T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ UYGULANAN ORGANİK ASİDEMİLİ HASTALARIN BESLENME DURUMLARININ SAPTANMASI

ESMA UYGUR

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ELVAN YILMAZ AKYÜZ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
TEMMUZ/2021

İTHAF

“Hayatına dokunabildiğim tüm metabolizma hastalarına ithaf ediyorum”

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans yolculuğumun başından itibaren her aşamada desteklerini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Elvan YILMAZ AKYÜZ'e, mesleki anlamda ideallerimi gerçekleştirmemde büyük emeği ve aynı zamanda çalışma konumun seçiminden başlayarak diğer tüm süreçte de destekleri olan ve bana olan inancını ve sevgisini her zaman hissettiğim ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK'e,

Stajyer diyetisyenliğimden itibaren diyetisyenlik mesleğinin hayati derecede önem arz ettiğini gözlemlediğim ve mezuniyet sonrasında da birebir uygulayabilme fırsatını bulduğum, her zaman kalbimde çok ayrı bir yere sahip olacak olan İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nın çok kıymetli ekibine,

Birlikte büyüdüğüm farklı yollarda da olsak benzer hisleri yaşayabildiğim, desteğini her zaman hissettiğim biricik arkadaşım Dr. Ubeyde TELLİ'ye,

Her ne kadar çok sık bir arada olamasak da sevgisi ile her zaman kalbimde olan arkadaşım Nur Seda AVCI YILMAZ'a,

Birlikte çalıştığımız için son derece mutluluk duyduğum, tez sürecinde tüm sıkıntılarıma ellerinden geldiğince yardımları olan Dyt. Sedanur AKÇA, Uzm. Dr. Duhan HOPURCUOĞLU, Uzm. Dr. Saffa AHMADZADA, Uzm. Dr. Gözde İNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Tanyel ZÜBARİOĞLU ve Doç Dr. Ertuğrul KIYKIM'a,

Teşekkürlerimin ve sevgilerimin en büyüğünü hak eden, moral kaynağım ve en büyük destekçilerim olan annem, babam ve sevgili kardeşim Can'a ve çalışmamda dolaylı ya da doğrudan olarak katkıları olan ancak ismini ekleyemediğim herkese sonsuz teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Dyt. Esma UYGUR

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv

TEŞEKKÜR v

İÇİNDEKİLER vi

TABLOLAR LİSTESİ viii

ŞEKİLLER LİSTESİ x

SİMGELER VE KISALTMALAR xi

ÖZET xii

ABSTRACT xiv

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. ORGANİK ASİDEMİLER TANIM VE GÖRÜLME SIKLIĞI 3

2.2. SINIFLANDIRILMASI 5

2.2.1. Dallı Zincirli Amino Asitlere Bağlı Organik Asidemiler 5

2.2.2. Vitamin Metabolizmasına Bağlı Organik Asidemiler 5

2.2.3. Lipid Metabolizmasına Bağlı Oluşan Organik Asidemiler 5

2.2.4. Karbonhidrat Metabolizmasına Bağlı Olarak Oluşan Organik Asidemiler 5

2.2.5. Enerji Metabolizmasına Bağlı Oluşan Organik Asidemiler 6

2.2.6. Diğer Organik Asidemiler 6

2.3. TANI KRİTERLERİ VE LABORATUVAR BULGULARI 6

2.4. KLİNİK BULGULAR 7

2.4.1. Yenidoğan Döneminde Bulgu Veren Ağır Form 7

2.4.2. Geç Başlangıçlı Kronik Form 8

2.5. TEDAVİ İLKELERİ 8

2.6. PROPİYONİK ASİDEMİ (OMIM #606054) 9

2.6.1. Tanı Kriterleri ve Laboratuvar Bulguları 9

2.6.2. Patofizyoloji 10

2.6.3. Klinik Bulgular 10

2.6.4. Tedavi 11

2.6.5. Prognoz ve Komplikasyonlar 13

2.7. METİLMALONİK ASİDEMİ (OMIM #251000) 13

2.7.1. Tanı ve Laboratuvar Bulguları 14

2.7.2. Patofizyolojisi 14

2.7.3. Klinik Bulgular 15

2.7.4. Tedavi 16

2.7.5. Prognoz ve Komplikasyonlar 16

2.8. İZOVALERİK ASİDEMİ (OMIM #243500) 17

2.8.1. Tanı ve Laboratuvar Bulguları ... 17
2.8.2. Patofizyoloji ... 18
2.8.3. Klinik Bulgular ... 18
2.8.4. Tedavi ... 19
2.8.5. Prognoz ve Komplikasyonlar ... 20
2.9. BESLENME DURUMUNUN SAPTANMASI ... 20
2.9.1. Antropometrik Ölçümler ... 21
2.9.1.1. Boy Uzunluğu ... 21
2.9.1.2. Vücut Ağırlığı ... 21
2.9.1.3. Baş Çevresi ... 22
2.9.1.4. Beden Kütle İndeksi ... 22
2.9.1.5. Antropometrik Ölçümlerin Yorumlanması ... 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM ... 23
3.1 ARAŞTIRMA YERİ, ZAMANI VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ ... 23
3.2 ÇALIŞMA VERİLERİNİN TOPLANMASI ... 23
3.3 VERİLERİN ANALİZİ ... 24
4. BULGULAR ... 26
5. TARTIŞMA ... 62
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER ... 76
KAYNAKLAR ... 77
EKLER ... 83

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri 26

Tablo 4.2: Hastaların gruplara göre tanı alma yaşlarına göre dağılımı..... 27

Tablo 4.3: Hastaların gruplara göre serbest anne sütü alma süreleri 28

Tablo 4.4: Hastaların kontrollerine ait ortalama boy uzunluğu değerleri 29

Tablo 4.5: Hastaların kontrollerine ait ortalama boy uzunluğu persentil değerleri 30

Tablo 4.6: Hastaların kontrollerine ait ortalama boy uzunluğu z-skor değerleri 31

Tablo 4.7: Hastaların kontrollerine ait ortalama vücut ağırlığı değerleri 32

Tablo 4.8: Hastaların kontrollerine ait ortalama vücut ağırlığı persentil değerleri..... 33

Tablo 4.9: Hastaların kontrollerine ait ortalama vücut ağırlığı z-skor değerleri 34

Tablo 4.10: Hastaların kontrollerine ait ortalama baş çevresi değerleri 35

Tablo 4.11: Hastaların kontrollerine ait ortalama baş çevresi persentil değerleri 36

Tablo 4.12: Hastaların kontrollerine ait ortalama baş çevresi z-skor değerleri 37

Tablo 4.13: Hastaların kontrollerine ait ortalama BKİ değerleri 38

Tablo 4.14: Hastaların kontrollerine ait ortalama BKİ persentil değerleri 39

Tablo 4.15: Hastaların kontrollerine ait ortalama BKİ z-skor değerleri 40

Tablo 4.16: Hastaların son kontrollerindeki vücut ağırlığı ve boy uzunluğu z-skor değerlerinin dağılımı 41

Tablo 4.17: Hastaların son kontrollerindeki boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri ile bazı sosyodemografik özelliklerle karşılaştırılması 42

Tablo 4.18: Hastaların son kontrollerindeki vücut ağırlığı z-skor değerlendirmelerinin bazı sosyodemografik özelliklerle karşılaştırılması 44

Tablo 4.19: Hastaların tüm kontrollerindeki boy uzunluğu z-skor değerlendirmelerininPEG ve distoni varlığı ile karşılaştırılması 45

Tablo 4.20: Hastaların tüm kontrollerindeki vücut ağırlığı z-skor değerlendirmelerinin PEG ve distoni varlığı ile karşılaştırılması 45

Tablo 4.21: Hastaların boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri ile ortalama protein ve enerji alım miktarlarının karşılaştırılması 51

Tablo 4.22: Hastaların vücut ağırlığı z-skor değerlendirmeleri ile ortalama protein ve enerji alım miktarlarının karşılaştırılması 52

Tablo 4.23: Tanı alma zamanına göre ortalama toplam protein ve enerji alım miktarları . 53

Tablo 4.24: Hastaların tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumsuzluk nedenleri 54

Tablo 4.25: Tıbbi beslenme tedavisi uyumunun boy uzunluğu ve vücut ağırlığı değerlendirmeleri ile karşılaştırılması 55

Tablo 4.26: Hastaların rutin poliklinik kontrolleri arasında kalan dönemdeki hastane yatışları 56

Tablo 4.27: Hastaların rutin poliklinik kontrolleri arasında kalan dönemdeki hastane yatışlarının sürelerinin toplamı (gün) 57

Tablo 4.28: Hastaların tüm kontrollerine ait plazma albümin değerleri (g/dL)..... 58

Tablo 4.29: Hastaların tüm kontrollerine ait plazma kreatinin değerleri (mg/dL) 59

Tablo 4.30: Hastaların tüm kontrollerine ait GFR değerleri (mL/min/1.73 m^2)..... 60

Tablo 4.31: Plazma valin, izolösin ve arjinin değerlerinin boy uzunluğu ve vücut ağırlığı değerlendirmeleri ile karşılaştırılması 61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Organik asidemilerin metabolizması 4

Şekil 4.1: MMA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki enerji alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri 46

Şekil 4.2: PA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki enerji alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri 47

Şekil 4.3: IVA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki enerji alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri 48

Şekil 4.4: MMA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki toplam protein alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri 49

Şekil 4.5: PA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki toplam protein alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri 50

Şekil 4.6: IVA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki toplam protein alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri 51

SİMGELER VE KISALTMALAR

BKİ : Beden Kütle İndeksi
DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
ETF : Elektron Transfer Flavoprotein
FAO : Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
GC/MS : Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
IVA : İzovalerik Asidemi
KoA : Koenzim A
MMA : Metilmalonik Asidemi
MMKoA : Metilmalonil KoA
MSUD : Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı
MUT : Metilmalonil KoA Mutaz
NGS : Nasogastrik Sonda
OMIM : İnsanlarda Çevrimiçi Mendel Katılım
PA : Propiyonik Asidemi
PCC : Propiyonil KoA Karboksilaz
PEG : Perkütan Endoskopik Gastrostomi
RDA : Önerilen Besin Alımı
SAS : Serbest Anne Sütü
SS : Standart Sapma
Tandem-MS : Ardışık Kütle Spektrometresi
TNSA : Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
UNU : Birleşmiş Milletler Üniversitesi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ UYGULANAN ORGANİK ASİDEMİLİ HASTALARIN BESLENME DURUMLARININ SAPTANMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı metilmalonik (MMA), propiyonik (PA) ve izovalerik asidemi (IVA) tanılı hastaların uzun dönemdeki beslenme durumlarını ve bu durumların üzerinde etkili olan faktörleri saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 2010 yılı ve sonrasında doğan "MMA, PA ve IVA" tanısı alarak İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından takibe alınan tüm hastalar ile yapılmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri, besin tüketim kayıtları ve uygulanan tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumları retrospektif olarak incelenip kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan 38 hastanın %50'si MMA, %39,5'i PA ve %10,5'i IVA tanısına sahipti. MMA'lı hastaların %68,4'ü, PA'lı hastaların %86,7'si, IVA'lı hastaların %75'i erken tanı almıştır. MMA ve PA tanılı hastalarda IVA tanılı hastalara oranla büyüme geriliği daha fazla görülmüştür ($p<0,05$). Gelir düzeyi düşük olan ailelerde boy uzunluğu açısından gerilik saptanmıştır ($p<0,05$). Beslenme yetersizliği olan hastalarda perkütan endoskopik gastrostomi işlemi sonrasında boy uzunluğu ve vücut ağırlığı z-skor değerlerinde artış bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların protein alım değerleri arttıkça boy uzunluğu ve vücut ağırlığı z-skor değerlerinde artış saptanmıştır ($p<0,05$). Geç dönemde tanı alan hastaların protein toleransları daha fazladır ($p<0,05$). Metabolik dekompansasyon sıklığı ile boy uzunluğu ve vücut ağırlığı z-skor değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Hastaların yaşları ile birlikte protein toleranslarının arttığı ve beslenme durumlarının iyileştiği bulunmuştur. Metabolik durumu ve protein toleransına bağlı olarak hasta özelinde mümkün olan en yüksek düzeyde doğal protein alımı sağlanmalıdır. Organik asidemili hastalarda beslenme durumları üzerinde olumsuz etki gösteren faktörlerin tespiti ve müdahalesinin hastaların uzun dönemde sonuçları üzerinde olumlu etki gösterdiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Amino asit metabolizma bozuklukları-doğuştan, Beslenme Durumu, Beslenme Tedavisi, Çocuk Beslenme Bozuklukları.

DETERMINATION OF NUTRITION STATUS OF PATIENTS WITH ORGANIC ACIDEMIA WHO HAVE MEDICAL NUTRITION THERAPY

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine long-term nutritional status and factors that affect in patients diagnosed with methylmalonic (MMA), propionic (PA) and isovaleric acidemia (IVA).

Materials and Methods: All patients born in 2010 and later with diagnosis of MMA, PA and IVA and followed up by Cerrahpasa Faculty of Medicine, Division of Nutrition and Metabolism were included. Sociodemographic characteristics, anthropometric measurements, biochemical parameters, food consumption and compliance with medical nutrition treatments of the patients were retrospectively analyzed and recorded.

Results: 38 patients included in the study, 50% of the patients were diagnosed with MMA, 39.5% with PA, and 10.5% with IVA. The early diagnosis rate in MMA, PA and IVA was respectively found 68.4%, 86.7% and 75%. Growth retardation is more common in PA and MMA than IVA ($p<0.05$). In families with low income level, height z-score was found more decreased ($p<0.05$). Height and body weight z-scores of patients who underwent percutaneous endoscopic gastrostomy increased ($p<0.05$). Positive correlation was found height and body weight z-score and protein intake ($p<0.05$). Patients diagnosed in late period have higher protein tolerance and energy intake ($p<0.05$). Negative correlation was found between metabolic decompensation frequency and height and body weight z-score values ($p<0.05$).

Conclusion: Protein tolerance and nutritional status improved with age. Depending on metabolic status and protein tolerance, highest possible natural protein intake should be provided for patient. Detection and intervention of factors that negatively affect nutritional status of patients with organic acidemia may have positive effect on long-term results.

Key Words: Amino acid metabolism-inborn errors, Child nutrition disorders, Nutritional Status, Nutrition Therapy.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amino asitlerin, lipidlerin veya karbonhidratların katabolizması için gerekli enzimleri ve/veya transport proteinlerini etkileyen kalıtsal metabolizma bozuklukları organik asidemiler veya organik asidüriler olarak bilinmektedir. "Klasik organik asidemi" tanımı akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD), metilmalonik asidemi (MMA), propiyonik asidemi (PA) ve izovalerik asidemiyi (IVA) kapsayan dallı zincirli amino asit katabolizmasındaki bozukluktan kaynaklanan kalıtsal metabolizma bozuklukları için kullanılmaktadır (1). Bu hastalıkların insidansı yaklaşık 1.000.000 canlı doğumda 1 ile 10.000 canlı doğumda 1 arasında değişmektedir (2).

Başlangıç zamanı ve semptomların ciddiyeti dahil olmak üzere çok çeşitli şekilde ortaya çıkabilmektedir. Ancak organik asidemiler genellikle en yenidoğan döneminde akut metabolik atak ile ortaya çıkmaktadır. Geç başlangıçlı formlar ise yenidoğan döneminden daha sonra çocukluk döneminde tekrarlayan metabolik dekompansasyon atakları ile açıklanamayan büyüme geriliği ile ortaya çıkabilmektedir. Yenidoğan taraması tarafından saptanan asemptomatik formları da görülmektedir (1). Karakteristik semptomları arasında beslenme yetersizliği, kusma, büyüme geriliği, gelişimsel gecikme, karaciğer hastalığı, nötropeni, trombositopeni, osteomalazi ve osteoporoz, letarji, hipotoni, nöbetler, ataksi, koma yer almaktadır. İlk klinik bulgular büyük ölçüde değişse de, nedeni açıklanamayan anyon açıklığı artmış metabolik asidoz ve ensefalopati veya nöbetler gibi şiddetli nörolojik belirtiler ile karakterizedir (3).

Tüm organik asidemiler gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC/MS) veya ardışık kütle spektrometresi (Tandem MS-MS) ile idrar, serum veya beyin omurilik sıvısında saptanabilen spesifik organik asit profillerinin tanımlanmasıyla tanı alabilir (1).

MMA, PA ve IVA'da akut metabolik atak sırasında hiperamonyemi ve metabolik asidozun düzeltmesi, toksik etki gösteren metabolitlerin dolaşımda azaltılması için protein tüketiminin kısıtlanması, protein alımı azaltılırken katabolizmayı engellemek amacıyla parenteral (ya da enteral) yolla uygun kalori desteğinin sağlanması amaçlanmaktadır. Akut metabolik atak tedavisinin ardından uzun dönem tedavideki amaç, toksik etkili MMA ve PA'da propiyonik, IVA'da ise izovalerik asit ve türevlerinin birikimini engellemektir. Bu amaçla, bir yandan doğal protein tüketiminin kısıtlaması ve öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarının alınması yoluyla propiyonik

veya izovalerik asit metabolitleri üretimini azaltılmaya çalışılırken öte yandan hastanın optimal kalori alımı sağlanmalıdır. PA ve MMA'lı hastalarda lipolizi engellemek amacıyla uzun süreli açlıktan kaçınılmaktadır (4).

Ağır seyreden MMA ve PA formları olan hastalarda, anoreksi ve beslenme problemleri görülebilmektedir. Optimal beslenmeyi sağlamak ve katabolizmayı önlemek amacıyla beslenmeyi desteklemek veya beslenmenin tamamının verilmesi amacıyla nazogastrik tüp veya gastrostomi aracılığı ile verilmesi gerekebilmektedir (4)

MMA ve PA hastalarda uzun dönemde nörolojik, hematolojik, immunolojik ve gastrointestinal semptomlar açısından risk altındadır. Ek olarak MMA tanılı hastalarda nefrolojik, PA tanılı hastalarda ise kardiyolojik semptomlar görülebilmektedir (5).

MMA ve PA tanılı hastalarda büyüme geriliği görülebilmektedir (5) MMA veya PA hastalarında büyüme geriliğinin nedenleri, sık enfeksiyonlar ve aralıklı metabolik dekompansasyonun yanı sıra diyet proteininin aşırı kısıtlanması ve yeterli enerjinin alınmaması ile ilişkili olabilir (6). IVA tanılı hastalarda büyüme normal olmakla birlikte entelektüel prognoz, erken tanı, ve uzun dönemde tedaviye uyuma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (7).

Tıbbi beslenme tedavisi organik asidemi tanılı hastalarda en önemli tedavi seçeneklerinden biridir. Bu hastalarda besin alımında yetersizlik sık karşılaşılan bir durum olup malnütrisyon ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca beslenme yetersizliklerinin immün sistem üzerine olumsuz etkileri hastalığın kısa ve uzun dönem komplikasyonlarında artışa yol açmaktadır. Bu nedenle düzenli ve kontrollü tıbbi beslenme tedavisi uygulanması, hastaların yakın takibi kronik dönemde hastalık yönetimi üzerinde son derece etkilidir.

Bu çalışma ile İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'ndan takipli olan MMA, PA ve IVA tanılı hastaların, tanılarından itibaren uzun dönem beslenme durumları ve beslenme durumları üzerinde etkili olan faktörleri saptayarak gelecekte oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.

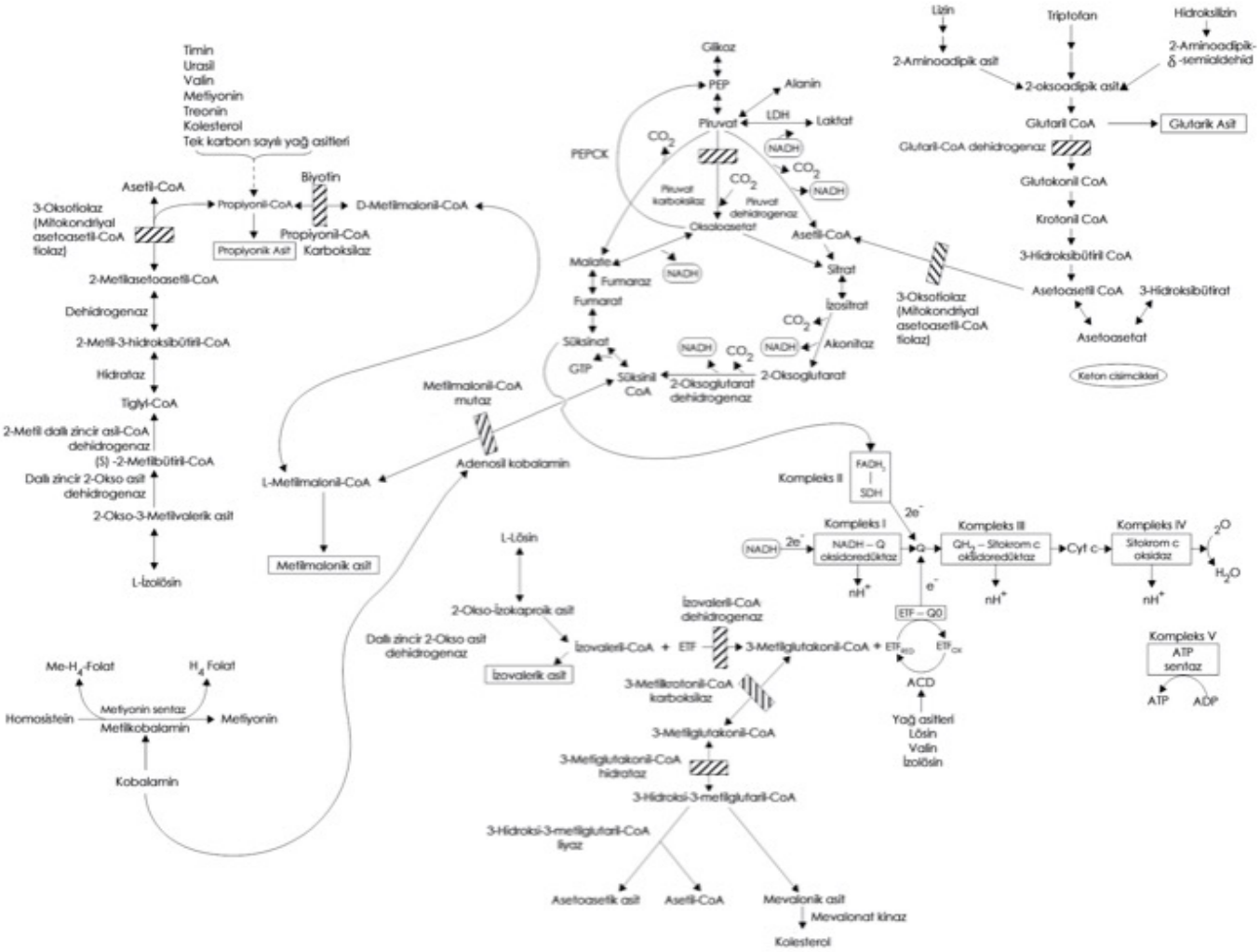
2. GENEL BİLGİLER

2.1. ORGANİK ASİDEMİLER TANIM VE GÖRÜLME SIKLIĞI

Organik asidemiler veya organik asidüriler, organik asitlerin serum ve idrarda birikmesi ile karakterize entoksikasyon tipi kalıtsal metabolizma bozukluklarıdır. Organik asidemiler genel olarak dallı zincirli amino asitlerin; ayrıca yağ asitlerinin, ketonların, karbonhidratların, vitaminlerin veya diğer majör metabolik yolaklar ile ilişkili amino asitlerin bozulmuş metabolizması ile ilişkilidir. Amino asit, lipid, pürin ve pirimidin metabolizmasını, üre ve Krebs döngüsünü, yağ asidi oksidasyonunu etkileyen 65'ten fazla organik asidemi türü tanımlanmıştır (2,8). Büyük çoğunluğu otozomal resesif kalıtım gösterirken 2-metil-3-hidroksibutiril-Koenzim A (KoA) dehidrogenaz eksikliği gibi bazı alt tipleri X geçişli kalıtım göstermektedir (9).

Organik asidemilerin genel popülasyondaki insidansı tam olarak bilinmemektedir. Kümülatif sıklıklarının genel popülasyonda 3000'de bir olduğu, ancak Arap popülasyonundaki insidansları 740 canlı doğumda bir, Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da 14.000–30.000 canlı doğumda bir olduğu görülmüştür. Çok sayıda hastanın farklı tanılar konularak izlenmesi ya da tanı konulmadan kaybedilmesi nedenleriyle gerçek prevalansın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir (10).

Organik asidemilerin metabolizması Şekil 2.1'de gösterilmiştir (11).



Şekil 2.1: Organik asidemilerin metabolizması (11)

2.2. SINIFLANDIRILMASI

2.2.1. Dallı Zincirli Amino Asitlere Bağlı Organik Asidemiler

Dallı zincirli amino asitler olan lösin, valin ve izolösinin metabolizmasındaki bir bozukluk sonucunda oluşurlar. Dallı zincirli amino asitlere bağlı oluşan organik asidemi türleri arasında MMA, PA, IVA, MSUD, 3-metilkrotonil-KoA karboksilaz eksikliği, 3-metil glutakonik asidüri, 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA liyaz eksikliği, dihidrolipoil dehidrogenaz (E3) eksikliği, 2-metil asetoasetil-KoA tiyolaz eksikliği (ß-ketotiolaz eksikliği) yer almaktadır (12).

2.2.2. Vitamin Metabolizmasına Bağlı Organik Asidemiler

Vitamin metabolizmasındaki bozukluklar, birden fazla ara yolu etkileyen çeşitli enzimler üzerinde etkili kofaktörlerin eksikliklerine yol açmaktadır. Kobalamin, biyotin ve riboflavin ile ilişkili eksiklikler organik asidemilerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Kobalamin metabolizmasındaki bozukluklar metilmalonik asidüriye yol açan kobalamin C, D ve F eksikliklerine, biyotin metabolizması bozuklukları biyotin eksikliğine ve buna bağlı çoklu karboksilaz eksikliklerine neden olmaktadır. Riboflavin metabolizmasına bağlı olarak ise yağ asidi oksidasyon bozuklukları (örneğin; kısa zincirli asil-KoA dehidrogenaz eksikliği, orta zincirli asil-KoA dehidrogenaz eksikliği, uzun zincirli asil-KoA dehidrogenaz eksikliği, multipl asil-KoA dehidrogenaz eksikliği) gibi organik asidemi tabloları gelişebilmektedir (13).

2.2.3. Lipid Metabolizmasına Bağlı Oluşan Organik Asidemiler

Asetil-KoA karboksilaz eksikliği, mevalonik asidüri, sistolik asetoasetil-KoA tiolaz eksikliği ve mitokondriyal asetoasetil-KoA tiolaz eksikliği lipid metabolizmasına bağlı olarak oluşan organik asidemi türleridir (13).

2.2.4. Karbonhidrat Metabolizmasına Bağlı Olarak Oluşan Organik Asidemiler

Karbonhidrat metabolizmasında glikoliz basamağındaki bozukluklara bağlı olarak oluşan organik asidemiler arasında pirüvat dehidrogenaz eksikliği, D-gliserik asidüri yer almaktadır. Glukoneogenez basamağındaki bozukluklara bağlı olarak pirüvat karboksilaz eksikliği ve fosfoenol pirüvat karboksikinaz eksikliği oluşmaktadır (13).

2.2.5. Enerji Metabolizmasına Bağlı Oluşan Organik Asidemiler

Fumarik asidüri ve 2-keto glutarik asidüri krebs döngüsündeki bozukluklara, kompleks I (NADH-CoQ redüktaz eksikliği), kompleks III (ubiquinol-sitokrom c redüktaz) eksikliği ve kompleks IV (sitokrom c oksidaz) eksiklikleri ise oksidatif fosforilasyon bozukluklarına bağlı gelişen organik asidemilere örnek verilebilir (13).

2.2.6. Diğer Organik Asidemiler

Glutatyon metabolizmasında glutatyon sentaz eksikliğine bağlı olarak oluşan 5-Oksoprolinüri (Piroglutamik asidüri), 4-Aminobütirik asid metabolizmasına bağlı olarak ise süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği (4-hidroksibütirik asidüri) meydana gelmektedir (13).

2.3. TANI KRİTERLERİ VE LABORATUVAR BULGULARI

Organik asidemilerin tanısında öncelikle idrar, beyin omurilik sıvısı ve kan örneklerinde ardışık kütle spektrometresi (Tandem MS-MS), gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC/MS), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) gibi analizatörlerde geliştirilmiş yöntemler kullanılmaktadır. GC-MS ile yapılan çalışmalarda, altmış beşin üzerinde organik asit, organik asidemiler nedeni ile idrarda anormal miktarlarda saptanabilir. GC/MS ve Tandem MS/MS, mitokondriyal enerji üretim verimliliği, nörotransmiter metabolizması, fonksiyonel vitamin, mineral ve amino asit eksiklikleri ve metabolik dekompansasyon sırasında metabolik dengesizlik ve toksisite dahil klinik durumu değerlendirmek için kullanılabilir. Kapiller elektroforez ve yüksek çözünürlüklü proton nükleer manyetik rezonans gibi farklı analizatörlerde yapılan çalışma yöntemleri de olmakla birlikte bu yöntemler tanıda yaygın olarak kullanılmamaktadır (1).

Enzimatik çalışmalar ve/veya moleküler testler ile yapılan mutasyon analizleri kullanılmaktadır. Gebeliğin 14. haftasında (2. trimester), isovalerik asidemi, propiyonik asidemi ve metilmalonik asideminin güvenilir ve hızlı prenatal tanısı, GC-MS, stabil izotop seyreltme teknikleri veya Tandem MS/MS kullanılarak amniyotik sıvıdaki metabolitlerin doğrudan ölçümü ile gerçekleştirilebilir. Ayrıca genetik mutasyonun bilindiği ailelerde gebeliğin 1. trimesterden itibaren kordon villüs hücre kültürlerinde ya da gebeliğin 2. trimesterden itibaren de amniyotik hücre kültürlerinde enzimatik ya da moleküler genetik incelemeler yapılabilmektedir (14).

MSUD'nin prenatal tanısı ise yalnızca koryon villusdaki veya amniyosit kültürlerinde enzim analizlerine ve/veya mutasyon analizi ile yapılmaktadır (14).

Laboratuvar değerlendirmesi tipik olarak artmış anyon açığı, artmış metabolik asidoz, ketozis ve hiperamonyemi ile diğer hastalıklardan ayırt edilebilmektedir. Hiperürisemi, hiperlaktatemi ve hipokalsemi de görülebilir. Kan şekeri değişkenlik gösterir. Organik asidemilerin spesifik bulgusu olarak nötropeni, anemi, trombositopeni veya pansitopeni ile ortaya çıkan kemik iliği tutulumu da görülebilir (4). Hastalarda idrar organik asit analizinde ve asilkarnitin profilinde tipik metabolitler saptanır. Genel olarak ketotik hiperglisinemi tablosu görülür (15).

MSUD'de ise kan laktat ve kan hücreleri sayısı normaldir. Kan amonyak seviyesi normal veya hafif artmış olarak saptanabilir. Hafif ketonüri ve hipoglisemi görülebilir. Kantitatif amino asit analizinde lösin, izolösin ve valin düzeyleri artmış ve normal şartlarda kanda saptanmayan bir lösin izomeri olan alloizolösin saptanmaktadır. İdrarda lösin, izolösin, valin ve ketoasitleri görülmektedir. Bu ketoasitlerin varlığı 2,4 dinitrofenilhidrazin aracılığı ile idrarda saptanmaktadır (15).

2.4. KLİNİK BULGULAR

Organik asidemiler enzim eksikliğinin derecesine göre yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar her yaşta bulgu verebilmektedir. Ağır enzim eksiklikleri yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bulgu verirken, daha hafif enzim eksiklikleri ileri yaşlarda klinik tablonun ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

2.4.1. Yenidoğan Döneminde Bulgu Veren Ağır Form

Entoksikasyon tipi kalıtsal metabolizma hastalıklarında tipik olarak gebelik ve doğum öyküsü normaldir. Bebeklerde doğumdan sonra saatler veya haftalara kadar sürebilen semptomsuz bir sürenin ardından, beslenmede azlık, kusma, dehidratasyon, letarji, takipne ve hipotermi gibi spesifik olmayan semptomlar görülür. Eğer bu dönemde tanı konulmazsa hızlı bir şekilde solunum sıkıntısı, apne, bradikardi, koma, beyin ödemi ve ölüme kadar ilerleyebilir. Semptomların başlangıcında, fiziksel muayenede değişen zihinsel durum ve ensefalopati ile birlikte dehidratasyon, hepatomegali, anormal tonus ve nöbet benzeri aktivite de saptanabilmektedir (15).

Her ne kadar klinik bulgular değişkenlik gösterebilse de açıklanamayan şiddetli ve inatçı yüksek anyon açıklı metabolik asidoz, hiperamonyemi, ansefalopati ya da nöbetlerin varlığı tanısal açıdan çok önemli göstergelerdir. Klinik bulgular başladıktan sonraki ilk 24-48 saat içinde tanı konulması fiziksel/mental retardasyonun önlenmesi açısından yaşamsal önem taşır (16).

2.4.2. Geç Başlangıçlı Kronik Form

Hastalıkların geç başlangıçlı formları süt çocukluğu döneminden ergenlik hatta erişkinliğe kadar uzanabilen bulgusuz bir dönemden sonra ortaya çıkar. Hasta bireylerde sıklıkla yüksek proteinli bir öğün sonrası veya hastalık, cerrahi gibi katabolik stres durumlarının ardından yineleyen ketoasidoz atakları ataksi, letarji, koma gibi nörolojik tutulum bulguları gözlenmektedir (4). Bazı hastalarda hipergliseminin gözlenmesi klinik tablonun diyabetik ketoasidoz ile karışmasına yol açabilir (17–19). Diğer bireyler akut hemipleji, hemianopsi, serebral ödem, vasküler hasar, beyin tümörü veya akut ensefalit benzeri semptomlar gösterebilir. Semptomlar sıklıkla; hipotoni, ataksi, nöbetler, anormal hareketler veya gelişim geriliği ile ortaya çıkan nörolojik hastalıklarla veya anoreksi, kronik kusma veya Reye benzeri sendrom ile birlikte gastrointestinal hastalık ile karıştırılarak yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Hastaların bir kısmında ise anemi, trombositopeni, lökopeni gibi hematolojik bulgularla ortaya çıkabilmekte, ayrıca enfeksiyonu eğilimleri nedeni ile yineleyen enfeksiyonlar tanı konulmasında rol oynayabilmektedir (4,20).

2.5. TEDAVİ İLKELERİ

Tedavi yaklaşımı temel olarak, akut krizin neden olduğu metabolik dekompansasyon durumunun tedavisi ardından ileride oluşabilecek atakları engellemeyi amaçlayan ilaç ve proteinden kısıtlı tıbbi beslenme tedavisinden oluşmaktadır. Merkezi sinir sistemi bulguları erken tanı ve acil tedavi ile önlenebilir veya minimum düzeye indirilebilir. Her iki formda da bir an önce toksin metabolitlerin uzaklaştırılması gereklidir. Ardından, toksik olan organik asitlerin ve metabolitlerinin oluşumunu sınırlandırmak için gerekli olan tıbbi beslenme ve diğer spesifik tedaviler, hem erken başlangıçlı, hem de geç başlangıçlı formdaki hastalarda başlanmalıdır (21).

Metabolik dekompansasyonun erken tanınması ve tedavisi esastır. Ebeveynlere metabolik dekompansasyon, atak belirtileri ve acil durum tedavi ilkelerini öğretmek son derece önemlidir (21).

2.6. PROPİYONİK ASİDEMİ [İnsanlarda Çevrimiçi Mendel Katılımı (OMIM) #606054]

Propiyonik asidemi (PA); valin, izolösin, treonin, metiyonin amino asitlerinin, tek karbon sayılı yağ asitlerinin ve kolesterolün katabolizmasında ortak yolakta yer alan propiyonil KoA karboksilaz (PCC) enzim eksikliği sonucunda ortaya çıkan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir metabolizma hastalığıdır. PCC, propiyonil-KoA'nın metilmalonil-KoA'ya dönüşümünü katalize eden biyotin bağımlı bir enzimdir. Hastalık bu enziminin sırasıyla alfa ve beta alt birimlerini kodlayan PCCA veya PCCB genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Prevelansı, 100.000 – 150.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (4). İlk propiyonik asidemi olgusu, Childs ve arkadaşları (22) tarafından 1961 yılında epizodik metabolik ketoasidoz, protein entoleransı ve çok yüksek seviyede plazma glisin seviyelerine sahip bir erkek bebekte tanımlanmıştır.

2.6.1. Tanı Kriterleri ve Laboratuvar Bulguları

Propiyonik asidemi; serum ve idrarda propiyonik asit ve metabolitleri olan propiyonil-karnitin, 3-hidroksi propiyonat ve metil sitratın ana tanı metabolitleri olduğu çoklu organik asit yan ürünlerinin artmış miktarları ile karakterizedir. Propiyonil karnitin, L-karnitinin esterik formudur. 3-hidroksi propiyonat, propiyonil-KoA'nın ß- veya ω-oksidasyonu ile oluşmaktadır. Propiyonil KoA ile oksaloasetat sitrat sentaz aracılığı ile metil sitratı oluşturur. Tiglik asit, tiglilglisin, 2-metil-3-hidroksibütirat, 3-hidroksibütirat ve propiyonil glisin gibi izolösin katabolik yolunun çeşitli ara maddelerinden türetilen yüksek organik asit konsantrasyonları da görülebilmektedir. Propiyonil-KoA birikimi aynı zamanda anormal biyotin metabolizması nedeniyle, biyotinidaz eksikliği, holokarboksilaz sentaz eksikliğinde de görülebilmektedir. Hastaların tanısında sayılan metabolitlerin serum, kan ve idrar örneklerinde gösterilmesi önemlidir. Plazma serbest ve asilkarnitin değerlendirilmesinde propiyonil karnitinde (C3) artma ve serbest karnitin düzeylerinde azalmanın, idrar organik asit incelemelerinde ise patolojik metabolitlerin gösterilmesi ile tanı konulmasının ardından lökosit ve fibroblast mutasyon analizleri ile tanı kesinleştirilmektedir (4,23).

2.6.2. Patofizyoloji

Propiyonil-KoA karboksilaz enziminin eksikliği, propiyonil-KoA birikimine ve kanda ile idrarda serbest propiyonat konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır. Propiyonil-KoA ve ilgili toksik metabolitlerin birikimi çeşitli ara metabolizma yollarında inhibe edici etkiler yaratmaktadır. Propionil-KoA ve metabolitlerinin Krebs döngüsünü inhibe edici etkisi olduğu, ATP sentezinin azalmasına neden olduğu, ayrıca piruvat dehidrogenaz kompleksi, N-asetil-glutamat sentetaz ve glisin ayrılma sistemi üzerinde inhibe edici etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, hastalarda bir yandan substrat yetersizliği gelişirken diğer yandan toksin birikimine ikincil ciddi bir enerji açığı oluşmaktadır (20,24). Bunlara ek olarak propiyonil-KoA birikimi, N-asetil glutamat sentetaz enzimini baskılayarak üre döngüsünün de bozulmasına ve plazma amonyak düzeyinin artmasına neden olabilmektedir (24).

Propiyonil-KoA birikimi de novo yağ asidi sentezinde tek karbon sayılı yağ asitlerinin oluşumunda malonil KoA'nın yerine kullanılmasına neden olur. Buna karşılık, katabolizma sırasında lipolizin artması nedeniyle tek karbon sayılı yağ asitlerinden önemli miktarda propiyonil-KoA oluşabilmektedir (12).

Bağırsak bakterileri ise başka bir propiyonat kaynağıdır. PA'da propiyonat kaynaklarının %50'sini amino asit katabolizması, %25'ini tek karbon sayılı yağ asitlerinin oksidasyonu ve geriye kalan %25'ini ise bağırsak bakteri aktivitesinin oluşturduğu tahmin edilmektedir (25).

2.6.3. Klinik Bulgular

Buna karşılık aralıklı akut dekompansasyon ataklarının gözlendiği daha az şiddetli ve daha geç başlangıçlı olgular da tanımlanmıştır. PA hastalarında özellikle ataklar sırasında laboratuvar incelemelerinde artmış anyon açığı, ketonüri ve hiperlaktatemi ile birlikte metabolik asidoz (pH <7.30) gözlenir. Kan glukoz düzeyi normal, artmış veya azalmış olabilir. Metabolik asidoz tablosuna hiperamonyemi de eşlik edebilir. Hiperürisemi saptanabilir. Kan sayımında Nötropeni trombositopeni, anemi ya da pansitopeni saptanabilir. İlk metabolik atağı atlatan hastalarda enfeksiyon, cerrahi girişim, açlık süresinin uzaması, aşılama gibi katabolizmayı tetikleyen durumlarda ya da proteinden zengin besinlerle beslenme yeni ataklara neden olabilmektedir (24).

Geç başlangıçlı formda ise büyüme ve gelişme geriliği, protein hipotonisite, distoni, koreoatetoz, mental retardasyon, psikoz ya da otizm bulguları, protein entoleransı, kusma gibi kronik gastrointestinal yakınmalar, pankreatit atakları, kardiyomiyopati gibi bulgular görülmektedir (5).

2.6.4. Tedavi

Tedavinin uzun dönemde ana amacı başta merkez sistemi, kalp ve pankreas olmak üzere organların etkilenerek zarar görmesini engellemek ve hastalarda normal büyüme-gelişmeyi sağlamaktır. Akut metabolik atak sırasında hiperamonyemi ve metabolik asidozun düzeltmesi, toksik etki gösteren propiyonat öncüllerinin dolaşımda azaltılması için protein tüketiminin kısıtlanması, protein alımı azaltılırken katabolizmayı engellemek amacıyla parenteral (ya da enteral) yolla uygun kalori desteğinin sağlanması amaçlanır. Öte yandan özellikle parenteral tedavi uygulanan hastalarda katabolizmayı azaltmak amacı ile bir yandan dekstroz verilirken diğer yandan infüzyon şeklinde IV insülin de uygulanabilmektedir (4). Hiperamonyeminin kontrolü amacı ile karbamil glutamat ya da bazı olgularda sodyum benzoat tedavileri kullanılabilmektedir (26). Özellikle tedaviye dirençli olgularda detoksifikasyon amacı ile ekstrakorporal temizleme (Hemofiltrasyon-hemodiyaliz-periton diyalizi gibi) gibi yöntemler kullanılabilmektedir (27).

Propiyonik asideminin metabolik atakları sırasında hastaların bir kısmında tiamin eksikliğine bağlı ciddi laktik asidoz gözlenebilir. Özellikle yetersiz besin alımının eşlik ettiği ciddi metabolik dekompansasyon ataklarında, akut tiamin eksikliğini önlemek için erken dönemde tiamin desteği verilmesi önerilmektedir (28).

Propiyonik asidemili hastalarda akut metabolik atak tedavisinin ardından, uzun dönem tedavisindeki amaç toksik etkili propiyonik asit ve türevlerinin birikimini engellemektir. Bu amaçla, bir yandan doğal protein tüketiminin kısıtlaması yoluyla propiyonik asit üretimini azaltılmaya çalışılırken öte yandan hastanın optimal kalori alımı ve lipolizi engellemek amacı ile uzun süreli açlıktan kaçınılması sağlanır. İkincil eksikliğin engellenmesi amacı ile karnitin desteği (100 mg/kg/gün) verilirken, PCC'nin kofaktörü olan biyotin desteği kullanılabilir. Bağırsak bakterileri tarafından propiyonat üretimini azaltmak amacı ile belirli aralıklarla oral metronidazol tedavisi kullanılabilir (4).

Hastalarda tıbbi beslenme tedavisinin temel amacı, protein alımını bir yandan propiyonik asit öncülü olan ancak aynı zamanda insanlar için esansiyel amino asitler arasında yer alan izolösin, valin, metiyonin ve treoninin plazma konsantrasyonlarını toksik olmayacak düzeyde tutarken, bir diğer yandan hastaların yeterli büyüme ve gelişmesini sağlayacak düzeyde protein alımlarını sağlamaktır (29). Bu amaçlarla öngörülen doğal protein miktarı yaş, büyüme hızı, metabolik durum ve hastalığın şiddetine göre değişmektedir. İdeal olarak, sadece doğal protein kullanıldığında, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü/Dünya Sağlık Örgütü/Birleşmiş Milletler Üniversitesi (FAO/WHO/UNU) (2007) güvenli protein alım seviyeleri kullanılmalıdır. Ancak protein gereksinimlerini tam olarak karşılamak için doğal protein alımını destekleyen ilave öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımları kullanılmaktadır (21,30).

Amino asit karışımları için çeşitli kesitsel ve kohort çalışmalarında önerilen miktarlar, metabolik stabilite, tolere edilen doğal protein alımı, hasta yaşı, hastalık şiddetine bağlı olarak total protein alımının %15-50'si arasında değişmektedir. Absorpsiyon ve katabolizmasındaki yetersizlikler nedeniyle kullanılması gereken net amino asit karışımları miktarları tam olarak verilememektedir.

Katabolizmayı önlemek adına enerji gereksinimi, yaşıtları olan sağlıklı çocukların üstünde olmasına rağmen benzer şekilde FAO/WHO/UNU referanslarına göre verilmesi önerilmektedir. Geceleri açlığı önlemek için, tedavinin ilk yıllarında gece boyu tüple beslenme gerekebilir (21). Ayrıca akut hastalık sırasındaki enerji gereksinimleri, istirahat enerji harcamalarındaki artışla birlikte artmaktadır (31).

Günümüzde PA hastalarında bebeklik döneminde anne sütünün kesilmesi önerilmemektedir. Doğal protein gereksiniminin serbest anne sütü ile, anne sütü yokluğunda veya azlığında belirlenen protein miktarına karşılık gelen formüla mamaların, izolösin, valin, metiyonin ve treonin içermeyen amino asit karışımları ile birlikte beslenmeye eklenmesi önerilmektedir (32).

Genellikle bebeklerin gelişimi için, tamamlayıcı beslenme sağlıklı yaşıtlarına benzer şekilde 4-6 aylıkken başlatılabilir. Bazı klinikler başlangıçta doğal protein alımını izlemek için miligram valin sayılmasını önermektedir. Ancak valin içeriği bilinen besinlerin sayısının çok kısıtlı olması nedeni ile bu hasta grubunda gram protein sayımı

önerilmektedir. Protein kalitesi yüksek olan yumurta, sığır jelatini gibi besinleri içerebileceğinden paketli ürünlerin etiketlerindeki protein miktarları kullanılarak hesaplama yapılmamalıdır, ancak daha protein toleransı yüksek olan veya daha büyük hastalarda kullanılabilir. Protein kısıtlamasına ek olarak, PA hastalarında tek karbon sayılı yağ asitlerinin kaynaklarından kaçınılmalıdır. Bunlara yağlı sütler, tereyağı, krema ve bazı deniz kaynaklı yağlar dahildir. Büyüme geriliği, kilo alımı azlığı ve yara iyileşmesinde gecikme bildirildiği için doğal protein kaynaklarının aşırı kısıtlanmasından kaçınılması gerekmektedir (20).

2.6.5. Prognoz ve Komplikasyonlar

Ciddi etkilenmiş hastalar yenidoğan dönemi ya da sonrasında metabolik atak nedeni ile kaybedilebilirler. Akut atakları atlatan hastalar, nörolojik, kardiyolojik, hematolojik, immunolojik ve gastrointestinal semptomlar açısından risk altındadır. PA hastalarının uzun dönemdeki izlemlerine ait çalışmalar oldukça sınırlıdır (5). Hematolojik komplikasyonlar arasında anemi oldukça sık görülmektedir. Kardiyomiyopati mortaliteden sorumlu bir komplikasyondur. Kardiyomiyopati, metabolik kontrolden bağımsız olarak gelişebilmekle birlikte ve her yaşta ortaya çıkabilmektedir. PA'lı hastalarda uzamış QT sendromu da bildirilmektedir (33).

Diğer komplikasyonlar arasında pankreatit, optik atrofi, görme ve işitme kaybı, büyüme geriliği yer almaktadır (5).

2.7. METİLMALONİK ASİDEMİ (OMIM #251000)

Metilmalonik Asidemi (MMA), propiyojenik amino asitler olan valin, izolösin, metiyonin, treonin, tek karbon sayılı yağ asidi ve kolesterol yan zincir metabolizmasında görevli metilmalonil KoA mutaz (MUT) enziminin kısmi veya tam eksikliği, metilmalonil KoA mutaz enzimin kofaktörü olan adenosil kobalamin (cbI) sentezi veya transportundaki bozukluklar veya metilmalonil KoA epimeraz enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkan doğuştan metabolizma hastalığıdır (34). MMA prevelansı 50.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (1).

2.7.1. Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Tanı yaklaşımı, biriken toksik metabolit seviyelerinin ölçümü, enzimatik değerlendirmeleri ve mutasyon analizini içermektedir. GC/MS veya Tandem MS/MS kullanılarak metilmalonik asidin ve idrardaki 3-hidroksi propiyonat, metil sitrat gibi ilgili metabolitlerin ölçümü, MMA metabolizması bozukluğu olduğundan şüphelenilen hastalarda güvenilir bir öncül tanı yaklaşımıdır (34).

B_{12} vitamini eksikliği olan, özellikle de vegan veya subklinik pernisiyöz anemisi olan annelerin emzirdiği bebeklerin idrarlarında metilmalonik asit atımı saptanabileceğinden, tanı konulmadan önce bu nedenlerin dışlanması önem taşır (4).

2.7.2. Patofizyolojisi

Valin, izolösin, metiyonin ve treonin amino asitleri, tekli sayıda karbon içerikli yağ asitleri, kolesterol yan zincirleri ve bağırsak florasındaki bakteriler tarafından sentezlenen propiyonik asit parçalanarak propionil KoA'ya dönüşür. Daha sonra PCC enzimi aracılığı ile D-metil malonil KoA'ya (D-MMKoA) dönüşür. D-MMKoA, MMKoA epimeraz enzimi ile L- formuna dönüşür. Ardından MMKoA mutaz enzimi aracılığı ile süksinil KoA'ya dönüştürülür. Süksinil KoA daha sonrasında krebs döngüsüne katılır. MUT enziminin koenzimi adenosil kobalamin (B_{12} vitamini)'dir. MUT enziminin kısmi veya tam eksikliği, adenosil kobalaminin sentez veya transportundaki bir bozukluk veya epimeraz enziminin eksikliği sonucunda metil malonil-KoA ve propionil-KoA'nın birikmesine neden olur. Bu birikim sonucunda serumda ve idrarda metilmalonik asit, propiyonik asit ve metabolitlerin artışına neden olur (34).

Metilmalonil-KoA mutaz apoenzim eksiklikleri iki alt gruba ayrılmaktadır; yüksek oranda adenosil kobalamin konsantrasyonları varlığında hemen hemen saptanamayan MUT aktivitesi olan mut^0 defekti ve yüksek ılımlı kalıntı MUT aktivitesi olan mut^- defekti. Kobalamin metabolizmasındaki bozukluklar, aynı zamanda kombine metilmalonik asidemi ve homosistinüri olarak da ortaya çıkabilmektedir. Rezidüel MUT enzim aktivitesi ile hastalığın klinik belirtileri arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır (34,35).

Metilmalonil KoA mutazın eksikliği, metilmalonil-KoA'nın birikmesine neden olur. Bu durum plazma ve idrarda büyük miktarda artan metilmalonik asit konsantrasyonlarına neden olmaktadır. Propionil KoA karboksilazın ikincil kullanımı nedeniyle, propiyonik asit de birikir ve serumda propiyonil karnitin, 3-hidroksi propionik asit ve metil sitrat gibi diğer propiyonil-KoA metabolitleri de görülür.. Bununla birlikte, yenidoğanlarda idrar organik asit analizi ile tespit edilen hafif metilmalonik asit atılımı gösteren hafif klinik bulguları olan ya da asemptomatik hastalarda propiyonil-KoA'dan oluşan metabolitlerin atılımı görülmeyebilir (4).

2.7.3. Klinik Bulgular

Metilmalonik asidemide gözlenen klinik bulguların şiddeti ve kliniğin başlama yaşı geniş bir yelpazeye sahiptir. En sık saptanan akut/yenidoğan tipidir. Hastalarda yaşamın ilk birkaç günü içerisinde, yaşamı tehdit eden ketoasidoz, hiperamonyemi, hiperglisinemi, hipoglisemi, kusma, solunum sıkıntısı, letarji, hipotoni, hipotermi, nötropeni ve trombositopeni ile karakterize klinik bulgular ile ortaya çıkar (1). İnfantil/ B_{12}-yanıtsız fenotipte bebekler doğumda normaldir, ancak doğumdan birkaç hafta ile birkaç ay içinde, protein yükü yüksek olan beslenmeyi takiben letarji, kusma, dehidrasyon, hipotoni, hepatomegali, ensefalopati tablosu gelişir. Hastalarda gelişim geriliği görülür. B_{12} yanıtlı fenotip ise genellikle yaşamın ilk birkaç ayından yıllara kadar değişken başlangıç aralığına sahiptir. Hastalarda gelişim geriliği, hipotoni, anoreksi, bazen yüksek proteinli besinleri tüketmekten kaçınma veya yüksek proteinli beslenmeyi takiben kusma, letarji ile kendini gösterir. Sekonder karnitin eksikliği gelişebilir. Tüm fenotiplerde enfeksiyon, stres, hamilelik ve yoğun diyet ve egzersiz gibi hiperkatabolik durumların tetiklediği diyabetik ketoasidoza veya septik şoka benzeyebilen aralıklı metabolik dekompansasyon atakları gözlenebilir (1).

Geç başlangıçlı MMA hastalarının bir kısmında hastalığın erken bulgusu olarak hiperürisemi ile ilişkili renal tübüler asidoz gelişimi gözlenebilir. Bu durum metabolik kontrol ile kısmen düzelebilir (36).

10 yaşından büyük olan tüm MMA hastalarında kronik böbrek yetmezliği riskinin arttığı bildirilmektedir (36). Kusma ve reflü gibi gastrointestinal komplikasyonlar, yetersiz sıvı alımı, tekrarlayan hastalıklar ve metabolik dekompansasyonların tetiklediği dehidratasyon atakları sırasında böbrek fonksiyonları önemli ölçüde bozulabilir. MMA hastalarında tip-4 tübüler asidoz ve düşük glomerüler filtrasyon oranına adaptif

değişikliklerin gözlendiği tubulo-interstisyel nefrit şeklinde böbrek tutulum bulguları gözlenir (37). Böbrek tutulumunun seyri genellikle belirsiz olmakla birlikte son evre böbrek yetmezliği gelişebilir ve birçok hastada 20'li yaşların sonunda diyaliz ve böbrek nakil gereksinimi ortaya çıkabilmektedir. Nefropati, aşırı metilmalonik asit atılımına bağlı kronik glomerüler hiperfiltrasyon kaynaklı olası bir komplikasyon olduğundan, böbrek hasarını en aza indirmek ve yavaşlatmak katı metabolik kontrol gerektirebilir (38).

2.7.4. Tedavi

Metilmalonik asideminin tedavi yaklaşımı propiyonik asidemili hastalarla ortak olmakla birlikte tüm hastalar tanı anında B_{12} yanıtı açısından değerlendirilmelidir. Yanıt durumu; 5 gün boyunca günde 1 mg hidroksikobalamin (intramüsküler veya intravenöz yolla) uygulanması ile belirlenebilir. Hastalarda serum metilmalonik asit konsantrasyonlarında %50 veya daha fazla bir azalma B_{12} yanıtlılığını göstermektedir. B_{12} yanıtlı hastalar için, rutin tedaviye ek olarak günlük 1,0- 2,0 mg intramüsküler hidroksikobalamin enjeksiyonları uygulanır (34).

Tıbbi beslenme tedavisi PA ile birebir aynı olmakla birlikte böbrek fonksiyonlarını korumak amacıyla sıvı alımı artırılmalıdır. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda gerekli durumlarda sodyum, potasyum ve fosfor kısıtlaması yapılabilmektedir (21).

Şiddetli PA ve MMA formları olan hastalarda, anoreksi ve beslenme problemleri her zaman görülebilmektedir. İyi beslenme durumunu korumak ve katabolizmayı önlemek için, oral alımın kısıtlı olduğu durumlarda besinlerin nazogastrik tüp veya gastrostomi aracılığı ile verilmesi gerekebilmektedir (4).

2.7.5. Prognoz ve Komplikasyonlar

PA'lı hastalarda olduğu gibi MMA'lı hastalar da, yenidoğan döneminde veya sonraki dönemlerde akut metabolik atak sırasında kaybedilebilirler. MMA hastalarının yaklaşık %15'i B_{12} yanıtlı olup daha iyi bir prognoza sahiptir. MMA tanılı tüm hastalar arasında, en kötü prognoza sahip olanlar mut^0 alt tipindeki hastalardır (36). Erken tanı ve daha iyi tedavi seçenekleri sayesinde son 10 yılda gerek PA gerekse MMA hastalarının prognozu belirgin iyileşmiştir. Erken ve orta çocukluk dönemine kadar hayatta kalma oranları %70'in üzerindedir (30). Bununla birlikte, kognitif disfonksiyon oranı halen yüksek seyretmektedir. Hastaların çoğunun IQ'sunda hafif ile orta derecede gerilik

saptanmaktadır (39,40). Başta hareket bozuklukları, kore ve atetoz olmak üzere nörolojik belirtilerin görülme sıklığı PA ile benzerdir. Yaşla beraber artan metil malonik asit atımının da etkisi ile gelişen kronik ve ilerleyici böbrek fonksiyon bozuklukları hastalarda sık olarak gözlenen ve önemli bir komplikasyondur (41). Ağır MMA formlarında, nöromotor gelişme geriliği ve ilerleyici böbrek hastalığı riski daha yüksektir. Bu nedenle, özellikle mevcut tedavi yöntemleri kullanılarak yeterince kontrol edilemeyen, tekrarlayan metabolik atakları olan hastalar için karaciğer nakli bir tedavi seçeneği olarak önerilebilmektedir. Karaciğer naklinin MMA hastalarında yaşam kalitesini iyileştirdiği, metabolik kriz ve nörolojik hasar olasılığını azalttığı bildirilmektedir. Ancak nakil sonrası diğer organ sistemlerindeki problemler devam edebilmekte, örneğin metabolik inme görülebilmekte, böbrek hastalığı devam edebilmekte ve optik atrofi gelişebilmektedir (42). Bu nedenle böbrek hastalığı olan hastalarda, kombine karaciğer-böbrek nakli bir seçenek olarak önerilmektedir. Kombine nakil sonrası, serum ve idrar MMA seviyelerinde belirgin bir düşüş olmakta ve metabolik dekompansasyonlar azalmakta, ancak nörolojik bozulma devam edebilmektedir (43).

2.8. İZOVALERİK ASİDEMİ (OMIM #243500)

İzovalerik asidemi (IVA) Tanaka ve ark tarafından 1966 yılında organik asidemi olarak tanımlanan ilk hastalıktır (44). Hastalığa izovaleril KoA dehidrogenaz enzim eksikliği yol açmaktadır. İzovaleril KoA dehidrogenaz, elektron transfer flavoprotein (ETF)/ETF-ubiquinon oksidoredüktaz sistemi aracılığı ile elektronları solunum zincirine transfer eden bir intramitokondriyal flavoenzimdir (4). IVA prevelansının 100.000-200.000 kişide bir olduğu bildirilmiştir (10).

2.8.1. Tanı ve Laboratuvar Bulguları

İzovaleril koA dehidrogenaz enzimindeki eksiklik nedeniyle, genellikle hem plazma hem de idrarda serbest izovalerik asit, 3-hidroksi izovalerik asit ve N-izovaleril glisin gibi izovaleril-koA türevleri birikir Serbest karnitin ile konjugasyon sonucunda izovaleril karnitin (C5) oluşur ve plazma ve idrardaki konsantrasyonları artar. Tanı asilkarnitin profilinde artmış C5-izovaleril karnitin düzeylerinin gösterilmesi ve idrar organik asit analizinde hastalığa özgü (izovaleril glisin ve 3-hidroksi izovalerik asit) metabolitlerin artışının gösterilmesi ile konulmaktadır (45). Hastaların idrar organik asit analizlerinde laktik asit, 3-hidroksibutirik asit, asetoasetik asit, izovalerik glutamik asit

artışı da saptanabilir (2). Kan gazı incelemelerinde anyon açığı yüksek metabolik asidoz varlığı gözlenir. Biyokimyasal analizler dışında lökositlerde ve fibroblastlarda izovaleril-KoA dehidrogenaz enzim aktivitesi ölçümü ve mutasyon analizi ile tanı kesinleştirilir (1).

2.8.2. Patofizyoloji

İzovalerik asidemi, mitokondriyal bir enzim olan ve lösin katabolizmasındaki üçüncü basamağı katalizleyen (izovaleril-KoA'nın, 3-metilkrotonil-KoA'ya dehidrojenasyonu) izovaleril koA dehidrogenazın eksikliği sonucunda gelişir. Vücut sıvılarında izovaleril-koA ve türevlerinin birikir. İzovaleril-KoA genellikle konjuge olarak toksik olmayan izovaleril glisin olarak atılır. Bununla birlikte, enfeksiyon, hamilelik, yüksek protein tüketimi veya egzersizle tetiklenen metabolik dekompansasyon durumlarında izovaleril-KoA konsantrasyonu karaciğerin esterleşme kapasitesini aşar, bu da izovaleril-KoA'nın, izovalerik ve 3-hidroksi izovalerik asidin artışına neden olur (1). İzovaleril-KoA ve metabolitleri, aynı zamanda N-asetil glutamat sentetazı inhibe ederek üre döngüsünün bozulmasına ve hiperamonyemiye yol açar (46). Ayrıca izovalerik asit, krebs döngüsünde süksinat/KoA ligazı inhibe eder, aynı zamanda bir sitrat sentaz ve Na^+-K^+/ATPaz inhibitörü gibi işlev görmektedir (2).

2.8.3. Klinik Bulgular

İzovalerik asidemi genellikle üç farklı klinik tabloya neden olur: bunlardan biri asemptomatik olup yenidoğan taraması sırasında tesadüfi olarak saptanırken diğer iki alt tipi klinik tabloya neden olmaktadır. Hastalığın "akut yenidoğan formu" en sık görülen alt tipidir. Bu form genellikle emme azlığı, beslenme güçlüğü, kusma, letarji, ansefalopati, hiperamonyemi, kemik iliği yetmezliğine bağlı olarak pansitopeni/trombositopeni ve karakteristik "terli ayak" kokusunun eşlik ettiği, akut metabolik ketoasidoz atağı şeklinde bulgu vermektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda klinik tablo, beyin ödemi veya kanama nedeniyle ölüme kadar ilerleyebilir. Genel olarak klinik bulgular, üre döngüsü bozuklukları, yağ asidi ß-oksidasyon defektleri ve diğer organik asidemilerle gözlenen klinik bulgulara benzer. Yenidoğan döneminde akut metabolik ataktan kurtulan hastaların prognozu, geç dönemde tanı alan hastalara kıyasla farklılık göstermeyebilir (47).

“Kronik intermittan” form ise, çocukluk çağında katabolizma, uzun süreli açlık, araya giren hastalık ya da stes ile ile tetiklenen tekrarlayıcı ketoasidoz ataklarının eşlik ettiği gelişim geriliği ile ortaya çıkmaktadır (47). Akut ataklar, hiperglisemi, asidoz, kan ve idrarda keton varlığı nedeniyle diyabetik ketoasidoz ile karıştırılabilir (18). Bazı izovalerik asidemili hastalarda yineleyen pankreatit atakları da görülebilmektedir (48).

2.8.4. Tedavi

İzovalerik asideminin tedavisinde üç ana hedef bulunmaktadır. Birincisi, IVA fenotipine tipine bakılmaksızın hastanın klinik olarak dikkatlice izlenmesi ve metabolik dekompansasyon ataklarının önlenmesidir. Metabolik stres dönemlerinde (hastalık ve açlık dahil) protein katabolizmasından gelen endojen lösin, izovaleril-koA üretimine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu durumlarda anabolizmanın sağlanması temel tedavi yaklaşımıdır. Bu nedenle, IVA'lı hastalar için hasta günü diyetinde bir yandan yiyeceklerle alınan lösin miktarı azaltılırken, kalori alımının da arttırılması sağlanır. Bu amaçla basit şekerler ve lösin içermeyen amino asit karışımları kullanılır. Oral alımın kesilmesi halinde tedaviye intravenöz glukoz infüzyonlarının eklenmesi gerekir. Lösin alımı, hastanın günlük normal gereksinimi olan protein miktarının yaklaşık %50'sine düşürülmesi, ancak protein anabolizmasını sağlamak için 24 saat sonra tekrar normale dönmesi önerilmektedir (47).

İkinci hedef, tıbbi beslenme tedavisi yoluyla, lösin tüketiminin azaltılması ve böylece lösin katabolizması sonucu oluşan izovaleril-KoA üretiminin azaltılmasıdır. Toplam protein ve enerji alımı, çocuklarda normal büyümeyi desteklemek ve anabolik bir durumu sürdürmek için yeterli olmalıdır. Bu nedenle hastanın vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresinin izlemi büyük önem taşır. Birçok durumda, doğal yiyeceklerle protein alımını 1.5 g/kg/gün olacak şekilde vermek yeterli olabilir. Tekrarlayan klinik semptomları olan hastalarda total protein kısıtlamasının yanında lösin kısıtlaması da gerekli olabilir. Önerilen yaşa uygun günlük gereksinime ulaşmak için gerekli doğal protein daha sonra lösin içermeyen amino asit karışımları ile sağlanmalıdır (47).

İzovalerik asidemili hastalarında tedavinin üçüncü hedefi, izovaleril-KoA'nın toksik olmadığı düşünülen ve kolayca atılabilen metabolitlere çevrilmesini sağlayarak izovalerik asit birikmesini önlemektir. İzovaleril-koA enzimatik olarak glisin ile konjuge edilebildiği için hastaya ekzojen olarak glisin verilmesi (250 mg/kg/gün oral yolla) bu reaksiyona giren izovaleril koA miktarı arttırılabilir. Öte yandan karnitin desteği (100-200 mg/kg/gün) ile izovaleril karnitin oluşumu arttırılabilir (47).

2.8.5. Prognoz ve Komplikasyonlar

Prognoz, diğer organik asidemilere kıyasla daha iyidir. Bir hasta tedaviye uyumlu olsa bile katabolik stres sırasında metabolik atak meydana gelebilir ve bu da intravenöz sıvı tedavisi için hastane yatışını gerekli kılmaktadır. Ergenlik çağında metabolik ataklar nadiren görülmektedir. IVA tanılı hastalarda büyüme normal olmakla birlikte entelektüel prognoz, erken tanı, ve uzun dönemde tedaviye uyuma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (7).

2.9. BESLENME DURUMUNUN SAPTANMASI

Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve yeterli beslenmenin sağlanması çocuk sağlığı açısından oldukça önemlidir. Yetersiz beslenme; normal büyümeyi, gelişimi, diğer klinik sonuçları olumsuz etkilemektedir (49). Kapsamlı bir beslenme değerlendirmesi, özellikle kronik hastalıkları olan veya uzun süreli beslenme desteği gerektiren çocukların medikal değerlendirme ve bakımının önemli bir parçasıdır. Zamanında müdahale, yetersiz beslenmeyle ilgili büyüme ve gelişim sorunlarını önleyebilir (50).

Beslenme ve Diyetetik Akademisi tarafından tanımlanan beslenme değerlendirmesi, "beslenmeyle ilgili sorunları, bu sorunların nedenlerini belirlemek için gereken verileri elde etme, doğrulama ve yorumlama" sürecidir. Tam bir beslenme değerlendirmesi kategorileri arasında besin tüketim kaydı/beslenme öyküsü, antropometrik ölçümler, biyokimyasal veriler, beslenme ile ilişkili fizik bakı ve hasta geçmişi yer almaktadır (51).

2.9.1. Antropometrik Ölçümler

Antropometrik ölçümler, beslenme durumunun saptanmasında önemli bir yer almaktadır. Antropometrik ölçümler ile sadece büyüme değerlendirilmemekte, bu ölçümler aracılığıyla elde edilen veriler ile yapılan hesaplamalar olan referans toplumun yüzde persentil değerleri, referans değerden sapma derecesi olan z-skor değerleri kullanılmaktadır (50).

2.9.1.1. Boy Uzunluğu

Boy ölçümü bir stadiyometre veya duvara sabitlenmiş baş tahtası gerektirir. 2 yaşın veya 87 santimetrenin altındaki çocuklarda yatar pozisyonda stadiyometre aracılığı ile boy uzunluğu ölçümü yapılmaktadır. 2 yaşın üzerindeki çocuklarda duvara sabitlenmiş baş tahtası aracılığı ile ayakta ölçülerek yapılmaktadır (50). Boy uzunluğunun ölçülemediği durumlarda örneğin serebral palsi gibi postürün bozulduğu kişilerde boy uzunluğunu saptamada alternatif ölçümler kullanılmaktadır. Diz yüksekliği ölçümü, tibia uzunluğu ve ya kulaç uzunluğu bu amaçla kullanılan alternatif yöntemler arasındadır (52).

2.9.1.2. Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığındaki değişiklikler çoğu zaman yetersiz beslenmenin ilk ipucunu oluşturur. Ancak vücut ağırlığı dış etkenlerden oldukça kolay etkilenmektedir. Örneğin açlık veya tokluk durumu, giyilen kıyafetlerin çeşidi, ölçüm saati gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Süt çocuklarında bebek terazileri, daha büyük çocuklarda ise dijital bir baskül aracılığı ile ölçüm yapılmalıdır. Bebekler için ağırlık ölçümü, olabildiğince az kıyafetle (çıplak ya da kuru bezle) yapılmalıdır. Kullanılan tartı bebekler için 10 gram, daha büyük çocuklar için 100 grama kadar duyarlı olmalıdır. Vücut ağırlık artış hızında yavaşlama yetersiz beslenmenin bir göstergesi olduğundan klinisyenlerin bu konuda dikkatli olmaları gerekmektedir (50).

2.9.1.3. Baş Çevresi

36. aya kadar tüm hastalarda baş çevresi ölçümü yapılmalıdır. Bu yaştan sonra baş büyümesi yavaşladığından somatik büyüme açısından güvenilir bir parametre olmamaktadır. Bazı genetik veya sonradan gelişebilen durumlar baş çevresi büyümesini etkilemekte ve baş çevresinin ölçümü beslenme durumunun bir göstergesi olmamaktadır. Baş çevresi ölçümü frontal-oksipital çıkıntıdan ölçülmelidir ve ölçüm esnek olmayan mezür kullanılarak yapılmalıdır (50).

2.9.1.4. Beden Kütle İndeksi

Beden kütle indeksi (BKİ), vücut ağırlığının kilogram cinsinden karşılığının boy uzunluğunun metre cinsinden olan değerinin karesine bölünmesi sonucunda elde edilen değer olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda BKİ değerleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (53).

2.9.1.5. Antropometrik Ölçümlerin Yorumlanması

Antropometrik ölçümlerin referans değerler ile karşılaştırılması çocuklarda büyümenin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Referans toplumun yüzde eğrilerini ifade eden "persentil büyüme eğrileri", medyan referans değere göre yüzde veya referans medyan değerden sapma derecesinin, standart sapma skoru veya z-skoru, hesaplanması olarak kullanılmaktadır (54).

Dünya Sağlık Örgütü yaşa göre boy, yaşa göre kilo ve yaşa göre beden kütle indeksinde sınır değer olarak ±2 Standart sapmayı (SS) kabul etmektedir. Bu sınıflamaya göre yaşa göre boy uzunluğu -2 SS'nin altında olan çocuklar bodur, 2 SS'nin üzerinde olan çocuklar uzun kabul edilmektedir aynı şekilde yaşa göre vücut ağırlığı -2 SS'nin altında olan çocuklar zayıf, 2 SS'nin üzerinde olan çocuklar kilolu olarak kabul edilmektedir (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMA YERİ, ZAMANI VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu çalışmaya 2010 yılı ve sonrasında doğan, yapılan laboratuvar ve genetik incelemeler sonucu "propiyonik, metilmalonik ve izovalerik asidemi" tanısı alarak İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından takibe alınan tüm hastalar dahil edilmiştir. Gerekli kurum izinleri alındıktan sonra (Bkz. Ek-2) yapılan dosya incelemesi sonucunda çalışmaya 15 propiyonik, 19 metil malonik ve 4 izovalerik asidemi tanılı hasta dahil edilmiştir. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.06.2019 tarihli toplantısında 19/104 karar no ile onaylanmıştır (Bkz. Ek-1).

- 2010 yılı öncesi tanı alan hastalar
- Tanısı propiyonik, metilmalonik ya da izovalerik asidemi dışında olan hastalar
- Takiplerine düzenli gelmeyen hastalar
- Karaciğer veya böbrek nakli olan hastalar
- Kronik böbrek yetmezliğine bağlı diyaliz tedavisi alan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2 ÇALIŞMA VERİLERİNİN TOPLANMASI

Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy uzunlukları z-skorları, baş çevresi), biyokimyasal parametreleri (plazma kantitatif amino asit değerleri, Tandem MS/MS ile serbest ve asilkarnitin düzeyleri, hemogram, kan gazı, amonyak, glikoz, elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, B_{12}, D vitamini, ferritin, demir, lipid profili), STRONGKids skoru, 24 saatlik besin tüketim kayıtları ve uygulanan tıbbi beslenme tedavileri retrospektif olarak incelenip kaydedilmiştir.

Sosyodemografik veri olarak; hastaların doğum tarihi, cinsiyeti, tanı alma yaşları, anne ve babaları arasında akrabalık durumu, anne ve babalarının memleketleri, kardeş sayısı ve gelir durumları hasta dosyalarından alınıp kaydedilmiştir.

Hastaların 3, 6, 9, 12. ay ve sonrasındaki tüm kontrolleri sırasındaki vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, STRONGKids skoru, distoni durumları, bir önceki kontrolünden sonraki yatış sayısı, metabolik dekompansasyon sayısı, 15 günden uzun süreli yatış sayıları, plazma kantitatif amino asit değerleri, Tandem MS/MS ile serbest ve asilkarnitin düzeyleri, hemogram, kan gazı, amonyak, glikoz, elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, B_{12}, D vitamini, ferritin, demir, lipid profili (total, HDL ve LDL-kolesterol, trigliserid) değerleri not edilmiştir.

Her kontrol sırasındaki verilen tıbbi beslenme tedavisine ve 24 saatlik geriye dönük besin tüketimine ait enerji, toplam protein alımı (doğal protein ve prekürsör amino asitleri içermeyen amino asit karışımı alım miktarlarının toplam değeri) önerilen besin alımı (RDA) 1989 düzeylerine olan oranları ile karşılaştırılarak kaydedilmiştir (56). Hastaların besin alım yolları (oral, nazogastrik sonda, perkütan endoskopik gastrostomi ya da jejunostomi), besinleri infüzyon şeklinde uygulanma durumu not edilmiştir.

Hastaların yaşa göre ağırlık ve yaşa göre boy z-skorlarının hesaplanması için Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneğinin 'ÇEDD ÇÖZÜM' programı kullanılmıştır. Büyümenin değerlendirmesi Neyzi ve arkadaşlarına (57) ait Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve beden kitle indeksi referans değerleri ile değerlendirilmiştir. Bu değerlere göre vücut ağırlığı z-skor değeri -2'nin altında olması kaşektik, -2 ile +2 arasında olması normal, +2'nin üzerinde olması ise obez olarak kabul edilmiştir. Boy uzunluğu z-skor değeri -2 SS'nin altında olanlar bodur, -2 ile +2 SS arasında olması normal ve +2 SS'nin üzerinde olması ise uzun boylu olarak değerlendirilmiştir.

3.3 VERİLERİN ANALİZİ

Verilerin analizi SPSS 23 istatistik paket programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma yakınlığı Kolmogorov-Smirnov, varyansların homojenliği Levene testi ile kontrol edilmiştir. Normal dağılıma sahip değişkenlerde çoklu karşılaştırmalar için Tek Yönlü ANOVA ve ikili karşılaştırmalar için Bağımsız t test kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan bağımlı değişkenlerde çoklu karşılaştırmalar için Friedman test, bağımsız değişkenlerde ise Kruskall Wallis test kullanılmıştır.

Normal dağılıma uymayan bağımlı değişkenlerde ikili karşılaştırmalar için Wilcoxon test, bağımsız değişkenlerde ise Mann Whitney U test kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki korelasyon katsayısı ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi ile sınanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir. Sonuçlar $p<0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.1'de verilmiştir. Çalışmamız %65,8'si (n=25) kız, %34,2'si (n=13) erkek, toplam 38 hastanın verileri ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamına alınan hastaların %50'si (n=19) MMA, %39,5'i (n=15) PA ve %10,5'i (n=4) IVA tanısı ile izlenmektedir.

Tüm gruplar içerisinde anne-baba memleketleri arasında en çok Doğu Anadolu Bölgesi olduğu saptanmıştır. Gelir durumlarına bakıldığında ailelerin %56,8'i (n=21) orta gelirli olduğu görülmüştür. Anne babalar arasındaki akraba evliliği oranı %89,2 (n=37) olarak belirlenmiştir.. Kardeş sayısına bakıldığında hastaların %43,3'ünün (n=16), bir kardeşi olduğu görülmüştür. Bir hastanın, bakımının Çocuk Esirgeme Kurumu'nda yapılıyor olması nedeni ile ötürü anne baba memleketi, akraba evliliği, gelir durumları, kardeş sayısı bilgilerine ulaşılamamıştır.

Tablo 4.1: Hastaların demografik özellikleri

		Sayı (n)	**Yüzde (%)**
Tanı	MMA	19	50,0
	PA	15	39,5
	IVA	4	10,5
	Toplam	38	100,0
Cinsiyet	Kız	25	65,8
	Erkek	13	34,2
	Toplam	38	100,0
Anne Memleket	Marmara Bölgesi	3	8,3
	Karadeniz Bölgesi	10	27,8
	İç Anadolu Bölgesi	5	13,9
	Doğu Anadolu Bölgesi	9	25,0
	Güneydoğu Anadolu Bölgesi	9	25,0
	Toplam	36	100,0
Baba Memleket	Marmara Bölgesi	3	8,1
	Karadeniz Bölgesi	11	29,7
	İç Anadolu Bölgesi	5	13,5
	Doğu Anadolu Bölgesi	10	27,0
	Güneydoğu Anadolu Bölgesi	7	21,6
	Toplam	36	100,0

Tablo 4.1 (devam):

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Gelir Durumu	Düşük	15	40,5
	Orta	21	56,8
	Yüksek	1	2,7
	Toplam	37	100,0
Akraba Evliliği	Evet	33	89,2
	Hayır	4	10,8
	Toplam	37	100,0
Kardeş Sayısı	0	7	18,9
	1	16	43,3
	2	12	32,4
	3 ve üzeri	2	5,4
	Toplam	37	100,0

MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, IVA: izovalerik asidemi

Hastaların tanı alma yaşlarına göre değerlendirilmesinde 12. ayın altında tanı alan hastalar erken, 12. aydan sonra tanı alan hastalar geç tanı almış olarak kabul edilmiştir. Tablo 4.2'de gösterildiği üzere MMA'lı hastaların %68,4'ü (n=13), PA'lı hastaların %86,7'si (n=13), IVA'lı hastaların %75'i (n=3) erken tanı almıştır.

Tablo 4.2: Hastaların gruplara göre tanı alma yaşlarına göre dağılımı

Hasta	**Erken Tanı**		**Geç Tanı**		**Toplam**	
Grupları	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
MMA	13	68,4	6	31,6	19	100
PA	13	86,7	2	13,3	15	100
IVA	3	75,0	1	25,0	4	100
Toplam	29	76,0	9	24,0	38	100

MMA: metilmalonik asidemi, PA: propiyonik asidemi, IVA: izovalerik asidemi

Hastaların hiçbirinde tanı konulmasının ardında anne sütü kesilmemiş, serbest anne sütü alımı (SAS) alımı sağlanmıştır. Hastalık gruplarına göre SAS alım süreleri Tablo 4.3'te gösterilmiştir. MMA, PA ve IVA tanılı hastalarda ortalama SAS alım süreleri sırasıyla 13,8 ± 17,4; 8,7 ± 9,6 ve 15,0 ± 6,2 ay olarak bulunmuştur. SAS alım süresi ile gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,75).

Tablo 4.3: Hastaların gruplara göre serbest anne sütü alma süreleri

	Ortalama Anne Sütü Alım Süresi (ay)	
Hasta Grupları	**Ort. ± SS**	**Min-maks**
MMA	13,8 ± 17,4	2-60
PA	8,7 ± 9,6	0,5-30
IVA	15,0 ± 6,2	8-22

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların her birinin 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 ve 72. ay ve üzerindeki kontrollerinde boy uzunluklarının santimetre (cm) cinsinden ölçümlerine ait değerler Tablo 4.4'te gösterilmiştir. IVA grubunun boy uzunluğu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 6, 9, 12, 24, 36, 48 ve 60. aylarda boy uzunluğunun daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). MMA ve PA grubu kendi içlerinde karşılaştırıldığında boy uzunluğu açısından yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir değişkenlik gösterdiği bulunmuştur (p=0,001).

Tablo 4.4: Hastaların kontrollerine ait ortalama boy uzunluğu değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	58,0 ± 2,7	53-63	58,4 ± 2,9	53-63	62,3 ± 2,3	61-65	0,076
6. ay	64,8 ± 2,6	62-69	65,2 ± 3,5	58-70	73,3 ± 0,6	73-74	**0,001**
9. ay	68,1 ± 3,0	64-72	68,4 ± 3,4	65-73,5	77,7 ± 3,1	75-81	**0,001**
12. ay	72,3 ± 4,7	66-83	72,1 ± 3,8	67-77	86,0 ± 1,5	84,5-87,5	**0,0001**
24. ay	82,1 ± 4,8	72,5-89	84,0 ± 2,3	80-87	94,5 ± 2,6	91,5-96	**0,0001**
36. ay	90,0 ± 6,0	79-101	90,6 ± 4,5	83-96	104,7 ± 4,0	101-109	**0,001**
48. ay	95,7 ± 7,8	81-107	98,4 ± 4,5	90-103	109,3 ± 3,2	107-113	**0,012**
60. ay	103,3 ± 7,8	87,5-111	105,9 ± 4,9	98-112	118,5 ± 5,4	112,5-123	**0,009**
≥72. ay	110,3 ± 12,6	83-123	112,0 ± 5,1	107-121	129,8 ± 0,0	129,8	0,239

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların her birinin 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 ve 72. ay ve üzerindeki kontrollerinde ölçülen boy uzunlukları persentil değerleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında IVA grubunda yer alan hastaların boy uzunlukları persentil değerlerinin 6, 9, 12, 24, 36, 48 ve 60. aylarda anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). MMA, PA ve IVA gruplarında yaşla birlikte boy uzunluk persentil değerleri arasında anlamlı bir değişkenlik bulunamamıştır ($p=0,14$).

Tablo 4.5: Hastaların kontrollerine ait ortalama boy uzunluğu persentil değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	25,5 ± 22,8	0,09-61,4	27,5 ± 29,8	0,9-75,8	66,2 ± 29,4	43,2-99,2	0,080
6. ay	26,1 ± 25,0	1,1-64,0	46,8 ± 27,3	1,3-90,4	98,6 ± 1,0	97,5-99,6	**0,001**
9. ay	21,0 ± 16,4	0,2-47,2	25,9 ± 31,5	1,2-69,1	97,5 ± 1,2	96,1-98,5	**0,0001**
12. ay	18,9 ± 28,5	0,1-97,5	13,5 ± 20,8	0,1-64,5	85,7 ± 13,7	72,5-99,9	**0,001**
24. ay	17,4 ± 19,9	0,1-56,3	23,2 ± 18,1	1,66-50,8	96,8 ± 1,3	95,6-98,2	**0,0001**
36. ay	17,8 ± 23,5	0,1-81,3	16,4 ± 18,5	0,1-57,1	91,2 ± 9,1	81,8-99,9	**0,0001**
48. ay	18,7 ± 23,3	0,1-75,8	18,2 ± 16,1	0,1-46,4	84,5 ± 13,7	72,5-99,4	**0,0001**
60. ay	22,2 ± 19,0	0,1-45,6	27,2 ± 21,3	1,0-55,1	92,4 ± 11,0	79,6-98,9	**0,0001**
≥72. ay	23,9 ± 21,8	0,1-50,2	20,9 ± 25,4	0,1-66,9	86,2 ± 0,0	86,2	0,060

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların her birinin 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 ve 72. ay ve üzerindeki kontrollerinde ölçülen boy uzunlukları z-skorlarına ait değerler Tablo 4.6'te gösterilmiştir. Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında IVA grubunda yer alan hastaların boy uzunluklar 6, 9, 12, 24, 36 ve 48. aylarda z-skorunun daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise yaşla birlikte boy uzunluk z-skor değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,16$).

Tablo 4.6: Hastaların kontrollerine ait ortalama boy uzunluğu z-skor değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	-1,0 ± 1,1	-3,1- 0,29	-0,9 ± 1,0	-2,3-0,7	0,8 ± 1,4	-0,1– 2,44	0,059
6. ay	-0,9 ± 1,0	-2,2- 0,3	-0,2 ± 1,0	-2,2- 0,3	2,3 ± 0,3	-2,2- 1,3	**0,0001**
9. ay	-1,0 ± 1,0	-2,8- 0,5	-1,1 ± 1,2	-2,2- 0,5	2,0 ± 0,2	1,7- 2,1	**0,001**
12. ay	-1,4 ± 1,4	-3,3- 1,9	-1,6 ± 1,0	-3,3- 1,9	1,6 ± 1,4	0,5- 3,1	**0,003**
24. ay	-1,5 ± 1,2	-3,9- 0,1	-0,9 ± 0,7	-2,1- 0,1	1,9 ± 0,2	1,7- 2,1	**0,0001**
36. ay	-1,5 ± 1,4	-4,1- 0,8	-1,6 ± 1,2	-3,3- 0,1	2,0 ± 1,5	0,9- 3,6	**0,001**
48. ay	-1,7 ± 1,7	-5,0- 0,7	-1,2 ± 0,8	-2,7- 0,1	1,3 ± 1,1	0,5- 2,5	**0,009**
60. ay	-0,8 ± 2,1	-4,9- 3,6	-0,8 ± 0,8	-2,3- 0,1	1,8 ± 0,8	0,8- 2,3	0,067
≥72. ay	-1,3 ± 1,6	-5,0- 0,1	-1,1 ± 1,0	-2,4- 0,1	1,1 ± 0,0	1,1	0,300

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Çalışmaya dahil edilen hastaların kontrollerinde ölçülen vücut ağırlığı ölçümlerinin kg cinsinden değerleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında IVA grubunda yer alan hastaların 3, 6, 9, 12 ve 24. aya ait vücut ağırlığı değerlerinde anlamlı yükseklik olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). MMA, PA ve IVA gruplarında yaşla birlikte vücut ağırlığı değerleri arasında anlamlı bir değişkenlik saptanmıştır ($p=0,0001$).

Tablo 4.7: Hastaların kontrollerine ait ortalama vücut ağırlığı değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	5,2 ± 0,9	4,0- 6,6	5,5 ± 0,5	4,5- 6,2	7,1 ± 0,9	6,1-7,9	**0,003**
6. ay	7,2 ± 0,9	6,0-9,0	7,2 ± 0,9	5,7- 8,7	10,8 ± 1,7	9,2-12,5	**0,0001**
9. ay	8,0 ± 1,3	6,6-10,0	8,2 ± 1,0	7,1-10,1	12,2 ± 2,9	10,0-15,5	**0,001**
12. ay	9,5 ± 2,0	7,0-13,7	9,0 ± 0,9	8,1-10,9	15,3 ± 1,2	14,0-16,3	**0,0001**
24. ay	11,9 ± 2,7	8,5-19	12,0 ± 2,3	9,5-16,2	16,0 ± 2,1	14-16,3	**0,046**
36. ay	14,1 ± 3,2	9,8- 20,8	14,5 ± 2,9	8,8-20,0	18,5 ± 3,2	15,6-22,0	0,095
48. ay	16,5 ± 4,2	11,0-25,8	18,3 ± 3,8	13,7-24,0	21,5 ± 4,6	18,0-26,8	0,164
60. ay	18,6 ± 5,5	12,3-30,0	23,1 ± 4,9	16,5-29,5	23,6 ± 4,8	20,0- 29,0	0,152
≥72. ay	22,1 ± 7,9	11,5-34,1	24,0 ± 5,6	17,8-34	26,5 ± 0,0	26,5	0,779

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların her birinin 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 ve 72. ay ve üzerindeki kontrollerinde ölçülen vücut ağırlığı persentil karşılığına ait değerler Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında IVA grubundaki hastaların vücut ağırlığı persentil değerleri 3, 6, 9 ve 12. aylarda MMA ve PA grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. ($p<0,05$) Diğer kontrollerinde de IVA grubundaki persentil değerleri diğer iki gruba göre yüksek olduğu görülürken bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). MMA, PA ve IVA gruplarında yaşla birlikte vücut ağırlığı persentil değerleri arasında anlamlı bir değişkenlik bulunamamıştır ($p=0,48$).

Tablo 4.8: Hastaların kontrollerine ait ortalama vücut ağırlığı persentil değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	25,3 ± 25,6	0,1-64,0	30,8 ± 20,7	2,5-74,2	79,1 ± 30,1	44,4-98,6	**0,009**
6. ay	32,5 ± 28,3	4,0-79,3	44,3 ± 27,8	9,6-91,1	95,0 ± 8,6	85,0-99,9	**0,008**
9. ay	31,5 ± 29,9	0,8-93,7	34,5 ± 29,5	1,4- 93,4	92,5 ± 12,6	77,9-99,9	**0,012**
12. ay	39,6 ± 38,0	0,6-96,8	28,2 ± 26,5	2,1-87,0	97,6 ± 4,1	92,9-99,8	**0,011**
24. ay	38,8 ± 37,4	0,2-99,9	42,4 ± 35,5	0,3-99,4	94,3 ± 9,2	83,6-99,6	0,058
36. ay	43,0 ± 36,7	0,1-98,8	44,0 ± 29,4	0,1-99,9	92,2 ± 9,0	82,1-99,4	0,070
48. ay	44,8 ± 38,0	0,1-99,5	61,4 ± 36,7	15,1-99,1	91,7 ± 8,6	82,6-99,8	0,132
60. ay	44,4 ± 40,3	0,1-99,9	77,1 ± 29,9	23,5-99,9	85,2 ± 16,2	67,7-99,5	0,091
≥72. ay	48,8 ± 40,3	0,1-99,4	58,7 ± 33,4	16,6-99,9	69,0 ± 0,0	69,0	0,814

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların her birinin tüm kontrollerinde ölçülen vücut ağırlığı z-skorlarına ait değerler Tablo 4.9'da gösterilmiştir. PA, MMA ve IVA grupları arasında vücut ağırlığı z-skorları arasında 3, 6, 9 ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. PA ve MMA gruplarının z-skorları birbirlerine benzer şekilde seyrederken IVA grubunun z-skorunun daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise yaşla birlikte vücut ağırlığı z-skorları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,48$).

Tablo 4.9: Hastaların kontrollerine ait ortalama vücut ağırlığı z-skor değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	-1,1 ± 1,3	-3,1- 0,3	-0,6 ± 0,7	-1,9- 0,6	1,2 ± 1,2	-0,1- 2,1	**0,010**
6. ay	-0,6 ± 0,9	-1,7- 0,8	-0,1 ± 0,9	-1,3- 1,3	2,7 ± 1,4	1,0-3,8	**0,0001**
9. ay	-0,7 ± 1,1	-2,3- 1,5	-0,5 ± 1,1	-2,1- 1,5	2,5 ± 1,6	0,77-4,0	**0,002**
12. ay	-0,5 ± 1,5	-2,4- 1,8	-0,7 ± 0,9	-2,0- 1,1	2,9 ± 1,2	1,4-3,7	**0,001**
24. ay	-0,5 ± 1,6	-2,7-3,2	-0,2 ± 1,6	-2,7-2,5	2,1 ± 1,0	0,9-2,7	0,053
36. ay	-0,5 ± 1,6	-2,9-2,2	-0,2 ± 1,6	-3,3-3,2	1,7 ± 0,8	0,9-2,5	0,117
48. ay	-0,3 ± 1,7	-3,1-2,5	-0,6 ± 1,3	-1,0-2,3	1,8 ± 1,1	0,9-2,9	0,099
60. ay	-0,4 ± 2,0	-3,1-3,1	1,4 ± 1,5	-0,7-3,4	1,4 ± 1,1	0,4-2,6	0,098
≥72. ay	-0,4 ± 2,3	-4,8-2,6	0,5 ± 1,5	-0,9-3,1	0,5 ± 0,0	0,5	0,679

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların her birinin tüm kontrollerinde ölçülen baş çevrelerinin cm cinsinden ölçülerine ait değerler Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında baş çevresi değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). MMA ve PA grubunda baş çevresi değerleri yaşla birlikte olarak anlamlı bir artış göstermektedir ($p=0,0001$).

Tablo 4.10: Hastaların kontrollerine ait ortalama baş çevresi değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	39,7 ± 1,5	38,0-43,0	39,6 ± 1,9	35,0-42,0	40,0 ± 1,0	39,0-41,0	0,934
6. ay	42,6 ± 1,8	41,0-46,0	41,7 ± 2,0	37,0-44,0	43,7 ± 1,5	42,0-45,0	0,295
9. ay	44,5 ± 1,8	42,0-48,0	43,6 ± 1,5	42,0-46,0	45,8 ± 1,3	44,5-47,0	0,166
12. ay	46,0 ± 1,6	43,5-49,0	45,6 ± 2,1	42,0-48,0	47,8 ± 1,6	46,0-49,0	0,197
24. ay	47,4 ± 1,7	44,5-50,0	47,4 ± 2,0	44,5-50,0	49,0 ± 2,0	47,0-51,0	0,368
36. ay	48,8 ± 1,6	46,0-52,0	48,3 ± 3,3	45,0-53,0	50,3 ± 2,1	48,0-52,0	0,466
48. ay	49,5 ± 2,4	45,0-54,0	49,2 ± 3,0	46,0-54,0	51,0 ± 1,7	49,0-52,0	0,574
60. ay	50,7 ± 2,5	47,5-56,0	50,1 ± 3,5	47,0-55,0	51,3 ± 1,2	50,0-52,0	0,818
≥72. ay	51,3 ± 3,4	45,0-57,0	51,6 ± 4,4	47,0-56,5	52,0 ± 0,0	52,0	0,982

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların tüm kontrollerinde ölçülen baş çevresi değerlerinin persentil karşılıkları Tablo 4.11'de gösterilmiştir. PA ve MMA grubunda baş çevresi değerlerinde 3 persentilin altındaki değerler tüm kontrollerinde görülürken IVA grubunda ise hiçbir hasta için 3 persentilin altında değer görülmemiştir. Gruplar arasında ve grupların kendi içlerinde yaşla birlikte anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,176).

Tablo 4.11: Hastaların kontrollerine ait ortalama baş çevresi persentil değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	33,4 ± 31,8	1,8-94,6	36,0 ± 31,8	0,1-94,6	34,1 ± 9,6	27,7-45,2	0,980
6. ay	34,4 ± 30,5	0,9-91,6	35,9 ± 23,9	0,1-67,3	53,0 ± 26,1	27,4-79,6	0,581
9. ay	42,4 ± 33,6	0,8-95,7	28,2 ± 29,5	2,0-71,9	64,9 ± 2,4	63,3-67,7	0,236
12. ay	39,0 ± 31,0	1,0-92,3	40,5 ± 31,2	0,1-82,6	54,2 ± 31,6	19,4-81,3	0,748
24. ay	29,1 ± 28,6	0,7-77,3	37,2 ± 28,6	0,6-69,8	70,5 ± 36,1	29,4-97,6	0,103
36. ay	36,1 ± 26,9	2,4-91,3	35,4 ± 39,2	0,3-96,6	67,5 ± 39,6	22,0-94,4	0,317
48. ay	35,5 ± 34,8	0,1-97,2	29,4 ± 39,8	0,2-96,8	60,8 ± 35,8	21,4-91,4	0,456
60. ay	40,1 ± 35,7	1,2-99,8	36,2 ± 44,7	0,5-98,8	57,2 ± 23,7	32,6-79,9	0,725
≥72. ay	49,3 ± 37,4	0,1-99,9	42,8 ± 52,1	0,1-99,9	59,5 ± 0,0	59,5	0,927

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların tüm kontrollerinde ölçülen baş çevresi değerlerinin z-skor değerleri Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Her bir hasta gruplarında kontrollerdeki baş çevresi z-skor değerlerinin ortalamaları -2 SS'nin altında değilken, MMA ve PA gruplarında bazı hastaların baş çevresi z-skor değerlerinin -2 SS'nin altında olduğu görülmüştür. IVA grubunda baş çevresi z-skor değerleri -1 SS'nin altına hiçbir hastada inmemiştir. Gruplar arasında ve grupların kendi içlerinde yaşla birlikte anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p=0,248).

Tablo 4.12: Hastaların kontrollerine ait ortalama baş çevresi z-skor değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	-0,7 ± 1,2	-2,0-1,6	-0,6 ± 1,4	-3,3-1,6	-0,4 ± 0,3	-0,5- -0,1	0,956
6. ay	-0,6 ± 1,2	-2,3- 1,3	-0,7 ± 1,3	-3,6-0,4	0,1 ± 0,7	-0,6-0,8	0,603
9. ay	-0,3 ± 1,2	-2,3-1,7	-0,9 ± 1,1	-2,0-0,5	0,4 ± 0,1	0,3-0,4	0,254
12. ay	-0,3 1,2	-2,3-1,4	-0,7 ± 1,5	-3,1-0,9	0,1 ± 0,9	-0,8-0,8	0,614
24. ay	-0,8 ± 1,1	-2,4-0,7	-0,6 ± 1,1	-2,4-0,5	0,8 ± 1,3	-0,5-1,9	0,098
36. ay	-0,5 ± 0,9	-1,9-1,3	-0,7 ± 1,7	-2,7-1,8	0,6 ± 1,2	-0,7-1,5	0,321
48. ay	-0,7 ± 1,5	-3,4-1,9	-0,9 ± 1,7	-2,8-1,8	0,4 ± 1,1	-0,7-1,3	0,460
60. ay	-0,3 ± 1,6	-2,2-2,9	-0,5 ± 2,1	-2,5-2,2	0,2 ± 0,6	-0,4- 0,8	0,822
≥72. ay	-0,1 ± 2,0	-3,4-3,5	0,0 ± 2,8	-2,9-3,1	0,2 ± 0,0	0,2	0,991

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların tüm kontrollerinde ölçülen boy uzunluğu ve vücut ağırlığı değerleri kullanılarak hesaplanan BKİ değerleri Tablo 4.13'te görülmektedir. Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında yalnızca 6. ayda IVA grubunda anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p<0,05$). MMA, PA ve IVA gruplarında yaşla birlikte BKİ değerlerinde anlamlı bir değişkenlik bulunamamıştır ($p=0,52$)

Tablo 4.13: Hastaların kontrollerine ait ortalama BKİ değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	15,3 ± 2,0	11,1-17,2	16,3 ± 1,6	13,8-18,3	18,2 ± 2,6	16,3-21,2	0,091
6. ay	17,1 ± 1,0	15,6-18,9	16,8 ± 1,2	14,4-18,7	20,1 ± 3,3	16,8-23,4	**0,012**
9. ay	17,3 ± 2,4	13,4-21,7	17,5 ± 1,4	15,3-19,5	20,1 ± 3,4	16,8-23,4	0,184
12. ay	18,4 ± 3,0	14,6-24,1	17,3 ± 1,5	15,1-19,8	20,7 ± 1,6	18,9-21,9	0,106
24. ay	17,5 ± 2,8	12,5-24,5	17,0 ± 3,0	12,9-22,4	17,9 ± 2,5	15,0-19,5	0,859
36. ay	17,2 ± 2,4	12,3-20,4	17,6 ± 2,7	12,9-22,4	17,0 ± 3,6	15,0-19,5	0,938
48. ay	17,9 ± 3,0	13,2-25,2	18,8 ± 3,1	14,1-22,8	18,1 ± 4,5	14,1-22,9	0,815
60. ay	17,3 ± 3,9	11,7-24,7	20,6 ± 4,4	16,2-28,9	16,7 ± 2,7	13,8-19,1	0,179
≥72. ay	17,6 ± 3,7	12,2-24,3	19,1 ± 4,6	15,5-28,1	15,7 ± 0,0	15,7	0,662

BKİ: Beden Kitle İndeksi, MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların tüm kontrollerinde hesaplanan BKİ değerlerinin persentil karşılıkları Tablo 4.14'de gösterilmiştir. MMA grubunda 3 persentilin altındaki değerler 12. ay kontrolü hariç tüm kontrollerinde görülmektedir. PA grubunda yaşla birlikte BKİ persentil değerlerinde artış görülse de istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. MMA ve IVA gruplarında ise yaşla anlamlı bir değişkenlik tespit edilmemiştir ($p>0,05$). MMA, PA ve IVA gruplarında yaşla birlikte BKİ persentil değerlerinde anlamlı bir değişkenlik bulunamamıştır ($p=0,24$).

Tablo 4.14: Hastaların kontrollerine ait ortalama BKİ persentil değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	36,7 ± 24,3	0,1-71,9	49,3 ± 32,8	1,7-89,8	71,0 ± 29,7	40,1-99,3	0,209
6. ay	47,3 ± 22,0	20,3-79,9	48,5 ± 24,6	3,4-87,9	76,3 ± 37,8	32,6-99,9	0,216
9. ay	47,7 ± 34,8	0,1-99,6	58,3 ± 33,0	7,6-93,7	76,5 ± 36,8	34,0-99,9	0,440
12. ay	62,9 ± 35,5	3,7-99,9	58,3 ± 30,1	9,1-96,8	97,0 ± 4,2	92,2-99,9	0,193
24. ay	67,2 ± 33,1	0,01-99,9	58,2 ± 40,1	0,1-99,9	72,5 ± 40,8	0,1-97,4	0,764
36. ay	70,7 ± 34,2	0,1-99,5	75,3 ± 32,3	0,3-99,9	64,4 ± 55,2	0,7-99,5	0,887
48. ay	77,8 ± 34,5	1,5-99,9	80,5 ± 31,0	14,9-99,9	67,4 ± 47,3	13,1-99,9	0,852
60. ay	67,7 ± 37,9	0,1-99,9	91,8 ± 10,6	70,5-99,9	64,8 ± 46,4	11,7-97,6	0,242
≥72. ay	67,6 ± 38,4	0,3-99,6	81,3 ± 17,7	51,2-99,9	48,5 ± 0,0	48,5	0,561

BKİ: Beden Kitle İndeksi, MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların tüm kontrollerindeki BKİ z-skor değerleri Tablo 4.15'te görülmektedir. Grupların her birinin kontrollerindeki BKİ z-skor değerlerinin ortalamaları +2 SS'nin üzerinde ve -2 SS'nin altında saptanmamıştır. Her bir kontrolleri gruplar arasında karşılaştırıldığında sadece 6. ay kontrolünde anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). MMA, PA ve IVA grupları kendi içlerinde değerlendirildiğinde BKI persentil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,22$).

Tablo 4.15: Hastaların kontrollerine ait ortalama BKİ z-skor değerleri

Yaş	MMA		PA		IVA		
	Ort.± SS	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**Ort.± SS**	**Min-maks**	**p**
3. ay	-0,8 ± 1,6	-4,0-0,5	-0,1 ± 1,1	-2,1-1,2	1,0 ± 1,4	-0,2-2,4	0,147
6. ay	-0,1 ± 0,6	-0,8-0,8	-0,1 ± 0,8	-1,8-1,1	1,5 ± 1,9	-0,4-3,2	**0,033**
9. ay	0,0 ± 1,5	-2,9-2,6	0,2 ± 1,1	-1,4-1,5	1,5 ± 1,9	-0,4-3,2	0,276
12. ay	0,8 ± 1,7	-1,7-3,6	0,3 ± 1,0	-1,3-1,8	2,3 ± 0,8	1,4-3,1	0,121
24. ay	0,7 ± 1,7	-3,2-4,0	0,3 ± 2,1	-3,0-3,4	1,0 ± 1,4	-0,6-1,9	0,788
36. ay	0,7 ± 1,7	-3,3-2,5	1,1 ± 1,8	-2,7-3,6	0,5 ± 2,6	-2,4-2,5	0,841
48. ay	1,2 ± 1,7	-2,1-4,1	1,6 ± 1,6	-1,0-3,4	1,2 ± 2,3	-1,1-3,3	0,825
60. ay	0,5 ± 2,2	-3,1-3,4	2,2 ± 1,4	0,5- 4,4	0,6 ± 1,6	-1,1-1,9	0,174
≥72. ay	0,5 ± 1,8	-2,7-2,7	1,4 ± 1,4	0,1- 4,0	-0,1 ± 0,0	-0,1	0,553

BKİ: Beden Kitle İndeksi, MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların son kontrollerindeki boy ve vücut ağırlığı z-skor değerleri Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Boy uzunluğu açısından MMA, PA ve IVA grubundaki hastaların sırasıyla %57,9; %80 ve %50'si normal boy uzunluğuna sahip olduğu görülmüştür. MMA ve PA grubundaki hastaların sırasıyla %42,1 ve %20,0'si boy uzunluğu açısından bodur olarak değerlendirilirken IVA grubundaki hastaların hiçbirisinin bodur boy uzunluğuna sahip olmadığı görülmüştür. Aksine PA ve MMA grubundaki hastalarda uzun boy görülmezken IVA grubundaki hastaların %50'sinin uzun boylu olarak değerlendirilmiştir.

Vücut ağırlığı açısından MMA, PA ve IVA grubundaki hastalar sırasıyla %78,9; %66,7 ve %75'inin normal vücut ağırlığına sahip olduğu görülmüştür. Kaşektik olarak değerlendirilen hastaların %15,8'i PA tanılı, %13,3'ü MMA tanılı olduğu görülmüştür. IVA grubundan hiçbir hasta kaşektik olarak değerlendirilmemiş olup %25'i obez olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.16: Hastaların son kontrollerindeki vücut ağırlığı ve boy uzunluğu z-skor değerlerinin dağılımı

Değişken	Z-Skor Değerlendirmesi	MMA n	MMA %	PA n	PA %	IVA n	IVA %
Boy uzunluğu	Uzun	0	0,0	0	0,0	2	50,0
	Normal	11	57,9	12	80,0	2	50,0
	Bodur	8	42,1	3	20,0	0	0,0
	Toplam	19	100,0	15	100,0	4	100,0
Vücut ağırlığı	Obez	1	5,3	3	20,0	1	25,0
	Normal	15	78,9	10	66,7	3	75,0
	Kaşektik	3	15,8	2	13,3	0	0,0
	Toplam	19	100,0	15	100,0	4	100,0

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, n: Sayı, %: Yüzde

Hastaların son kontrollerindeki boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri ile kardeş sayısı, gelir durumu ve ebeveyn memleketleri ile karşılaştırılması Tablo 4.17'de gösterilmiştir. Boy uzunluğu z-skor değeri -2'nin altında olan hastaların %9'unun kardeşi yokken %36,3'ü bir ve %54,5'inin iki kardeşe sahip olduğu görülmüştür. Uzun boylu olarak değerlendirilen hastaların %50'si tek çocukken, %50'sinin bir kardeşe sahip olduğu saptanmıştır. Kardeş sayısı ile boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Bodur olarak değerlendirilen hastaların %72,7'sinin düşük, %27,3'ünün orta gelir düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Gelir durumu yüksek olan ailelerin çocuklarında bodurluk saptanmamıştır. Hane gelir düzeyleri ile boy uzunluğu z-skor değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).

Ebeveyn memleketleri ile çocukların boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri karşılaştırıldığında bodur olan çocukların annelerinin memleketleri Karadeniz, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde olduğu görülmektedir. Uzun boylu olarak değerlendirilen hastaların anne memleketleri Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde olduğu görülmüştür. Baba memleketleri Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde olduğu görülmüştür. Ebeveyn memleketleri ile boy uzunluğu z-skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.17: Hastaların son kontrollerindeki boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri ile bazı sosyodemografik özelliklerle karşılaştırılması

Değişken		Boy Uzunluğu Değerlendirmesi						
		Uzun		Normal		Bodur		
		n	%	n	%	n	%	p
Kardeş Sayısı	0	1	2,7	5	13,5	1	2,7	0,345
	1	1	2,7	11	29,7	4	10,8	
	2	0	0,0	6	16,2	6	16,2	
	3	0	0,0	1	2,7	0	0,0	
	4 ve üzeri	0	0,0	1	2,7	0	0,0	
	Toplam	2	5,4	24	64,8	11	29,7	
Gelir Durumu	Düşük	0	0,0	7	18,9	8	21,6	**0,024**
	Orta	2	5,4	16	43,2	3	8,1	
	Yüksek	0	0,0	1	2,7	0	0,0	
	Toplam	2	5,4	24	64,8	11	29,7	
Anne Memleketi	Marmara	0	0,0	3	8,1	0	0,0	0,653
	Karadeniz	0	0,0	6	16,2	4	10,8	
	İç Anadolu	0	0,0	5	13,5	0	0,0	
	Doğu Anadolu	1	2,7	4	10,8	4	10,8	
	Güneydoğu Anadolu	1	2,7	6	16,2	3	8,1	
	Toplam	2	5,4	24	64,8	11	29,7	
Baba Memleketi	Marmara	0	0,0	3	8,1	0	0,0	0,680
	Karadeniz	1	2,7	6	16,2	4	10,8	
	İç Anadolu	0	0,0	5	13,5	0	0,0	
	Doğu Anadolu	0	0,0	6	16,2	4	10,8	
	Güneydoğu Anadolu	1	2,7	4	10,8	3	8,1	
	Toplam	2	5,4	24	64,8	11	29,7	

n: Sayı, %: Yüzde

Hastaların son kontrollerindeki vücut ağırlığı z-skor değerlendirmeleri ile kardeş sayısı, gelir durumu ve annenin memleketi ile karşılaştırılması Tablo 4.18'de gösterilmiştir. Obez olan hastaların %20,0'ı tek çocuk iken %60,0'ı bir ve %20,0'ı 2 kardeşe sahip olduğu görülmüştür. Kaşektik olarak değerlendirilen hastaların %60,0'ı bir ve %40,0'ı iki kardeşe sahip olduğu görülmüştür. Kardeş sayısı ile hastaların vücut ağırlıkları z-skor değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hane gelir durumu ile hastaların vücut ağırlıkları z-skor değerlendirmeleri karşılaştırıldığında hane gelir durumu düşük olan hastaların %6,7'si kaşektik, %86,6'sı normal vücut ağırlığında ve %6,7'sinin ise obez olduğu görülmüştür. Hane gelir düzeyi yüksek olan hastaların tamamının normal vücut ağırlığına sahip olduğu saptanmıştır. Hastaların vücut ağırlıkları z-skor değerlendirmeleri ile hane gelir durumu arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Obez olan hastaların annelerinin memleketlerinin %60,0'ı Güneydoğu Anadolu, %20,0'ı İç Anadolu, %20,0'ı Marmara Bölgesi'nde olduğu saptanmıştır. Kaşektik olarak değerlendirilen hastaların annelerin memleketleri %20,0 ile Marmara, %60,0 ile Karadeniz, %20,0 ile Doğu Anadolu Bölgesi'nde olduğu görülmüştür. Baba memleketlerine göre değerlendirildiğinde kaşektik olan hastaların babaları %80,0 oranı ile Karadeniz ve %20,0 ile Doğu Anadolu Bölgesi'nde olduğu görülmüştür. Ebeveyn memleketleri incelendiğinde anne ve baba memleketleri ile hastaların vücut ağırlıkları z-skor değerlendirmeleri arasında anlamlılık saptanmamıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.18: Hastaların son kontrollerindeki vücut ağırlığı z-skor değerlendirmelerinin bazı sosyodemografik özelliklerle karşılaştırılması

Değişken		Vücut Ağırlığı Z-Skor Değerlendirmesi						
		Obez		Normal		Kaşektik		
		n	%	n	%	n	%	p
Kardeş Sayısı	0	1	2,7	6	16,2	0	0,0	0,944
	1	3	8,1	10	27,0	3	8,1	
	2	1	2,7	9	24,3	2	5,4	
	3	0	0,0	1	2,7	0	0,0	
	4 ve üzeri	0	0,0	1	2,7	0	0,0	
	Toplam	5	13,5	27	72,9	5	13,5	
Gelir Durumu	Düşük	1	2,7	13	35,1	1	2,7	1,000
	Orta	4	10,8	13	35,1	4	10,8	
	Yüksek	0	0,0	1	2,7	0	0,0	
	Toplam	5	13,5	27	72,9	5	13,5	
Anne Memleketi	Marmara	1	2,7	1	2,7	1	2,7	0,092
	Karadeniz	0	0,0	7	18,9	3	8,1	
	İç Anadolu	1	2,7	4	10,8	0	0,0	
	Doğu Anadolu	0	0,0	8	21,6	1	2,7	
	Güneydoğu Anadolu	3	8,1	7	18,9	0	0,0	
	Toplam	5	13,5	27	72,9	5	13,5	
Baba Memleketi	Marmara	1	2,7	2	5,4	0	0,0	0,083
	Karadeniz	0	0,0	7	18,9	4	10,8	
	İç Anadolu	1	2,7	4	10,8	0	0,0	
	Doğu Anadolu	2	5,4	7	18,9	1	2,7	
	Güneydoğu Anadolu	1	2,7	7	18,9	0	0,0	
	Toplam	5	13,5	27	72,9	5	13,5	

n: Sayı, %: Yüzde

Hastaların boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri ile hastalarda PEG olma durumu ve distoni görülmesi arasındaki ilişki Tablo 4.19'da değerlendirilmiştir. Bodur olan hastaların hiçbirinde PEG bulunmazken, %2,3'ünde distoni olduğu saptanmıştır. Uzun boylu hastalarda PEG bulunmamakla birlikte distoni görülmemiştir. Hastaların boy uzunlukları z-skor değerlendirmeleri ile PEG bulunması arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ($p<0,05$), distoni durumu ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.19: Hastaların tüm kontrollerindeki boy uzunluğu z-skor değerlendirmelerinin PEG ve distoni varlığı ile karşılaştırılması

Değişken		Boy Uzunluğu Z-Skor Değerlendirmesi						
		Uzun		Normal		Bodur		p
		n	%	n	%	n	%	
PEG Varlığı	Evet	0	0,0	26	12,4	0	0,0	**0,002**
	Hayır	11	5,2	129	61,4	44	21,0	
	Toplam	11	5,2	155	73,8	44	21,0	
Distoni Durumu	Evet	0	0,0	14	6,7	1	0,5	
	Hayır	11	5,2	141	67,1	43	20,5	0,30
	Toplam	11	5,2	155	73,8	44	21,0	

PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi, n: Sayı, %: Yüzde

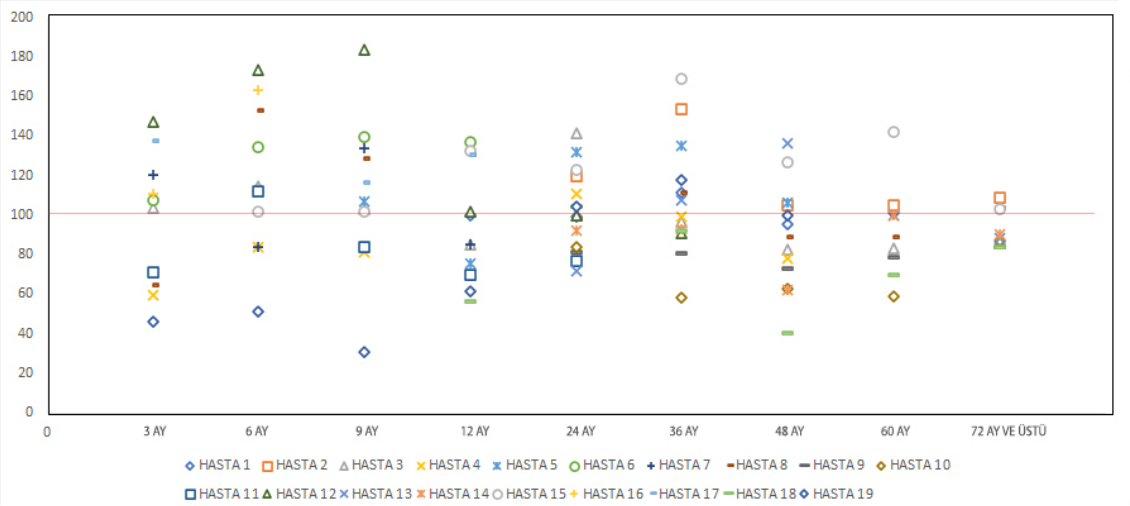
Hastaların tüm kontrollerindeki vücut ağırlığı z-skor değerlendirmeleri ile PEG varlığı ve distoni durumlarının karşılaştırılması Tablo 4.20'de gösterilmiştir. Kaşektik olan hastaların hiçbirinde PEG ve distoni durumu saptanmamıştır. Obez hastaların %33,3'ünde PEG bulunurken, hiçbir hastada distoni görülmemiştir. Hastalarda PEG varlığı ile vücut ağırlığı değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Ancak hastalarda distoni olması ile vücut ağırlığı z-skor değerlendirmeleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.20: Hastaların tüm kontrollerindeki vücut ağırlığı z-skor değerlendirmelerinin PEG ve distoni varlığı ile karşılaştırılması

Değişken		Vücut Ağırlığı Z-Skor Değerlendirmesi						
		Obez		Normal		Kaşektik		p
		n	%	n	%	n	%	
PEG Varlığı	Evet	9	4,3	17	8,1	0	0,0	**0,001**
	Hayır	18	8,6	139	66,1	27	12,9	
	Toplam	27	12,9	156	74,2	27	12,9	
Distoni Durumu	Evet	0	0,0	15	7,1	0	0,0	
	Hayır	27	12,9	141	67,1	27	12,9	0,072
	Toplam	27	12,9	156	74,2	27	12,9	

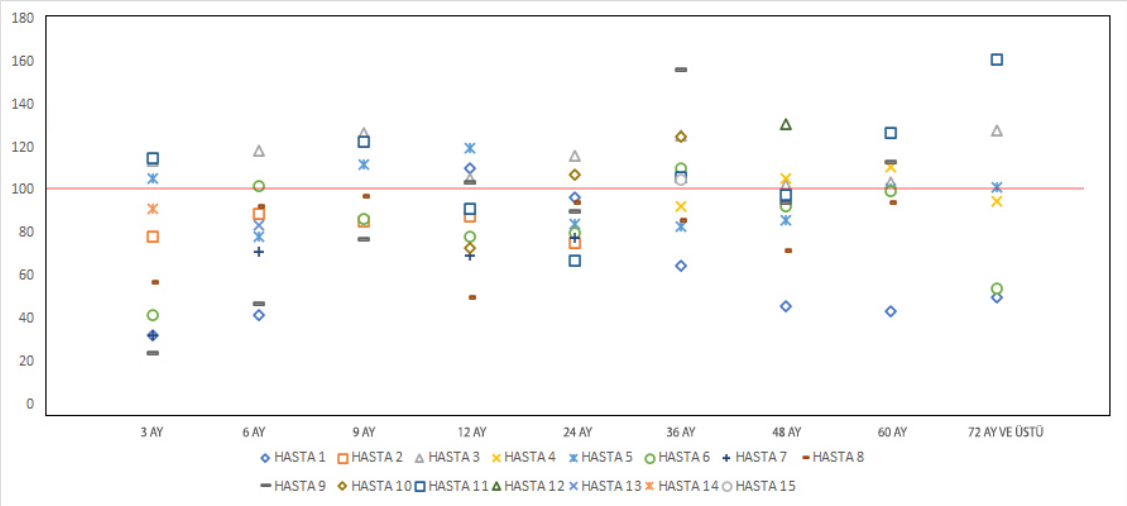
PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi, n: Sayı, %: Yüzde

MMA grubundaki her bir hastanın tüm kontrollerinde besin tüketim kayıtları aracılığı ile elde edilen enerji alımlarının yaşa göre olan RDA değerlerini karşılama yüzdeleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu RDA değerlerini kadar veya üzerinde enerji aldığı görülmüştür. Ortalama enerji alım değerleri 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla 520 ± 222, 855 ± 283, 849 ± 317 ve 969 ± 381 kcal/gün olduğu görülmüştür. 24, 36, 48 ve 72. ay üzerindeki enerji alımları ise sırasıyla 1312 ± 269, 1409 ± 375, 1578 ± 485, 1672 ± 413 ve 1702 ± 273 kcal/gün olarak saptanmıştır. Yaşla ve enerji alım değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,07).



Şekil 4.1: MMA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki enerji alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri

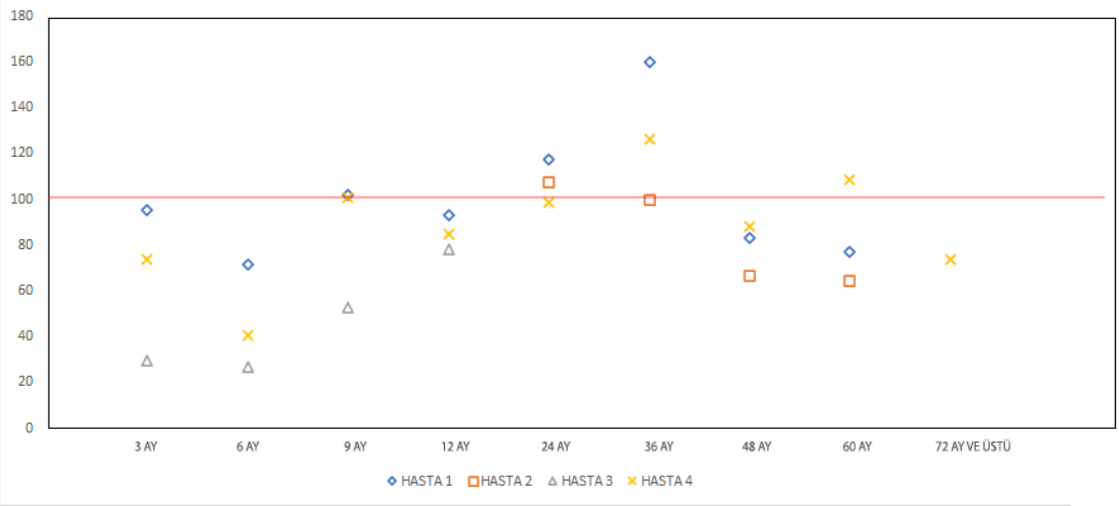
PA grubundaki her bir hastanın tüm kontrollerindeki enerji alımlarının yaşa göre olan RDA değerlerini karşılama yüzdeleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Hastaların önemli bir kısmı RDA değerlerinin altında enerji aldığı görülmüştür. Ortalama enerji alım değerleri 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla 406 ± 202, 585 ± 213, 812 ± 180 ve 865 ± 209 kcal/gün, 24, 36, 48 ve 72. ay üzerindeki enerji alımları ise sırasıyla 1157 ± 196, 1371 ± 338, 1584 ± 334, 1783 ± 442 ve 1804 ± 768 kcal/gün olarak saptanmıştır. Yaş ve enerji alım değerleri arasında pozitif bir ilişki görülmüştür (p=0,01).



Şekil 4.2: PA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki enerji alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri

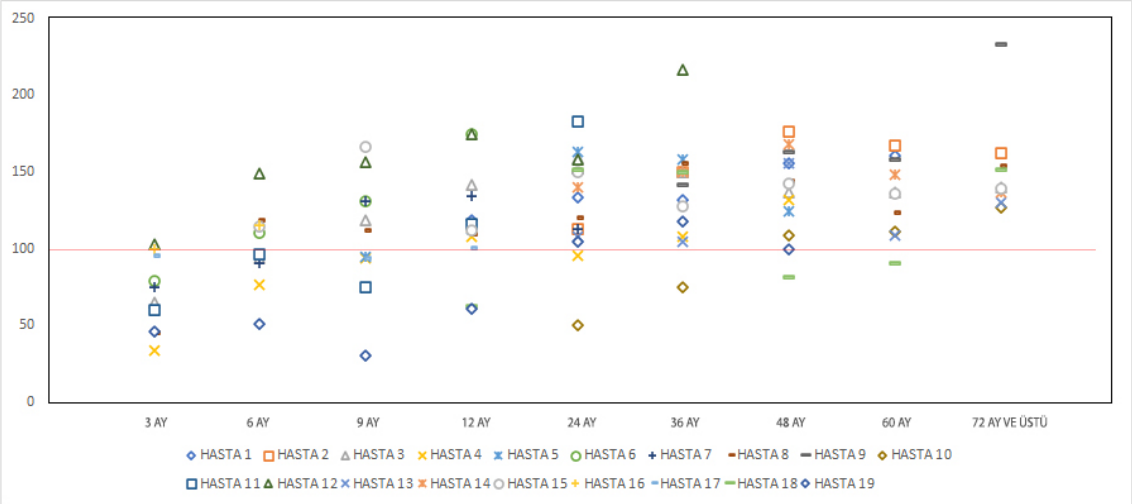
IVA grubundaki her bir hastanın tüm kontrollerindeki enerji alımlarının yaşa göre olan RDA değerlerini karşılama yüzdeleri Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Ortalama enerji alım değerleri 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla 528 ± 312, 522 ± 315, 1057 ± 514 ve 1256 ± 253 kcal/gün olduğu görülmüştür. 24, 36, 48 ve 72. ay üzerindeki enerji alımları ise sırasıyla 1403 ± 125, 1676 ± 396, 1428 ± 202, 1500 ± 406 ve 1408 kcal/gün olarak saptanmıştır. Yaş ve enerji alım değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,77).

Her üç grup da birbirleri arasında karşılaştırıldığında sadece 6. ay kontrolünde enerji alım değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Diğer kontrolleri sırasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,18; p=0,02; p=0,51; p=0,85; p=0,17; p=0,44, p=0,83; p=0,61; p=0,77).



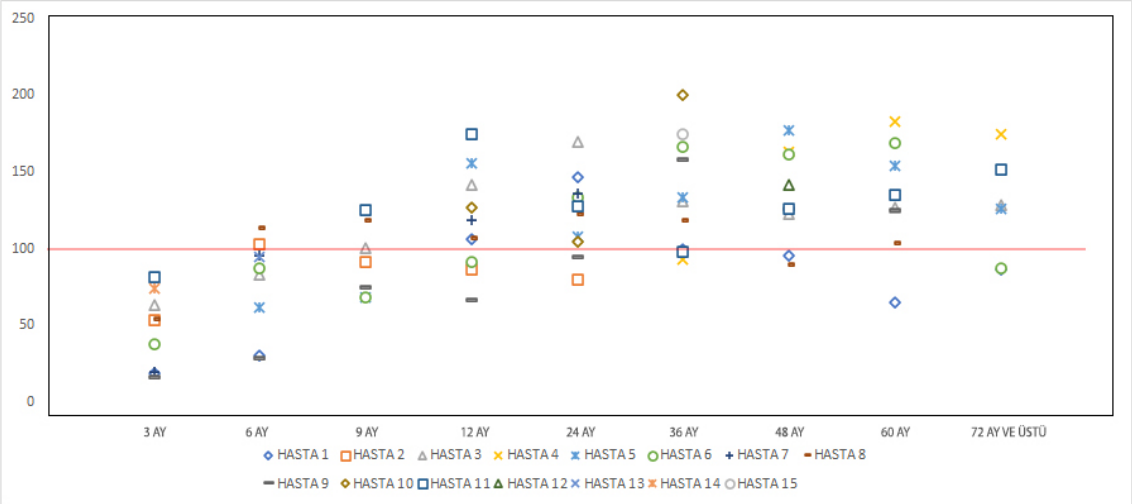
Şekil 4.3: IVA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki enerji alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri

MMA grubundaki hastaların her birinin kontrollerindeki öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımları ve besinlerden gelen protein alım değerlerinin RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri Şekil 4.4'te gösterilmiştir. MMA grubundaki hastaların %89,9'u öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarını kullanmıştır. 3. aydaki karşılama yüzdeleri RDA'nın altındayken sonraki kontrollerde hastaların önemli bir kısmı RDA kadar veya üzerinde protein aldığı görülmektedir. Ortalama protein alım değerleri 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla 1,5 ± 0,6; 1,7 ± 0,5; 1,7 ± 0,4 ve 1,6 ± 0,3 g/kg/kg/gün, 24, 36, 48 ve 72. ay üzerindeki alımlar ise sırasıyla 1,6 ± 0,4; 1,7 ±0,4; 1,6 ± 0,3; 1,5 ± 0,3 ve 1,6 ± 0,3 g/kg/gün olarak saptanmıştır. Yaş ve toplam protein alım değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,11).



Şekil 4.4: MMA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki toplam protein alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri

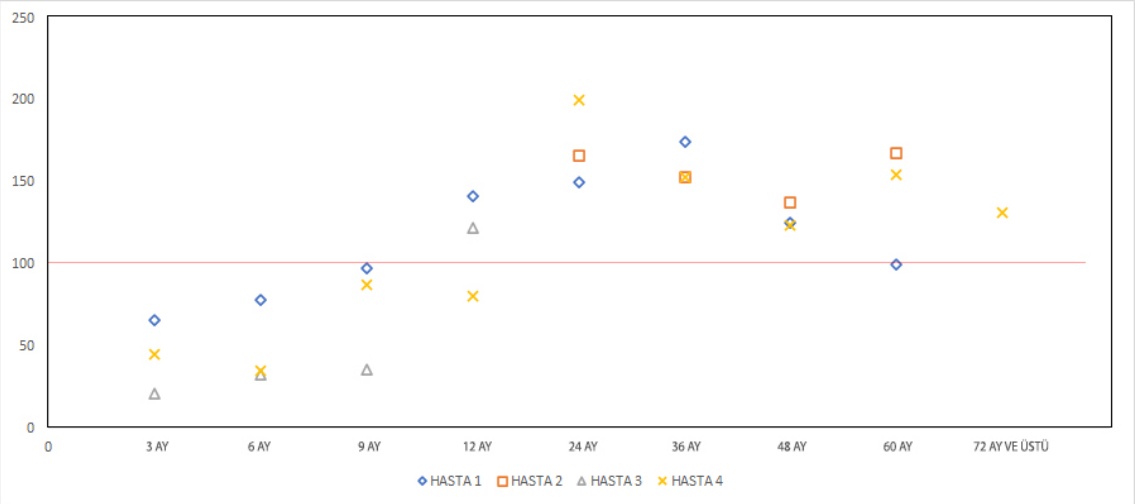
PA grubundaki hastaların her birinin kontrollerindeki toplam protein alım değerlerinin RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri Şekil 4.5'te gösterilmiştir. PA grubundaki hastaların %86,6'sı öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarını kullanmıştır. Hastaların hiçbirisi 3. ayda RDA miktarlarını karşılayamazken, 6. ve 9. aylarda artış görülmüş ancak ortalama olarak RDA miktarlarının altında kalmıştır. 12. ay ve sonraki kontrollerde ise hastaların önemli çoğunluğu RDA miktarlarının üzerinde protein aldığı görülmektedir. PA grubundaki hastaların ortalama protein alım değerleri 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla 1,1 ± 0,6; 1,3 ± 0,5; 1,5 ± 0,4 ve 1,5 ± 0,3 g/kg/gün, 24, 36, 48 ve 72. ay üzerindeki alımlar ise sırasıyla 1,5 ± 0,3; 1,7 ±0,4; 1,5 ± 0,3; 1,5 ± 0,4 ve 1,4 ± 0,3 g/kg/gün olarak saptanmıştır. Yaş ve toplam protein alım değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,59).



Şekil 4.5: PA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki toplam protein alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri

IVA grubundaki hastaların her birinin kontrollerindeki toplam protein alım değerlerinin RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri Şekil 4.6'te gösterilmiştir. Hastaların %92,6'sı öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarını kullanmıştır Hastaların hiçbiri 3, 6 ve 9. aylarda RDA miktarlarını karşılayamamıştır. 12. ay ve sonraki kontrollerde ise hastaların önemli çoğunluğu RDA miktarlarının üzerinde protein aldığı görülmektedir. Hastaların ortalama protein alım değerleri 3, 6, 9 ve 12. aylarda sırasıyla 1,0 ± 0,5; 0,8 ± 0,4; 1,2 ± 0,5 ve 1,4 ± 0,4 g/kg/gün, 24, 36, 48 ve 72. ay üzerindeki alımlar ise sırasıyla 2,1 ± 0,3; 1,9 ± 0,2; 1,4 ± 0,1; 1,6 ± 0,4 ve 1,4 g/kg/gün olarak saptanmıştır. Yaş ve toplam protein alım değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,23).

Her üç grup da birbirleri arasında karşılaştırıldığında sadece 6. ayda protein alım değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Diğer kontrolleri sırasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,23; p=0,01; p=0,13; p=0,62; p=0,06; p=0,56, p=0,68; p=0,93; p=0,44).



Şekil 4.6: IVA grubundaki hastaların her birinin tüm kontrolleri sırasındaki toplam protein alımlarının RDA miktarlarını karşılama yüzdeleri

Hastaların boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri ile protein ve enerji alım miktarlarının karşılaştırılması Tablo 4.21'de gösterilmiştir. Uzun, normal ve bodur boy uzunluğu olan hastaların protein alım miktarları sırasıyla 2,0 ± 0,4; 1,5 ± 0,5 ve 1,5 ± 0,3 g/kg/gün olarak bulunmuştur. Hastaların protein alım alım değerleri ile boy uzunlukları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Hastaların enerji alım değerlerine bakıldığında uzun, normal ve bodur boy uzunluğu olan hastaların enerji alımları sırasıyla 1301 ± 525, 1174 ± 559, 1340 ± 462 kcal/gün olarak saptanmıştır. Hastaların enerji alım miktarları ile boy uzunlukları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.21: Hastaların boy uzunluğu z-skor değerlendirmeleri ile ortalama protein ve enerji alım miktarlarının karşılaştırılması

	Boy Uzunluğu Z-Skor Değerlendirmesi			
	Uzun Ort ± SS	**Normal Ort ± SS**	**Bodur Ort ± SS**	**p**
Protein Alım Miktarı (g/kg/gün)	2,0 ± 0,4	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,3	**0,025**
Enerji Alım Miktarı (kcal/gün)	1301,1 ± 525,4	1174,8 ± 559,6	1340,1± 462,5	0,739

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Hastaların vücut ağırlığı z-skor değerlendirmeleri ile protein ve enerji alım miktarları ile karşılaştırılması Tablo 4.22'de gösterilmiştir. Obez olarak değerlendirilen hastaların protein alım miktarı 1,7 ± 0,4 g/kg/gün, normal ve kaşektik olarak değerlendirilen hastaların protein alım miktarları sırasıyla 1,5 ± 0,5 ve 1,5 ± 0,4 g/kg/gün olarak saptanmıştır. Hastaların vücut ağırlığı z-skor değerlendirmeleri ile toplam protein alım miktarları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Vücut ağırlığı z-skor değerlendirmelerine göre obez, normal ve kaşektik olarak sınıflandırılan hastaların günlük enerji alım miktarlarına bakıldığında sırasıyla 1316 ± 619, 1234 ± 543 ve 1084 ± 434 kcal/gün olarak saptanmıştır. Hastaların vücut ağırlığı z-skor değerleri ile artarken enerji alım değerleri artış göstermiştir ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.22: Hastaların vücut ağırlığı z-skor değerlendirmeleri ile ortalama protein ve enerji alım miktarlarının karşılaştırılması

	Vücut Ağırlığı Z-Skor Değerlendirmesi			
	Obez Ort ± SS	**Normal Ort ± SS**	**Kaşektik Ort ± SS**	**p**
Protein Alım Miktarı (g/kg/gün)	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,4	0,237
Enerji Alım Miktarı (kcal/gün)	1316,9 ± 619,4	1234,5 ± 543,0	1080,4 ± 434,7	0,282

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Hastaların tüm izlem süresi boyunca ortalama protein ve enerji alım miktarlarının hastaların tanı alma zamanlarına göre karşılaştırması Tablo 4.23'te görülmektedir. Erken dönemde tanı alan hastaların prekürsör amino asitleri içermeyen amino asit karışımları ve besinlerden gelen protein alım değerlerinin değeri 1,5 ± 0,4 g/kg/gün olurken geç tanı alan hastalarda ise 1,7 ± 0,3 g/kg/gün olarak bulunmuştur. Tanı alma zamanının gecikmesi ile protein alım değerlerinin artması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (p<0,05).

Erken dönemde tanı alan hastaların enerji alım miktarı 1186,1 ± 557,4 kcal/gün iken geç dönemde tanı alan hastalarda 1378,9 ± 417,3 kcal olarak görülmüştür. Enerji alım miktarları ile tanı alma zamanları arasında anlamlılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Tanı zamanlarına göre hastaların STRONGKids skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,14$).

Tablo 4.23: Tanı alma zamanına göre ortalama toplam protein ve enerji alım miktarları

	Tanı Zamanı		
	Erken Dönem Ort ± SS	**Geç Dönem Ort ± SS**	**p**
Protein Alım Miktarı (g/kg/gün)	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,3	**0,004**
Enerji Alım Miktarı (kcal/gün)	1186,1 ± 557,4	1378,9 ± 417,3	**0,0001**

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Tüm hastaların tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumsuzluk nedenleri Tablo 4.24'te gösterilmiştir. Hastaların yapılan kontrollerde tıbbi beslenme tedavilerine uyum gösterme oranı %73,8, uyum göstermeme oranı %26,2 olarak bulunmuştur.

MMA grubunun tıbbi beslenme tedavisine uyum gösterme oranı %66,4 olarak bulunırken en sık görülen uyumsuzluk nedeni %17,7 oranı ile beslenme isteksizliği olarak görülmüştür.

PA grubunda tıbbi beslenme tedavisine olan uyum %68,6 olarak saptanmıştır. En sık görülen uyumsuzluk nedeni %19,8 ile beslenme isteksizliği olarak bulunmuştur. İkinci neden ise %5,8 ile aile eğitiminin kötülüğü olduğu görülmektedir.

IVA grubunun tıbbi beslenme tedavisine olan uyumu %69 olarak bulunmuştur. En sık görülen uyumsuzluk nedeni %13,8 oranı ile beslenme isteksizliğidir.

Her üç grupta da bazı kişilerde diyet tedavisine olan uyumsuzluk nedenleri arasında birden fazla faktör etkili olmuştur. Beslenme isteksizliğine kusma, aile eğitiminin kötülüğü ve ailenin porsiyonlama yapmaya direnç göstermesi eşlik edebilmiştir. Bazı hastalarda ise aile eğitiminin kötülüğü ve ailenin porsiyon yapmaya

direnç göstermesi tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumlarını olumsuz etkilemiştir. Beslenme isteksizliği yapılan lojistik regresyon analizine göre en sık görülen neden olarak bulunmuştur. Tıbbi beslenme tedavisine olan uyum ile hastane yatışları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,054).

Tablo 4.24: Hastaların tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumsuzluk nedenleri

	Uyumsuzluk Nedeni					
	Beslenme isteksizliği (n, %)	**Kaçak yapma (n, %)**	**Ailenin porsiyon yapmaya direnç göstermesi (n, %)**	**Aile eğitiminin yetersiz olması (n, %)**	**Kusma (n, %)**	**Yok (n, %)**
MMA	20	4	7	6	1	75
	%17,7	%3,5	%6,2	%5,3	%0,9	%66,4
PA	17	2	1	5	2	59
	%19,8	%2,3	%1,2	%5,8	%2,3	%68,6
IVA	4	2	0	3	0	21
	%13,8	%6,9	%0,0	%10,3	%0,0	%69,0
Toplam	41	8	8	14	3	155
	%17,9	%3,5	%3,6	%6,1	%1,3	%67,6

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, n: Sayı, %: Yüzde

Hastaların tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumları ile boy ve vücut ağırlıkları üzerine olan etkilerinin karşılaştırması Tablo 4.25'te gösterilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisine uyum gösteren hastaların 78,7'si normal 5,2'si uzun boylu, %16,1'i bodur olarak değerlendirilmiştir. Uyum göstermeyen hastaların %34,5'i boy uzunluğu açısından malnütre olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tıbbi beslenme tedavisi uyumları ile boy uzunluğu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p<0,05).

Tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermeyen hastaların %23,6'sı kaşektik olarak değerlendirilirken %9'u obez olarak değerlendirilmiştir. Uyum gösteren hastaların %9,0'ı kaşektik iken %14,2'sinin obez olduğu görülmektedir. Tıbbi beslenme tedavisine olan uyumları ile vücut ağırlığı değerleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 4.25: Tıbbi beslenme tedavisi uyumunun boy uzunluğu ve vücut ağırlığı değerlendirmeleri ile karşılaştırılması

Boy Uzunluğu Z-Skor Değerlendirmesi							
Tıbbi Beslenme Tedavisi Uyumu	**Uzun**		**Normal**		**Bodur**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Var	8	3,8	122	58,1	25	11,9	**0,014**
Yok	3	1,4	33	15,7	19	9,1	
Toplam	11	5,2	155	73,8	44	21,0	
Vücut Ağırlığı Z-Skor Değerlendirmesi							
	Obez		**Normal**		**Kaşektik**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
Var	22	10,5	119	56,6	14	6,7	**0,018**
Yok	5	2,4	37	17,6	13	6,2	
Toplam	27	12,9	156	74,2	27	12,9	

n: Sayı, %: Yüzde

Hastaların rutin poliklinik kontrolleri arasında kalan dönemdeki hastane yatışları Tablo 4.26'da gösterilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde PA grubunda genel olarak daha fazla hastane yatışı olduğu görülürken IVA grubunda ise en az yatış olduğu görülmektedir. Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında yaşla birlikte anlamlı bir değişkenlik görülmezken, grupların birbirleri ile karşılaştırılmasında sadece 24. ayda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (p<0,05). Hastane yatış sayısı ile boy uzunluğu ve vücut ağırlığı değerleri karşılaştırıldığında yatış sayısı arttıkça hastalardaki boy ve vücut ağırlığı z-skor değerlerinde azalma olduğu saptanmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (sırasıyla p=0,008 ve p=0,001).

Hastane yatışları üzerinde etkili olan faktörlere bakıldığında hastalardaki plazma kreatinin düzeyleri arttıkça hastane yatış sayıları artmaktadır (p=0,0001). Bir diğer yandan hastane yatışı ile günlük enerji alım, plazma B_{12} vitamini ve kalsiyum düzeyleri arasında ters yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (sırasıyla p=0,0001; p=0,038; p=0,049).

Hastaların yatışlarının önemli bir kısmı plazma laktat, amonyak, ürik asit yüksekliği veya ketozis varlığından herhangi biri veya birkaçının eşlik ettiği metabolik dekompansasyon kaynaklı olduğu bulunmuştur. Metabolik dekompansasyon sıklığı arttıkça boy uzunluğu ve vücut ağırlığı z-skor değerlerinde azalma olduğu bulunmuştur (sırasıyla p= 0,003; p=0,012). Metabolik dekompansasyon sıklığı üzerine etkili olan nedenler incelendiğinde plazma kreatinin ve kalsiyum düzeylerinin ters yönlü olarak etkili olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,0001; p=0,049). Anne sütü alım süresi ile hastane yatışları ve metabolik dekompansasyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,052).

Tablo 4.26: Hastaların rutin poliklinik kontrolleri arasında kalan dönemdeki hastane yatışları

	MMA		**PA**		**IVA**		**p**
	Ort ± SS	**Min-maks**	**Ort ± SS**	**Min-maks**	**Ort ± SS**	**Min-maks**	
3. ay	2,7 ± 1,1	2-5	2,7 ± 1,5	1-6	1,3 ± 0,6	1-2	0,231
6. ay	1,1 ± 0,9	0-2	2,3 ± 1,9	0-5	0,3 ± 0,6	0-1	0,064
9. ay	1,7 ± 1,7	0-6	1,7 ± 1,0	1-3	0,7 ± 0,6	0-1	0,504
12. ay	1,3 ± 1,3	0-5	2,1 ± 1,4	1-4	1,3 ± 2,3	0-4	0,417
24. ay	3,9 ± 1,7	1-8	6,8 ± 4,2	0-14	0,0 ± 0,0	0-0	**0,003**
36. ay	4,5 ± 2,7	1-9	6,7 ± 5,5	0-15	0,7 ± 1,2	0-2	0,074
48. ay	5,7 ± 3,6	1-14	4,4 ± 4,2	0-13	0,3 ± 0,6	0-1	0,096
60. ay	3,6 ± 2,5	1-9	4,6 ± 5,7	0-14	0,0 ± 0,0	0-0	0,248
≥72. ay	5,6 ± 4,5	2-17	5,9 ± 5,1	0-11	0,3 ± 0,0	0-1	0,554

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların gruplara göre, rutin poliklinik kontrolleri arasında kalan dönemdeki hastane yatışlarının sürelerinin toplamı (gün) Tablo 4.27'de gösterilmiştir. Buna göre ortalama olarak yatış sürelerine bakıldığında çoğunlukla PA grubunda en uzun süreli yatışlar olduğu görülmüştür. En uzun süreli yatış süresi PA tanısı ile izlenen bir hastada 12-24. ay arasında 213 gün olarak saptanmıştır. IVA grubunda ise diğer gruplara göre 0-3. ay dışında en düşük aralıktaki yatış süreleri olduğu görülmektedir. Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında yaşla birlikte yatış süreleri arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında ise sadece 36. ay kontrolünde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.27: Hastaların rutin poliklinik kontrolleri arasında kalan dönemdeki hastane yatışlarının sürelerinin toplamı (gün)

	MMA		**PA**		**IVA**		**p**
	Ort ± SS	**Min-maks**	**Ort± SS**	**Min-maks**	**Ort ± SS**	**Min-maks**	
3. ay	46,8 ± 16,5	24-78	30,0 ± 23,6	9-78	23,7 ± 24,9	5-52	0,129
6. ay	8,3 ± 9,2	0-29	10,1 ± 10,0	0-28	0,3 ± 0,6	0-1	0,288
9. ay	10,4 ± 10,4	0-32	11,1 ± 11,1	1-35	1,7 ± 1,5	0-3	0,375
12. ay	21,5 ± 44,9	0-165	27,9 ± 44,7	0-144	3,3 ± 5,8	0-10	0,688
24. ay	47,8 ± 46,7	10-166	72,3 ± 64,4	0-213	0,0 ± 0,0	0-0	0,118
36. ay	27,1 ± 22,6	1-65	54,7 ± 48,2	0-142	1,7 ± 2,9	0-5	**0,046**
48. ay	37,6 ± 35,1	4-107	31,4 ± 28,8	0-86	0,7 ± 1,2	0-2	0,204
60. ay	15,8 ± 17,3	2-63	30,3 ± 38,9	0-97	0,0 ± 0,0	0-0	0,252
≥72. ay	20,3 ± 19,1	3-67	41,3 ± 50,5	0-124	0,3 ± 0,0	0-1	0,405

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min-maks: Minimum-Maksimum

Hastaların tüm kontrrollerindeki ortalama plazma albümin değerleri Tablo 4.28'de gösterilmiştir. Bütün gruplarda ortalama olarak 3,5 g/dL'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında sadece 24. ayda anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 4.28: Hastaların tüm kontrollerine ait plazma albümin değerleri (g/dL)

	MMA	PA	IVA	p
	Ortalama ± SS	**Ortalama ± SS**	**Ortalama ± SS**	
3. ay	3,7 ± 0,8	3,8 ± 0,5	3,5 ± 0,1	0,231
6. ay	4,0 ± 0,6	4,1 ± 0,3	4,1 ± 0,4	0,064
9. ay	3,9 ± 0,4	4,2 ± 0,3	4,9 ± 0,0	0,504
12. ay	4,1 ± 0,7	4,2 ± 0,4	4,7 ± 0,1	0,417
24. ay	4,4 ± 0,5	4,3 ± 0,5	4,5 ± 0,0	**0,003**
36. ay	4,7 ± 0,5	4,5 ± 0,5	4,7 ± 0,2	0,074
48. ay	4,2 ± 0,6	4,7 ± 0,3	5,0 ± 0,3	0,096
60. ay	4,5 ± 0,5	4,8 ± 0,3	4,9 ± 0,1	0,248
≥72. ay	4,7 ± 0,2	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,0	0,554

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi

Hastaların tüm kontrollerindeki ortalama kreatinin değerleri Tablo 4.29'da gösterilmiştir. MMA grubunda 36. aydan sonra kreatinin düzeyleri en fazla olduğu görülürken 48. aydan sonra gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.29: Hastaların tüm kontrollerine ait plazma kreatinin değerleri (mg/dL)

	MMA	PA	IVA	p
	Ortalama ± SS	**Ortalama ± SS**	**Ortalama ± SS**	
3. ay	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,0	0,672
6. ay	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,397
9. ay	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,584
12. ay	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,823
24. ay	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,945
36. ay	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,074
48. ay	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	**0,014**
60. ay	0,7 ± 0,3	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	**0,012**
≥72. ay	0,7 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,0	**0,002**

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi

Hastaların tüm kontrollerindeki boy uzunluğu, kan kreatinin düzeyi kullanılarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri Tablo 4.30'da gösterilmiştir. MMA grubundaki hastalarda GFR değerleri 36. aydan sonra azalmaya başlamıştır. Bu azalış 48. aydan sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.30: Hastaların tüm kontrollerine ait GFR değerleri (mL/min/1.73 m^2)

	MMA	PA	IVA	p
	Ortalama ± SS	**Ortalama ± SS**	**Ortalama ± SS**	
3. ay	171,3 ± 74,8	146,4 ± 112,9	142,7 ± 4,8	0,857
6. ay	134,5 ± 25,3	174,8 ± 65,7	208,7 ± 104,9	0,210
9. ay	125,8 ± 28,4	140,3 ± 20,5	157,8 ± 34,6	0,277
12. ay	163,9 ± 55,9	184,9 ± 99,6	227,1 ± 17,1	0,540
24. ay	165,4 ± 41,5	191,8 ± 97,8	217,9 ± 79,8	0,417
36. ay	136,6 ± 44,2	189,4 ± 88,9	174,4 ± 30,8	0,148
48. ay	116,4 ± 29,0	165,3 ± 52,6	175,7 ± 25,1	**0,012**
60. ay	100,8 ± 39,8	171,7 ± 45,0	216,7 ± 49,5	**0,001**
≥72. ay	91,6 ± 23,4	165,9 ± 38,6	173,9 ± 0,0	**0,001**

MMA: Metilmalonik Asidemi, PA: Propiyonik Asidemi, IVA: İzovalerik Asidemi, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

Hastaların boy ve vücut ağırlığı değerleri ile plazma kantitatif amino asit analizinde ölçülen valin, izolösin ve arjinin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.31'de gösterilmiştir. Uzun boylu olarak değerlendirilen hastaların plazma valin, izolösin ve arjinin düzeylerinin ortalamaları sırasıyla 98,3 ± 38,8, 30,3 ± 5,3 ve 58,8 ± 117,8 µmol/L olarak bulunmuştur. Bodur olarak değerlendirilen hastalarda ise plazma valin, izolösin ve arjinin değerleri sırasıyla 106,8 ± 61,9, 38,8 ± 21,6 ve 67,4 ± 50,4 µmol/L olduğu görülmektedir. Sadece plazma arjinin düzeylerinin boy uzunluğu üzerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Hastaların vücut ağırlığı değerleri ile plazma valin, izolösin ve arjinin düzeyleri incelendiğinde obez olan grupta plazma arjinin düzeyleri 59,4 ± 27,8 µmol/L ile en düşük düzeyde olduğu görülmektedir. Vücut ağırlığı z-skor değeri arttıkça plazma arjinin düzeylerinin azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.31: Plazma valin, izolösin ve arjinin değerlerinin boy uzunluğu ve vücut ağırlığı değerlendirmeleri ile karşılaştırılması

Boy Uzunluğu Z-Skor Değerlendirmesi				
Aminoasit Düzeyleri (µmol/L)	**Uzun**	**Normal**	**Bodur**	**p**
Valin	98,3 ± 38,8	106,8 ± 61,9	93,7 ± 57,0	0,58
İzolösin	30,3 ± 5,3	38,8 ± 21,6	33,5 ± 22,0	0,30
Arjinin	58,8 ± 17,8	67,4 ± 50,4	118,9 ± 129,9	**0,002**
	Vücut Ağırlığı Z-Skor Değerlendirmesi			
	Obez	**Normal**	**Kaşektik**	**p**
Valin	92,3 ± 48,2	107,7 ± 63,5	87,7 ± 45,8	0,46
İzolösin	28,5 ± 14,9	39,1 ± 22,0	33,8 ± 21,2	0,16
Arjinin	59,4 ± 27,8	62,3 ± 37,6	73,7 ± 75,0	**0,003**

5. TARTIŞMA

Tıbbi beslenme tedavisi organik asidemi yönetiminin olmazsa olmaz bir parçasıdır. Hastaların beslenme durumlarının yakın takibi bu nedenle büyük önem taşımaktadır. Buna rağmen beslenme durumlarını inceleyen ulusal ve uluslararası çalışma sayısı az olmakla birlikte etkileyen faktörler detaylı olarak araştırılmamıştır. Bu çalışmada MMA, PA ve IVA tanılı 38 hastanın beslenme durumları ve bu durumları etkileyen faktörler incelenmiştir. MMA ve PA tanılı hastaların bir kısmında boy uzunluğu ve vücut ağırlığı gelişimlerinde gerilik görülürken IVA tanılı hastaların tamamının büyüme parametrelerinin normal sınırlarda olduğu gözlenmiştir. Hastaların beslenme durumları üzerinde en etkili faktörler olarak ailenin gelir durumu, toplam protein alım miktarı, tanı alma zamanları, tıbbi beslenme tedavisine olan uyumları, metabolik dekompansasyon sıklığı olduğu tespit edilmiştir.

Çoğu otozomal resesif kalıtım gösteren doğumsal metabolizma hastalıklarının sıklığı, akraba evliliğinin fazla görüldüğü toplumlarda, az görüldüğü toplumlara oranla daha yüksektir (58,59). Ülkemizde akraba evliliği oranı, 2020 yılı Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre %3,8 iken, bunların arasında birinci dereceden kuzen evliliği oranı ise %8,4 olarak belirlenmiştir. Birinci dereceden kuzen evliliklerinin; %46,6'sı hala/dayı çocukları, %27,2'si amca çocukları ve %26,2'sinin teyze çocukları ile evli olduğu görülmüştür (60). Çalışmamızda da hastalarımızın %89,2 oranında ebeveynlerinin akraba olduğu, bu akrabalığın çoğunluğunun birinci derece kuzen evliliği olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde organik asidemi tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada benzer şekilde hastaların %92'sinin ebeveynlerinin akraba olduğu görülmüştür (61).

Ülkemizde ulusal genişletilmiş yenidoğan taraması içerisinde organik asidemi grubu hastalıklar yer almamaktadır. Bu durum, hastalıkların klinik bulguların ortaya çıkmasından sonra tanı almasına neden olmaktadır. Diğer kalıtsal metabolizma hastalıklarında olduğu gibi rezidüel enzim aktivitesinin düşük olduğu hastalarda klinik bulgular erken dönemde ortaya çıkarken, enzim aktivitesinin daha yüksek olduğu hastalarda bulguların başlaması daha ileri yaşlara kaymaktadır (62). Hastalarımızın tanı alma zamanlarına bakıldığında hastaların %76'sının ilk bir yaş içerisinde (erken dönem) tanı aldığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada MMA tanılı hastaların erken tanı alma oranı %51 olarak bulunurken, dallı zincirli organik asidemili tanılı hastaların incelendiği

bir diğer çalışmada hastaların %40,4'ü erken dönemde tanı almıştır (59,61). Aralarında genişletilmiş yenidoğan taraması yolu ile de tanı alan hastaların bulunduğu bir çalışmada ise hastaların %50,5'i yaşamının birinci ayında, %35,8'i yaşamının birinci ile on ikinci ayı arasında ve %13,7'sinin ise yaşamının birinci yılından sonra tanı almıştır (63). İngiltere, Fransa, Portekiz, İspanya gibi 14 Avrupa ülkesinde bulunan metabolizma merkezlerinde takipli izovalerik asidemi tanılı hastaların değerlendirildiği çalışmada hastaların %61'i yenidoğan döneminde tanı almıştır (64).

Çalışmamızda boy uzunluğu, vücut ağırlığı, baş çevresi ve BKİ değerleri için hem persentil değerleri hem de z-skor değerleri ile hastaların gelişimi izlenmiştir. Z-skor değerlerinin büyümenin değerlendirmesinde persentil değerlerine göre daha fazla avantajı bulunmaktadır (65). Bu nedenle çalışmamızda büyümenin değerlendirilmesi z-skor ile yapılmıştır.

Hastaların beslenme durumlarının kronik dönemde izlemlerinde boy uzunluğu değerlendirmesi önem taşımaktadır (49). Gruplar kendi içlerinde kıyaslandığı zaman MMA ve PA tanılı hastaların 6-60. aylarda bakılan boy uzunluğu persentil değerlerinin IVA tanılı hastalarının persentil değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir. Boy uzunluğu persentil değerlerinde yaşla birlikte pozitif bir değişiklik tespit edilmiştir. Yaşları 6 ay ile 9 yaş arasında değişen MMA ve PA tanılı hastaların değerlendirildiği bir çalışmada boy uzunluğu ortalama persentil değerleri 5,5 olarak saptanmıştır (66). Başka bir çalışmada da başlangıç muayenelerinde 47 hastanın 12'sinde (%25,5) boy persentil değerleri üçün altında olduğu görülmüştür ancak kronik izlemdeki boy uzunluklarının değişimi ile ilgili bir bilgi verilmemiştir (61). IVA tanılı hastaların uzun dönemde incelendiği bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde boy uzunluğu persentil değerleri sağlıklı yaşıtlarına göre normal aralıklarda olduğu görülmektedir (67).

Boy uzunluğu z-skorları açısından da değerlendirildiğinde hastaların tüm kontrollerinde persentil değerleri ile benzer şekilde IVA tanılı hastaların MMA ve PA tanılı hastalara oranla daha yüksek ve normal aralıklarda z-skor değerleri olduğu saptanmıştır. Her bir hastalık grubunda da persentil değerlerine benzer şekilde boy uzunluğu z-skor değerlerinde yaşla birlikte anlamlı bir iyileşme veya kötüleşme olduğu gözlenmemiştir. 2017 yılında yapılmış bir çalışmada, IVA tanılı hastaların genel olarak normal büyüme parametrelerine sahip olduğu görülmüştür. MMA ve PA'lı çocuklarda ise ortalama boy uzunluğu z-skor değerleri -1'in altında kalmıştır (68). Çalışmamızda

hastaların %21'inde tüm izlemleri boyunca boy uzunluğu z-skor değeri en az 1 defa -2 SS'in altında, %5,2'sinde ise +2 SS'nin üzerinde saptanmıştır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 verilerine göre sağlıklı Türk çocuklarının %7,5'inin boy uzunluğu z-skor değeri -2 SS ve altında olduğu bulunmuştur (69). Sonuçlarımız MMA ve PA tanılı hastaların boy uzunluklarının aynı tanıda olan hastalarla yürütülen çalışmalar ile benzer özelliklerde olduğunu göstermiştir. MMA ve PA tanılı hastaların Türkiye'deki sağlıklı çocuklardan daha fazla boy kısalığı sıklığına sahip olduğu bulunmuştur.

Vücut ağırlığı persentil değerleri açısından gruplar incelendiğinde; IVA tanılı hastaların değerleri normal aralıklarda olmakla birlikte, MMA ve PA tanılı hastalardan 3-12. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. MMA grubundaki hastaların yaşla birlikte persentil değerleri genel olarak artmak ile birlikte bu artış durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. MMA ve PA tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada vücut ağırlığı persentil değeri 80 olarak bulunmuştur (66). Bir diğer çalışmada ise 47 hastanın 30'unda (%63,8) ağırlık persentil değerleri üçün altında olduğu görülmektedir. Kronik dönemdeki izlemlerinde üç persentil altında olan hastaların büyük çoğunluğu vücut ağırlığı persentil değerlerinde artış göstermiştir. Vücut ağırlığı açısından kaşektik olarak değerlendirilen hastaların %33,3'ü beslenme müdahalelerine rağmen vücut ağırlığı z-skor değerlerinde azalma devam etmiştir (61).

Vücut ağırlığı z-skor değerleri incelendiğinde ise tüm hastaların ortalama değerleri, MMA grubunda 3. ayki ortalamaları dışında -1 SS'nin üzerinde olduğu gözlemlenmiştir Persentil değerlerine benzer şekilde MMA ve PA grubundaki vücut ağırlığı z-skor değerleri 3-12. aylarda IVA grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olarak bulunmuştur. Evans ve arkadaşlarının (7) çalışmasında boy uzunluğu ve vücut ağırlığı z-skor değerleri +1'in üzerinde olma yüzdesi sırasıyla %14 ve %29 olarak bildirilmiştir. Vücut ağırlığı z-skor değerleri -1'in altında olan hastaların yüzdesi ise %36 olarak saptanmıştır. Hiçbir hastanın boy uzunluğu z-skor değerleri +1 SS'nın üzerinde bulunmamıştır. IVA tanılı hastaların %14'ünün yaşam boyu ortalama vücut ağırlığı z-skor değerleri -1 SS altında saptanmıştır (68). Bir diğer çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde IVA tanılı hastalarda vücut ağırlığı gelişiminin normal aralıklarda olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastaların vücut ağırlığı z-skor değerlerinde -2 SS'nin altında olan hastaların oranı %12,9, +2 SS'nin üzerinde olan hastaların oranı da %12,9 olarak bulunmuştur. TNSA 2018 verilerine göre sağlıklı Türk çocuklarının %3'ünden azının

vücut ağırlığı z-skor değerinin -2 SS ve altında olduğu görülmektedir. Vücut ağırlığı z-skor değerleri +2 SS'nin üzerinde olan hastaların oranı %8 olarak bulunmuştur (69). Bu sonuçlar hastalarımızın kaşektik olma oranının MMA ve PA tanılı diğer merkezlerden takipli çocuklara göre daha iyi olduğunu ancak Türk çocuklarının genel ortalamalarından daha kötü olduğunu göstermektedir. Bu, malnütrisyon açısından risk altında olan hastalarda beklenen bir durumdur. Sonuçlarımızın literatürden daha iyi olmasının hastaların beslenme durumunun yakın izleminden ve beslenme yetersizliği durumunda hızlı müdahale edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalarda obezite (z skor >+2 SS) varlığının nedeni; ailelerinin çocuklarının yetersiz beslendiğinden ya da doymadığından endişelenmesi nedeni ile çocukların beslenmelerinde düşük proteinli karbonhidrat kaynaklarına yönelmesi ve hastaların sedanter bir yaşam tarzına sahip olmalarına bağlı olabilir. Çalışmamız retrospektif veriler üzerinden yapıldığı için bu konu hakkında bakımı üstlenen kişilerden detaylı bilgi alınması mümkün olamamıştır.

Çalışmamızda MMA ve PA'lı hastalarda baş çevresi değerlerinin ortalamaları tüm kontrollerinde -1 ile 0 SS arasında seyrettiği görülmüştür. Kölker ve arkadaşlarının çalışmasında (70), baş çevresi değerlerinin ortalamalarının MMA, PA ve IVA'da -1 ile 0 SS'nin arasında olduğu ancak MMA grubunda baş çevresi z-skor değerlerinin PA ve IVA grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. IVA grubundaki hastaların ise çalışmamıza benzer şekilde normal baş çevresi z-skor değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Hörster ve arkadaşlarının çalışmasında ise (71) MMA tanılı hastalarda hafif mikrosefali saptanmıştır.

BKİ değerlendirilmesi çocuklarda hem kaşeksi hem de obezitenin tespiti açısından daha etkilidir. Bu nedenle çocuklarda boy uzunluğu ve vücut ağırlığının yanında BKİ değerlendirmesi rutin olarak yapılmalıdır (53,72). Çalışmamızda hastaların BKİ z-skor değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. IVA grubunda 3-24. ay kontrolünde daha yüksek BKİ z-skor değeri saptanırken sonraki kontrollerde, PA grubunda daha yüksek BKİ z-skor değerleri olduğu görülmüştür. Hastaların tüm kontrollerindeki ortalama BKİ z-skor değerleri MMA grubunda 0,38; PA grubunda 0,76 ve IVA grubunda 1,05 SS olarak saptanmıştır. van Hagen ve arkadaşlarının (66) MMA ve PA tanılı 6 ay ile 9 yaş arası hastalarla yürüttüğü çalışmada, ortalama BKİ z-skor değerleri 1,2 ± 2,5 SS olarak bulunmuştur. MMA, PA ve IVA tanılı hastaların uzun dönemdeki büyümelerinin incelendiği bir diğer çalışmada, tüm kontrollerde IVA tanılı

hastaların tamamının normal BKİ z-skor değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir. MMA ve PA tanılı hastalarda bu oran %57, BKİ z-skor değerleri +1'in üzerinde olanların oranı ise %43 olarak saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğunun her bir grupta normal BKİ z-skor değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Ancak hastaların BKİ z-skor dağılımlarının çok geniş olması nedeniyle hastaların beslenme durumlarının yakın izlenilmesi gerekebilmektedir. BKİ z-skor değerlerinde düşüklük veya yükseklik saptanan hastalarda gerekli beslenme müdahalelerinin yapılması önerilmektedir.

Hastaların son kontrollerinde, boy uzunluğu açısından MMA, PA ve IVA tanılı hastaların %65,8'nin normal boy uzunluğu z-skor değerlerine sahip olduğu görülmüştür. MMA ve PA grubundaki hastalarda bodurluk görülürken, IVA grubundaki hastaların hiçbirinin boy uzunluğu z-skor değeri -2 SS'nin altında bulunmamıştır. Vücut ağırlığı açısından MMA, PA ve IVA grubundaki hastaların çoğunluğunun normal vücut ağırlığına sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. IVA tanılı hastaların hiçbiri kaşektik olarak değerlendirilmemiştir. Buna karşılık MMA tanılı hastaların %15,8'i ve PA tanılı hastaların %13,3'ü kaşektik olduğu görülmüştür.

Çocuklarda beslenme durumları üzerinde aile gelir durumu, ailedeki kişi sayısı, ebeveyn memleketleri, ebeveynlerin eğitim durumları gibi birçok sosyodemografik faktör etkili olmaktadır. Bizim çalışmamızda da beslenme durumuna etki eden sosyodemografik özellikler incelendiğinde kardeş sayısı ve ebeveyn memleketlerinin boy uzunluğu ve vücut ağırlığı üzerinde etkili olmadığı görülmüştür. Aile gelir durumu düşük olan hastalarda boy uzunluğu z-skor değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Gelir durumu ile vücut ağırlığı arasında ise bir korelasyon saptanmamıştır. Sağlıklı çocuklar ile yapılan çalışmalarda da, boy uzunluğu ile ailelerin gelir durumları arasında çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir (73,74). Bu durumun maddi durumu yetersiz olan ailelerin düşük proteinli alternatifler ile (pirinç, makarna, yumurta, et ikamesi gibi) çocukların beslenmelerini çeşitlendirmemesi ve bunun sonucunda hastaların tek tip beslenmesi nedeniyle beslenme isteksizliğinin artması ve doğal protein alımlarının azalması sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde organik asidemili hastaların tedavisinin en önemli ayağını düşük proteinli beslenme temeline dayanan tıbbi beslenme tedavisi oluşturmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisinin amacı; toksik amino asitlerin plazma konsantrasyonlarını istenilen güvenli aralıklarda tutarken, hastaların yeterli büyüme ve gelişmesini sağlayacak

miktarda protein alımlarını sağlamaktır. Bu nedenle hastaların tıbbi beslenme tedavisinde öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımları ile öncül amino asitleri nispeten daha düşük miktarda içeren doğal proteinler (örneğin sebze, meyve ve tahıl) kullanılmaktadır (21). Amino asit karışımları protein metabolizması bozukluğuna sahip hastalarda, hastalığa özgü enzimatik blok yoluyla metabolize edilen öncüllerin miktarını sınırlayarak toksik metabolitlerin birikimini ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır (75). Yaşla birlikte organik asidemili hastalarda tıbbi beslenme tedavisinin içeriği değişmektedir. Anne sütü organik asidemili hastaların beslenmesinde büyük önem taşımaktadır. Gökçay ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada organik asidemi tanılı hastalarda da bizim uygulamamıza benzer şekilde anne sütü alımı bebeğin istediği kadar emmesi şeklinde uygulanmıştır. Çalışmamızda MMA, PA ve IVA tanılı hastaların %13,1'inin hiç anne sütü almadığı görülmüştür buna karşılık serbest anne sütü alan hastaların ortalama alım süreleri sırasıyla 13,8±17,4; 8,7±9,6 ve 15,0±6,2 ay olarak bulunmuştur. Pichler ve arkadaşlarının (76) çalışmasında organik asidemi tanısı ile takipli hastalarda anne sütü alım süreleri ortalama 8 ay (±5 ay) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda protein alım değerleri hesaplanırken hastaların öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarının toplam değerleri hesaba katılmıştır. MMA hastalarının çoğu 6. aya kadar, PA ve IVA grubundaki hastaların çoğunun ise 12. aya kadar protein alım değerleri RDA düzeylerini karşılayamamıştır. Ancak sonraki dönemlerde hastaların büyük çoğunluğunun RDA düzeyleri veya üzerinde protein aldıkları görülmektedir. Hastaların herbirinin protein alım değerlerinin ortalamaları 1,5 ± 0,4 g/kg/gün olarak bulunmuştur. Çalışmamızın yapıldığı merkezde anne sütünün bebeğin istediği zaman ve miktarda verilmesinin teşvik edilmesi ve uygulanması nedeniyle net protein miktarı hesaplanan düzeyin üzerindedir. Hastaların önemli bir kısmının öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarını tükettiği gözlemlenmiştir ancak amino asit karışımlarının toplam protein içerisindeki miktarı yaşla birlikte azalış göstermiştir. Literatürde MMA ve PA tanılı hastalardaki günlük doğal protein alımı 0,7 ile 2,5 g/kg/gün aralığında yer alırken medyan değeri 1,0 g/kg/gün olarak gösterilmiştir (66). 2020 yılında yapılan MMA ve PA tanılı 76 hastanın ortalama 15 yıl (0-48 yıl) boyunca protein alım değerlerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmada; hastaların %37'sinin doğal protein alım değerleri RDA'nın üzerinde olduğu görülürken, hastaların %84'ünün öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarının fazla tüketimi nedeniyle RDA'nın üzerinde protein aldığı bildirilmiştir

(77). 2021 yılında yayınlanan PA tanılı 4 hastanın 17 yıl süresince tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumlarını incelendiği bir çalışmada ise her bir hastanın toplam protein alım değerleri RDA'yı geçerken bazı hastalarda %120 oranında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamıza benzer şekilde amino asit karışımlarının toplam protein düzeyinin içerisindeki oranı yaşla birlikte azalış göstermiştir (78). Aralarında İngiltere, Portekiz, Fransa gibi 14 ülkede bulunan 47 metabolizma merkezinde takipli propiyonik asidemi tanılı hastaların diyet yönetimleri incelendiğinde, merkezlerin %77'sinin FAO/WHO/UNU total protein referans değerlerini karşıladığı görülmüştür (79). İzovalerik asidemi tanılı hastalar ile gerçekleştirilen benzer bir çalışmada ise bu oran %84 olarak bulunmuştur (64).

Çalışmamızda protein alım değerleri arttıkça boy uzunluğu değerlerinin arttığı gözlemlenmiştir. Protein alım miktarı azaldıkça hastaların vücut ağırlığı z-skor değerleri azalmıştır ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. MMA, PA ve IVA tanılı hastalarda büyüme üzerine etkili faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada ise protein alım değerleri ile boy uzunluğu arasında pozitif korelasyon olduğu görülürken, vücut ağırlığı z-skor değerleri arasında sadece 3-5 yaş aralığında pozitif korelasyon saptanmıştır (68). Vücut ağırlığı artışı üzerinde protein alımından ziyade enerji alımı daha etkili olduğu için böyle bir sonuca ulaşıldığı düşünülmektedir .

Literatüre benzer şekilde hastalarımızın yaşla birlikte protein toleranslarının arttığı görülmüştür (80,81). Metabolik hastalığı olan çocuklarda besin alımlarının büyüme parametreleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, 14 yaşına kadar tüm organik asidemili hastalarda ortalama protein alımı güvenli alım değerleri düzeyinde veya üzerinde olduğu bulunmuştur. Ayrıca MMA ve PA tanılı hastalarda, bizim sonucumuza benzer şekilde toplam protein alım değerleri arttıkça boy uzunluğu z-skor değerlerinin arttığı tespit edilmiştir (68). Protein alımının artması ile yağsız vücut kütlesinin artışının ilişkili olması nedeniyle çalışmamızda, hastaların protein toleransları ile uzun dönemdeki boy uzunluğu değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu düşünülmektedir. Ancak protein toleransı üzerinde; hastanın metabolik durumu, rezidüel enzim aktivitesi, yaşı gibi bireyden bireye değişen faktörler etkili olduğundan mümkün olan en yüksek düzeyde doğal protein alımı ile karşılanmaya çalışılmalıdır.

Dallı zincirli amino asit metabolizması bozukluklarında öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarının tek başına veya toplam protein alımının çoğunluğu karşılayacak şekilde kullanımı olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. MMA ve PA'nın tıbbi beslenme tedavisinde kullanılan öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımları; dallı zincirli amino asit oksidasyonunun modülasyonu ve büyük nötral amino asitlerin kan-beyin bariyerinden taşınması dahil olmak üzere birçok metabolik etkiye sahip lösini, normal veya yüksek miktarda içermektedir (75). Yüksek miktarda lösin alımı, hipotalamusa iştah baskılanması ve enerji alımını azaltması için sinyal vermesinden dolayı yetersiz beslenme ve büyüme geriliğine yol açabilmektedir. Amino asit karışımlarının neden olduğu lösin yükü; valin, izolösin ve metiyoninin plazma düzeylerini, transportunu ve metabolizmasını değiştirebilir (82). Büyümede rol oynayan en önemli esansiyel amino asitler lösin, izolösin, valin, histidin ve lisindir (83). Bu esansiyel amino asitlerin plazma konsantrasyonlarının düşüklüğü ile çocuklarda büyüme geriliği ile ilişkilendirilmiştir (84). Amino asit karışımı kullanımı, RDA'nın üzerinde total protein alımı olan hastalarda; valin, izolösin, metiyonin ve treonin plazma konsantrasyonlarında önemli ölçüde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Anormal amino asit konsantrasyonları nedeniyle, düşük plazma seviyelerini düzeltmek için valin ve/veya izolösin ek olarak kullanımını gerekebilmektedir (75,85). Esansiyel amino asit eksiklikleri sonucu oluşabilecek deri lezyonlarını önlemek için valin ve izolösin ile tekli amino asit supplenmentasyonu herhangi bir yan etki rapor edilmeden bazı merkezlerde rutin klinik uygulama haline gelmiştir (86).

MMA ve PA tanılı hastaların büyümesi üzerinde etkili faktörlerin incelendiği çok merkezli bir çalışmada, hastaların toplam protein alımlarının ortalama değerleri RDA'nın %110'u kadar olmakla birlikte, enerji alım değerleri RDA'nın %105'i kadar olduğu görülmüştür. MMA ve PA tanılı hastalarda, plazma izolösin ve valin düzeyleri referans aralıkların altında iken plazma arjinin değerlerinin referans aralıklarda olduğu bulunmuştur. Protein kısıtlaması olan hastalardaki valin seviyeleri, protein kısıtlaması olmayan hastalara göre daha düşük olarak saptanmıştır. Öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımları alan hastalarda ise plazma valin ve izolösin değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür. MMA ve PA hastalarında boy uzunluğu z-skoru, plazma valin ve arjinin seviyeleri ile pozitif korele olarak bulunmuştur (80). Çalışmamızda ise bu sonucun aksine plazma arjinin değerleri ile boy uzunluğu ve vücut ağırlığı arasında ters yönlü bir korelasyon tespit edilmiştir. Plazma valin ve izolösin seviyeleri ise normal aralıklarda

seyretmiş olup boy uzunluğu ve vücut ağırlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. İzlem süremiz boyunca MMA tanılı hastaların %89,9'u, PA tanılı hastaların ise %86,6'sı öncül amino asitleri içermeyen ancak arjinin içeren amino asit karışımlarını kullandığı görülmüştür. Bu amino asit karışımlarını kullanan hastalarda artan lösin yükünün kronik dönemde beslenme durumlarını olumsuz etkilemesinin nedeni olabileceği düşünülmektedir. Ancak hastaların izlemlerinde amino asit karışımlarının her bir hastanın metabolik durumuna göre ihtiyacı belirlendiği için amino asit karışımlarının büyüme üzerine olan etkisinin kesinliği tam olarak söylenememektedir. MMA ve PA tanılı hastalarda öncül amino asitleri içermeyen amino asit karışımı alan hastaların %90'ının valin ve izolösin supplementasyonu kullandığı görülmüştür. Bu nedenle bu hastaların plazma valin ve izolösin düzeyleri normal aralıklarda kaldığı düşünülmektedir.

Beklenenin aksine çalışmamızda, hem vücut ağırlığı hem de boy uzunluğu z-skor değerleri ile enerji alım miktarları arasında ilişki bulunamamıştır. Tüm hastaların enerji alım miktarları RDA düzeyleri ile karşılaştırıldığında MMA grubundaki hastaların çoğunun 12. aya kadar RDA düzeyi kadar veya üzerinde alımları olduğu görülmektedir. Ancak 12. ay ve sonrasında, enerji alım değerleri hastaların çoğunda RDA düzeylerinin altında kaldığı gözlemlenmiştir. PA grubundaki hastaların çoğunluğunun da enerji alım değerleri 48. aya kadar RDA düzeylerinin altında kalmıştır. IVA grubundaki hastaların ise genel olarak RDA düzeylerinin altında alımları olduğu görülmüştür. Aralarında MMA ve PA'nın da bulunduğu organik asidemi tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde enerji alımları RDA düzeylerinin altında olmasına rağmen hastaların çoğunluğunun yeterli büyüme aralıklarına sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (87). Bir diğer çalışmada ise günlük enerji alımının yaşa göre önerilen RDA değerlerinin %80-125 oranında karşıladığı belirtilmiştir (66).

Çalışmamızda hastaların besin tüketim kayıtlarından hesaplanan enerji alımı ile boy uzunluğu veya vücut ağırlığı z-skor değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak hasta yakınlarının besin tüketim kayıtlarını sözel olarak beyan ederken protein dışı enerji kaynaklarını eksik belirtmiş olabilecekleri düşünülmektedir. MMA ve PA tanılı hastalarda vücut ağırlığı z-skor değerlerinin artış hızı ile boy uzunluğu z-skor değerlerinin artış hızı aynı olmaması nedeniyle bu hastaların obezite gelişimi açısından risk altında olduğu belirtilmektedir (68). Bu nedenle hastaların rutin kontrolleri sırasında boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinin yakın takibi önem arz etmektedir.

Bizim çalışmamızda erken dönemde (yaşamın ilk bir yılında) tanı alan hastalar ile geç dönemde (yaşamının birinci yılından sonra) tanı alan hastalar karşılaştırıldığında geç dönemde tanı alan hastaların daha fazla protein ve enerji aldıklarını görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde erken dönemde tanı alan PA tanılı hastaların, geç dönemde tanı alan hastalara oranla daha az toplam protein ve doğal protein alımı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (88). Bu durumun nedeni olarak geç dönemde tanı alan hastaların rezidüel enzim aktivitelerinin daha fazla olmasıyla ilişkili olarak protein toleranslarının artması öngörülebilir.

Organik asidemili hastalar, hafif viral hastalıklardan, fiziksel veya duygusal strese neden olan olaylar, cerrahi operasyonlar, doğum ve beslenme durumundaki ani değişiklikler gibi katabolizmayı tetikleyen durumlar nedeniyle metabolik dekompansasyona girebilir. Beslenme isteksizliği ve kusma gibi olası metabolik dekompansasyonlara neden olabilecek durumları önlemek veya oral alımı desteklemek ve yeterli beslenmeyi sağlayabilmek için NG veya PEG aralıcığı ile beslenme sağlanmalıdır (89). Beslenme isteksizliği; organik nedenlerle (sindirim sistemi problemleri, reflü, gastrit vb.) ortaya çıkabileceği gibi, kullanılan amino asit karışımlarının tadının kötü olması, ailelerin düşük proteinli beslenmede alternatifleri tat ve görsellik açısından uygun formatta hazırlayamaması, düşük proteinli ürünlerin ücretlerinin yüksek olması ve bu ücretlerin aileler tarafından karşılanamaması nedeniyle beslenmedeki çeşitliliğin azalması neden olabilmektedir (90).

Çalışmamızda organik asidemili hastaların tıbbi beslenme tedavisine olan uyumları değerlendirilmiş ve hastaların %67,6'sının uygulanan tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermiştir. Tedaviye uyum gösterememe nedenleri değerlendirildiğinde en sık

karşılaşılan nedenlerin beslenme isteksizliği ve kusma olduğu bulunmuştur. Uyumsuzluk üzerinde etkili olan diğer nedenler arasında aile eğitiminin yetersiz olması, ailelerin porsiyon uygulamalarına uyum sağlayamaması, hastaların verilen diyetin dışında besinler tüketmesi gibi nedenlerin de yer aldığı görülmüştür. Literatür bulgularına bakıldığında metabolik hastalıklarda beslenme isteksizliği sık karşılaşılan bir sorundur; ancak verilen tıbbi beslenme tedavisine olan uyum, büyüme için büyük önem taşımaktadır (21).

Çalışmamızda tıbbi beslenme tedavisine olan uyum ile boy uzunluğu ve vücut ağırlığı z-skor değerleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Thomas'ın (91) PA tanılı hastaların tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumlarını değerlendirdiği çalışmada, hastaların tedavi uyumlarının yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ülkemizde yürütülen aralarında PA ve MMA tanılı hastaların da olduğu bir çalışmada hastaların %28,5'inin beslenme tedavisine olan uyumunun orta ve %71,5'inin ise uyumlarının iyi olduğu görülmüştür (92). Bir başka çalışmada MMA ve PA tanılı hastaların çoğunda beslenme isteksizliği ve kusma görülmüştür (63). IVA tanılı hastalar ile yapılmış uzun süreli izlem çalışmasında hastaların tümünün, tıbbi beslenme ve ilaç tedavilerine olan uyumlarının çok iyi olduğu sonucuna varmışlardır (67). Çalışmamızda beslenme isteksizliğinin nedenleri kesin olarak saptanamamış olmakla birlikte yukarda sıralanan nedenlerin rol oynamış olabileceği düşünülmüştür. Hastaların tıbbi beslenme tedavisine olan uyumları üzerinde etkili olan ailesel faktörlerin iyileştirilmesi için aile eğitimlerinin yenilenmesi, olası yanlışların tespiti ve düzeltilmesinin uygun olacağı öngörülmüştür.

Erken başlangıçlı PA tanılı hastaların uzun dönemdeki seyri üzerine yapılan bir çalışmada beslenme güçlükleri, tüm hastalarda yaşamın ilk 6 ayında ana tedavi sorunu olarak ortaya çıkmıştır. Bu dönemde tüm çocuklarda, kusmaların eşlik ettiği beslenme isteksizlikleri yaşamıştır. Hastaların %50'sinde boy uzunluğu ve vücut ağırlığı persentil değerlerinde azalma tespit edilmiştir. Bu nedenle tüm hastalara yaşamlarının ikinci yılında PEG operasyonu gerçekleştirilmiştir. PEG operasyonundan sonra tüm hastaların vücut ağırlığı persentil değerlerinde artış ile birlikte hastane yatışlarında ciddi azalma gözlemlenmiştir (93). PA tanılı hastaların değerlendirildiği bir diğer çalışmada, hastaların %39'unun tamamen oral yoldan beslendiği ve %61'lik kısmının ise besin alımını desteklemek veya tamamını karşılamak amacıyla tüp aracılığı ile beslendiği görülmüştür (94). PA tanılı hastaları on yıl süre ile retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada PEG ve NG aracılığı ile beslenme; beslenme durumlarını iyileştirirken

hastane yatışlarını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (95). Aralarında İngiltere, Portekiz, Fransa gibi 14 ülkenin bulunduğu 47 metabolizma merkezinin deneyimlerine göre PA tanılı hastaların %63'ünün NG veya PEG ile beslendiği görülmüştür (79). Bir diğer çalışmada ise MMA tanılı hastaların %15,7'sinde tüple beslenmeyi gerektirecek beslenme güçlüğü ve anoreksi gözlenmiştir (71,79). IVA tanılı hastalarda genel olarak tüp ile beslenme gözlenmemektedir ancak yapılan bir çalışmada IVA tanılı hastaların %6'sının nörolojik disfonksiyon ve beslenme güçlüğü nedeniyle NG veya PEG aracılığı ile beslendiği görülmüştür (64). Bir başka çalışmada da MMA, PA ve IVA tanılı tüple beslenen hastalarda ortalama enerji alımı, önerilen alım değerlerinin %72'si şeklinde olup yaşamlarının 6 ay ile 5 yıl arasında önemli ölçüde (%40) azalmıştır. Ancak protein alımları önerilen alım değerleri arasında olmuştur. Tüm hastalar boy uzunluğu açısından negatif z-skoru değerine sahipken yaşla birlikte çoğu hasta için düzelmemiştir. BKİ değerleri ise yaşla birlikte korele seyretmiştir (96).

Çalışmamızda hastaların %12,4'ünün yaşamlarının bir döneminde PEG aracılığı beslenme uygulandığı görülmektedir. Literatürde çalışmamızdan farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte, bizim çalışmamızda tüple beslenme müdahalesi sonrası hastaların boy uzunluğu ve vücut ağırlığı z-skor değerlerinde anlamlı bir iyileşme olduğu bulunmuştur (97). Daha erken başlayabilecek beslenme müdahaleleri, hastaların beslenme durumları üzerinde uzun vadede olumlu sonuçlar sağlayabilecektir.

Enerji ihtiyacının artması nedeniyle distonisi ve spastisitesi olan hastalara ek protein desteği sağlanmalıdır. Artan gereksinimlerin karşılanamaması büyüme geriliğine yola açabilmektedir (89). Çalışmamızda ise distonisi olan hastaların büyük çoğunluğu normal boy uzunluğu ve vücut ağırlığı z-skor değerine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum gerekli besin ögelerinin artışının tıbbi beslenme tedavisi modifikasyonu ile karşılanmasına bağlanmıştır.

MMA ve PA tanılı hastalarda kronik tedavi gerektiren immün yetmezlik varlığı, çeşitli patojen türlerine bağlı enfeksiyonlar ve sepsis de görülebilmektedir. Bu hastalarda hematolojik ve immünolojik değişikliklerin patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır (98,99). Enfeksiyon ve sepsis tablosuna bağlı olarak hastaların hastane yatışları, yatış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır. Sık hastane yatışları organik asidemili hastaların beslenme durumlarını olumsuz etkilemektedir (6,100). Çalışmamızda PA grubundaki hastaların genel olarak daha fazla hastane yatışı olduğu görülürken IVA grubunda ise en

az yatış olduğu görülmektedir. Hastaların yatışlarının önemli bir kısmı metabolik dekompansasyon kaynaklı olduğu bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada başlangıç atağı hariç tutulduğunda metabolik dekompansasyon sayısı PA tanılı hastalarda doğumdan üç yaşına kadar ortalama 1,8 (0-8), MMA hastalarında ortalama 1,2 (0-7) ve IVA hastalarında ortalama 0,5 (0-2) olarak bulunmuştur (40). IVA tanılı hastalarda benzer şekilde metabolik dekompansasyon sıklığı ve hastane yatışlarının az olduğu saptanmıştır (67). Çalışmamızda metabolik dekompansasyon sıklığı arttıkça boy ve vücut ağırlığı z-skor değerlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde metabolik dekompansasyon sıklığının artması büyüme geriliği üzerinde etkili faktörlerden biri olduğu belirtilmektedir (100). Anne sütü alan hastalarda daha az hastane yatışının görüldüğü ve büyüme gelişmenin daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (32). Çalışmamızda ise anne sütü alım süresi ile metabolik dekompansasyon veya büyüme arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastane yatışlarının çalışmamızdan literatürden daha fazla olması, yurtdışındaki hastalardan farklı olarak bizim hastalarımızın evde acil durumu yönetimlerinin daha zayıf olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kronik böbrek yetmezliğinin, B_{12} yanıtsız MMA hastalarının uzun dönemde gözlemlenen bir komplikasyonu olduğu bilinmektedir. Çoğu hastada böbrek yetmezliğinin ergenlik döneminde gelişmesi beklenirken 2 yaşında da görülen hastalar literatürde geçmektedir (38). Kusma ve reflü gibi gastrointestinal komplikasyonlar, yetersiz sıvı alımı, tekrarlayan hastalıklar ve metabolik dekompansasyonların tetiklediği dehidratasyon atakları sırasında böbrek fonksiyonları önemli ölçüde bozulabilmektedir (34). Çalışmamızda 6. aydan itibaren MMA grubundaki ortalama GFR değerlerinin diğer gruplara oranla daha düşük olduğu bulunmuş, bu farklılığın 5 yaştan itibaren istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği görülmüştür. Hastaların plazma kreatinin değerleri ile hastane yatışları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç da hastane yatışlarının sıklığının artması ile böbrek fonksiyonlarının olumsuz etkilendiği bilgisini desteklemektedir.

Çalışmanın güçlü yönleri; organik asidemi tanılı hastalarda tanı anından itibaren uzun süreli izlem sonucunda hastaların beslenme durumlarının değerlerlendirilip ve bu durumların üzerinde etkili olan faktörleri incelenmesidir. Uluslararası yapılmış kapsamlı çalışmalar olsa da ülkemizde MMA, PA ve IVA tanılı hastaların beslenme durumlarını inceleyen çalışmaların sayısı oldukça azdır. Literatürde çeşitli çalışmalarda ayrı ayrı değerlendirilen beslenme durumu üzerinde etkili olan faktörlerin her biri tek bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Çalışmanın sınırlılıkları; hasta izlemlerinin retrospektif olarak incelenmesi sonucunda dökümantasyon nedenli bazı verilerde eksiklik olmasıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Organik asidemi tanılı hastalarda akut metabolik tedavi sağlandıktan sonra kronik dönemdeki tedavinin temel amaçlarından biri metabolik dengeyi koruyacak ve hastada yeterli büyümeyi sağlayacak şekilde tıbbi beslenme tedavisinin uygulanmasıdır.

Hastaların beslenme durumlarını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Aile gelir düzeyinin az olması, hastane yatışlarına neden olan metabolik dekompansasyon sıklığının artması, yeterli miktarda doğal protein alımının olmaması, verilen tıbbi beslenme tedavisine olan uyumun az olması, metabolik durumu etkileyecek düzeyde beslenme isteksizliği ve kusmanın varlığı, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi, enerji ve protein gereksinimini arttıracak düzeyde distoni varlığı gibi faktörler yer almaktadır. Hastaların yaşlarının artması ile birlikte protein toleranslarının artması nedeniyle beslenme durumlarının daha iyiye gittiği görülmüştür. Geç dönemde tanı alan hastalarda rezidüel enzim aktivitesinin, erken dönemde tanı alan hastalara göre daha yüksek olması nedeniyle protein toleransları artmakta ve beslenme durumları daha iyi olmaktadır. Protein toleransı ve metabolik durumuna bağlı olarak hasta özelinde mümkün olan en yüksek düzeyde doğal protein alımı sağlanmalıdır.

Organik asidemili hastalarda metabolik takipleri ile birlikte beslenme durumlarının yakın takibi, uzun dönemdeki olumsuz sonuçların önlenmesinde etkilidir. Beslenme isteksizliği ve kusmaları olan hastalarda erken dönemde müdahale edilerek hastaların tüp aracılığı ile beslenmelerinin desteklenmesi sağlanmalıdır. Ailelerin tıbbi beslenme tedavilerine olan uyumlarını arttırmak için düşük proteinli besin alternatifleri ailelere diyetisyenler tarafından sunulmalıdır. Bu amaçla mutfak atölyeleri, çevrimiçi görüşmeler, hasta yakınlarının birbirleri ile görüşmesi sağlanabilir. Amino asit metabolizması bozukluğu olan hastalara özel olarak üretilmiş besinleri maddi durumları yeterli olmayan hastaların da tüketebilmesi için sivil toplum kuruluşları ve bakanlıklarca uygun yardım planlamaları yapılmalıdır.

Hastaların yatış sıklıklarını azaltmak için rutin izlemlerinde böbrek ve immün fonksiyonlarına dikkat edilmelidir. Olası bir değişikliğin erken dönemde fark edilmesi ve müdahalesi, hastaların uzun dönemdeki beslenme durumlarını etkileyecek ek hastalıkları engelleyebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ramsay J, Morton J, Norris M., Kanungo S. (2018). Organic acid disorders. *Annals of Translational Medicine*, 6, 24.
2. Villani GRD, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. (2017). "Classical organic acidurias": diagnosis and pathogenesis. *Clinical and Experimental Medicine,* 17, 305–23.
3. Manoli, I., Venditti, C.P. (2016). Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Translational Science of Rare Diseases*, 1, 91-110.
4. Schiff, M., de Baulny, H. O., Dionisi-Vici, C. (2016). Branched-chain organic acidurias/acidaemias. In *Inborn Metabolic Diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg.
5. Grünert, S.C., Müllerleile, S., De Silva, L., Barth, M., Walter, M., Walter, K., Meissner, T., Lindner, M., Ensenauer, R., Santer, R., Bodamer, O.A. (2013). Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases,* 8, 1-9.
6. Yannicelli, S., Acosta, P.B., Velazquez, A., Bock, H.G., Marriage, B., Kurczynski, T.W., Miller, M., Korson, M., Steiner, R.D., Rutledge, L., Bernstein, L. (2003). Improved growth and nutrition status in children with methylmalonic or propionic acidemia fed an elemental medical food. *Molecular Genetics and Metabolism,* 80, 181-188.
7. Grünert, S.C., Wendel, U., Lindner, M., Leichsenring, M., Schwab, K.O., Vockley, J., Lehnert, W. Ensenauer, R. (2012). Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, 1-9.
8. Hörster, F., Kölker, S., Loeber, J. G., Cornel, M. C., Hoffmann, G. F., Burgard, P. (2016). Newborn screening programmes in Europe, arguments and efforts regarding harmonisation: focus on organic acidurias. In *JIMD Reports*, Volume 32 (pp. 105-115). Springer, Berlin, Heidelberg.
9. Stepien, K.M., McCarthy, P., Treacy, E.P., O'Byrne, J.J. and Pastores, G.M. (2018). Neurocognitive assessments and long-term outcome in an adult with 2-methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 16, 31-35.
10. Wajner, M. (2019). Neurological manifestations of organic acidurias. *Nature Reviews Neurology,* 15, 253-271.
11. Nyhan, W. L., Hoffmann, G. F. (2020). *Atlas of Inherited Metabolic Diseases.* CRC Press.
12. de Baulny, H.O., Saudubray, J.M. (2000). Branched-chain organic acidurias. Inborn metabolic diseases, 196-212.
13. Ozand, P.T., Gascon, G.G. (1991). Topical Review Article: Organic Acidurias: A Review. Part 1. *Journal of Child Neurology,* 6, 196-219.
14. Deodato, F., Boenzi, S., Santorelli, F.M., Dionisi-Vici, C., 2006, May. *Methylmalonic and propionic aciduria. In American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical* Genetics (Vol. 142, No. 2, pp. 104-112). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
15. de Baulny, H.O. (2002). Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. In *Seminars in Neonatology* (Vol. 7, No. 1, pp. 17-26). WB Saunders.
16. Vaidyanathan, K., Narayanan, M.P. and Vasudevan, D.M. (2011). Organic acidurias: an updated review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 26, 319-325..
17. Dweikat, I.M., Naser, E.N., Libdeh, A.I.A., Naser, O.J., Gharbieh, N.N.A., Maraqa, N.F., Libdeh, B.Y.A. (2011). Propionic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *Brain and Development,* 33, 428-431.
18. Erdem, E., Cayonu, N., Uysalol, E., Yildirmak, Z.Y. (2010). Chronic intermittent form of isovaleric acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism.*23, 503-505.

19. Guven, A., Cebeci, N., Dursun, A., Aktekin, E.H., Baumgartner, M.R., Fowler, B. (2012). Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis in an infant. *Pediatric Diabetes*, 13, 22-25.

20. Thomas, J. A. (2015). Organic acidemias. *In Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* (pp. 187-201). Springer, Cham.

21. Baumgartner, M.R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C., Haliloglu, G., Karall, D., Chapman, K.A., Huemer, M., Hochuli, M., Assoun, M., Ballhausen, D., Burlina, A. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 1-36.

22. Childs, B., Nyhan, W.L., Borden, M., Bard, L., Cooke, R.E. (1961). Idiopathic hyperglycinemia and hyperglycinuria: a new disorder of amino acid metabolism. I. *Pediatrics*, 27, 522-538.

23. Kraus, J.P., Spector, E., Venezia, S., Estes, P., Chiang, P.W., Creadon-Swindell, G., Müllerleile, S., De Silva, L., Barth, M., Walter, M., Walter, K. (2012). Mutation analysis in 54 propionic acidemia patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism,* 35, 51-63.

24. Soyucen, E., Demirci, E., Aydin, A. (2010.) Outpatient treatment of propionic acidemia-associated hyperammonemia with N-carbamoyl-L-glutamate in an infant. *Clinical Therapeutics*, 32, 710-713.

25. Thompson, G.N., Walter, J.H., Bresson, J.L., Ford, G.C., Lyonnet, S.L., Chalmers, R.A., Saudubray, J.M., Leonard, J.V., Halliday, D. (1990). Sources of propionate in inborn errors of propionate metabolism. *Metabolism,* 39, 1133-1137.

26. Filippi, L., Gozzini, E., Fiorini, P., Malvagia, S., La Marca, G., Donati, M.A. (2010). N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology,* 97, 286-290.

27. Picca, S., Dionisi-Vici, C., Abeni, D., Pastore, A., Rizzo, C., Orzalesi, M., Sabetta, G., Rizzoni, G., Bartuli, A. (2001). Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatric Nephrology,* 16, 862-867.

28. Matern, D., Seydewitz, H.H., Lehnert, W., Niederhoff, H., Leititis, J.U., Brandis, M. (1996). Primary treatment of propionic acidemia complicated by acute thiamine deficiency. *The Journal of Pediatrics,* 129, 758-760.

29. Touati, G., Valayannopoulos, V., Mention, K., de Lonlay, P., Jouvet, P., Depondt, E., Assoun, M., Souberbielle, J.C., Rabier, D., de Baulny, H.O., Saudubray, J.M. (2006). Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *Journal of Inherited Metabolic Disease,* 29, 288-298.

30. de Baulny, H.O., Benoist, J.F., Rigal, O., Touati, G., Rabier, D., Saudubray, J.M. (2005). Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 28, 415-423.

31. Bodamer, O.A.F., Hoffmann, G.F., Visser, G.H., Janecke, A., Linderkamp, O., Leonard, J.V., Fasoli, L. (1997). Assessment of energy expenditure in metabolic disorders. *European Journal of Pediatrics,* 156, 24-28.

32. Gokcay, G., Baykal, T., Gokdemir, Y., Demirkol, M. (2006). Breast feeding in organic acidaemias. *Journal of Inherited Metabolic Disease,* 29, 304-310.

33. Sutton, V.R., Chapman, K.A., Gropman, A.L., MacLeod, E., Stagni, K., Summar, M.L., Ueda, K., Mew, N.A., Franks, J., Island, E., Matern, D. (2012). Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism,* 105, 26-33.

34. Fowler, B., Leonard, J.V., Baumgartner, M.R. (2008). Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism,* 31, 350-360.

35. Coelho, D., Suormala, T., Stucki, M., Lerner-Ellis, J.P., Rosenblatt, D.S., Newbold, R.F., Baumgartner, M.R., Fowler, B. (2008). Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. *New England Journal of Medicine,* 358, 1454-1464.

36. Hörster, F., Garbade, S.F., Zwickler, T., Aydin, H.I., Bodamer, O.A., Burlina, A.B., Das, A.M., De Klerk, J.B.C., Dionisi-Vici, C., Geb, S., Gökcay, G. (2009). Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32, 630-639.

37. Rutledge, S.L., Geraghty, M., Mroczek, E., Rosenblatt, D., Kohout, E. (1993). Tubulointerstitial nephritis in methylmalonic acidemia. *Pediatric Nephrology,* 7, 81-82.

38. Leonard, J.V. (1995). The management and outcome of propionic and methylmalonic acidaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 18, 430-434.

39. Dionisi-Vici, C., Deodato, F., Röschinger, W., Rhead, W., Wilcken, B. (2006). 'Classical'organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Journal of Inherited Metabolic Disease,* 29, 383-389.

40. Nizon, M., Ottolenghi, C., Valayannopoulos, V., Arnoux, J.B., Barbier, V., Habarou, F., Desguerre, I., Boddaert, N., Bonnefont, J.P., Acquaviva, C., Benoist, J.F. (2013). Long-term neurological outcome of a cohort of 80 patients with classical organic acidurias. *Orphanet Journal Of Rare Diseases,* 8, 1-12.

41. Baumgarter, E.R., Viardot, C., 147 colleagues of 39 hospitals from 7 European countries. (1995). Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylamalonic acidaemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease,* 18, 138-142.

42. Mazariegos, G., Shneider, B., Burton, B., Fox, I.J., Hadzic, N., Kishnani, P., Morton, D.H., Mcintire, S., Sokol, R.J., Summar, M., White, D. (2014). Liver transplantation for pediatric metabolic disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 111, 418-427.

43. Mc Guire, P.J., Lim-Melia, E., Diaz, G.A., Raymond, K., Larkin, A., Wasserstein, M.P., Sansaricq, C. (2008). Combined liver–kidney transplant for the management of methylmalonic aciduria: A case report and review of the literature. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93, 22-29.

44. Tanaka, K., Budd, M.A., Efron, M.L., Isselbacher, K.J. (1966). Isovaleric acidemia: a new genetic defect of leucine metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 56, .236.

45. Shigematsu, Y., Hata, I., Tanaka, Y. (2007). Stable-isotope dilution measurement of isovalerylglycine by tandem mass spectrometry in newborn screening for isovaleric acidemia. *Clinica Chimica Acta,* 386, 82-86.

46. Coude, F.X., Sweetman, L., Nyhan, W.L. (1979). Inhibition by propionyl-coenzyme A of N-acetylglutamate synthetase in rat liver mitochondria. A possible explanation for hyperammonemia in propionic and methylmalonic acidemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 64, 1544-1551.

47. Vockley, J., Ensenauer, R. (2006). Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 142, No. 2, pp. 95-103). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.

48. Sag, E., Cebi, A.H., Kaya, G., Karaguzel, G., Cakir, M. (2017). A rare cause of recurrent acute pancreatitis in a child: Isovaleric acidemia with novel mutation. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition,* 20, 61.

49. Mehta, N.M., Corkins, M.R., Lyman, B., Malone, A., Goday, P.S., Carney, L., Monczka, J.L., Plogsted, S.W., Schwenk, W.F., American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. (2013). Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 37, 460-481.

50. Green Corkins, K. and Teague, E.E. (2017). Pediatric nutrition assessment: anthropometrics to zinc. *Nutrition in Clinical Practice,* 32, 40-51.

51. Field, L.B., Hand, R.K. (2015). Differentiating malnutrition screening and assessment: a nutrition care process perspective. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics,* 115, 824-828.

52. Stevenson, R.D. (1995). Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine,* 149, 658-662.

53. Barlow, S.E. (2007). Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics,* 120, 164-192.

54. İnce, O.T., Kondolot, M., Yalçın, S.S. (2011). Büyümenin izlenmesi ve büyüme duraklaması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi,* 5, 181-192.

55. Onyango, A. W., De Onis, M. (2008). WHO child growth standards: training course on child growth assessment. In *WHO Child Growth Standards: Training Course on Child Growth Assessment.*

56. Council, N. R. (1989). Recommended Dietary Allowances. Washington, DC.

57. Neyzi, O., Bundak, R., Gökçay, G., Günöz, H., Furman, A., Darendeliler, F., Baş, F. (2015). Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology,* 7-280.

58. Hamamy, H., Antonarakis, S.E., Cavalli-Sforza, L.L., Temtamy, S., Romeo, G., Ten Kate, L.P., Bennett, R.L., Shaw, A., Megarbane, A., van Duijn, C., Bathija, H., (2011). Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva international consanguinity workshop report. *Genetics in Medicine*, 13, 841-847.

59. Yilmaz, B.Ş., Kör, D., Bulut, F.D., Kilavuz, S., Ceylaner, S., Mungan, H.N.Ö. (2021). Clinical and molecular findings in 37 Turkish patients with isolated methylmalonic acidemia. *Turkish Journal of Medical Sciences.*

60. TÜİK. *İstatistiklerle Aile 2020.* Ankara, Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu (İnternette) 2021, 06 Mayıs. Erişim: 13.06.2021, https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2020-37251.

61. Köse, M.D., Canda, E., Kagnici, M., Altinok, Y.A., Uçar, S.K., Habif, S., Onay, H., Çoker, M. (2016). Branched-Chain Aminoacidopathies: Our Experience in Ege University Faculty of Medicine. *The Journal of Pediatric Research*, 3, 76.

62. Kim, S.N., Ryu, K.H., Lee, E.H., Kim, J.S., Hahn, S.H. (2002). Molecular analysis of PCCB gene in Korean patients with propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism*, 77, 209-216.

63. Fujisawa, D., Nakamura, K., Mitsubuchi, H., Ohura, T., Shigematsu, Y., Yorifuji, T., Kasahara, M., Horikawa, R., Endo, F. (2013). Clinical features and management of organic acidemias in Japan. *Journal of Human Genetics*, 58, 769-774.

64. Pinto, A., Daly, A., Evans, S., Almeida, M.F., Assoun, M., Belanger-Quintana, A., Bernabei, S., Bollhalder, S., Cassiman, D., Champion, H., Chan, H. (2017). Dietary practices in isovaleric acidemia: a European survey. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 12, 16-22.

65. Wang, Y., Chen, H. J. (2012). Use of percentiles and z-scores in anthropometry. *In Handbook of Anthropometry* (pp. 29-48). Springer, New York, NY.

66. van Hagen, C.C., Weber, E.C., van den Hurk, T.A., Oudshoorn, J.H., Dorland, L., Berger, R., de Koning, T. (2004). Energy expenditure in patients with propionic and methylmalonic acidaemias. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 27, 111-112.

67. Szymańska, E., Jezela-Stanek, A., Bogdańska, A., Rokicki, D., Ehmke vel Emczyńska-Seliga, E., Pajdowska, M., Ciara, E., Tylki-Szymańska, A. (2020). Long Term Follow-Up of Polish Patients with Isovaleric Aciduria. Clinical and Molecular Delineation of Isovaleric Aciduria. *Diagnostics*, 10, 738.

68. Evans, M., Truby, H., Boneh, A. (2017). The relationship between dietary intake, growth, and body composition in inborn errors of intermediary protein metabolism. *The Journal of pediatrics*, 188, 163-172.

69. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018*. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (internette). 2019, Kasım. Erişim: 18.06.2021, www.hips.hacettepe.edu.tr.

70. Kölker, S., Valayannopoulos, V., Burlina, A.B., Sykut-Cegielska, J., Wijburg, F.A., Teles, E.L., Zeman, J., Dionisi-Vici, C., Barić, I., Karall, D., Arnoux, J.B. (2015). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 38, 1059-1074.

71. Hörster, F., Baumgartner, M.R., Viardot, C., Suormala, T., Burgard, P., Fowler, B., Hoffmann, G.F., Garbade, S.F., Kölker, S., Baumgartner, E.R. (2007). Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut 0, mut−, cblA, cblB). *Pediatric Research*, 62, 225-230.

72. Nourbakhsh, N., Rhee, C. M., Kalantar-Zadeh, K. (2014). Protein-energy wasting and uremic failure to thrive in children with chronic kidney disease: they are not small adults. *Pediatric Nephrology,* 29, 2249-2252.

73. Murasko, J.E. (2016.) A Longitudinal study of income differences in the height-BMI relation among US children ages 6 to 14. *Biodemography and Social Biology,* 62, 235-248.

74. Murasko, J.E. (2014). Associations between household income, height and BMI in contemporary US children: infancy through early childhood. *Annals of Human Biology,* 41, 488-496.

75. Manoli, I., Myles, J.G., Sloan, J.L., Shchelochkov, O.A., Venditti, C.P. (2016). A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: isolated methylmalonic acidemias. *Genetics in Medicine*, 18, 386-395.

76. Pichler, K., Michel, M., Zlamy, M., Scholl-Buergi, S., Ralser, E., Jörg-Streller, M., Karall, D. (2017). Breast milk feeding in infants with inherited metabolic disorders other than phenylketonuria–a 10-year single-center experience. *Journal of Perinatal Medicine,* 45, 375-382.

77. Molema, F., Haijes, H.A., Janssen, M.C., Bosch, A.M., van Spronsen, F.J., Mulder, M.F., Verhoeven-Duif, N.M., Jans, J.J.M., van der Ploeg, A.T., Wagenmakers, M.A., Rubio-Gozalbo, M.E. (2021). High protein prescription in methylmalonic and propionic acidemia patients and its negative association with long-term outcome. *Clinical Nutrition,* 40, 3622-3630.

78. Mobarak, A., Stockler, S., Salvarinova, R., Van Karnebeek, C., Horvath, G. (2021). Long term follow-up of the dietary intake in propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 27, 100757.

79. Daly, A., Pinto, A., Evans, S., Almeida, M.F., Assoun, M., Belanger-Quintana, A., Bernabei, S.M., Bollhalder, S., Cassiman, D., Champion, H., Chan, H. (2017). Dietary practices in propionic acidemia: a European survey. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 13, 83-89.

80. Molema, F., Gleich, F., Burgard, P., van der Ploeg, A.T., Summar, M.L., Chapman, K.A., Lund, A.M., Rizopoulos, D., Kölker, S., Williams, M., Hörster, F. (2019). Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: options for treatment. *Molecular Genetics and Metabolism,* 126, 397-405.

81. Martin-Hernandez, E., Lee, P.J., Micciche, A., Grunewald, S., Lachmann, R.H. (2009). Long-term needs of adult patients with organic acidaemias: outcome and prognostic factors. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 32, 523-533.

82. Satoh, T., Narisawa, K., Igarashi, Y., Saitoh, T., Hayasaka, K., Ichinohazama, Y., Onodera, H., Tada, K., Oohara, K. (1981). Dietary therapy in two patients with vitamin B 12-unresponsive methylmalonic acidemia. *European Journal of Pediatrics*, 135, 305-312.

83. Dioguardi, F.S. (2011). Clinical use of amino acids as dietary supplement: pros and cons. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle,* 2, 75-80.

84. Semba, R.D., Shardell, M., Ashour, F.A.S., Moaddel, R., Trehan, I., Maleta, K.M., Ordiz, M.I., Kraemer, K., Khadeer, M.A., Ferrucci, L., Manary, M.J. (2016). Child stunting is associated with low circulating essential amino acids. *EBioMedicine,* 6, 246-252.

85. Myles, J.G., Manoli, I., Venditti, C.P. (2018). Effects of medical food leucine content in the management of methylmalonic and propionic acidemias. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 21, 42.

86. van Vliet, D., Derks, T.G., van Rijn, M., de Groot, M.J., MacDonald, A., Heiner-Fokkema, M.R., van Spronsen, F.J. (2014). Single amino acid supplementation in aminoacidopathies: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 1-14.

87. Thomas, J.A., Bernstein, L.E., Greene, C.L., Koeller, D.M. (2000). Apparent decreased energy requirements in children with organic acidemias: preliminary observations. *Journal of the American Dietetic Association*, 100, 1074-1076.

88. van der Meer, S.B., Poggi, F., Spada, M., Bonnefont, J.P., Ogier, H., Hubert, P., Depondt, E., Rapoport, D., Saudubray, J.M., Rabier, D., Charpentier, C. (1996). Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidaemia. *European Journal of Pediatrics,* 155, 205-210.

89. Fraser, J.L., Venditti, C.P. (2016). Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Current Opinion in Pediatrics*, 28, 682.

90. MacDonald, A., Van Rijn, M., Feillet, F., Lund, A.M., Bernstein, L., Bosch, A.M., Gizewska, M., Van Spronsen, F.J. (2012). Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Annals of Nutrition and Metabolism,* 61, 289-295.

91. Thomas, E. (1994). A study of the response to protein-modified diets for propionic acidemia in twelve patients. *Brain and Development*, 16, 58-63.

92. Eminoglu, T.F., Soysal, S.A., Tumer, L., Okur, I., Hasanoglu, A. (2013). Quality of life in children treated with restrictive diet for inherited metabolic disease. *Pediatrics International,* 55, 428-433.

93. North, K.N., Korson, M.S., Gopal, Y.R., Rohr, F.J., Brazelton, T.B., Waisbren, S.E., Warman, M.L. (1995). Neonatal-onset propionic acidemia: neurologic and developmental profiles, and implications for management. *The Journal of Pediatrics,* 126, 916-922.

94. Pena, L. Burton, B.K. (2012). Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *American Journal of Medical Genetics Part A,* 158, 1641-1646.

95. Rafique, M. (2013). Propionic acidaemia: demographic characteristics and complications. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism,* 26, 497-501.

96. Daly, A., Evans, S., Gerrard, A., Santra, S., Vijay, S., MacDonald, A. (2015). The nutritional intake of patients with organic acidaemias on enteral tube feeding: can we do better?. In JIMD Reports, Volume 28 (pp. 29-39). Springer, Berlin, Heidelberg.

97. Daly, A., Evans, S., Ashmore, C., Chahal, S., Santra, S., MacDonald, A. (2017). Refining low protein modular feeds for children on low protein tube feeds with organic acidaemias. *Molecular Genetics and Metabolism Reports,* 13, 99-104.

98. Medina-Torrez, E.A., Vela-Amieva, M., Galindo-Campos, L., Ibarra-González, I., Espinosa-Padilla, S., Guillén-López, S., López-Mejía, L., Fernández-Lainez, C. (2021). Abnormalities in subsets of B and T cells in Mexican patients with inborn errors of propionate metabolism: observations from a single-center case series. *Allergologia et Immunopathologia,* 49, 101-106.

99. Pena, L., Burton, B.K. (2012). Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *American Journal of Medical Genetics Part A,* 158, 1641-1646.

100. Forny, P., Hörster, F., Ballhausen, D., Chakrapani, A., Chapman, K.A., Dionisi-Vici, C., Dixon, M., Grünert, S.C., Grunewald, S., Haliloglu, G., Hochuli, M. (2021). Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: first revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease,* 44, 566-592.

EKLER

EK-2 KURUM İZNİ





T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :50200903-199-
Konu :Esma Uygur'un tez çalışma izni

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA REKTÖRLÜĞÜNE
(Öğrenci İşleri Daire Başkanlığı)

İlgi :23.01.2020 tarihli, 12768 sayılı yazınız

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Esma UYGUR'un, Dr.Öğr.Üyesi Elvan YILMAZ AKYÜZ'ün danışmanlığında yürüttüğü "Tıbbi Beslenme Tedavisi Uygulanan Organik Asidemili Hastaların Beslenme Durumlarının Saptanması" başlıklı tez çalışmasını Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında yapmasının uygun görüldüğü hakkında adı geçen anabilim dalı başkanlığından alınan 12.02.2020 tarihli, 24958 sayılı yazının bir fotokopisi ilişikte sunulmuş olup, konu Dekanlığımızca da uygun görülmüştür.
Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Mustafa Sait GÖNEN
Dekan

Ek:1

Doğrulamak İçin:http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENN7E846
Ayrıntılı bilgi için irtibat : Melek BÜYÜKZİLELİ Dahili : 60205
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34098 Cerrahpaşa/İstanbul
Tel : 0212 414 30 00 Faks : 0212 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr