkları ortalama sodyum miktarı MSUD hastalarında $781,2 \pm 657,3$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $832,2 \pm 768,8$ mg/gün ve İVA hastalarında $1371,2 \pm 844,4$ mg/gün'dür. İVA hastalarının diyetle aldığı ortalama sodyum miktarı MSUD ve İVA hastalarına göre daha yüksektir ($p < 0,05$).

Tablo 4.26. Hastalık gruplarına göre hastaların besin tüketim kaydı ile enerji ile protein dışı alımlarının aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

	MSUD (n=48)			MMA/PA(n=30)			İVA(n=12)		
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	p
Enerji (kkal/gün)	1578,4±433,0	690,6-2860,8	1341,5±449,3	510,1-2282,4	1448,3±337,7	985,2-2019,1			0,129
Karbonhidrat (E%)	55,5±8,6	39,0-78,0	54,5±8,3	35,0-72,0	55,9±7,5	40,0-70,0			0,904
Yağ (E%)	31,3±8,5	12,0-49,0	36,1±8,7	21,0-58,0	34,5±8,4	22,0-49,0			0,070
Doymuş yağ asidi (E%)	4,9±2,5 ^a	0,1-15,9	7,5±3,2 ^{ab}	1,4-16,6	9,0±3,8 ^b	2,5-18,0			0,000*
Tekli doymamış yağ asidi (E%)	10±5,5	0,1-21,5	12,2±6,7	2,3-29,8	13,2±5,1	5,6-22,9			0,130
Çoklu doymamış yağ asidi (E%)	5,3±3,3	0,1-14,2	5,9±3,6	0,9-17,1	7,0±4,2	1,5-14,3			0,408
Posa (g/1000kkal)	8,2±4,3	1,1-25,8	9,2±4,6	1,1-20,5	10,6±4,0	2,2-15,7			0,231
A vitamini (µg/gün)	1412,1±816,4	60,8-4432,4	1263,8±881,0	263,2-3346,7	940,7±587,3	155,4-1946,2			0,104
E vitamini (mg/gün)	15,7±11,0	1,4-49,3	13,6±8,1	1,5-30,9	13,6±8,4	5,3-35,9			0,830
B1 vitamini (mg/gün)	1,7±0,5 ^a	0,5-2,8	0,9±0,4 ^b	0,2-1,9	0,9±0,5 ^b	0,3-2,1			0,000**
B2 vitamini (mg/gün)	1,5±0,5 ^a	0,1-2,4	0,9±0,3 ^b	0,2-1,8	0,8±0,5 ^b	0,3-1,9			0,000*

Hastaların enerji, makro ve mikro besin ögelerini karşılama yüzdeleri Tablo 4.27’de verilmiştir. Hastaların günlük enerjiyi karşılama yüzdesinin ortalaması MSUD hastaları için $81,7 \pm 22,4$ kkal/gün, MMA/PA hastalarının $69,4 \pm 23,3$ kkal/gün ve İVA hastalarının $74,8 \pm 17,4$ kkal/gün’dür. Tüm hastalık grupları içinde enerjiyi karşılama yüzdesi ortalama $76,6 \pm 22,6$ kkal/gün’dür. Hastalık grupları arasında enerjiyi karşılama yüzdesi bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Hastaların protein gereksinimi karşılama yüzdesi oranı $69,8 \pm 28$ ’dir. Protein gereksinimi karşılama oranı hastalık gruplarına göre baktığımızda MSUD hastalarının $83,9 \pm 25,6$, MMA/PA hastalarının $50,9 \pm 18,8$ ve İVA hastalarının $60,9 \pm 26,1$ ’dir. MSUD hastalarının protein gereksinimini karşılama yüzdesi MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha yüksektir ($p < 0,05$).

Hastaların karbonhidrat ve yağ gereksinimi karşılama yüzdesi ortalaması sırasıyla $72,7 \pm 28,7$ ve $83 \pm 27,2$ ’dir. Hastalık gruplarına göre değerlendirdiğimizde karbonhidrat alımı karşılama yüzdesi oranı MSUD hastalarında $77,4 \pm 30,6$, MMA/PA hastalarında $65,2 \pm 26,6$ ve İVA hastalarında $72,5 \pm 23,2$ olarak bulunmuştur. Yağ alımı karşılama yüzdesi oranı MSUD hastalarında $82,5 \pm 27,4$, MMA/PA hastalarında $83,8 \pm 30,1$ ve İVA hastalarında $82,9 \pm 19,4$ olarak bulunmuştur. Hastalık grupları arasında karbonhidrat ve yağ alımının karşılama yüzdesi oranı istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya katılan hastaların tüm hastalık grupları için önerilen posa alımı değerlendirildiğinde karşılama yüzdesi $49,9 \pm 27,3$ ’tür. Hastalık gruplarına göre değerlendirdiğimizde MSUD hastalarının $47,3 \pm 30,4$, MMA/PA hastalarının $54,4 \pm 24,7$ ve İVA hastalarının $50,1 \pm 18,9$ olarak bulunmuştur. Hastalık grupları arasında önerilen posa alım karşılama oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hastaların vitamin mineral alımları değerlendirildiğinde A vitamini karşılama yüzdesi oranı MSUD hastalarında $210,3 \pm 135,9$, MMA/PA hastalarında $265,3 \pm 198,8$ ve İVA hastalarında $153,3 \pm 113,1$ olarak bulunmuştur. A vitamini karşılama yüzdesi oranı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hastaların B1 vitamini alımının karşılama yüzdesi oranını değerlendirdiğimizde MSUD hastalarında $175,3 \pm 54,5$, MMA/PA hastalarında $131,1 \pm 68,8$ ve İVA hastalarında $95,3 \pm 63$ olarak bulunmuştur. Hastaların B2 vitamini

gereksinimini karşılama yüzdesi değerlendirildiğinde ise MSUD hastalarında $156,9 \pm 59,4$, MMA/PA hastalarında $128 \pm 66,8$ ve İVA hastalarında $89,1 \pm 59,5$ olarak bulunmuştur. MSUD hastalarının MMA/PA ve İVA hastalarına göre B1 ve B2 vitaminin karşılama yüzdesi daha yüksektir ve hastalık grupları arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

Hastaların B12 gereksinimini karşılaştırma yüzdesini değerlendirdiğimizde MSUD hastalarında 120 ± 56 , MMA/PA hastalarında $107,7 \pm 84,2$ ve İVA hastalarında $62,5 \pm 55,2$ olarak bulunmuştur. İVA hastalarının MSUD ve MMA/PA hastalarına göre daha düşük orana sahip olduğu görülmektedir ($p < 0,05$).

Hastaların C vitamini alımı karşılama yüzdesi değerlendirildiğinde MSUD hastalarında $283,3 \pm 172,5$, MMA/PA hastalarında $289,1 \pm 203$ ve İVA hastalarında $226,4 \pm 145,4$ olarak bulunmuştur. Hastalık grupları arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hastaların demir alımının karşılama yüzdesi değerlendirildiğinde MSUD hastalarında $164,5 \pm 69,9$, MMA/PA hastalarında $98,4 \pm 54$ ve İVA hastalarında $107,1 \pm 84,2$ olarak bulunmuştur. Hastaların çinko alımının karşılama yüzdesi oranı değerlendirildiğinde MSUD hastalarında $151,2 \pm 56,7$, MMA/PA hastalarında $119,3 \pm 74,8$ ve İVA hastalarında $86,8 \pm 62,2$ olarak bulunmuştur. MSUD hastalarının önerilen demir ve çinko alımını karşılama yüzdesi MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha yüksektir ve istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.27. Hastalık gruplarına göre besin tüketimden aldıkları besin ögeleri ve enerji alımlarının karşılama yüzdelerinin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değerleri

Karşılama Yüzdeleri (%)	MSUD (n=48)		MMA/PA(n=30)		İVA(n=12)		Toplam(n=90)		p
	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-Üst	
Enerji	81,7±22,4	36,0-148,0	69,4±23,3	26,0-118,0	74,8±17,4	51,0-104,0	76,6±22,6	26,0-148,0	0,061
Karbonhidrat	77,4±30,6	28,0-176,0	65,2±26,6	18,0-120,0	72,5±23,2	39,0-111,0	72,7±28,7	18,0-176,0	0,423
Protein	83,9±25,6	26,0-134,0	50,9±18,8	22,0-103,0	60,9±26,1	30,0-121,0	69,8±28,0	22,0-134,0	0,000*
Yağ	82,5 ±27,4	34,0-147,0	83,8±30,1	19,0-140,0	82,9±19,4	56,0-134,0	83,0±27,2	19,0-147,0	0,979
Posa	69,3±48,2	7,9-232,1	70,3±35,4	7,9-141,4	82,4±40,6	15,7-174,3	71,4±43,1	7,9-232,1	0,635
Kolesterol	6,6±5,4	2,0-22,0	13,6±6,7	8,0-25,0	18,0±16,4	7,0-42,0	10,6±9,5	2,0-42,0	0,007*
A vitamini	210,3±135,9	10,0-877,0	265,3±198,8	43,0-747,0	153,3±113,1	17,0-374,0	221,0±159,8	10,0-877,0	0,195
B1 vitamini	175,3±54,5	52,0-379,0	131,1±68,8	22,0-313,0	95,3±63,0	24,0-230,0	149,9±66,8	22,0-379,0	0,000*
B2 vitamini	156,9±59,4	16,0-401,0	128±66,8	30,0-300,0	89,1±59,5	26,0-212,0	138,0±65,6	16,0-401,0	0,001*
Biotin	221,9±101,1	40,0-624,0	229,5±126,0	52,0-527,0	138,5±87,2	41,0-320,0	213,3±111,3	40,0-624,0	0,020*

Tablo 4.27. (Devam) Hastalık gruplarına göre besin tüketimden aldıkları besin öğeleri ve enerji alımlarının karşılama yüzdelерinin aritmetik ortalama, standart sapma ve alt-üst değeri

Pantotenik asit	163,2±80,2	43,0-561,0	141,1±72,7	36,0-314,0	117,9±66,2	38,0-257,0	149,7±76,9	36,0-561,0	0,100
B6 vitamini	198,0±65,9	61,0-373,0	167,7±89,3	31,0-409,0	125,2±73,0	31,0-409,0	178,2±78,6	31,0-409,0	0,009*
B12 vitamini	120,0±56,0	6,0-358,0	107,7±84,2	0-283,0	62,5±55,2	0-170,0	108,3±68,6	0-358,0	0,008*
C vitamini	283,3±172,5	89,0-1095,0	289,1±203	30,0-749,0	226,4±145,4	65,0-532,0	277,7±179,3	30,0-1095,0	0,488
Kalsiyum	110,8±61,3	7,0-416,0	112,7±78,5	19,0-339,0	67,6±37,8	25,0-134,0	105,7±66,3	7,0-416,0	0,055
Magnezyum	110,6±47,2	40,0-284,0	118,4±75,8	23,0-334,0	84,2±55,1	29,0-187,0	109,7±59,5	23,0-334,0	0,164
Fosfor	97,5±50,8	20,0-266,0	98,4±53,5	28,0-237,0	68,6±31,1	33,0-126,0	94,0±50,1	20,0-266,0	0,160
Demir	164,5±69,9	30,0-383,0	98,4±54,0	12,0-212,0	107,1±84,2	27,0-305,0	134,8±73,7	12,0-383,0	0,000*
Çinko	151,2±56,7	34,0-366,0	119,3±74,8	27,0-338,0	86,8±62,2	17,0-210,0	132,0±67,3	17,0-366,0	0,001*

*Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. *One-way ANOVA testi yapılmıştır. *LSD post hoc testi yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların besin tüketim sıklıkları Tablo 4.28’de verilmiştir.

Hastaların ortalama süt tüketim miktarı 100 ± 74 g/gün ve ortalama yoğurt tüketim miktarı $85,2 \pm 61,8$ g/gün’dür. Hastalar düşük proteinli diyet ile beslendikleri için hastaların büyük bir kısmı süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri, kurubaklagiller, yağlı tohumluları tüketmemektedir.

Hastaların ortalama ekmek tüketim miktarı $77 \pm 66,9$ g/gün’dür. Makarna, erişte, şehriye tüketim miktarı $19,9 \pm 20,6$ g/gün pirinç ve bulgur tüketimi sırasıyla $23,7 \pm 28,3$ g/gün ve $8,6 \pm 7,2$ g/gün’dür.

Hastaların sebze tüketim miktarları mısır, patates, taze fasulye, patlıcan, kabak, biber, domates, salatalık miktarları sırasıyla $13,3 \pm 21,9$ g/gün, $140,5 \pm 103,6$ g/gün, $30,3 \pm 4,5$ g/gün, $26 \pm 21,4$ g/gün, $35,9 \pm 29,6$ g/gün, $20,6 \pm 15,2$ g/gün, $89,6 \pm 62,8$ g/gün ve $75,9 \pm 48,5$ g/gündür.

Hastaların meyve tüketim sıklıklarına baktığımızda ortalama elma, muz, kayısı, üzüm, incir, şeftali, kavun, karpuz, kivi, çilek, armut, erik, ayva, portakal, mandalina, trabzon hurması, nar, kiraz miktarları sırasıyla $74,4 \pm 77,4$ g/gün, $51 \pm 46,5$ g/gün, $31,5 \pm 36,4$ g/gün, $44,9 \pm 37,7$ g/gün, $62,5 \pm 62,3$ g/gün, $38,9 \pm 36,7$ g/gün, $30,7 \pm 31,6$ g/gün, $61 \pm 67,6$ g/gün, $33,6 \pm 30,2$ g/gün, $14 \pm 21,7$ g/gün, $55 \pm 49,2$ g/gün, $42,5 \pm 34,8$ g/gün, $29,5 \pm 25,3$ g/gün, $65 \pm 51,6$ g/gün, $41,1 \pm 36,5$ g/gün, $45,1 \pm 64,7$ g/gün, $24,4 \pm 23,4$ g/gün, $30,5 \pm 37,9$ g/gün şeklinde bulunmuştur. Hastalar arasında en sık elma ve muz tüketimi görülmektedir.

Hastaların düşük proteinli ürünleri tüketim sıklıkları değerlendirildiğinde ortalama dalia likit süt tüketimi $274,1 \pm 150,7$ mL/gün ve ortalama prozero süt tüketimi $514,6 \pm 328,4$ g/gün’dür. Çalışmaya katılan hastalardan biri Milupa LPD tüketmektedir.

Hastaların ortalama düşük proteinli köfte harcı, peynir ikamesi, yumurta ikamesi, düşük proteinli ekmek, düşük proteinli un, tel şehriye, makarna, tüketim miktarı sırasıyla $1,7 \pm 1,6$ g/gün, $13,2 \pm 12$ g/gün, ve $1,7 \pm 2,2$ g/gün, $104,2 \pm 112,7$ g/gün, $40,4 \pm 41,4$ g/gün, $11,3 \pm 16,3$ g/gün ve $39 \pm 44,9$ g/gün’dür.

Hastaların ortalama düşük proteinli fındık ezmesi, tuzlu kraker, çikolata, pronot, gofret tüketim miktarı $5,9 \pm 7$ g/gün, $15,4 \pm 19,2$ g/gün, $10,6 \pm 8,9$ g/gün, $11,8 \pm 8,9$ g/gün, $14,5 \pm 16,4$ g/gün’dür. Çalışmaya katılan hastaların çoğunluğu düşük proteinli ürünleri kullanmayı tercih etmemektedir.

Tablo 4.28. Hastalık gruplarına göre besin tüketim miktarları ve sıklıkları

Besin grupları	Tüketim miktarı (g/gün)	Hergün n (%)	Tüketim sıklığı				Hiç	
			Haftada 1-2 kez n (%)	Haftada 3-4 kez n (%)	Haftada 5-6 kez n (%)	15 günde 1 kez n (%)		Ayda 1 kez n (%)
Süt ve Süt ürünleri								
Süt (yağlı, yy, yağsız)	100,0±74,0	12(13,3)	2(2,2)	3(3,3)	1(1,1)	1(1,1)	3(3,3)	68(75,6)
Yoğurt (yağlı, yy)	85,2±61,8	22(24,4)	5(5,6)	6(6,7)	1(1,1)	-	1(1,1)	55(61,1)
Peynir(beyaz, kaşar)	13,2±15,6	2(2,2)	2(2,2)	2(2,2)	2(2,2)	1(1,1)	2(2,2)	79(87,8)
Et ve Et Ürünleri								
Yumurta	11,7±7,9	-	-	4(4,4)	-	2(2,2)	1(1,1)	83(92,2)
Kırmızı et	15,9±17,4	-	1(1,1)	1(1,1)	-	1(1,1)	-	87(96,7)
Tavuk(bütün, derili, derisiz)	13,5 ±11,3	-	3(3,3)	-	-	1(1,1)	1(1,1)	85(94,4)
Balık	4,8±3,0	-	1(1,1)	-	-	-	4(4,4)	85(94,4)
Sucuk, salam, sosis	1,6±1,4	-	1(1,1)	-	-	-	2(2,2)	87(96,7)
Kurubaklagiller								
Mercimek, nohut, kurufasulye, Barbunya	11,1±10,7	-	7(7,8)	1(1,1)	1(1,1)	2(2,2)	1(1,1)	78(86,7)
Yağlı Tohumlular								
Ceviz, fındık, fıstık, badem, leblebi, ayçekirdeği	6,2±10,3	4(4,4)	7(7,8)	2(2,2)	1(1,1)	5(5,6)	2(2,2)	69(76,7)

Tablo 4.28. (Devam) Hastalık gruplarına göre besin tüketim miktarları ve sıklıkları

Besin grupları	Tüketim miktarı (g/gün)	Tüketim sıklığı						Hiç
		Hergün n(%)	Haftada 1-2 kez n(%)	Haftada 3-4 kez n(%)	Haftada 5-6 kez n(%)	15 günde 1 kez n(%)	Ayda 1 kez n(%)	
Ekmek ve Diğer Tahıllar								
Ekmek(beyaz, kepekli, tam buğday, çavdar)	77,0±66,9	44(48,9)	3(3,3)	5(5,6)	-	-	1(1,1)	37(41,1)
Makarna, erişte, şehriye	19,9±20,6	2(2,2)	19(21,1)	9(10,0)	-	12(13,3)	1(1,1)	47(52,2)
Pirinç	23,7±28,3	14(15,6)	21(23,3)	22(24,4)	4(4,4)	5(5,6)	1(1,1)	23(25,6)
Bulgur	8,6±7,2	2(2,2)	12(13,3)	4(4,4)	1(1,1)	9(10,0)	3(3,3)	59(65,6)
Hamur İşleri	29,9±40,5	1(1,1)	8(8,9)	5(5,6)	-	10(11,1)	5(5,6)	61(67,8)
Sebze Grubu								
Mısır	13,3±21,9	1(1,1)	8(8,9)	1(1,1)	-	7(7,8)	11(12,2)	62(68,9)
Patates	140,5±103,6	51(56,7)	9(10,0)	16(17,8)	7(7,8)	-	-	7(7,8)
Pazı	15,1±17,3	-	7(7,8)	-	-	5(5,6)	4(4,4)	74(82,2)
Ispanak	21,3±20,2	-	31(34,4)	7(7,8)	-	13(14,4)	7(7,8)	32(35,6)
Karnabahar	22,2±20,9	-	22(24,4)	3(3,3)	-	15(16,7)	3(3,3)	47(52,2)
Lahana	15,9±19,2	1(1,1)	14(15,6)	2(2,2)	-	8(8,9)	6(6,7)	59(65,6)
Taze Fasulye	30,3±24,5	2(2,2)	36(40)	13(14,4)	1(1,1)	13(14,4)	4(4,4)	21(23,3)
Asma yaprağı	5,5±6,3	-	8(8,9)	-	-	13(14,4)	19(21,1)	50(55,6)
Bezelye	15,7±19,3	-	13(14,4)	2(2,2)	-	13(14,4)	10(11,1)	52(57,8)
Brokoli	13,3±17,3	-	14(15,6)	4(4,4)	-	13(14,4)	4(4,4)	55(61,1)

Tablo 4.28. (Devam) Hastalık gruplarına göre besin tüketim miktarları ve sıklıkları

Tüketim sıklığı									
Besin grupları	Tüketim miktarı (g/gün)	Hergün n (%)	Haftada 1-2 kez n (%)	Haftada 3-4 kez n (%)	Haftada 5-6 kez n (%)	15 günde 1 kez n (%)	Ayda 1 kez n (%)	1	Hiç
Patlıcan	26,0±21,4	-	33(36,7)	6(6,7)	1(1,1)	13(14,4)	-	-	37(41,1)
Kabak	35,9±29,6	7(7,8)	30(33,3)	14(15,6)	2(2,2)	7(7,8)	6(6,7)	6(6,7)	24(26,7)
Pirasa	26,0±21,5	-	20(22,2)	2(2,2)	-	11(12,2)	3(3,3)	3(3,3)	54(60,0)
Biber	20,6±15,2	7(7,8)	25(27,8)	12(13,3)	-	6(6,7)	1(1,1)	1(1,1)	39(43,3)
Domates	89,6±62,8	54(60,0)	4(4,4)	10(11,1)	5(5,6)	2(2,2)	-	-	15(16,7)
Salatalık	75,9±48,5	43(47,8)	5(5,6)	7(7,8)	5(5,6)	1(1,1)	1(1,1)	1(1,1)	28(31,1)
Kuru soğan	31,4±24,9	54(60,0)	1(1,1)	4(4,4)	1(1,1)	1(1,1)	1(1,1)	1(1,1)	28(31,1)
Sarımsak	1,5±1,4	25(27,8)	14(15,6)	4(4,4)	1(1,1)	1(1,1)	1(1,1)	1(1,1)	44(48,9)
Turp	15,0±16,6	3(3,3)	8(8,9)	5(5,6)	-	4(4,4)	5(5,6)	5(5,6)	65(72,2)
Mantar	15,6±15,4	-	10(11,1)	3(3,3)	-	7(7,8)	13(14,4)	13(14,4)	57(63,3)
Meyve Grubu									
Elma	74,4±77,4	19(21,1)	25(27,8)	16(17,8)	1(1,1)	5(5,6)	2(2,2)	2(2,2)	22(24,4)
Muz	51,0±46,5	18(20,0)	24(26,7)	10(11,1)	4(4,4)	10(11,1)	3(3,3)	3(3,3)	21(23,3)
Kayısı	31,5±36,4	4(4,5)	9(10,1)	7(7,9)	-	2(2,2)	1(1,1)	1(1,1)	66(74,2)
Üzüm	44,9±37,7	7(7,9)	7(7,9)	15(16,9)	-	-	1(1,1)	1(1,1)	59(66,3)
İncir	62,5±62,3	2(2,3)	2(2,3)	2(2,3)	-	1(1,1)	-	-	81(92,0)
Şeftali	38,9±36,7	7(7,9)	15(16,9)	10(11,2)	-	3(3,4)	1(1,1)	1(1,1)	53(59,6)
Kavun	30,7±31,6	4(4,5)	14(15,9)	13(14,8)	-	2(2,3)	1(1,1)	1(1,1)	54(61,4)
Karpuz	61,0±67,6	12(13,6)	15(17,0)	24(27,3)	1(1,1)	2(2,3)	1(1,1)	1(1,1)	33(37,5)

Tablo 4.28. (Devam) Hastalık gruplarına göre besin tüketim miktarları ve sıklıkları

Besin grupları	Tüketim sıklığı							
	Tüketim miktarı (g/gün)	Hergün n (%)	Haftada 1-2 kez n (%)	Haftada 3-4 kez n (%)	Haftada 5-6 kez n (%)	15 günde 1 kez n (%)	Ayda 1 kez n (%)	Hiç 1
Kivi	33,6±30,2	6(6,8)	9(10,2)	5(5,7)	1(1,1)	1(1,1)	4(4,5)	61(69,3)
Çilek	14,0±21,7	5(5,7)	25(28,4)	10(11,4)	1(1,1)	9(10,2)	4(4,5)	34(38,6)
Armut	55,0±49,2	1(1,1)	22(24,7)	9(10,1)	1(1,1)	2(2,2)	2(2,2)	52(58,4)
Erik	42,5±34,8	9(10,2)	7(8)	8(9,1)	-	2(2,3)	2(2,3)	60(68,2)
Ayva	29,5±25,3	1(1,1)	4(4,5)	4(4,5)	-	1(1,1)	1(1,1)	78(87,6)
Portakal	65,0±51,6	16(18,2)	13(14,8)	13(14,8)	1(1,1)	3(3,4)	2(2,3)	40(45,5)
Mandalina	41,1±36,5	18(20,2)	12(13,5)	16(18)	4(4,5)	3(3,4)	2(2,2)	34(38,2)
Trabzon Hurması	45,1±64,7	3(3,4)	8(9,0)	1(1,1)	-	1(1,1)	3(3,4)	73(82,0)
Nar	24,4±23,4	1(1,1)	11(12,4)	3(3,4)	-	4(4,5)	9(10,1)	61(68,5)
Kiraz	30,5±37,9	3(3,4)	25(28,1)	10(11,2)	2(2,2)	6(6,7)	2(2,2)	41(46,1)
Kuru Meyveler	12,0±14,1	1(1,1)	5(5,6)	2(2,2)	1(1,1)	3(3,4)	-	77(86,5)
Diğer İçecekler								
Türk Kahvesi	26,2±23,5	2(2,2)	5(5,6)	2(2,2)	-	1(1,1)	-	79(88,8)
Nescafe	34,6±39,8	1(1,1)	4(4,5)	2(2,2)	-	2(2,2)	3(3,4)	77(86,5)
Kolalı içecekler	77,0±141,4	3(3,4)	10(11,2)	8(9)	1(1,1)	4(4,5)	7(7,9)	56(62,9)

Tablo 4.28. (Devam) Hastalık gruplarına göre düşük protein ürünlerinin tüketim miktarları ve sıklıkları

Besin grupları	Tüketim miktarı (g/gün)	Tüketim Sıklığı						
		Hergün n (%)	Haftada 1-2 kez n (%)	Haftada 3-4 kez n (%)	Haftada 5-6 kez n (%)	15 günde 1 kez n (%)	Ayda 1 kez n (%)	Hiç
Dalia Likit Süt (200 ml)	274,1±150,7	29(32,6)	-	3(3,4)	1(1,1)	-	1(1,1)	55(61,8)
Prozero (250 ml)	514,6±328,4	27(30,3)	2(2,2)	2(2,2)	1(1,1)	1(1,1)	-	56(62,9)
Milupa LPD (400 g)	20,0	1(1,1)	-	-	-	-	-	88(98,9)
Düşük proteinli köfte harcı	1,7±1,6	1(1,1)	10(11,2)	5(5,6)	1(1,1)	6(6,7)	3(3,4)	63(70,8)
Peynir ikamesi	13,2±12	4(4,5)	5(5,6)	3(3,4)	-	2(2,2)	-	75(84,3)
Yumurta ikamesi	1,7±2,2	1(1,1)	14(15,7)	3(3,4)	-	3(3,4)	3(3,4)	65(73,0)
Düşük proteinli ekmek	104,2±112,7	24(27,0)	2(2,2)	-	-	2(2,2)	-	61(68,5)
Düşük proteinli un	40,4±41,4	5(5,6)	17(19,1)	6(6,7)	-	4(4,5)	9(10,1)	48(53,9)
Tel şehriye	11,3 ±16,3	1(1,1)	13(14,6)	4(4,5)	1(1,1)	3(3,4)	-	67(75,3)
Makarna	39,0±44,9	3(3,4)	15(16,9)	15(16,9)	2(2,2)	1(1,1)	1(1,1)	52(58,4)
Şehriye çorbası	11,3±16,3	-	4(4,5)	2(2,2)	-	-	-	83(93,3)
Domates çorbası	4,0±1,4	-	6(6,7)	-	-	-	-	83(93,3)
Tarhana çorbası	4,9±3,4	-	7(7,9)	1(1,1)	1(1,1)	2(2,2)	-	78(87,6)
Fındık ezmesi	5,9±7,0	8(9,0)	5(5,6)	10(11,2)	-	1(1,1)	-	65(73,0)
Tuzlu kraker	15,4±19,2	5(5,6)	12(13,5)	9(10,1)	-	5(5,6)	1(1,1)	57(64,0)
Çikolata	10,6±8,9	7(7,9)	5(5,6)	9(10,1)	-	3(3,4)	-	65(73,0)
Bisküvi	5,8	-	1(1,1)	-	-	-	-	88(98,9)
Pronot	11,8±8,9	6(6,7)	7(7,9)	7(7,9)	1(1,1)	3(3,4)	2(2,2)	63(70,8)
Gofret	14,5±16,4	7(7,9)	2(2,2)	5(5,6)	-	1(1,1)	2(2,2)	72(80,9)

Tablo 4.29’de hastaların besin tüketim sıklıklarından elde edilen günlük ortalama tüketim miktarları ile 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtlarından elde edilen ortalama tüketim miktarları verilmiştir. Hastaların süt, yoğurt, peynir, tavuk, kurubaklagiller gibi yasaklı besinleri ortalama tüketim miktarı besin tüketim sıklığında belirtilen ortalama miktardan daha fazla olduğu görülmektedir. Ayrıca hastaların günlük sebze, meyve, tahıl, grubu tüketim miktarı besin tüketim sıklığında belirtilen ortama tüketim miktarından daha fazla olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.29. Hastalık gruplarına göre besin tüketim sıklıkları ile besin tüketim kaydının karşılaştırılması

Besin grupları	Besin tüketim sıklığı tüketim miktarı (g/gün)	Besin tüketim miktarı (g/gün)
Süt ve Süt ürünleri		
Süt (yağlı, yy, yağsız)	100,0 ± 74,0	104,9 ± 71,3
Yoğurt (yağlı, yy)	85,2 ± 61,8	110,2 ± 73,7
Peynir(beyaz, kaşar)	13,2 ± 15,6	33,6 ± 24,8
Et ve Et Ürünleri		
Yumurta	11,7 ± 7,9	8,2 ± 3,3
Tavuk(bütün, derili, derisiz)	13,5 ± 11,3	90,0
Kurubaklagiller		
Mercimek, nohut, kurufasulye, Barbunya	11,1 ± 10,7	25,0 ± 8,7
Yağlı Tohumlular		
Ceviz, fındık, fıstık, badem, leblebi, ayçekirdeği	6,2 ± 10,3	24,0
Ekmek ve Diğer Tahıllar		
Ekmek(beyaz, kepekli, tam buğday, çavdar)	77,0 ± 66,9	56,7 ± 48,1
Makarna, erişte, şehriye	19,9 ± 20,6	71,2 ± 47,7
Pirinç	23,7 ± 28,3	43,3 ± 28,4
Bulgur	8,6 ± 7,2	45,7 ± 47,2
Hamur İşleri	29,9 ± 40,5	

Tablo 4.29. (Devam) Hastalık gruplarına göre besin tüketim sıklıkları ile besin tüketim kaydının karşılaştırılması

Besin grupları	Besin tüketim sıklığı tüketim miktarı (g/gün)	Besin tüketim miktarı (g/gün)
Sebze Grubu		
Mısır	13,3 ± 21,9	100,0
Patates	140,5 ± 103,6	159,0 ± 101,6
Ispanak	21,3 ± 20,2	100,9 ± 72,7
Karnabahar	22,2 ± 20,9	200,0
Lahana	15,9 ± 19,2	180,0
Taze Fasulye	30,3 ± 24,5	152,0 ± 89,3
Asma yaprağı	5,5 ± 6,3	28,1 ± 15,5
Bezelye	15,7 ± 19,3	75,0
Brokoli	13,3 ± 17,3	175,0 ± 35,4
Patlıcan	26,0 ± 21,4	98,6 ± 42,1
Kabak	35,9 ± 29,6	119,0 ± 70,3
Pırasa	26,0 ± 21,5	86,8 ± 65,4
Biber	20,6 ± 15,2	35,5 ± 26,9
Domates	89,6 ± 62,8	111,5 ± 64,4
Salatalık	75,9 ± 48,5	78,1 ± 41,8
Kuru soğan	31,4 ± 24,9	27,5 ± 20,5
Sarımsak	1,5 ± 1,4	3,0
Meyve Grubu		
Elma	74,4 ± 77,4	172,6 ± 107,3
Muz	51,0 ± 46,5	107,5 ± 34,8
Üzüm	44,9 ± 37,7	134,0 ± 90,5
Şeftali	38,9 ± 36,7	97,5 ± 33,0
Kavun	30,7 ± 31,6	130,0
Karpuz	61,0 ± 67,6	166,3 ± 139,5
Kivi	33,6 ± 30,2	80,0
Armut	55,0 ± 49,2	75,0
Erik	42,5 ± 34,8	50,0
Portakal	65,0 ± 51,6	115,0 ± 28,9
Trabzon Hurması	45,1 ± 64,7	50,0
Kiraz	30,5 ± 37,9	41,7 ± 20,2
Kuru Meyveler	12,0 ± 14,1	50,0

Tablo 4.29. (Devam) Hastalık gruplarına göre besin tüketim sıklıkları ile besin tüketim kaydının karşılaştırılması

Besin grupları	Besin tüketim sıklığı tüketim miktarı (g/gün)	Besin tüketim miktarı (g/gün)
Dalia Likit Süt (200 ml)	274,1 ± 150,7	302,4 ± 142
Prozero (250 ml)	514,6 ± 328,4	470,8 ± 247,2
Düşük proteinli köfte harcı	1,7 ± 1,6	10,0
Peynir ikamesi	13,2 ± 12	11,3 ± 5,3
Yumurta ikamesi	1,7 ± 2,2	10,8 ± 4,9
Düşük proteinli ekmek	104,2 ± 112,7	77,1 ± 73,6
Düşük proteinli un	40,4 ± 41,4	68,2 ± 46,6
Tel şehriye	11,3 ± 16,3	52,5 ± 53,0
Makarna	39,0 ± 44,9	65,9 ± 27,6
Fındık ezmesi	5,9 ± 7,0	7,8 ± 4,0
Tuzlu kraker	15,4 ± 19,2	70,0
Çikolata	10,6 ± 8,9	20,0
Bisküvi	5,8	18,0
Pronot	11,8 ± 8,9	51,9 ± 26,7
Gofret	14,5 ± 16,4	27,8 ± 19,0

4.6. Hastaların Antropometrik Ölçümleri, Biyokimyasal Bulguları ve Besin Tüketim Durumları Arasındaki İlişkilere Dair Bulgular

MMA/PA ve İVA hastalarının pH, laktat, HCO₃, CO₂ metabolik kontrol kriterlerinin yaşa göre boy uzunluğu ile ilişkisi Tablo 4.30'da verilmiştir. İVA hastalarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile laktat ve CO₂ arasında sınırda anlamlı ve kuvvetli yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Ancak yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile pH ve HCO₃ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05). MMA/PA hastalarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile pH, laktat, HCO₃ ve CO₂ arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.30. MMA/PA ve İVA hastalarının metabolik kontrol kriterlerinin boy uzunluğu Z skoru ile korelasyonu

Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru		Metabolik kontrol kriterleri			
		pH	Laktat	HCO ₃	CO ₂
MMA/PA	r	0.057	-0.078	-0.021	-0.129
	p	0.781	0.705	0.919	0.529
	n	26	26	26	26
İVA	r	-0.105	-0.949	0.632	0.949
	p	0.895	0.051*	0.368	0.051*
	n	4	4	4	4

*Spearman analizi yapılmıştır.

MSUD hastalarının valin, lösin, izölösün metabolik kontrol kriterlerinin yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile ilişkisi Tablo 4.31’de verilmiştir. MSUD hastalarında metabolik kontrol kriterleri ile yaşa göre boy uzunluğu Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.31 MSUD hastalarının metabolik kontrol kriterlerinin boy uzunluğu Z skoru ile korelasyonu

Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru		Metabolik kontrol kriterleri		
		Valin	Lösin	İzölösün
MSUD	r	-0.158	-0.164	-0.071
	p	0.335	0.317	0.670
	n	39	39	39

*Spearman analizi yapılmıştır.

Tablo 4.32’de hastalık gruplarına göre hastaların yaşa göre boy uzunluğu Z skorunun protein alımları ile ilişkisine bakılmıştır. Toplam proteinin enerjiye oranı, toplam protein yüzdesi, doğal protein yüzdesi ve aminoasit karışımından gelen protein yüzdesinin yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.32. Hastalık gruplarına göre yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile protein alımları arasındaki korelasyon

		Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru		
		MSUD (n=48)	MMA/PA (n=30)	İVA (n=12)
Toplam P/E (100 kkal/gün)	r	-0.268	0.125	0.100
	p	0.099	0.542	0.814
	n	39	26	8
Toplam protein (E%)	r	0.009	-0.260	-0.300
	p	0.957	0.200	0.470
	n	39	26	8
Doğal protein (E%)	r	0.136	-0.122	0.380
	p	0.410	0.552	0.353
	n	39	26	8
Aminoasit karışımından gelen protein (E%)	r	-0.225	0.089	0.079
	p	0.174	0.694	0.881
	n	38	22	6

*Spearman analizi yapılmıştır.

MMA/PA hastalarının yaşa göre ağırlık Z skoru, yaşa göre boy Z skoru ve yaşa göre BKİ Z skorunun lösin alımları ve plazma lösin düzeyleri ile ilişkisi Tablo 4.33’de verilmiştir. Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile doğal proteinden alınan lösin arasında negatif yönde orta düzey kuvvete istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Diğer parametrelere bakıldığında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.33. MMA/PA hastalarının antropometrik ölçümleri ile diyetle aldıkları lösin ve kan bulgularının korelasyonu

		Yaşa göre ağırlık Z skoru	Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru	Yaşa göre BKİ Z skoru
Aminoasit	r	-0.300	-0.300	-0.114
karışımından	p	0.242	0.187	0.633
alınan lösin	n	17	21	20
Doğal	r	-0.243	-0.469	-0.304
proteinden	p	0.316	0.018*	0.148
alınan	n	19	25	24
Lösin				
Toplam	r	-0.147	-0.300	-0.225
proteinden	p	0.537	0.136	0.279
alınan lösin	n	20	26	25
Kan	r	0.114	0.036	0.081
lösin	p	0.634	0.861	0.700
düzeyi	n	20	26	25
Kan	r	0.017	0.030	0.074
izölösün	p	0.942	0.883	0.725
düzeyi	n	20	26	25
Kan	r	0.076	-0.019	0.153
valin	p	0.759	0.928	0.475
düzeyi	n	19	25	24

*Spearman analizi yapılmıştır.

Tablo 4.34'te MMA/PA hastalarının kan aminoasit düzeyleri ile diyetle aldıkları aminoasit miktarlarının korelasyonu verilmiştir. Korelasyon sonucunda kan izölösün düzeyi ile toplam lösin ve doğal besinden alınan lösin arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunurken ($r=-0,433$, $p<0,05$), kan metionin düzeyi ile sırasıyla toplam izölösün ve doğal besinden alınan izölösün, toplam treonin ile doğal besinden alınan treonin, toplam valin ile doğal besinden alınan valin arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,442$, $r=-0,436$, $r=-0,455$, $p<0,05$).

Tablo 4.34. MMA/PA hastalarının kan aminoasit düzeyleri ile diyetle aldıkları aminoasitlerin korelasyonu

Diyetle aminoasit alımları (mg/gün)		İzolösin	Metionin	Treonin	Valin
Lösin-toplam	r	-0,433	-0,386	0,146	-0,237
	p	0,035*	0,062	0,651	0,266
	n	24	24	12	24
Lösin-aminoasit karışımı	r	-0,260	-0,449	-0,723	0,129
	p	0,220	0,028	0,008	0,547
	n	24	24	12	24
Lösin-doğal besinler	r	-0,433	-0,386	0,146	-0,237
	p	0,035*	0,063	0,651	0,265
	n	24	24	12	24
İzolösin-toplam	r	-0,378	-0,442	-0,039	-0,177
	p	0,068	0,031*	0,905	0,408
	n	24	24	12	24
İzolösin-aminoasit karışımı	r	-	-	-	-
	p	-	-	-	-
	n	-	-	-	-
İzolösin-doğal besinler	r	-0,378	-0,442	-0,039	-0,177
	p	0,068	0,031*	0,905	0,408
	n	24	24	12	24
Treonin-toplam	r	-0,381	-0,436	0,065	-0,201
	p	0,067	0,033*	0,841	0,347
	n	24	24	12	24
Treonin-aminoasit karışımı	r	-	-	-	-
	p	-	-	-	-
	n	-	-	-	-
Treonin-doğal besinler	r	-0,381	-0,436	0,065	-0,201
	p	0,067	0,033*	0,841	0,347
	n	24	24	12	24
Valin-toplam	r	-0,393	-0,455	0,007	-0,209
	p	0,057	0,026*	0,984	0,327
	n	24	24	12	24
Valin-aminoasit karışımı	r	-	-	-	-
	p	-	-	-	-
	n	-	-	-	-
Valin-doğal besinler	r	-0,393	-0,455	0,007	-0,455
	p	0,057	0,026*	0,984	0,327
	n	24	24	12	24
Metionin-toplam	r	-0,367	-0,361	0,234	-0,240
	P	0,078	0,084	0,465	0,259
	n	24	24	12	24
Metionin-aminoasit karışımı	r	-	-	-	-
	p	-	-	-	-
	n	-	-	-	-
Metionin-doğal besinler	r	-0,367	-0,361	0,234	-0,240
	p	0,078	0,084	0,465	0,259
	n	24	24	12	24

*Spearman analizi yapılmıştır.

Tablo 4.35'te MMA/PA hastalarının kan aminoasit düzeyleri ile besin tüketim kaydından elde edilen izolösin, metionin, treonin, valin aminoasitlerinin ortalama, standart sapması ve alt-üst değerleri verilmiştir. Hastaların hastalığa özgü kullandıkları aminoasit karışımların valin, izolösin, treonin ve valin içerikleri bulunmamaktadır. Kan izolösin düzeyi düşük olan hastalarda diyetten gelen toplam/doğal besin izolösünün miktarı ortalaması $810,6 \pm 284,5$ mg/gün, normal olan hastalarda $602 \pm 267,3$ mg/gün'dür. Kan metionin düzeyi düşük olan hastalarda diyetten gelen toplam/doğal besin metionin miktarı ortalaması $326,8 \pm 93,5$ mg/gün, normal olan hastalarda $249,2 \pm 134,2$ mg/gün'dür. Kan treonin düzeyi düşük olan hastalarda diyetten gelen toplam/doğal besin treonin miktarı ortalaması $533,7 \pm 226,8$ mg/gün, normal olan hastalarda $553,8 \pm 169,7$ mg/gün'dür. Kan valin düzeyi düşük olan hastalarda diyetten gelen toplam/doğal besin valin miktarı ortalaması $903,2 \pm 280,7$ mg/gün, normal olan hastalarda $928,2 \pm 369,7$ mg/gün olarak bulunmuştur. MMA/PA hastaların kan aminoasit düzeyleri ile diyetten gelen aminoasit alımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.35. MMA/PA hastalarının kan aminoasit düzeylerine göre diyetle aldıkları ortalama aminoasit miktarları

Kan aminoasit düzeyleri	Diyetle alınan aminoasit miktarları					
	İzolösin (µmol/L)	İzolösin-toplam (mg/gün)	p	İzolösin-aminoasit karışımı (mg/gün)	p	İzolösin-doğal besin (mg/gün)
		$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	Alt-üst
Düşük		810,6±284,5	293,1-1411,8	-	-	810,6±284,5 293,1-1411,8
Normal (25-105)		602,0±267,3	147,0-1121,2	-	-	602,0±267,3 147,0-1121,2
Yüksek		-	-	-	-	- 0,098
Metionin (µmol/L)	Metionin (mg/gün)	p	Metionin-aminoasit karışımı (mg/gün)	p	Metionin-doğal besin (mg/gün)	p
	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst
Düşük	326,8±93,5	93,6-496,0	-	-	345,3±108,3	93,6-575,2
Normal (18-45)	249,2±134,2	114,4-499,1	-	-	249,2±134,2	114,4-499,1
Yüksek	-	-	0,128	-	-	- 0,128
Treonin (µmol/L)	Treonin (mg/gün)	p	Treonin-aminoasit karışımı (mg/gün)	p	Treonin-doğal besin (mg/gün)	p
	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst
Düşük	533,7±226,8	214,8-825,3	-	-	533,7±226,8	214,8-825,3
Normal (45-250)	553,8±169,7	408,5-790,1	-	-	553,8±169,7	408,5-790,1
Yüksek	-	-	0,880	-	-	- 0,880

Tablo 4.35. (Devam) MMA/PA hastalarının kan aminoasit düzeylerine göre diyetle aldıkları ortalama aminoasit miktarları

Valin (µmol/L)	Valin (mg/gün)		p		Valin-aminoasit		p		Valin-doğal besin		p
	$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	Alt-üst		$\bar{X} \pm S$	Alt-üst			$\bar{X} \pm S$	Alt-üst	
Düşük	903,2±280,7	635,0-1273,0	-		-	-			903,2±280,7	635,0-1273,0	
Normal (65-250)	928,2±369,7	265,0-1589,3	0,882		-	-			928,2±369,7	265,0-1589,3	0,882
Yüksek	-	-	-		-	-			-	-	

*Spearman analizi yapılmıştır.

Tablo 4.36’da MSUD hastalarının kan aminoasit düzeylerinin protein alımlarına göre dağılımına bakılmıştır. Kan lösin düzeyi normal olan 1-2 yaş arası MSUD hastaların doğal protein alım yüzdesi %18,4, 6-12 yaş arası %58,2±59,2 ve >12 yaş üzeri %38,2±35 iken kan lösin düzeyi yüksek olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi 1-2 yaş arası %18,8, 2-5 yaş arası %16,7, 6-12 yaş arası %24,3±9,3 ve >12 yaş üzeri ise %25,0±14,1’dir. Kan valin düzeyi normal olan MSUD hastaların doğal protein alım yüzdesi 1-2 yaş arası %18,6±0,3, 2-5 yaş arası %16,7, 6-12 yaş arası %33,2±28,4 ve >12 yaş üzeri hastaların ise %27,0±19,1 iken kan valin düzeyi yüksek olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi >12 yaş üzeri hastaların %20,8’dir. Kan izolösin düzeyi normal olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi 1-2 yaş arası %18,4, 6-12 yaş arası %47,2±36,4 ve >12 yaş üzeri hastanın 27,0±19,1 iken kan izolösin düzeyi yüksek olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi 1-2 yaş arası %18,8, 2-5 yaş arası 16,7, 6-12 yaş arası 15,8±9,4 ve >12 yaş üzeri hastaların ise %23,6±8,3 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.37’da hastaların yaşı göre boy uzunluğu Z skoru ile hastaların protein alımlarının hastalık gruplarına göre dağılımı verilmiştir. Yaşı göre boy uzunluğu $<-2SD$ olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi $\%23,2\pm15,4$, MMA/PA hastalarının $\%73,7\pm16,6$ ve İVA hastalarının $\%70,7$ ’dir. Yaşı göre boy uzunluğu $\geq-1SD<1SD$ aralığında olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi $\%35,3\pm29,0$, MMA/PA hastalarının $\%66,9\pm21,1$ ve İVA hastalarının $\%66,1\pm22,2$ ’dir. Yaşı göre boy uzunluğu $\geq2SD$ üzerinde olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi $\%30,8\pm16,9$, MMA/PA hastalarının $\%67,0\pm6,9$ olarak saptanmıştır.



Tablo 4.37. Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile hastaların protein alımlarının hastalık gruplarına göre dağılımı

Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru																	
<-2SD				≥-2SD				≥-1SD				>1SD				≥2SD	
Protein (%)		Aminoasit Karışımı (%)		Doğal Protein (%)		Aminoasit Karışımı (%)		Doğal Protein (%)		Aminoasit Karışımı (%)		Doğal Protein (%)		Aminoasit Karışımı (%)		Doğal Protein (%)	
	$\bar{X} \pm S$	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	$\bar{X} \pm S$
Hastalık grupları																	
MSUD	76,8±15,4	38,1-96,7	23,2±15,4	13,4-44,6	64,7±29,0	0,0-83,7	35,3±29,0	-100,0	69,3±16,9	57,3-81,2	30,8±16,9	18,8-42,7					
MMA/PA	26,3±16,6	0,0-47,7	7±16,6	19,6-100,0	33,1±21,1	0,0-67,4	66,9±21,1	-100,0	33,1±6,9	28,2-37,9	62,1±6,9	62,1-71,8					
İVA	29,3	29,3	70,7	-	33,9±22,2	8,7-50,7	66,1±22,2	49,3-91,3	20,4±25,9	0,0-49,6	100,0	100,0					
Toplam	58,4±29,0	0,0-96,7	41,6±29,0	35,8±24,7	45,5±28,0	0,0-83,7	54,5±28,0	16,3-100,0	20,4±25,9	0,0-49,6	59,1±30,6	18,8-100,0					

5. TARTIŞMA

Tıbbi beslenme tedavisi dallı zincirli organik asidemi hastalarının tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hastalar hayatları boyunca doğal proteinden kısıtlı bir diyet uygulandığı için hastaların büyüme ve gelişimleri yakından izlenmeli, gerekli diyet müdahaleleri uygulanmalıdır. Dallı zincirli organik asidemisi olan hastaların beslenme durumları ile büyüme ve gelişimleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ulusal ve uluslararası çalışma sayısı sınırlıdır.

Dallı zincirli organik asidemi hastalığına sahip bireylerle yürütülen bu araştırmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda takipli 48 MSUD'li hasta ile birlikte 30 MMA/PA'lı ve 12 İVA'lı hastalar dahil edilmiştir. Hastaların beslenme durumları, antropometrik ölçümleri, kan aminoasit düzeyleri ve idrar organik asit sonuçları arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

5.1. Hasta ve Ailelerin Genel Özellikleri

Kalıtsal metabolizma hastalıklarında hastalığın erken dönemde tanı hastalığın sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli bir adımdır. Avrupa da 1960 yılında Fenilketonüri hastalığının taramasıyla birlikte başlanılmış olup, günümüzde birçok laboratuvar da yenidoğan tarama programına diğer doğumsal metabolizma hastalıkları da dahil edilmiştir (72). Ülkemizde ise yenidoğan tarama programı fenilketonüri hastalığı dışındaki doğumsal metabolizma hastalıklarının taramasında kullanılmamaktadır (73). Bu durum dallı zincirli organik asidemi hastalarının ileri yaşlarda tanı almasına, hastalarda hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Mobarak ve ark. (74) Mısır'da yaptığı çalışmada hastaların tanı yaşı $8,05 \pm 8,8$ ay olarak bulunmuş olup MMA ve PA hastaları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Molema ve ark. (75) yaptıkları çok merkezli çalışma da (%95 Avrupa, %2 Tayvan, %2 Amerika Birleşik Devletleri, %0,8 Hindistan, %0,2 Japonya) hastaların (271 MM/PA ve 361 UCD) ilk hastaneye başvurdıkları sürenin ortalama yaş 9,3 yıl olarak belirtmişlerdir. Ayrıca hastaların %73 seçici metabolik testle, %13 yenidoğan taramasıyla, %13'ü yüksek riskli aile veya toplum taramasıyla, %1'i doğum öncesi testlerle tanı konulmuştur. Nizon ve ark. (76) tarafından Fransa Necker hastanesinde yapılan çalışmaya 24 PA, 38 MMA ve 18 İVA hastası olmak üzere 80

hasta (46 erkek, 34 kız) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %58'i ilk ayda tanı almıştır. Bu çalışma da ortalama MSUD hastaları yaklaşık 2 aylık, MMA/PA hastaları yaklaşık 1 yaş ve İVA hastaları ise yaklaşık 1 yaş 2 aylıkken tanı almıştır. Diğer çalışmalara göre hastaların ortalama tanı yaşının daha erken olduğu saptanmıştır. Ülkemizde dallı zincirli organik asidemi hastalarının yenidoğan tarama programında yer almamasına rağmen bu hastaların erken dönem de belirti göstermesi, hastaların %28,9'unda ailede başka bir metabolizma hastalığının bulunması hastaların teşhisini hızlandırmıştır. Bu çalışmada MSUD hastalarının tanı yaşı MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha düşük bulunmuştur. MSUD hastalarında rezidüel enzim aktivitesinin daha düşük olmasına bağlı olarak hastalığın daha şiddetli ilerlemesi MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha erken dönemde belirti vermesini sağlamış olabilir.

Dallı zincirli organik asidemi hastalarının klinik durumu genellikle yenidoğan döneminde akut metabolik dekompanseasyon ile ortaya çıkmaktadır ve bu durum hastalarda nörolojik bozukluklarda dahil olmak üzere ciddi sorunlara neden olmaktadır(77). Hastalık erken dönem ortaya çıkan şiddetli semptomlardan asemptomatik olanlara göre geniş bir spektrumda meydana gelmektedir (78). Mobarak ve ark. (74) MMA/PA hastaları üzerinde yaptıkları çalışma da hastaların en sık hastaneye başvuru nedenlerinin sırasıyla kusma (%85), beslenmeyi reddetme (%70), dehidrasyon (%60), ensefalopati (%55), hipotoni (%55), şok (%45), nöbet (%20), distoni (%10), ataksi (%5) olduğunu bulmuşlardır. Yılmaz B. ve ark. Türkiye'de yaptıkları çalışmada aynı hasta grubunda hastalar arasında en sık gözlenen klinik bulgular kusma, yetersiz beslenme, gelişim geriliği, uyuşukluk, hipotoni, uyuşukluk, metabolik asidoz, zihinsel ve motor gerilik olduğunu rapor etmişlerdir (79). Bu çalışma da ise çalışmaya katılan MSUD, MMA/PA ve İVA hastalarının %36,7'si emmeme, %30'u kusma, %18,9'u nöbet/koma/kasılma, %10'u ağlama, %7,9'u yeme bozukluğu gibi nedenlerle hastaneye başvuru yapmıştır. Hastaların ilk hastaneye başvuruş nedenleri hastaların tanı yaşına bakılmaksızın farklı şiddetlerde ve farklı semptomlarla olduğu görülmektedir. Bu bilgiler hastaların ebeveynlerinden ve hasta dosyası bilgilerinden alındığı için bazı semptomların ve şiddetinin tam ve doğru olarak belirlenmesinde sorunlar olabildiği düşünülmektedir.

Otozomal resesif kalıtım gösteren dallı zincirli organik asidemi hastalığı akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda daha sık görülmektedir (19, 23, 43). TNSA 2018 verilerine göre Türkiye’de akraba evliliği oranı %24’tür. Bu evliliklerin %11’i birinci dereceden kuzen evlilikleri, %13’ü ise ikinci dereceden akraba evliliklerinden oluşmaktadır. Mobarak ve ark. Mısırda MMA ve PA 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışma da hastaların ebeveynleri arasında akrabalık oranının %80 olduğu saptanmıştır (74). Yılmaz B. ve ark. (79) Türkiye’de yaptığı çalışma da hastalar arasında akrabalık oranını %92 olarak saptamışlardır. Bu araştırmada hastaların %83,3’ünün ebeveynleri arasında bir akrabalık olduğu saptanmıştır. Hastaların %28,9’unun ailede ya da akrabalarda kalıtsal metabolizma hastalığı bulunmaktadır. Dallı zincirli organik asidemi hastalıkları sıklıkla akraba evliliğinin yüksek olduğu toplumlarda görüldüğünden bu çalışmadaki akraba evliliği oranı diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek bir oranda bulunmuştur.

5.2. Hastaların Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

De Castro ve ark. (80) yaptıkları çalışma da aminoasit metabolizması hastalarının yaşa göre ağırlık Z skoru ortalaması $0,469 \pm 1,12$, ortalama boy uzunluğu Z skoru $-0,267 \pm 1,18$, ortalama BKİ Z skoru $0,662 \pm 1,22$ olarak bulunmuştur. Bu çalışma, aminoasit metabolizması hastalarının kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek BKİ Z skoruna sahip olduklarını, ancak daha düşük boy uzunluğu Z skoruna sahip olduklarını ortaya koymuştur. Sonuç olarak, boy uzunluğu ve BKİ ortalama Z skorları açısından, aminoasit metabolizması hastaları ile kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu çalışma da yaşa göre vücut ağırlığı Z skoru dağılımı MSUD hastalarında kızların %33,3’ü $\geq -2SD < -1SD$ aralığında ve %33,3’ü $\geq 2SD$ ’dir. Erkek hastaların %66,7’si $\geq -2SD < -1SD$ ’dir. MMA/PA hastalarında kızların %54,5 $\geq -1SD < 1SD$, erkeklerin %33,3’ü $\geq -1SD < 1SD$ aralığındadır. İVA hastalarında sadece 1 erkek hastanın hesaplanmıştır ve $\geq -1SD < 2SD$ aralığında bulunmuştur. Çalışmaya katılan toplam hastalar arasında ise erkek hastaların %30,8’inin, kız hastaların ise %41,2’si normal aralıkta bulunmuştur. Bu çalışma literatürde yer alan diğer çalışmalarla tutarlı bir sonuç elde etmiş olmakla birlikte $\geq 2SD$ hastaların varlığı diyetlerinde düşük proteinli ürünleri kontrolsüz bir şekilde tüketmeleri ve aynı zamanda sedanter bir yaşam tarzına sahip olmalarıyla

ilişkili olabilir. Bu nedenle dallı zincirli organik asidemi hastaları beslenme ve fiziksel aktivite açısından dikkatli izlenmesi gerekmektedir.

Mobarak ve ark. (81) 4 PA hastası üzerinde uzunlamasına retrospektik gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ortalama $-1,078 \pm 0,957$ ($-6,1$ – $1,81$) ile yaşa göre ağırlık ve yaşa göre BKİ Z skorlarına göre en çok etkilenen parametredir. De Castro ve ark. (80) 5-19 yaş aralığında olan kalıtsal metabolizma hastalığına sahip 99 bireyin dahil edildiği çalışma da yaşa göre boy uzunluğu Z skoru yüzdeliklerine bakıldığında hastaların %8,1'i $<-2SD$ altında, %15,2'si $\geq -2SD < -1SD$ aralığında, %61,6'sı $\geq -1SD < 1SD$ aralığında, %10,1'i $>1SD < 2SD$ aralığında ve %5'i $\geq 2SD$ üzerinde bulunmuştur. Çalışmamız da yaşa göre boy uzunluğu Z skoru MSUD hastalarında kızların %52,9'u, erkek hastaların %45,5'i, MMA/PA hastalarından kız hastaların %43,8'i, erkek hastaların %30'u çok kısa (bodur) olarak tanımlanan $<-2SD$ 'nin altındadır. MSUD hastalarında kız hastaların %23,5'i erkek hastaların %31,8'i, MMA/PA hastalarında kız hastaların %31,3'ü, erkek hastaların kısa boylu olarak tanımlanan $\geq -2SD < -1SD$ aralığındadır. MSUD hastalarında kız hastaların %11,8'i, erkek hastaların %22,7'si, MMA/PA hastalarında kız hastaların %25'i, erkek hastaların %40'ı, İVA hastalarında kız hastaların %66,7'si, erkek hastaların %20'si normal olarak tanımlanan $\geq -1SD < 1SD$ aralığındadır. Bu çalışma diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında hastaların çoğunun yaşa göre boy uzunluğu Z skoru $<-2SD$ altında olduğunu göstermektedir. Gruplar arasında yaşa göre boy uzunluğu bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bu farklılık İVA hastalarının sayısının az olması ve İVA hastalarının, MSUD ve MMA/PA hastalarına göre daha yüksek doğal protein alımına sahip olmalarından kaynaklanarak, yaşa göre boy uzunluğunun normal aralıkta olmasını sağlamıştır. MSUD hastalarında MMA/PA ve İVA hastalarına göre daha fazla büyüme geriliği saptanmıştır. Bu durum MSUD hastalarında diyetle toplam protein alımının yüksek olmasına rağmen doğal protein alımının daha düşük olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu hastaların diyet uyumlarının zayıf olması, kusma, iştahsızlık gibi beslenme sorunları yaşamaları da büyüme geriliğine neden olmaktadır.

Gugelma ve ark. (9) yaptığı çalışmada hastaların ortalama BKİ $24,9 \pm 3,8$ kg/m² olup %55,6'sı normal, %27,7'si fazla kilolu, %11,1'i obezite ve %5,5'i zayıf

sınıfındadır. Martin-Hernandez ve ark. (82) yapmış oldukları çalışmada %60 hastanın BKİ'si normal aralıkta bulunmuştur. Bu çalışma da hastaların yaşa göre BKİ Z skoru MSUD hastalarında kız hastaların %11,8'i, erkek hastaların %15'i, MMA/PA kız hastaların ise %13,3'ü çok zayıf olarak tanımlanan $<-2SD$ altındadır. MSUD hastalarında kız hastaların %29,4'ü, erkek hastaların %35'i, MMA/PA hastalarında kız hastaların %40'ı, erkek hastaların %30'u, İVA hastalarında kız hastaların %33,3'ü, erkek hastaların ise tamamı $\geq -1SD < 1SD$ olarak tanımlanan normal aralıktadır. MSUD hastalarında kız hastaların %17,6'sı, erkek hastaların %15'i, MMA/PA hastalarında kız hastaların %20'si, erkek hastaların %40'ı, İVA kız hastalarının ise %66,7'si $>1SD < 2SD$ aralığındadır. Castro M. ve ark. (80) kalıtsal metabolizma hastalarında yaptıkları çalışma da aminoasit metabolizması olan hastaların %36,4'ünün aşırı kilo ve obezite sınıfında yer aldığını bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışma da 19 yaş ve üzeri toplam 17 hastanın antropometrik ölçümleri BKİ ile değerlendirilmiş olup hastaların %64,7'sinin BKİ'si normal aralıkta iken %11,8'i zayıf, %17,6'sı hafif kilolu ve %5,9'unun BKİ'si obez sınıfında yer almaktadır. Bu çalışmada da diğer çalışmalarda olduğu gibi hastaların büyük çoğunluğu normal BKİ Z skoru aralığındadır. Çocuklarda BKİ değerlendirilmesi hem obezitenin hem de kaşeksinin bir belirleyici olması nedeniyle çocuklarda BKİ Z skorlarında yükseklik ya da düşüklük olması yakından izlenmeli, gerekli beslenme müdahaleleri yapılmalıdır.

Hastaların vücut analizi (kas kütlesi yüzdesi, yağ kütlesi yüzdesi, vücut su yüzdesi) değerlendirildiği Gugelmo ve ark. (9) üre siklus bozukluğu ve dallı zincirli organik asidemisi olan 17-39 yaş aralığında toplam 18 yetişkin hastanın ortalama yağ kütlesi yüzdesini kadınlarda $36,4 \pm 4$, erkeklerde 22 ± 9 ile referans değerden daha yüksek bulmuştur. De Castro ve ark. (80) 5-19 yaş aralığında 99 doğumsal metabolizma hastasının dahil edildiği çalışmada, aminoasit metabolizmasına sahip hastaların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek yağ kütlesi Z-skoruna sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma da hastaların BİA ölçüm değerleri incelendiğinde MSUD hastalarının ortalama vücut yağ kütlesi yüzdesi kızlarda $38,7 \pm 2,1$, erkeklerde $44,5 \pm 11$, MMA/PA hastalarının vücut yağ kütlesi yüzdesi kızlarda $35,6 \pm 9,4$, erkeklerde $28,2 \pm 0$ ve İVA hastalarının vücut yağ kütlesi yüzdesi kızlarda $34,5 \pm 9,8$, erkeklerde $36,3 \pm 12$ olarak bulunmuştur. BİA ölçümündeki

zorluklar, her hastaya uygulanamaması nedeniyle çalışmaya katılan hastalardan yeterli veri alınamamıştır.

5.3. Hastaların Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların plazma aminoasit düzeylerini değerlendirdiğimizde Mobarak ve ark. nın (81) 4 propionik asidemi hastası üzerinde retrospektif gözlemsel bir çalışmada hastaların plazma valin ($67,41 \pm 33,05 \mu\text{mol/L}$) ve izölösün ($49,79 \pm 25,67 \mu\text{mol/L}$) düzeylerinin sırasıyla %91'inin ve %42 ile fazla etkilenen değer olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada MSUD hastalarının kan aminoasit düzeyleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 6-12 yaş arasındaki MSUD hastalarının kan lösin düzeyi %22,2'sinin normal ve %77,8'inin yüksek, kan valin düzeyi %11,1'inin düşük, %88,9'unun normal, kan izölösün düzeyi %44,4'ünün normal ve %55,6'sının yüksek olarak saptanmıştır. >12 yaş üzeri MSUD hastalarının ise kan lösin düzeyi %13,9'unun düşük, %13,9'unun normal ve %72,2'sinin de yüksek iken kan valin düzeyi %13,9'unun düşük, %83,3'ünün normal, %2,8'inin yüksek ve kan izölösün düzeyi %30,6'sının normal, %69,4'ünün yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların çoğunlukla kan aminoasit düzeylerinin normal aralıkta olup hastaların diyetle yeterli düzeyde izölösün, valin ve lösin aldıklarını göstermektedir. Hastalar tiamin dışında herhangi bir aminoasit desteği almamıştır. Bunun yanı sıra bazı hastaların valin düzeylerinin düşük olması diyetle yeterli miktarda valin alamadıklarını göstermektedir. Bu duruma bağlı olarak da hastaların kan lösin düzeyleri yüksek seyretmektedir. Lösin dallı zincirli organik asidemi hastalarında toksik etki gösteren bir aminoasittir. Kan lösin düzeyinin yükselmesi beyine diğer elzem aminoasitlerin geçişini olumsuz etkilemekte olup hastalar da ciddi nörolojik bozukluklara neden olabilir. Bu nedenle bu hastalarda rutin kontroller de lösin aminoasitinin yanı sıra izölösün ve valin değerleri de kontrol edilmeli, gerekli durumlarda dışarıdan destek verilmelidir.

Manoli ve ark. (52) 61 MMA'lı hastanın katıldığı çalışmada aminoasit karışımı kullanan hastaların (%85) daha düşük kan valin ve izölösün düzeyine sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada MMA/PA hastalarının aminoasit düzeyleri değerlendirildiğinde ise hedef aralığa göre kan glisin düzeyi ortalaması %43,8'inin normal, %56,2'sinin normal aralıkta olduğu, kan izölösün düzeyi ortalaması %60'ının

düşük, %40'ının normal aralıkta olduğu, kan metionin düzeyi ortalaması %70'inin düşük, %30'unun normal aralıkta olduğu, kan treonin düzeyi ortalaması %43,8'inin düşük, %56,2'sinin normal aralıkta olduğu, kan valin düzeyi ortalaması %31'inin düşük, %69'unun normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Çalışmada MMA/PA hastalarının %80'inin aminoasit karışımı kullandığı belirlenmiştir. Hastalığa özgü bu karışımlar valin, izolösin, glisin ve treonin aminoasitlerini içermemektedir. Dolayısıyla bu hastalarda kan aminoasit düzeyinin yeterli seviyede tutulabilmesi için aminoasit karışımlarının yanı sıra diyetin dikkatle planlanması ve düzenli olarak kan düzeylerinin izlenmesi gerekmektedir.

MMA/PA ve İVA hastalarının metabolik kontrol kriteri pH, laktat, CO₂ ve HCO₃'tür. Mobarak ve ark. (74) yapmış oldukları çalışmada MMA ve PA hastalarının pH değeri ortalama $7,32 \pm 0,06$ bulunmuştur. Çalışmada hastaların %35'inin ortalama HCO₃ değeri <10 mmol/L (şiddetli metabolik asidoz), %45'inin ortalama HCO₃ değeri 10-16 mmol/L ve %20'sinin ortalama HCO₃ değeri >16 mmol/L olarak bulunmuştur. Laktat değerleri ise ortalama $2,87 \pm 1,5$ mmol/L'dir. Araştırmada MMA ve PA hastalarının metabolik kontrol kriterleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı, ancak laktat ve bikarbonatın hiperamoneminin bir belirteci olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu çalışma da MMA/PA hastalarının ortalama pH değeri $7,369 \pm 0,1$ ve İVA hastalarının ise $7,375 \pm 0,02$ 'tür. MMA/PA hastalarının ortalama laktat değerleri $2,86 \pm 1,8$ mmol/L ve İVA hastalarının $2,129 \pm 0,8$ mmol/L olarak bulunmuştur. İVA hastalarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile laktat ve CO₂ arasında yüksek düzeyde anlamlı ve kuvvetli istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Laktat, hücrel enerji üretiminde ortaya çıkan bir yan üründür. Bu hastalarda görülen yüksek kan laktat düzeyi, hücrel enerji üretiminin azaldığı ve sonuç olarak hastalarda büyüme ve gelişimin olumsuz etkilendiğini işaret edebilir. Kan laktat düzeyinin yüksek olması hastalarda boy uzunluğu Z-skorunun düşük olmasına neden olabilir. CO₂ düzeyleri, vücudun asit-baz dengesinin bir göstergesidir. Bu hastalarda metabolik asidoz varlığı büyüme geriliğine yol açabilecek bir durumdur. Aynı zamanda bu hastalarda normal pH aktivitesi metabolik asidozun oluşmasını engellemektedir. Sonuç olarak, laktat ve CO₂ düzeylerinin yükselmesi bu hastalarda büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilir.

5.4. Hastaların Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi

Organik asidemi hastalarında düşük proteinli diyet uygulanmasına karşı anne sütü kullanımı hastalarda enfeksiyonlara karşı koruma, bağırsak propionatında azalma ve tedavi maliyetinin düşürülmesine yardımcı olabilir (83). Pichler ve ark. (84) yaptıkları çalışmada anne sütü almaya almış olan 20 hastanın geriye dönük anne sütü alımını değerlendirmişlerdir. Hastaların ortalama anne sütü alım süresi 8 ± 5 aydır. Çalışmanın sonucunda hastalarda iyi bir metabolik kontrol ve nörolojik gelişim gözlenmiştir. Bu araştırmada da hastaların %66'sı anne sütü almıştır. Anne sütü alım süresi ortalaması MSUD hastalarında $50\pm 10,29$ gün, MMA/PA hastalarında $146,7\pm 166,7$ gün ve İVA hastalarında $82,9\pm 147$ gün olarak bulunmuştur. Bu araştırmada anne sütü almaya devam eden hastalar dahil edilmemiştir ancak hastalar da tanı alana kadar anne sütü alımı bildirilmiştir.

Dallı zincirli organik asidemi hastalarında protein gereksinimini karşılamak için aminoasit karışımları kullanılmaktadır. Kan düzeylerindeki dalgalanmalara engel olmak amacıyla aminoasit karışımlarını günde en az üç defa da verilmesi önerilmektedir. Tummo A. ve ark. (85) fenilketonuri hastalı üzerinde yaptıkları çalışma da hastaların %51,5'i günde iki kez, %33,3'ü günde üç kez, %9,1'i günde bir kez ve yalnızca 2 hasta günde dört kez aminoasit karışımlarını tükettiklerini belirtmişlerdir. Gugelmo ve ark. (9) üre siklus bozukluğu ve dallı zincirli organik asidemisi olan 17-39 yaş aralığında toplam 18 yetişkin hastanın %33,3'ü aminoasit karışımı kullanmaktadır. Bu çalışmada ise hastaların %84,4'ü aminoasit karışımı kullanmaktadır. MSUD hastalarının %39,1'i, MMA/PA hastalarının %37,5'i ve İVA hastalarının %35,5'i günde 4 kez veya daha fazla seferde aminoasit karışımını tüketmektedir. Hastalık grupları arasında aminoasit karışımının tüketim sıklığı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu çalışma da hastaların yaklaşık yarısının aminoasit karışımını gün içinde 3-4 kez veya daha fazla sıklıkla alması, diğer yarısının da önerilen sıklıkta almadığını göstermektedir. Aminoasit karışımının gün içerisinde eşit aralıklarla dağıtılarak verilmesi vücuttan azot kaybını önleyecek, elzem aminoasitlerin protein sentezine daha fazla katılımlarını sağlayacaktır (34).

Düşük proteinli ürünler kalıtsal metabolizma hastalarında hastaların enerji ihtiyacının karşılamasının yanı sıra diyetle hastalara bir çeşitlilik sağlamaktadır.

Genellikle karbonhidrat ve yağ içerikleri yüksek ancak protein içeriği sınırlı ürünlerdir (10). Bu çalışmada MSUD hastalarının %83,3'ü, MMA/PA hastalarının %70'i ve İVA hastalarının %50'si düzenli olarak düşük proteinli ürün kullanmaktadır. Hastalık grupları arasında düşük proteinli ürün kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise hastaların %74,5'i düşük proteinli ürün kullanırken %22,2'si kullanmamaktadır. Bunun sebebi ise çalışmamızın yaş aralığı 1-37 gibi geniş bir aralıkta olması hastaların düşük proteinli ürün tüketimlerini etkilemiş olabilir. Garcias-Arenas D. ve ark (10) yaptıkları çalışma da 59 hastada düşük proteinli ürün kullanımının biyokimyasal parametreler ve beslenme düzenine etkisine bakmışlar ve enerji alımlarının %29'unun düşük proteinli özel ürünlerden geldiğini bulmuşlardır. Ülkemizde hastaların bu ürünlere ulaşmalarının kolaylaştırılması amacıyla Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nde devlet düşük proteinli ürünlerin alınması için aylık 0-12 ay için 145,30 TL, 1-5 yaş için 281,24 TL, 5-15 yaş için 363,26 TL, 15 yaş üstü için 375 TL olarak yardım verilmesi belirtilmiştir. Ancak Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nde yaş gruplarına göre devletin düşük proteinli ürünlerin alınması için ödenen tutar, hastaların günlük harcama tutarının MSUD hastalarında 1-5 yaş arasında %9,9, 5-15 yaş arasında %12,1 ve >15 yaş üzerinde %12,5'ini karşılamaktadır. MMA/PA hastalarının 1-5 yaş arasında %10,2, 5-15 yaş arasında %15,4 ve >15 yaş üzerinde %25,9'unu karşılamaktadır. İVA hastalarında ise 5-15 yaş arasında %33,0 ve >15 yaş üzerinde %120'sini karşılamaktadır. Devlet tarafından hastalara ödenen bu tutar sadece >15 yaş üzeri İVA hastalarının günlük gereksinimini karşılamıştır. Bu bakımdan bu ürünlerin temin edilmesinde devlet desteği yeterli olmamaktadır. Devlet desteğinin daha iyi koşullara gelmesi ile hastaların bu ürünlere kolay ulaşması diyet uyumlarını artırır ve buna bağlı olarak hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlar önlenir.

De Castro ve ark. (80) 5-19 yaş aralığında 99 doğumsal metabolizma hastaları üzerinde yaptığı çalışma da toplam karbonhidrat alımı ($234,57 \pm 119,76$ g/gün), kontrollere ($201,79 \pm 39,26$ g/gün) göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca folat ve A vitaminin alımı kontrollere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışma sonucunda doğumsal metabolizma hastalarında kontrol grubuna göre toplam protein, doğal protein ve proteinden enerji alımı düşüken, karbonhidrat alımının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Gugelmo ve ark. (9) üre

siklus defekti ve dallı zincirli organik asidemi hastalığı olan 18 hastanın katıldığı çalışma da hastaların toplam protein alımı ($0,61 \pm 0,18$ g/kg/gün) önerilen alım düzeyinin %73,5'ini karşılamaktadır. Hastaların toplam günlük enerji alımı ($4,2 \pm 5,4$ kcal/kg/gün) önerilen referans değerlerin %72,1'ini karşılamaktadır.

Doğumsal metabolizma hastalarında çinko, B12, selenyum gibi mikro besin öğeleri eksiklikler sonucunda büyümelerinin olumsuz yönde etkilenebileceği rapor edilmiştir (86). Düşük proteinli diyetle beslenen hastalar başta B12 vitamini, demir, çinko, kalsiyum ve bakır olmak üzere çeşitli mikrobesein öğeleri bakımından risk altındadır (2). MSUD hastalarının %12,5'i multivitamin kullanırken, %10,4'ü tiamin desteği almaktadır. MMA/PA hastaları optik nöropati gelişimi açısından risk altındadır. Bu nedenle hastalara koenzimQ10 takviyesi önerilmektedir (39). MMA/PA hastalarının %23,3'ü multivitamin, %23,3'ü B12 vitamini, %33,3'ü biotin ve %16,7'si koenzimQ10 desteği almaktadır. İVA hastalarında ise sadece 1 kişi multivitamin, 1 kişi de omega 3 desteği almaktadır. Hastalarda bilişsel fonksiyonlarda gerilemeyi önlemek adına B12 ve B6 vitamini takviyesi tedavide kullanılabilir. Hastaların 24 saatlik geriye dönük besin tüketim kayıtlarında elde edilen verilere göre fosfor dışında vitamin ve minerallerin önerilen alım miktarını karşılama yüzdesi RDA'nın üzerinde olduğu saptanmıştır.

Hastaların enerji, makro ve mikro besin ögesi alımları değerlendirildiğinde hastalarda enerji, karbonhidrat, protein, yağ makro besin öğeleri ile posa ve fosfor alımlarının yetersiz olduğu bulunmuştur. (Bkz. Tablo 4.26) MSUD, MMA/PA ve İVA hastalarının enerjiyi karşılama yüzdesi sırasıyla $\%81,7 \pm 22,4$, $\%69,4 \pm 23,3$ ve $\%74,8 \pm 17,4$, karbonhidratı karşılama yüzdesi sırasıyla $\%77,4 \pm 30,6$, $\%65,2 \pm 26,6$ ve $\%72,5 \pm 23,2$, yağı karşılama yüzdesi sırasıyla $\%82,5 \pm 27,4$, $\%83,8 \pm 30,1$ ve $\%82,9 \pm 19,4$ olarak bulunmuştur. Hastalarda yetersiz enerji alımı aynı zamanda makro ve mikro besin öğelerinin de yetersiz olabileceğini göstermektedir. Bunun yanı sıra hastalarda hastaların yürümeye engel sağlık sorunlarına bağlı olarak fiziksel aktivitenin yetersiz olması hastalarda sağlıklı bireylere göre daha az enerji gereksinimine ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca hastaların diyetle uyumlarının zayıf olması, beslenme güçlüklerinin olması hastaların yeterli makro ve mikro besin ögesi alımını engellemektedir.

MSUD, MMA/PA ve İVA hastalarının proteini karşılama yüzdesi sırasıyla $83,9 \pm 25,6$, $50,9 \pm 18,8$ ve $60,9 \pm 26,1$ ve posayı karşılama yüzdesi sırasıyla $47,3 \pm 30,4$, $54,4 \pm 24,7$ ve $50,1 \pm 18,9$ olarak bulunmuştur. Bu hastalarda doğal protein alımının kısıtlanıp yerine aminoasit karışımları ile hastaların protein gereksinimi karşılanmaktadır. Ancak bu ürünlerin tadı, kokusu hastaların tüketimini zorlaştırmaktadır. Ayrıca hastalar diyetlerinde posadan kısıtlı doğal protein kaynaklarını tüketmesi posa gereksinimini yeterli düzeyde karşılayamamaktadır.

5.5. Hastaların Antropometrik Ölçümleri, Biyokimyasal Bulguları ve Besin Tüketim Durumları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Organik asidemi hastalarında doğal proteinin kısıtlandığı bir tedavi uygulanmaktadır. Doğal proteinin bitkisel kaynaklı olması ve biyoyararlılığının hayvansal kaynaklı proteinlere göre daha düşük olması hastaların büyüme parametrelerini etkileyebilmektedir (87). Mobarak ve ark. (87) 20 MMA ve PA hastasının katıldığı çalışmada büyüme yüzdelikleri toplam protein ve aminoasit karışımından gelen protein alımlarıyla anlamlı bir ilişki bulunamazken, doğal protein alımları ile güçlü pozitif bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Manoli ve ark. (52) MMA'lı 61 hastanın katıldığı çalışmada doğal protein alımının azaltılmasına bağlı olarak hastalarda diyetle yetersiz valin ve izolösin alımı zayıf büyüme parametreleriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hastalık gruplarına yaşa göre boy uzunluğu ile protein alımlarının korelasyonuna baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çocukluk çağındaki bodurluk elzem aminoasit yetersizliği ilişkilendirilmiştir. Dalı zincirli aminoasitler büyüme ve gelişimi destekleyen aminoasitlerdir. Lösin kas ve glukoz regülasyonunda protein sentezi ile ilişkilidir (81). MMA/PA hastalarının kullandıkları aminoasit karışımları valin, treonin, izolösin ve metionin içermemektedir. Bu durum hastaların dengesiz bir aminoasit alımına neden olmaktadır. Manoli ve ark. (52) MMA'lı 61 hastanın katıldığı çalışmada 2,5-35 yaş aralığındaki hastalarının lösin alımı ortalama $195,1 \text{ mg/kg/gün}$ olduğu ve bu alımın 2007 FAO/WHO kılavuzlarına göre günlük önerilen alım miktarından 4-5 kat daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun nedeni olarak hastaların hastalığa özgü kullanılan aminoasit karışımlarının valin ve izolösin alımına karşı daha fazla lösin alınmasıyla ilişkilendirmişlerdir.

Gugelmo ve ark. (9) üre siklus bozukluğu ve dallı zincirli organik asidemisi olan 17-39 yaş aralığında toplam 18 yetişkin hastanın katıldığı çalışmada hastalarda ortalama valin, izolösin, lösin alımının gereksinimlerinden daha az olduğunu bulmuş ve dallı zincirli aminoasit alımlarının aminoasit karışımı kullananlarda sadece doğal protein alanlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Mobarak ve ark. (81) 4 propiyonik asidemi hastasının retrospektif gözlemsel olarak değerlendirildiği çalışmada hastaların ortalama valin ve izolösin alımlarının sırasıyla 61.02 ± 24.91 , 52.11 ± 22.66 mg/kg/gün olduğunu ve bu değerlerin RDA'nın önerilerinin üzerinde olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada ortalama lösin alımı MSUD hastalarında $788,3 \pm 491$ mg/gün, MMA/PA hastalarında $1478,2 \pm 674,1$ mg/gün ve İVA hastalarında $2051,8 \pm 1010,5$ mg/gün olarak bulunmuştur.

Bu çalışma da hastaların kan aminoasit düzeyleri ile aminoasit alım miktarları arasındaki korelasyonu değerlendirildiğinde kan treonin düzeyi aminoasit karışımından gelen lösin ile, kan metionin düzeyi toplam lösin ve doğal proteinden gelen lösin alımı ile, toplam izolösin ve doğal proteinden gelen izolösin alımı ile, toplam treonin ve doğal proteinden gelen treonin alımı ile, toplam valin ve doğal proteinden valin alımı ile kan izolösin düzeyi toplam lösin ve doğal proteinden gelen lösin alımı ile, toplam izolösin ve doğal proteinden gelen izolösin alımı ile, toplam treonin ve doğal proteinden gelen treonin alımı ile, toplam valin ve doğal proteinden valin alımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MMA/PA hastalarının besin tüketiminden aldıkları lösinin antropometrik ölçümleri ile korelasyonunda doğal proteinden alınan lösin ile yaşa göre boy uzunluğu Z skoru arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Lösin, protein sentezinin uyarılmasını, protein yıkımının inhibisyonunda görev alan elzem bir aminoasittir. MMA/PA hastalarının tedavisinde kullanılan aminoasit karışımlarının lösin içeriği yüksektir. Bu aminoasit karışımlarında lösinin yüksek olması, valin ve izolösinin eser miktarda oluşu ya da hiç olmaması aminoasit metabolizması üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Ayrıca lösinin hipotalamusta iştahı baskılayarak enerji alımının azaltılması için uyarı vermektedir. Bu durum hastalarda yetersiz beslenmeye ve büyüme geriliğine neden olmaktadır (44). Çocukların büyümesi ve gelişimi için elzem aminoasitler önemli rol oynamaktadır (52). Bu kapsamda hastalarda düşük kan valin ve treonin düzeyi hastaların büyüme ve gelişimini olumsuz etkilemektedir.

Düşük proteinli diyetler kalıtsal metabolizma hastalıklarının temel tedavisidir. Protein alımı erken çocukluk döneminde büyüme ile yakın ilişki içinde olduğundan hastaların yeterli protein alımı yakından izlenmelidir (2). Mobarak ve ark. (87) yaptıkları çalışma da 10 MMA ve 10 PA hastasında toplam protein alımlarının $2,09 \pm 0,24$ g/kg/gün, doğal protein alımlarının $0,73 \pm 0,09$ g/kg/gün ve aminoasit karışımından protein alımının $1,37 \pm 0,24$ g/kg/gün olarak bulmuşlardır. Hastaların ortalama doğal protein alımı yüzdeleri ($\%35,32 \pm 5,75$) ortalama aminoasit karışımından protein alım yüzdesine ($\%65,34 \pm 5,95$) göre daha düşüktür. Martin-Hernandez ve ark. (82) 15 organik asidemi hastasının katıldığı çalışmada 18-48 yaş aralığındaki hastaların ortalama protein alımı $0,72$ g/kg ($0,5-1,09$) olduğunu bulmuşlardır. Hastalardan 5'i normal diyet uygularken diğerleri düşük proteinli diyet uygulamaktadır. Gugelma ve ark. (9) üre siklus bozukluğu ve dallı zincirli organik asidemisi olan 17-39 yaş aralığında toplam 18 yetişkin hastanın katıldığı çalışmaya hastaların önerilen protein alım düzeyinin $\%73,5$ 'ini karşıladıklarını bulmuşlardır. Ayrıca hastaların doğal protein alımları $0,54 \pm 0,18$ g/kg/gün ve ortalama toplam protein alımları ise $0,61 \pm 0,18$ g/kg/gün olarak saptanmıştır.

Mobarak ve ark. (81) 4 propionik asidemi hastasının retrospektif gözlemsel olarak değerlendirdikleri çalışmalarında hastaların ortalama doğal protein alımlarının $0,79 \pm 0,15$ g/kg/gün olduğunu ve bu değer RDA'nın $\%80$ 'ini karşıladığını bulmuşlardır. Toplam protein alımları ise ortalama $1,81 \pm 0,51$ g/kg/gün'dür ve RDA'nın önerisini aşmıştır. Aminoasit karışımından protein alımı ise $1,02 \pm 0,49$ olarak hesaplanmıştır ve RDA'nın $\%49$ 'unu karşılamıştır. Hastaların protein alımları yeterli olmasına rağmen proteinin kalitesi, sindirilebilirliği, emilimi gibi etmenlere bağlı olarak hastalarda yetersizliğe neden olabilir. Bu çalışma da hastalarının toplam protein alımı ortalaması $1,2 \pm 0,7$ g/kg, doğal protein alımı ortalaması $0,6 \pm 0,5$ g/kg ve elzem protein alımı ortalaması $0,8 \pm 0,5$ g/kg'dır. Bu çalışmada da doğal protein yüzdesi aminoasit karışımından gelen proteinin yüzdesinden daha düşük bulunmuştur.

Gugelma ve ark. (9) üre siklus bozukluğu ve dallı zincirli organik asidemisi olan 17-39 yaş aralığında toplam 18 yetişkin hastanın katıldığı çalışmada hastaların P:E ortalaması $2,22$ g/100 kkal/gün olarak bulunmuştur. Bu çalışma da hastaların P:E ortalamasını ise $2,7 \pm 1,2$ g/100 kkal/gün olarak bulduk. Hastaların Dünya Sağlık

Örgütü sağlıklı bireylerin referans değerine (>1.5 - <2.9 g protein/100 kkal/gün) göre değerlendirildiğinde hastaların P/E oranı normal aralıktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Bilim Dalı'nda dallı zincirli organik asidemi (48 MSUD, 30 MMA/PA, 12 İVA) tanılı 1-37 yaş aralığında 90 hasta üzerinde yürütülmüştür.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar;

1. Çalışmaya katılan hastaların ebeveynleri arasında akrabalık görülme sıklığı %83,3 ve hastaların ailede başka metabolizma hastalığı görülme sıklığı %28,9'dur
2. Hastaların ortalama ana öğün sayısı $2,8 \pm 0,4$ iken ortalama ara öğün sayısı $2,6 \pm 1,1$ olarak bulunmuştur. MSUD hastalarının %50'si, MMA/PA hastalarının %36,7'si ve İVA hastalarının %41'i gün içinde herhangi bir öğünü atlamaktadır.
3. Hastaların tümü değerlendirildiğinde %84,4'ünün aminoasit karışımı kullandığı, gün içerisinde aminoasit karışımı tüketim sıklığının 2 kez ve altı olanlarının oranının %44,7 olduğu bulunmuştur.
4. Hastaların %74,4'ü düşük proteinli ürün kullanırken %22,2'si hiç kullanmamaktadır.
5. Çalışmaya katılan kız hastaların %17,6'sı, erkek hastaların %15,4'ü çok zayıf, kız hastaların %23,5'i zayıf, erkek hastaların %15,4'ü zayıf olarak gözlenmiştir.
6. Hastalarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru kız hastaların %47,2'sinin erkek hastaların %35,1'inin bodur olduğu saptanmıştır.
7. Hastaların yaşa göre BKİ Z skoru değerlendirildiğinde kız hastaların %11,4'ü, erkek hastaların %8,6'sı çok zayıf, kız hastaların %14,3'ü, erkek hastaların %17,1'i zayıf olarak saptanmıştır.
8. MSUD hastalarının kan lösin düzeyi ortalaması $377,35 \pm 268,67$, kan valin düzeyi ortalaması $148,39 \pm 86,8$, kan izölösün düzeyi ortalaması $140 \pm 73,35$ 'dir.
9. MMA/PA hastalarının kan izölösün ve kan metionin düzeyleri ile toplam lösin, izölösün, treonin, valin, metionin alımları ile doğal proteinden gelen

lösin, izolösin, treonin, valin, metionin alımları arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

10. MMA/PA hastalarının kan treonin düzeyi ile aminoasit karışımından gelen lösin alımı arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).
11. Hastaların toplam protein alımları g/gün olarak değerlendirildiğinde MSUD hastalarının toplam protein alımları (g/gün) ($48,1\pm14,6$), MMA/PA ($28,6\pm11,4$) ve İVA ($34,8\pm14,9$) hastalarına göre daha yüksektir ($p<0,05$).
12. Hastaların aminoasit karışımından gelen protein alımı sırasıyla g/gün, g/kg ve E%'si olarak değerlendirildiğinde MSUD hastalarında ($37,3\pm11,2$, $1\pm0,5$ ve $9,9\pm3,8$) MMA/PA ($10,1\pm5,3$, $0,5\pm0,3$ ve $3,1\pm1,7$) ve İVA ($12,8\pm8,6$, $0,3\pm0,2$ ve $3,3\pm2,6$) hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur.
13. Hastaların doğal protein alımı E%'si olarak değerlendirildiğinde İVA ($8,1\pm2,6$) hastalarında MSUD ($3,7\pm1,9$) ve MMA/PA ($6,8\pm5,3$) hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
14. Hastaların besin tüketim kayıtlarından elde edilen toplam (P/E) (100 kkal/gün) MSUD hastalarının ($3,1\pm 1,0$), MMA/PA ($2,3\pm 1,3$), İVA ($2,4\pm 0,7$) hastalarına göre daha yüksektir ($p<0,05$).
15. Hastaların besin tüketim kayıtlarından elde edilen doymuş yağ asidi alımı İVA hastalarında ($13,7\pm4,7$) MSUD ($8,5\pm4,3$) ve MMA/PA ($10,2\pm4,1$) hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p>0,05$).
16. Hastaların besin tüketim kayıtlarından elde edilen demir ve çinko alımı MSUD hastalarında ($17,7\pm6$, $12,7\pm3,9$) MMA/PA ($9,5\pm4,2$, $6,3\pm3$) ve İVA ($10,2\pm6$, $7\pm4,7$) hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur.
17. Hastaların protein gereksinimi karşılama yüzdesi oranı MSUD hastalarında ($83,9\pm25,6$) MMA/PA ($50,9\pm18,8$) ve İVA ($60,9\pm26,1$) hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
18. İVA hastalarının yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile laktat ve CO₂ arasında sınırdan anlamlı ve kuvvetli yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$).

19. Yaşa göre boy uzunluğu Z skoru ile doğal proteinden alınan lösin arasında negatif yönde orta düzey kuvvete istatistiksel bakımdan anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$).
20. Hastaların büyük bir kısmı süt ve süt ürünleri, et ve et ürünleri, kurubaklagiller, yağlı tohumluları tüketmemektedir. Hastaların %68,5'i düşük proteinli ekmek, %53,9'u düşük proteinli un tüketmektedir.
21. Kan izolösin düzeyi ile toplam lösin ve doğal besinden alınan lösin arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,433$, $p<0,05$).
22. Kan metionin düzeyi ile sırasıyla toplam izolösin ve doğal besinden alınan izolösin, toplam treonin ile doğal besinden alınan treonin, toplam valin ile doğal besinden alınan valin arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,442$, $r=-0,436$, $r=-0,455$, $p<0,05$).
23. Kan lösin düzeyi normal olan 1-2 yaş arası MSUD hastaların doğal protein alım yüzdesi %18,4, 6-12 yaş arası %58,2±59,2 ve >12 yaş üzeri %38,2±35 iken kan lösin düzeyi yüksek olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi 1-2 yaş arası %18,8, 2-5 yaş arası %16,7, 6-12 yaş arası %24,3±9,3 ve >12 yaş üzeri ise %25,0±14,1'dir.
24. Yaşa göre boy uzunluğu $<-2SD$ olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi %23,2±15,4, MMA/PA hastalarının %73,7±16,6 ve İVA hastalarının %70,7'dir.
25. Yaşa göre boy uzunluğu $\geq -1SD < 1SD$ aralığında olan MSUD hastalarının doğal protein alım yüzdesi %35,3±29,0, MMA/PA hastalarının %66,9±21,1 ve İVA hastalarının %66,1±22,2'dir.

6.1. Öneriler

Bu araştırma da dallı zincirli organik asidemi hastalarının düşük proteinli diyet uygulamasına bağlı olarak yaşa göre boy uzunluğunu olumsuz etkilediği görülmüştür. Bu hastalar doğal proteinden kısıtlı bir diyet uygulamaktadır. Hastaların proteinden kısıtlı katı bir diyet ile tedavi edilmesi hastaların diyetle uyumlarını zorlaştırmaktadır. Doğal protein alımının sınırlandırılması hastaların büyüme durumlarına etki edebileceğinden, ayrıca hastalarda görülen metabolik dekompanasyon sonucu oluşan komplikasyonlara bağlı olarak da hastalarda büyüme geriliği görülebileceğinden

hastaların yakından izlemi uzun dönemde oluşabilecek olumsuzlukları önlemek için önemlidir.

Çocuklarda büyüme ve gelişimin protein alımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Metabolizma hastalarında doğal proteinden kısıtlı bir diyet uygulanması hastaların büyüme gelişimini olumsuz etkilemektedir. Araştırmamızda hastaların protein gereksinimlerinin büyük bir kısmı aminoasit karışımlarından sağlandığı görülmektedir. Ayrıca araştırmamızda hastalar protein gereksiniminin %69,8'ini karşılamaktadır. Bu kapsamda hastalarda doğal protein alımında biyolojik değeri yüksek besinler tercih edilebilir.

Doğal proteini düşük ürünler hem hastaların diyetlerinde çeşitlilik sağlamak hem de enerji açığını karşılamak için tercih edilmektedir. Araştırmamızda hastaların %74,4'ü düşük proteinli ürün kullanmaktadır. Bu ürünler genellikle düşük proteinli un, ekmek, makarna gibi temel besin maddelerini oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların %76,6'sı enerji gereksinimini karşılamaktadır. Bu bağlamda hastaların hem enerji gereksinimini karşılamak hem de diyetlerinde çeşitlilik sağlamak adına düşük proteinli ürünlere ulaşımını kolaylaştırmak için politikalar geliştirilmelidir.

Doğumsal metabolizma hastalıklarına erken müdahale yapılması hastalığın uzun dönemde olumsuz etkilerini önlemek adına önemli bir adımdır. Ülkemizde bu hastalıkların yenidoğan tarama programında yer almaması hastalıkların ileriki yaşlarda tanı konulmasına neden olmaktadır. Sağlık otoriterleri tarafından dallı zincirli organik asidemi hastalıklarının yenidoğan tarama programına dahil edilmesi hastalıkların erken tanısı için olanak sağlaması önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Manoli I, Venditti C. Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Translational science of rare diseases*. 2016;1(2):91-110.
2. Francini-Pesenti F, Gugelmo G, Lenzini L, Vitturi N. Nutrient intake and nutritional status in adult patients with inherited metabolic diseases treated with low-protein diets: A review on urea cycle disorders and branched chain organic acidemias. *Nutrients*. 2020;12(11):3331.
3. Knerr I, Weinhold N, Vockley J, Gibson KM. Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *Journal of inherited metabolic disease*. 2012;35:29-40.
4. Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. The application of clinical genetics. 2017:57-66.
5. Daly A, Pinto A, Evans S, Almeida M, Assoun M, Belanger-Quintana A, et al. Dietary practices in propionic acidemia: a European survey. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2017;13:83-9.
6. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable & rare diseases research*. 2018;7(2):73-8.
7. Schlune A, Riederer A, Mayatepek E, Ensenauer R. Aspects of newborn screening in isovaleric acidemia. *International journal of neonatal screening*. 2018;4(1):7.
8. Ford S, Ilgaz F, Hawker S, Cochrane B, Hill M, Ellerton C, MacDonald A. Amino Acid Analyses of Plant Foods Used in the Dietary Management of Inherited Amino Acid Disorders. *Nutrients*. 2023;15(10):2387.
9. Gugelmo G, Lenzini L, Francini-Pesenti F, Fasan I, Spinella P, Valentini R, et al. Anthropometrics, Dietary Intake and Body Composition in Urea Cycle Disorders and Branched Chain Organic Acidemias: A Case Study of 18 Adults on Low-Protein Diets. *Nutrients*. 2022;14(3):467.
10. Garcia-Arenas D, Barrau-Martinez B, Gonzalez-Rodriguez A, Llorach R, Campistol-Plana J, García-Cazorla A, et al. Effect of Special Low-Protein Foods Consumption in the Dietary Pattern and Biochemical Profile of Patients with Inborn Errors of Protein Metabolism: Application of a Database of Special Low-Protein Foods. *Nutrients*. 2023;15(15):3475.
11. MacDonald A, Van Rijn M, Feillet F, Lund A, Bernstein L, Bosch A, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012;61(4):289-95.
12. Lim JY, Rajikan R, Amit N, Ali NM, Hamid HA, Leong HY, et al. Exploring the Barriers and Motivators to Dietary Adherence among Caregivers of Children with Disorders of Amino Acid Metabolism (AAMDs): A Qualitative Study. *Nutrients*. 2022;14(12):2535.

13. Burrage LC, Nagamani SC, Campeau PM, Lee BH. Branched-chain amino acid metabolism: from rare Mendelian diseases to more common disorders. *Human molecular genetics*. 2014;23(R1):R1-R8.
14. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Zschocke J, Karall D. Amino acid metabolism in patients with propionic acidaemia. *Journal of inherited metabolic disease*. 2012;35:65-70.
15. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(4):954.
16. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids. *Annual review of physiology*. 2019;81:139-64.
17. Wendel U, Ogier de Baulny H. Branched-chain organic acidurias/acidemias. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*: Springer; 2006. p. 245-62.
18. Dimou A, Tsimihodimos V, Bairaktari E. The critical role of the branched chain amino acids (BCAAs) catabolism-regulating enzymes, branched-chain aminotransferase (BCAT) and branched-chain α -keto acid dehydrogenase (BCKD), in human pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):4022.
19. Hassan SA, Gupta V. Maple syrup urine disease. *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
20. Chapman KA, Gramer G, Viall S, Summar ML. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2018;15:106-9.
21. Rodan LH, Aldubayan SH, Berry GT, Levy HL. Acute illness protocol for maple syrup urine disease. *Pediatric Emergency Care*. 2018;34(1):64-7.
22. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. Maple syrup urine disease. 2020.
23. Kaya Z, Yılmaz HÖ. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı ve Beslenme. *Akdeniz Tıp Dergisi*. 2020;6(3):317-23.
24. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Molecular genetics and metabolism*. 2020;129(3):193-206.
25. 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. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;112(3):210-7.
26. 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 α -keto acids. *Neurochemistry International*. 2022;157:105360.

27. MUSLU M, Cansu K. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı Ve Tıbbi Beslenme Tedavisi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2021;6(1):41-8.
28. Xu J, Jakher Y, Ahrens-Nicklas RC. Brain branched-chain amino acids in maple syrup urine disease: implications for neurological disorders. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(20):7490.
29. Yıldız Y, Akcan Yıldız L, Dursun A, Tokatlı A, Coşkun T, Tekşam Ö, Sivri HS. Predictors of acute metabolic decompensation in children with maple syrup urine disease at the emergency department. European Journal of Pediatrics. 2020;179:1107-14.
30. Chiong MAD, Tan MA, Cordero CP, Fodra EGD, Manliguis JS, Lopez CP, Dalmacio LMM. Plasma amino acid and urine organic acid profiles of Filipino patients with maple syrup urine disease (MSUD) and correlation with their neurologic features. Molecular genetics and metabolism reports. 2016;9:46-53.
31. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. Molecular genetics and metabolism. 2010;99(4):333-45.
32. Sánchez-Pintos P, Meavilla S, López-Ramos MG, García-Cazorla Á, Couce ML. Intravenous branched-chain amino-acid-free solution for the treatment of metabolic decompensation episodes in Spanish pediatric patients with maple syrup urine disease. Frontiers in Pediatrics. 2022;10:969741.
33. İçke S, Genç RE. National newborn screening tests carried out with heel lance and their importance. The Journal of Pediatric Research. 2017;4(4):186.
34. SAW V. Klinik Pediatrik Beslenme, Nobel Tıp Kitapevleri, Ankara. 2012:381-17.
35. Boyer SW, Barclay LJ, Burrage LC. Inherited metabolic disorders: Aspects of chronic nutrition management. Nutrition in Clinical Practice. 2015;30(4):502-10.
36. ŞANLIER NY, Sine; KAHRAMAN, Sevde. Emilim Bozukluğu ve Doğuştan Metabolizma ,hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi. Ankara: Vize Basın Yayın; 2023 2023.
37. Kozanoğlu T, Gökçay GF. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığında Beslenme Tedavisinin Durumu Üzerine Bir Anlatı İncelemesi. Beslenme ve Diyet Dergisi. 2023;51(3):69-78.
38. KÖKSAL G, Gökmen H, Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hatiboğulları Yayınları, Ankara. 2019:327-17.
39. Tummo A, Carella R, De Giovanni D, Paterno G, Simonetti S, Tolomeo M, et al. Micronutrient Deficiency in Inherited Metabolic Disorders Requiring Diet Regimen: A Brief Critical Review. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(23):17024.

40. Pontoizeau C, Gaborit C, Tual N, Simon-Sola M, Rotaru I, Benoist M, et al. Successful treatment of severe MSUD in Bckdhhb^{-/-} mice with neonatal AAV gene therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2024;47(1):41-9.
41. Van Calcar S. Nutrition management of maple syrup urine disease. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University*. 2015:173-83.
42. Kor D, Seker-Yilmaz B, Bulut F, Kilavuz S, Oktem M, Ceylaner S, et al. Clinical features of 27 Turkish Propionic acidemia patients with 12 novel mutations. *Turkish Journal Of Pediatrics*. 2019;61(3).
43. ERKUL C, YILMAZ HÖ. Propiyonik Asidemi ve Beslenme Tedavisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2019;1(3):33-7.
44. Myles JG, Manoli I, Venditti CP. Effects of medical food leucine content in the management of methylmalonic and propionic acidemias. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2018;21(1):42-8.
45. AyGün F, Zübarioğlu T, Aygün D, Zeybek ÇA, Halit Ç. Geç tanı alan metil malonik asidemi vakası. *Çocuk Dergisi*. 2015;15(1):38-40.
46. 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 journal of rare diseases*. 2014;9:1-36.
47. Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28(6):682-93.
48. Zayed H. Propionic acidemia in the Arab World. *Gene*. 2015;564(2):119-24.
49. Chen T, Gao Y, Zhang S, Wang Y, Sui C, Yang L. Methylmalonic acidemia: Neurodevelopment and neuroimaging. *Frontiers in Neuroscience*. 2023;17:1110942.
50. Prof. Dr. Nevin ŞANLIER DÖÜSY, Öğr. Gör. Sevde KAHRAMAN. Emilim Bozukluğu ve Doğuştan Metabolizma Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi. 2023.
51. 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. *Journal of inherited metabolic disease*. 2021;44(3):566-92.
52. 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. *Genetics in Medicine*. 2016;18(4):386-95.
53. Molema F, Haijes HA, Janssen M, Bosch A, van Spronsen F, Mulder M, et al. High protein prescription in methylmalonic and propionic acidemia patients and its negative association with long-term outcome. *Clinical nutrition*. 2021;40(5):3622-30.

54. Shakerdi LA, Gillman B, Corcoran E, McNulty J, Treacy EP. Organic Aciduria Disorders in Pregnancy: An Overview of Metabolic Considerations. *Metabolites*. 2023;13(4):518.
55. Megdadi N, Ghanmiyin L, Maaita O, Abulannaz A, Megdadi NA, Mo'men OA, et al. Isovaleric Acidemia in Jordan. *Cureus*. 2024;16(1).
56. Pinto A, Daly A, Evans S, Almeida M, Assoun M, Belanger-Quintana A, et al. Dietary practices in isovaleric acidemia: a European survey. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2017;12:16-22.
57. Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Hörster F, Mütze U, Kölker S. Organic acidurias in adults: late complications and management. *Journal of inherited metabolic disease*. 2018;41:765-76.
58. Elizabeth ZB, González AM. Isovaleric Acidemia: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(11).
59. Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. "Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis. *Clinical and experimental medicine*. 2017;17:305-23.
60. Szymańska E, Jezela-Stanek A, Bogdańska A, Rokicki D, Ehmke vel Emczyńska-Seliga E, Pajdowska M, et al. Long term follow-up of polish patients with isovaleric aciduria. clinical and molecular delineation of isovaleric aciduria. *Diagnostics*. 2020;10(10):738.
61. Mütze U, Reischl-Hajiabadi A, Kölker S. Classic Isovaleric Acidemia. *GeneReviews®*[Internet]. 1993.
62. Ramsay J, Morton J, Norris M, Kanungo S. Organic acid disorders. *Annals of translational medicine*. 2018;6(24).
63. Vockley J, Ensenauer R, editors. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *American journal of medical genetics part C: seminars in medical genetics*; 2006: Wiley Online Library.
64. Pekcan G. Beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı*. 2008;726:67-141.
65. World Health Organization. Body mass index. Erişim adresi: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/ahealthy lifestyle/body-mass-index-bmi>.
66. Lee R, Nieman D. *Anthropometry: Nutritional Assessment*, vol. 119. Brown and Benchmark, Melville, NY, USA. 1993.
67. World Health Organization. WHO child growth standards: head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: methods and development. 2007.
68. Status WP. *The Use of and Reading of Anthropometry*, Report by a WHO Expert Committee. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 1995.
69. Rakıcıoğlu N, Tek NA, Ayaz A, Pekcan G. *Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu Ölçü ve Miktarlar*. 2012;Ankara(Ofset Matbaacılık.).

70. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth, and body composition in inborn errors of intermediary protein metabolism. *The Journal of Pediatrics*. 2017;188:163-72.
71. Besler H, Rakıcıoğlu N, Ayaz A, Büyüktuncer Demirel Z, Gökmen Özel H, Samur F, et al. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. 2015.
72. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al. Neonatal screening in Europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010. *International journal of neonatal screening*. 2021;7(1):15.
73. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP). Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/tarama-programlari/ntp.html>
74. Mobarak A, Dawoud H, Mokhtar WA, Sadek AA, Bebars GM, Othman AA, et al. Propionic and methylmalonic acidemias: initial clinical and biochemical presentation. *International Journal of Pediatrics*. 2020;2020.
75. 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. *Journal of inherited metabolic disease*. 2019;42(6):1162-75.
76. Nizon M, Ottolenghi C, Valayannopoulos V, Arnoux J-B, Barbier V, Habarou F, et al. Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:1-12.
77. Martín-Rivada Á, Palomino Pérez L, Ruiz-Sala P, Navarrete R, Cambra Conejero A, Quijada Fraile P, et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism within the expanded newborn screening in the Madrid region. *JIMD reports*. 2022;63(2):146-61.
78. McCalley S, Pirman D, Clasquin M, Johnson K, Jin S, Vockley J. Metabolic analysis reveals evidence for branched chain amino acid catabolism crosstalk and the potential for improved treatment of organic acidurias. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;128(1-2):57-61.
79. Yilmaz BŞ, Kör D, Bulut FD, Kilavuz S, Ceylaner S, Mungan HNÖ. Clinical and molecular findings in 37 Turkish patients with isolated methylmalonic acidemia. *Turkish journal of medical sciences*. 2021;51(3):1220-8.
80. De Castro M-J, Sánchez-Pintos P, Abdelaziz-Salem N, Leis R, Couce ML. Evaluation of body composition, physical activity, and food intake in patients with inborn errors of intermediary metabolism. *Nutrients*. 2021;13(6):2111.
81. Mobarak A, Stockler S, Salvarinova R, Van Karnebeek C, Horvath G. Long term follow-up of the dietary intake in propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2021;27:100757.
82. Martin-Hernandez E, Lee P, Micciche A, Grunewald S, Lachmann R. Long-term needs of adult patients with organic acidemias: outcome and prognostic factors. *Journal of inherited metabolic disease*. 2009;32:523-33.

83. Gokcay G, Baykal T, Gokdemir Y, Demirkol M. Breast feeding in organic acidaemias. *Journal of inherited metabolic disease*. 2006;29:304-10.
84. Pichler K, Michel M, Zlamy M, Scholl-Buergi S, Ralser E, Jörg-Streller M, Karall D. Breast milk feeding in infants with inherited metabolic disorders other than phenylketonuria—a 10-year single-center experience. *Journal of Perinatal Medicine*. 2017;45(3):375-82.
85. Tummolo A, Carella R, Carone P, Paterno G, De Giovanni D. Intake Modalities of Amino Acid Supplements: A Real-World Data Collection from Phenylketonuria Patients. *Nutrients*. 2024;16(5):669.
86. Handoom B, Megdad E, Al-Qasabi D, Al Mesned M, Hawary R, Al-Nufiee S, et al. The effects of low protein products availability on growth parameters and metabolic control in selected amino acid metabolism disorders patients. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2018;5(2):60-8.
87. Mobarak A, Dawoud H, Nofal H, Zoair A. Clinical course and nutritional management of propionic and methylmalonic acidemias. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2020;2020.

8. EKLER

EK-1: Aydınlatılmış Onam Formu (çocuk/Ebeveyn)

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmacının Açıklaması:

Dallı zincirli organik asidemi hastalarının beslenme durumunun değerlendirilmesi ile ilgili yeni bir araştırma yapıyoruz. Araştırmanın adı “Dallı Zincirli Organik Asidemi Hastalarının Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi”dir.”

Sizden de bu çalışmaya katılmanızı talep ediyoruz. Ama bu çalışmaya katılıp katılmamakta tamamen özgürsünüz. Yani çalışmamıza katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmadan önce size çalışma hakkında çok kısa bilgilendirme yapmak istiyoruz. Bilgileri okuyup anladıktan sonra katılmak isterseniz formu imzalamanız yeterlidir.

Çalışmanın amacı dallı zincirli organik asidemi hastalarının beslenme durumu ile büyümelerini değerlendirmektir. Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde tedavi gören hastaların dahil edildiği bu çalışmaya sizin de katılmanız çalışmanın başarısını artıracaktır.

Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz Dyt. Busem CAN tarafından çocuğunuzun genel özellikleri ve beslenme davranışları hakkında bir anket uygulanacaktır. Ve son 24 saat içinde tükettiği besinler sorgulanacaktır. Ayrıca hastane dosyasından antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı) ve hastalığı ile ilgili biyokimyasal bulgular alınacaktır. Bu çalışmada girişimsel olmayan ölçüm yöntemleri kullanılacaktır. Bu yüzden çocuğunuzun canı acımayacaktır.

Bu çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek olup size de ek bir ücret yapılmayacaktır. Size ait bilgiler hiçbir yerde paylaşılmayacaktır. Ancak gerekli görüldüğü aşamalarda çalışmanın kalitesini değerlendiren etik kurul ya da resmi makamlar tarafından incelenebilecektir.

Çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayalı olup herhangi bir aşamasında geri çekilme hakkına sahipsiniz. Önce katılmayı kabul etseniz bile sonradan vazgeçebilirsiniz, bu tamamen size bağlıdır. Kabul etmediğiniz durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde size önceden olduğu gibi iyi davranacaktır, önceye göre farklılık olmayacaktır.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde sayın Prof. Dr. Hülya GÖKMEN ÖZEL danışmanlığında Dyt. Busem CAN tarafından Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma

ve Beslenme Bilim Dalı tarafından yapılacak olan araştırma hakkında bilgiler bana aktarılmıştır. Bu bilgilendirmeden sonra bu çalışmaya katılımcı olarak davet edildim.

Araştırma sırasında eğitim ve bilimsel amaçlar için kullanılacak olan sonuçlarda kişisel bilgilerimin korunacağına dair gerekli güveni aldım. Araştırma sırasında herhangi bir aşamada araştırmadan çekilebileceğimin farkındayım. Ayrıca araştırma için herhangi bir ek ödeme almayacağım ve ben de bir ödeme yapmayacağım.

Herhangi bir sorunla karşılaştığım zaman Dyt. Busem CAN'ı no'lu telefondan istediğim zaman arayabileceğimi biliyorum.

Çalışmaya tamamen kendi isteğim dahilinde katılıyorum. Herhangi bir zorlama yoktur. Yapılan tüm açıklamaları okuyup anladım ve araştırmaya katılımcı olarak katılmaya karar verdim. Bu araştırma dahilinde yapılan daveti memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme Tanığı

Adı Soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen diyetisyen

Adı Soyadı: Busem CAN

Adres: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü 06100 Sıhhiye/ANKARA

Tel:

İmza:

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Diyetisyen Busem CAN. Dallı zincirli organik asidemi hastaları ile bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalarda beslenme durumunu değerlendirmek ve en uygun diyet önerilerini geliştirmektir. Araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Dyt. Busem CAN ve başka bazı diyetisyen hocalar ile birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan, sana genel bilgilerin ve beslenme alışkanlıkların hakkında bir anket uygulayacağız.

Bu araştırmanın sonuçları dallı zincirli organik asidemi hastaları için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka diyetisyenler ve 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:

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Hlyya GÖKMEN ÖZEL

Yardımcı Araştırmacı: Dyt. Busem CAN

Hacettepe Üniversitesi Diyetetik Anabilim Dalı

Adres: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik
Bölümü 06100 Sıhhiye/Ankara

Telefon:

Araştırma Ekibi

Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI, Prof. Dr. H. Serap SVR, Prof. Dr. Ali DURSUN, Prof.
Dr. Hlyya GÖKMEN ÖZEL, Doç. Dr. Yılmaz YILDIZ, Uzm. Dyt. Damla
YILDIRIM, Dyt. Busem CAN

Çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız aşağıdaki kutucuğu X ile işaretleyiniz ve
devam ediniz.

☐ Kabul ediyorum.

EK-2: Etik Kurul Onayı



Tarih: 29/12/2022 13:07
Sayı: E-16969/37-030 01 04-
00002374228



00002374228

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
13.12.2022	2022/21	2022/21-35
Araştırma Numarası : GO 22/1155		Değerlendirme Tarihi : 15.11.2022

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hülya Gökmen ÖZEL'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Ayşegül TOKATLI, Prof. Dr. H. Serap SİVRİ, Prof. Dr. Ali DURSUN, Doç. Dr. Öğr. Üyesi Yılmaz YILDIZ, Uzm. Dyt. Damla YILDIRIM ile birlikte çalışacakları ve Dyt. Busem CAN'ın yüksek lisans tezi olan, GO 22/1155 kayıt numaralı "*Dallı Zincirli Organik Asidemi Hastalarının Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 14 Aralık 2022 – 14 Aralık 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTİK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

İZİNLİ
Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi

EK-3: Anket Formu**ÇALIŞMA ANKETİ**

1. Bölüm Genel Bilgiler Anket Formu
I.GENEL BİLGİLER

Anket No:	Tarih:
1)Doğum tarihi:	
2) Cinsiyet:	1.Kadın 2.Erkek
3) Eğitim Durumu:	1.Okul yok 2.Kreş/anaokulu 3.İlköğretim 4.Lise 5.Diğerleri
4)Hastalığın Adı:	
5)Tanı aldığınız Tarih:	/...../.....
6)Eğer tanı geç konuldu ise sebebi nedir?	
7)Kalıtsal Metabolizma Hastalığı dışında hekim tarafından tanı konulmuş herhangi bir hastalığınız var mı?	1.Yok 2.Var ise(belirtiniz)
8)Hekim tarafından reçetelendirilmiş bir ilaç kullanıyormusunuz? (vitamin-mineral takviyesi ve aminoasit karışımı hariç)	1.Hayır 2.Evet ise(belirtiniz)
9)Ne sıklıkta randevuya gelmektedir?	1.Haftada bir 2.On beş günde bir 3.Ayda bir 4.Diğer (.....)

II.DEMOGRAFİK BİLGİLER

10)Anne ve baba birlikte mi yaşıyor?	1.Evet 2.Hayır
11)Ailedeki çocuk sayısı	
12)Hasta aileden kaçınıcı çocuğu?	
13)Annenin yaşı:	
14)Annenin eğitim durumu:	1.Okur-yazar değil 2.İlkokul 3.Ortaokul 4.Lise 5.Üniversite
15)Annenin mesleği:	
16)Babanın yaşı:	
17)Babanın eğitim durumu:	1.Okur-yazar değil 2.İlkokul 3.Ortaokul 4.Lise 5.Üniversite
18)Babanın mesleği:	
19)Anne ve baba arasında akrabalık var mı?	1.Evet (Akrabalık derecesi.....) 2.Hayır
20)Ailede başka kalıtsal protein metabolizma hastalığına sahip birey var mı?	1.Evet ise (.....)(kim olduğunu belirtiniz) 2.Hayır
21)Ailenin herhangi bir sosyal güvencesi var mı?	1.Evet (.....) 2.Hayır
22)Cevap hayır ise aminoasit karışımı, mama ya da özel ürünlerin ücretini nasıl karşılıyorsunuz?	1.Kaymakamlık 2.Dernek-vakıf 3.Kendi imkanları 4.Diğer
23)Ailenin aylık net geliri?	TL

III.BESLENME ALIŞKANLIKLARI

24)Anne sütü alındı mı?	1.Evet 2.Hayır
25)24.sorunun cevabı evet ise anne sütünü ne kadar kullandı?	
26)Günlük Tüketilen Öğün Sayısı	Ana Öğün adet Ara Öğün adet
27)Kaç saat aralıklarla beslenmektedir?	
28)Öğün atlar mısınız?	1.Hayır 2.Bazen 3.Evet
29)28.sorunun cevabı evet veya bazen ise genellikle hangi öğünü atlarsınız?	1.Sabah 2.Kuşluk 3.Öğle 4.İkindi 5.Akşam 6.Gece
30)28.sorunun cevabı evet veya bazen ise öğün atlama sebebiniz nedir?	1.Canım istemiyor 2.Zaman bulamıyorum 3.İştahsızım 4.Hazırlanmıyor 5.Alışkanlığım yok 6.Diğerleri (.....)(belirtiniz)
31)Hangi aminoasit karışımını kullanıyorsunuz?	
32)Günde kaç defa aminoasit karışımı kullanıyorsunuz?	1. 1 defa 2. 2 defa 3. 3 defa 4. 4 defa ve daha fazla
33)Kullanılan aminoasit karışımının günlük kullanım miktarı nedir?	ölçek.....gr
34)Aminoasit karışımı kullanmayı atlar mısınız?	1.Hayır 2.Bazen 3.Hayır
35)34. sorunun cevabı evet veya bazen ise atlama sebebiniz nedir?	1.Canım istemiyor 2.Hazırlanmıyor 3.Arkadaşlarım dalga geçiyor 4.Zaman bulamıyorum 5.Diğerleri (.....)(belirtiniz)
36)Aminoasit karışımı tüketiminden sonra aşağıda yer alan durumlardan hangisi gözlenmektedir?	1.Karın ağrısı 2.Şişkinlik/gaz 3.İshal 4.Kabızlık 5.Diğer (.....)
37) İştah durumunuzu nasıl tanımlarsınız?	1.Çok kötü 2.Kötü 3.Orta 4.İyi 5.Çok iyi

38)Düşük proteinli ürün kullanıyor musunuz?	1.Evet 2.Bazen 3.Hayır
39)Düşük proteinli ürünü nereden temin ediyorsunuz?	1.Market 2.Eczane 3.İnternette sipariş 4.Derneklerden 5.Diğerleri
40)Herhangi bir vitamin-mineral takviyesi alıyor musunuz?	1.Evet (.....) 2.Hayır
41)Acil durum sıvısı kullanıyor musunuz?	1.Evet (içeriği.....) 2.Hayır
42)Uygulanan diyet ile doyuyor musunuz?	1.Evet 2.Hayır
43)Cevap hayır ise sebebi nedir?	1.Ailenin yediklerinden istiyor 2.Özel ürünlerin/aminoasit karışımlarının tadını sevmiyor 3.Özel ürünleri/aminoasit karışımlarını alamıyor 4.Diyetindeki besinler yeterli olmuyor 5.Diğer(.....)

2. BÖLÜM 24 SAATLİK GERİYE DÖNÜK BESİN TÜKETİM FORMU

ANKET NO:		TARİH:			
ÖĞÜNLER	YEMEKLER VE BESİNLER	YEMEK HAZIRLARKEN İÇİNE KONULAN MALZEMELER	MİKTAR		
			Marka	Ölçü	Ağırlık (gram)
KAHVALTI					
KUŞLUK					
ÖĞLE					
İKİNDİ					
AKŞAM					
GECE					

Toplam su: ml

Toplam içecek:.....ml

Toplam sıvı: ml

Anket No:

Tarih:

1. BÖLÜM BESİN TÜKETİM SIKLIĞI KAYIT FORMU

BESİNLER	TÜKETİR MI?		TÜKETİM SIKLIĞI								MİKTAR		
	Evet	Hayır	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	
SÜT ve SÜT ÜRÜNLERİ													
Süt (yağlı, yy, yağsız)													
Yoğurt (yağlı, yy)													
Peynir (beyaz, kaşar)													
Ayran													
Dondurma ve sütlü tatlılar													

[illegible]

2. BÖLÜM HASTA DOSYASINDAN ALINACAK BİLGİLER- ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Tanı konma tarihi:

Tanı konduğu anda ilgili hastalık yönünden kan değeri:

Doğum ağırlığı:

Gestasyon yaşı:

Ağırlık (kg)	
Boy uzunluğu (cm)	
Kan(../.....)	
Diyet	
Diyet proteini:	
Diyet karbonhidratı:	
Diyet yağı:	
Mama adı:	
Vitamin mineral takviye adı:	

EK- 4: Orjinallik Ekran Çıktısı

Busem Can YL tez

ORJİNALLİK RAPORU

% 8	% 7	% 5	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	% 1
2	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	% 1
3	acikerisim.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	openaccess.biruni.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
8	AKBIYIK, Hatice, ÖZEL, Hülya Gökmen, EMİRALİOĞLU, Nagehan, KÖKSAL, Gülden, YALÇIN GÜNEŞ, Elmas Ebru, DOĞRU ERSÖZ, Deniz, UĞUR ÖZÇELİK, Hayriye and KİPER,	<% 1

EK- 5: Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Busem CAN
Ödev başlığı:	Busem Can YL tez
Gönderi Başlığı:	Busem Can YL tez
Dosya adı:	Busem_CAN_4.docx
Dosya boyutu:	511.42K
Sayfa sayısı:	115
Kelime sayısı:	24,916
Karakter sayısı:	161,274
Gönderim Tarihi:	08-Tem-2024 01:21ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2413847877

TC
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DALI ZİNCİRLİ ORGANİK ASİDEMİ HASTALARININ
BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dyt. Busem CAN

Diyetisyen Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2024

Copyright 2024 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

