



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE  
HASTALIKLARI HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ORGANİK ASİDEMİLERDE ESANSİYEL YAĞ ASIDI  
DÜZEYLERİ VE KLİNİK BULGULARA ETKİSİ**

**Dr. Enes Kaan KILIÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI  
VE HASTALIKLARI HEMATOLOĞİ ONKOLOĞİ SAĞLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**ORGANİK ASİDEMİLERDE ESANSİYEL YAĞ ASİDİ  
DÜZEYLERİ VE KLİNİK BULGULARA ETKİSİ**

**Dr. Enes Kaan KILIÇ**

**Tez Danışmanı:  
Doç. Dr. Özlem ÜNAL UZUN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2019**

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: **Doç. Dr. ÖZLEM ÜNAL UZUN**

Sağlık Bilimler Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Jüri Üyesi: **Doç Dr. Aynur KÜÇÜKÇONCAR YAVAŞ**

Sağlık Bilimler Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları K

Jüri Üyesi: **Doç. Dr. Seyit Ahmet UÇAKTÜRK**

Sağlık Bilimler Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Jüri Üyesi: **Doç Dr. Çiğdem Seher KASAPKARA**

Sağlık Bilimler Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

## TEŞEKKÜR

Başöğretmen Mustafa Kemal Atatürk'e

Uzmanlık eğitimi sürecimde beraber çalışma şansı bulduğum, bilgisi hoşgörüsü ile örnek aldığım değerli hocalarım, Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

Tez çalışmamda ve asistanlık eğitimimde bana yol gösteren, engin bilgi ve tecrübeleriyle yardımcı olan, verdiği fikirler ile ufkumu açan, her olumsuzlukta aldığı pozitif tavırlarla değerli tez hocam

Doç. Dr. Özlem Ünal Uzun'a

Tez süresi ve poliklinik çalışmalarımız boyunca desteklerini eksik etmeyen, bilgi ve tecrübelerinden çok yarar sağladığım, sevgili hocam Aynur Küçükçongar YAVAŞ'a,

Tez çalışmamıza başlamamızda büyük katkısı olan, bilgilerinden daha fazla faydalanma imkanım olsaydı dediğim, sevgili hocam Mehmet GÜNDÜZ'e,

Sevgili başasitanlarımız Cüneyt KARAGÖL'e ve Ali GÜNGÖR'e, Volkan KÖSE, Sezgin MUTLU, Arif İsmet ÇATAK, Metin YİĞİT ve Mehmet Orhan ERKAN ve beraber asistanlık yaptığımız bütün arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecine birlikte başladığımız, desteklerini eksik etmeyen, sevgili arkadaşım Ayberk SELEK'e,

Her zaman pozitif yaklaşımıyla tez sırasında yaşadığımız ufak tefek aksiliklerde desteklerini eksik etmeyen, sevgili Esmem Kurtçelik'e,

Annem Zeliha KILIÇ'a, ağabeyim Ömer Hakan KILIÇ'a

Eşim Aylin KILIÇ'a

Ve biricik kızım Gökçe Ece KILIÇ'a

Sonsuz Teşekkürler.

**Dr. Enes Kaan KILIÇ**

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

|  |             |
|--|-------------|
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>  | <b>iii</b>  |
| <b>İÇİNDEKİLER .....</b>   | <b>iv</b>   |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ.....</b>  | <b>vi</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>   | <b>viii</b> |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>   | <b>ix</b>   |
| <b>ÖZET.....</b>   | <b>x</b>    |
| <b>ABSTRACT .....</b>  | <b>xi</b>   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>  | <b>3</b>    |
| <b>2.1. Yağ Asitleri .....</b>   | <b>3</b>    |
| 2.1.1. Esansiyel Yağ Asitleri.....   | 3           |
| 2.1.2. Esansiyel Yağ Asitlerinin Metabolizması.....                                  | 4           |
| 2.1.3. Omega-3 ailesi.....   | 5           |
| 2.1.4. Omega 6 Ailesi.....   | 7           |
| 2.1.5. Esansiyel Yağ Asitlerinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....        | 8           |
| 2.1.5.1. Anti-İnflamatuar Etkiler.....   | 9           |
| 2.1.5.2. Trigliseric Düşürücü Etkiler .....  | 9           |
| 2.1.5.3. Ateroskleroz ve antitrombotik etki .....                                    | 10          |
| 2.1.5.4. Antiaritmik Etkiler .....   | 11          |
| 2.1.5.5. Kan Basıncı, Sistemik Vasküler Direnç ve Kardiyak Etkinlik.....             | 11          |
| 2.1.6. Esansiyel Yağ Asitlerinin İnsülin Resistansı ve Obezite Üzerine Etkileri..... | 13          |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.1.7. Esansiyel Yağ Asitlerinin Öğrenme, Davranış ve Nörogelişim Üzerine Etkileri ..... | 14        |
| 2.1.8. Esansiyel Yağ Asitlerinin Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri.....                     | 16        |
| 2.2. Organik Asidemiler.....   | 20        |
| 2.2.1. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD).....                                       | 22        |
| 2.2.1.1. Patofizyoloji ve Genetik.....   | 23        |
| 2.2.1.2. Klinik Özellikler, Sınıflama ve Tanı Testleri.....                              | 25        |
| 2.2.1.3.Tedavi ve Beslenme .....   | 28        |
| 2.2.2. İzovalerik Asidemi .....  | 31        |
| 2.2.3. Propiyonik Asidemi .....  | 33        |
| 2.2.3.1. Tedavi ve Takip.....  | 34        |
| 2.2.4. Metilmalonik Asidemi .....  | 36        |
| 2.2.4.1. Klinik bulgular ve Tanı Testleri.....   | 37        |
| 2.2.4.2. Tedavi ve Beslenme .....  | 38        |
| 2.2.4.3. Prognoz .....   | 40        |
| <b>3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....</b>  | <b>41</b> |
| 3.1. İstatistiksel Analiz.....   | 43        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>  | <b>44</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>   | <b>57</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>   | <b>66</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>  | <b>67</b> |
| <b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>  | <b>79</b> |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| <b>AA</b>    | : | Araşidonik Asit   |
| <b>AGTE</b>  | : | Ankara gelişim tarama envanteri   |
| <b>ALA</b>   | : | Alfa-linoleik Asit  |
| <b>ALP</b>   | : | Alkalen fosfataz  |
| <b>BCAT</b>  | : | “Branched Chain Amino Transferaz” Dallı zincirli aminotransferaz  |
| <b>BCKDC</b> | : | Dallanmış zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz kompleksi: ‘Branched chain ketoasit dehidrogenaz complex’ |
| <b>Ca</b>    | : | Kalsiyum  |
| <b>CoA</b>   | : | Koenzim A   |
| <b>COX</b>   | : | Siklooksijenaz  |
| <b>DEHB</b>  | : | Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu   |
| <b>DGLA</b>  | : | Dihomo- $\gamma$ -linolenik asit  |
| <b>DHA</b>   | : | Dokosahekzenoik asit:   |
| <b>eNOS</b>  | : | Endotelyal nitrik oksit sentaz  |
| <b>EPA</b>   | : | Eikosapentaenoik asit   |
| <b>EYA</b>   | : | Esansiyel Yağ Asitleri  |
| <b>FAD</b>   | : | Flavin adenin dinükleotit   |
| <b>GLA</b>   | : | $\gamma$ -linolenik asit:   |
| <b>İGF-1</b> | : | İnsülin benzeri büyüme faktörü-1  |
| <b>İVA</b>   | : | İzovalerik asidemi  |
| <b>İVD</b>   | : | İzovaleril-CoA dehidrojenaz   |
| <b>KBB</b>   | : | Kan-Beyin Bariyeri  |
| <b>KMY</b>   | : | Kemik mineral yoğunluğu   |

|              |   |   |
|--------------|---|---|
| <b>KVH</b>   | : | Kardiyo-vasküler Hastalık                                   |
| <b>LA</b>    | : | Linoleik Asit   |
| <b>LT</b>    | : | Lökotrienler  |
| <b>MMA</b>   | : | Metil malonik asidemi                                       |
| <b>MMP</b>   | : | Metalloproteinaz  |
| <b>MRS</b>   | : | Manyetik rezonans spektroskopisi                            |
| <b>MSUD</b>  | : | “Mapple Syrup Urine Disease” Akçağaç şurubu idrar hastalığı |
| <b>n</b>     | : | Omega   |
| <b>NAD</b>   | : | Nikotinamid adenin dinükleotit                              |
| <b>NF</b>    | : | Nükleer Faktör  |
| <b>NO</b>    | : | Nitrik Oksit  |
| <b>P</b>     | : | Fosfor  |
| <b>PA</b>    | : | Propiyonik Asidemi  |
| <b>PG</b>    | : | Prostaglandin   |
| <b>PPAR</b>  | : | Peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör         |
| <b>RANK</b>  | : | Reseptör ile aktive olan nükleer kappa                      |
| <b>RANKL</b> | : | Reseptör ile aktive olan nükleer kappa- $\beta$ ligandı     |
| <b>TPN</b>   | : | Total Parenteral Nutrisyon                                  |
| <b>TPP</b>   | : | Tiyamin pirofosfat  |
| <b>TX</b>    | : | Tromboksan  |
| <b>UCP</b>   | : | Uncoupling protein  |
| <b>YA</b>    | : | Yağ Asidi   |

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

|                  |  |    |
|------------------|--|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Sık karşılaşılan organik asidemiler insidansları ve bulguları.....   | 22 |
| <b>Tablo 2.</b>  | Hastaların yaş, tanı, tanı yaşı ve aldıkları protein miktarları .....  | 44 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Hasta grubunun bilişsel değerlendirme sonuçları .....  | 45 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Hastaların bilişsel değerlendirme, psikiyatrik tanıları, bilişsel değerlendirme testleri, okul durumları ..... | 46 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Hasta grubunun serum lipid değerleri .....   | 47 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Hasta grubunun serum lipid profili ortalamaları .....  | 48 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Hasta grubunun Ca, P, ALP, 25-OH vitamin D3, kalsitonin, KMY Z-skor değerleri.....                             | 48 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Hasta grubunun Ca, P, ALP, 25-OH vitamin D3, kalsitonin, KMY Z-skor ortalamaları.....                          | 49 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Tanı grupları arasında KMD Z-skor değerleri ve tanı grupları arasında karşılaştırma.....                       | 49 |
| <b>Tablo 11.</b> | Hasta grubunun esansiyel yağ asidi düzeyleri.....  | 50 |
| <b>Tablo 12.</b> | Hasta grubunun esansiyel yağ asidi düzeyleri ve oranları .....   | 51 |
| <b>Tablo 13.</b> | Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı. ....  | 51 |
| <b>Tablo 14.</b> | Hasta ve kontrol gruplarında esansiyel yağ asiti değerleri ve karşılaştırma sonuçları.....                     | 52 |
| <b>Tablo 15.</b> | Kontrol ve hasta gruplarında yaş ile ilişkiler .....   | 54 |
| <b>Tablo 16.</b> | Hasta gruplarında esansiyel yağ asiti değerleri .....  | 54 |
| <b>Tablo 17.</b> | Kontrol ve tanı grupları arası karşılaştırma sonuçları (p değerleri). ....                                     | 55 |
| <b>Tablo 18.</b> | KMD, TG, 25-OH D3, Ca, P ve Kalsitonin ile Esansiyel yağ asitleri arasındaki ilişkiler. ....                   | 56 |
| <b>Tablo 19.</b> | Bilişsel düzey ile esansiyel yağ asidi düzeyleri arasında ilişki .....   | 56 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

|   |    |
|---|----|
| Şekil 1. Esansiyel yağ asitleri metabolizması .....                                 | 5  |
| Şekil 2. Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....       | 8  |
| Şekil 3. Dalı Zincirli Aminoasit Metabolizması .....                                | 23 |
| Şekil 4. İzovalerik asidemi.....  | 31 |
| Şekil 5. Propiyonik asidemi ve Metilmalonik asidemi .....                           | 33 |
| Şekil 6. Bilişsel değerlendirme sonuçları.....                                      | 47 |
| Şekil 7. EPA + DHA düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımları.....       | 52 |
| Şekil 8. Omega-6/ Omega-3 düzeylerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları..... | 53 |
| Şekil 9. AA/DHA oranının hasta ve kontrol grubundaki dağılımları .....              | 53 |

## ÖZET

**Giriş:** Organik asidemiler, amino asit katabolizmasında görev alan enzimlerin eksikliği sonucunda ortaya çıkan, genetik geçişli, ömür boyu doğal proteinlerden kısıtlı diyet gereksinimi gösteren hastalıklardır. Protein kısıtlı diyet ile beslenme sonucunda birçok besin ögesinin eksikliği gelişebilir. Esansiyel yağ asitleri bunlar arasındadır. Esansiyel yağ asitleri, beyin için eşsiz bir öneme sahiptir. Bilişsel gelişim ve kemik metabolizmasında birçok fonksiyonu vardır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma kliniğinde en az 6 aydır takip edilen, 6 aydan büyük 26 organik asidemili hastanın esansiyel yağ asiti düzeyleri, benzer yaş ve cinsiyette 22 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış, klinik bulgulara etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastaların almış oldukları diyet tedavileri, plazma esansiyel yağ asit düzeyleri, vitamin D, kalsitonin, alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor düzeyleri, kemik mineral yoğunlukları (KMY) ve bilişsel fonksiyonları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmanın sonucunda organik asidemilerde DHA, EPA+DHA, Omega-3 düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Esansiyel yağ asidi düzeyleri ile klinik bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Organik Asidemi, Esansiyel yağ asitleri, Bilişsel düzey, KMY, D vitamini, Omega-3, Omega-6

## ABSTRACT

**Introduction:** Organic acidemia is a genetically transmitted disease caused by deficiency of enzymes in amino acid metabolism, that has limited diet requirement from natural proteins. A diet with a protein-restricted diet may result in a deficiency of many nutrients. Essential fatty acids are one of these nutrients. Essential fatty acids have a unique importance for the brain. There are many functions in cognitive development and bone metabolism.

**Materials and methods:** In our study, essential fatty acid levels were studied of 26 patients with organic acidemia who had been followed up for at least 6 months in Pediatric Metabolism Clinic of Health Sciences University, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Health Training and Research Hospital. Compared with 22 age- and sex-matched healthy control groups. It is aimed to determine the effects of essential fatty acids to clinical findings in organic acidemia. Dietary treatments, plasma essential fatty acid levels, vitamin D, calcitonin, alkaline phosphatase (ALP), calcium (Ca), phosphorus (P) levels, bone mineral densities (BMD) and cognitive functions of patients were examined. Their relations with each other were considered.

**Results:** Result of the study, in patient group DHA, EPA + DHA and Omega-3 levels were lower in organic acidemia compared to the control group. There was no significant relationship between essential fatty acid levels and clinical findings.

**Key Words:** Organic Acidemia, Essential fatty acids, Cognitive level, BMD, Vitamin D, Omega-3, Omega-6

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Organik asitler, karbon iskeleti taşıyan, zayıf asidik özellik gösteren bileşiklerdir. Amino asit katabolizmasında ve bazı metabolik yollarda ara ürün olarak ortaya çıkarlar. Organik asidemiyle takipli hastalarda amino asit, katabolizmasında görev alan enzimlerin eksikliği sonucunda, fizyolojik olaylarda ara metabolitler olarak ortaya çıkan organik asitler birikir ve asit baz dengesini ve hücre içi biyokimyasal ve metabolik yolları etkiler. Literatürde 60'dan fazla organik asidemi tipi tanımlanmıştır. En sık görülen grubu, dallı zincirli aminoasit metabolizması bozukluklarından, akçağaç şurubu idrar hastalığı ("maple syrup urine disease"-MSUD), izovalerik asidemi, propiyonik asidemi ve metil malonik asidemi hastalıklarıdır.

Organik asidemilerde intoksikasyona sebep olan substratların hızlı bir şekilde uzaklaştırılması, spesifik besin alımının sınırlanması ile erken diyet tedavisi, bu hastaların uzun süreli sağkalımını artıran ve komplikasyonlarını azaltan temel tedavi ilkesidir. Organik asidemi olan hastalar sadece hayvansal kaynaklı gıdalardan değil, aynı zamanda yüksek protein içeriğine sahip bazı bitkisel bazlı gıdalardan da kaçınmalıdırlar. Ciddi protein kısıtlaması, kritik amino asitlerden yoksun olan özel amino asit karışımlarının tüketilmesiyle telafi edilebilir. Yine de, diyetel protein kısıtlaması hem amino asit alımının azalmasına hem de vitaminler, eser elementler ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi diğer önemli besinlerin düşük alımına yol açabilir.

Esansiyel yağ asitleri organizmada sentezlenemeyen, dışarıdan besinlerle alınması gereken, alınmadığı zaman yetersizliği sonucu kendine özgü semptomlar oluşturan yağ asitleridir. Bugüne kadar birçok çalışmada esansiyel yağ asitlerinin eksiklikleri durumunda bilişsel fonksiyonların etkilendiği, osteoporoza yatkınlık olduğu bildirilmiştir. Beraberinde kardiyoprotektif, trigliserid düşürücü, obeziteden koruyucu etkileri bilinmektedir.

Kliniğimizde, 6 aydan büyük, dallı zincirli amino asit metabolizması bozukluğuna bağlı organik asidemi ile takipli hastalarda esansiyel yağ asidi düzeyleri belirlenerek, bu düzeylerin bilişsel fonksiyonlara, kemik sağlığı üzerine, kolesterol ve trigliserid düzeylerine ve büyüme gelişme üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yağ Asitleri

Organik bir bileşik olan yağ asitlerinin biyokimyasal, fizyolojik ve beslenmedeki özellikleri, yağ asidi molekülündeki karbon sayısına, yani zincir uzunluğuna, çift bağ sayısına, çift bağların hangi karbon atomları arasında bulunduğu, doymuşluk ve doymamışlık derecesine ve hidrojenlerin karbon atomuna bağlanma bölgesine göre ayrılırlar. (1)Yağ asitleri 2 ila 30'dan fazla karbon atomu içeren ve molekülün bir ucunda metil (CH<sub>3</sub>) grubu diğer ucunda karboksil (COOH) grubu ile iki sonlandırma bölgesi bulunan bir hidro-karbon zincirinden oluşmaktadır. Karbon atomları karboksil ucundan başlanarak numaralandırılırlar. İki ve üç numaralı karbon atomları  $\alpha$  ve  $\beta$  sembolleri ile gösterilirken, zincirin diğer ucundaki metil karbonu omega (n) sembolü ile gösterilir. Karbon atomu sayılarına göre kısa (2-6), orta (6-10), uzun (12-20) ve çok uzun (>22) zincirli olarak isimlendirilirler.

Yağ asitleri yapılarında çift bağ içermiyorsa doymuş (satüre) çift bağ içeriyorlarsa doymamış (ansatüre) yağ asitleri olarak tanımlanırlar. Doymamış yağ asitleri ise çift bağlarının sayısına göre tekli (monoansatüre) ve çoklu doymamış (poliansatüre) yağ asitleri olarak sınıflandırılırlar. Doymamış yağ asitleri yapılarında bulunan çift bağ sayısına göre 4 grupta incelenir. Bunlar, monoetilenik asitler (1çift bağ),dietilenik asitler (2 çift bağ), trietilenik asitler (3 çift bağ),tetraetilenik asitlerdir (4 çift bağ). Doymamış yağ asitleri ilk çift bağın bulunduğu omega karbonuna göre de n-3, n-6, n-7 ve n-9 gibi isimler alırlar. Çift bağların ucundaki karbonlara bağlı hidrojen atomlarının yerleşimine göre de yağ asitlerinin cis ve trans olmak üzere iki geometrik izomeri bulunur. Çoklu doymamış yağ asitlerindeki a:b şeklindeki ifade de a: karbon sayısını, b: çift bağ sayısını n: metil karbonuna en yakın çift bağın pozisyonunu gösterir (2).

#### 2.1.1. Esansiyel Yağ Asitleri

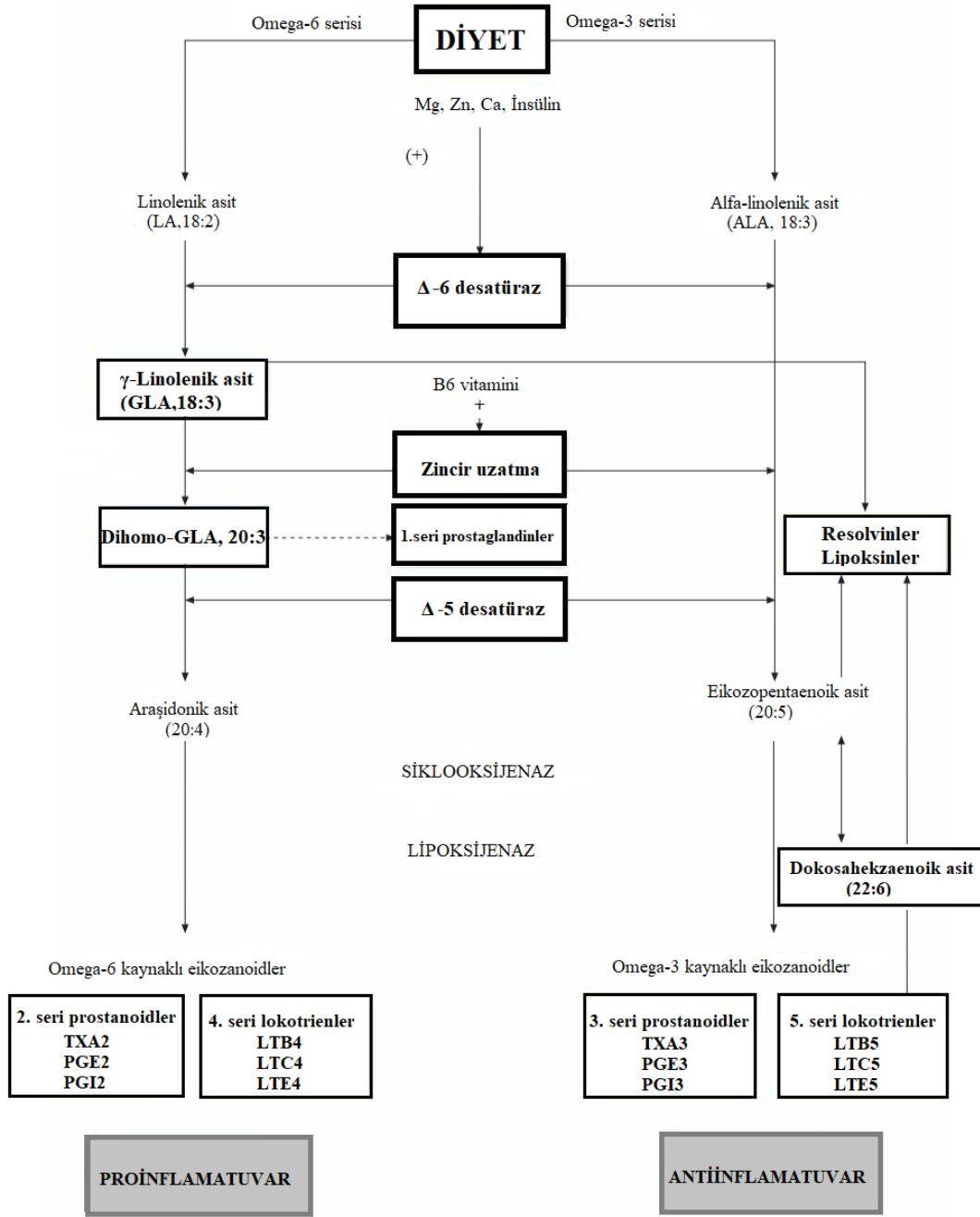
Esansiyel yağ asitlerinin keşfi, lipit araştırmalarındaki büyük ilerlemelerden biridir. Bu keşif beslenme ile alınanyanın, sadece enerji kaynağı olduğu şeklindeki yaygın inancı tersine çevirmiştir. Bu keşfin etkisi, PubMed'de şu anda listelenen

46.000'den fazla yayınlara, esansiyel yağ asidi, zararlı özelliklerinde ve yağ transdüksiyonundaki esansiyel yağ asitlerinin önemi ve araşidonik asitten üretilen lipit mediyatörlerinin güçlü etkileri ile belirtilmiştir (3). Belirli yağ asitlerinin esansiyel olduğu organizmada sentezlenmeyip dışarıdan alınması gerektiği fikri, Evans ve Burr tarafından 1929 yılında ortaya atıldı. Organizmada sentezlenemeyen, dışarıdan besinlerle alınması gereken, alınmadığı takdirde yetersizliği sonucu kendine özgü semptomlar oluşturan yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri denir. İnsanlar doymuş ve tekli doymamış yağ asitlerini üretebilmektedir, ancak omega 3 ve omega 6 yağ asitlerinin içerdiği çift bağları oluşturamadığından, omega 3 ve omega 6, iki önemli esansiyel yağ asidi üyesidir (4).

$\omega$ -3 serisi, 18 karbonlu ve üç çift bağ içeren  $\alpha$ -linoleik asitten (ALA, 18:3),  $\omega$ -6 serisi ise 18 karbonlu ve iki çift bağ içeren cislinoleik asit (LA, 18:2)'ten oluşur.  $\omega$ -9 serisinden olan oleik asit (OA, 18:1) ve  $\omega$ -7 serisinden kaynaklanan palmitoleik asit (PA, 16:1) organizmada sık kullanılan ancak esansiyel olmayan yağ asitleridir. EYA, organizmada eikozanoid ve ürünlerinin (prostaglandin: PG, tromboksan: TX ve lökotrienler: LT) öncüsüdür. EYA'nın doğrudan biyolojik aktiviteleri de bulunur (5).

### 2.1.2. Esansiyel Yağ Asitlerinin Metabolizması

Diyetle alınan LA,  $\Delta$ 6 desaturaz ile  $\gamma$ -linolenik asit (GLA, 18:3,  $\omega$ -6) dönüştürülür ve GLA'ya iki karbon eklenerek zincir uzunluğu artırılır ve dihomogLA (DGLA, 20:3,  $\omega$ -6) meydana gelir. DGLA'dan 1. seri PG'ler sentezlenir. DGLA'dan,  $\Delta$ 5 desaturaz ile sentezlenen araşidonik asit (AA, 20:4,  $\omega$ -6) 2. seri PG ve TX, 4. seri LT'lerin öncü yağ asididir (proinflamatuar). Diyetle alınan ALA'dan, zincir uzatma ve  $\Delta$ 6 ve  $\Delta$ 5 desaturaz reaksiyonları ile sentezlenen eikosapentaenoik asit (EPA, 20:5,  $\omega$ -3), 3. seri PG ve TX'ların, 5. seri LT'lerin ve diğer bir  $\omega$ -3 olan dokosaheksaenoik asidin (DHA, 22:6) öncüsüdür (antiinflamatuar). PG ve TX sentezindeki metabolik yolda siklooksijenaz (COX), LT sentezinde ise lipoksijenaz enzimi yer alır. AA, EPA ve DHA, aynı zamanda lipoksin (LX) ve resolvin olarak adlandırılan antiinflamatuar moleküllerin de öncüsüdür (Şekil 1) EYA etkileri sentezledikleri eikozanoidlerle gerçekleşir. EYA eksikliği pro ve antiinflamatuar moleküller olan eikozanoidlerin kendi aralarındaki dengeyi bozar (6).



Şekil 1. Esansiyel yağ asitleri metabolizması

### 2.1.3. Omega-3 ailesi

18-karbonlu bir omega-3 YA olan alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosahekzenoik asidin (DHA) öncüsüdür. “Esansiyel-gerekli” terimi, ALA'nın insanlar tarafından sentezlenemeyeceğini ve bu nedenle tamamen ekzojen

kaynaklardan elde edilmesi gerektiğini gösterir. ALA'nın esansiyel oluşunadair kanıt, ilk olarak ALA desteğinin, duysal kayıp ve görsel komplikasyonları olan 6 yaşındaki bir kızda gözlenen anormal nörolojik bulguları tersine çevirdiğini gösteren bir çalışma ile bulunmuştur (7). Beslenmeyi takiben, ALA'nın çoğu enerji üretimi için  $\beta$ - oksidasyonu ile katabolize edilir ve küçük bir kısmı omega-3 YA familyasının iki güçlü üyesini üretmek için dönüşümden geçer: EPA ve DHA.İnsanlarda ALA'nın EPA ve DHA'ya dönüşüm oranları sırasıyla %8-20 ve %0,5-9 olarak tahmin edilmektedir (8). EPA ve DHA, ALA'dan vücutta sentezlenebilir. Bununla birlikte, bu dönüşüm sağlık gereksinimlerini karşılayacak kadar verimli olmadığından, EPA ve DHA da esansiyel YA (veya şartlı olarak esansiyel YA) olarak kabul edilir. Ayrıca, kesin olmamakla birlikte, ALA ile ilişkili faydaların temel olarak EPA ve DHA'dan kaynaklandığı görülmektedir ve ALA eksikliğinin büyük bir sonucu olarak EPA ve DHA'nın yeterince üretilmediği görülmektedir (9, 10).

Hayvansal kaynak olarak balık (ringa, uskumru, sardalya, alabalık ve somon) ve az miktarda yumurtada bulunur. Bitkisel olarak; keten tohumu yağı, kanola yağı, soya fasulyesi yağı, ceviz, balkabağı, çekirdek, kenevir tohumuyağı ve semizotu gibi yeşil yapraklı sebzeler, kurubaklagiller ve kolza tohumu ALA'dan zengindir. İnsansütünde omega-3 yağ asitleri önemli miktarda bulunur. EPA ve DHA'nın ana kaynağı deniz balıklarıdır (11).

Omega-3 YA için, daha önce eksikliği önlemek için yeterli alımını sağlamaya odaklanan diyet önerileri giderek artan bir şekilde, özellikle kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olmak üzere kronik hastalıkların ortaya çıkma riskini azaltmak için en uygun alımı tanımlamaya çalışmaktadır. Bugüne kadar, ideal omega-3 YA alımı konusunda tek tip bir bilimsel kılavuz bulunmamaktadır. Beslenme kılavuzları çeşitli hükümetler (Fransa, Belçika, Hollanda, Yeni Zelanda ve Avustralya) ve sağlık kuruluşları (Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Amerikan Diyet Derneği) tarafından yayınlanmıştır. Omega-3 PUFA alımı ile ilgili en popüler öneriler Amerikan Kalp Derneği (AHA), Birleşik Krallık Gıda Politikası Tıbbi Komitesi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA) tarafından yayınlanmıştır. EPA + DHA için diyet önerileri yetişkinler için 250 ila 1000 mg/gün

ve altı aydan büyük bebekler ve çocuklar ve adolesanlar için 40 ila 250 mg/gün arasında değişir (10).

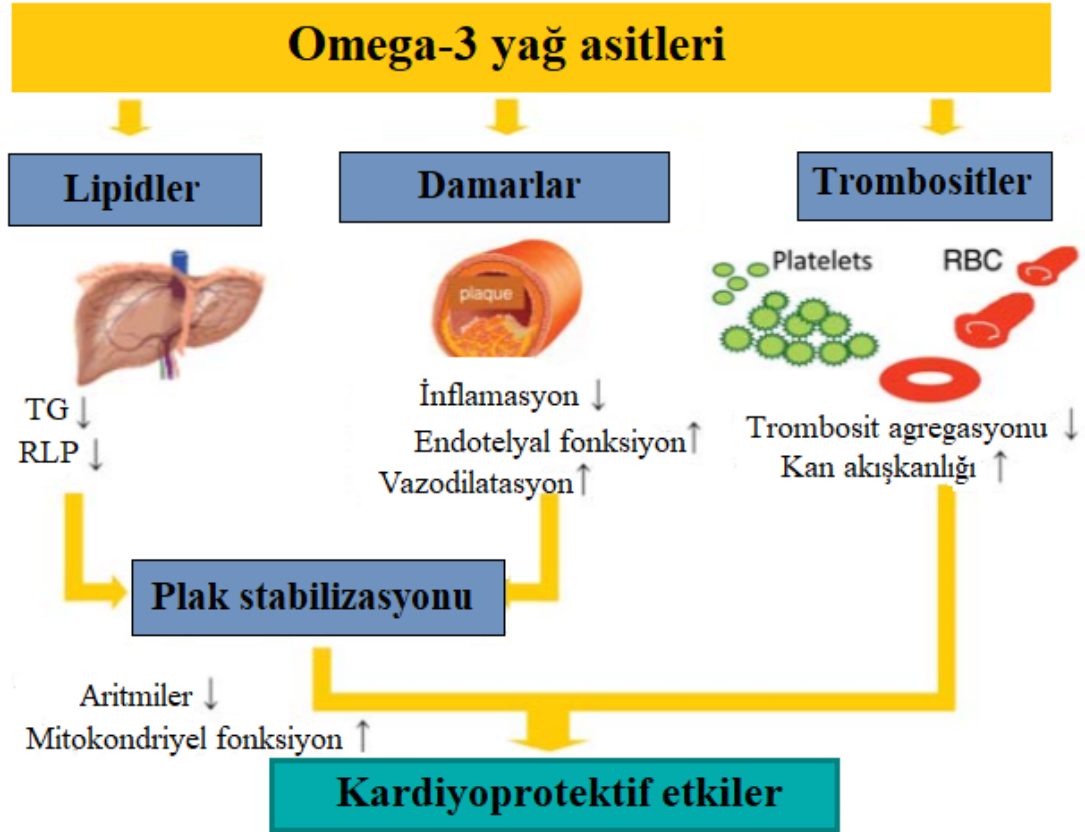
#### 2.1.4. Omega 6 Ailesi

Linoleik asit, karboksi fonksiyonel gruptan dokuzuncu ve 12. karbonlarda 2 çift bağ içeren esansiyel bir besindir. İnsanlar, bir yağ asidinin dokuzuncu karbonunun ötesinde bir çift bağ içereemedikleri için, bu yağ asidi sentezlenemez ve dolayısıyla alınmalıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde diyetdeki linoleik asitin ortalama alımı yaklaşık %6'dır. Linoleik asit temel bir besin maddesi olmasına rağmen, omega-6 YA eksikliği semptomlarını düzeltmek için gerekli olan linoleik asit miktarı hakkında kesin bilgi yoktur. 1-3 yaş arasındaki çocuklarda (her iki cinsiyette) linoleik asit için yeterli alım 7 gr/gündür ve büyüdükçe giderek artmaktadır. Bebeklerde n-6 YA (sadece linoleik asit değil) için yeterli alım, tamamlayıcı gıdalara geçişle birlikte anne sütünde bulunan omega-6 YA seviyesine dayanmaktadır. Bu seviyeler 0-6 ay ve 7-12 ay bebekler için sırasıyla 4,4 gr/gün ve 4,6 gr/gündür. Linoleik asidin başlıca besin kaynakları bitkisel yağlar, kabuklu yemişler, tohumlar, etler ve yumurtalardır (12).

Linoleik asit insan diyetinde en yüksek oranda tüketilen çoklu doymamış yağ asididir. Tüketim sırasında, linoleik asidindört yolu vardır. Tüm yağ asitleri gibi, bir enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Fosfolipitler, triaçilgliseroller ve kolesterol esterleri gibi nötral ve polar lipitleri oluşturmak için esterleştirilebilir. Membran fosfolipitlerin bir parçası olarak, linoleik asit, epidermisin transdermal su bariyerinin belirli bir seviyedeki membran akışkanlığını muhafaza etmek için yapısal bir bileşen olarak işlev görür. Buna ek olarak, membran fosfolipitlerden salındığında, hücre sinyallemede yer alan çeşitli türevlere enzimatik olarak oksitlenebilir. Omega-6 ailesi için ana bileşik olarak, linoleik asit,  $\gamma$ -linolenik asit (18: 3 $\omega$ 6) ve araşidonik asit (20: 4 $\omega$ 6) gibi diğer biyoaktif n-6 YA'larauzatılabilir ve desatüre edilebilir. Ardından, araşidonik asit, prostaglandinler ve lökotrienler gibi eikosanoidler olarak adlandırılan sayısız biyoaktif bileşiğe dönüştürülebilir (12).

### 2.1.5. Esansiyel Yağ Asitlerinin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Omega-3 yağ asitlerinin kardiyometabolik etkileri kapsamlı bir şekilde araştırılmaya devam etmekte ve aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Omega-3 yağ asitleri aritmik eşikleri artırabilir, kan basıncını düşürür, arteriyel ve endotel fonksiyonlarını iyileştirebilir, trombosit agregasyonunu azaltır ve otonomik tonu olumlu yönde etkileyebilir (Şekil 2), (13). Mozaffarian ve Wu'nun omega-3 çoklu doymamış yağ asidinin kardiyovasküler etkileri için mevcut kanıtları gözden geçiren yakın tarihli bir çalışması, omega-3 yağ asitlerinin kardiyak ölüm riskini azaltmada yararlı etkileri olabileceğini göstermiştir. Deneysel çalışmalar omega-3 yağ asitlerinin antikoagülan, anti-trigliseridemik, antihipertansif, hemostatik ve antiaritmik özelliklerinden dolayı kalp fonksiyonlarını iyileştirebileceğini doğrulamıştır (14).



Şekil 2. Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

### **2.1.5.1. Anti-İnflamatuar Etkiler**

Son yıllarda, omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar etkileri çok dikkat çekmiştir. Omega-3 yağ asitleri, trombositler, endotelial hücreler ve inflammatuar hücrelerde membran fosfolipidlerindeki araşidonik asit (AA) içeriğini azaltarak, PG - E2, tromboksan-B2, lökotrien (LT)-B4, hidroksieikosetraenoik asit (5-HETE) ve LT-E4 dahil olmak üzere AA türevli pro-inflamatuar mediatörlerin üretimini azaltır (13). EPA aynı zamanda farklı bir eikosanoid ailesini arttırabilen siklo-oksijenaz ve lipoksijenaz enzimleri için bir substrat olarak da görev yapar. Omega-3 yağ asitlerinin etkileri, inflammatuar sitokinler üzerindeki transkripsiyonel faktörü inaktive ederek hücre içi sinyal yolları üzerinden de olabilir. Son çalışmalar, omega-3 yağ asitleri, nükleer faktör (NF) - $\kappa$ B aktivitesini reseptör düzeyinde azaltabileceğini gösterdi. İnflamatuar tepkilerde gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve kardiyovasküler hastalık patogenezinde bulunur. NF-KB aktivasyonunun inhibisyonu, peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptörün (PPAR) aktivasyonu veya toll-benzeri reseptörlerin inhibisyonu ile ilgili mekanizma ile aracılık edebilir. Rho-kinaz, küçük GTPase Rho'nun bir efektörüdür ve düz kas hücresi kasılması, hücre göçü ve proliferasyon gibi çeşitli hücrel işlevlere aracılık eder. Rho-kinaz ayrıca pro-inflamatuar molekülleri reseptör düzeyinde artırır ve endotelial nitrik oksit (NO) sentazı (eNOS) reseptör düzeyinde azaltır. Son zamanlarda, EPA ile uzun süreli tedavinin, in vivo iskemi-reperfüzyona maruz bırakılmış miyokarda Rho-kinaz aktivasyonunu önemli ölçüde engellediği gösterilmiştir (15).

Buna ek olarak, EPA ve DHA takviyesinin mitokondriyal fonksiyonda iyileşme ve ATP üretiminin verimliliği ile kalbe koruyucu bir etki yapabilir. Bu etki mitokondriyal membran fosfolipid kompozisyonundaki değişikliklere ve ATP oluşumunun daha iyi etkinliğine bağlı olabilir (16).

### **2.1.5.2. Trigliserid Düşürücü Etkiler**

Omega-3 yağ asitleri, lipit homeostazını kontrol etmek için kritik olan genleri düzenlemek gibi önemli bir rol oynar. Omega-3 yağ asitleri, lipit oluşumunu kontrol

etmede anahtar olan sterol reseptör element bağlayıcı protein-1c'nin aktivitesini azaltır ve triaçilgliserol üretimiyle sonuçlanan VLDL grubunu ve sekresyonunu azaltırlar. Ayrıca, omega-3 yağ asitleri Trigliserid sentezi için yağ asitleri substratının azalmasına yol açan peroksizom PPAR- $\alpha$ 'nın aktivasyonu yoluyla mitokondri ve/veya peroksizomlarda eş zamanlı olarak  $\beta$ -oksidasyonu teşvik eder (17). Triaçilgliserol açısından zengin kalan kalıntı lipoprotein (RLP) şilomikronlar ve VLDL, güçlü pro-aterojenik olarak kabul edillir ve bu nedenle KVH için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. RLP'nin rol oynadığı ani kardiyak ölüm patogeneğinde ve koroner anjiyoplastiden sonra restenoz gelişir (18). Omega-3 yağ asitleri toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir, EPA hiperlipidemik hastalarda RLP'yi etkin bir şekilde azaltır (13).

### **2.1.5.3. Ateroskleroz ve antitrombotik etki**

Sağlıklı arterler esnektir, ancak zamanla arterlerin duvarları sertleşebilir ve kan damarlarının lümeni daralabilir. Aterosklerozun doğrudan nedeni, arterlerin içinde biriken plaklardır. Fiziopatolojik süreç, endotelyumda yüksek tansiyon, sigara veya yüksek kolesterol gibi risk faktörlerinin neden olduğu, plak oluşumuna neden olan hasar ile başlar. Ateroskleroz sıklıkla bir kalp sorunu olarak düşünülse de, kalp, beyin, kollar, bacaklar, pelvis ve böbreklerdeki arterler de dahil olmak üzere vücuttaki herhangi bir arteri etkileyebilir. Sonuç olarak, hangi arterlerin etkilendiğine bağlı olarak farklı hastalıklar gelişebilir. Son yıllarda, epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalar, omega-3 açısından zengin bir diyetin aterosklerozun önlenmesinde merkezi bir rol oynadığını göstermiştir. Çeşitli araştırma çalışmalarının sonuçları aterosklerozun baskılanmasının azalmış serum lipitleri ve antioksidan aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (19).

Omega-3YA'ların antikoagülan ve antiplatelet fonksiyonlarının her ikisi için tamamlayıcı çalışmalara ihtiyaç vardı. Din ve ark. yaptığı çalışmada antitrombotik potansiyel, yağ bakımından zengin balıkların (4 hafta boyunca 500 gr / hafta) diyet uygulamasına dayanan bir çalışmayla doğrulanmıştır; bu, çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla trombositlerle monosit agregasyonunun azaldığı görülmüştür (20).

Omega-3 yağ asitleri trombosit agregasyonunu inhibe ederek tromboz riskini azaltır. Omega-3 yağ asitlerinin trombosit TXA2 sentezini inhibe edip, insan trombositlerinde TXA2 / PG H2 reseptörünün antagonisti olarak davranması önemli etkilerindedir (21). Omega-3 yağ asitleri ile bir diyetin desteklenmesi mononükleer kan hücrelerinde trombosit türevli büyüme faktörü-A ve -B'nin mRNA ekspresyonunu reseptör düzeyinde azaltır (22).

#### **2.1.5.4. Antiaritmik Etkiler**

Omega-3 yağ asitleri, hücre zarı bileşenlerindedir ve miyosit hücre zarlarında iyon kanalı işlevini etkiler. Omega-3 yağ asitlerinin anti-aritmik etki gösterebileceği çeşitli mekanizmalar vardır. Omega-3 yağ asitleri, voltaj geçişli Na kanallarını inhibe eder, rölatif refrakter süresini uzatır ve membran depolarizasyonu için gerekli olan voltajı engeller. Omega-3 yağ asitleri ayrıca L-tipi kalsiyum kanalları üzerinde düzenleyici bir etki sergiler, bu da sitozolik serbest kalsiyumun ve akış oranının düşmesine neden olur. Sonuç olarak iskemik zedelenme sırasında sitozolik kalsiyumun aşırı yüklenmesinin önlenmesine neden olur. EPA ile uzun süreli tedavi in vivo olarak domuzlarda iskemi kaynaklı ventriküler fibrilasyonu azaltır. Monofazik aksiyon potansiyel süresinin kısalması, kalptekipotasyum bağımlı ATP kanallarının baskılanması ile olabilir. Omega-3 yağ asitlerinin anti-aritmik etkisi, kısmen, özellikle artan vagal tonusla otonomik kontrol üzerindeki etkilerine aracılık edebilir. Bu mekanizmalar sayesinde omega-3 yağ asitleri ventriküler taşiaritmileri önleyebilir ve dolayısıyla ani kardiyak ölümleri azaltabilir (13).

#### **2.1.5.5. Kan Basıncı, Sistemik Vasküler Direnç ve Kardiyak Etkinlik**

Otuz altı randomize çalışmanın meta analizinde, 45 yaşından büyük yetişkinler arasında balık yağı takviyesi (ortanca doz 3,7 g/gün, ortanca süre 8 hafta), sistolik kan basıncını 3,5 mmHg ve diyastolik kan basıncını 2,4 mmHg azalttığı görülmüştür. Daha genç sağlıklı yetişkinlerde (45 yaşından küçük), kan basıncı düşürücü etkiler daha az belirgin bulunmuştur. Bu analizlerde kullanılan balık yağı

dozlarında (bir analizde 0,2 g/gün, diğerleri 1,0-15,0 g/gün arasında), kan basıncını düşürme etkileri doza bağımlı görünmemektedir (23). Bununla birlikte, gözlemsel analizler, daha düşük diyet dozlarında, doz cevabının daha lineer olabileceğini düşündürmektedir. İnsanlarda yapılan hayvan çalışmaları ve gözlemsel çalışmalar, balık yağının kan basıncı düşürücü etkisi, kardiyak outputu değiştirmeden sistemik vasküler rezistansta (diğer bir deyişle düşük arteriolar rezistans) azalmadan kaynaklandığını göstermiştir (24). İnsanlarda kısa süreli çalışmalarda, balık yağı tüketimi, nitrik oksit üretiminin biyobelirteçlerini artırır, norepinefrin ve anjiyotensin II'ye karşı periferal vazokonstriktif yanıtları azaltır, arteriyel duvar uyumunu geliştirir ve vazodilatör yanıtları artırır. Bu etkiler, ayrı ayrı veya toplam olarak, sistemik vasküler direncin düşmesine neden olabilir (25).

Sol ventrikül diyastolik dolumu iki aşamadan oluşur: aktif (enerjiye bağılı) gevşemenin erken fazı ve daha pasif doldurmanın ikinci aşaması (atriyal kasılma). Erken gevşeme anormallikleri, iskemik kalp hastalığının en erken belirtileri arasında yer alırken, anormal pasif doldurma (azaltılmış uyum), uzun süreli hipertansif kalp hastalığı veya iskemik kalp hastalığından kaynaklanmaktadır. Primatlarda, 24 aylık balık yağı tüketimi, sol ventrikül diyastolik doluşunu iyileştirdi, hem diyastol sonu hacmini hem de strok hacmini artırdı ve miyokardiyal etkinliği artırdı (26). Bununla uyumlu olarak, yedi haftalık balık yağı (4 g/gün), sağlıklı yetişkinlerde diyastolik doluşun erken evresini iyileştirdi. Bu nispeten akut iyileşme, enerji bağımlı doluş üzerinde yapısal değil, fonksiyonel veya metabolik bir etkiye işaret eder (27).

Balık yağı, aynı zamanda, ventriküler uyumdaki azalmayı artırarak veya önleyerek, diyastolik dolumun ikinci (uyum-bağımlı) fazını da geliştirebilir. Hipertansif sıçanlarda balık yağı takviyesi sol ventrikül hipertrofisini azaltmıştır (28).

Sağlıklı yetişkinlerde, daha yavaş istirahat kalp atış hızı (artan dolum süresi) ve artmış diyastolik dolumun sonucu olarak daha yüksek kardiyak strok hacmi dışında, balık yağı kalp sistolik fonksiyonunu doğrudan etkilemez. Bununla birlikte, yerleşmiş kalp yetmezliği olan hastalarda, balık yağı tüketimi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırır. İki hayvan deneyinde ve insanlarda yapılan bir randomize çalışmada, balık yağı tüketimi miyokardiyal etkinliği artırmakta ve performansta bir azalma olmaksızın miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltmaktadır (27).

### 2.1.6. Esansiyel Yağ Asitlerinin İnsülin Resistansı ve Obezite Üzerine Etkileri

Son otuz yılda toplam yağ ve doymuş yağ alımı toplam kalorinin yüzdesi olarak batı diyetlerinde sürekli olarak azalırken, omega-6 yağ asidi alımında artış meydana geldi ve omega-3 yağ asidi alımı azaldı. Omega-6/omega-3 oranı ilk insanlarda 1:1 iken bugün 20:1'den daha yüksektir. Yağ asitlerinin bileşimindeki bu değişim, obezite prevalansında önemli bir artışa paraleldir. Deneysel çalışmalar omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin adipogenesis mekanizmaları, adipoz dokuda esmerleşme, lipid homeostazisi, beyin-bağırsak-adipoz doku eksenini ve en önemlisi sistemik inflamasyon yoluyla vücut yağ kazanımı üzerinde farklı etkiler ortaya çıkardığını ileri sürmektedir. (29) Prospektif çalışmalar, obezite riskinin, omega-6 yağ asitleri düzeyi ve kırmızı kan hücresi membran fosfolipidlerindeki omega-6 / omega-3 oranındaki artışa, omega-3 kırmızı kan hücresi membran fosfolipitlerinin azalmasına işaret etmektedir (30). İnsanlarda yapılan son çalışmalar, omega-6 ve omega-3 yağ asidi alımının mutlak miktarlarına ek olarak, omega-6 / omega-3 oranının, hem AA metabolitleri hem de EPA ve DHA alımının artmasıyla geri alınabilen kanabinoid sistem hiperaktivitesi yoluyla obezitenin gelişmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Obezitenin önlenmesi ve tedavisinde dengeli bir omega-6 / omega-3 oranı önemlidir (29).

Omega-3 YA takviyesinin glukoz metabolizması veya insülin duyarlılığının biyobelirteçleri üzerinde önemli bir etkisi yoktur. 26 randomize çalışmanın bir meta-analizinde balık yağı takviyesi (2 ila 22 g/gün), insüline bağımlı olmayan diyabetikler arasında açlık glukoz seviyelerini hafif yükseltmiş ve insüline bağımlı diyabetikler arasında açlık glukoz seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür. Bununla birlikte, balık yağı hemoglobinA1c düzeylerini anlamlı olarak etkilememiştir. (31) İnsüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda yapılan diğer iki meta-analizde, açlık glukozu veya hemoglobin A1c düzeylerinde balık yağı (0,9 ila 18 g/gün) arasında genel bir etki görülmemiştir. (32) Deneysel çalışmalarda, omega-3 YA, PPAR-alfa ve REBP-1 gibi hepatik genleri, hepatik glukoz üretimini mütevazı bir şekilde arttırabilirken, aynı zamanda hiperinsülinemiye de azaltabilir, ancak periferik insülin direncine veya sistemik metabolik disfonksiyona neden olmaz (33).

### 2.1.7. Esansiyel Yağ Asitlerinin Öğrenme, Davranış ve Nörogelişim Üzerine Etkileri

Beyin, yüksek seviyelerde palmitat (16:0), omega-6 YA, araşidonik asit ve yüksek oranda DHA içerir ve eşsiz bir yağ asidi bileşimine sahiptir. Gerçekten de, beyin EPA seviyeleri, DHA'dan tipik olarak 250-300 kat daha düşüktür, DHA beyinde kantitatif olarak en önemli omega-3 yağ asididir. EPA, DPA ve DHA'nın doku düzeylerindeki farklılıklara ek olarak, beyindeki fosfolipit lokasyonlarında da farklılıklar vardır, öyle ki DHA ve DPA, fosfatidiletanolamin ve fosfatidilserin bakımından ağırlıklı olarak zenginleştirilir, oysa EPA tercihen fosfatidilinositole esterifiye edilir. DPA'nın DHA'dan biyosentezi uzama ve desatürasyonu içerir, ardından  $\beta$ -oksidasyon için peroksizomun translokasyonu izler. (34) Bu sadece enerji olarak pahalı değil, aynı zamanda peroksidasyon için çok daha fazla potansiyele sahip olan membrana çoklu doymamış yağ asitlerini getirir. Ayrıca, bu spesifik DHA zenginleşmesi, türler arasında korunur. Bu da, nöronal membranda DHA için oldukça spesifik bir gereksinimin olduğunu düşündürmektedir. DHA'nın, açıl zincir düzeni, membran akışkanlığı, faz davranışı, kompresyon, geçirgenlik, füzyon, flip-flop ve protein aktivitesi gibi anahtar biyofiziksel özelliklerini düzenlemeyi içeren çeşitli membran etkileri gösterilmiştir (35).

Doğumdan 2 yaşına kadar olan süre, beyin ağırlığı açısından ölçüldüğünde insan beyninin birincil büyüme fazı olarak kabul edilir. Bununla birlikte, beyin belirli bölgeleri iki yaşından itibaren tam olarak gelişmemiştir ve gelişim çocukluk ve ergenlik döneminde de devam etmektedir. Beyin frontal loblarının miyelinasyonu 6 aylıktan başlayarak başlar ve 2 yaşa kadar sürer, 7-9 yaş ve ergenlik döneminde tanımlanmış gelişim çıkışları çocukluk ve ergenlik boyunca devam eder. (36) Omega-3 yağ asitlerinden dokosaheksaenoik asit (DHA, 22:6 n-3) bu gelişme için önemlidir. DHA açısından zengin frontal lobların planlama, problem çözme ve odaklanmış dikkat gibi yönetici ve üst düzey bilişsel etkinliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (37).

Diyetin birçok bileşeninin bilişsel ve öğrenmeyi etkilediği bilinmektedir. Özellikle DHA normal beyin fonksiyonu için gerekli kabul edilir. DHA, insan frontal korteksindeki tüm yağ asitlerinin yaklaşık %15'ini temsil

eden beyin gri cevherinde başlıca omega-3 yağ asididir ve nörotransmitter yollarını, sinaptik iletimi ve sinyal iletimini etkilediği bilinmektedir. Çoklu çift bağları ve benzersiz yapısı, DHA'nın etkili hücre sinyalleşmesine izin veren zarlarda bulunmasına izin verir. (38)Hayvanlar ve insanlar üzerindeki çalışmalar, nöral membranlardaki yeterli DHA seviyelerinin kortikal astrosit matürasyonu ve vasküler ağ ve kortikal glukoz alımı ve metabolizması için önemli olduğunu göstermektedir.

Hayvanlarda, düşük beyin DHA düzeyleri davranış değişiklikleri ile sonuçlanır, öğrenme problemleri ve bellek sorunu ile ilişkilidir (34). İnsanlarda, çeşitli yaş gruplarındaki çalışmalar DHA'nın normal IQ'yu desteklediğini (39) ve görsel-uzaysal öğrenmeyi ve hafızayı koruduğunu göstermektedir. (40)Bu nedenle beyin ve retina için yeterli DHA kompozisyonunun optimal işlevleridesteklediği açıktır (41).

McNamara ve ark. çocuklarda dikkatin sürdürülmesi sırasında DHA desteğinin, MRI ile ölçülen beyin aktivitesi üzerindeki olumlu etkilerini gösterdi. Standardize edilmiş görevlerin yerine getirilmesi sırasındaki etkileri inceleyen MRI verilerinin sonuçları, DHA destekli çocuklarda dorsolateral prefrontal korteksin aktivasyonunu güçlendirdiğini doğruladı. Sağlıklı beslenmiş bireylerde ergenlik ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkan prefrontal kortekste DHA içeriğinde normal yaşla ilişkili bir artış vardır (42).

Boucher ve ark. yaptıkları çalışmada 10-13 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda o anki ve kord kanındaki DHA düzeylerine baktılar. Testler sırasında beyin aktivitesini doğrudan değerlendirmek için kullanılan elektroensefalografik veriler ve olayları kayıt altınaaldılar. Çalışmanın sonuçları standart bir testin başarısı sırasında beyin aktivitesi ile kord kanındaki DHA statüsünün anlamlı bir pozitif ilişkisini göstermiştir. Mevcut plazma DHA'sına göre kordon kanı DHA durumu için daha güçlü olsa da, 10-13 yaşındaki çocukların DHA durumunun optimal olmadığı ve beyin aktivitesinin takviye yoluyla bir dereceye kadar düzeltilebilir olduğunu buldular (43). Boucher ve ark. ile McNamara ve ark.'ın çalışmalarında, hemodinamik yanıtta değişikliklere rağmen bilişsel test performansında tutarlı bir değişiklik olmadı. Richardson ve ark.'ın çalışmalarında zayıf okuma becerilerine sahip çocuklarda DHA desteği çocuklarda okuma performansını artırmıştır (44).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan daha küçük yaşlarda çocuklarda yapılan çalışmada yüksek EPA veya yüksek DHA balık yağı ile yapılan 4 aylık takviyenin ardından, grupta davranış veya bilişte grup farklılıkları tespit edilmedi. Ancak, daha yüksek eritrosit DHA seviyeleri, özellikle okuma ve yazım zorlukları olan alt grupta okuma yazma ve dikkat bulgularının geliştiği görüldü (45).

### **2.1.8. Esansiyel Yağ Asitlerinin Kemik Sağlığı Üzerine Etkileri**

Yeterli büyüme ve intrinsik kemik kalitesi temel olarak kalıtım, diyet ve fiziksel aktiviteye bağlıdır. Bununla birlikte, toplam kemik kütlesi doku özellikleri modifikasyonlarla geliştirilebilir. Son yıllarda, uygun beslenme ve bazı gıdaların tüketiminde doğrudan kemik kalitesi etkilenir. Kemik gelişimi sırasında tam genetik potansiyele ulaşma için belli gıdaların tüketilmesi gerektiği açık hale gelmiştir. Kalsiyum emilimi ve idrar kalsiyum kaybı, prostaglandin sentezi, osteoblast oluşumu ve lipit oksidasyonu gibi değişiklikler de dahil olmak üzere, diyet yağlarının kemik üzerindeki etkilerine aracılık etmek için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Ek olarak, omega-3 YA, östrojen ile birlikte, kemik mineral birikimi üzerinde uyarıcı bir etki ve kemik erimesi üzerinde inhibe edici bir etki uygulamak için sinerjik olarak çalışır. Omega-3 YA'nin osteoklastogenezin reseptör düzeyinde azaltılmasında veya osteoblastogenezin reseptör düzeyinde artırılmasında rol oynadığı öne sürülmüştür ve bu nedenle osteoporozun önlenmesinde yararlı bir rol oynayabilir. (46) Omega-3 YA, PG ve lökotrienler dahil olmak üzere kemik metabolizmasında rol oynayan çeşitli güçlü düzenleyici eikosanoidlerin öncüsüdür. Bu şekilde, Omega -3 YA'leri kemik rezorpsiyonu için bir uyarıcı olan IL-1, IL-6 ve TNF olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe edebilir ve Omega- 3 YA, kemik rezorpsiyonunu inhibe edebilir ve kemik kaybını önleyebilir (47).

Kemiğin yeniden modellenmesi, osteoblast ve osteoklast hücre sayısı ve aktivitesi kontrol edilerek düzenlenir. Osteoklastogenez için üç protein yönetir; reseptör ile aktive olan nükleer kappa-  $\beta$  ligandı (RANKL), kendi reseptörü RANK ve osteoprotegerin (OPG). RANK osteoklast öncülleri ve matür osteoklastlar üzerinde eksprese edilen membrana bağlı bir proteindir. (48) RANK-L, hem membrana bağlı

hem de çözünür bir formda bulunur ve osteoblastlar ve aktive T hücreleri de dâhil olmak üzere bir dizi hücre tarafından üretilir. OPG, osteoblastlar dahil olmak üzere farklı hücreler tarafından salgılanan çözünür bir proteindir. RANK-L'nin RANK'a bağlanması osteoklastogeneze yol açar ve osteoklast apoptozu inhibe eder (49). RANK-L'nin OPG'ye bağlanması, RANK-L /RANK'ın neden olduğu osteoklastogenezi önler ve artmış OPG protein seviyeleri, osteoklast sayısında hızlı bir düşüşü teşvik eder. Ayrıca, RANK, RANK-L ve OPG arasındaki denge osteoklast sayısını kontrol eden önemli bir faktördür (48).

Kemik yeniden modellenmesi iskelet içinde gerçekleşir ve mekanik gerilime yanıt olarak aktive edilir. Osteositler, kemik matriksinde yer alan özelleşmiş hücrelerdir. Mekanik gerilimi tespit eder ve hem osteoklastogenezi hem de osteoblastogenezi teşvik eden sinyal yollarını başlatırlar. (50) Lipit mediatörlerinin sinyal yolundaki rolü kritiktir. Kemığın mekanik yüklenmesinden birkaç saniye sonra, lipit mediyatörü prostaglandin E2 (PGE2) osteositler ve olgun osteoblastlar tarafından serbest bırakılır. Fosfolipaz aracılı zar yağ asitlerini serbest bırakır; esas olarak araşidonik asit, PGE2 sentezi için substrat ve AA'yı PGE2'ye okside eden siklooksijenaz (COX), COX-2'nin indüklenebilir formunun ekspresyonu, erken bir yanıt olarak reseptör seviyesinde artırır (51). PGE2, hem RANK-L hem de RANK'ın salınmasını uyararak ve OPG'nin salınmasını inhibe ederek osteoklastogenezi teşvik eder. PGE2 ayrıca Wnt sinyal yolunu aktive eder ve çekirdek bağlayıcı faktör  $\alpha$ -1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 ekspresyonunu teşvik eder, böylece osteoblastogenezi uyarır (46). PGE2, RANKL yoluyla osteoklastogenezi uyararak, kemik rezorpsiyonunu etkileyen, kemik yeniden modellemesinin güçlü modülatörleridir. Her iki süreç, oluşum ve rezorpsiyon PGE2 ile ilişkilidir ve kemik üzerindeki etkileri doza bağlı olabilir. Yüksek seviyelerde, PGE2 osteoblastı baskılamakta ve RANKL yoluyla osteoklastlar tarafından diferansiyasyon ve kemik rezorpsiyonunu teşvik ederken, düşük seviyeler osteoblastlar tarafından kemik oluşumunu uyarılmaktadır (52).

Diyet yağı kemik sağlığını etkileyebilir. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle EPA ve DHA gibi omega-3 yağ asitleri, kemik metabolizmasında faydalıdır. İnsanlarda yapılan bazı çalışmalar, Çoklu doymamış yağ asitlerinin kemik

oluşumunu arttırabildiğini, ergenlerde pik kemik kitlesini etkilediğini ve kemik kaybını azalttığını bildirmiştir (52).

Bununla birlikte, çoklu doymamış yağ asitlerinin hücrel etki mekanizmaları karmaşıktır. Prostaglandinler, resolvinler, sitokinler, büyüme faktörleri ve Omega-3YAleri, prostaglandin E2'nin salınımının azalması ve en önemli osteoklast farklılaşma faktöründe reseptör ile aktive edilmiş nükleer kappa- $\beta$  ligandı (RANKL) dahil olmak üzere kemik metabolizmasını düzenleyebilir. Ayrıca, omega-3 proinflatuar sitokinlerin sayısını düzenleyebilir, IGF1 üretimini artırabilir ve kemikte kalsiyum birikimini iyileştirebilir (51).

Osteogenik hücrelerde esansiyel yağ asidi öncüleri tarafından üretilen prostaglandinler, hem kemik oluşumunu hem de kemik emilimini düzenler. Diyetle doymamış yağ asitleri ve kemik metabolizması arasındaki ilişkileri desteklemek için, Li ve ark., diyetle alınan yağların kemik PGE2 üretimini ve kemik dokularında IGF-I konsantrasyonunu düzenlediğini, büyüyen civcivlerde ve sığırcılarda kemik oluşum hızlarını değiştirdiğini bildirmişlerdir. Bu deneylerde, uzun zincirli omega-3 yağ asitleri verilen hayvanlar, osteoblastik aktivite üzerinde uyarıcı bir etki göstererek, kemik oluşumunu arttırma eğilimindeydi (53).

EPA ve DHA, trombositler, eritrositler, nötrofiller, monositler ve karaciğer hücrelerinin zarlarında n-6 yağ asitlerini, özellikle AA'yı kısmen değiştirir. Membranlardaki omega-6/omega-3 yağ asidi oranında ve fonksiyonlarında IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimini azaltan bir değişikliğe yol açar. Esansiyel yağ asitlerinin sitokinler üzerindeki düzenleyici etkisi, osteoporozun patogeneğinde önemli bir rol oynar (51).

Omega-3 tüketimi, osteoklastogenezi inhibe edebildikleri için osteoporozu koruyabilir. Bununla birlikte, yaşlanmayla birlikte, kemik iliğindeki mezenkimal kök hücreler adipositlere giderek daha fazla ayrılır ve bu da osteoblast sayısını azaltır. Omega-6 ve omega-3 metabolizmasından türetilen ürünler, mezenkimal kök hücre farklılaşmasını osteoblast ve adipositlere etkileyebilir. Gerçekten de, mezenkimal kök hücre öncüleri, yaşlanma ile hızlanan bir süreçte, osteoblastlar yerine adipositlere farklılaşabilirler. Genel olarak, bu iki türden çoklu doymamış yağ

asitlerinden türetilen metabolitleri içeren fizyolojik süreçler birbirine karşıttır. Omega-6'dan elde edilen eikosanoidler esasen proinflamatuvar olarak kabul edilirken, omega-3'ten türetilenler anti-enflamatuvardır (54). Kanıtlara göre, omega-6/omega-3 oranındaki bir azalma, kardiyovasküler patolojiler, tümörler osteoporoz da dahil olmak diğer kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltmaktadır. Bu çoklu doymamış yağ asitlerinin de kemik oluşumu üzerinde etkili olduğu varsayılmaktadır, çünkü omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin metabolizması ürünleri osteoblast ve adipositlerin prekürsör hücreleri üzerinde etkili olabilir (54). Kemik metabolizmasında omega-3 yağ asitlerinin olası insidansını incelemek için *çeşitli* in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli kanıtlar, omega-3'ün antiinflamatuvar etkisinin osteoklastik aktiviteyi azaltabildiğini ve böylece kemik rezorpsiyonunu azaltabildiğini göstermiştir (55).

Omega-6/omega-3 oranını yükselten omega-6 yağ asitleri açısından zengin bir diyet, sadece kardiyovasküler problemlere neden olmakla kalmaz, aynı zamanda mezenkimal kök hücrelerin adipojenik farklılaşmasını hızlandırarak, kemik iliğinin yağlanması artışa da neden olur. Sonuç olarak, bu kemik metabolizması üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Ayrıca, uygun bir omega-6/omega-3 yağ asitleri oranına sahip bir diyetin, osteoporoz gibi yaşlanma ile ilişkili kemik sağlığında patolojileri önlediği görülmektedir. Bunun nedeni, omega-3 yağ asitlerinin, omega-6 yağ asitleri gibi güçlü bir adipogenez kapasitesi göstermemesi, böylece osteoblastogenezi mümkün kılmasıdır. Bu gerçek, osteoklastogenez üzerindeki inhibitör etkileri ile birlikte kemik mineral kütlesinin korunmasını geliştirebilir (51).

Yağ asitlerinin genç erkeklerde kemik birikimine ve pik kemik kütlesine ulaşmadaki rolü araştırılmıştır. Bu kohort çalışmada 78 sağlıklı genç erkek alınmış ve toplam vücut, kalça ve omurganın kemik mineral yoğunluğunun (KMY) başlangıçta (22 yaşında) ve 24 yaşlarında ölçüldü. Yağ asidi konsantrasyonu 22 yaşında ölçüldü. Sonuçlar, n-3 yağ asitlerinin, özellikle de DHA'nın, kemik mineral birikimi ile pozitif ilişkili olduğunu ve bu nedenle genç erkeklerde yüksek KMY ile ilişkili olduğunu göstermiştir (56).

Oksijen radikalleri ve oksidatif stresin kemik durumunun düzenlenmesinde ana faktörlerden biri olduğu iyi bilinmektedir. Oksijen radikallerinin kemik

metabolizmasındaki rolü, fizyolojik ve patolojik koşullar altında etkileri nedeniyle benzersiz ve çifttir. Fizyolojik koşullar altında, osteoklastlar tarafından oksijen radikalleri üretimi kalsifiye dokunun tahribatını hızlandırmaya yardımcı olur ve dolayısıyla kemik yeniden şekillenmesinde yardımcı olur. Her ne kadar artmış osteoklastik aktivite ve artmış radikal üretimi birçok iskelet patolojisine bağlı olsa da, artan radikal üretiminin oksidatif strese sahip kişilerde antioksidan savunmaya boğulup tutulmadığı belirsizliğini koruyacaktır. Oksijen radikalleri ayrıca kemiğin şekillendirilmesinde veya yeniden şekillenmesinde de özel bir rol oynar. Oksijen radikallerinin oluşumunu kontrol etmede antioksidanların rolü de iyi bilinmektedir. Bu şekilde, antioksidan enzimler, SOD ve GSH-PX aktivitelerinin azalması, osteoklastların artan süperoksit üretimini azaltmada üstesinden gelmiş gibi görünen bir savunma mekanizması gösterilmiştir (57). Uzun süreli bir çalışmada, omega-3YA'nın lipidlerin peroksidasyonunu azalttığı (oksidatif stresi azalttığı) bildirilmiştir (58).

Günümüz literatüründe yer alan güçlü kanıtlar, kemik sağlığında n-3 yağ asitlerinin faydalarını desteklemektedir. Çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar, kemik oluşumu, kemik rezorpsiyonu, serum kalsiyum ve D vitamini, oksidatif stres ve inflamatuvar mediatörleri ile etkiler. Ancak, esansiyel yağ asitlerinin tam olarak ne yararı ne de tam etki mekanizması henüz belirlenmemiştir (51).

## **2.2. Organik Asidemiler**

Organik asitler, karbon iskeleti taşıyan, zayıf asidik özellik gösteren bileşiklerdir. Organik asidemiyle takipli hastalarda amino asit katabolizmasında görev alan enzimlerin eksikliği sonucunda fizyolojik olaylarda ara metabolitler olarak ortaya çıkan organik asitler birikir ve asit baz dengesini ve hücre içi biyokimyasal ve metabolik yolları etkiler. Günümüzde birçok organik asidemi türü belirlenmiştir. Organik asidemiler içinde en sık görülen grup olan dallı zincirli amino asit metabolizması bozuklukları olan; akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi (PA), izovalerik asidemi (İVA). Biotine yanıtı olmayan 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği, 3-

hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) liyaz eksikliği, ketotiyolaz eksikliği ise diğer sık görülen organik asidemilerdir (59).

1966'da tanımlanan ilk organik asidemi olan izovalerik asidemiden (İVA) bu yana, fenotipik olarak birbirinden farklı 60'dan fazla organik asidemi tipi gösterilmiştir. Organik asidemilerin çoğu otozomal resesif geçişlidir. Organik asit metabolizmasının doğuştan bozukluklarının her birinin görülme sıklığı 1:10.000-1:1.000.000 arasında değişir. Tek başına organik asidemiler toplumda seyrek görülür ancak tüm organik asidemiler düşünüldüğünde insidansı 1:3.000 olarak belirlenmiştir. Birçok organik asidemi farklı yaşlarda farklı fenotipik belirtilerle kendini gösterir (Tablo 1) (59).

Organik asidemi hastalığı olan yenidoğanlar, doğumdan sonra birkaç gün süren kısa bir iyilik halinden sonra beslenme sorunu, kusma, koma, letarji ve kas hipotonisi ile bulgu verirler. Hamilelik ve perinatal dönem sıklıkla sorunsuzdur. Aile öyküsü, akrabalık, yenidoğandöneminde kardeş ölümü veya akraba öyküsü ortaya sorgulanmalıdır. Daha büyük bebeklerde veya çocuklarda uyusukluk, kusma, gelişme geriliği ya da nöbetler görülebilir. Hastalarda akut metabolik kriz sırasında görülebilecek laboratuvar bulguları hipoglisemi, hipokalsemi, artmış anyon açıklı metabolik asidoz, ketonüri, hiperamonemi ve artmış laktat düzeyleridir. Bulgularbiriken toksik ara metabolit birikimine bağlıdır. Toksik metabolitlerin birikmesi kemik iliğinin baskılanmasına, anemi, nötropeni, trombositopeniye neden olabilir (60).

Organik asitlerin idrarda analizi, organik asidemi tanısı için çok önemlidir. Organik asidemi tanısı, kan ve idrar örneklerinin HPLC, GC/MS veya tandem kütle spektrometresi ile incelenmesi sonrası, enzim analizleri ve DNA analizi ile kesinleştirilir. Yaygın organik asidürilerde laboratuvar teşhisi için bir akış şeması tablo 1'de verilmiştir (61).

**Tablo 1.** Sık karşılaşılan organik asidemiler insidansları ve bulguları (59)

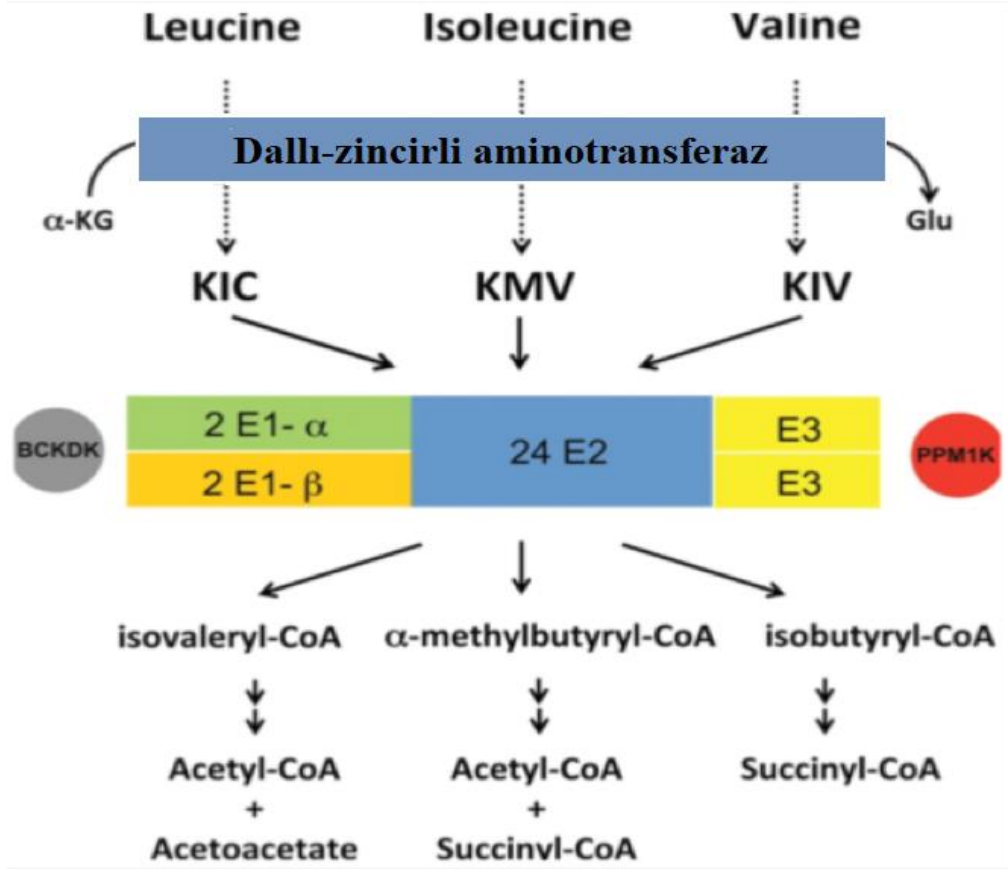
| Organik asidemi                      | Enzim eksikliği  | Sık karşılaşılan bulgular   |
|--------------------------------------|--|---|
| <b>Metilmalonik asidemi</b>          | Metilmalonil-KoA mutaz   | Yenidoğan ya da bebeklik döneminde ketoasidoz, büyüme geriliği, gelişim geriliği  |
| <b>Propiyonik asidemi</b>            | Propiyonil-KoA karboksilaz   | Yenidoğan döneminde ağır ketoasidoz, 3-hidroksi propiyonat, metil sitrat ve anormal keton cisimciklerinin idrarda artması   |
| <b>İzovalerik asidemi</b>            | İzovaleril-KoA dehidrogenaz  | Ağır metabolik asidoz ve orta dereceli ketozun olduğu akut ataklar. Ataklar sırasında kusma, koma ve ölüm görülebilir. Ter ve serumunda terli ayak kokusu vardır. |
| <b>MSUD</b>                          | Dalı zincirli ketoasit dehidrogenaz kompleks   | İdrarda akçaağaç şurubu kokusu, nöbetler, ağır mental retardasyon, kusma, asidoz, koma görülebilir.<br>Klasik tipte yaşamın ilk yılında mortalite yüksektir.      |
| <b>Glutarik asidüri tip I</b>        | Glutaril-KoA dehidrogenaz  | Distoni, diskinezi, idrarla glutarik ve 3-hidroksiglutarik asit atılımı, nöronal dejenerasyon   |
| <b>Multipl karboksilaz eksikliği</b> | Asetil-KoA karboksilaz, propiyonil-KoA karboksilaz, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz, piruvat karboksilaz (Biotin bağımlı enzimler) | Ketoasidoz, deride yaygın eritemli kızarıklıklar, alopesi, nöbet, hipotoni, gelişme geriliği  |

### 2.2.1. Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı (MSUD)

Dalı zincirli ketoasidüri olarak da bilinen akçaağaç şurubu hastalığı (MSUD) alifatik veya dalı zincirli amino asitleri etkileyen bir bozukluktur. Bu, üç dalı zincirli amino asitler, lösin, izolösin ve valinin metabolik yolunun ikinci enzimi olan dallanmış zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz kompleksinin (BCKDC) bir eksikliğinden kaynaklanır. Psikomotor gecikme, beslenme sorunları ve idrarın akçaağaç şurubu kokusu ile karakterizedir. MSUD'nin yabancı literatürde, 86.800 ila 185.000 canlı doğumda yaklaşık 1 hastada görüldüğü bildirilmektedir. (62) Bizim ülkemizde görülme sıklığına ait kesin bir veri yoksa da, çok daha sık olduğu düşünülmektedir.

### 2.2.1.1. Patofizyoloji ve Genetik

Dallanmış zincirli amino asitler, lösin, izolösin ve valin, hidrofobik yan zincirleri olan önemli amino asitlerdir ve glukoneojenez, enerji üretimi ve yağ asitleri ve kolesterol sentezi için önemli öncüllerdir. Dallı zincirli metabolizmanın ilk adımında, dallı zincirli amino asitler, sitosolik ve mitokondriyal dallı zincirli aminotransferazlar (BCAT'ler) tarafından ilgili alfa-ketoasitlere dönüştürülür. Alfa-ketoasitler daha sonra, sırasıyla asetil-CoA, asetoasetat ile sonuçlanan, süksinil-CoA, izovaleril-koenzim A (CoA), alfa-metilbutiril-CoA ve izobutil-CoA'yı verecek şekilde dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz kompleksi (BCKDC) ile dekarboksile edilir (Şekil 3) (63).



Şekil 3. Dallı Zincirli Aminoasit Metabolizması (63)

BCKDC iç mitokondriyal membran üzerinde yer alır ve üç katalitik bileşenden (E1, E2 ve E3) oluşur. E1 bileşeni, üç alfa ketoasitin

dekarboksilasyonunu katalize eder ve tiyamin pirofosfat (TPP) aracılık eder. E1, bir alfa-2-beta-2 heterotetrameri oluşturan iki ayrı alt birimden, E1-alfa ve E1-beta'dan oluşur. E2 veya açıltransferaz bileşenindeki bir lipoik asit grubu, dallı zincirli asil grubunun E1'den CoA'ya transferine yardımcı olur. E3 veya dehidrojenaz bileşeni, kofaktör olarak lipoamid, flavin ve flavin adenin dinükleotit/nikotinamid adenin dinükleotidi (FAD/NAD) gerektiren bir flavoproteindir. Aktif oksitlenmiş forma lipoil parçasını sıfırlar. Bu bileşen aynı zamanda alfa-ketoasit dehidrojenaz kompleksleri, piruvat dehidrojenaz ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz ile de ilişkilidir (64).

BCKDC ayrıca iki düzenleyici enzim, BCKDC fosfataz ve BCKDC kinaz ile ilişkilidir. Bunlar, geri dönüşümlü fosforilasyon ve defosforilasyon ile BCKDC'nin aktivitesini kontrol eder (64).

MSUD'deki BCKDC'nin azalan aktivitesi, dallı zincirli amino asitlerin plazma konsantrasyonlarının ve karşılık gelen keto asitlerin yükselmesine neden olur. Bir izolösin metaboliti, idrarın akçağağaç şurubu gibi kokmasına neden olur. Yüksek plazma lösin seviyeleri, kan-beyin bariyerinde (KBB) büyük nötral amino asitlerin göreceli eksikliklerine ve dopamin ve serotonin dahil olmak üzere azalmış nörotransmitter sentezine neden olur (63). Kantitatif proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile ölçülen normal glutamat ve N-asetilaspartat seviyelerininin azalmış olduğu ve serebral laktat düzeylerinin yükselmiş (65) ve klasik MSUD hastalarında solunum zinciri aktivitelerinde bozulma olduğu gösterildi (66).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, dallanmış zincirli amino asitlerin ve lipopolisakkaridlerin enfeksiyonu taklit etmesinin, KBB'nin bütünlüğünün bozulmasına ve matriks metalloproteinazların (MMP-2 ve MMP-9) aktivasyonunun artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, KBB'nin bütünlüğünün bozulmasının, enfeksiyonlara maruz kalındığında MSUD'li hastalarda metabolik dekompanasyon atağının ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (67).

Yükselmiş lösin konsantrasyonlarının, hücre hacminin düzenlenmesini bozduğunu, serum sodyum konsantrasyonunun azalmasına ve artmış hücre içi suya

neden olarak, serebral ödem yol açtığını gösterilmiştir. Kan ozmolaritesindeki bir azalma, bebeklerde ve MSUD'li çocuklarda ölümcül beyin herniasyonunu hızlandırabilir (62).

Kalıtım şekli otozomal resesiftir. E1-alfa, E1-beta, E2 ve E3 dallı zincir alfa-ketoasit dehidrogenaz kompleksi (BCKDC) bileşenlerini kodlayan genler, insan kromozomları sırasıyla 1p31 (DBT) ve 7q31-q32 (DLD),19q13.1-q13.2 (BCKDHA), 6p22-p21 (BCKDHB) ile eşleştirilmiştir. Tüm gen dizi analizi ile tanı konur. Bu genlerin herhangi birinde homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlar, aşağıda ana hatları verilen MSUD formlarının herhangi birine neden olabilir. MSUD hastalarında kesin bir genotip-fenotip korelasyon yoktur (68).

BCKDC fosfatazı kodlayan PPM1K genindeki homozigot mutasyonlara bağlı hafif MSUD formuna sahip bir hasta bildirilmiştir. BCKDC kinazı kodlayan gendeki mutasyonlar tespit edilmemiştir (68).

### **2.2.1.2. Klinik Özellikler, Sınıflama ve Tanı Testleri**

MSUD'nin beş farklı klinik fenotipi vardır: klasik, aralıklı (intermittan), orta, tiamin yanıtı form ve E3 eksikliği. Çoğu durumda, bunlar spesifik mutasyonlarla ilişkili değildir. Bununla birlikte, başlangıç yaşı, klinik semptomların şiddeti ve tiamin tedavisine yanıt temelinde ayırt edilebilirler (64).

Klasik MSUD ve dihidrolipoamid dehidrojenaz eksikliği (DLDD, E3-eksikliği MSUD) tipik olarak yenidoğanlarda bulunur. Orta, aralıklı ve tiamine cevap veren formlar, genellikle stres dönemleri sırasında bebeklik veya çocukluk döneminde herhangi bir zamanda mevcut olabilir. Orta MSUD, erişkinlerde nadiren görülür. Etkilenen tüm hastalar, dallanmış zincirli ketoasitler, laktat ve pirüvatın alloizolösin ve idrar seviyelerini içeren, plazma zincirleri dallanmış zincirli amino asitleri (lösin, izolösin ve valin) yükselmiştir (68).

Klasik MSUD, bozukluğun en yaygın şeklidir. E1-alfa, E1-beta ve E2 için genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanır, bu da yüzde 3'ün altında kalan enzim

aktivitesine yol açar. Yenidoğanlar tipik olarak doğumdan sonraki 48 saat içinde ketonüri geliştirirler ve huzursuzluk, kötü beslenme, kusma, letarji ve distoni ile başvururlar. Yaklaşık dört günlükken nörolojik anormallikler, distoni, apne, huzursuzluk bulguları giderek letarji, nöbetler ve serebral ödem bulgularına ilerler. Beslenme düzenindeki protein miktarına bağlı olarak, bebek dört ila yedi günlük olana kadar başlangıç semptomları gelişmeyebilir. Emzirme, semptomların başlangıcını ikinci haftaya erteleyebilir (62).

Metabolik dekompanzasyonatakları, diyetle rağmen her yaş grubunda ortaya çıkabilir. Bu ataklar genellikle, enfeksiyonlar veya ağır egzersiz, yaralanma, cerrahi, uzun açlıknedeniyle endojen proteinlerin artan katabolizması ile ilişkilidir. Klinik belirtiler epigastrik ağrı, kusma, iştahsızlık ve kas yorgunluğunu içerir. Pankreatit nadirgörülen bir bulgudur. Nörolojik belirtiler olarak, hiperaktivite, uyku bozukluğu, uykuya eğilim, bilişsel işlevlerde bozulma, distoni ve ataksi gözlenebilir (62).

Orta MSUD, dallanmış zincirli alfa-ketoasit dehidrogenaz kompleksinin (BCKDC) E1-alfa bileşenindeki mutasyonlarla ilişkili nadir bir hastalıktır. BCKDC aktivitesi tipik olarak normalin yüzde 3 ila 30'udur. Hastalar herhangi bir yaşta semptomatik olabilirler. Semptomların ortaya çıkışı daha yüksek enzim aktivitesi olanlarda daha geç olabilir. Klinik belirtiler, akut nörolojik semptomlarla (irritabilite, distoni) ve değişken derecedeki gelişimsel gecikmeyle karakterizedir. Bazı hastalarda nöbetler oluşabilir. Akut metabolik dekompanzasyon atakları daha az sıklıktadır. (68)

Aralıklı (intermittan) MSUD ikinci en yaygın MSUD tipidir. Etkilenen hastalar normal büyüme ve gelişime gösterebilirler. Tipik olarak, katabolik stres atakları sırasında, enfeksiyon hastalıkları sırasında veya yüksek protein alımı gibi durumlarda ketoasidozla karşımıza çıkarlar. Ataksi, letarji, nöbetler ve koma dahil olmak üzere nörotoksisite belirtileri gelişir. İlk atak ölüm ile sonuçlanabilir (69).

Tiamine Duyarlı MSUD, BCKDC'nin E2 bileşenindeki mutasyonlarla ilişkili nadir bir fenotiptir. Klinik olarak aralıklı forma benzer. Genel olarak, etkilenen hastalar, bu fenotip için kullanılan adlandırmaya rağmen, tek başına tiamin takviyesine cevap vermez ve metabolik kontrolü sağlamak için dallı zincirli amino

asitlerin diyetle kısıtlaması gereklidir. Bazı olgularda gerçek tiamin yanıtlılığı gösterilmiştir (70).

E3-eksikliği olan MSUD, BCKDC'nin E3 bileşenini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan çok nadir bir MSUD alt tipidir. Çok az sayıda bildirilmiş vaka vardır. Etkilenen hastalar BCKDC, piruvat ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz komplekslerinin eksikliklerini gösterirler. E3 eksikliği olan hastalar tipik olarak yenidoğan döneminde gözlenir ve laktik asidoz eşlik eder (71).

Klinik olarak, araya giren başka hastalık dönemleri sırasında veya uzun süreli açlık, travma sonrasında ortaya çıkan ensefalopati ve ketoasidoz atakları ile başvuran hastalar MSUD açısından tetkik edilmelidir. MSUD için en önemli tanı testi, dallı zincirli amino asitler (lösin, izölösün ve valin) ve alloizölösün (lösin metaboliti) için plazma amino asit düzeylerindeki değerlendirilmesidir. Dallı zincirli keto asitleri saptamak için idrar organik asit analizi, tanıyı doğrulamak için kullanılır. Alloizölösünün yüksek saptanması spesifik bir bulgudur. Plazmada artmış alloizölösün saptanması, MSUD tanısına ulaşmak için yeterlidir. Bununla birlikte, lösin seviyeleri yükseldiğinde bile, altı güne kadar alloizölösün düzeylerinde bir artış görülmeyebilir. Alloizölösün saptanması, MSUD'yi ketotik hipoglisemiden ayırmak için de yararlıdır. Dallı zincirli amino asit konsantrasyonları, ketotik hipoglisemide veya postabsorptif durumda geçici olarak yükselebilir, ancak alloizölösün mevcut olmayacaktır. Prenatal tanı, amniyosit kültürü veya korionvillus hücrelerinde dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrojenaz kompleksi (BCKDC) enzim aktivitesi ölçülerek veya spesifik gen defekti biliniyorsa mutasyon analizi ile yapılabilir (69).

MSUD'li hastalarda tanıyı doğrulamak için genetik analizi yapmak ve tiamin yanıtlılığını belirlemek, daha sonraki gebelikler ve prenatal tanı için de önemlidir. Spesifik mutasyon bilinmiyorsa, aile öyküsü olan gebeliklerde BCKDHA, BCKDHB ve DBT gen mutasyonları için DNA analizi yapılabilir. Aile öyküsü olan ve prenatal tanı olmaksızın doğan bebeklerde doğum sonrası 18 ila 24 saat arasında amino asit analizleri yapılmalıdır (69).

Yenidoğan bebeklerde klasik MSUD taraması tandem kütle spektrometresi yapılabilir. Bununla birlikte, etkilenen yenidoğanlar, Tandem MS sonuçlanmadan

önce semptomatik olabilir. Yenidoğan taraması, bozukluğun daha hafif veya varyant formlarını tespit edemeyebilir (72).

### 2.2.1.3. Tedavi ve Beslenme

MSUD tedavisi, normal büyüme ve gelişmeyi desteklemek için diyet tedavisi, akut metabolik dekompanasyon ataklarının acil ve hızlı tedavisi olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Karaciğer transplantasyonu, tedavi ile metabolik kontrolü sağlamada zorlanılan hastalar için ek bir terapötik yol sunar (68).

Diyet tedavisinin amacı toksik metabolitleri azaltmaktır, başta lösin olmak üzere, dallı zincirli amino asitlerin plazma konsantrasyonlarını hedef aralığın içinde tutmak, normal büyümeyi desteklemek ve bilişsel işlevleri ve gelişimi korumaktır. Ticari olarak temin edilebilen mamalar ve düşük proteinli diyet ürünleri ile dallı zincirli amino asitlerin alımının kısıtlanması, metabolik dengenin muhafaza edilmesi için yeterli kalori sağlanması ve anabolizmayı desteklemek için valin ve izolösin takviyesinin sağlanması ile diyet tedavisi gerçekleştirilir. Diyet kısıtlaması yaşam boyunca sürdürülür (69).

6-12 aylık hastalarda plazma aminoasit düzeyleri 1 ila 2 hafta arasında değerlendirilmelidir. Bu ölçümlere göre lösin, valin ve izolösin alımı hasta için bireysel olarak ayarlanabilir. İzlem, metabolik denge ve uyum gibi bireysel koşullara bağlı olarak, yaşla birlikte daha seyrek yapılabilir. 3 aylık olana kadar haftada bir, 3-12 ay arasında ayda 1 kontrol testleri önerilir. Bebeklik döneminden sonra başvuran hastalar için, metabolik kontrol sağlanana kadar her üç ayda bir, daha sonra her üç ila altı ayda bir test edilmelidir. Plazma lösin konsantrasyonları, 5 yaşın altındaki çocuklarda 75 ve 200 mikromol/L arasında, 5 yaş üstü hastalarda 75 ila 300 mikromol/L arasında tutulmalı ve ideal sonuçlara ulaşılmaya çalışılmalıdır. Plazma valin ve izolösin konsantrasyonları 200 ila 400 mikromol/L arasında tutulmalıdır. (73) Yaş ortalaması 16,3 (2,1-49) olan 35 MSUD'li hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, metabolik dekompanasyonların (plazma lösin >

380 mikromol/L), enfeksiyon ve diyet uyumsuzluğu nedeniyle, yaşamın ilk yılında ve 15 yaşından sonra daha sık olduğunu bulunmuştur (74).

Diyet tedavisine ek olarak, 1312T> A mutasyonu için homozigot olan hastalar hariç, MSUD'li tüm hastalara dört hafta boyunca tiamin (50 ila 200 mg/gün verilmelidir. Plazma dallı zincirli amino asitlerin düzeyi ve dallı zincirli amino asitler için diyet toleransı izlenmelidir. Tiamin takviyesi, diyet tedavisine ek olarak, tiamin duyarlı olduğu belirlenmiş hastalarda sürdürülmelidir (70).

Metabolik dekompanasyon atakları acil ve hızlı olarak tedavi edilmelidir. Protein alımı genellikle 24 ila 48 saat süre ile kesilir. Plazma lösinin hedef aralığı normalin üst düzeyi (200 ila 300 mikromol/L) arasındadır. Kan şekeri seviyeleri 130 mg/dl olacak şekilde glukoz infüzyonu başlanır. Hiperglisemi durumunda glukoz infüzyon hızı azaltılmaz, insülin infüzyonu başlanır. Hem hiperglisemi tedavi edilir, hem anabolizma uyarılır. Ağırlık veya vücut yüzeyine göre ayarlanmış tahmini enerji ihtiyacının en az 1,25 katı sağlanmalıdır. Toplam besin hedefi, kombine enteral ve parenteral uygulama ile karşılanabilir. Akut dekompanasyon sırasında 400 ila 600 mikromol/L plazma lösin konsantrasyonlarını korumak için izolösin ve valin takviyesi sağlanmalıdır (73).

Lösin içermeyen mamalar ile tedavi edilen 15 MSUD'li hastadaki 29 metabolik dekompanasyon atağının değerlendirilmesinden elde edilen verilerin retrospektif analizi, atak tedavisi sırasında her 24 saatte plazma lösin konsantrasyonunda yaklaşık %50 düşüş olduğunu göstermiştir (75).

İntravenöz sıvı resüsitasyonu, metabolik dekompanasyonun öngörülen atakları sırasında endikedir, çünkü zorlu diürez, detoksifikasyona yardımcı olabilir. Osmolarite dalgalanmasını önlemek için hipotonik sıvılar kullanılmaz ve sodyum konsantrasyonu 138 ila 145 mEq/L arasındaki fizyolojik konsantrasyonlarda korunmalıdır. Bu tedavi, serum sodyum konsantrasyonunu normal aralıkta tutmaya ve serebral ödem riskini azaltmaya yardımcı olmak için gereklidir. Akut başvuru sırasında, plazma sodyum konsantrasyonları, 12 ila 24 saat arasında veya daha sık takip edilir. Hiponatremik serebral ödem hipertonic salin, mannitol ve furosemid ile tedavi edilmelidir. Tedaviye iyi yanıt alınamayan durumlarda ve hasta koma

tablosunda başvurdu ise dallı zincirli amino asitleri ve keto-asitleri uzaklaştırmak için diyaliz tedavisi gerekebilir (74).

Üre döngüsü bozukluklarında kullanılan sodyum fenilasetat/benzoat veya sodyum fenilbütirat tedavisinin, dallı zincirli amino asitlerin azalmasına yardımcı olabildiği gösterilmiştir. Fenilbutirat tedavisi, aralıklı form MSUD'li hastalarda dallanmış zincirli amino asitlerin plazma düzeylerini azaltmış bulunmuştur (76).

Dallı zincirli alfa-ketoasit dehidrogenaz kompleksinin (BCKDC) enzim aktivitesinin yaklaşık yüzde 10'u karaciğerde eksprese edilir. Bu nedenle, karaciğer transplantasyonu klasik MSUD tedavisinde kullanılmaktadır, ancak daha yüksek riskler ve karaciğer transplantasyonunun uzun dönem komplikasyonlarından dolayı diyet tedavisi çoğu hastada daha uygun bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Daha sık akut metabolik dekompanseasyonlar, kötü metabolik kontrol ve kötü yaşam kalitesi karaciğer transplantasyonu endikasyonları arasında sayılabilir. Transplantasyondan sonra, BCKDC aktivitesi hafif MSUD tiplerine benzerdir ve hastalarda artık diyet kısıtlaması gerekmez. Transplantasyon, katabolik olaylar sırasında veya protein yüklemesi sırasında metabolik dekompanseasyon riskini ortadan kaldırıyor gibi görünmektedir. Sonuçlar, nakil yapılan hastalardaki daha önceki hasarları tersine çevirmemekteyse de daha fazla beyin hasarından korumaktadır (68)

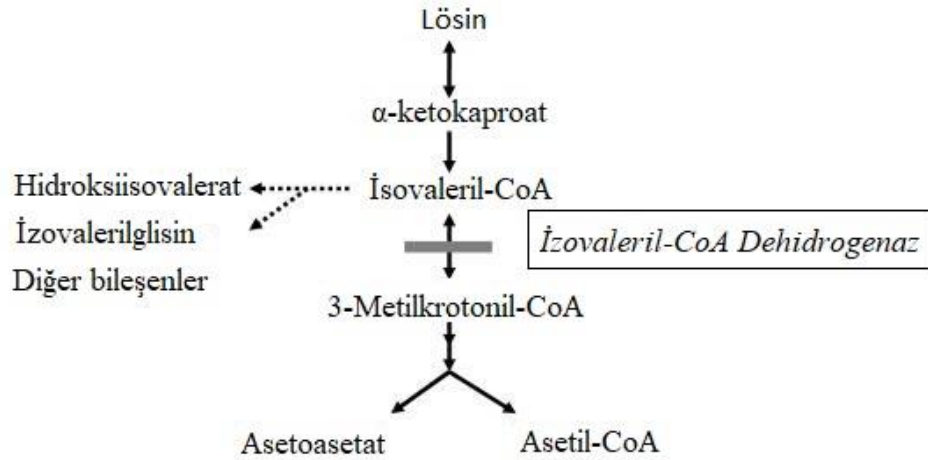
Semptomatik hale gelmeden tedaviye başlanan veya semptomlar başladıktan sonra çok kısa bir süre içinde iyi tedavi edilen ve sık atak geçirmeyen hastalar, büyüme ve gelişme yönünden en iyi prognoza sahip gruptur. Bilişsel işlevler, plazma lösin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Klasik MSUD'li hastaların retrospektif bir derlemesinde, yaşamın ilk altı yılındaki medyan plazma lösin konsantrasyonları, altı yaşından itibaren IQ ile dolaylı olarak ilişkili bulunmuştur (77). Klasik MSUD'li okul çağındaki hastalar, metabolik kontrol ve nörokognitif test performansı arasında açık bir korelasyon bulunmamasına rağmen, sözel IQ skorlarından daha düşük performans göstermişlerdir (78). Ortalama yaş 16,3 olan 35 MSUD'li hastadan yapılan incelemede, yetişkin hastaların %61'inin topluma uyum konusunda zorluk çekmediği, bağımsız olarak yaşamını sürdürebildiği, buna karşın yüzde 56'sının

nadiren ya da düzenli rehabilitasyon, psikolojik/psikiyatrik bakım almayı sürdürdüğünü ortaya koymuştur (74).

Akut metabolik dekompanzasyon beyin hasarı ile sonuçlanabilir ve nörolojik sekellerden kaçınmak için hızlı tedavi gerektirir ancak hızlı tedavide dahi, MSUD yenidoğan döneminde veya dekompanzasyon sırasında ölümcül olabilir. MSUD'li hastalarda başarılı gebelik vakaları bildirilmiştir (68).

### 2.2.2. İzovalerik Asidemi

İzovalerik asidemi (IVA), mitokondriyal enzim izovaleril-CoA dehidrojenaz (IVD) eksikliğinden kaynaklanan ve izovaleril-CoA türevlerinin birikimine yol açan lösin metabolizmasının doğuştan gelen otozomal resesif geçişli bir hastalığıdır. IVD, izovaleril-CoA'nın 3-metilkrotonil-CoA'ya dönüşümünü katalize eden ve elektronları transfer flavoproteinine transfer eden bir flavoenzimdir (Şekil 4). İnsanlarda tanı konmuş ilk organik asidemidir ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Başlangıçta, akut neonatal veya kronik aralıklı olmak üzere iki fenotip tarif edilmiştir. Akut neonatal form, hastaların yaşamlarının ilk iki haftasında semptomatik hale gelen akut fenotiptir. Kısa bir iyilik halinden sonra kusma ve komaya ilerleyen letarji ile kendini gösterir. Kronik aralıklı form ise tekrarlayan asidoz atakları ile birlikte gelişimsel gecikme ile başvurabilir. Son zamanlarda, asemptomatik olabilen hafif biyokimyasal anormalliklere sahip üçüncü bir grup birey, yenidoğan taraması ile tanımlanmıştır (79).



Şekil 4. İzovalerik asidemi

IVA tipik olarak neonatal dönemde organik asidemi bulguları ile kendini gösterbilir. Ek olarak, izovalerik asit birikimi, "terli ayaklar" olarak tanımlanan karakteristik kokuya neden olur. Bazı hastalar daha sonra kusma, ketoasidoz, letarji ve koma ile başvururlar. IVA pankreatit gelişen çocuklarda nadiren tanımlanmaktadır (79).

Tanımda kullanılan gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile idrarda bulunan organik asitlerin ölçülmesi, izovalerilglisin ve 3-hidroksiizovalerik asit dahil olmak üzere izovalerik asidin oksidasyon ve konjugasyon ürünlerinin artan konsantrasyonlarını gösterir. Açıkarnitin profilleri, artan seviyelerde izovaleril/2-metilbutiril-karnitin (C5) göstermektedir. Yükselmiş amonyak seviyeleri başlangıçta bir üre döngüsü bozukluğu (UCD) düşündürülebilir. Deri fibroblastlarında veya periferik kan lökositlerinde izovaleril-CoA dehidrojenazın yetersiz aktivitesinin gösterilmesi ya da molkeüler analiz ile tanı kesinleştirilir.

IVA'nın spesifik tedavisi, büyüme için gerekli olan optimal miktarda doğal proteini içeren düşük proteinli bir diyettir. Protein alımı, yaş, büyüme, gelişim, metabolik kontrol ve esansiyel amino asitlerin plazma düzeylerine bağlı olarak hasta tolere edebildiği sürece kademeli olarak artırılır. Lösin ve diğer amino asitler yeterli miktarda verilmeye çalışılır. L-karnitine (günde 100 ila 200 mg/kg intravenöz veya günde 100 ila 300 mg/kg oral olarak verilen üç dozda) ek olarak glisin (oral yoldan verilen üç doza bölünmüş günlük 250 mg/kg) izovalerilglisin atılımını arttırmak için verilir (79).

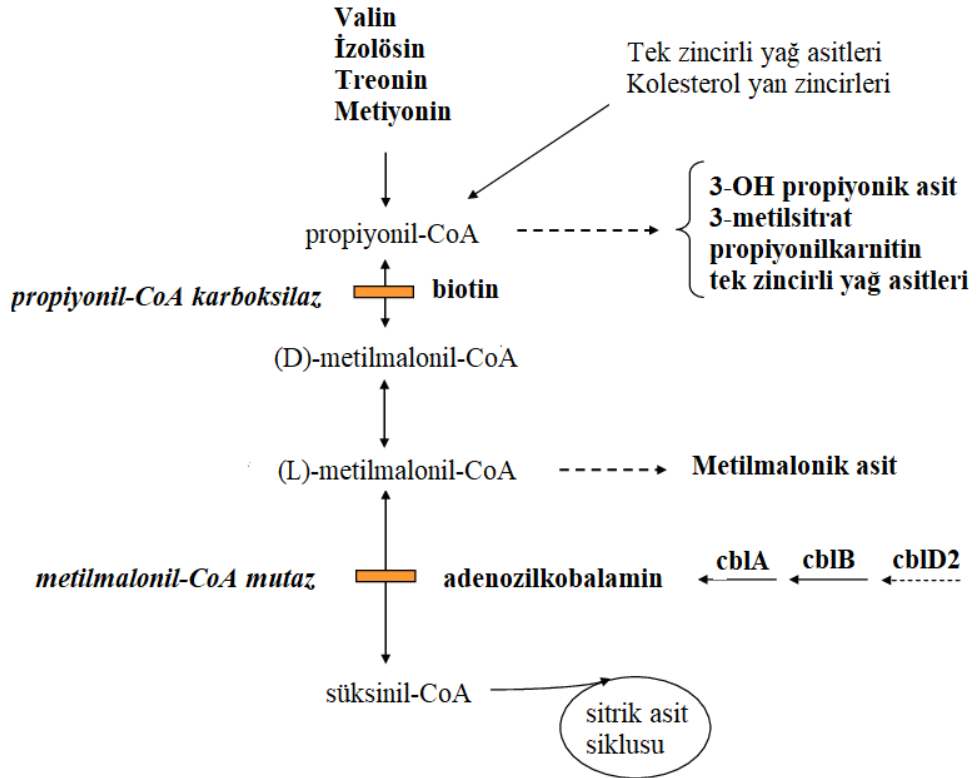
Akut kriz anında hastalar olabildiğince çabuk şekilde tanının kesinleştirilmesi beklenmeden tedavi edilmeye başlanmalıdır. Protein katabolizmasını ve lipolizi önlemek için protein alımı 36 -48 saat durdurulmalıdır. Bu sırada hastaya yeterli enerji sağlayacak glukoz polimer solüsyonları verilir. Protein yetersizliğinin ortaya çıkmaması için 2-3 gün içinde lösin içermeyen aminoasit karışımları ile protein verilmeye başlanmalıdır. Metabolik kriz dönemi kontrol altına alınca 0,5 gr/kg/gün doğal protein içerecek şekilde, anne sütü veya mama başlanır ve giderek artırılır (80).

Uzun dönem diyet tedavisinde metabolitleri azaltmak için diyetle alınan lösin içeriği sınırlandırılmalıdır. Lösin esansiyel bir aminoasit olduğu için diyetle bir miktar alınması gerekmektedir. Katabolizmayı önlemek için yeterli miktarda enerji

verilmelidir. İdrar organik asit izlemi ve plazma karnitin düzeyleri izlemi belirli aralıklarla yapılmalıdır.

### 2.2.3. Propiyonik Asidemi

Propiyonik asidemi (PA), propionil-CoA'nın, D-metilmalonil-CoA'ya dönüşümünü katalize eden mitokondriyal multimerik enzim olan propiyonil-CoA karboksilaz eksikliğinden kaynaklanır. Enzim, kendi genleri, *PCCA* ve *PCCB* tarafından kodlanan,  $\alpha$ - ve P alt birimlerinden oluşur. Propiyonil-CoA karboksilazın yetersiz aktivitesi, biyokimyasal olarak saptanabilen propiyonik asit ve propionil-CoA ile ilişkili metabolitlerin birikmesine yol açar (Şekil 5). Birçok ülkede yenidoğan tarama programları ile taranmaktadır (81). PA'nın görülme sıklığı, ABD'de tahmini 1: 105.000-1: 130.000'dir (82). Orta Doğu'da görülme sıklığı daha yüksek görünmektedir. Birleşik Arap Emirlikleri'nde, PA'nın doğum sıklığı yaklaşık 1: 20,000-1: 45,000'dir (83). Suudi Arabistan'da görülme oranı 1: 28.000'dir (84).



Şekil 5. Propiyonik asidemi ve Metilmalonik asidemi

Propiyonik asidemi, geniş bir semptom spektrumu ve başlangıç yaşı aralığı ile kendini gösterir. PA'daki semptomların başlangıcı, rezidüel enzim aktivitesi, propiyonik prekürsörlerin alınması ve katabolik stres etkenlerinin ortaya çıkması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Neonatal başlangıçlı propiyonik asidemi, PA'nın en sık görülen klinik formudur. Yaşamın ilk birkaç günü, letarji, beslenme azlığı, kusma, hipotoni ile görülebilir. Tedavi edilmezse kardiyorespiratuar yetmezliğe ilerleyebilir. Yenidoğan taraması sonucu çıkmadan bulgular gelişebilir (81).

Geç başlangıçlı PA, gelişimsel gecikme, mental retardasyon, okul başarısızlığı, kronik gastrointestinal şikayetler, protein intoleransı, akut psikoz, hipotoni, distoni ve koreoatetoz gibi hareket bozuklukları ile kendini gösterebilir. Kardiyomiyopati, daha önce sağlıklı bireylerde, metabolik dekompanzasyon veya nörobilişsel defisit atakları olmaksızın, izole bir klinik tablo olarak ortaya çıkabilir (81).

Akut dekompanzasyon, enfeksiyon, yaralanma veya ameliyat dahil olmak üzere metabolik stresler ile ortaya çıkabilir. Akut dekompanzasyon sırasında Yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, Laktik asit yüksekliği, yüksek plazma ve idrar ketonları, düşük veya normal kan şekeri, hiperammonemi, nötropeni, anemi ve trombositopeni görülebilir. Plazma açilkarnitin profilinde yüksek propiyonilkarnitin (C3), idrar organik asitlerinde yüksek 3-hidroksipropionat ile beraber metilsitrat, tiglyglycine, propiyonilglisin, laktik asit ortaya çıkar, plazma amino asitlerinde yüksek glisin düzeyleri görülür.

### **2.2.3.1. Tedavi ve Takip**

Akut dekompanzasyon tedavisinde, spesifik tedavi ile birlikte tetikleyici faktörlerin (ateş, enfeksiyon, dehidratasyon, ağrı, kusma ve diğer stres kaynakları) tedavisine hızla başlanması gerekir. İntravenöz glikoz ve lipitler verilerek katabolik süreç yeniden anabolik sürece çevrilmeye çalışılır. Rarenteral lipit emülsiyonu kullanılarak kalori miktarının artırılması sağlanabilir. İntravenöz insülin kullanımı hiperglisemiden korumak ve anabolizmayı desteklemek için gerekli olabilir. Propiojenik öncülleri azaltmak için protein alımı geçici olarak 24-36 saat süreyle

durdurulur. Enteral beslenmeye geçiş tolere edilmez başlanmalıdır. Enteral beslenmeye 48 saat içinde geçiş mümkün değilse, total parenteral nütrisyon gereklidir. Parenteral amino asit solüsyonları, günlük olarak önerilen yaş, uygun enerji, protein, izolösin, valin, metionin ve treonin alımı temelinde belirlenir ve günlük, haftalık büyüme verileri ve plazma amino asit konsantrasyonları kullanılarak ayarlanır. Akut dekompanseasyonlar sırasında amonyak seviyelerini kontrol etmeye yardımcı olmak için üre döngüsü bozukluklarında kullanılanlar gibi nitrojen azaltıcı ilaçlar (sodyum benzoat, sodyum fenilasetat, sodyum fenilbutirat), hiperamoneminin tedavisi için kullanılabilir. N-carbamoylglutamate (carglumic asit her 6 saatte bir 20kg'ın altında 100 mg/kg ve 20 kg'ın üzerinde 2,2 g /m<sup>2</sup> olarak) neonatal ve akut dekompanseasyon sırasında amonyak detoksifikasyonuna yardımcı olabilir. Sıvı ve ilaç tedavisine yanıt vermeyen persistan asidoz ve hiperamonyemi (plazma amonyak seviyesi > 250-300 µmol/L) için ekstrakorporeal detoksifikasyon gereklidir. Yöntemler arasında (yaş ve klinik duruma bağlı olarak) sürekli veno-venöz hemofiltrasyon veya hemodiyaliz yer almaktadır (85, 86, 87).

Uzun süreli bakımda amaç, normal protein sentezini ve protein katabolizmasını, amino asit eksikliklerini ve büyüme kısıtlamasını önlerken, propiojenik substratların (izolösin, valin, metionin ve treonin) alımını kontrol etmek için diyetin modifiye edilmesidir. Tavsiye edilen protein alımı hastanın yaşına ve klinik durumuna göre değişir (87). Doğal kaynak proteininin, proteinden kısıtlı tıbbi gıdalara oranı, bireyin klinik durumuna, laboratuvar parametrelerine ve büyüme eğrisine bağlı olarak değişmektedir (86). Besin yönetimini izlemek ve ayarlamak için plazma esansiyel amino asit düzeyleri, plazma albümin, prealbumin, hemoglobin, plazma amonyak, idrar ketonları, plazma laktik asit ve metilsitrik asit, plazma D vitamini uygun aralıklarla kontrol edilmelidir. Akut etkilenmelerin sayısı fazla olan PA'lı hastalarda bilişsel fonksiyonlar daha geri olduğu için, metabolik krizlerin önlenmesi ve yönetimi, uygun klinik sonuçları daha iyi duruma getirmek için önemli bir müdahale noktasıdır. Optimal levokarnitin dozu günde 50 ila 300 mg/kg olarak belirlenmiştir (87). Levokarnitin enteral ve intravenöz olarak verilebilir. Oral metronidazolün intestinal bağırsak florasının propionik asit üretimini azalttığı gösterilmiştir. Bir haftalık veya üç haftalık tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Biotin takviyesinin kullanımı ile PA'nın tedavisinde optimal doz konusunda bir fikir birliği

yoktur. Biotinin elverişli profili göz önüne alındığında, kısa bir terapötik çalışma düşünülebilir. Biotine cevap veren bir PA formunun var olup olmadığı bilinmemektedir (86).

Yeterli medikal tedaviye rağmen hala sık görülen metabolik dekompanseasyonlar, kontrol edilemeyen hiperamonemi ve zayıf büyüme gösteren bireylerde karaciğer transplantasyonu yapılabilir. PA olan hastalarda karaciğer transplantasyonu küratif değildir. Metabolik inme, hiperamonemi veya metabolik dekompanseasyonlara karşı tamamen korunmaz (86).

Hastaların poliklinik kontrolleri sırasında, büyüme, kilo alımı, baş çevresi ve vücut kitle indeksi, gastrostomi ihtiyacının aralıklı değerlendirilmesi, nöbet ve hareket bozuklukları için yapılan değerlendirmeyi içeren ayrıntılı nörolojik muayene, aralıklı oftalmolojik değerlendirme, odyoloji değerlendirmesi, kardiyomyopatinin klinik bulguları için değerlendirme (örn. taşikardi, takipne, nefes darlığı, hepatomegali), yaşa göre uygun gelişimsel ve nörokognitif ilerleme açısından değerlendirmeleri yapılmalıdır. Sitopenileri izlemek için tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, pankreatit açısından değerlendirme için amilaz ve lipaz aralıklı olarak takip edilmelidir (81).

#### **2.2.4 Metilmalonik Asidemi**

Metilmalonil-KoA, metilmalonil KoA-rasemaz ve metilmalonil KoA-mutaz etkisiyle süksinil KoA'ya dönüşür. Kobalamin'in (B12) aktif şekli olan adenzilkobalamin, metilmalonil KoA mutaz enziminin kofaktörüdür. Metilmalonil-KoA mutazın ya da bunun kofaktörü olan adenzilkobalaminin eksikliği metilmalonik asidemiye yol açar. Mutaz aktivitesinde bozukluk metilmalonil-KoA birikimine, bu da sekonder olarak propiyonil-KoA artışına, bunlar da kanda metilmalonik ve propiyonikasit birikimine ve bu maddelerin idrarla atılımına neden olur. İdrarla propiyonil-KoA metabolitleri olan metilsitrat, 3-hidroksi propiyonat, 3-hidroksiizovalerat atılır (88).

İdrarda yüksek düzeyde MMA bulunduğunda vitamin B12 eksikliği ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Mutasyona uğrayan genler MUT, MMAA, MMAB, MCEE ve MMADHC'dir. İzole MMA, izolösin, metiyonin, treonin, valin, tekli sayıda karbon içeren yağ asidi ve kolesterol yan zincir metabolizmasında gerekli olan metilmalonil-KoA mutaz enziminin kısmi veya tam eksikliğinden ( $mut^-$  ve  $mut^0$  alt grupları), enzimin kofaktörü olan adenozikobalaminin (AdoCbl) sentez veya transportundaki bir bozukluktan (cblA, cblB, cblD tip 2 varyantı) veya metilmalonil-KoA epimeraz enziminin eksikliğinden kaynaklanır (88).

MMA'nın  $mut^0$ ,  $mut^-$ , Cbl A, Cbl B tipinde yalnızca kan ve idrarda MMA düzeyinde yükselme görülürken CblC, CblD, CblF, CblJ ve CblX bozukluğunda MMA ve homosistinüri birlikte görülür. CblC eksikliğine bağlı hemolitik üremik sendrom vakaları da tanımlanmıştır. Kobalamin desteğine CblA defektlerinin hemen tümü ve CblB bozukluklarının yarısından azı cevap verir,  $mut^0$ 'da yanıt yoktur (88).

İzole metilmalonik asidemi prevalansı 1:50,000 ile 1:100,000 arasındadır. Net insidans belirlenmemiştir (89).

#### **2.2.4.1. Klinik bulgular ve Tanı Testleri**

Yenidoğan bebekler birkaç gün süren iyilik döneminden sonra kusma, beslenme güçlüğü, dehidratasyon, kilo kaybı, hipotoni, hipotermi, bilinç durumu değişikliği, ketoasidoz ve letarji ile bulgu verebilir. Tedavi edilmezse koma tablosuna ilerleyebilir, hasta kaybedilebilir. Klinik bulguları propiyonik asidemi ile benzerdir. Nörolojik olarak hipotoni, hiperrefleksi, arefleksi, konvülsiyon, gelişme geriliği, ilerleyici mental ve motor gerilik, demans, hareket bozuklukları ile kendini gösterebilir. İzolösin eksikliği olan hastalarda deride yüzeysel deskuamasyon, alopesi ve ülserasyonlar farkedilebilir. Bu deri bulguları epidermolizis ile birlikte stafilokokal haşlanmış deri sendromu ya da akrodermatitis enteropatika benzeri hastalık olarak tanımlanmıştır (87).

Böbrekte tip-4 renal tübüler asidoz ve ya intersitisyel nefrit görülebilir. Metilmalonik asidin doğrudan nefrotoksisitesi yerine ikincil mitokondriyal

disfonksiyon olduğu düşünölmektedir. İnsan ve fare çalışmalarında, sitokrom *c* oksidaz eksikliğiyle ve idrarda ve plazmada oksidatif stresin artan belirteçleri ile ilişkili olarak, proksimal tübüller başta olmak üzere, mitokondriyal patoloji gösterilmiştir (89, 90). İzole metilmalonik asidemide pankreatit insidansı bilinmemektedir, fakat iyi bilinen bir komplikasyondur (91).

Fonksiyonel bağışıklık sistemi bozukluğu özellikle mantar ve gram-negatif organizmalar tarafından şiddetli enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık ile sonuçlanmaktadır. Metabolik dekompanzasyon atakları sırasında hastalarda, sıklıkla destekleyici bakım ile normale dönen kemik iliğı hipoplazisi ve/veya displazi ile pansitopeni geliştirebilir (89).

Tanıda, serum biyokimya değerleri (karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonları, ürik asit, elektrolitler), tam kan sayımı, kan gazı, plazma amonyak ve laktik asit düzeyleri, tam idrar analizi ve keton ölçümü, serum ve idrar amino asit analizi, metilmalonik asit, metilsitrat, serbest ve toplam karnitin ve propionil-karnitin (C3 türleri) konsantrasyonunu belirlemek için karnitin ve açıl karnitin düzeyleri ile gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) ile çalışılan idrar organik asit analizi istenmelidir. Serum vitamin B<sub>12</sub>düzeyleri beslenme yetersizliği ya da annedeki B<sub>12</sub> eksikliği nedeniyle çocukta ikincil olarak çıkmış eksikliğe bağlı olabilir, ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Homosistein düzeylerinin ölçümü bu yönden önemlidir (87).

#### **2.2.4.2. Tedavi ve Beslenme**

Akut dekompanzasyon atakları sırasında izotonik solüsyonlar tercih edilmelidir. Anabolik sürecin oluşturulması için yüksek glukoz konsantrasyonu içeren solüsyonlar verilerek yeterli enerji alımı sağlanmalıdır. Lipid infüzyonu ile total parenteral nütrisyon (TPN) gerekebilir. Lipid infüzyonları pankreatit riski için dikkatli kullanılmalıdır Hiperglisemi durumunda insülin infüzyonu başlanır. İnsülin infüzyonu, aynı zamanda anabolizmanın tekrar sağlanması için de kullanılır. Toplam baz açığı, tekrarlayan elektrolit ve kan gazı ölçümleri ile seri olarak takip edilmeli ve

gerektiğinde hidrasyon ve bikarbonat replasmanı ile düzeltilmelidir. Protein alımı genellikle 24-48 saatten fazla olmamak üzere tamamen kesilir. Klinik tablodeğerlendirilerek mümkün olan en kısa sürede tekrar başlanır. Doğal protein ve özel mamaların verilmesi için enteral yol tercih edilir (89).

Karnitin, 50-100 mg/kg/günoral ya da iv olarak uygulanır. Hiperamonemi durumunda N-karbamylglutamat (NCG, Carbaglu®) düşünülebilir. NCG, üre döngüsünün ilk adımı olan CPS1'i (karbamil fosfat sentetaz-1) aktif hale getirir. NAGS (N-asetilglutamat sentaz) eksikliği olan hastalarda kan amonyak konsantrasyonunun normale döndürülmesinde etkili olabilir. Tedaviye rağmen 3-6 saatte amonyak düzeyi düşürülemediyse, ciddi metabolik asidoz veya elektrolit dengesizliği varsa, anabolizmayı destekleyen yöntemlerin yanı sıra hemodiyalizasyon ve hemodiyaliz düşünülmelidir (87).

Akut metabolik dekompenzasyon atağı düzeldikten sonra beslenme yönetimi kritiktir. Düşük proteinli, yüksek kalorili bir diyet oluşturulmalıdır. Doğal protein miktarı normal büyüme ve gelişimin sağlanması için dikkatle ayarlanırken, propiojenik amino asit yükünün (izolösin, valin, metionin ve treonin) artmasından kaçınılmalıdır. Bu hastalar için yaşam boyunca klinik ve laboratuvar bulgularına dayanarak diyet protein alımının ayarlanması gerekmektedir (89).

Her çocuk için uygun amino asit karışımı ve doğal protein miktarı düzenlenirken, kan ve idrardaki metilmalonat miktarı aralıklı olarak ölçülmelidir. Metilmalonik asit ve diğer metabolitlerin birikimi engellenirse normal büyüme ve gelişme yakalanabilir, ancak tedaviye karşın metabolik kriz dönemlerinde kalıcı nörolojik zedelenme görülebilmektedir. B<sub>12</sub> yanıtı vakalarda İM enjeksiyonlar, hastanın yaşına ve vücut ağırlığına göre ayarlanır. İzlemde 50-100 mg/kg/gün (en çok 3 g/gün) karnitin tedavisi verilmektedir. Bağırsak florasından propionat üretimini azaltmak için metronidazol veya neomicin tedavileri verilebilir. Oral antibiyotikler etkilenen bireylerde bağırsak florasından kaynaklanan propionat yükünü azaltsa da, kronik antibiyotik tedavisi zararsız değildir. Dirençli flora ciddi bir enfeksiyöz tehdit oluşturabilir ve enfeksiyon ile başlayan metabolik dekompenzasyon riskini artırabilir (89).

### 2.2.4.3. Prognoz

Metilmalonik asidemili hastalar yenidoğan döneminde veya daha büyük yaşlarda metabolik krizler sırasında kaybedilebilir. Mut<sup>0</sup> olan ve B<sub>12</sub> yanıtı olmayan hastalar daha kötü prognozlu seyrederek. Kronik böbrek yetmezliği MMA'nın sık karşılaşılan uzun dönem komplikasyonlarından biridir. Pankreatit, kardiyomyopati, nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar ve artmış osteoporoz riski görülen diğer komplikasyonlardır. Literatürde gebelik sonrasında sağlam çocuk sahibi olan erişkin MMA'lı hastalar bildirilmiştir (89).

### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Çocuk Sağlığı Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, metabolizma ve beslenme polikliniğinde en az 6 aydır dallı zincirli amino asit metabolizması bozukluğuna bağlı organik asidemi tanısı ile izlenen (MMA, PA, İVA, MSUD) 26 hasta alınmıştır. MMA ve PA tanısı ile izlenen hastalarda, yaş gruplarına göre valin, izolösin, methionin ve treoninden kısıtlı amino asit karışımı mama (OS-1® ya da OS-2®), İVA tanısı ile izlenen hastalarda yaş gruplarına göre lösinden kısıtlı amino asit karışımı mama (Leu-1® ya da Leu-2®), MSUD tanısı ile izlenen hastalarda, yaş gruplarına göre valin lösini, izolösinden kısıtlı mama (MSUD-1® ya da MSUD-2®) kullanılmıştır.

Çalışmamıza Ocak 2018-Ekim 2018 tarihleri arasında başvuran 6 aydan büyük tüm hastalar dâhil edilmiştir. Hiperhomosisteinemi ile giden kobalamin defektleri olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışma için 2018-197 numaralı etik kurul onayı alınmıştır ve her hastadan çalışma için onam alınmıştır.

Çalışmamız prospektif kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

Hastalara rutin kontrolleri sırasında çalışma ile ilgili bilgi verilmiş, muayeneleri metabolizma uzmanı tarafından yapılmıştır. Muayene edildiği günde baş çevresi, vücut ağırlığı, boy, büyüme eğrilerinin değerlendirilmesi yapılmış ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir.

Aynı gün içerisinde, rutin tetkikleri ile birlikte, serum lipid profili, D vitamini, kalsitonin, Ca, P, ALP düzeylerine bakılmış ve esansiyel yağ asidi düzeyleri için heparinli tüpe kan alınmıştır ve kemik mineral dansitesi ölçümleri yapılmıştır.

Esansiyel yağ asidi düzeyleri için en az üç saatlik açlık sonrasında heparinli tüpe 3 cc kan örneği alınmış ve santrifüj edildikten sonra -80 derecede saklanmıştır. Esansiyel yağ asidi düzeyleri için kontrol grubu olarak genel poliklinikte izlenen, benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı 23 çocuk çalışmaya alınmıştır. Tüm vakaların ve kontrollerin esansiyel yağ asidi düzeylerianalizi tek bir analizde gerçekleştirilmiştir.

Esansiyel yağ asidi düzeyleri gaz kromatografisi kütle analizi (Gas chromatography mass spectrometry, GC-MS) yöntemiyle sim analizi metoduyla çalışılmıştır. Plazma numunelerine metilasyon işlemi ve hidroliz işleminden sonra cihaza enjeksiyona verilmiştir. Shimadzu GCMS QP 2010SE cihazı ile çalışılmıştır. Kolon fırını sıcaklığı 100°C den 220°C'ye kadar kademeli olarak yükseltilmiş ve Helyum gaz akışı 1 ml/dk olacak şekilde ayarlanmıştır. Sonuçlar % olarak verilmiştir.

D vitamini, kalsitonin düzeyleri Beckman Coulter DXI800 cihazıyla kemoluminesans yöntemi ile çalışılmıştır. Ca, P, ALP, serum lipid profilini içeren diğer biyokimyasal parametreler ise Beckman Coulter AU680 spektrofotometrik cihazı ile çalışılmıştır.

Hastaların lomber KMD Z-skor ölçümleri için DMS stratos DR cihazı ile dual enerji x-ışını absorpsiyometri yöntemi kullanılmıştır.

Aynı gün içerisinde çocuk ruh sağlığı uzmanı değerlendirilmesi yapılmış, aynı gün içinde değerlendirme yapılması mümkün olmayan hastaların değerlendirmesi ise en geç 1-3 ay sonraki rutin kontrolü sırasında gerçekleştirilmiştir.

Psikiyatrik değerlendirme için onam veren tüm hastalara DSM-V-TR ölçütlerine göre bir çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından değerlendirmeler yapılmış olup yaş gruplarına uygun tarama ölçeği ve/veya bilişsel testler uygulanmıştır.

Hastanın gelişimsel değerlendirmelerine ve yaşlarına uygun olarak Ankara Tarama Gelişim Envanteri (AGTE) (92), Stanford-Binet Zeka Testi (93), Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği -4-Yenilenmiş Versiyonu (WÇZÖ-Y) (94) değerlendirme araçlarından biri kullanılarak hastaların gelişimsel düzeyleri ve bilişsel düzeyleri belirlenmiştir. Ayrıca yaş ve gelişim düzeylerine göre, nöropsikiyatrik açıdan değerlendirmeye alınması uygun olan hastalara dikkat düzeylerini ölçmek amaçlı psikometrik testler olan stroop ve işaretleme testi uygulanmıştır. IQ değerleri 120 üzerinde parlak zekâ, 120-90 arası normal bilişsel gelişim, 90-80 arası donuk zekâ, 80-70 arası sınırda bilişsel gelişim, 70-50 arası hafif bilişsel gelişim, 50-35 arası orta bilişsel gelişim, 35 altında ise ağır bilişsel gelişim olarak alınmıştır.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışma ile elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için iki grupkarşılaştırması Mann-Whitney U testi, ikiden çok grup karşılaştırması Kruskal-Wallis Tekyönlü varyans analizi, nitel veriler için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman Rank Korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Tanımlayıcı değer olarak normal dağılan nicel değişkenler aritmetik ortalama±standart sapma, normal dağılıma sahip olmayanlar için ise aritmetik ortalama±standart sapma (medyan) ya da medyan (minimum-maksimum), nitel değişkenler frekans ve yüzdeler cinsinden ifade edilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza dallı zincirli amino asit metabolizması bozukluğu (MSUD, MMA, PA, İVA) tanısı ile izlenen 26 hasta alınmıştır. Hastaların, 9'u MSUD (%35), 7'si MMA (%27), 5'i PA (%19), 5'i İVA (%19)'dır. Hastalarımızın yaş aralığı, 6 ay – 24 yaş arasındadır, yaş ortalaması  $6,31 \pm 5,45$  (5,34) yıldır.

Hastaların 17'si (%65,4) erkek, 9'u (%34,6) kızdır.

Hasta grubunun, tanı anındaki yaş aralığı yenidoğan dönemi ile 8 yaş arasında değişmektedir, median 1 ay, ortalama  $1,01 \pm 2,18$  yıldır.

Hastaların günlük diyetle toplam protein alımı ortalaması  $2,06 \pm 0,48$  g/kg/gün, doğal protein alımı ortalaması  $0,87 \pm 0,17$  g/kg/gün'dür.

Hastaların yaş, tanı yaşı, cinsiyet, tanı ve aldıkları tedavi Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Hastaların yaş, tanı, tanı yaşı ve aldıkları protein miktarları

| Hasta | Yaş (yıl) | Tanı yaşı (yıl) | Cinsiyet | Tanı | Toplam protein (g/kg) | Doğal protein (g/kg) |
|-------|-----------|-----------------|----------|------|-----------------------|----------------------|
| 1     | 0,5       | 0,1             | Kız      | MMA  | 2                     | 0,8                  |
| 2     | 5,1       | 0,1             | Kız      | MMA  | 2                     | 1                    |
| 3     | 5,58      | 0,1             | Kız      | MMA  | 2                     | 0,75                 |
| 4     | 15,4      | 0,1             | Kız      | MMA  | 1,5                   | 1                    |
| 5     | 1,1       | 0,1             | Erkek    | MMA  | 2                     | 1                    |
| 6     | 3,75      | 0,1             | Erkek    | MMA  | 2                     | 1                    |
| 7     | 7,5       | 0,1             | Erkek    | MMA  | 1,5                   | 0,75                 |
| 8     | 7,15      | 0,1             | Kız      | PA   | 1,5                   | 0,75                 |
| 9     | 9,1       | 0,1             | Kız      | PA   | 1,5                   | 1                    |
| 10    | 1,5       | 0,1             | Erkek    | PA   | 2,5                   | 1                    |
| 11    | 1,75      | 0,1             | Erkek    | PA   | 2,5                   | 1                    |
| 12    | 7         | 1               | Erkek    | PA   | 2                     | 0,8                  |
| 13    | 24,6      | 8               | Kız      | İVA  | 1,5                   | 0,75                 |
| 14    | 2,33      | 0,1             | Erkek    | İVA  | 2                     | 1                    |
| 15    | 3,75      | 0,1             | Erkek    | İVA  | 2                     | 1                    |
| 16    | 5,75      | 3,3             | Erkek    | İVA  | 1,5                   | 1                    |
| 17    | 16,5      | 8               | Erkek    | İVA  | 1,5                   | 0,8                  |
| 18    | 2,1       | 0,1             | Kız      | MSUD | 2,5                   | 1                    |
| 19    | 7,08      | 0,1             | Kız      | MSUD | 2,5                   | 1                    |
| 20    | 0,83      | 0,1             | Kız      | MSUD | 2,5                   | 1                    |
| 21    | 3,25      | 0,1             | Erkek    | MSUD | 3                     | 0,8                  |
| 22    | 4,8       | 0,1             | Erkek    | MSUD | 2,5                   | 1                    |
| 23    | 8,75      | 0,4             | Erkek    | MSUD | 2                     | 0,6                  |
| 24    | 7         | 0,5             | Erkek    | MSUD | 2,5                   | 1                    |
| 25    | 8         | 1               | Erkek    | MSUD | 2,5                   | 0,5                  |
| 26    | 3,8       | 1,8             | Erkek    | MSUD | 2,7                   | 0,6                  |

Hastalarımızın %14,3'ünde bilişsel değerlendirme sonuçları normal aralıkta bulunmuşken, büyük bölümünün %52,4'ü donuk zekâ ve hafif bilişsel gecikme sınırları içinde olduğu, %33,3 ünün ise orta ya da ağır bilişsel gecikme sorunu yaşadığı saptanmıştır.

Hastalarımızın 5'i (%23,8) psikiyatrik tanı almamıştır. Bir (%4,8) hastamız dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, bir (%4,8) hastamız özgül öğrenme güçlüğü, bir (%4,8) hastamız otizm, üç (%14,3) hastamız bilişsel gecikme ile birlikte otizm, 10 (%47,6) hastamız bilişsel gerilik tanısı almıştır. Bulgular tablo 3'te ve şekil 4'te özetlenmiştir.

Hastalarımızın 14'ünün (%53,8) okul yaşında olmadığı, birinin orta öğretim mezunu olarak erişkin yaşa geldiği, 5'inin (%16,1) özel eğitim aldığı, ikisinin (%9,1) yalnız normal okul eğitimi aldığı, üçünün normal okul eğitimi ile birlikte özel eğitim aldığı (%9,7) belirlenmiştir.

Tanı aracı olarak, hastaların 14'ünde AGTE, 6'sında Stanford Binet, ikisinde WAIS kullanılmıştır.

Bir hastamız, orta öğretim mezunu ve evlidir. Erişkin yaşta olması nedeniyle çocuk psikiyatri bölümümüzde değerlendirme yapılamamıştır. Dört hastada, şehir dışında yaşamakta oldukları ve aynı gün içinde değerlendirme yapılamadığı için psikiyatrik değerlendirme tamamlanamamıştır.

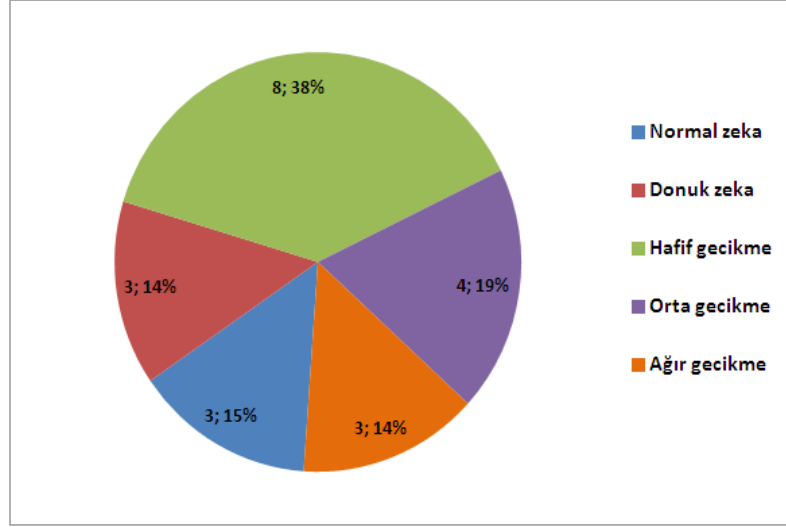
**Tablo 3.** Hasta grubunun bilişsel değerlendirme sonuçları

| Bilişsel Değerlendirme                              | n  | %    |
|---|----|------|
| Normal  | 3  | 14,3 |
| Donuk zeka  | 3  | 14,3 |
| Hafif bilişsel gecikme                              | 8  | 38,1 |
| Orta derecede bilişsel gecikme                      | 4  | 19,0 |
| Ağır bilişsel gecikme                               | 3  | 14,3 |
| <b>Psikiyatrik Tanı (Bilişsel sonuçlar dışında)</b> |    |      |
| Yok   | 5  | 23,8 |
| Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu            | 1  | 4,8  |
| Özgül öğrenme güçlüğü                               | 1  | 4,8  |
| Otizm   | 1  | 4,8  |
| Otizm ve Bilişsel Gerilik                           | 3  | 14,3 |
| Bilişsel Gerilik                                    | 10 | 47,6 |

Hastaların bilişsel durumları, psikiyatrik tanıları, okul durumları tablo 4’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Hastaların bilişsel değerlendirme, psikiyatrik tanıları, bilişsel değerlendirme testleri, okul durumları

| Hasta | Bilişsel Test | Bilişsel düzey         | Psikiyatrik tanı          | Okul durumları       |
|-------|---------------|------------------------|---------------------------|----------------------|
| 1     | AGTE          | Normal                 | Yok                       | Eğitim yaşında değil |
| 2     | STBİNİT       | Normal                 | Yok                       | Eğitim yaşında değil |
| 3     | -             | -                      | -                         | Eğitim yaşında değil |
| 4     | WEİS          | Orta bilişsel gecikme  | Bilişsel gerilik          | Özel eğitim, okul    |
| 5     | AGTE          | Normal                 | Yok                       | Eğitim yaşında değil |
| 6     | AGTE          | Orta bilişsel gecikme  | Bilişsel gerilik          | Eğitim yaşında değil |
| 7     | STBİNİT       | Hafif bilişsel gecikme | Otizm ve bilişsel gerilik | Özel eğitim, okul    |
| 8     | AGTE          | Ağır bilişsel gecikme  | Bilişsel gerilik          | Özel eğitim          |
| 9     | AGTE          | Ağır bilişsel gecikme  | Bilişsel gerilik          | Eğitim almıyor       |
| 10    | AGTE          | Hafif bilişsel gecikme | Otizm                     | Eğitim yaşında değil |
| 11    | AGTE          | Hafif bilişsel gecikme | Bilişsel gerilik          | Eğitim yaşında değil |
| 12    | AGTE          | Ağır bilişsel gecikme  | Otizm ve bilişsel gerilik | Özel eğitim          |
| 13    | -             | -                      | -                         | Okula gitmiyor       |
| 14    | -             | -                      | -                         | Eğitim yaşında değil |
| 15    | -             | -                      | -                         | Eğitim yaşında değil |
| 16    | STBİNİT       | Donuk zeka             | Tanı yok.                 | Eğitim yaşında değil |
| 17    | Weschler      | Donuk zeka             | Özgül öğrenme güçlüğü     | Özel eğitim          |
| 18    | -             | -                      | -                         | Eğitim yaşında değil |
| 19    | STBİNİT       | Hafif bilişsel gerilik | Bilişsel gerilik          | Okul                 |
| 20    | AGTE          | Hafif bilişsel gerilik | Bilişsel gerilik          | Eğitim yaşında değil |
| 21    | AGTE          | Donuk zeka             | Tanı yok                  | Eğitim yaşında değil |
| 22    | AGTE          | Orta Bilişsel gerilik  | Bilişsel gerilik          | Özel eğitim          |
| 23    | STBİNİT       | Hafif bilişsel gerilik | DEHB                      | Özel eğitim, okul    |
| 24    | AGTE          | Orta Bilişsel gerilik  | Otizm, bilişsel gerilik   | Özel eğitim          |
| 25    | AGTE          | Hafif bilişsel gerilik | Bilişsel gerilik          | Özel eğitim          |
| 26    | AGTE          | Hafif bilişsel gerilik | Bilişsel gerilik          | Eğitim yaşında değil |



**Şekil 6.** Bilişsel değerlendirme sonuçları

Hasta grubunun serum lipid profilleri ve ortalamaları tablo 5 ve tablo 6’da verilmiştir.

**Tablo 5.** Hasta grubunun serum lipid değerleri

| Hasta | T.Kolesterol (mg/dl) | TG (mg/dL) | HDL (mg/dL) | LDL (mg/dL) | VLDL (mg/dL) |
|-------|----------------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| 1     | 160                  | 119        | 41          | 95          | 23,8         |
| 2     | 137                  | 85         | 57          | 63          | 15,8         |
| 3     | 134                  | 62         | 49          | 72          | 12,4         |
| 4     | 150                  | 83         | 45          | 88          | 16,4         |
| 5     | 102                  | 127        | 29          | 47          | 25,4         |
| 6     | 156                  | 89         | 71          | 67          | 17           |
| 7     | 192                  | 87         | 46          | 128         | 17           |
| 8     | 138                  | 210        | 47          | 49          | 42           |
| 9     | 134                  | 176        | 47          | 51          | 35           |
| 10    | 182                  | 259        | 40          | 86          | 55           |
| 11    | 151                  | 83         | 50          | 80          | 16           |
| 12    | 156                  | 102        | 65          | 70          | 20           |
| 13    | 182                  | 68         | 80          | 88          | 13,6         |
| 14    | 205                  | 142        | 45          | 131         | 28           |
| 15    | 119                  | 70         | 50          | 55          | 14           |
| 16    | 232                  | 178        | 58          | 138         | 36           |
| 17    | 101                  | 156        | 34          | 35          | 31           |
| 18    | 126                  | 72         | 84          | 27          | 14,4         |
| 19    | 123                  | 106        | 41          | 60          | 21           |
| 20    | 72                   | 74         | 35          | 22          | 14,8         |
| 21    | 83                   | 71         | 30          | 38          | 14           |
| 22    | 200                  | 117        | 49          | 127         | 23,4         |
| 23    | 129                  | 39         | 56          | 65          | 7,8          |
| 24    | 139                  | 103        | 40          | 78          | 20           |
| 25    | 133                  | 84         | 44          | 72          | 16           |
| 26    | 83                   | 44         | 38          | 36          | 9            |

**Tablo 6.** Hasta grubunun serum lipid profili ortalamaları

| Lipidler                 | Ort ± SD     |
|--------------------------|--------------|
| Total kolesterol (mg/dL) | 143,04±39,34 |
| TG (mg/dL)               | 107,92±52,08 |
| HDL (mg/dL)              | 48,89±13,84  |
| LDL (mg/dL)              | 71,88±32,21  |
| VLDL (mg/dL)             | 21,49±10,87  |

Hastaların Ca, P, ALP, 25-OH vitamin D3, kalsitonin, KMY Z-skor ortalamaları ve değerleri ve ortalamaları tablo 7 ve tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 7.** Hasta grubunun Ca, P, ALP, 25-OH vitamin D3, kalsitonin, KMY Z-skor değerleri

| Hasta | Ca (mg/dL) | P (mg/dL) | ALP (U/L) | 25-OH vitamin D3 (ng/mL) | Kalsitonin (pg/mL) | KMY Z-skor |
|-------|------------|-----------|-----------|--------------------------|--------------------|------------|
| 1     | 10,8       | 5,4       | 389       | 37,52                    | 6,15               | -7,8       |
| 2     | 9,9        | 5,1       | 453       | 13,90                    | 5,88               | -0,2       |
| 3     | 10,2       | 4,0       | 241       | 16,62                    | 3,50               | -1,0       |
| 4     | 9,5        | 4,1       | 99        | 9,02                     | 2,17               | 0,5        |
| 5     | 10,4       | 6,5       | 200       | 53,50                    | 4,60               | -5,1       |
| 6     | 10,2       | 6,3       | 143       | 11,94                    | 4,76               | -3,4       |
| 7     | 8,5        | 4,8       | 164       | 20,20                    | 1,90               | -1,5       |
| 8     | 9,8        | 4,0       | 158       | 16,72                    | 3,76               | 2,2        |
| 9     | 9,7        | 4,9       | 164       | 30,55                    | <2                 | -2,7       |
| 10    | 10,3       | 5,9       | 348       | 23,68                    | 3,88               | -3,4       |
| 11    | 9,8        | 5,6       | 420       | 45,67                    | 5,16               | -2,9       |
| 12    | 10,0       | 5,3       | 146       | 15,19                    | 4,65               | -3,7       |
| 13    | 7,8        | 7,5       | 47        | 33,30                    | <2                 | -1,2       |
| 14    | 9,7        | 5,3       | 200       | 24,15                    | 7,70               | 1,6        |
| 15    | 10,5       | 5,3       | 169       | 26,27                    | 4,69               | 4,7        |
| 16    | 10,4       | 4,4       | 36        | 25,95                    | 8,71               | -4,0       |
| 17    | 9,7        | 4,1       | 213       | 34,70                    | 2,54               | -0,6       |
| 18    | 10,0       | 5,1       | 232       | 20,20                    | <2                 | -1,5       |
| 19    | 10,5       | 4,2       | 301       | 27,85                    | 2,60               | -0,6       |
| 20    | 9,2        | 5,1       | 172       | 50,82                    | 6,57               | -7,8       |
| 21    | 10,7       | 5,7       | 292       | 36,10                    | <2                 | -1,5       |
| 22    | 10,9       | 4,7       | 320       | 26,71                    | 4,60               | -0,1       |
| 23    | 10,1       | 4,2       | 337       | 22,80                    | 2,80               | -2,3       |
| 24    | 9,7        | 4,0       | 219       | 23,50                    | 5,10               | 0,3        |
| 25    | 10,3       | 4,8       | 392       | 20,00                    | 1,90               | -3,3       |
| 26    | 9,8        | 5,2       | 182       | 14,80                    | 4,6                | -2,5       |

**Tablo 8.** Hasta grubunun Ca, P, ALP, 25-OH vitamin D3, kalsitonin, KMY Z-skor ortalamaları

| <b>Kemik belirteçleri</b> | <b>Ort ± SD</b> |
|---------------------------|-----------------|
| Ca (mg/dL)                | 9,94 ± 0,68     |
| P (mg/dL)                 | 5,06 ± 0,86     |
| ALP (U/L)                 | 232,18 ± 111,03 |
| 25-OH vitamin D3 (ng/mL)  | 26,22 ± 11,53   |
| Kalsitonin (pg/mL)        | 4,07 ± 1,91     |
| KMY Z-skor                | -1,60 ± 2,53    |

Tanı grupları arasında KMD anlamlı farklılık göstermemektedir. İVA grubunda istatistiksel yönden anlamlı bulunmamakla birlikte KMD Z-skor düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 9).

**Tablo 9.** Tanı grupları arasında KMD Z-skor değerleri ve tanı grupları arasında karşılaştırma

| <b>Tanı</b> | <b>Ort ± SD (Medyan)</b> | <b>p</b> |
|-------------|--------------------------|----------|
| MSUD        | -2,14 ± 2,42 (-1,50)     | 0,558    |
| İVA         | 0,10 ± 3,26 (-0,60)      |          |
| PA          | -2,10 ± 2,44 (-2,90)     |          |
| MMA         | -1,78 ± 2,10 (-1,25)     |          |

Toplam 26 dallı zincirli aminoasit metabolizmasına sahip hastada esansiyel yağ asidi oranları çalışılmıştır. İki hastanın esansiyel yağ asidi düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşük olduğu için çalışılamamıştır. Bir hastanın teknik yetersizlik nedeniyle plazması ayrıştırılamadığından çalışılamamıştır. Hasta grubunun esansiyel yağ asidi düzeyleri ve oranları Tablo 11 ve Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Hasta grubunun esansiyel yağ asidi düzeyleri

| Hasta | ALA (%) | EPA (%) | DHA (%) | LA (%) | DGLA (%) | GLA (%) | AA (%) |
|-------|---------|---------|---------|--------|----------|---------|--------|
| 1     | 0,1     | 3,91    | 9,31    | 52,5   | 1,52     | 0,6     | 32,2   |
| 2     | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 94,4   | 0,1      | 0,1     | 5,61   |
| 3     | -       | -       | -       | -      | -        | -       | -      |
| 4     | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 92,35  | 0,1      | 0,1     | 7,65   |
| 5     | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 90,76  | 3,06     | 0,1     | 9,23   |
| 6     | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 88,6   | 1,57     | 0,1     | 9,81   |
| 7     | 0,1     | 0,1     | 0,7     | 72,6   | 1,70     | 0,6     | 24,2   |
| 8     | 0,1     | 0,1     | 1,91    | 69,29  | 1,13     | 1,33    | 26,35  |
| 9     | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 57,47  | 1,93     | 0,1     | 40,6   |
| 10    | 0,1     | 0,1     | 1,44    | 79,7   | 2,39     | 0,81    | 15,65  |
| 11    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 76,41  | 4,70     | 0,1     | 18,49  |
| 12    | 0,1     | 0,1     | 2,84    | 72,45  | 6,65     | 1,44    | 16,42  |
| 13    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 87,11  | 4,39     | 0,1     | 8,5    |
| 14    | -       | -       | -       | -      | -        | -       | -      |
| 15    | 0,1     | 0,1     | 1,84    | 77,71  | 3,53     | 1,32    | 15,72  |
| 16    | 0,1     | 0,1     | 1,20    | 86,04  | 2,19     | 0,7     | 9,67   |
| 17    | 0,1     | 0,1     | 12,5    | 51,14  | 7,73     | 0,1     | 28,61  |
| 18    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 75,13  | 3,29     |         | 21,59  |
| 19    | -       | -       | -       | -      | -        | -       | -      |
| 20    | 0,1     | 0,1     | 2,35    | 73,34  | 2,99     | 1,35    | 19,88  |
| 21    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 94,34  | 0,1      | 0,1     | 5,63   |
| 22    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 96,15  | 0,97     | 0,1     | 3,87   |
| 23    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 99,40  | 0,1      | 0,1     | 0,1    |
| 24    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 87,27  | 4,18     | 0,1     | 8,62   |
| 25    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 87,17  | 13,4     | 0,1     | 5,79   |
| 26    | 0,1     | 0,1     | 0,1     | 90,66  | 2,58     | 0,8     | 6,46   |

**Tablo 12.** Hasta grubunun esansiyel yağ asidi düzeyleri ve oranları

| Hasta | EPA+DHA (%) | Omega-3 (%) | Omega-6 (%) | Omega-6/Omega-3 | AA/EPA | AA/DHA |
|-------|-------------|-------------|-------------|-----------------|--------|--------|
| 1     | 13,22       | 13,32       | 86,68       | 6,5             | 8,2    | 3,45   |
| 2     | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 56,1   | 56,1   |
| 3     | -           | -           | -           | -               | -      | -      |
| 4     | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 76,5   | 76,50  |
| 5     | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 92,3   | 92,30  |
| 6     | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 98,1   | 98,10  |
| 7     | 0,8         | 0,9         | 99,10       | 110             | 242    | 34,5   |
| 8     | 2,01        | 2,11        | 97,89       | 46,4            | 263,5  | 13,8   |
| 9     | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 406    | 406    |
| 10    | 1,54        | 1,64        | 98,36       | 60              | 156,5  | 10,86  |
| 11    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 184,9  | 184,90 |
| 12    | 2,94        | 3,04        | 96,96       | 31,9            | 164,2  | 5,78   |
| 13    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 85     | 85     |
| 14    | -           | -           | -           | -               | -      | -      |
| 15    | 1,62        | 1,72        | 98,28       | 57              | 157,2  | 10,34  |
| 16    | 1,30        | 1,40        | 98,60       | 70,4            | 96,7   | 8,22   |
| 17    | 12,53       | 12,63       | 87,46       | 7               | 286,1  | 2,28   |
| 18    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 215,9  | 215,9  |
| 19    | -           | -           | -           | -               | -      | -      |
| 20    | 2,45        | 2,55        | 97,45       | 38,21           | 198,8  | 8,45   |
| 21    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 56,3   | 56,30  |
| 22    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 38,7   | 38,7   |
| 23    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 1      | 1      |
| 24    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 86,2   | 86,20  |
| 25    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 57,90  | 57,9   |
| 26    | 0,2         | 0,3         | 99,70       | 332             | 64,60  | 64,60  |

Hastaların esansiyel yağ asidi düzeyleri benzer yaş ve cinsiyette kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı farklılık yoktur (Tablo 13).

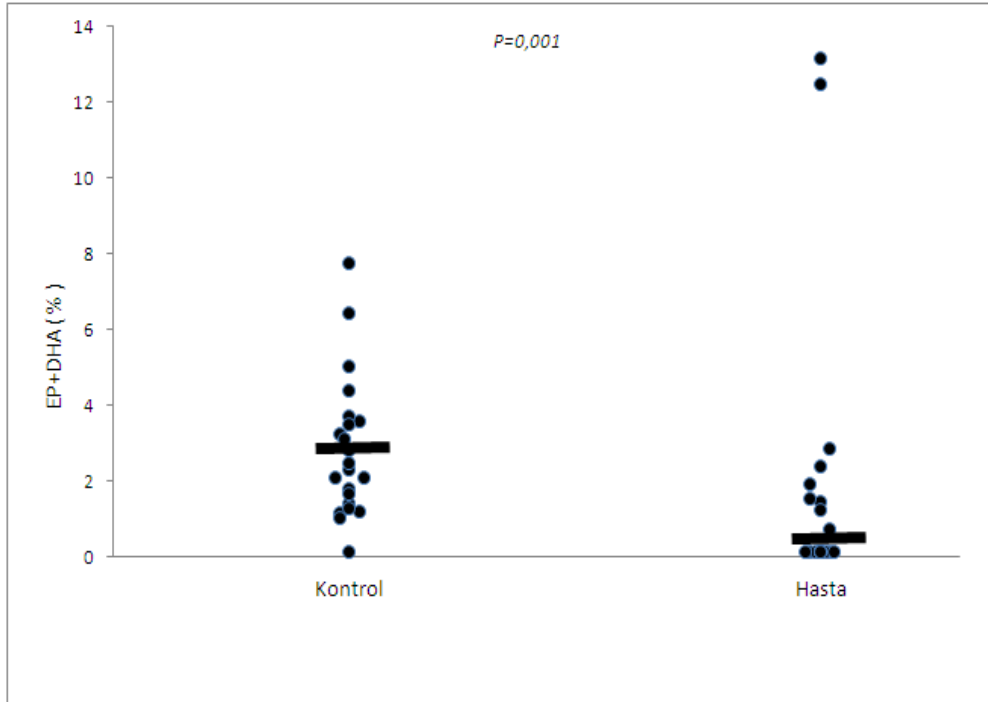
**Tablo 13.** Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı.

| Demografik veriler | Kontrol (n=22)      | Hasta (n=26)       | p     |       |
|--------------------|---------------------|--------------------|-------|-------|
| Yaş (yıl)          | 9,25 ± 6,04 (10,35) | 6,31 ± 5,45 (5,34) | 0,080 | >0,05 |
| Cinsiyet           |                     |                    |       |       |
| Erkek              | 12 (%54,5)          | 17 (%65,4)         | 0,444 | >0,05 |
| Kız                | 10 (%45,5)          | 9 (%34,6)          |       |       |

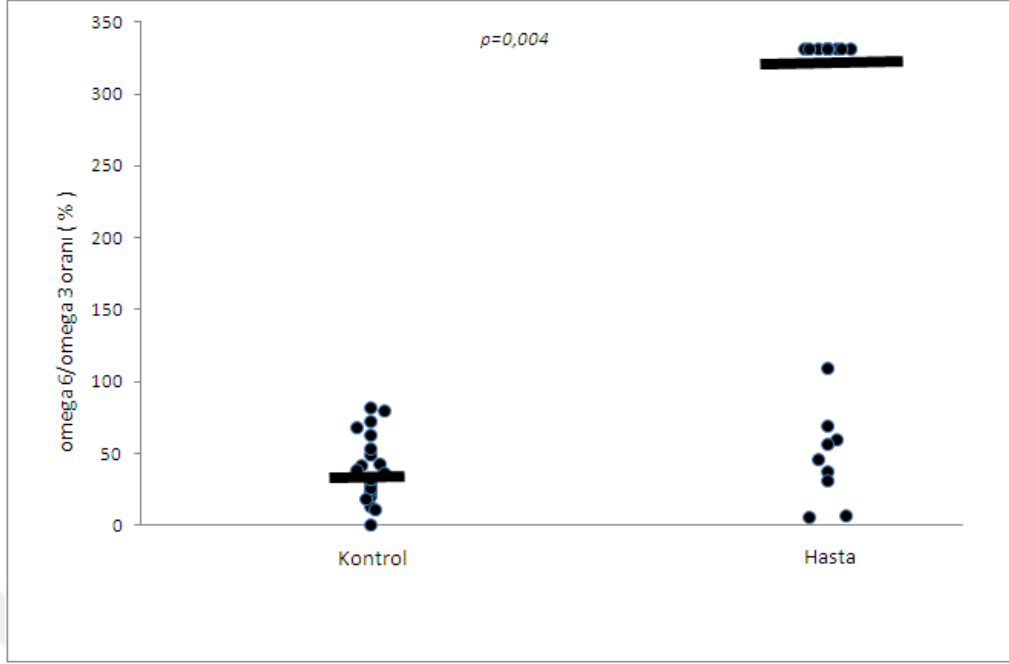
**Tablo 14.** Hasta ve kontrol gruplarında esansiyel yağ asiti değerleri ve karşılaştırma sonuçları.

| Esansiyel YA    | Kontrol (n=22)          | Hasta (n=26)             | p            |                  |
|-----------------|-------------------------|--------------------------|--------------|------------------|
| ALA (%)         | 0,10 (0,1-0,10)         | 0,10 (0-0,10)            | 0,103        | >0,05            |
| EPA (%)         | 0,10 (0,10-2,8)         | 0,10 (0-3,91)            | 0,062        | >0,05            |
| DHA (%)         | 2,36 (0,1-5,76)         | 0,10 (0-12,52)           | <b>0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| LA (%)          | 69,47 ± 28,36 (79,00)   | 71,22 ± 29,19 (78,70)    | 0,591        | >0,05            |
| DGLA (%)        | 2,44 ± 0,98 (2,22)      | 2,68 ± 3,00 (2,01)       | 0,373        | >0,05            |
| AA (%)          | 13,09 ± 4,41 (13,30)    | 13,10 ± 10,80 (9,45)     | 0,396        | >0,05            |
| EPA+DHA (%)     | 2,89 ± 1,84 (2,46)      | 1,58 ± 3,42 (0,20)       | <b>0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| Omega-3 (%)     | 2,98 ± 1,83 (2,56)      | 1,67 ± 3,42 (0,30)       | <b>0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| Omega-6 (%)     | 92,51± 20,67 (97,25)    | 86,79 ± 32,14 (99,70)    | <b>0,004</b> | <b>&lt;0,05</b>  |
| Omega 6/3 oranı | 39,45 ± 22,69 (34,80)   | 195,37 ± 152,59 (332,30) | <b>0,004</b> | <b>&lt;0,05</b>  |
| AA/EPA oranı    | 106,53 ± 62,75 (123,70) | 118,95 ± 103,29 (89,25)  | 0,772        | >0,05            |
| AA/DHAoranı     | 6,19 ± 3,67 (5,17)      | 62,20 ± 89,63 (36,60)    | <b>0,005</b> | <b>&lt;0,05</b>  |

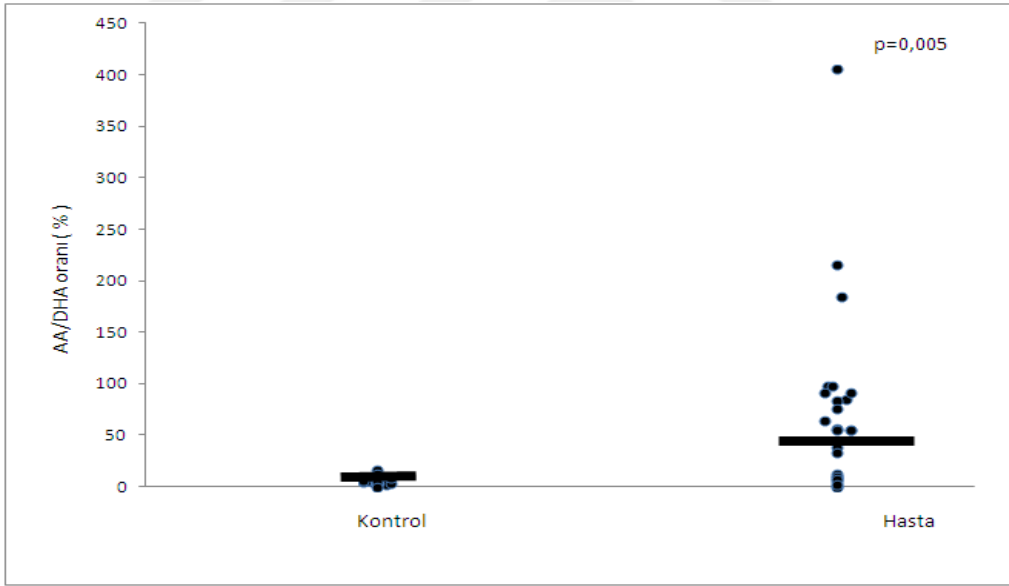
Hasta grubunda DHA, EPA+DHA, Omega-3, değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, Omega-6, Omega-6/Omega-3 ve AA/DHA oranları anlamlı derecede yüksektir (Tablo 14) (Şekil 7-9).



**Şekil 7.** EPA + DHA düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarında dağılımları



**Şekil 8.** Omega-6/ Omega-3 düzeylerinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımları



**Şekil 9.** AA/DHA oranının hasta ve kontrol grubundaki dağılımları

Yaş ile esansiyel yağ asitleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, yalnız kontrol grubundaki çocuklarda yaş arttıkça omega-3 değerlerinin düştüğü bulunmuştur, diğer esansiyel yağ asiti düzeyleri ile yaş arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 15).

**Tablo 15.** Kontrol ve hasta gruplarında yaş ile ilişkiler

|                 | Kontrol (n=22) |              | Hasta (n=26) |       |
|-----------------|----------------|--------------|--------------|-------|
|                 | r              | p            | r            | p     |
| EPA+DHA         | -0,428         | 0,047        | 0,069        | 0,739 |
| Omega-3         | <b>-0,441</b>  | <b>0,040</b> | 0,068        | 0,743 |
| Omega-6         | -0,270         | 0,224        | 0,083        | 0,689 |
| Omega 6/3 oranı | 0,297          | 0,179        | 0,141        | 0,492 |
| AA/EPA oranı    | -0,279         | 0,209        | 0,128        | 0,534 |
| AA/DHA oranı    | 0,213          | 0,341        | 0,044        | 0,832 |

Hasta grubunda tanıya göre esansiyel yağ asiti değerleri Tablo 14’de, gruplar arası karşılaştırmalar ise Tablo 16’da verilmiştir. İVA’da EPA+DHA, Omega-3 düzeyleri yüksek, omega-6, omega-6/omega-3, AA/DHA düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır. Ancak, hasta sayısı yeterli olmadığından istatistik olarak anlamlı veri elde edilememiştir.

**Tablo 16.** Hasta gruplarında esansiyel yağ asiti değerleri

| Esansiyel YA       | MSUD (n=9)          | İVA (n=5)           | PA (n=5)             | MMA (n=7)           |
|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                    | Ort±SD (medyan)     | Ort±SD (medyan)     | Ort±SD (medyan)      | Ort±SD (medyan)     |
| EPA+DHA (%)        | 0,43±0,76 (0,20)    | 3,13±5,30 (1,30)    | 1,38±1,19 (1,54)     | 2,12±4,90 (0,20)    |
| OMEGA-3 (%)        | 0,52±0,77 (0,30)    | 3,19±5,28 (2,85)    | 1,48±1,18 (1,64)     | 2,20±4,91 (0,30)    |
| OMEGA-6 (%)        | 88,37±33,15 (99,70) | 76,80±43,22 (98,28) | 98,52±1,18 (98,36)   | 83,51±37,14 (99,70) |
| OMEGA6/<br>OMEGA-3 | 262,7±138,5 (332,3) | 93,4±137,0 (57,1)   | 160,6±157,1 (59,9)   | 206,5±160,8 (332,3) |
| AA/EPA             | 79,93±77,66 (57,90) | 125,0±106,1 (96,70) | 235,0±104,6 (184,9)  | 81,9±80,5 (76,5)    |
| AA/DHA             | 58,78±66,34 (56,30) | 21,17±35,93 (8,22)  | 124,27±174,8 (13,79) | 51,56±40,28 (56,10) |

EPA+DHA değerleri için yapılan karşılaştırmalarda, yalnızca kontrol ile MSUD ve MMA grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. MSUD ve MMA gruplarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Omega-3 için kontrol ve MSUD, MMA grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. MMA grubunda kontrol grubuna göre Omega-3 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Omega-6, omega-

6/omega-3 oranı, AA/EPA ve AA/DHA için kontrol ile PA grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuş olup PA grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Tanı grupları içinde yalnızca AA/EPA değerleri MSUD grubunda, PA grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Tablo 17).

**Tablo 17.** Kontrol ve tanı grupları arası karşılaştırma sonuçları (p değerleri).

|                        | <b>Kontrol</b> | <b>MSUD</b>  | <b>İVA</b> | <b>PA</b> |
|------------------------|----------------|--------------|------------|-----------|
| <b>EPA +DHA</b>        |                |              |            |           |
| MSUD                   | <b>0,001</b>   |              |            |           |
| İVA                    | 0,160          | 0,267        |            |           |
| PA                     | 0,092          | 0,074        | 0,751      |           |
| MMA                    | <b>0,008</b>   | 0,606        | 0,500      | 0,260     |
| <b>Omega-3</b>         |                |              |            |           |
| MSUD                   | 0,001          |              |            |           |
| İVA                    | 0,160          | 0,267        |            |           |
| PA                     | 0,099          | 0,074        | 0,751      |           |
| MMA                    | <b>0,008</b>   | 0,606        | 0,500      | 0,260     |
| <b>Omega-6</b>         |                |              |            |           |
| MSUD                   | 0,003          |              |            |           |
| İVA                    | 0,803          | 0,089        |            |           |
| PA                     | <b>0,046</b>   | 0,312        | 0,459      |           |
| MMA                    | 0,088          | 0,440        | 0,311      | 0,795     |
| <b>Omega-6/Omega-3</b> |                |              |            |           |
| MSUD                   | 0,003          |              |            |           |
| İVA                    | 0,803          | 0,089        |            |           |
| PA                     | <b>0,053</b>   | 0,312        | 0,459      |           |
| MMA                    | 0,083          | 0,440        | 0,311      | 0,795     |
| <b>AA/EPA</b>          |                |              |            |           |
| MSUD                   | 0,215          |              |            |           |
| İVA                    | 0,876          | 0,350        |            |           |
| PA                     | <b>0,006</b>   | <b>0,028</b> | 0,117      |           |
| MMA                    | 0,169          | 0,751        | 0,416      | 0,685     |
| <b>AA/DHA</b>          |                |              |            |           |
| MSUD                   | 0,023          |              |            |           |
| İVA                    | 0,708          | 0,286        |            |           |
| PA                     | <b>0,007</b>   | 0,739        | 0,117      |           |
| MMA                    | 0,074          | 0,916        | 0,255      | 0,685     |

Esansiyel yağ asiti düzeyleri ile KMD Z-skor, TG, 25-OH D3, Ca, P, kalsitonin düzeyleri arasında ilişki varlığı incelenmiştir. Anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 18).

**Tablo 18.** KMD, TG, 25-OH D3, Ca, P ve Kalsitonin ile Esansiyel yağ asitleri arasındaki ilişkiler.

| Esansiyel YA    | KMD Z-skor |       | TG (mg/dL) |       | 25-OH D3 (ng/mL) |       | Ca (mg/dL) |       | P (mg/dL) |       | Kalsitonin (pg/mL) |       |
|-----------------|------------|-------|------------|-------|------------------|-------|------------|-------|-----------|-------|--------------------|-------|
|                 | r          | p     | r          | p     | r                | p     | r          | p     | r         | p     | r                  | p     |
| EPA+DHA         | -0,22      | 0,292 | 0,30       | 0,136 | 0,18             | 0,391 | -0,01      | 0,950 | 0,07      | 0,738 | 0,20               | 0,332 |
| Omega-3         | -0,22      | 0,292 | 0,30       | 0,136 | 0,18             | 0,391 | -0,01      | 0,950 | 0,07      | 0,738 | 0,20               | 0,332 |
| Omega-6         | -0,15      | 0,469 | -0,31      | 0,123 | -0,13            | 0,536 | -0,08      | 0,682 | 0,20      | 0,320 | -0,29              | 0,157 |
| Omega 6/ Omega3 | -0,15      | 0,469 | -0,31      | 0,123 | -0,13            | 0,536 | -0,08      | 0,682 | 0,20      | 0,320 | -0,29              | 0,157 |
| AA/EPA          | -0,24      | 0,24  | 0,28       | 0,174 | 0,11             | 0,597 | -0,4       | 0,03  | 0,04      | 0,848 | -0,16              | 0,443 |
| AA/DHA          | -0,19      | 0,377 | -0,10      | 0,632 | -0,03            | 0,880 | -0,22      | 0,287 | 0,32      | 0,114 | -0,26              | 0,200 |

Hasta grubu bilişse değerlendirme sonucuna göre gruplara ayrılmış, esansiyel yağ asidi düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 19).

**Tablo 19.** Bilişsel düzey ile esansiyel yağ asidi düzeyleri arasında ilişki

| Esansiyel YA    | Normal+Donuk           | Hafif                     | Orta+Ağır                 | p     |       |
|-----------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|-------|
|                 | Ort.±SD (Medyan)       | Ort.±SD (Medyan)          | Ort.±SD (Medyan)          |       |       |
| EPA+DHA         | 4,61±6,42<br>(0,75)    | 0,80±0,89<br>(0,20)       | 0,85±1,14<br>(0,20)       | 0,659 | >0,05 |
| OMEGA3          | 4,69±6,40<br>(0,85)    | 0,90±0,89<br>(0,30)       | 0,95±1,14<br>(0,30)       | 0,659 | >0,05 |
| OMEGA6          | 95,31±6,40 (99,15)     | 99,10±0,89<br>(99,70)     | 99,05±1,14<br>(99,70)     | 0,659 | >0,05 |
| OMEGA-6/OMEGA-3 | 180,13±168,30 (201,36) | 219,64±142,11<br>(332,30) | 248,54±143,12<br>(332,30) | 0,659 | >0,05 |
| AA/EPA          | 99,28±96,92<br>(74,30) | 129,39±88,61<br>(156,50)  | 161,88±130,50<br>(98,10)  | 0,564 | >0,05 |
| AA/DHA          | 36,44±37,29 (32,16)    | 51,74±63,71<br>(34,50)    | 103,58±138,06<br>(76,50)  | 0,343 | >0,05 |

## 5. TARTIŞMA

Dallı zincirli amino asit metabolizma bozukluğuna sahip olan bireyler, ömür boyu doğal proteinden kısıtlı diyet ile beslenmektedirler. Hastalar, esansiyel yağ asitleri proteinden zengin besinlerde daha yüksek düzeylerde bulunduğu için, bu besin ögesinin eksikliğinin gelişmesi yönünden risk taşımaktadırlar. Çalışmamızda, dallı zincirli amino asit metabolizması bozukluğuna bağlı organik asidemi tanısı ile izlenen 26 hastada, esansiyel yağ asidi düzeyleri değerlendirilmiş, hastaların bilişsel gelişimleri, KMY, D vitamini, kalsiyum, fosfor değerleri ile ilişkileri araştırılmış ve sağlam kontrol grubu ile esansiyel yağ asidi düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda DHA, EPA+DHA, Omega-3, değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, Omega-6, Omega-6/Omega-3 ve AA/DHA oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda EPA, AA/EPA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubunun esansiyel yağ asidi düzeyleri ile KMY, D vitamini, ALP, Ca, P düzeyleri ile ilişki saptanamamıştır. Hastaların bilişsel gelişim düzeyleri ile esansiyel yağ asidi seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Organik asidemi tanılarda esansiyel yağ asitlerinin düzeyinin çalışıldığı ilk çalışmalardan olan Decsi ve ark.'ın (95) yaptığı çalışmada, yaş ortalamaları 8 yıl olan 5 PA'lı hasta ile benzer yaş grubunda olan 18 kontrol grubu hastayı esansiyel yağ asitleri düzeyleri açısından karşılaştırmışlar ve düzeyler arasında anlamlı bir farklılık bulmamışlardır. Ancak bu çalışmada, serbest esansiyel yağ asitlerine değer, membran fosfoliptlerine bakılmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızdan farklı sonuç saptandığı düşünülmüştür.

Sanjurjo ve ark. (96)'ın yaptığı, protein kısıtlı diyet ile beslenen 5 MMA'lı ve 8 üre sikls defektli hasta ile 50 sağlam kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta grubunda, serbest plazma AA, EPA, DHA düzeyleri düşük olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız sadece EPA düzeyleri açısından bir farklılık göstermektedir. Bunun asıl sebebi ise bizim çalışmamızda kontrol grubunda da EPA düzeylerinin düşük çıkması olabilir.

Vilaseca ve ark.'ın (97) yaptığı bir çalışmada protein kısıtlı diyet ile beslenen metabolik hastalıklar ve protein kısıtlı diyet ile beslenmeyen metabolik hastalıklar olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Protein kısıtlı diyet grubuna 4 PA, 5 MSUD, 9 kobalamin defekti olmak üzere toplam 63 hasta alınmış, protein kısıtlı diyet almayan gruba ise yaşları benzer şekilde 69 hasta alınmıştır. Protein kısıtlı olmayan grupta eritrosit ve plazma DHA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise protein kısıtlı diyet ile beslenen çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük DHA düzeyleri saptanmıştır.

Mazer ve ark.'ın (98) çalışmasında, 12-30 yaş arasında 6 MSUD'li kadın hastanın esansiyel yağ asidi düzeyleri, 12 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. DHA düzeylerinin düşük, ALA düzeylerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bulgular bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Vlaardingerbroek ve ark.'ın (99) yaptığı çalışmada 10'u dallı zincirli amino asit metazolizması bozukluğu olmak üzere, doğuştan metabolizma bozukluğu olan 33 hasta alınmış ve 38 kontrol grubu hasta ile esansiyel yağ asidi düzeyleri karşılaştırılmıştır. DHA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız da benzer bulgular göstermiştir.

Drecksen ve ark.'ın (100) yaptığı 10 İVA'lı hasta ve 53 sağlıklı kontrol grubunun esansiyel yağ asidi düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise tüm omega-3 yağ asitlerinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu, omega-6/omega-3 yağ asitlerinin artmış olduğu bulunmuştur. Simoopulos ve ark.'nın (29) önerdiği üzere normal bir gelişim ve büyüme için esansiyel yağ asitlerinin dengesi çok önemlidir. Bu yüzden esansiyel yağ asitleri, hem bizim çalışmamızda, hem de Drecksen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada omega-6/omega-3 oranına bakılmıştır. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda omega-6/omega-3 yağ asitleri düzeyi yüksek saptanmıştır.

Ald'amiz-Echevarra ve ark.'ın (101) yaptığı bir çalışmada 4 MMA'lı hastaya DHA replasmanı yapılmış, total kolesterol, HDL, TG ve esansiyel yağ asidi düzeyleri kontrol grubu ve plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma başlangıcında total kolesterol düzeyleri, HDL ve TG düzeyleri ortalamaları 114,7, 48,5 ve 144 mg/dL

olarak bulunmuştur. Çalışma başlangıcında hasta grubu, plasebo grubu ve kontrol grubu arasında esansiyel yağ asidi düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. DHA replasmanı ile hastaların DHA ve Omega-3 seviyelerinin belirgin olarak arttığı, TG seviyelerinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda, DHA ve omega-3 seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda total kolesterol, HDL ve TG ortalamaları sırasıyla 143, 48,9 ve 108,89 mg/dL olarak bulunmuştur. Esansiyel yağ asidi düzeylerindeki farklılık hasta sayısı ve yaş ortalamaları nedeniyle oluşmuş olabilir.

Lipid profillerine bakıldığında bizim çalışmamızda daha yüksek total kolesterol ortalaması ve daha düşük TG ortalaması dikkati çekmektedir.

Barschak ve ark.'ın (102) yaptığı bir çalışmada MSUD ile takip edilen 7 hastanın biyokimyasal parametreleri incelenmiş, kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Total kolesterol değerleri kontrol grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuş, HDL, LDL ve TG değerlerinde ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise HDL, LDL ve TG değerleri normal referans aralıkları arasında bulunmuş, kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır.

Hastaların KMY Z-skor değerleri ortalaması  $-1,60 \pm 2,53$  olarak sonuçlanmıştır. 26 hastadan 10'unun (%38) Z skorları  $-2,5$  SD'nin altındadır. Hastaların D vitamini ortalaması  $26,22 \pm 11,53$  ng/ml, Ca ortalaması  $9,94 \pm 0,68$  mg/dl, P ortalaması  $5,06 \pm 0,86$  mg/dl olarak bulunmuştur. Yedi (%27) hastanın 25-OH-vit D değeri 20 ng/dl'nin altındadır, 11 (%42) hasta 20-30 ng/dl arasında ve 8 hastanın ise 30 ng/dl'nin üzerindedir.

Martin-Hernandez ve ark.'ın (103) yaptığı yaş ortalamaları 23,5 (18-48 yaş arası) olan 15 dallı zincirli aminoasit metabolizmasına sahip olan bireyin alındığı bir çalışmada 8 hastanın KMY verilerine ulaşılmış ve iki hastanın (%25)  $-2,5$  SD'nin altında KMY Z-skoru olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda daha yüksek bir oran çıkmasının nedeni hasta sayımızın daha çok olması ve yaş gruplarının benzerlik göstermemesinden kaynaklanabilir.

Geiger ve ark.'ın (104) yaptığı bir çalışmada 88 doğuştan metabolizma bozukluğu olan hasta ile 445 kontrol grubunun kemik sağlığı belirteçleri karşılaştırılmıştır. 62 FKÜ'lü, 4 İVA'lı, 4 MSUD'li, bir MMA'lı ve 17 diğer metabolik hastalıklara sahip birey çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması  $12,4 \pm 3,5$  yıl ve 25 (OH) D düzeyleri  $27,1 \pm 10,9$  ng/mL olarak bulunmuş, kontrol grubu ile anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların D vitamini düzeyleri ortalamalarının, bizim çalışmamızdaki ortalama değere benzer olduğu görülmektedir.

Literatür incelendiğinde, organik asidemili bireylerde esansiyel yağ asidi düzeyleri ile KMY, D vitamini, ALP, Ca, P düzeylerini karşılaştıran bir çalışma görülmemiştir. Organik asidemilerde kemik sağlığının incelendiği çalışma sayısı ise çok azdır. Protein kısıtlı diyet ile beslenen bir başka hastalık grubu olan fenilketonüri (FKÜ) hastalarda ise bu konuda çalışmaların olduğu görülmüştür.

Kliniğimizde yapılan bir başka yayınlanmamış tez çalışmasında 40 FKÜ'lü bireyin esansiyel yağ asidi düzeyi ile KMY düzeyleri karşılaştırılmış ve plazma esansiyel yağ asidi düzeyleri ile KMY, D vitamini, Ca, P, ALP düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzer şekilde bulunmuştur (105).

MJ de Groot ve ark.'ın (106) yaptığı bir çalışmada, 53 FKÜ'lü hasta, 0-10 yaş, 10-20 yaş ve 20 yaş üstü olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. İlk grupta KMY ortalaması  $-0,78 \pm 1,1$ , ikinci grubun ortalaması  $-0,98 \pm 1,2$ , üçüncü grubun ortalaması ise  $-0,74 \pm 1,2$  olarak bulunmuştur. On (%19) hastanın KMY Z-skoru  $-2$  SD'nin altında bulunmuştur. Hastaların KMY değerleri ile kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, D vitamini, magnezyum, B12, fenilalanin düzeyleri ile karşılaştırılmış ve sadece yüksek kalsiyum seviyeleri ile negatif korelasyon görülmüştür. Bizim çalışmamızda, KMY Z-skoru değerleri ve daha yüksek, osteopenik hasta sayısı ise daha az bulunmuştur. Çalışmamızda farklı sonuç bulunmasının sebebi farklı bir hastalık popülasyonunda bakılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Lage ve ark.'ın (107) 47 FKÜ ile izlenen hastada KMY ve plazma yağ asit düzeylerinin değerlendirildiği ve 77 sağlıklı kontrol grubu ile plazma esansiyel yağ asidi düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, hasta grubunda plazma DHA, EPA

ve omega-3 yağ asidi düzeyleri, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Plazma yağ asidi düzeyleri ile KMY arasında doğrusal yönde istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuş, KMY ile Ca, D vitamini, ALP düzeyleri ile ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda KMY ile esansiyel yağ asidi düzeyleri arasında ilişki saptanmamasının nedeni farklı hastalık popülasyonunda bakılması ve yaş dağılımının benzer olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Sağlıklı çocuklarda esansiyel yağ asitleri ile kemik sağlığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma, Eriksson ve ark. (107) tarafından yapılmıştır. Yaş ortalaması 8 yıl olan, vücut ağırlığı ölçümleri benzer şekilde seçilmiş 85 sağlam çocukta (50 erkek, 35 kız) yaptığı bir çalışmada, KMY değerleri ile Omega-6, Omega-6/Omega-3, ve LA ile negatif bir korelasyon bulunmuştur. EPA, DHA, AA/EPA, AA/DHA değerleri ile bir korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hiçbir yağ asidi düzeyi ile korelasyon bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda yaş dağılımının farklı olması ve farklı gruplarda yapılmış olması nedeniyle farklılık olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, yaşları sırasıyla 6 ay ve 10 ay olan iki hastanın KMY Z skorları -7,7 ve -7,8 olarak sonuçlanmıştır. KMY Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre erişkin hastalarda kemik sağlığını göstermek için altın standarttır. (108) Ancak, henüz pediatrik yaş grubunda, veri tabanlarına dâhil edilmesi gereken yaş grubu ve diğer demografik faktörler konusunda fikir birliği yoktur ve kırık riski veya pik kemik mineral yoğunluğu (KMY) açısından pediatrik DXA'nın prognostik bir değeri kesinleştirilememiştir (109). Pediatrik DXA ile ilgili veri tabanlarının sayısının giderek artması, DXA yorumlama konusunda karmaşıklığın giderek daha çok artmasına yol açmıştır (108). Bu durum, yanlış tanıları da neden olabilmekte ve uygunsuz tedavilere yol açabilmektedir (110). Aslında, çocukluk yaş grubundaki bir hastada, yalnız DXA sonucuna dayanan osteoporoz tanısı, genellikle tarama verilerinin yanlış yorumlanmasından kaynaklanmaktadır. Gafni ve Baron (111), osteoporoz tanısı ile kendilerine başvuran pediatrik hastaların yarısından fazlasında yanlış yorumlama olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, yenidoğanlarda ve bebeklerde klinik bir tanı aracı olarak kullanılmaya başlanmasından bu yana, DXA, çok sayıda araştırmada kullanılmıştır (109). KMY Z- skorları çok düşük bulunan iki

hastamızın serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve d vitamini düzeyleri normal aralıktaydı. Hastalarımız D vitamin profilaksisi almaktaydı. Mevcut tedavilerine devam edildi. Rutin poliklinik kontrollerinde KMY ölçümlerinin tekrarlanması planlandı.

Çalışmamızın bilişsel değerlendirme sonuçları incelendiğinde, hastalarımızın %14,3'ünde bilişsel değerlendirme sonuçlarının normal aralıkta olduğu, büyük bölümünün %52,4'ü donuk zekâ ve hafif bilişsel gecikme sınırları içinde olduğu, %33,3 ünün ise orta ya da ağır bilişsel gecikme sorunu yaşadığı saptanmıştır. Hastalarımızın 5'i (%23,8) psikiyatrik tanı almamıştır. Bir (%4,8) hastamız dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, bir (%4,8) hastamız özgül öğrenme güçlüğü, bir (%4,8) hastamız otizm, üç (%14,3) hastamız bilişsel gecikme ile birlikte otizm, 10 (%47,6) hastamız bilişsel gerilik tanısı almıştır. Hastalarımızın bilişsel değerlendirme sonuçları ile esansiyel yağ asidi düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Najafi ve ark.'ın (112) 2016 yılında yaptığı retrospektif analizde organik asidemi ile takipli toplam 167 hastanın demografik verileri incelenmiştir. Çalışmaya büyük bölümü dallı zincirli amino asit metabolizması bozukluğu olmak üzere, organik asidemi tanısı ile izlenen tüm hastalar alınmıştır. Bunların içinde ise, en sık iki hastalık, %14,7 ile PA ve MMA'dır. Propiyonik asidemi ve MMA grubunun %50,9'unda, İVA grubunun %11,1'inde gelişimsel gecikme görülmüş olup, tüm grupta bilişsel gecikme sıklığı % 30,8 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda daha yüksek oranda bilişsel gecikme görülmesinin sebebi, sadece dallı zincirli amino asit metabolizması bozukluklarının değil, bütün organik asidemi grubunun çalışmaya dahil edilmesi olabilir. Dallı zincirli amino asit metabolizma bozukluğuna sahip organik asidemilerde benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Fujisawa ve ark.'ın (113) OA tanısı ile izlenen toplam 119 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada MMA'lı hastaların oranı %35,2, PA'lı hastaların oranı %25,1 ve İVA'lı hastaların oranı %2,5 bulunmuştur. Hastaların % 72'si yenidoğan döneminde, %20'si, bir yaşına kadar, %6'sı ise bir yaşından sonra tanı almıştır. B12'ye yanıt veren MMA'ların %40'ında, B12'ye yanıtı olmayanların %69'unda ve propiyonik asidemi ile izlenen hastaların %43,3'ünde bilişsel sorun saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Grünert ve ark.'ın (114) yaptığı %64'ü erkek,%36'sı kadın,55 PA'lı hastanın incelendiği çok merkezli çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların %55'inde psikomotor gerilik saptanmıştır. Grünert ve ark. (79) yaptığı bir başka çalışmada ise yaşları 2-25 arasında olan 20 İVA'lı hasta incelenmiş, 13 hastada normal bilişsel gelişim saptanmış, iki hastada hafif bilişsel gecikme, bir hastada ağır bilişsel gecikme, 4 hastada ise öğrenme güçlüğü saptanmış olup ortalama IQ 100±15 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda bulgular başlığında belirtildiği üzere İVA grubunda bilişsel değerlendirmeye katılamayan hastalarımız olmuştur. Ancak bilişsel değerlendirme yapılan iki hastamızda donuk zekâ saptanmıştır ve bir hastamız özgül öğrenme güçlüğü tanısı almıştır.

Boucherau ve ark.'ın (78) yaptığı, ortalama tanı yaşları 11,4 gün, ortalama yaşları 8,7 olan erken tanı almış 21 klasik MSUD'li hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların ortalama IQ'ları 95,1±12,6 bulunmuştur. Üç hastanın 70-79 arasında düşük IQ'ya sahip olmasına karşın özel eğitime ihtiyaç duymadıkları belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdan daha yüksek bilişsel düzey saptanmasının nedeni çalışmanın yapıldığı ülkede MSUD'nin yenidoğan taraması ile metabolik krize girmeden tanı konulması olabilir.

Chiong ve ark.'ın (115) yaptığı %65'i erkek %35'i kız, yaş ortalaması 4,9 yıl olan 26 MSUD'li hastanın alındığı bir çalışmada ise hastaların %84'ünde gelişimsel gecikme ve bilişsel sorun saptanmıştır. Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar bulunmuştur.

Kaplan ve ark.'ın (116) yaptığı, 13 klasik tip MSUD'li, 3 aralıklı (intermittan) tip MSUD'li hastanın alındığı bir çalışmada, klasik tip MSUD'li hastaların IQ ortalaması 78 ±24 (32-119 arasında) bulunmuş olup, aralıklı tipe sahip olan grupta ortalama IQ 97 olarak saptanmıştır. Klasik tipe sahip olan grupta tanı yaşı 5 günün altında olan hastaların IQ'ları normal olarak saptanmıştır. Hastaların tanısının ilk 5 günde konulmasının bilişsel düzeyi olumlu yönde etkilediği bu çalışmada da dikkati çekmiştir.

Literatürde organik asidemi tanısı ile izlenen bireylerde esansiyel yağ asidi düzeylerinin bilişsel gelişimi nasıl etkilendiğini gösteren bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Ancak, El-Ansary ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir hayvan deneyinde propiyonik asit verilen farelerin beyinlerinde, Omega-3 yağ asitlerinin beynin GABA, Serotonin, Dopamin düzeylerini ve fosfotidilserin, fosfotidiletolamin, fosfotidilkolin oluşumunu artırdığı bulunmuştur. Omega-3 yağ asitlerinin propiyonik aside bağlı nörotoksiteden koruduğu bulunmuştur. Literatürde proteinden kısıtlı diyet ile beslenen diğer bir hastalık grubu olan FKÜ’de esansiyel yağ asidi replasmanında bilişsel düzeylerin karşılaştırıldığı çalışmalar vardır.

Koletzko ve ark.’ın (118) yaptıkları 36 FKÜ’lü hastaya üç ay boyunca DHA takviyesi yapılan bir çalışmada, DHA takviyesi öncesi ve sonrası, hastalara VEP (Visual Evoked Potentials) testi uygulanmıştır. Dört yaşın üstündeki 24 hastaya vücut koordinasyonu ve motor becerileri değerlendirmek için ROS (Rostock-Oseretzky Scale) testi uygulanmıştır. DHA desteği almamış olan benzer yaş dağılımına sahip kontrol gruplarına da üç ay öncesi ve sonrası ROS ve VEP testi uygulanmıştır. DHA desteği sonucunda hastaların plazma DHA ve EPA düzeylerinde artış, AA düzeylerinde ise azalma saptanmıştır. DHA desteği verilen hastaların vizüel aktivitelerinin hızlandığı, motor fonksiyonların ve koordinasyonların kontrol grubuna göre daha iyi geliştiği görülmüştür.

Beblo ve ark.’ın (119) yaptığı bir çalışmada 1-11 yaş arasında 36 FKÜ’lü hastaya 3 ay boyunca 15 mg/kg DHA içerecek şekilde balık yağı takviyesi verilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastalarda omega-3 düzeylerinin arttığı ve hareket gelişimlerinin ilerlediği görülmüştür.

Agostoni ve ark.’ın (120) yaptığı bir çift-kör çalışmada, 20 hiperfenilalaninemi hastasına 12 ay boyunca DHA ve EPA takviyeleri verilmiştir. Çalışma sonucunda DHA ve EPA desteğinin vizüel fonksiyonları geliştirdiği ve DHA düzeylerini artırdığı görülmüştür.

Çalışmamızda yalnız plazmada bulunan serbest esansiyel yağ asidi düzeylerine bakılmış olup, membran fosfolipidlerindeki ya da eritrositlerde bulunan esansiyel yağ asidi düzeylerine bakılamamış olması, çalışmamızın bir kısıtlılığı olmuştur. Bununla birlikte, literatürde, organik asidemili hastalarda, bizim çalışmamızdaki kadar sayıda hasta alınarak, esansiyel yağ düzeylerinin incelendiği

bir çalışma bulunmamıştır. Sağlıklı Türk çocuklarında da esansiyel yağ asidi düzeylerinin incelendiği bir çalışma literatürde bulunmamıştır. Ayrıca çalışmamız, organik asidemili hastalarda kemik sağlığının incelendiği az sayıdaki çalışmadan biridir ve mevcut çalışmalar içerisinde de hasta sayısı en çok olan çalışmalar arasındadır.

Bizim çalışmamızda esansiyel yağ asitlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında literatürdeki az sayıda çalışma ile benzer veriler elde edilmiştir. Organik asidemili hastaların esansiyel yağ asidi desteği gereksinimlerinin belirlenmesi, esansiyel yağ asidi düzeyleri ile klinik bulgular arasındaki ilişkilerin araştırılması, omega-3 replasmanının koruyucu etkileri açısından çalışmaların artması gereklidir.

## 6. SONUÇLAR

Hasta grubunda DHA, EPA+DHA, Omega-3, değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, Omega-6, Omega-6/Omega-3 ve AA/DHA oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda EPA, AA/EPA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hastaların KMY Z-skor değerleri ortalaması  $-1,60 \pm 2,53$  olarak sonuçlanmıştır. 26 hastadan 10'unun (%38) Z skorları  $-2,5$  SD'nin altındadır.

25-OH-vit D eksikliği ve yetersizliğine yüksek oranda rastlanmıştır (%70) 8 hastanın ise 30 ng/dl'nin üzerindedir.

Hasta grubunun esansiyel yağ asidi düzeyleri ile KMY, D vitamini, ALP, Ca, P düzeyleri ile ilişki saptanmamıştır.

Esansiyel yağ asidi düzeyleri ile TG değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Hastalarımızın %14,3'ünde bilişsel değerlendirme sonuçları normal aralıkta bulunmuşken, büyük bölümünün %52,4'ü donuk zekâ ve hafif bilişsel gecikme sınırları içinde olduğu, %33,3 ünün ise orta ya da ağır bilişsel gecikme sorunu yaşadığı saptanmıştır. Hastalarımızın %30'una bilişsel gecikme dışında bir psikiyatrik tanı konmuştur. Hastaların bilişsel gelişim düzeyleri ile esansiyel yağ asidi seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Çelebi Ş, KAYA H, Kaya A. *Omega-3 Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri*. Alinteri Ziraat Bilim Derg. 2017;32 (2):105–12.
2. Ruxton CHS, Calder PC, Reed SC, Simpson MJA. *The impact of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on human health*. Nutr Res Rev. 2005;18 (01):113.
3. Spector AA, Kim H-Y. *Discovery of essential fatty acids*. J Lipid Res. 2015;56 (1):11–21.
4. Bell SJ, Bradley D, Forse RA, Bistrian BR. *The new dietary fats in health and disease*. Vol. 97, Journal of the American Dietetic Association. 1997. p. 280–6.
5. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. *Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives*. Atherosclerosis. 2008;197 (1):12–24.
6. Das UN. *Essential fatty acids: Biochemistry, physiology and pathology*. Biotechnol J. 2006;1 (4):420–39.
7. Holman T, Hatch F. *Case Report A case of human linolenic involving neurological*. Significance. 1981; (April):617–23.
8. Stark AH, Crawford MA, Reifsnider R. *Update on alpha-linolenic acid*. Nutr Rev. 2008;66 (6):326–32.
9. Burdge GC. *Metabolism of  $\alpha$ -linolenic acid in humans*. Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids. 2006;75 (3):161–8.
10. Weylandt KH, Serini S, Chen YQ, Su HM, Lim K, Cittadini A, et al. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids: The way forward in times of mixed evidence*. Biomed Res Int. 2015;2015.
11. Konuko D. *Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkileri*. 2008;12 (3):121–9.
12. Whelan J, Fritsche K. *Linoleic acid*. Adv Nutr. 2013;4 (3):311–2.

13. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. *Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: Do they really work?* Eur Heart J. 2012;33 (4):436–43.
14. Mozaffarian D, Wu JHY. *Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events.* J Am Coll Cardiol. 2011;58 (20):2047–67.
15. Calder PC. *n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: From molecular biology to the clinic.* Lipids. 2003;38 (4):343–52.
16. Adkins Y, Kelley DS. *Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids.* J Nutr Biochem. 2010;21 (9):781–92.
17. Sampath H, Ntambi JM. *Polyunsaturated Fatty Acid Regulation of Genes of Lipid Metabolism.* Annu Rev Nutr. 2005;25 (1):317–40.
18. Oi K, Shimokawa H, Hirakawa Y, Tashiro H, Nakaike R, Kozai T, et al. *Postprandial increase in plasma concentrations of remnant-like particles: An independent risk factor for restenosis after percutaneous coronary intervention.* J Cardiovasc Pharmacol. 2004;44 (1):66–73.
19. Sokoła-Wysoczańska E, Wysoczański T, Wagner J, Czyż K, Bodkowski R, Lochyński S, et al. *Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in cardiovascular system disorders—a review.* Nutrients. 2018;10 (10):1–21.
20. Din JN, Harding SA, Valerio CJ, Sarma J, Lyall K, Riemersma RA, et al. *Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man.* Atherosclerosis. 2008;197 (1):290–6.
21. Swann PG, Venton DL, Le Breton GC. *Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are antagonists at the thromboxane A<sub>2</sub>/prostaglandin H<sub>2</sub>receptor in human platelets.* FEBS Lett. 1989;243 (2):244–6.
22. Kaminski BWE, Jendraschak E, Kiefl R, Schacky C Von. *Dietary 0 - 3 Fatty Acids Lower Levels.* 2018;81 (7):1871–80.

23. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders ART, Kok FJ. *Blood pressure response to fish oil supplementation: Metaregression analysis of randomized trials.* J Hypertens. 2002;20 (8):1493–9.
24. Mozaffarian D, Gottdiener JS, Siscovick DS. *Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics.* Am J Cardiol. 2006;97 (2):216–22.
25. Kenny D, Warltier DC, Pleuss JA, Hoffmann RG, Goodfriend TL, Egan BM. *Effect of omega-3 fatty acids on the vascular response to angiotensin in normotensive men.* Am J Cardiol. 1992;70 (15):1347–52.
26. McLennan PL, Barnden LR, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS. *Dietary fat modulation of left ventricular ejection fraction in the marmoset due to enhanced filling.* Cardiovasc Res. 1992;26 (9):871–7.
27. Grimsgaard S, et al. *Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans.* Am J Clin Nutr. 1998;68 (1):52–9.
28. von Au D, Brändle M, Rupp H, Jacob R. *Influence of a diet rich in fish oil on blood pressure, body weight and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats.* Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1988;58 (1–2):97–9.
29. Simopoulos AP. *An increase in the Omega-6/Omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity.* Nutrients. 2016;8 (3):1–17.
30. Kromhout D, De Goede J. *Update on cardiometabolic health effects of  $\omega$ -3 fatty acids.* Curr Opin Lipidol. 2014;25 (1):85–90.
31. Cylla E, Friedberg, et. al. *Fish oil and glycemic control in diabetes: A meta-analysis.* Diabetes Care. 1998;21 (4):494–500.
32. Mozaffarian D, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC, Hu FB. *Omega-3 shows no diabetes prevention benefits: Harvard study.* 2009;90 (September):613–20.

33. Tajima-shirasaki N, Ishii K, Takayama H, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, et al. *EPA Downregulates SELENOP Expression by SREBP-1c Inhibition* Department of Endocrinology and Metabolism, Kanazawa University Graduate School of Department of System Biology, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Department of Advanced. 2017;
34. Salem N, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. *Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system*. *Lipids*. 2001;36 (9):945–59.
35. Dyall SC. *Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: A review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA*. *Front Aging Neurosci*. 2015;7 (APR):1–15.
36. Nelson EE, Guyer AE. *Brain development during the preschool years*. NIH Public Access. Vol. 1. 2012. 233-245 p.
37. Anderson, Trudy fenwick, Tom manly, V. *Attentional skills following traumatic brain injury in childhood: a componential analysis*. *Brain Inj*. 1998;12 (11):937–49.
38. Li W, He Q yu, Wang Y zhen, Wang T. *Investigations of press-induced band gap changes in PbS*. *Chem Phys Lett*. 2017;687 (13):101–5.
39. Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Shaywitz BA. *A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development*. *Am J Prev Med*. 2005;29 (4).
40. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. *Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline*. *Alzheimer's Dement*. 2010;6 (6):456–64.
41. Kuratko CN, Barrett EC, Nelson EB, Salem N. *The relationship of docosahexaenoic acid (DHA) with learning and behavior in healthy children: A review*. *Nutrients*. 2013;5 (7):2777–810.
42. S Robert K McNamara, Jessica Able, Ronald Jandacek, T et. al. *Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study* 2010 7th Int Symp. 2010:537–41.

43. Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, et al. *Neurophysiologic and neurobehavioral evidence of beneficial effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on memory function at school age.* Am J Clin Nutr. 2011;93 (5):1025–37.
44. Richardson AJ, Burton JR, Sewell RP, Spreckelsen TF, Montgomery P. *Docosahexaenoic Acid for Reading, Cognition and Behavior in Children Aged 7-9 Years: A Randomized, Controlled Trial (The DOLAB Study).* PLoS One. 2012;7 (9):1–14.
45. Milte CM, Parletta N, Buckley JD, Coates AM, Young RM, Howe PRC. *Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial.* Nutrition. 2012;28 (6):670–7.
46. Jeromson S, Gallagher IJ, Galloway SDR, Hamilton DL. *Omega-3 fatty acids and skeletal muscle health.* Mar Drugs. 2015;13 (11):6977–7004.
47. Koren N, Simsa-Maziel S, Shahar R, Schwartz B, Monsonego-Ornan E. *Exposure to omega-3 fatty acids at early age accelerate bone growth and improve bone quality.* J Nutr Biochem. 2014;25 (6):623–33.
48. Poulsen RC, Moughan PJ, Kruger MC. *Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and the Regulation of Bone Metabolism.* Exp Biol Med. 2007;232 (10):1275–88.
49. Quinn JMW, Gillespie MT. *Modulation of osteoclast formation.* Biochem Biophys Res Commun. 2005;328 (3):739–45.
50. Bonewald LF. *Mechanosensation and Transduction in Osteocytes* LyndaNIH Public Access. In Vivo (Brooklyn). 2007;3 (10):7–15.
51. N. Kajarabille., J. D-C, S. H, M. L-F, I. L-A, J.J. O. *A new insight to bone turnover: Role of  $\omega$  -3 polyunsaturated fatty acids.* Sci World J. 2013;volume 2013-16
52. Griel AE, Kris-Etherton PM, Hilpert KF, Zhao G, West SG, Corwin RL. *An increase in dietary n-3 fatty acids decreases a marker of bone resorption in humans.* Nutr J. 2007;6:4–11.

53. Li Y, Seifert MF, Ney DM, Grahn M, Grant AL, Allen KGD, et al. *Dietary conjugated linoleic acids alter serum IGF-I and IGF binding protein concentrations and reduce bone formation in rats fed (n-6) or (n-3) fatty acids.* J Bone Miner Res. 1999;14 (7):1153–62.
54. Casado-Díaz A, Santiago-Mora R, Dorado G, Quesada-Gómez JM. *The omega-6 arachidonic fatty acid, but not the omega-3 fatty acids, inhibits osteoblastogenesis and induces adipogenesis of human mesenchymal stem cells: Potential implication in osteoporosis.* Osteoporos Int. 2013;24 (5):1647–61.
55. Oliveira MP, Lima PMDA, De Mello RJV. *Tumor contamination in the biopsy path of primary malignant bone tumors.* Rev Bras Ortop. 2012;47 (5):631–7.
56. Höggström M, Nordström P, Nordström A. *n-3 fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: The NO2 study.* Am J Clin Nutr. 2007;85 (3):803–7.
57. Sontakke AN, Tare RS. *A duality in the roles of reactive oxygen species with respect to bone metabolism.* Clin Chim Acta. 2002;318 (1–2):145–8.
58. Nälsén C, Vessby B, Berglund L, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, et al. *Dietary (n-3) Fatty Acids Reduce Plasma F2-Isoprostanes but Not Prostaglandin F2 $\alpha$  in Healthy Humans.* J Nutr. 2006;136 (5):1222–8.
59. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. *Organic acidurias: An updated review.* Indian J Clin Biochem. 2011;26 (4):319–25.
60. Leonard J V, Morris AAM, Hala Saied NSM. *Inborn errors of metabolism around time of birth REVIEW* Journal of Natural Sciences Research 2015;5 (6):90-8. 2000;356:583–7.
61. Ozand PT, Gascon GG. Topical Review Article: Organic Acidurias: A Review. Part 1. J Child Neurol. 1991;6 (3):196–219.
62. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. *Diagnosis and Treatment of Maple Syrup Disease: A Study of 36 Patients.* Pediatrics. 2002;109 (6):999–1008.

63. Burrage LC, Nagamani SCS, Campeau PM, Lee BH. *Branched-chain amino acid metabolism: From rare Mendelian diseases to more common disorders.* Hum Mol Genet. 2014;23 (R1):1–8.
64. Zhou M, Lu G, Gao C, Wang Y, Sun H. *Tissue-specific and nutrient regulation of the branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase phosphatase, protein phosphatase 2Cm (PP2Cm).* J Biol Chem. 2012;287 (28):23397–406.
65. Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, Mack J, Bigler DC, Morton DH, et al. *Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease.* J Clin Invest. 2013;123 (4):1809–20.
66. Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. *MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation.* Neuroradiology. 2003;45 (6):393–9.
67. Scaini G, Morais MOS, Galant LS, Vuolo F, Dall’Igna DM, Pasquali MAB, et al. *Coadministration of Branched-Chain Amino Acids and Lipopolysaccharide Causes Matrix Metalloproteinase Activation and Blood–Brain Barrier Breakdown.* Mol Neurobiol. 2014;50 (2):358–67.
68. Strauss KA, Puffenberger EG MD. *Maple Syrup Urine Disease.* In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>.
69. Blackburn PR, Gass JM, Pinto e Vairo F, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, et al. *Maple syrup urine disease: Mechanisms and management.* Appl Clin Genet. 2017;10:57–66.
70. Scriver CR, Clow CL, Mackenzie S, Delvin E. *Thiamine-Responsive Maple-Syrup-Urine Disease.* Lancet. 1971;297 (7694):310–2.
71. Shaag A, Saada A, Berger I, Mandel H, Joseph A, Feigenbaum A, et al. *Molecular basis of lipoamide dehydrogenase deficiency in Ashkenazi Jews.* Am J Med Genet. 1999;82 (2):177–82.
72. Puckett RL, Lorey F, Rinaldo P, Lipson MH, Matern D, Sowa ME, et al. *Maple syrup urine disease : Further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms.* Mol Genet Metab. 2010;100 (2):136–42.

73. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. *Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach*. Mol Genet Metab. 2014;
74. Roda C, Arnoux J, Servais A, Habarou F, Brassier A, Pontoizeau C, et al. *Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease*. J Inherit Met Dis- 2017
75. Scott AI, Cusmano-ozog K, Enns GM, Cowan TM. *Correction of hyperleucinemia in MSUD patients on leucine-free dietary therapy*. Mol Genet Metab. 2017; (September):1–5.
76. Brunetti-pierri N, Lanpher B, Erez A, Ananieva EA, Islam M, Marini JC, et al. *Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease*. 2011;20 (4):631–40.
77. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. *Impact of Longitudinal Plasma Leucine Levels on the Intellectual Outcome in Patients with Classic MSUD*. Pediatr Res. 2006 Jan 1;59:17.
78. Bouchereau J, Leduc-leballeur J, Pichard S, Imbard A, Benoist J, Warde MA, et al. *Neurocognitive profiles in MSUD school-age patients*. 2017; J Inherit Met Dis
79. Grünert SC, Wendel U, Lindner M, Leichsenring M, Schwab KO, Vockley J, et al. *Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia*. Orphanet J Rare Dis. 2012 Jan 25;7:9.
80. Duran M, Van Sprang FJ, Drewes JG, Bruinvis L, Ketting D, Wadman SK. *Two sisters with isovaleric acidaemia, multiple attacks of ketoacidosis and normal development*. Eur J Pediatr. 1979;131 (3):205–11.
81. Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C. *Propionic Acidemia*. 2012 May 17 [Updated 2016 Oct 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
82. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, Baña A, Cocho JA, Iglesias AJ, et al. *Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme*. Mol Genet Metab. 2011;104 (4):470–5.

83. Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad S, Souid A-K, Al-Jasmi F. *Mutation Spectrum and Birth Prevalence of Inborn Errors of Metabolism among Emiratis: A study from Tawam Hospital Metabolic Center, United Arab Emirates*. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014/01/27. 2014 Feb;14 (1):e42–9.
84. Rashed MS. *Clinical applications of tandem mass spectrometry: ten years of diagnosis and screening for inherited metabolic diseases*. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2001;758 (1):27–48.
85. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. *Acute management of propionic acidemia*. Mol Genet Metab. 2012;105 (1):16–25.
86. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, et al. *Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia*. Mol Genet Metab. 2012;105 (1):26–33.
87. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. *Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia*. Orphanet J Rare Dis. 2014;9 (1):130.
88. Morel CF, Lerner-ellis JP, Rosenblatt DS. *Combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC): Phenotype–genotype correlations and ethnic-specific observations*. Molecular Genetics and Metabolism 88 (2006) 315–321
89. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. *Isolated Methylmalonic Acidemia*. 2005 Aug 16 [Updated 2016 Dec 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>
90. Atkuri KR, Cowan TM, Kwan T, Ng A, Herzenberg LA, Herzenberg LA, et al. *Inherited disorders affecting mitochondrial function are associated with glutathione deficiency and hypocitrullinemia*. Proc Natl Acad Sci. 2009;106 (10):3941–5.
91. Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D, Lawless ST, Zaritsky A, Bonham J, et al. *Pancreatitis in patients with organic acidemias*. J Pediatr. 1994;124 (2):239–43.

92. Savaşır I, Sezgin N EN. *Ankara Gelişim Tarama Envanterleri El Kitabı*. Ankara: Türk Psikologlar Birliği; 1994.
93. Anastasi A. *Psychological testing (5th edition)*. New York: MacMillian Publishing Co; 1982.
94. D. W. *Manual for the Weschler Intelligence Scale for Children revised*. New York: Psychological Corporation; 1974.
95. Decsi T, Sperl W, Koletzko B. *Essential fatty acids in clinically stable children with propionic acidaemia*. J Inherit Metab Dis. 1997;20 (6):778–82.
96. Anjurjo PS, Uiz JIR, Ontejo MM. *Inborn errors of metabolism with a protein-restricted diet : Effect on polyunsaturated fatty acids* J. Inher. Metab. Dis. 20 (1997) 783 È789
97. Vilaseca MA, Gómez-López L, Lambruschini N, Gutiérrez A, García R, Meavilla S, et al. *Long-chain polyunsaturated fatty acid concentration in patients with inborn errors of metabolism*. Nutr Hosp. 2011;26 (1):128–36.
98. Mazer LM, Yi SHL, Singh RH. *Docosahexaenoic acid status in females of reproductive age with maple syrup urine disease*. J Inherit Metab Dis (2010) 33:121–127
99. Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, Smeitink JAM, Bakker HD, de Klerk HBC, et al. *Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism*. Mol Genet Metab. 2006;88 (2):159–65.
100. Dercksen M, Kulik W, Mienie LJ, Reinecke CJ, Wanders RJA, Duran M. *Polyunsaturated fatty acid status in treated isovaleric acidemia patients*. European Journal of Clinical Nutrition (2016), 2016;70 (10):1123–6.
101. Aldámiz-Echevarría L, Sanjurjo P, Elorz J, Prieto JA, Pérez C, Andrade F, et al. *Effect of docosahexaenoic acid administration on plasma lipid profile and metabolic parameters of children with methylmalonic acidaemia*. J Inherit Metab Dis. 2006;29 (1):58–63.

102. Barschak AG, Marchesan C, Sitta A, Deon M, Giugliani R, Wajner M, et al. *Maple syrup urine disease in treated patients : Biochemical and oxidative stress profiles*. *Clinical Biochemistry* 41 (2008) 317–324
103. Martı E. *Long-term needs of adult patients with organic acidaemias : outcome and prognostic factors*. *European Journal of Clinical Nutrition* 2009;523–33.
104. Geiger KE, Koeller DM, Harding CO, Huntington KL, Gillingham MB. *Normal vitamin D levels and bone mineral density among children with inborn errors of metabolism consuming medical food – based diets*. *Nutr Res*. 2016;36 (1):101–8.
105. Ayberk S. *Fenilketonürilerde esansiyel yağ asidi düzeyleri ve klinik bulgulara etkisi*. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi yayınlanmamış tez çalışması; 2019.
106. De Groot MJ, Hoeksma M, Van Rijn M, Slart RHJA, Van Spronsen FJ. *Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients*. *Mol Genet Metab*. 2012;105 (4):566–70.
107. Eriksson S, Mellström D, Strandvik B. *Fatty acid pattern in serum is associated with bone mineralisation in healthy 8-year-old children*. *Br J Nutr*. 2009;102 (3):407–12.
108. Leib E. *Diagnosis of Osteoporosis in Men, Premenopausal Women, and Children*. *J Clin Densitom*. 2004;7 (1):17–26.
109. Binkovitz LA, Henwood MJ. *Pediatric DXA: Technique and interpretation*. *Pediatr Radiol*. 2007;37 (1):21–31.
110. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. *Bisphosphonate-induced osteopetrosis*. *N Engl J Med*. 2003;349 (5):457–63.
111. Gafni RI, Baron J. *Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)*. *J Pediatr*. 2004 Feb 1;144 (2):253–7.
112. Najafi R, Hashemipour M, Mostofizadeh N, Ghazavi M, Nasiri J, Shahsanai A, et al. *Demographic and Clinical Findings in Pediatric Patients Affected by Organic Acidemia*. *Iran J child Neurol*. 2016;10 (2):74–81.

113. Fujisawa D, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Shigematsu Y, Yorifuji T, et al. *Clinical features and management of organic acidemias in Japan*. J Hum Genet. 2013;58 (12):769–74.
114. Grünert SC, Müllerleile S, Silva L De, Barth M, Walter M, Walter K, et al. *Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:9
115. Chiong MAD, Tan MA, Cordero CP, Fodra EGD, Manliguis JS, Lopez CP, et al. *Plasma amino acid and urine organic acid profiles of Filipino patients with maple syrup urine disease (MSUD) and correlation with their neurologic features*. Mol Genet Metab Reports. 2016;9:46–53.
116. Kaplan P, Frpc C, Mazur A, Field M, Jesse A, Gerard T, et al. *Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease*. 1991; (C).
117. El-Ansary AK, Al-Daihan SK, El-Gezeery AR 1. *On the protective effect of omega-3 against propionic acid-induced neurotoxicity in rat pups*. Lipids Health Dis. 2011 Aug 19;10:142.
118. Koletzko B, Beblo S, Demmelmair H, Müller-Felber W, Hanebutt FL. *Does dietary DHA improve neural function in children? Observations in phenylketonuria*. Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids. 2009 Aug 1;81 (2–3):159–64.
119. Beblo S., H. R, A.C. M et al. *Fish oil supplementation improves visual evoked potentials in children with phenylketonuria*. Neurology. 2001;57 (8):1488–91.
120. Agostoni C, Scaglioni S, Bonvissuto M, Bruzzese MG, Giovannini M, Riva E. *Biochemical effects of supplemented long-chain polyunsaturated fatty acids in hyperphenylalaninemia*. Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids. 2001;64 (2):111–5.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Enes Kaan KILIÇ  
Doğum yeri ve tarihi : Altındağ/07.09.1988  
Uyruğu : TC  
Medeni durumu : Evli  
Askerlik durumu : Tecilli  
İletişim adresi ve telefonu : [eneskaank@gmail.com](mailto:eneskaank@gmail.com), 05557103489  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitimi

2012 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
2006 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi  
2002 Mimar Kemal İlköğretim Okulu

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2012-2014 : Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi-Pratisyen Hekim  
2014-Halen : Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi-Asistan Doktor

### IV- Mesleki Deneyimi

2014- : Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve –Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Asist. Dr.  
2012-2014 : Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi-Pratisyen Hekim

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Milli Pediatri Derneği