T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS

DALLI ZİNCİRLİ AMİNOASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINDA BESLENME TEDAVİSİ İLE BÜYÜME İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

MERVE BEDİR

DANIŞMAN
DOÇ.DR.AYŞE ÇİĞDEM AKTUĞLU ZEYBEK

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME PROGRAMI

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI

Bu çalışma 18.06.2021 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Doç. Dr. Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Ertuğrul KIYKIM
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Dr.Öğr.Üyesi İkbal Süheyla ALTAY
İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi

İTHAF

Annem Hatice Kocaman ve babam Sıtkı Kocaman'a...

TEŞEKKÜR

Fikirlerinden, bilim insanı kişiliğinden faydalandığım, sunduğu emek ve hoşgörüsü ile bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan danışmanım Doç. Dr. Ayşe Çiğdem Aktuğlu Zeybek'e,

Eğitim sürecimde Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümünde birlikte çalıştığım Dr. Tanyel Zübarioğlu, Dr. Ertuğrul Kıykım ve Dyt. Derya Yeşilyurt'a,

Aynı eğitim sürecinden geçerken bilgi ve anlayışımızı paylaştığımız Dyt. Hümeyra Çiğdem, Dyt. Tülinay Güler, Dyt. Merve Pehlivan ve Dyt.Esma Uygur'a,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi yüksek lisans öğrenimimde de her zaman desteğini sunan aileme; zorlu geçen hastalık dönemine rağmen yanımızda olan babama, bitmeyen öğrenme isteğini bana aşılayan anneme, hayattaki sorumluluklarımı ve sevinçlerimi paylaştığım kardeşlerim Kevser ve Tuğbanur'a,

İstişaresi ile hayallerime ve hedeflerime yol çizdiğim, yüksek lisans eğitimim süresince de yolumu aydınlatan aile büyüğüm Nesibe Ağca'ya,

Beni kendi ailesinden ayırmayan ve her koşulda desteğini sürdüren Esra Derin ve Gökhan Derin'e,

Tez dönemimde hayatlarımızın kesiştiği, hayatımda ve tezimin her aşamasında bana sonsuz desteğini sunan eşim Cemil Bedir'e ve iyi dilekleri, güler yüzü ile desteğini hep yanımızda hissettiğimiz eşimin değerli ailesine teşekkür ederim.

Merve BEDİR

İstanbul-2021

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
İTHAF ..... İİİ
TEŞEKKÜR ..... İV
İÇİNDEKİLER V
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİ
ÖZET ..... Xİİİ
ABSTRACT ..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD-*Maple syrup urine disease*) 4
2.2. Fizyopatoloji 4
2.3. Dallı Zincirli Aminoasitler 9
2.4. Genetik, Sınıflandırma, Klinik Semptom ve Bulgular 10
2.4.1. Klasik MSUD 11
2.4.2. İntermediate (Hafif-Ara) MSUD 12
2.4.3. İntermittan (Aralıklı) MSUD 12
2.4.4. Tiamine duyarlı MSUD 13
2.4.5. E3 Alt Ünitesinin Eksikliğine Bağlı MSUD (MSUD Tip-3) 13
2.5. Tanı 14
2.6. Tedavi 15
2.6.1. Hasta İzlemi ve Önerilen Hedef Kan Düzeyleri 15
2.6.2. MSUD Hastalarında Beslenme Tedavisi 16
2.6.2.1. Akut Dönem Beslenme Tedavisi 18
2.6.2.2. Uzun Dönem Beslenme Tedavisi 20
2.6.3. MSUD Hastalığında Diğer Tedavi Seçenekleri 23
2.7. Büyüme 25
2.7.1. Büyümenin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi 26
2.7.2. Vücut Ağırlığı, Boy ve Baş Çevresi 26

2.7.3. Persentil Eğrileri, Z-skor ve Medyan Yüzdesi.....27
2.7.4. Büyümenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Standartlar.....28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....32
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....32
3.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....32
3.3. Çalışmada Kullanılacak Yöntemler.....32
3.3.1. Çalışmada Kullanılacak Laboratuvar ve Klinik Değerlendirme Yöntemleri.....32
3.3.2. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler.....33
4. BULGULAR.....34
4.1. Tanımlayıcı Özellikler.....34
4.2. Antropometrik Ölçümler ve Değerlendirmeleri.....38
4.3. Tıbbı Beslenme Tedavisine Yönelik Bulgular.....59
4.4. Plazma Aminoasit Düzeylerine Yönelik Bulgular.....73
4.5. Tıbbi Beslenme Tedavisi ile Büyüme Z-Skorları İlişkisi.....78
5. TARTIŞMA.....80
6. SONUÇ.....93
KAYNAKLAR.....99
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....109

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1:Dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz enzimi alt ünitelerini kodlayan gen ve bulunduğu kromozom 11
Tablo 2-2:MSUD genetiği, klinik fenotip ve biyokimyasal özellikler 14
Tablo 2-3:MSUD için önerilen plazma lösin, izolösin ve valin konsantrasyonları 16
Tablo 2-4:MSUD hastaları için önerilen günlük besin öğesi alım miktarları 16
Tablo 2-5:Ülkemizde MSUD hastaları için kullanılan valin, lösin, izolösin içermeyen esansiyel aminoasit formula mamaları ve bazı düşük proteinli modüler ürünler 22
Tablo 2-6:Besinlerin yaklaşık lösin içerikleri 23
Tablo 2-7:DSÖ'ye göre önerilen z-skor değerlendirmeleri 30
Tablo 2-8:Yaşa göre boy ve boya göre ağırlık z-skorlarının birlikte değerlendirilmesi 31
Tablo 4-1:Hastaların cinsiyetleri ve mutasyon analizi sonuçları 34
Tablo 4-2:Ailelerin eğitim ve çalışma durumu özellikleri 35
Tablo 4-3:Ailelerin akraba evliliği oranları 36
Tablo 4-4:Hastaların aile özellikleri-1 36
Tablo 4-5:Hastaların aile özellikleri-2 37
Tablo 4-6:Hastaların tanı yaşları, tanı plazma lösin değerleri ve izlem süreleri 37
Tablo 4-7:Hastaların karaciğer transplantasyonu olma oranı 38
Tablo 4-8:Hastalarda hepatosteatoz gelişme durumu 38
Tablo 4-9:Hastaların PEG (Perkütan Endoskopik Gastrostomi) kullanım oranı 38
Tablo 4-10:Hastaların yaşa ve cinsiyete göre kilo ölçümü (kg) değerleri 39
Tablo 4-11:Hastaların yaşa ve cinsiyete göre boy ölçümü (cm) değerleri 40
Tablo 4-12:Hastaların yaşa ve cinsiyete göre baş çevresi ölçümü (cm) değerleri 41
Tablo 4-13:DSÖ 2006-2007 büyüme standartlarına göre hastaların yaşa ve cinsiyete göre baş çevresi z-skor değerleri 41
Tablo 4-14:Neyzi büyüme eğrilerine göre hastaların yaşa ve cinsiyete göre baş çevresi z-skor değerleri 42
Tablo 4-15:DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre baş çevresi z-skorlarının karşılaştırılması 43
Tablo 4-16:DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların yaşa göre ağırlık, boy, BKİ ve boya göre ağırlık z-skorları 45

Tablo 4-17:Neyzi büyüme eğrilerine göre hastaların yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ z-skorları 46
Tablo 4-18:DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre ağırlık z-skorlarının karşılaştırması 47
Tablo 4-19:DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre boy z-skorlarının karşılaştırması 48
Tablo 4-20:DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre BKİ z-skorlarının karşılaştırması 49
Tablo 4-21:DSÖ 2006-2007 yaşa göre ağırlık z-skorlarına göre "normal, düşük kilo, çok düşük kilo" olan hasta sayıları ve yüzdesinin DSÖ sınıflandırmasına göre değerlendirilmesi 53
Tablo 4-22:DSÖ 2006-2007 yaşa göre boy z-skorlarına göre "normal, bodur, aşırı bodur" olan hasta sayıları ve yüzdesinin DSÖ sınıflandırmasına göre değerlendirmesi 54
Tablo 4-23:DSÖ 2006-2007 boya göre ağırlık z-skorlarına göre "obez, fazla kilolu/obezite riski, kilo riski, normal, hafif ve orta malnütrisyonlu" olan hasta sayıları ve yüzdesinin DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmesi 56
Tablo 4-24:DSÖ 2006-2007 yaşa göre BKİ z-skorlarına göre "obez, fazla kilolu/obezite riski, kilo riski, normal, hafif ve orta malnütrisyonlu" olan hasta sayıları ve yüzdesinin DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmesi 57
Tablo 4-25:Yaşa göre baş çevresi z-skorlarının DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre 'mikrosefali, normal' olarak değerlendirilen hasta sayıları ve yüzdeleri 58
Tablo 4-26:Yaş gruplarına göre lösin toleransı miktarları (mg/kg) 60
Tablo 4-27:Yaş gruplarına göre toplam lösin toleransı (mg/gün) değerleri 62
Tablo 4-28:Yaş gruplarında lösin toleransı ile enerji alımı karşılaştırması 64
Tablo 4-29:Yaş gruplarında BCKDHA ve BCKDHB geni mutasyonlarına göre lösin toleransının (mg/kg) kıyaslaması 65
Tablo 4-30:Yaş gruplarına göre hastaların doğal protein, esansiyel protein, toplam protein ve enerji alım miktarları 67
Tablo 4-31:Yaşlara göre uygulanan toplam beslenme planı sayısı, lösin boşaltma diyeti sayısı ve lösin boşaltma diyeti yüzdesi 72
Tablo 4-32:Hastaların plazma aminoasit değerleri 73

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1:Dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz kompleksi 5
Şekil 2-2:Dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması 6
Şekil 2-3: İnsan vücudunda BCAT ve BCKD enzim aktivitelerinin dokulardaki dağılımı 7
Şekil 2-4:Dallı zincirli aminoasit metabolizmasında kas ve karaciğerin rolü 7
Şekil 2-5: MSUD patofizyolojisi 8
Şekil 2-6: Normal dağılım eğrisi, z-skor ve persentil aralıkları 28
Şekil 4-1: Tanı yaşlarının dağılımı 37
Şekil 4-2:Hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre baş çevresi medyan z-skorları 43
Şekil 4-3:Hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre yaşa göre ağırlık medyan z-skorları 50
Şekil 4-4:Hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre yaşa göre boy medyan z-skorları 50
Şekil 4-5:Hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre yaşa göre BKİ medyan z-skorları 51
Şekil 4-6:DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre 0-5 yaş aralığında hastaların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık z-skorları 52
Şekil 4-7:DSÖ 2006-2007 yaşa göre ağırlık z-skorlarına göre “normal, düşük kilo, çok düşük kilo” olan hastaların sıklık yüzdeleri 53
Şekil 4-8:DSÖ 2006-2007 yaşa göre boy z-skorlarına göre, “normal, bodur, aşırı bodur” olan hastaların sıklık yüzdeleri 55
Şekil 4-9:DSÖ 2006-2007 boya göre ağırlık z-skorlarına göre “obez, fazla kilolu/obezite riski, kilo riski, normal, hafif ve orta malnütrisyonlu” olan hastaların sıklık yüzdeleri . 56
Şekil 4-10:DSÖ 2006-2007 yaşa göre BKİ z-skorlarına göre “obez, fazla kilolu/obezite riski, kilo riski, normal, hafif ve orta malnütrisyonlu” olan hastaların sıklık yüzdeleri . 58
Şekil 4-11:Yaşa göre baş çevresi z-skorlarının DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre ‘mikrosefali’ olarak değerlendirilen hastaların sıklık yüzdeleri 59
Şekil 4-12:Yaş gruplarına göre lösin toleransının (mg/kg) dağılımı 60
Şekil 4-13:Hastaların yaş ile lösin toleransı (mg/kg) ve ağırlık değişimleri 61
Şekil 4-14:Yaşlara göre lösin toleransı (mg/kg) değerleri 61

Şekil 4-15:Yaş gruplarına göre ortalama toplam lösin toleransı (mg/gün) değişimi..... 62
Şekil 4-16:Yaşlara göre toplam lösin toleransı (mg/gün)..... 63
Şekil 4-17:Hastaların 0-4 yaş arasındaki lösin toleransı ile enerji alımı ilişkisi..... 64
Şekil 4-18: Yaş gruplarına ve gen mutasyonuna göre lösin toleransları (mg/kg) 65
Şekil 4-19:Toplam protein alımının yaşlara göre doğal proteinden ve esansiyel proteinden karşılanma yüzdeleri..... 68
Şekil 4-20:Toplam protein alımının yaş gruplarına göre doğal proteinden ve esansiyel proteinden karşılanma yüzdeleri..... 68
Şekil 4-21:Yaş gruplarına göre hastaların protein alımları (g/kg)..... 69
Şekil 4-22:Yaşlara göre hastaların protein alımları (g/kg) 70
Şekil 4-23:Yaş gruplarına göre hastaların günlük protein alım miktarları (g/gün) 70
Şekil 4-24:Hastaların yaşa göre enerji alımı ve bazal metabolizma hızları..... 71
Şekil 4-25:Yaşlara göre uygulanan lösin boşaltma diyeti sayısı ve aynı yaştaki beslenme planı sayılarına oranı..... 72
Şekil 4-26:Verilerin yaşlara göre dağılımı..... 73
Şekil 4-27:Hastaların yaşlara göre plazma lösin (µmol/L) değerleri..... 74
Şekil 4-28:Her bir hastanın yaşına göre plazma lösin konsantrasyonları..... 74
Şekil 4-29:Yaşlara göre kandaki valin, lösin, izolösin, glutamin, alanin, metionin, fenilalanin ve tirozin aminoasitlerinin konsantrasyonları..... 75
Şekil 4-30:Plazma lösin konsantrasyonu ile glutamin, alanin ve tirozin amino asitleri arasındaki ilişki..... 76
Şekil 4-31:Yaşlara göre plazma lösin konsantrasyonunun izolösin, valin, glutamin, alanin, fenilalanin, tirozin, metionin aminoasitlerine oranlarının ve plazma lösin düzeyinin değişimi..... 77
Şekil 4-32:Yaşlara göre plazma lösin konsantrasyonunun izolösin, valin, glutamin, alanin, fenilalanin, tirozin aminoasitlerine oranlarının ve plazma lösin düzeyinin değişimi..... 77

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

αKG	α-ketoglutarat
αKIC	α-ketoizokaproik asit
αKIV	α-ketoizovalerik asit
αKMV	α-ketometilvalerik asit
Ala	Alanin
BCAT	Dallı zincirli aminotransferaz
BCAA	Dallı zincirli aminoasit
BCKD	Dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz
BCKDK	BCKD kinaz
BCKDHA	Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz E1 α-polipeptidi
BCKDHB	Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz E1 β-polipeptidi
BCKDC	Dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz kompleksi
BKİ	Beden kütle indeksi
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
DBT	Dihidrolipoamid dallı zincirli transaçilaz
DLD	Dihidrolipoil dehidrojenaz
DNPH	Dinitrofenilhidrazin
DRI	Günlük tavsiye edilen alım miktarı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DZA	Dallı zincirli aminoasit
DZKA	Dallı zincirli ketoasit
EER	Ortalama enerji harcaması
FAD	Flavin adenin dinükleotit
GABA	Gama aminobütirik asit
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
GMDI	Genetik Metabolik Diyetisyenler Birliği
His	Histidin
Ile	İzolösin
IVA	İzovalerik asidemi
LAT 1	Büyük aminoasit taşıyıcı tip 1

LAT 2	Büyük aminoasit taşıyıcı tip 2
Leu	Lösin
MCT	Monokarboksilat taşıyıcı
Met	Metionin
MSUD	Akçaağaç şurubu kokulu idrar hastalığı
MMA	Metilmalonik asidemi
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotit
NaPBA	Sodyum fenilbütirat
NCHS	Amerika Sağlık İstatistikleri Ulusal Merkezi
PA	Propiyonik asidemi
Phe	Fenilalanin
PLP	Pridoksal fosfat
PPM1K	BCKD Fosfataz
PEG	Perkütan endoskopik gastrostomi
Pyr	Pirüvat
S-AdoMet	S-adenosilmetiyonin
TA	Transaminaz
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
Thr	Treonin
TPP	Tiamin pirofosfat
Trp	Triptofan
Tyr	Tirozin
UCD	Üre döngüsü hastalıkları
Val	Valin
µmol	Mikromol
kcal	Kilokalori
$\bar{x}$	Ortalama
SS	Standart sapma
SD	Standart sapma
kg	Kilogram
g	Gram
cm	Santimetre
mg	Miligram

ÖZET

Bedir, M. (2021). Dallı Zincirli Aminoasit Metabolizması Bozukluklarında Beslenme Tedavisi ile Büyüme İlişkisinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığında (MSUD) beslenme tedavisinin hedefi, plazma aminoasit seviyelerini dengeleyerek normal büyümeyi desteklemektir. Çalışmamızın amacı, yaşlara göre hastaların büyüme parametreleri, plazma aminoasit profili ve beslenme tedavisinin özelliklerini belirlemek ve birbirleriyle ilişkisini incelemektir. Bu çalışma İUC-CTF, Pediatrik Beslenme ve Metabolizma Dalında takipli 21 MSUD hastasının 2004-2020 yılları arasındaki verileriyle retrospektif olarak yapılmıştır.

DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre, 0-5 yaş arasında hastaların %28,4'ü aşırı bodur, %17,5'i bodur ve %54'ü normaldir. Boya göre ağırlık z-skorları değerlendirildiğinde, %5,4'ü orta malnütrisyon, %3,7'si hafif malnütrisyon, %53,3'ü normal, %27,4'ü kilo riski, %11,9'u obezite riskli, %6'sı obezdir. 10 yaşa kadar hastalarda normal oranları artsa da, -3SD altında boy z-skoru %24,1, +2SD üzerinde boya göre ağırlık z-skoru %15,6 olmuştur. 0-3 yaşta Neyzi eğrilerine göre mikrosefali %12,9'dur. Plazma lösinin en yüksek ortalaması 5-10 yaş arasında, en yüksek değerleri 0-5 yaşta görülmektedir. Lösin toleransı yaşla azalarak 8-15 yaş arasında benzer olmaktadır ($p<0,05$). Toplam protein alımı önerilenin %165'i kadar, enerji alımı bazal metabolizma hızının %183'ü kadardır. Doğal proteinin yüzdesi 0-5 yaşta yaklaşık %25 iken, 12-15 yaşta %14'e düşmektedir. 0-6 ay, 6-12 ay, 1-4 yaş ve 12-15 yaşlarda enerji alımıyla lösin toleransı arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır ($p<0,05$). 1. yaşta lösin toleransıyla boya göre ağırlık arasında ($r=-0,670$ $p=0,024$) ve 3. yaşta esansiyel protein alımıyla yaşa göre boy arasında ($r=0,900$ $p=0,037$) anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Sonuçta; tıbbi beslenme tedavisi uygulanan MSUD hastaları besin yetersizliğine bağlı malnütrisyon ya da aşırı karbonhidrat tüketimine bağlı obezite gelişimi açısından risk grubundadır. Hastaların yakın izlemi, bu malnütrisyon bulgularının önlenmesi, erken tanınması ve zamanında müdahale edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı, dallı zincirli aminoasitler, beslenme tedavisi, büyüme, doğumsal metabolizma hastalıkları

ABSTRACT

Bedir, M. (2021). Analysis of the Relationship Between Nutritional Therapy and Growth in Branched Chain Aminoacid Metabolism Disorders. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Children's Health and Diseases. Master Thesis. İstanbul.

The goal of nutritional therapy in maple syrup urine disease (MSUD) is to support normal growth by balancing plasma amino acid levels. The aim of our study is to determine the growth parameters, plasma amino acid profile and nutritional therapy characteristics of patients according to age and to examine their relationship with each other. This study was conducted retrospectively with the data of 21 MSUD patients followed in IUC-CTF, Department of Pediatric Nutrition and Metabolism between 2004 and 2020.

According to the evaluations using the WHO 2006-2007 growth curves, between the ages of 0-5; 28.4% were severe stunted, 17.5% were stunted and 54% were normal. When the weight to height z-scores are evaluated, 5.4% moderate malnutrition, 3.7% mild malnutrition, 53.3% normal, 27.4% risk of overweight, 11.9% overweight and 6% obese. Although the proportion of normal patients increased until the age of 10, the height z-score under -3SD was 24.1%, and the weight for height z-score above +2SD was 15.6%. Microcephaly is 12.9% according to Neyzi curves at the age of 0-3. The highest mean of plasma leucine is between the ages of 5-10, and the highest values are seen in the ages 0-5. Leucine tolerance decreases with age and becomes similar between 8-15 years of age ($p<0.05$). Total protein intake was 165% of the recommended, energy intake was 183% of basal metabolic rate. While the percentage of natural protein was about 25% in the first 5 years of age, it decreased to 14% at the age of 12-15 years. Significant correlations were found between energy intake and leucine tolerance at 0-6 months, 6-12 months, 1-4 years and 12-15 years ($p<0.05$). There was a significant correlation between leucine tolerance and weight for height ($r=-0.670$ $p=0.024$) at age 1 and between essential protein intake and height for age ($r=0.900$ $p=0.037$) at age 3.

As a result; MSUD patients undergoing medical nutrition therapy are in the risk group for malnutrition due to nutritional deficiency or obesity due to excessive carbohydrate consumption. Close follow-up of patients is of great importance for the prevention, early recognition and timely intervention of these malnutrition findings.

Key words: Maple Syrup Urine Disease, branched chain aminoacids, nutritional treatment, growth, inborn errors of metabolism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Metabolik hastalık kavramı ilk kez 1901'de Sir Archibald Garrod tarafından kullanıldıktan sonra teknik olanakların artması, laboratuvar yöntemlerinin gelişimi ve metabolik hastalıklar konusunda farkındalığın artması ile pek çok kalıtsal metabolik bozukluk belirlenmiştir (1). Doğumsal metabolizma hastalıkları ayrı ayrı ele alındığında çok nadir görülen hastalıklar olsada toplu olarak düşünüldüğünde dünya çapındaki insidansı yaklaşık 1:1000'dir (2).

Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalıklarda akraba evliliği oranı arttıkça hastalık görülme oranı artmaktadır (3). Akraba evliliği, çeşitli evlilik bağlarıyla akraba olan kimselerin, özellikle de yeğenlerin (kardeş çocuklarının) birbirleri arasındaki evliliğe denir. Kardeş çocuklarının evliliği birinci derece, kardeş torunlarının evliliği ise ikinci derece akraba evliliği olarak kabul edilmektedir (4). Türkiye'deki 400 yenidoğandan yaklaşık 1'i kalıtsal metabolik hastalıklardan etkilenmektedir. Ülkemizde akraba evliliğinin yüksek olması doğumsal metabolik hastalık görülme oranını kısmen artırmaktadır (5).

Canlı yaşamının devamı ve sağlığı için organizmada oluşan, enzimler ile katalizlenen, vücut dokularının yıkımı (katabolizma) ve yapımı (anabolizma) ile ilgili kimyasal tepkimelerin tümüne metabolizma denir. Katabolik tepkimeler, proteinler, lipitler ve polisakkaritler gibi kompleks molekülleri karbondioksit, amonyak, ve su gibi basit moleküllere parçalarken, anabolik tepkimeler basit öncül maddelerden karmaşık son ürünlerin oluşumunu sağlarlar. Diyetle alınan besin öğeleri ve endojen yıkım ile oluşan bileşikler çok sayıda enzim ve taşıyıcı proteinlerin görev aldığı tepkimeden geçerek vücudun kullanabileceği veya vücuda zarar vermeden uzaklaştırılabilecek maddelere dönüştürülürler (6).

Biyokimyasal yolaklarda görevi olan enzim ve proteinlerin sentezi farklı kromozomlar üzerindeki genler tarafından kodlanır. Genlerdeki herhangi bir bozukluk (nokta mutasyonu, insersiyon veya delesyon) enzim sentezinin veya aktivitesinin azalmasına neden olabilir. Enzimin kofaktörü bağlayıp aktif hale gelmesinde bozukluğa yol açabilir (7).

Doğumsal metabolik hastalıklarda protein, yağ, karbonhidratların sentezi veya yıkım yolundaki bir enzim ya da taşıyıcı proteinin eksikliği mevcuttur. Bu hastalıkların bir kısmında belirli bir enzim eksikliği nedeniyle enzim önündeki öncül maddelerin birikmesi, bu öncül maddelerin yan yolaklarla farklı ve toksik özellikli maddelere çevrilmesi veya bu yolakta oluşması gereken son ürünlerin yapılamaması sonucunda klinik bulgular ortaya çıkar. Diyetle alınan besin öğelerinin yanı sıra endojen yıkım nedeniyle de enzimin önünde bulunan öncül maddeler artarak klinik tabloyu kötüleştirirler. Vücutta oluşan enfeksiyon, açlık, ateş gibi olaylar katabolizmayı tetikleyerek endojen yıkıma neden olurlar (6,7).

Doğumsal metabolik hastalıkların 500 den fazla çeşidi rapor edilmiştir. Ancak bunlardan 91 kadarı erken tanı alabilmeleri durumunda potansiyel olarak tedavi edilebilir. Tedavi seçenekleri olan hastalıklardan 13'ü aminoasit metabolizması bozukluğu olup MSUD bunlardan biridir (3).

Organik asidemi ya da organik asidüriler esas olarak amino asidin katabolizmasında bir basamakta görevli enzim eksikliği sonucunda ortaya çıkar. İdrarda organik asit atımı ile karakterizedirler. Klasik organik asidemilerin büyük çoğunluğu dallı zincirli amino asit ve lizin katabolizmasındaki bozukluklar sonucunda görülür (8). MSUD hem organik asidüri hem de aminoasidopati olarak değerlendirilebilir. Çünkü hem lösin ve diğer dallı zincirli aminoasitler hem de dallı zincirli aminoasitlerin hidroksi ve ketoasitleri birikerek birlikte toksik etki oluştururlar (9,10).

Doğumsal metabolizma hastalıklarında fenilketonüri, homosistinüri, tirozinemi gibi akut kriz riski oluşturmayan protein metabolizması bozuklukları varken, üre döngüsü bozuklukları, MSUD ve organik asidemilerde tıbbı beslenme tedavisine uyulmaması veya metabolik kriz atakları nedeniyle hastane yatışları sık görülebilmektedir. Ülkemizde (1:4500 (11)) ve dünyada en sık görülen aminoasit metabolizması bozukluklarından olan fenilketonürinin tıbbi beslenme tedavisi hakkında dünya çapında pek çok araştırma yapılmış ve tıbbı beslenme tedavisinin hastaların nörolojik durum, entelektüel başarı, büyüme ve gelişme sürecine olan etkisi incelenmiştir (12). Ancak MSUD gibi diğer aminoasit metabolizması hastalıkları hakkında yapılan çalışmalar daha azdır.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanılı hastalarda düşük proteinli beslenme tedavisi, akut ataklar, beslenme reddi ve enfeksiyonlar gibi nedenlerle büyüme geriliği

oluşabilmektedir. Ayrıca bu hastaların büyüme ve gelişme süreci ile ilgili uluslararası yayınların olmaması karşılaştırma yapabilmeyi de zorlaştırmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda MSUD tanılı hastaların büyüme süreci ve tıbbi beslenme tedavisi incelenmiştir.

Akçaağaç şurubu idrar hastalığında normal büyüme sürecini sağlamak ve nörolojik gelişimi desteklemek için yeterli miktarda enerji ve aminoasitlerin alınması gerekmektedir. Esansiyel aminoasitlerin gereğinden fazla ve uzun süre kısıtlanması ve yetersiz beslenme, büyüme-gelişme geriliği, anemi gibi sorunlara neden olup, hastalığın daha kötü hale gelmesine yol açabilmektedir (13). MSUD'nin tıbbı beslenme tedavisinde beslenme ile alınan lösin miktarı vücuda zehirli etki oluşturmayacak düzeye indirilir. Ancak insan vücudu lösin, izolösin ve valin aminoasitlerini kendisi üretemediğinden anabolizmanın devamını sağlamak, katabolizmadan korumak ve büyümeyi desteklemek için belirli miktarlarda besinlerden almak zorundadır.

Tıbbi beslenme tedavisinin amacı plazma DZA (dallı zincirli aminoasit) konsantrasyonlarını hedef düzeylerde tutarak hastayı olası metabolik ataklardan korumak ve normal büyüme sürecini sağlamaktır. Ancak hastaların lösin toleransları hastalığın şiddetine ve yaşlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle plazma aminoasit seviyelerine göre hastaya özgü doğal protein ve esansiyel protein gereksinimleri belirlenmektedir. Gereksinim miktarları hastalarda farklılık gösterse de benzer yaşlardaki gereksinimler birbirine yakın olabilmektedir. Çalışmamızda MSUD hastalarına uygulanan tıbbı beslenme tedavisinin yaşlara göre oranları incelenmiştir.

Büyümenin en hızlı olduğu süt çocukluğu döneminde ve sonrasındaki çocukluk döneminde, özellikle ilk beş yaşta büyümenin izlenmesi oluşabilecek beslenme yetersizliğini ya da fazlalığını belirleyebilmek için önemlidir. Çalışmamızda MSUD tanılı hastaların yaşlara göre büyümelerini değerlendirmek amacıyla, antropometrik verileri büyüme standartlarıyla karşılaştırılarak farklı parametrelere göre değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın temel amacı; MSUD tanılı hastalara uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin, plazma aminoasit profiline ve hastaların büyüme z-skorlarına olan etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (MSUD-*Maple syrup urine disease*)

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı (OMIM:248600) dallı zincirli alfa keto-asit dehidrojenaz enzim kompleksindeki eksiklik sonucu üç elzem dallı zincirli amino asit olan valin, lösin ve izolösinin ve bunların ketoasitleri olan α-ketoizovalarik asit (αKIV) α-ketoizokaproik asit (αKIC) ve α-keto-β-metilvalerik asitin (αKMV) vücut doku ve sıvılarında birikmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bu birikim sonucunda idrarda hastalığa özgü bir koku meydana gelir. İdrarın kokusu akçaağaç şurubu kokusuna benzediğinden hastalığa bu ad verilmiştir. Otozomal resesif olarak kalıtılır (14). MSUD hastalığında asıl toksik etki gösteren maddeler lösin ve αKIC'tır. Bu metabolitlerin konsantrasyonlarında artış olması nörolojik semptomların oluşması ile ilişkilendirilmesine karşın artan izolösin ve valin seviyeleri ile toksisite arasında çok az ilişki vardır (15).

İlk MSUD olgusu 1954 yılında yaşamının ilk haftalarında ileri ensefalopati nedeniyle ölen dört bebeğin idrarında akçaağaç şurubu kokusu gözlemleyen Menkes ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Daha sonraki yıllarda dallı zincirli aminoasitlerin yükselmiş miktarları ve bunlardan türeyen ketoasitler belirlenmiştir. Hastalığa neden olan genetik varyantlar ise 1989'da ilk olarak BCKD enzim kompleksinin E1α alt ünitesinde (BCKDHA) keşfedilmiştir (16,17,18). Günümüzde ise hastalığa neden olan 160'dan fazla mutasyon belirlenmiştir (19).

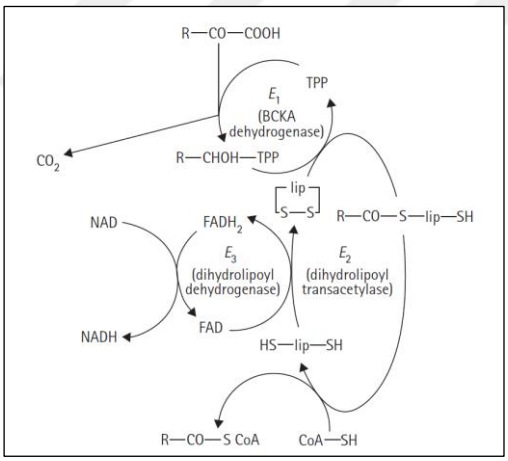
Dünya çapında 26.8 milyon yenidoğanda yapılan rutin tarama sonucunda prevelans 185000 canlı doğumda 1 olarak hesaplanmıştır (20,21). Amerikada kapalı bir toplum olarak yaşayan Mennonite'lerde daha sık olup 380 canlı doğumda 1'dir (21). Ülkemizde ise yenidoğan tarama programına dahil olmadığından sıklığı bilinmemektedir. Ancak ülkemizde akraba evlilikleri fazla olduğundan sıklığının fazla olduğu düşünülmektedir. MSUD'nin ülkemizde en sık görülen organik asidemileren biri olduğu belirtilmektedir (10,22,23).

2.2. Fizyopatoloji

Valin, lösin ve isolösinin katabolik yolunun ikinci adımındaki dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz enzim kompleksinde (BCKD) bozukluk vardır. BCKD'nin

bileşenlerinde bulunan biallelik patojenik varyantlar enzim kompleksinin aktivitesini azaltır ve dallı zincirli aminoasit seviyelerin ve bunların ketoasitlerinin artışı ile iskelet kası ve beyin dokusunda toksisiteye neden olur (24).

BCKD enzim kompleksi iç mitokondri zarının iç yüzeyinde bulunur ve Şekil 2-1'de gösterildiği gibi 3 ana bileşenden oluşur (18). Bunlar: E1;tiamin pirofosfata bağımlı dekarboksilaz (E1α ve E1β alt üniteleri), E2;dihidrolipoil asiltransferaz, E3;flavoprotein lipoamid dehidrojenaz (DLD-dihidrolipoil dehidrojenaz) olarak adlandırılmaktadır (18,25). Ayrıca kinaz ve fosfataz olarak 2 düzenleyici enzimi içermektedir. Bunlar geri dönüşümlü olarak enzim kompleksini aktive (defosforilasyon-fosfataz) veya inaktive (fosforilasyon-kinaz) ederek BCKD enzim kompleksinin çalışmasını düzenlerler. BCKD kompleksi işlev görebilmek için bazı kofaktörlere de ihtiyaç duyar. Bunlar; tiaminpirafosfat (TPP, E1 bileşeni için), Koenzim A (E2 bileşeni için), lipoamid, flavin adenindinükleotit (FAD) ve nikotinamid adenindinükleotit (NAD)'tir (26). E3 alt bileşeni ayrıca pirüvat dehidrojenaz ve α-ketoglutarat dehidrojenaz adlı dehidrojenaz enzimlerinin yapısında da bulunur (21).



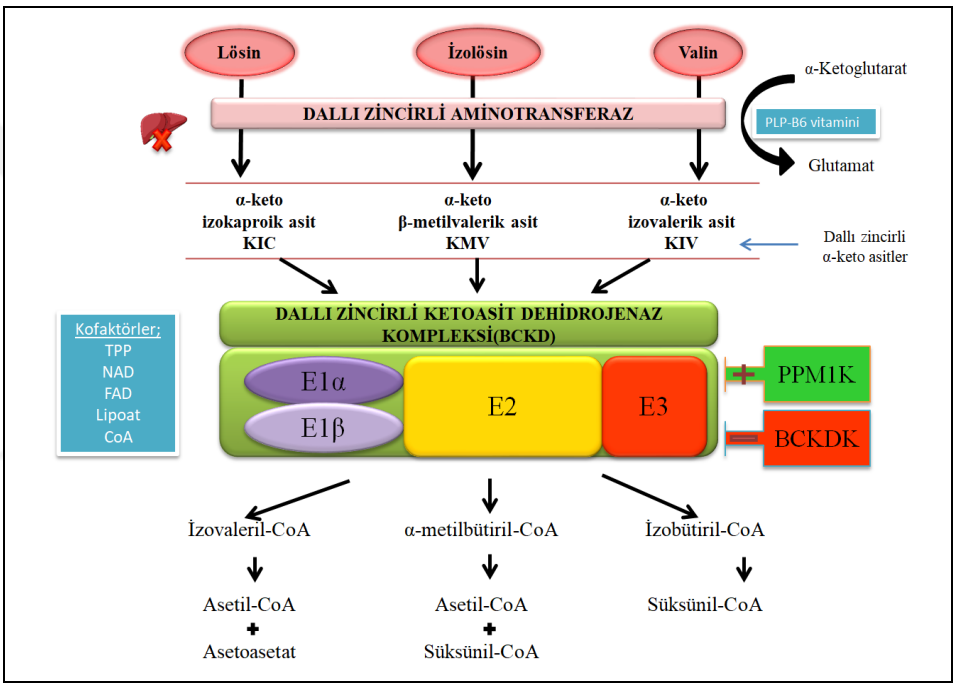
Şekil 2-1:Dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz kompleksi

Fizyolojik fonksiyonların düzenli devam edebilmesi için dallı zincirli aminoasitlerin yıkımı elzemdir. Bu yıkım yolunda transaminasyon, oksidadif dekarboksilasyon ve dehidratasyonu içeren pek çok basamak vardır.

Yıkımın ilk basamağında dallı zincirli aminotransferaz enzimi (BCAT), valin, lösin ve izolösinden amin grubunu ayırarak her birini ilgili α-ketoasitlerine çevirir. Bu tepkimede glutamat ilgili aminoasitten amino grubunu alarak geri dönüşümlü olarak α-ketoglutarata dönüşür (24,25). Birçok aminoasit karaciğerde metabolize olur. Ancak

karaciğerde dallı zincirli aminotransferaz (BCAT) aktivitesi düşük olduğundan protein alımından sonra bu aminoasitlerin büyük çoğunluğu BCAT aktivitesi yüksek olan diğer ektrahepatik dokularda, ağırlıklı olarakta iskelet kasında metabolize olur (25,27).

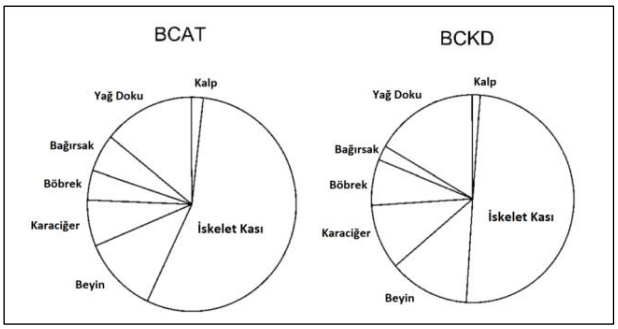
İkinci ve hız kısıtlayıcı olan basamakta bu α-ketoasitler dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz (BCKD) enzim kompleksi ile oksidadif dekarboksilasyona uğrar. Bu basmaktan sonra farklı yollarla devam eden tepkimeler sonucunda asetoasetat, asetil-CoA ve süksünil-CoA oluşur (Şekil 2-2) (24,21).



Şekil 2-2:Dallı zincirli aminoasitlerin katabolizması

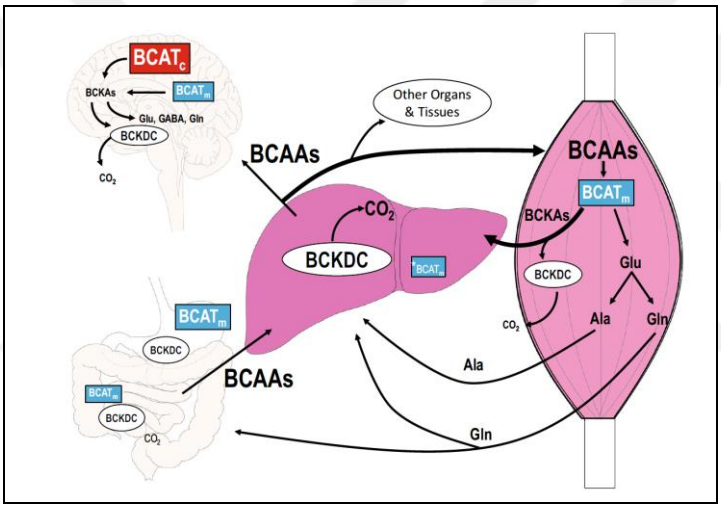
BCKDK:BCKD Kinaz, PPM1K:BCKD Fosfataz, PLP:Pridoksal fosfat, TPP:Tiamin pirofosfat. NAD:Nikotinamid adenindinükleotit, FAD:Flavin adenindinükleotit

Dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz enzim aktivitesi karaciğerde yüksek düzeyde, böbreklerde ve kalpte orta düzeyde, kaslarda, yağ dokusunda ve beyinde ise düşük düzeydedir. Ancak bu dokuların vücuttaki miktarları düşünüldüğünde vücut ağırlığının %35-40'ını oluşturan çizgili kas dokuları DZA'ların vücutta kullanımına çok önemli katkı sağlamaktadır. Şekil 2-3'te gösterildiği üzere iskelet kası DZA'ların hem transaminasyon hem de oksidasyonunun gerçekleştiği (toplam kapasitenin %66'sı) başlıca alandır (28). Bu nedenle DZA'ların yıkımı ağırlıklı olarak karaciğer ve kas dokularının görev aldığı birçok dokunun ortak kontrolu ile gerçekleşmektedir (Şekil 2-4).



Şekil 2-3: İnsan vücudunda BCAT ve BCKD enzim aktivitelerinin dokulardaki dağılımı

Bu enzim kapasiteleri dokuların enzim aktivitesi ve kütlelerinin çarpımı ile elde edilmiştir. 70 kilogram ağırlığındaki insanın toplam BCAT ve BCKD aktivitesi hesaplanmıştır. BCAT: Dallı zincirli aminotransferaz BCKD: Dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz

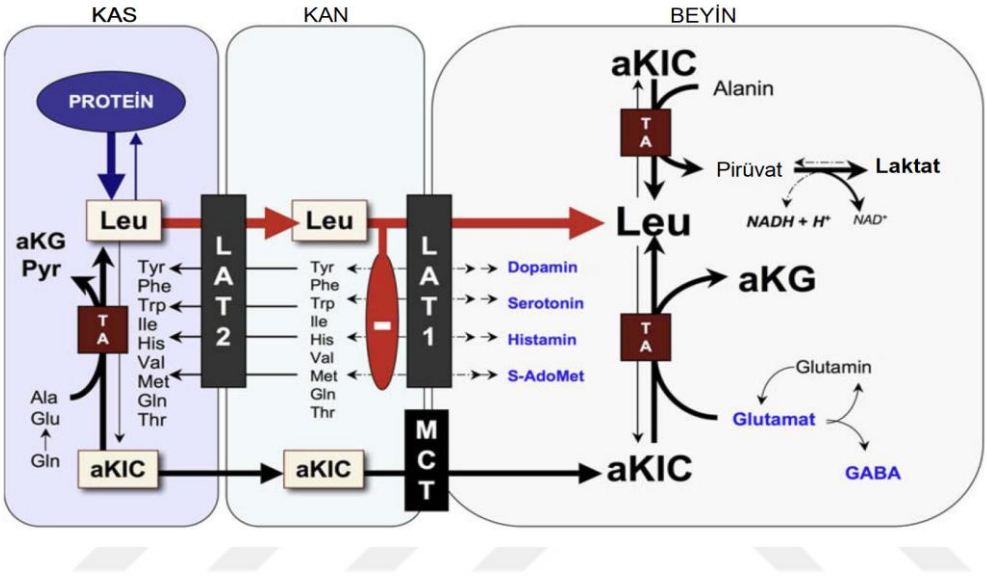


Şekil 2-4:Dallı zincirli aminoasit metabolizmasında kas ve karaciğerin rolü

Karaciğer tarafından kulanılmayan DZA'lar diğer dokulara verilir. Karaciğerde BCAT aktivitesi çok düşüktür ancak BCKD enzim aktiviesi yüksektir. DZA'lar iskelet kasında ketoasit ve glutamat üretmek için transaminasyona uğrar ve önemli bir kısmı dolaşıma salınır. Karaciğer oksidasyonun birincil bölgesidir ancak bir çok dokuda transaminasyon ve oksidasyon meydana gelebilir. Dallı zincirli aminoasitlerin amino grupları kastan alanin (Ala) ve glutamin (Gln) olarak çıkarılır. Alaninin nitrojeni (amin grubu) üre döngüsüne katılıp atılmak için, karbon grubu ise (pruvat olarak) glukoneojenezde kullanılmak üzere karaciğere taşınır. Glutamin bağırsak ve diğer dokular için (örneğin lenfositler) önemli enerji kaynağıdır. Glutamin ayrıca karaciğer ve diğer dokulardaki amonyak dengesi için önemlidir (29). BCAA:Dallı zincirli aminoasit-DZA BCKDC:Dallı zincirli ketoasit dehidrojenaz kompleksi

Şekil 2-4'te Dallı zincirli aminoasit metabolizmasında kas ve karaciğerin rolü gösterilmektedir (29). Karaciğer tarafından dolaşıma verilen DZA'ların çoğu iskelet kasına gelerek transaminasyona uğrar. Burada oluşan keto asitler dolaşıma verilir. Ancak dokularda ikinci basamaktaki BCKD enzim aktivitesi olmadığından ya da yetersiz olduğundan bu keto asitler ve DZA'lar plazmada ve dokularda birikerek

toksisiteye neden olur. DZA metabolitleri arasında en nörotoksik olanlar lösin ve α-ketoizokaproik asittir. Plazma konsantrasyonları 1 mmol/l üzerine çıktığında akut beyin disfonksiyonuna neden olabilirler. İzolösin ve valin toksisitesi önemli düzeyde değildir. Bu iki amino asidin çok yüksek seviyeleri dahi serebral semptomlara neden olmaz. Alloizolösin endojen olarak üretilir ve bir izolösin stereizomeridir (30).



Şekil 2-5: MSUD patofizyolojisi

LAT 1:Büyük aminoasit taşıyıcı tip 1, LAT 2:Büyük aminoasit taşıyıcı tip 2, MCT:Monokarboksilat taşıyıcı, TA:Transaminaz, Leu:Lösin, αKIC:α-ketoizokaproik asit, αKG:α-ketoglutarat, S-AdoMet:Adenosil metionin, Pyr:Pirüvat, Gln:Glutamin, Glu:Glutamat, Ala:Alanin, Tyr:Tirozin, Phe:Fenilalanin, Trp:Triptofan, Ile:İzolösin, His:Histidin, Val:Valin, Met:Metionin, Thr:Treonin

Şekil 2-5' te MSUD patofizyolojisi gösterilmektedir (31). Buna göre kasta enfeksiyon veya diğer fizyolojik stres nedenleriyle protein yıkımı gerçekleştiğinde DZA'lar ve bunların ketoasitleri ortaya çıkar. Kastaki yüksek α-ketoizokaproik asit (αKIC) sitozoldeki transaminazların yönünü tersine çevirip alanin ve diğer aminoasitleri tüketebilir. Lösin (Leu), dokudan büyük aminoasit taşıyıcı tip 2 (LAT 2) yoluyla çıkarken diğer aminoasitlerin girmesini sağlar ve plazmada lösinin konsantrasyonu diğer aminoasitlere göre artmış olur. Artan lösin, kan beyin bariyerinde diğer aminoasitlerle yarışarak LAT 1 taşıyıcısını doyurur. Bunun sonucunda önemli nörotransmitterlerin (dopamin, nörepinefrin, seratonin ve histamin) sentezi için gerekli olan öncül aminoasitlerin (tirozin, triptofan, histidin, metionin) ve beynin ana metil kaynağı olan adenosilmetiyoninin (S-AdoMet) beyne geçişini engeller. αKIC beyne

monokarboksilat taşıyıcı (MCT) yoluyla girer ve serebral transaminazların yönünü tersine çevirir. Bu durum beyinde glutamat, glutamin ve GABA'nın (gama aminobütirik asit) tükenmesine neden olurken lösin ve α-ketoglutarat (αKG) üretimini arttırır. Uyarıcı olan glutamat ve inhibe edici GABA beyinde en çok bulunan nörotransmitterlerdir.

Henüz bilinmeyen bazı mekanizmalar oksidatif fosforilasyonu bloke edebilir. Artan NADH/NAD oranı metabolik kriz sırasında gözlenen yüksek serebral laktat seviyelerini açıklayabilir (31).

2.3. Dallı Zincirli Aminoasitler

İnsan yaşamı için elzem olan dokuz aminoasitten üçü dallı zincirli yapıdaki valin, lösin ve izolösindir. Bu yüzden besinlerle alınması gerekir. DZA'lar insan vücüdundaki elzem aminoasitlerin %40'ını oluşturur. İskelet kasındaki toplam aminoasitlerin ise %14'ünü oluşturmaktadır (32).

DZA'lar hem ketojenik hem de glukojeniktir. Lösin ketojenik bir aminoasit olup katabolizmasının son ürünleri asetil-CoA ve asetoasetattır. Valin glukojenik olup son ürünü süksünil-CoA, izolösin ise hem glukojenik hem ketojeniktir. Asetil-CoA, yağ asitleri ve kolesterol sentezinin öncül maddesidir. Süksinil-CoA ve asetoasetat ise enerji üretimi için kullanılan öncül maddelerdir (20).

DZA'lar protein yapısına katılırken aynı zamanda protein sentezini uyarıcı ve proteolizi inhibe edici etki de gösterir. Karma bir öğün sonrası iskelet kasında protein sentezinin uyarılması büyük oranda DZA'lar tarafından gerçekleştirilir. DZA'lar içerisinde en çok lösin protein sentezini uyarmaktadır (33).

DZA'lar glukoz taşıyıcılarını düzenler ve insülin sekresyonunu aktive eder. Karaciğer ve kastaki glikojen depolarını koruyarak hücrelere kandan glukoz alımını uyarır ve kan glukozu düzeyini etkiler (34). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre izolösin, kas hücrelerine insülinden bağımsız olarak glukoz alımını uyarabilmektedir (35).

DZA'lar egzersiz sırasında egzersiz kapasitesini ve lipit oksidasyonunu artırıcı etki gösterebilmektedir (36).

Alanin ve glutamin üzerine etkileri; DZA'ların normal katabolizması sonucu periferik dolaşımda DZKA, alanin ve glutamin miktarları artar. Alanin ana glukojenik aminoasittir. Glutamin bağışıklık sistemi, glutatyon üretimi ve böbrek asit baz dengesinin korunması için gereklidir (25).

Beyindeki DZA metabolizması glutamat seviyelerini korumak için çalışır. Glutamat merkezi sinir sisteminde bir nörotransmitterdir ve beyin gelişimi, öğrenme ve hafıza gibi bilişsel işlevlerde önemli rol alır. DZA metabolizması bozuklukları glutamat, GABA ve diğer nörotransmitterlerin sentezinde anormalliklere neden olarak hastalarda çeşitli nörolojik problemlere yol açabilmektedir (21).

İzolösin, normal büyüme ve keratinositlerin farklılaşması için elzem bir aminoasittir. Yetersizliğinde keratinosit kültürlerinde büyümenin durduğu bildirilmiştir (37). Plazma izolösin konsantrasyonu çok düşük olan hastalarda akrodermatitis enteropatikaya (akrodermatitis dismetabolika) benzeyen deri ve göz lezyonları oluşabilir. Diyete izolösin eklenmesi ile hızlı bir şekilde iyileşme sağlanır (21).

2.4. Genetik, Sınıflandırma, Klinik Semptom ve Bulgular

Mitokondriyal dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz enzim kompleksi E1α, E1β, E2 VE E3 adı verilen 4 alt üniteden oluşur. Bu alt üniteleri sırasıyla BCKDHA, BCKDHB, DBT ve DLD genleri kodlar. Tanımlanan bu genlerdeki biallelik patojenik mutasyonlar MSUD hastalığına neden olur Bu alt ünitelerin bozuklukları nedeniyle oluşan klinik durumlar ise sırasıyla; MSUD tip IA, tip1B, tip 2 ve tip 3 olarak adlandırılır (Tablo 2-1 (38,19)). Belli bir klinik fenotip çeşitli genotiplerden oluşabilir. Örneğin farklı klasik form MSUD hastalarında E1α, E1β ya da E2 alt ünitelerinin birinde veya aynı anda birkaçında gen mutasyonları bir arada görülebilir. Farklı formlardaki MSUD vakalarında hastalığa neden olan 160'tan fazla mutasyon tanımlanmıştır (19). MSUD vakalarının %80' inden E1α (%45) ve E1β (%35) gen mutasyonları sorumludur (38). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da E1α ve E1β geni mutasyonlarının daha sık olduğu gösterilmiştir (39,23).

Tablo 2-1:Dallı zincirli α-ketoasit dehidrojenaz enzimi alt ünitelerini kodlayan gen ve bulunduğu kromozom

Enzim Alt Ünitesi	Gen	Bulunduğu Kromozom
E1α	BCKDHA	19q13.1-q13.2
E1β	BCKDHB	6q14.1
E2	DBT	1p21.2
E3	DLD	7q31.1

BCKDHA: Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz E1 α-polipeptidi, BCKDHB: Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz E1 β-polipeptidi, DBT: Dihidrolipoamid dallı zincirli transaçilaz DLD: Dihidrolipol dehidrojenaz (lipoamid dehidrojenaz)

Akçaağaç şurubu idrar hastalığında iyi bir genotip-fenotip korelasyonu görülmemektedir. Bu nedenle hastaların klinik bulguları, hastalığın başlama yaşı ve tiamin yanıtı değerlendirilerek sınıflandırma yapılır. Bu sınıflandırmaya göre beş fenotip vardır; ağır klasik form, intermediate (ara-hafif), intermittan (aralıklı), tiamine yanıtlı form, laktik asidoz ile seyreden E3 (lipoamid dehidrojenaz) eksikliği (Tablo 2-2 (24)).

2.4.1. Klasik MSUD

MSUD'nin en yaygın görülen (hastaların yaklaşık %75'i) ve en ağır seyreden formudur. Klasik MSUD hastalarında BCKD enzim aktivitesi %2'nin altındadır. Doğumda normal olan bebeklerde yaşamın ilk haftasında beslenme bozukluğu ve kusma şikayetleri oluşur. Hastalık tanısı konulup tedavi başlanılmazsa bebekte irritabilite, laterji, apne, opistotonus, tekrarlayıcı yumruklama ve pedal çevirme benzeri otomatik hareketler biçiminde nöbetler ve distoniler, koma ve beyin ödemi nedeniyle erken ölüm gerçekleşebilir. Nörolojik belirtiler çoğunlukla sepsis ve menenjit bulguları ile karıştırılır. Eğer hastalar bu dönemden sonra sağ kalır ise ağır motor-mental retardasyon gelişimi gözlenir. İdrar, ter, ve diğer vücut sıvılarında akçaağaç şurubu kokusu (bizim kültürümüzde çemen kokusuna daha çok benzer) duyulur. Hipoglisemi sık gözlenir ama çoğu durumun aksine kan glukoz seviyesinin düzeltilmesi klinik durumda iyileşme sağlamaz. Metabolik asidoz ve kanda laktat birikimi enderdir. Hiperamonemi olmaz yada hafif düzeydedir (≤130 µmol/L). Rutin biyokimyasal incelemeler genellikle normaldir (21,24,13).

Tanı, plazma DZA düzeylerinin şiddetli yüksekliği ve normalde kanda bulunmayan alloizolösin'in (izolösinin stereoizomeri) saptanması ile doğrulanır. Genellikle lösin düzeyi diğer aminoasit düzeylerinden daha yüksektir; 1000-5000 µmol/L (40). İdrarda ise yüksek düzeylerde DZA ve bunların ketoasitleri bulunur. Bu ketoasitler, DNPH testi ile kalitatif olarak tespit edilebilir. İdrara birkaç damla 2,4-dinitrofenilhidrazin reaktifi (0.1 N HCl'de %0.1) eklendiğinde test pozitif ise sarı bir 2,4 dinitrofenilhidrazon çökeltisi oluşur (21).

2.4.2. İntermediate (Hafif-Ara) MSUD

MSUD'nin bu formunda hastalık yenidoğan döneminden sonra bulgu verir ve klasik MSUD'ye oranla daha hafif seyreder. Hastaların BCKD enzim aktivitesi normalin %3-40'ı kadardır. Merkezi sinir sistemine sınırlı olan klinik bulgular genellikle sinsi bir seyir gösterir. Gelişim geriliği özellikle 5. aydan sonra belirginleşir ve nöbetler gözlenebilir. Hastaların idrar ve terinde tipik çemen kokusu (akçaağaç şurubu kokusu) vardır. Plazma DZA düzeyleri orta derecede artmıştır, buna karşılık laktat ve pirüvat düzeyleri normaldir. İdrarla DZA ve bunların ketoasitlerini atarlar. Bu çocuklar genellikle farklı bir hastalık sırasında görülen klasik MSUD bulgularıyla teşhis edilmektedir. Hafif form MSUD ile tiamin yanıtlı MSUD hastalarında benzer bulgular görüldüğü için hafif MSUD hastalarında tiamin tedavisinin denenmesi önerilir. Klasik MSUD' ye benzer tıbbi beslenme tedavisi gereklidir (19).

2.4.3. İntermittan (Aralıklı) MSUD

Bu formda hastalar protein kısıtlı beslenme tedavisi olmaksızın herhangi bir semptom göstermeden, normal büyüme ve nörolojik gelişime sahip olabilirler (24). Ancak normal olarak görünen çocukta katabolizmayı arttıran enfeksiyon, cerrahi işlem gibi herhangi bir katabolik stres oluştuğunda, kusma, tipik koku, ataksi, laterji ve koma gelişebilir. Bu ataklar sırasında laboratuvar bulguları klasik formdan ayrılamaz ve ölüm görülebilir. İntermittan (aralıklı) MSUD'nin akut atak tedavisi klasik forma benzerdir. İyileştikten sonra, uzun dönem tedavide protein kaynakları serbest olan beslenmeyi tolere edebilseler de dallı zincirli aminoasitlerden fakir beslenme tedavisi almaları önerilir. BCKD enzim aktivitesi normalin % 40'ına kadar ulaşabilir (19).

2.4.4. Tiamine duyarlı MSUD

Scriver ve arkadaşları 1971 yılında tiamin desteği ile kan aminoasit düzeylerini normale düşürebildikleri bir MSUD formu tanımlamışlardır (41). Tiamin yanıtı tam veya yüksek olarak tanımlanan hastalar BCKD enzim aktivitesi %40'a yaklaşmış olan kişiler olup yenidoğan döneminde hastalık bulgusu vermezken daha sonra hafif form MSUD'ye benzer klinik seyir ortaya çıkar (38). Hafif veya aralıklı MSUD formlarına sahip bazı çocuklarda yüksek doz tiamin tedavisi ile dramatik bir klinik ve biyokimyasal iyileşme görülebilir. Bazıları 10 mg/gün gibi çok düşük doz tiamin tedavisine bile yanıt verebilse de, olumlu yanıt gözlenmeden önce en az üç hafta boyunca 200 mg/gün kadar yüksek dozlar uygulandıktan sonra yanıtlılık durumuna karar verilmelidir. Bu hastalar tiamin desteği ile birlikte dallı zincirli aminoasitlerden kısıtlı beslenme tedavisi uygulamalıdır. BCKD enzim aktivitesi normalin %30-40'ı kadardır (19).

2.4.5. E3 Alt Ünitesinin Eksikliğine Bağlı MSUD (MSUD Tip-3)

Çok seyrek görülmektedir. E3 alt ünitesi, pirüvat dehidrojenaz ve α-ketoglutarat dehidrojenaz enzimlerinin de bir bileşeni olduğu için hastalarda MSUD bulgularına ek olarak laktik asidoz da görülür. Doğumdan iki ay sonra hipotoni ve gelişme geriliği ile birlikte ilerleyici nörolojik bozulma görülür. Anormal hareketler ve ataksi görülebilir. Erken çocukluk döneminde hasta kaybedilebilir. Laboratuvar bulgularında, yüksek düzeyde plazma laktat, pirüvat ve alaninin eşlik ettiği ısrarcı laktik asidoz vardır. Plazma DZA düzeyleri orta düzeyde artmıştır. Hasta idrarında, yüksek düzeylerde laktat, pirüvat, α-glutarat ve dallı zincirli ketoasitler saptanır. Etkili bir tedavisi yoktur. Dallı zincirli aminoasitlerden kısıtlı beslenme tedavisi, yüksek doz tiamin, biyotin ve lipoik asit tedavisi etkisiz kalmıştır (21,19).

Tablo 2-2:**MSUD genetiği, klinik fenotip ve biyokimyasal özellikler**

MSUD tipi	Başlama yaşı	Genler	BCKD Alt birimi	Klinik Özellikler	Biyokimyasal Özellikler
Klasik	Yenidoğan	BCKDHA BCKDHB;DBT	E1α;E1β;E2	Yenidoğan:İdrarda ve serumda akçaağaç şurubu kokusu, iritabilite, zayıf beslenme, laterji, aralıklı apne, opistotonus, 'pedal çevirme' hareketleri. Bebek veya yürüyen çocuk:bulantı anoreksi, distoni, ataksi. Çocukluk ve sonrası: Bilişsel bozuma, hiperaktivite, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar, koreoatetoz, ataksi	Plazmada DZA ve alloizölösin, idrarda dallı zincirli ketoasitler yüksek
Ara-Hafif	Değişken	BCKDHA BCKDHB;DBT	E1α;E1β;E2	Yenidoğan:İdrarda ve serumda akçaağaç şurubu kokusu, beslenme sorunları, zayıf büyüme, gelişimsel gecikme	Klasik forma benzer
Aralıklı	Değişken	BCKDHA; BCKDHB;DBT	E1α;E1β;E2	Normal büyüme ve nörolojik gelişim.Stres durumlarında ensefalopati ile ortaya çıkabilir.	Hasta olmadığında normal DZA seviyeleri, hastayken klasik forma benzer
Tiamine Duyarlı	Değişken	DBT	E2	Ara forma benzer.	Tiamin takviyesi yapılırken lösin töleransı ve DZA düzeylerinde iyileşme
E3 eksikliği	Değişken	DLD	E3	Erken başlangıçlı nörolojik fenotip: hipotoni, gelişimsel gecikme, kusma, hepatomegali, laterji,nöbetler,spastisite, Leigh sendromu, gelişememe. Hepatik fenotip:bulantı, kusma, hepatomegali, hepatik ensefalopati	Plazmada yükselmiş DZA, alloizölösin, laktat, pirüvat ve alanin; idrarda yüksek dallı zincirli ketoasitler ve α-ketoglutarat

BCKD: Dallı Zincirli α-Ketoasit Dehidrojenaz kompleksi; DZA: Dallı Zincirli Aminoasit; MSUD: Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı
DLD:Dihidrolipol dehidrojenaz (lipoamid dehidrojenaz)

2.5. Tanı

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmekte olan yenidoğan tarama programında taranan hastalıkların arasında yer almamaktadır (42). Ancak hastalığın uzun dönemdeki sonuçlarını en çok etkileyen faktörlerden biri tanı yaşı olduğundan, bazı ülkelerde yenidoğan tarama programlarına eklenmiştir (43,44).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı tanısında ana yöntem plazma aminoasit düzeyi ölçümüdür. Genişletilmiş yenidoğan taramalarının yapıldığı ülkelerde 24.-36. saatte alınan kuru kart örneklerinde ardışık kütle spektrometresi ile yapılan çalışmada,

aminoasit profilinde lösin/izolösin artışının saptanması MSUD açısından çok önemli bir bulgu olup, plazma kantitatif aminoasit analizinde dallı zincirli aminoasit düzeylerinin yüksekliğinin saptanması ile tanı kesinleşir (45). İdrar organik asit analizinde dallı zincirli aminoasitlerin ketoasitlerinin saptanması tanıda destekleyici bir bulgudur. Doğum sonrası 2.-3. günde ketoasitleri idrarda saptamak mümkündür. Ketoasitlerin idrarda görülmesi vücutta dallı zincirli aminoasit miktarlarının fazlaca arttığını (genellikle plazma lösini 1000 µmol/l'yi aşar (38)) göstermektedir (24). Mutasyon analizi MSUD tanısını kesinleştirir. Ayrıca hastalığın hangi alt ünitenin bozukluğundan kaynaklandığı belirlenmiş olur. Hastalığın şiddeti veya tiamine yanıtlık hakkında fikir verebilir (14,24).

Enzim aktivitesi karaciğer, böbrek, lökosit, kültürlenmiş fibroblast veya lenfoblastlar ve amniyotik sıvı hücrelerinde ölçülebilir (18). Fibroblastlar veya lökositlerde dallı zincirli ketoasit dekarboksilazın invitro aktivitesinin ölçümü genellikle lösin, izolösin valin veya ketoizokaproik asidin karbondioksite dönüşümü incelenerek belirlenir (18). Prenatal tanı, koryonik villus veya amniyosit kültürlerinde enzimatik değerlendirme ve mutasyon analizi ile koyulabilir (8).

2.6. Tedavi

2.6.1. Hasta İzlemi ve Önerilen Hedef Kan Düzeyleri

Hastaların plazma amino asit düzeylerini izlem sıklığı, yaşa, hastanın tıbbi beslenme tedavisine uyumuna ve hasta bazındaki deneyime dayalı olarak değişmekle birlikte büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu süt çocukluğu döneminde haftada bir izlem önerilmektedir (31,38).

Ketonüri, bebeklik, çocukluk hatta adolesan döneminde katabolizma sonucu oluşan fizyolojik durumdur. MSUD hastalarında görülen ketonüri, DZA'ların ve ketoasitlerinin düzeylerinin yükselmesine neden olan bir katabolizmanın göstergesi olabilir. Bu nedenle takibinin yapılması tavsiye edilir. DNPH testine veya diğer analitik yönteme erişimi olmayanlar, idrarda keton varlığını gösteren test çubuklarını kullanabilirler (24,37).

Akçaağaç şurubu idrar hastalığı için önerilen hedef plazma valin, lösin, izolösin düzeyleri Tablo 2-3'te gösterilmektedir (46).

Tablo 2-3:MSUD için önerilen plazma lösin, izolösin ve valin konsantrasyonları

µmol/L	Strauss ve ark. (2009)	GMDI Konsensus Rehberi (2013)	Frazier ve ark. (2014)**	Normal referans aralık
Lösin	100-300	≤5 yaş 50-200 ≥5 yaş 50-300	≤5 yaş 75-200 ≥5 yaş 75-300	48-216 *
İzolösin	200-400	200-400	200-400	26-100
Valin	200-400	200-400	200-400	90-300

GMDI:Genetik Metabolik Diyetisyenler Birliği
* (47) ** (14)

2.6.2. MSUD Hastalarında Beslenme Tedavisi

GMDI (Uluslararası Genetik Metabolik Diyetisyenler Birliği), işbirliği sağladığı kurumlar ile kalıtsal metabolik hastalıkların tıbbi beslenme tedavisini düzenlemeye yönelik rehberler oluşturmaktadır. MSUD hastalarının tıbbı beslenme tedavisinde amaç, plazma dallı zincirli aminoasit miktarlarını belirlenen hedef aralıklarda tutarak, hastanın büyüme ve gelişimi için gerekli makro ve mikro besin öğelerini yeterli miktarda almasını sağlamaktır. Tıbbı beslenme tedavisi yaşam boyunca devam etmelidir. Farklı çalışmalarda MSUD hastaları için önerilen referans gereksinim miktarları belirlenmiştir (46,48). En sık kullanılan referanslardan Frazier ve ark. çalışmasında belirtilen miktarlar Tablo 2-4'te gösterilmiştir (14). İzolösin ve valin miktarları lösin miktarının sırasıyla %60'ı ve %70'i olacak şekilde verilmesi genellikle tavsiye edilir (48).

Tablo 2-4:MSUD hastaları için önerilen günlük besin öğesi alım miktarları

Yaş	Besin öğesi					
	Lösin (mg/kg)	**İzolösin (mg/kg)**	**Valin (mg/kg)**	**Protein (g/kg)**	**Enerji (kcal/kg)**	**Sıvı (ml/kg)**
0-6 ay	40-100	30-90	40-95	2,5-3,5	95-145	125-160
7-12 ay	40-75	30-70	30-80	2.5-3,0	80-135	125-145
1-3 yaş	40-70	20-70	30-70	1,5-2,5	80-130	115-135
4-8 yaş	35-65	20-30	30-50	1,3-2,0	50-120	90-115
9-13 yaş	30-60	20-30	25-40	1,2-1,8	40-90	70-90
14-18 yaş	15-50	10-30	15-30	1,2-1,8	35-70	40-60
19 yaş ve üzeri*	15-50	10-30	15-30	1,1-1,7	35-45	40-50

*:Erkekler, gebelik ve emzirme dönemi dışındaki kadınlar

Lösin toleransı, normal büyüme için yeterli olan ve plazma lösin düzeyini normal referns aralığında tutabilen, kilogram başına günlük lösin alımı olarak tanımlanır. Klasik tip MSUD hastalarında DZA'ların neredeyse sıfır olan invivo oksidasyonu ve idrar kayıpları önemsizdir. Bu nedenle lösin töleransı, ölçülemeyen protein kayıpları (örneğin deri, saç, tırnaklar) ile net vücut proteini birikimi (endojen proteinin sentezi ile yıkımı) arasındaki dengeyi yansıtır. Bu denge de büyüme oranıyla bağlantılıdır (38,49). Lösin toleransı, büyüme hızını yansıtabilmesine rağmen hastalık dönemlerinde kas katabolizması ve biriken lösin nedeniyle ani olarak düşebilir (31,46).

İnsan vücudunun %12.5'i proteinlerdir. Proteinlerin ise %10'nunu lösin oluştur. Diğer bir deyişle serbest lösin (molekül ağırlığı 131 mg/mmol) toplam vücudun ~%1'ini oluşturur ve toplam vücut suyuna eşit şekilde dağılır. Metabolik krizler sırasında plazma lösin değişiklikleri tüm vücut protein turnoverini (protein yapımı ve yıkımı) etkiler. Protein katabolizması hızıyla orantılı olarak artan plazma lösini, anabolik tedavinin başarı oranına göre düşüş gösterir. Büyümekte olan bebeklerde protein turnoveri en yüksek seviyede olduğundan, acil anabolik tedaviye de en hızlı yanıtı verirler (31).

Akut hastalık, enfeksiyon, cerrahi işlem gibi endojen protein yıkımının arttığı durumlarda kanda DZA ve ketoasitler saatler içerisinde hızla artıp nörotoksik seviyelere ulaşabilirler (30). Bu durumda hastaya 'akut atak (dekompansayon)' önerileri uygulanarak plazma DZA düzeyleri kontrol altına alınmalıdır. Daha hafif seyreden hastalık belirtilerinin varlığında ise ailelerin kendilerinin uygulayabileceği 'hasta gün' beslenme planı ile oluşabilecek protein katabolizması önlenmeye çalışılır (14). Bu durumlarda hastanın lösin seviyesinin artışını kontrol etmek için aile hastanın idrarında keton çubukları yardımıyla keton atımı olup olmadığını takip edebilir. Hastalık durumunda idrar ketonu negatif ise ve kusma eşlik etmiyorsa evde 'hasta gün' beslenme planına geçilerek oluşabilecek olan metabolik krizin önüne geçilmeye çalışılır. (50). Hasta gün beslenme planı, genellikle bir hastalığın ilk işaretleri görülmeye başladığında veya hafif seyirli hastalıkları evde yönetebilmek için uygulanır ve her hastanın kendisine özgü olmalıdır (51).

Hasta gün beslenme planı yönergesi:

- Enerji miktarı, hasta olmadan önceki alımının %120 'sine kadar verilerek kalori artışı sağlanır (51). Düşük proteinli enerji kaynakları ek olarak kullanılabilir (14).

- Günlük alınan DZA'sız formula mama miktarı %20 artırılarak DZA'sız protein alımı artırılır. Bu mamaların bir kısmına karbonhidrat ve yağlar da eklenmiş olduğundan kalori artışına katkı sağlayabilir (51).
- Beslenme planındaki lösin içerikli besinler, hastanın durumuna göre %50'sine düşürülür yada tamamen çıkarılır (51).
- Kan valin ve izolösin seviyelerini düşüşten korumak için hasta olmadan önce alınan valin ve izolösin miktarlarını sağlayacak şekilde takviye sağlanmalıdır. Gerekirse takviye miktarı artırılabilir (51).
- Bu süreçte öğün sayısı artırılarak sık beslenme sağlanmalıdır (24).

24 saat sonra plazma aminoasit düzeyleri değerlendirilerek lösin alımı önceki değerine yaklaştırılabilir.

2.6.2.1. Akut Dönem Beslenme Tedavisi

İlk tanı zamanında, travma, ameliyat, yaralanma, enfeksiyon, tıbbı beslenme tedavisine uymama, yetersiz enerji veya protein alımı (anoreksi) gibi durumlarda her zaman metabolik atak riski vardır (14). MSUD'li hasta ve ebeveynleri akut atak belirtileri ve acil durum protokolu hakkında bilgilendirilmelidir. Kusmanın olduğu ve idrarda keton atımının tespit edildiği ciddi durumlarda metabolik atak riski olduğundan hastaya ayaktan tedavi yerine acil durum tedavisi uygulanmalıdır (38). Acil durum tedavisiyle, metabolik krizin önüne geçilerek ölümcül de olabilen şiddetli nörolojik hasar önlenebilmektedir (24).

Akut dönem tedavinin amaçları şunlardır; DZA'ları ve bunların toksik metabolitlerini vücuttan uzaklaştırmak, katabolizmayı ve endojen DZA birikimini engelleyip anabolizmayı desteklemek ve serebral ödem oluşumunu önlemektir (32).

Acil durum tedavisi:

- Plazma DZA seviyelerini azaltmak ve toksik maddelerin uzaklaştırmak için gerekli görülürse hemodiyaliz-hemofiltrasyon yapılabilir. Ancak periton diyalizi katabolizmayı artırma ve enfeksiyona neden olma ihtimallerinden dolayı kısa süreli hemodiyalizlere göre hem daha az etkilidir hem de daha risklidir (38).
- Enerji, atak öncesindeki bireysel enerji alımının veya önerilen günlük miktarın (DRI) %150'sine kadar çıkılabilir (14,37). Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde

protein anabolizmasına net geçişi sağlayabilmek için EER'nin (Estimated energy expenditure-ortalama enerji harcaması) 1,5 ile 3 katı kadar (~6000 kcal/gün) enerjiye gereksinim duyulabilir. Enerji gereksinimi paranteral beslenme ile dektroz (Enerjinin % 50-70'i) ve lipit (Enerjinin % 30-50'si) kullanılarak karşılanır. Enerji ihtiyacının fazla olduğu ciddi durumlarda enteral ve parenteral beslenme birlikte kullanılabilir. Enteral beslenme DZA içermeyen tıbbi formula mamalar ve protein içermeyen enerji karışımları ile yapılır (49).

- Protein ihtiyacı DZA içermeyen tıbbi formulalardan karşılanır. Hastanın besin tüketim kaydındaki toplam proteinin %125-150'si kadar protein verilir (51,13). Yurt dışında çok az sayıdaki özel ilaç firmalarınca üretilen DZA'sız protein solusyonları bazı ülkelerde, gastrointestinal sistemin enteral beslenmeyi tolere edemediği durumlarda parenteral olarak kullanılabilmektedir (51,52). Akut atak tedavisinde parenteral DZA'sız protein solusyonlarının, DZA'sız formula mama kullanımına göre hastanede kalış süresinde ve plazma lösin konsantrasyonlarında daha fazla düşüş sağladığı belirtilmektedir (53).
- Valin ve izolösin takviyesi ilk günden başlanır (20-120 mg/kg). Plazma düzeyleri, lösinin düşüşüne yardımcı olabilmesi için labarotuar normallerinin üzerinde tutulur. (400-800µM) (38,54). Lösin, izolösin, ve valin plazma aminoasit oranlarının sırasıyla 1:2:2 olması amaçlanır (54). Valin ve izolösinin eksikliğinde plazma lösin düzeyleri düşmemektedir (32).
- Parenteral beslenmede hem anabolizmayı desteklemek hem de hiperglisemiyi önleme amaçlı insülin de kullanılır (54).
- Toplam sıvı alımı 150 ml/kg'ı geçmemelidir. Olası beyin ödemi nedeniyle sıvı alımı miktarına ve elektrolit dengesine dikkat edilmelidir (14).
- Asidoz var ise sodyum bikarbonat verilerek düzenlenir (54).
- Yakın zamanda yapılan araştırmalar sodyum fenilbütirat kullanımı ile plazma DZA düzeylerinde hızlı düşüş sağlanabileceğini göstermiştir (15).

Plazma lösin düzeyi 600-700 µmol/l civarına düştüğünde beslenmeye kademeli olarak lösin eklenmeye başlanır ve birkaç gün içerisinde hastanın önceki alım miktarına yükseltilebilir (55) . Plazma lösin düzeyi hedef tedavi aralığın üst sınırına ulaştığında

yani 400µmol/l'nin altına düştüğünde beslenmeye 100 mg lösin eklenir; 300µmol/l'nin ün altına düştüğünde ise 200 mg lösin eklenir (32,54).

2.6.2.2. Uzun Dönem Beslenme Tedavisi

Uzun dönem beslenme tedavisinde amaç, plazma DZA düzeylerini normal aralıkta tutarak optimum büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır. Hoffmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 MSUD hastasının IQ seviyeleri ve son 6 yıllık plazma lösin düzeyleri incelenmiştir. Çalışma sonunda yüksek plazma lösin düzeyleri ile düşük IQ seviyeleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (56). Zihinsel durum doğumdan sonra plazma lösin düzeyinin 1000 µmol/l'nin üzerinde olduğu süre ve metabolik kontrolün kalitesi ile ilişkilidir (37). Dolayısıyla uzun dönem tıbbi beslenme tedavisinin hastanın yaşam kalitesine olan etkisi büyüktür.

Hastalık tanısı alındıktan sonra ailelere; hastalığın özellikleri, takip sürecinin nasıl olacağı, hastalığın akut atak belirtileri ve acil durum tedavisi, idrar ketonu takibi, hasta gün beslenme planı, MSUD için kullanılan porsiyon listeleri, düşük proteinli ürünler, tıbbi mamaları hazırlama ve tartı eğitimi hakkında bilgi verilmelidir.

Hastaların tolerasyonları farklı olduğundan tıbbı beslenme tedavisi planlanırken belirli oranlardaki lösin, izolösin, valin ve protein alımını hedeflemek yerine, hastanın plazma DZA seviyelerini istenilen aralıkta tutmayı sağlayan miktarlara göre tıbbı beslenme tedavisi düzenlenmelidir. Verilebilecek lösinin miktarı; BCKD enzim aktivitesine, yaşa, cinsiyete, bulunduğu yaşam evresine, kiloya ve sağlık durumuna göre değişiklik gösterir (14). MSUD'li bebekler büyüdükçe kilogram başına ihtiyaç duyulan dallı zincirli aminoasit miktarı azalır (51).

Uzun dönem beslenme tedavisi:

- Enerji, sağlıklı çocuklara benzer şekilde DRI kadar verilir (14).
- Lösin ihtiyacını karşılamak için süt çocuğunda anne sütü (ortalama lösin içeriği 1 mg/ml) veya standart bebek mamaları kullanılabilir (14). Tablo 2-4'te yaş gruplarına göre önerilen lösin miktarları gösterilmiştir.Nöromotor gelişim geriliği olmadığı sürece MSUD'li bebekler de sağlıklı bebekler için önerilen zamanda tamamlayıcı beslenmeye başlayabilirler. Tamamlayıcı beslenmeye ve katı besinlere başlarken anne sütü veya standart formula mama miktarı azaltılarak, bunlardan gelen lösin doğal besin kaynaklarından karşılanır. Lösin ihtiyacı protein miktarı

düşük olan sebze, meyve ve tahıl gruplarından karşılanmalıdır. Yüksek proteinli besinler fazla miktarda lösin içerdiklerinden MSUD'nin tıbbı beslenme tedavisinde kullanılmaz. Daha büyük çocuklarda lösin ihtiyacının tamamı sebze, meyve ve tahıl gibi doğal besin kaynaklarından karşılanır (51).

- Protein, vücutta büyüme için yeterli protein sentezini sağlayabilen ve plazma lösin düzeyini istenilen aralıkta tutabilen miktarda verilmelidir. Süt çocuklarında protein ihtiyacının %80-90'ı ve enerji ihtiyacının büyük bir kısmı MSUD'a özel DZA'sız tıbbı formulalardan karşılanır. Geriye kalan %10-20'lik kısım ise lösin kaynağı olarak kullanılan doğal besinlerden ve anne sütünden gelen proteindir (51). Düzenli olarak takip edilen plazma kantitatif aminoasit değerlerine göre lösin, izolösin ve valini uygun aralıklarda tutabilmek için alım miktarlarında gerekli değişiklikler yapılır. (14).

İzolösin ve valin besinlerde lösinden daha az miktarda bulunur. Bu nedenle lösin alımı sınırlandırıldığında hastanın besinlerden aldığı valin ve izolosin miktarı yetersiz kalabilir ve plazma seviyeleri düşebilir. Bu aminoasitlerin eksikliklerinde protein sentezinde yetersizlik ve gelişim bozuklukları olabileceğinden sürekli takviye olarak alınmaları gerekmektedir (14,37). Günlük toplam izolösin ve/veya valin dozu (50-150 mg/kg) gün içerisinde iki veya üç doza bölünerek aminoasit formulayla veya doğal besinler ile verilebilir (40). Valin izolösin takviyesi için önerilen konsantrasyon 100 ml su içinde 1 gram aminoasittir (51). İzolösin ve valin takviyeleri plazma amino asit düzeyleri dikkate alınarak bazı zamanlar kesilip sonra tekrar başlanabilir. Ancak valinin kan beyin bariyerindeki LAT 1 taşıyıcısına olan afinitesi düşük olduğu için ortamdaki yüksek lösin, rekabet nedeniyle valinin beyne geçişini engelleyebilmektedir. Bu nedenle valin desteğine ara verirken ihtiyatlı olunmalıdır (38).

- Vitamin ve mineraller DRI kadar verilir (14). MSUD hastalarında çinko, selenyum ve B12 vitamini eksikliği olabileceğine dair çalışmalar olduğundan hastaların mikrobesin eksiklikleri takip edilmelidir (31).

Tıbbı beslenme tedavisi düzenlenirken diyetin lösin içeriği hesaplanır. Buna göre doğal besinlerden alınabilecek porsiyon miktarı ve kullanılması gereken DZA içermeyen mama miktarı belirlenir. DZA içermeyen mama miktarı gün içerisinde 3-4 öğün olacak şekilde verilmelidir. Beslenmede katabolizmaya neden olabilecek uzun süreli açlıklardan kaçınılmalıdır (37,57).

Emilim sırasında aminoasitler arasında yarış vardır. Emilime hazır karışımda miktar olarak fazla olan aminoasitlerin diğerlerinden daha fazla emilme şansı vardır. Bu şans dolaşımdan hücre içine girişte de söz konusudur (58). Bu nedenle DZA içermeyen aminoasit formulaların öğünden önce verilmesi uygun görülür. Formuladaki DZA dışındaki aminoasitlerin vücuda alımı artırılırken peşinden gelen öğündeki doğal protein içeriğinin emilimini azaltmak amaçlanır.

Nişastalı sebzeler, meyveler ve tahıl ürünleri daha az protein içerdiğinden diyetin lösin içeriği bunlardan karşılanmalıdır (Tablo 2-6 (59)). Her 1 gram protein yaklaşık 60 mg lösin içerir. Besinlerin lösin içeriklerini belirten listeler de mevcuttur. Buğday veya diğer nişastadan yapılan modifiye düşük proteinli ürünler çok düşük lösin içeriğine sahip olduğundan diyette besin çeşitliliği sağlamak, öğünde yenilebilir besin miktarını artırmak veya enerji açığını kapatmak için kullanılabilir (51). Ülkemizde de farklı firmaların düşük proteinli ürünleri mevcuttur. MSUD'li hastaların yaşamlarını devam ettirebilmeleri için hastalığa uygun tıbbı formula mama kullanmaları gereklidir (38). Ülkemizde DZA'sız protein alımını sağlamak ve enerji alımına katkı sağlama amaçlı kullanılan bazı ürünler Tablo 2-5''te gösterilmektedir.

Tablo 2-5:Ülkemizde MSUD hastaları için kullanılan valin, lösin, izolösin içermeyen esansiyel aminoasit formula mamaları ve bazı düşük proteinli modüler ürünler

Firma	Ürün	Uygun yaş	100 ml
NUTRICIA	MSUD Anamix Infant	0-3 yaş	
	MSUD 1	0-1 yaş	
	MSUD 2	1 yaş üzeri	
Modüler ürünleri	basic-p (karbonhidrat+yağ)	Her yaş grubu	Protein içermez
	lp-drink (Toz süt ikamesi)	Her yaş grubu	0,5 gr protein 32 mg lösin
	Fantomalt (Karbonhidrat polimeri)	Her yaş grubu	Protein içermez
MAMMA	Comida MSUD-A	0-1 yaş	
	Comida MSUD-B	1 yaş üzeri çocuk ve yetişkin	
	Dalia düşük proteinli süt	1 yaş üzeri	0,2 protein 14,1 mg lösin
NESTLE (Vitaflo)	MSUD-express	3 yaş üzeri çocuk ve yetişkin	
	MSUD-gel	6 ay-10 yaş	
	ProZero düşük proteinli süt	6 ay ve üzeri	

Tablo 2-6:Besinlerin yaklaşık lösin içerikleri

Besin	Yaklaşık lösin miktarı* (mg/1 gr protein)
Meyve	40
Sebze	50
Ekmek, diğer nişastalı besinler	70
Kırmızı et, tavuk balık	80
Süt ürünleri	100

*Bu miktarlar yalnızca yaklaşık değerler olup besine özgü değerler farklıdır.

2.6.3. MSUD Hastalığında Diğer Tedavi Seçenekleri

Karaciğer nakli: İnsan vücudunun BCKDH enzim aktivitesinin % 9-13' ü karaciğerdedir. Vücutta normal BCKDH enzim aktivitesinin % 10'unun bulunması durumunda, protein kısıtlı beslenme planı uygulanmadığı halde tüm vücut için periferal aminoasit dengesinin yeterli olarak sağlanabildiği bulunmuştur (29,60).

1997 yılında beslenme tedavisi ile metabolik kontrolu sağlanan 8,5 yaşındaki klasik tip MSUD hastasında uzun süreli yüksek miktarda A vitamini takviyesi kullanımı nedeniyle hipervitaminozis A, karaciğer yetmezliği ve siroz meydana gelmiştir. Ortotopik karaciğer nakli yapılan hastanın, allogref perfüzyonundan sonraki saatler içinde DZA seviyeleri ve plazma esansiyel aminoasit oranları normalleşmiştir. Protein kısıtı olmayan beslenme düzeni ile devam eden 8 yıllık takibi süresince de bu tablo devam etmiştir (60,61). Sonraki dönemde karaciğer nakli MSUD için bir tedavi seçeneği olarak uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (60,62,63).

Karaciğer besin alımı sonrasında ve endojen yıkıma neden olan katabolik stres durumlarında BCKD oksidasyonunun regüle edildiği başlıca alan olduğu için beyin hasarı oluşturabilen intoksikasyonu engellemede merkezi önemi vardır. Karaciğer nakli, düzensiz DZA seviyelerini düzenlemenin yanı sıra beyni gerekli olan temel aminoasitlerin eksikliğinden de korur (60).

Ortotopik (kadavradan) karaciğer transplantasyonu pediatrik klasik MSUD hastalarında çok başarılı bir tedavi olmuştur. Ancak oluşmuş olan bilişsel eksiklik veya nörolojik bozulmalar geriye döndürülememiştir. Amerika'da Mazariegos ve arkadaşlarının karaciğer nakli yapılan 37 MSUD hastası ile yaptığı bir çalışmada 4.5±2.2 takip süresince hastaların tamamı sağ kalmıştır. DZA seviyeleri nakilden sonra

saatler içerisinde düzelmiş ve lösin toleransı 10 kattan fazla artmıştır. Düşük proteinli beslenme tedavisi olmamasına rağmen hastalarda akut metabolik kriz atakları da oluşmamıştır. Hastaların üçte birinin ameliyat öncesi zihinsel engelli olduğu (IQ≤70) ve 1 yıl sonra da ve bu sonuçlarda değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Karaciğer naklinin uzun dönem tedavide etkili bir yöntem olup beyin hasarını durdurabileceği ancak oluşmuş olan hasarı düzeltemeyeceği sonucuna varılmıştır (64). Beyindeki geçmiş hasarın tersine çevrilememesinin nedeni nörotransmitter eksikliklerinden ziyade beyinde oluşmuş olan yapısal değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir (65).

Hastaların beyin hasarı yaşamadan önce nakil olmasının nörobilişsel sonuçları açısından faydalı olacağı belirtilmektedir. Bu nedenle doğru tıbbi beslenme tedavisine rağmen yaşamın ilk yılında akut metabolik dekompansayon ile sık hastane yatışları olan, lösin toleransı çok düşük olan, şiddetli enzim eksikliği olan klasik MSUD hastalarının erken yaşta karaciğer nakli olmaları önerilmektedir (65).

Son yıllarda tedavi seçeneği olarak karaciğer transplantasyonu daha sık uygulanmaktadır. Sağ kalım oranının artması, hasta ve ailesinin yaşam kalitesinin iyileşmesi, tıbbi beslenme tedavisine ihtiyaç duyulmaması gibi olumlu sonuçlar sağlanabildiği için bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında tercih edilebilmektedir (66). Ancak karaciğer nakline olası riskleri ve faydaları düşünülerek hasta bazında dikkatlice karar verilmelidir. Karaciğer transplantasyonu sağladığı uzun vadeli faydalara rağmen, ameliyat süreci potansiyel olarak riskli ve karmaşık bir süreçtir. Sonrasında immunsupresyon tedavisi gerekmektedir. MSUD hastalarının transplantasyon öncesi ve sonrası süreçte yakın metabolik takibi yapılmalıdır. MSUD hastasının karaciğer transplantasyonu MSUD tedavisinde uzman ve pediatrik transplantasyonda deneyimli merkezler tarafından yapılmalıdır (64).

Karaciğer nakli yaşayan akrabalardan veya ortotopik yani kadavradan alınarak da gerçekleştirilebilir. Heterozigot olarak taşıyıcı ebeveynden alınan hepatositler BCKDH aktivitesinin % 50'sine sahip olması durumunda karaciğer vücut enzim aktivitesinin %4-7'sini yenileyebilmektedir. Bu miktar akut dekompansayonları engellemek için yeterli değildir. Mazariegos ve arkadaşları çalışmalarında BCKD enzim aktivitesinden en yüksek oranda faydalanabilmek için kadavra donörden tam organ naklini önerdiklerini belirtmişlerdir (64).

Sodyum fenil bütirat: Azot temizleyici bir ilaç olan NaPBA (sodyum fenilbütirat) ile tedavi edilen üre döngüsü hastalarında DZA seviyelerinde düşüş olduğu gözlemlenmiştir (67). MSUD hastalarında da DZA ve DZKA düzeylerini düşürebildiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (68). Fenilbütirat BCKD kompleksinin E1α alt biriminin (BCKD Kinazı inhibe ederek) fosforile olmamış formunun miktarını artırarak BCKD enzim kompleksinin genel aktivitesini artırmaktadır. (15). Bu tedavi seçeneği ekstrakorporeal yöntemlerin uygulanamadığı durumlarda akut atak tedavisinde kullanılabilmektedir (68,69).

2.7. Büyüme

Büyüme, vücut kütlesinin ve hacminin artması demektir. Döllenme ile başlayıp ergenliğin sonuna kadar devam eder. Genetik, çevresel faktörler, hormonal faktörler ve beslenme büyüme sürecinin tümünü etkiler (70, 71).

Doğumdan sonraki büyüme süreci üç ana evrede incelenebilir. Süt çocukluğu (0-2 yaş), çocukluk dönemi (2-10/11 yaş arası) ve ergenlik dönemi (puberte sonrası dönem). Bu evrelerdeki büyüme hızları birbirinden farklılık gösterir. Süt çocukluğu döneminden sonra, çocukluk döneminin en belirgin özelliği büyüme hızının oldukça yavaşlamasıdır. Birinci yaştan sonra azalmaya başlayan büyüme hızı üçüncü yaştan ergenliğe kadar daha yavaş ve nisbeten doğrusal bir hızda devam eder. Çocukluk döneminin sonunda büyüme hızında görülen küçük artışa ara büyüme atılımı denir. Kısa sürelidir ve 6-8 yaş arasındadır. Ergenlik dönemi ise 10-11 yaşlarında başlar. Tiroid hormonları, cinsiyet steroidleri ve büyüme hormonu bu dönem büyümesini etkiler. Ergenlikte büyüme tekrar hızlanır ve ‘büyüme atılımı’ gerçekleşir. Ergenliğin bitmesiyle biyolojik olgunlaşma tamamlanır ve büyüme durur (72).

MSUD tanılı hastalarda, düşük proteinli beslenme tedavisi, akut ataklar, beslenme reddi, enfeksiyonlar, bakım veren kişinin yeterli eğitilmemesi, gibi nedenlerle büyüme geriliği oluşabilmektedir. Bu nedenle büyüme süreci yakından takip edilip oluşabilecek büyüme riskleri erken dönemde belirlenerek tedavi yaklaşımında gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

2.7.1. Büyümenin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi

Büyümenin izlenmesi; sağlıklı yaşam için çocuğun büyümesinin belirli aralıklarla uygun standart büyüme eğrileri ile değerlendirilmesi, normalden sapmaların erken belirlenip, önlemlerin alınması olarak tanımlanmaktadır (73).

Antropometri, vücudun büyüklüğünün, ağırlığının ve oranlarının ölçümüdür. Antropometrik ölçümlerden elde edilen veriler bebeklerde ve çocuklarda sağlığın, büyümenin ve gelişmenin hassas bir göstergesi olabilmektedir. Antropometrik ölçümler aşırı beslenmenin neden olduğu obezite veya protein-enerji yetersizliği sonucu oluşan malnütrisyon durumlarını değerlendirmek için kullanılır. Hastaya özgü uygulanan tıbbı beslenme tedavisinin etkinliğini takip etmede kullanılan pratik ve değerli bir yöntemdir (74).

Büyümenin değerlendirilmesi; aynı yaştaki sağlıklı çocukların ölçümlerinden oluşturulmuş standart tablo yada eğrilerle karşılaştırma yapılmasıdır. (72). Çocukların büyümesinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık, yaşa göre baş çevresi ve yaşa göre BKİ'dir (72). DSÖ'ne göre, 0-3 yaş daha önemli olmasının yanı sıra gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı tüm çocukların büyümesinin izlenmesi gerekmektedir (72,75).

2.7.2. Vücut Ağırlığı, Boy ve Baş Çevresi

Doğumdan sonraki ilk birkaç günde %6'ya kadar olan kilo kaybı fizyolojik kabul edilir. Tartı kaybı %10'dan fazla ise patolojik kabul edilir. Bebekler ilk 6 ay günde 20-30 gr (haftada 150-250 gram), ikinci 6 ayda günde 15-20 gr (haftada 100-150 gram), 12-24 ay arasında haftada 50 gram, 24 aydan sonra yılda 2-2,5 kg alırlar. Bununla birlikte bebeğin altıncı ayın sonunda doğum ağırlığının iki katına, bir yaşın sonunda üç katına, iki yaşın sonunda dört katına ulaşmış olması beklenir (72).

Bebeğin ortalama boy uzunluğu doğumda 50 cm'dir. Boy uzaması ilk üç ayda ve ikinci üç ayda 8 cm; üçüncü üç ayda ve dördüncü üçayda 4 cm uzayarak 1 yaşında ortalama 75 cm'e ulaşır. Boy uzaması 1-2 yaşta 10-12 cm/yıl; 2-4 yaşta 7 cm/yıl; 4 yaştan ergenliğe kadar 5-6 cm/yıl kadardır.

Baş çevresi doğumda yaklaşık 35 cm'dir. Süt çocukluğu döneminin başında en hızlı gelişen organ beyindir ve doğum sonrası ilk aylarda çok hızlı bir şekilde artar.

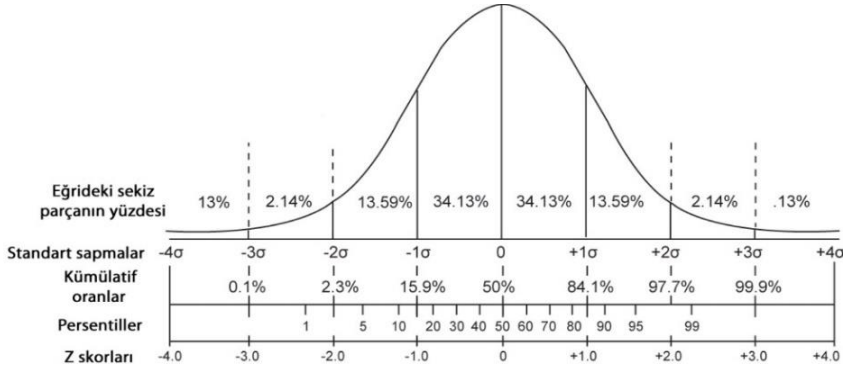
Ortalama olarak 3. ayda 40,5 cm, 6. ayda 43 cm, 1 yaşta 46 cm'e ulaşır. Özellikle ilk üç yaşta baş çevresi ölçümü büyüme eğrileri ile takip edilmelidir (72).

2.7.3. Persentil Eğrileri, Z-skor ve Medyan Yüzdesi

Değerlendirmelerde, referans alınan populasyon ile karşılaştırma yapılırken, persentil eğrileri, z-skor, yada medyan yüzdesinden faydalanılır (75). Herhangi bir toplumdaki çocukların boy ve ağırlık ölçümlerinin ortalaması belirlendiğinde, çoğunluğun ortalama değerlere yakın ölçülerde olduğu görülür. Ortalamanın altında ve üstünde olanların sayısı daha azdır ve belirli noktalarda toplanırlar. Çocuğun yaşına göre yüzdelik sıralamadaki yerini belirlemeye yarayan eğrilere persentil eğrileri denir. Büyüme eğrileri 3., 10., 25., 50., 90., 97. persentiller olmak üzere yedi persentil çizgisinden oluşur. Ölçülen değerin 3. persentilin (~ -2 SD) altında olması yetersiz büyümeyi, 97. persentilin (~ + 2 SD) üzerinde olması ise aşırı büyümeyi işaret eder (72).

Medyan yüzdesi, çocuğun ölçülen değerinin aynı yaş ve cinsiyetteki 50. persentildeki değer (ideal ağırlık) ile karşılaştırılmasıdır. Çocuğun ağırlığının ideal ağırlığa bölünmesi vücut ağırlığının ideal ağırlığa oranını verir. Bu oranlar malnütrisyon ve obezite gibi beslenme bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılır (76).

Z-skor, kişinin ölçümünün, toplumun normal ortalama değerinden sapma derecesi olarak tanımlanır. Özellikle boy ölçümünün z-skor olarak değerlendirilmesi, büyümeyi yaş ve cinsiyetten bağımsız ifade edebilmesi ve küçük sapmaların dahi gösterilebilmesi yönünden güvenilir bir yöntemdir (72). Ölçümlerin dağılımlarında; ±1 standart sapma arasındaki değerler bütün değerlerin %68'ini; ±2 standart sapma arasındakiler %95'ini; ±3 standart sapma arasındakiler %99'unu içine almaktadır (Şekil 2-6) (71).



σ: Standart sapma (SS/SD)

Şekil 2-6: Normal dağılım eğrisi, z-skor ve persentil aralıkları

$$z\ skor = \frac{\text{Ölçülen değer} - \text{Referans grubun ortanca değeri}}{\text{Referans değerin standart sapması}}$$

2.7.4. Büyümenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Standartlar

Büyüme eğrileri, farklı yaşlardaki sağlıklı çocuklardan standart yöntemlerle, kesitsel olarak alınan ölçümlerin istatistiksel yöntemlerle yaşlara özgü olarak, vücut ölçümleri dağılımının belirlenmesiyle oluşturulur (72). Büyümenin değerlendirilmesi amacıyla yapılan araştırmalar sonucunda çeşitli büyüme grafikleri oluşturulmuştur. CDC (Center for Disease Control) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan raporlar antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesine rehberlik etmektedir (77).

Birçok ülkede ulusal büyüme eğrileri vardır. Ancak ulusal ve uluslararası karşılaştırmaları kolaylaştırmak için küresel standartlara gereksinim vardır. 1978 yılında Dünya Sağlık Örgütü, Amerika Sağlık İstatistikleri Ulusal Merkezi tarafından (NCHS) oluşturulan büyüme eğrilerini standart olarak kabul etti. Ancak sonraki yıllarda, bu standartların verileri optimal büyüme koşullarını yeterince sağlamayan kişilerden elde edildiği için yeni standarlar oluşturmak için çalışmalar yapılmıştır (78). DSÖ, altı ülkede yaptığı çok merkezli çalışmalar sonucunda DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerini yayınlamıştır. DSÖ optimal olarak doğan ve yaşayan çocukların verileri ile standart büyüme eğrileri oluşturmuştur. Bu eğriler, tüm dünyada etnik, sosyoekonomik farklılıklar ve beslenme şeklinden bağımsız olarak, sağlıklı koşullarda bir çocuğun nasıl büyümesi gerektiğini tanımlar. Yaşa göre BKİ ilk kez yenidoğandan itibaren kullanılabilir olmuştur. 2010 yılından itibaren, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) 0-24 ay için DSÖ-2006 verilerinin kullanımını önermiştir (79,80).

DSÖ büyüme eğrilerinde yaşa göre baş çevresi 0-5 yaşta; yaşa göre ağırlık 0-10 yaşta; yaşa göre boy 0-19 yaşta; yaşa göre BKİ 0-19 yaşta kullanılabilir (81). Ülkelerdeki puberte farklılığından dolayı yaşa göre kilo değerleri 10 yaşına kadar bulunmaktadır (77).

Türk büyüme eğrilerinde baş çevresi, vücut ağırlığı, boy ve Beden Kütle İndeksi 0-18 yaş için referans değerleri bulunmaktadır. Türkiye'de ulusal büyüme eğrileri çalışması 2006 yılında Bundak ve ark., 2006 ve 2008 yıllarında Neyzi ve ark. tarafından yapılmıştır (77,82). Neyzi ve ark. 2015 yılında yaptığı son çalışma ile baş çevresi ölçümleri artık 0-3 yaş arası değil 0-18 yaş arasında değerlendirilebilir olmuştur. Ayrıca bu çalışma ile baş çevresi, vücut ağırlığı, boy ve Beden Kütle İndeksi için standart sapma değerleri (z-skorlar) de eklenmiştir. Yaşa ve cinsiyete göre 3., 10., 25., 50., 75., 90., 97. persentildeki eğriler ve z-skor tabloları oluşturulmuştur (83). Neyzi Türk referans eğrileri oluşturulurken, genetik büyüme potansiyelini yansıtmak amaçlanmıştır. Ülkemizde toplumun tümünü yansıtacak bir örneklemden yola çıkmak beslenme durumu iyi olmayan birçok çocuğu da içinde barındıracağından, genetik potansiyeli yeterince doğru yansıtamayacağı düşünülmüştür. Bu nedenle eğriler oluşturulurken iyi koşullarda büyütülen çocukların verileri kullanılmıştır (82).

Yaşa göre ağırlık değerlendirilirken kısa boylu veya uzun boylu çocuklarda dikkatli yorumlama gereklidir. Çocuğun takvim yaşına göre antropometrisine bakılırken boy ve ağırlık ölçümleri arasındaki uyuma da dikkat edilmelidir. Yaşa göre ağırlığı fazla görülen çocukta uzun boylu olma durumu veya yaşa göre tartısı düşük görülen çocukta boy kısalığı olup olmadığı birlikte değerlendirilmelidir.

Boya göre vücut ağırlığı oranı, göreceli (rölatif) tartı olarak adlandırılır. Çocuğun boyuna göre 50. persentilde olması gereken ağırlığı belirlenir. Rölatif tartı, aynı boyda sağlıklı çocuğun ağırlığına bölünüp 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır ve beslenme durumunun değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Boya göre ağırlık yaştan bağımsız olduğu için çocuğun yaşının bilinmediği, düzenli izlemin yapılmadığı veya ilk kez görüldüğü zaman kullanılabilecek bir parametredir (72).

Yaşa göre BKİ, çocukluk çağı fazla kilolu olma ve obezite durumunun tanımlanmasında uygun ölçüm olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağında yaş ve cinsiyete göre uygun BKİ değerleri değiştiği için yaşa ve cinsiyete özgün BKİ persentillerinden veya z-skorlarından yararlanılmalıdır.

Çocukluk çağı fazla kilolu olma ve obezitesinin tanımı, vücudun aşırı yağlı olması ve bu aşırı yağın klinikle uyumlu olması ile ilişkilidir. Zayıflık ise beklenene kıyasla dokularda ve yağ kütlesindeki azalmayı gösterir (84,85).

Yaşa göre boyda düşüklük (bodurluk), iskelet büyümesindeki yavaşlamayı gösterir. Hem bodurluk için hem de zayıflık için -2SD 'nin altında olmak belirleyicidir (86,85). Sağlam çocuklarda boy kısalığının (bodurluk <-2SD) en sık nedeni normalin varyantı olarak tanımlanan ailevi boy kısalığı ve yapısal (puberte zamanı farklılığı) boy kısalığıdır. Normalin varyantı boy kısalıkları hastalıkların dışlandığı, büyüme hızının normal olduğu ve erişkin boyunun anne-baba boyuna göre hesaplanan hedef boya ulaşabildiği durumları tanımlar. Boyu -3SD'den düşük olan (aşırı bodur) çocuklarda ise patolojik nedenler bulunabilmektedir (87).

Yaşa göre baş çevresi değerlendirmesinde 3. persentilin (~-2SD) altında ise mikrosefali, 97. persentilin (~+2SD) üzerinde ise makrosefali olarak tanımlanır (88).

Tablo 2-8'de DSÖ'nün önerdiği z-skor değerlendirilmeleri gösterilmektedir (89,90).

Tablo 2-7:DSÖ'ye göre önerilen z-skor değerlendirmeleri

<table>
<tr><th>Z skor</th><th>Yaşa göre boy</th><th>Yaşa göre ağırlık</th><th>Boya göre ağırlık</th><th>Yaşa göre BKİ (0-5 yaş)</th><th>Yaşa göre BKİ (5-19 yaş)</th></tr>
<tr><td>>+3 SD</td><td>Çok uzun (1)</td><td rowspan="3">(2)</td><td>Obez</td><td>Obez</td><td rowspan="2">Obez</td></tr>
<tr><td>>+2SD</td><td rowspan="4">Normal</td><td>*Kilolu (obezite riski)</td><td>Kilolu (obezite riski)</td></tr>
<tr><td>>+1SD</td><td>Kilo riski (3)</td><td>Kilo riski (3)</td><td>Kilolu/uzun boylu</td></tr>
<tr><td>Medyan (0)</td><td colspan="3">Normal</td></tr>
<tr><td><-1SD</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td><-2SD</td><td>*Kısa (Bodur)4</td><td>*Düşük Kilo</td><td>*Zayıf (orta malnütrisyon)</td><td>Zayıf</td><td>Zayıf</td></tr>
<tr><td><-3SD</td><td>Çok kısa (Aşırı bodur) (4)</td><td>Çok düşük kilo (5)</td><td>Çok zayıf (ağır malnütrisyon)</td><td>Çok zayıf</td><td>Çok zayıf</td></tr>
</table>

1 Çok uzun, endokrin bozukluk olabilir. Örneğin tümör. Anne ve babanın boyuna bakılır.
2 Büyüme sorunu olabilir. Yaşa göre boya veya yaşa göre BKİ'ye bakılır. BKİ:Beden kütle indeksi
3 Olası riski göstermektedir. >+2SD değer kesin olarak risk olduğunu gösterir.
4 Kısa ve çok kısa olan çocuklarda obezite riski bulunmaktadır.
5 Çok düşük vücut ağırlığını gösterir.
*En sık kullanılan değerlendirmelerdir (90).

Tablo 2-8'de yaşa göre boy ve boya göre ağırlık z-skorlarının birlikte değerlendirilmesi gösterilmiştir.

Tablo 2-8:Yaşa göre boy ve boya göre ağırlık z-skorlarının birlikte değerlendirilmesi

		Yaşa göre boy		
	z-skor	**SD<-2**	**-2<SD<+2**	**SD>+2**
Boya göre ağırlık	**SD<-2**	Zayıf ve kısa	Zayıf	Zayıf
	-2<SD<+2	Kısa	Normal	-
	SD>+2	Kısa obez	Obezite riski	-

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma polikliniğinde takibi olan 21 MSUD tanılı hastanın 2004-2020 yılları arasındaki verileri retrospektif olarak taranarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

MSUD tanılı hastalar arasında; tiamin yanıtlı olup tıbbı beslenme tedavisine ihtiyaç duymayanlar, düzenli poliklinik takibi olmayanlar ve tıbbi beslenme tedavisine uyumu kötü olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Karaciğer nakli gerçekleştirilen hastaların, nakilden önceki verileri çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmada Kullanılacak Yöntemler

3.3.1. Çalışmada Kullanılacak Laboratuvar ve Klinik Değerlendirme Yöntemleri

Demografik özellikler, antropometrik ölçümler, plazma kantitatif aminoasit değerleri ve beslenme tedavisine yönelik lösin, esansiyel protein, doğal protein, toplam protein alım miktarları; hasta takip dosyaları ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvar kayıtlarının taranması ile oluşturulmuştur. Hastaların hastanede yatış ile tedavi/takibinin yapıldığı dönemlerde uygulanan beslenme planları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Antropometrik veriler DSÖ'ye ait 'WHO Anthro' ve 'WHO AnthroPlus' bilgisayar programları kullanılarak, yaşa ve cinsiyete özgül z-skorlara dönüştürülmüştür (91). Z-skorlar oluşturulurken ek olarak, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından geliştirilen ÇEDD-ÇÖZÜM internet uygulaması aracılığıyla, Neyzi ve arkadaşlarının oluşturduğu Türk büyüme eğrileri (83), prematüre (92) ve down sendromu büyüme eğrileri (93) de kullanılmıştır (94). Çok yüksek ve çok düşük büyüme parametrelerine sahip çocukları değerlendirirken persentil değerler yerine z-skor kullanımı tavsiye edilmektedir (72). Çünkü ~ 3. ve 99. persentile denk gelen -3SD ve +3SD'nin çok altında veya çok üstünde kalan değerleri z-skor ile ifade etmek daha kullanışlı olmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda z-skor değerleri kullanılmıştır.

3.3.2. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışma verileri "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0" kullanılarak düzenlenmiş ve istatistiksel değerlendirilmeleri yapılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama ve medyan; dağılımın yaygınlık ölçütleri standart sapma, minimum, maksimum ve yüzde olarak değerlendirildi. Gruplarda normal dağılım özelliği Shapiro-Wilk testine göre karar verildi. İki bağımsız grubun normal dağılım göstermediği durumlarda Mann-Whitney U Testi, üç ve üzeri bağımsız grubun normal dağılım göstermediği durumlarda Kruskal-Wallis H testi uygulandı. Bağımlı grupların parametrik olmayan analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı (r) ile ifade edildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık "$p<0,05$" düzeyinde değerlendirildi.

r	Yorum
0,00--0,19	Çok zayıf ilişki
0,20--0,39	Zayıf ilişki
0,40--0,59	Orta düzey ilişki
0,60--0,79	Güçlü ilişki
0,80--1.00	Çok güçlü ilşki

Evans, J. D. (1996). Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

Çalışma 12'si erkek (%57), 9 'u kız (%42,9) toplam 21 MSUD tanılı hastanın verileri ile gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4-1'de hastaların cinsiyetleri ve mutasyon analizi sonuçları gösterilmektedir. Hastaların %52'si (n=11) BCKDHB geninde homozigot, %19'u (n=4) BCKDHA geninde homozigot, %4'ü (n=1) BCKDHA geninde heterozigot mutasyona sahiptir. %4.7'si (n=1) ayrıca DBT geni mutasyonu da taşımaktadır. Hastaların %23'ünün (n=5) ise mutasyon analizi yapılmamıştır.

Tablo 4-1:Hastaların cinsiyetleri ve mutasyon analizi sonuçları

Hasta no	Cinsiyet	Mutasyon analizi
1.	K	BCKDHB geni 1. ekzonda p.Ala32Phefs*48 (c.81_91delTGGCGCGGGGC) mutasyonu homozigot
2.	E	BCKDHA geni 4. ekzonda p.Thr151Met (c.452C>T) mutasyonu homozigot
3.	K	BCKDHB geni 7. ekzonda p.Tyr256X (c.768C>G) mutasyonu homozigot
4.	K	Mutasyon analizi yapılmamış.
5.	E	Mutasyon analizi yapılmamış.
6.	K	BCKDHA geni 1. ekzonda p.Leu24Pro (c.71T>C) mutasyonu heterozigot
7.	K	BCKDHB geni 1. ekzonda p.Ala32Phefs*48 (c.81_91delTGGCGCGGGGC) mutasyonu homozigot (1 numaralı hastanın kardeşi)
8.	E	BCKDHB geni 10. ekzonda p.Tyr383* (c.1149T>A) değişimi homozigot DBT geni 9. egzonda p.Gly384Ser (c.1150G>A) değişimi heterezigot
9.	K	Mutasyon analizi yapılmamış.
10.	K	BCKDHA geni 6. ekzonda c.773_774delGCinsAA mutasyonu homozigot
11.	E	Mutasyon analizi yapılmamış.(6 numaralı hastanın kardeşi)
12.	E	BCKDHA geni 6. ekzonda c.773_774delGCinsAA mutasyonu homozigot
13.	K	BCKDHB geni p.Q57*(c.169C>T) mutasyonu homozigot
14.	E	BCKDHB geni p.Tyr383Ter (c.1149T>A) mutasyonu homozigot
15.	E	BCKDHB geni IVS5+1G>T (c663+1G>T) mutasyonu homozigot
16.	E	BCKDHB geni 5. ekzonda p.Arg170Gly (c.508C>G) mutasyonu homozigot
17.	E	BCKDHB geni (1-9 ekzon) c.773_774delGCinsAA (p.C258X) mutasyonu homozigot (10 numaralı hastanın kuzeni)
18.	E	BCKDHA geni c641delc(p.P214LfsX116) IVS5-1G>C(c.647-1G>C) birleşik heterozigot mutasyon (9 numaralı hastanın kardeşi)
19.	E	Mutasyon analizi yapılmamış.
20.	E	BCKDHB geni p.Y383X (c.1149T>A) mutasyonu homozigot
21.	K	BCKDHB geni p.R11X (C331C>T) mutasyonu homozigot

Tablo 4-2'de ailelerin eğitim ve çalışma durumu özellikleri gösterilmiştir. Eğitim durumu 'okur yazar değil','ilköğretim', 'lise' ve 'üniversite ve sonrası' olarak gruplandırılmıştır. Anneler arasında okur yazar olmayan 2 kişi (%9,5) bulunuyorken, babaların arasında okur yazar olmayan yoktur. Annelerin %47,6'si, babaların %66,7'si olmak üzere, aileler çoğunlukla 'ilköğretim' düzeyinde eğitime sahiptir. Annelerin %85.7'si ev hanımı olup, babaların %66,7'si serbest meslek sahibidir. Ailelerin aylık gelir düzeyi ortalaması ise 3228±1483 Türk lirası olarak belirlenmiştir.

Tablo 4-2:Ailelerin eğitim ve çalışma durumu özellikleri

	Yüzde (%)	**Sayı (n)**
Anne eğitim durumu		
Okur-yazar değil	9,5	2
İlköğretim	47,6	10
Lise	23,8	5
Üniversite ve sonrası	19	4
Baba eğitim durumu		
İlköğretim	66,7	14
Lise	23,8	5
Üniversite ve sonrası	9,5	4
Anne çalışma durumu		
Ev hanımı	85,7	18
Memur/işçi/Emekli	14,3	3
Serbest meslek	-	-
Baba çalışma durumu		
Çalışmıyor	4,8	1
Memur/işçi	28,6	6
Serbest meslek	66,7	14
	$\bar{x}$ ± SS; Medyan (min-maks)	**Sayı (n)**
Aylık gelir	3228±1483; 3000 (1500-8000)	21

$\bar{x}$: ortalama SS: standart sapma min:minimum maks:maksimum

Tablo 4-3'te ailelerdeki akraba evliliği oranları ve akraba evliliğinin derecesi gösterilmektedir. Aileler arasında, 19 ailede (%90,5) akraba evliliği varken, 2 ailede (%10,5) akrabalık ilişkisi bulunmamaktadır. Akraba evliliklerinin %78,9'u birinci derece, %10,5' ikinci derece, %10,5'i üçüncü derece akraba evlilikleridir.

Tablo 4-3:Ailelerin akraba evliliği oranları

Akraba evliliği	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**	**Toplam**
Var	19	90,5	
Birinci derece	15	78,9	71,4
İkinci derece	2	10,5	9,5
üçüncü derece	2	10,5	9,5
Toplam	19	100	90,5
Yok	2	10,5	9,5
Toplam	21	100	100

Tablo 4-4'te ve Tablo 4-5'te hastaların ailelerine özgü bilgiler gösterilmektedir. Annelerin gebelik yaşı ortalaması 29±6,9'dır. Gebelik döneminde en yüksek anne yaşı ve baba yaşı (46-47 yaş) olan ailenin 4. yaşayan çocuğu, 19 numaralı hastamız olup MSUD tanısı ile birlikte down sendromu tanısı vardır. Ailelerdeki toplam çocuk sayısı yaşayan çocuk sayısını göstermektedir. Ailelerdeki çocuk sayısı ortalama 2'dir. Ailelerin %14,3'ünde düşük ile kayıp öyküsü, %33,3'ünde erken yaşta kaybedilen kardeş öyküsü vardır. Ailelerin 4'ünde ikişer MSUD hastası 8 kardeş olup, çalışmaya dahil edilen toplamda 7 MSUD hastası vardır. Ailelerden birinde MSUD tanılı kardeşlerden biri yenidoğan döneminde kaybedildiği için çalışmaya dahil edilememiştir. Aileler arasında 4 ailenin, akrabalarında da MSUD tanılı kişiler bulunmaktadır.

Tablo 4-4:Hastaların aile özellikleri-1

	x̄ ± SS; Medyan (min-maks)	**Sayı (n)**
Anne hastaya gebe kaldığında;		
Annenin yaşı	29±6,9; 28 (20-46)	21
Babanın yaşı	33±6,5; 33 (25-47)	21
Ailedeki toplam çocuk sayısı	2,3±0,9; 2 (1-4)	21
Hasta ailenin kaçıncı çocuğu	2,23±1,0; 2 (1-5)	21

x̄: ortalama SS: standart sapma min:minimum maks:maksimum

Tablo 4-5:Hastaların aile özellikleri-2

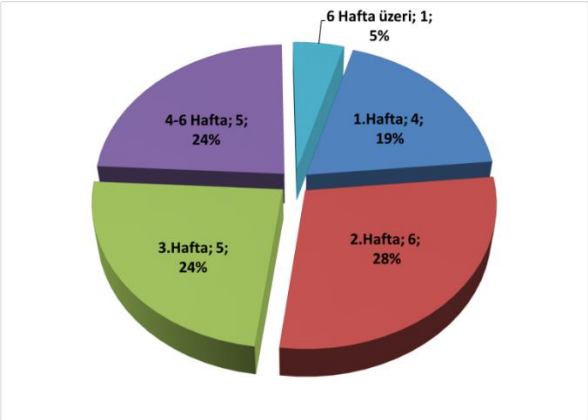
	Var (Sayı/%)	Yok (Sayı/%)	Sayı (n)
Düşük ile kayıp	3/14,3	18/85,7	21
Erken yaşta kaybedilen kardeş	7/33,3	14/66,7	21
MSUD'li kardeş	7/33,3	14/66,7	21
MSUD tanılı akraba	4/19	17/81	21

Tablo 4-6'da hastaların tanı aldığı yaş, tanı plazma lösin değerleri ve izlem süreleri gösterilmiştir. Hastaların tanı yaşları 2 ile 270 gün arasında değişmekte olup medyan değeri 15 gündür. Tanıdaki plazma lösinlerinin medyan değeri 2500 µmol/l'dir. Hastaların çalışmaya dahil edilen ortalama izlem süresi 6,5±5,25 yıldır.

Tablo 4-6:Hastaların tanı yaşları, tanı plazma lösin değerleri ve izlem süreleri

	Ortalama ± SS; Medyan	Min-maks	Sayı (n)
Tanı yaşı (gün)	29,4±56,7; 15	2-270	21
Tanı plazma lösini (µmol/l)	2805±2378; 2500	636-10300	15
İzlem süresi (yıl)	6,5±5,25; 4,26	0,9-15,25	21

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum



Şekil 4-1: Tanı yaşlarının dağılımı

Şekil 4-1'de gösterildiği üzere; hastaların %19'u (n=4) yaşamın ilk haftasında, %28'i (n=6) 2. haftasında, %24'ü (n=5) 3. haftasında, %24'ü (n=5) 4.-6. haftaları arasında, %5'i (n=1) 6. hafta sonrasında (270. günde) tanı almıştır.

Tablo 4-7:Hastaların karaciğer transplantasyonu olma oranı

	Var (Sayı/%)	Yok (Sayı/%)	Sayı (n)
Kc transp.	5/23	16/76	21
KC transp. sonrası ex	2/40	3/60	5

KC:karaciğer, transp: transplantasyon, ex: eksitus

Tablo 4-7'de hastaların karaciğer transplantasyonu olma durumları gösterilmektedir. Hastalar içerisinden 5. hasta 15 yaşında, 9. hasta 2 yaşında, 11. hasta 4 yaşında 16. hasta 2 yaşında, 21. Hasta 1,5 yaşında karaciğer transplantasyonu olmuştur. 16 hasta ayrıca 31. gebelik haftasında prematüre ikiz eşi olarak doğmuştur. 9. ve 11. hastalar nakil sonrası ex olmuştur.

Tablo 4-8:Hastalarda hepatosteatoz gelişme durumu

	Var (Sayı/%)	Yok (Sayı/%)	Sayı (n)
Hepatosteatoz	2/9,5	19/90,5	21

Tablo 4-8'de hastalarda hepatosteatoz gelişme durumu gösterilmiştir. Hastalardan 2'sinde; 1 numaralı hastada 14. yaşında, 15 numaralı hastada 3. yaşında grade 1 hepatosteatoz gelişmiştir.

Tablo 4-9:Hastaların PEG (Perkütan Endoskopik Gastrostomi) kullanım oranı

	Var (Sayı/%)	Yok (Sayı/%)	Sayı (n)
PEG	2/9,5	19/90,5	21

Tablo 4-9'da PEG kullanım oranı gösterilmiştir. 2. ve 10. hasta PEG kullanmaktadır. 2 numaralı hastaya özofagusta ülser nedeniyle PEG açılmıştır ve 270. gün ile en geç tanı alan hastadır.

4.2. Antropometrik Ölçümler ve Değerlendirmeleri

Antropometrik ölçümler DSÖ 2006-2007 standartları ve Neyzi referans eğrileri kullanılarak değerlendirilmiştir. Yaşa göre baş çevresi, ağırlık, boy ve BKİ her iki büyüme eğrilerine göre değerlendirilip anlamlı olarak farklılık saptanan yaşlar belirtilmiştir. Yaşa göre baş çevresi, ağırlık, boy, BKİ ve boya göre ağırlık sınıflamaları yapılırken DSÖ 2006-2007 z-skorları ve DSÖ'nün tavsiye ettiği aralıklar kullanılmıştır.

Tablo 4-10'da hastaların 0-10 yaş arasındaki kilo ölçüm değerleri gösterilmektedir. İlk yıl ölçümleri 0. ay (doğum), 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ayda (1 yaş), sonraki ölçümler 1 yıl aralıklar ile kaydedilerek, yaşlara ve cinsiyete göre ortalama, standart sapma ve medyan değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 4-10:Hastaların yaşa ve cinsiyete göre kilo ölçümü (kg) değerleri

	Kız			**Erkek**			**Toplam**		
	Ortalama±SS Medyan	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**
0 ay	3,2±0,4 3,2	2,5-3,9	9	3,2±0,7 3,4	1,1-4	12	3,2±0,6 3,3	1,1-4	21
3 ay	4,9±0,9 5,1	3,7-6	7	5,3±0,7 5,5	4,2-6,3	11	5,2±0,8 5,3	3,7-6,3	18
6 ay	6,5±1 6,4	4,8-7,9	7	7,6±1,2 7,4	6-9,7	11	7,2±1,2 7,2	4,8-9,7	18
9 ay	7,7±1,1 7,5	6,2-9	7	9,5±1,6 9,4	7,6-13,2	11	8,8±1,6 8,8	6,2-13,2	18
1 yaş	8,7±1 8,5	7,4-10,1	7	10,2±2,1 10,2	7-14	12	9,7±1,9 9	7-14	19
2 yaş	11,1±1,8 10,4	9-14,1	7	12,0±2,8 11,5	7,7-18	11	11,6±2,4 11,4	7,7-18	18
3 yaş	13,8±3,1 12,8	10,5-19,5	8	14,8±3,7 16	8,5-18	6	14,2±3,3 14	8,5-19,5	14
4 yaş	15,2±3,3 14	12,8-22	7	15,4±4,9 16,5	9-19,5	4	15,3±3,7 14	9-22	11
5 yaş	17,3±3,3 16,3	15-24	6	14,5±0,7 14,5	14-15	2	16,6±3,1 16	14-24	8
6 yaş	18,7±1,9 18	17,5-22	5	16,0±1,4 16	15-17	2	17,9±2,1 18	15-22	7
7 yaş	22,1±4,2 20	20-29,5	5	19	19	1	21,6±3,9 20	19-29,5	6
8 yaş	25,3±4,3 23	22-31,5	5	23,5±0,7 23,5	23-24	2	24,8±3,6 23	22-31,5	7
9 yaş	30,9±5,9 31,3	24-37	4	30,3±1,1 30,3	29,5-31	2	30,7±4,6 30,3	24-37	6
10 yaş	33,5±7,7 32,3	26,5-43	4	33,8±8,1 33,8	28-39,5	2	33,6±7 32,3	26,5-43	6

SS: Standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Tablo 4-11'de hastaların 0-10 yaş arasındaki boy ölçüm değerleri gösterilmektedir. İlk yıl ölçümleri 0. ay (doğum), 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ayda (1 yaş), sonraki ölçümler 1 yıl aralıklar ile kaydedilerek, yaşlara ve cinsiyete göre ortalama, standart sapma, medyan değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 4-11:Hastaların yaşa ve cinsiyete göre boy ölçümü (cm) değerleri

	Kız			**Erkek**			**Toplam**		
	Ortalama±SS Medyan	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**
0 ay	49,8±3 49	47-57	6	48,7±4,9 50	37-53	9	49,1±4,2 50	37-54	15
3 ay	56,6±4,1 56	51-62	7	57,7±2,7 58,3	53-61	10	57,2±3,3 58	51-62	17
6 ay	62,1±4,7 60	57-68	7	64,1±3 64	60-69	10	63,3±3,8 63,5	57-69	17
9 ay	66,9± 64,5	61,5-72,5	7	68,9±3,5 68	63-74	9	68±4,2 68	61,5-74	16
1 yaş	70,1±4,7 68	64-76	7	73,4±4 74,5	67-78,5	10	72±4,5 73	64-78,5	17
2 yaş	80,8±4,8 81	74-86	7	82,6±5,1 82,8	74-90	10	81,9±4,9 82,5	74-90	17
3 yaş	88,4±6,4 87,5	80-100	8	90±8,8 91,5	78-99	4	88,9±6,9 89	78-100	12
4 yaş	93,6±6,4 93,5	87-105	7	91,3±8,5 91	83-100	3	93±6,7 92,3	83-105	10
5 yaş	100,8±7,7 10,5	92-114	6	93,5±4,9 93,5	90-97	2	99±7,6 98	90-114	8
6 yaş	106,4±11,3 108	91-122	5	98,5±4,9 98,5	95-102	2	104,1±10,2 102	91-122	7
7 yaş	113,9±8,3 113	104-127	5	100	100	1	111,6±9,3 112,5	100-127	6
8 yaş	118,4±8 116	109-129	5	115±4,2 115	112-118	2	117,4±7 116	109-129	7
9 yaş	129,5±8,8 130	119-139	4	119±5,7 119	115-123	2	126±9,1 124,5	115-139	6
10 yaş	135,8±9,5 137,5	124-144	4	123,0±5,7 123	119-127	2	131,5±10,2 129,5	119-144	6

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Tablo 4-12'de hastaların 0-3 yaş arasındaki baş çevresi ölçüm değerleri gösterilmektedir. 0. ay (doğum), 3. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay (1. yaş), 2. yaş ve 3. yaştaki baş çevresi ölçümleri kaydedilerek, yaşlara ve cinsiyete göre ortalama, standart sapma ve medyan değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 4-12:Hastaların yaşa ve cinsiyete göre baş çevresi ölçümü (cm) değerleri

	Kız			Erkek			Toplam		
	Ortalama±SS Medyan	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**
0 ay	34,9±1 35	33-36	6	33,1±2,9 34	28-36	7	33,9±2,3 35	28-36	13
3 ay	39,2±1,8 39	37-41	7	39,2±1,6 39	36-42	10	39,2±1,6 39	36-42	17
6 ay	41,7±1,3 41,5	40-43	7	42,2±1,8 42	39-45,5	10	42,0±1,6 41,5	39-45,5	17
9 ay	43,6±1,3 43	42-45	7	44,2±1,8 44	41,5-47	10	44,0±1,6 44	41,5-47	17
1 yaş	44,6±1,4 44,5	43-46	7	45,4±1,7 45	43-47,5	8	45,0±1,6 45	43-47,5	14
2 yaş	47,1±1,7 48	45-49	5	47,9±1,3 47,5	46-49,5	7	47,6±1,5 47,8	45-49,5	12
3 yaş	48,7±2,3 50	46-50	3	49,5±1,3 50	48-50,5	3	49,1±1,7 50	46-50,5	6

SS: Standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Tablo 4-13'te hastaların baş çevresi ölçümlerinden, DSÖ 2006-2007 büyüme standartlarına göre, yaşa ve cinsiyete özgü olarak hesaplanmış z-skor değerlerinin ortalama, standart sapma ve medyan değerleri gösterilmiştir. Tüm yaşlardaki baş çevresi z-skorları değerlendirmesinde kız ve erkek cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4-13:DSÖ 2006-2007 büyüme standartlarına göre hastaların yaşa ve cinsiyete göre baş çevresi z-skor değerleri

	Kız			Erkek			Toplam		
	Ortalama±SS Medyan	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**
0 ay	0,8±0,9 0,9	-,8-1,7	6	-0,1±1,4 0,4	-2,3-1,2	5	0,4±1,1 0,9	-2,3-1,7	11
3 ay	-0,3±1,4 -0,5	-2,1-1,0	7	-0,9±1,0 -1,3	-1,9-1,2	9	-0,7±1,2 -1,1	-2,1-1,2	16
6 ay	-0,5±1,0 -0,6	-1,7-0,5	7	-0,7±1,2 -0,7	-2,0-1,8	9	-0,6±1,1 -0,6	-2,0-1,8	16
9 ay	-0,2±1,0 -0,6	-1,4-0,9	7	-0,4±1,3 -0,8	-2,0-1,6	9	-0,3±1,1 -0,6	-2,0-1,6	16
1 yaş	-0,2±1,0 -0,3	-1,4-0,8	7	-0,3±1,2 -0,8	-1,7-1,1	7	-0,3±1,0 -0,5	-1,7-1,1	14
2 yaş	-0,1±1,2 0,6	-1,6-1,3	5	-0,3±0,9 -06	-1,7-0,9	7	-0,2±1,0 0,0	-1,7-1,3	12
3 yaş	0,1±1,6 1,1	-1,8-1,1	3	0,0±0,9 0,4	-1,0-0,7	3	0,1±1,2 0,6	-1,8-1,1	6

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Tablo 4-14'te hastaların baş çevresi ölçümlerinden, Neyzi büyüme eğrilerine göre, yaşa ve cinsiyete özgü olarak hesaplanmış z-skor değerlerinin, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4-14:Neyzi büyüme eğrilerine göre hastaların yaşa ve cinsiyete göre baş çevresi z-skor değerleri

	Kız			**Erkek**			**Toplam**		
	Ortalama±SS Medyan	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**
0 ay	0,2±0,7 0,3	-1,2-1,0	6	-0,4±1,3 0,0	-2,5-0,7	5	-0,1±1,0 0,3	-2,5-0,7	11
3 ay	-0,7±1,4 -0,8	-2,4-0,8	7	-1,2±0,9 -1,6	-2,3-0,6	9	-1,0±1,1 -1,4	-2,4-(-0,5)	16
6 ay	-0,9±1,0 -1,1	-2,2-0,1	7	-1,1±1,0 -1,1	-2,1-1,0	9	-1,0±1,0 -1,1	-2,2-1,0	16
9 ay	-0,7±1,0 -1,2	-2,0-0,3	7	-0,9±1,1 -1,2	-2,3-0,8	9	-0,8±1,0 -1,2	-2,3-0,8	16
1 yaş	-0,9±1,1 -1,0	-2,2-0,2	7	-1,0±1,1 -1,4	-2,1-0,3	7	-0,9±1,0 -1,2	-2,2-0,3	14
2 yaş	-0,6±1,2 0,0	-2,1-0,7	5	-0,9±0,8 -1,2	-2,2-0,1	7	-0,8±1,0 -0,7	-2,2-0,1	12
3 yaş	0,0±1,5 0,9	-1,8-0,9	3	-0,3±0,9 0,0	-1,3-0,3	3	-0,2±1,1 0,2	-1,8-0,3	6

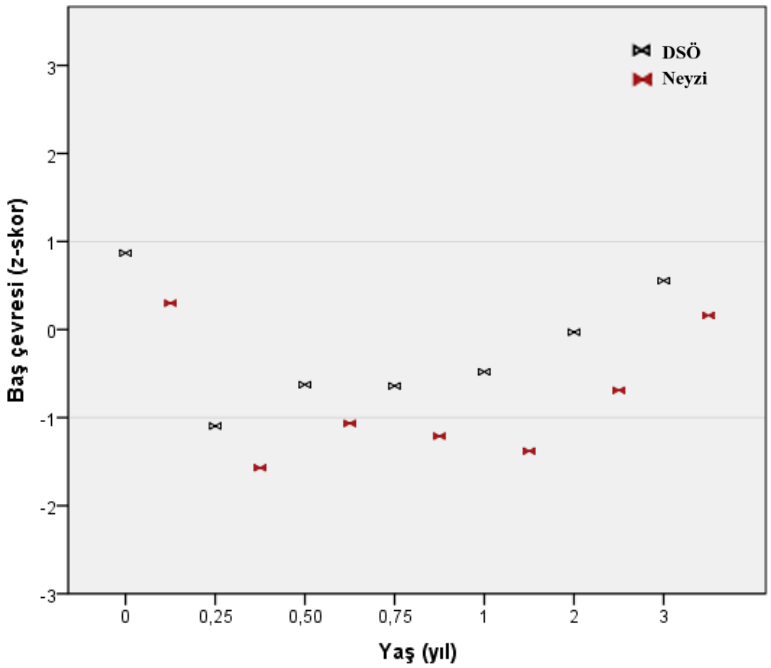
Neyzi ve ark. 2015 yılındaki çalışması referans olarak kullanılmıştır (83).
SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Tablo 4-15'te DSÖ ve Neyzi büyüme eğrilerine göre elde edilen baş çevresi z-skorları karşılaştırılmıştır. 0-3 yaş aralığında tüm yaşlarda, Neyzi eğrilerine göre belirlenen z-skorlar DSÖ 2006-2007 z-skorlarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4-15:DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre baş çevresi z-skorlarının karşılaştırılması

	DSÖ 2006-2007			Neyzi			
	Ortalama±SS Medyan	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**p**
0 ay	0,4±1,1 0,9	-2,3-1,7	11	-0,1±1,0 0,3	-2,5-0,7	11	**0,003**
3 ay	-0,7±1,2 -1,1	-2,1-1,2	16	-1,0±1,1 -1,4	-2,4-(-0,5)	16	**0,001**
6 ay	-0,6±1,1 -0,6	-2,0-1,8	16	-1,0±1,0 -1,1	-2,2-1,0	16	**<0,0001**
9 ay	-0,3±1,1 -0,6	-2,0-1,6	16	-0,8±1,0 -1,2	-2,3-0,8	16	**<0,0001**
1 yaş	-0,3±1,0 -0,5	-1,7-1,1	14	-0,9±1,0 -1,2	-2,2-0,3	14	**0,001**
2 yaş	-0,2±1,0 0,0	-1,7-1,3	12	-0,8±1,0 -0,7	-2,2-0,1	12	**0,002**
3 yaş	0,1±1,2 0,6	-1,8-1,1	6	-0,2±1,1 0,2	-1,8-0,3	6	**0,027**

SS: Standart sapma, min: minimum, maks: maksimum
'Wilcoxon bağımlı 2 grıplu analiz testi'



Şekil 4-2:Hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre baş çevresi medyan z-skorları

Şekil 4-2'de DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre hesaplanan baş çevresi z-skorları gösterilmiştir. Grafikte yaşlara göre medyan z-skor değerleri işaretlenmiştir.

Tablo 4-16'da DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, yaşa göre BKİ ve boya göre ağırlık z-skorlarının ortalama,

standart sapma ve medyan değerleri gösterilmiştir. Yaşa göre ağırlık z-skorları karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında ve BCKDHA ve BCKDHB mutasyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Yaşa göre boy z-skorları karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında ve BCKDHA ve BCKDHB mutasyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Yaşa göre BKİ z-skorları karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında ve BCKDHA ve BCKDHB mutasyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Boya göre ağırlık z-skorları karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında ve BCKDHA ve BCKDHB mutasyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4-17'de Neyzi büyüme eğrilerine göre hastaların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skorlarının ortalama, standart sapma ve medyan değerleri gösterilmiştir.

Neyzi ve DSÖ eğrileri arasındaki z-skor değerlerinin gösterildiği tablolar (Tablo 4-18, Tablo 4-19, Tablo 4-20) oluşturulurken aynı hastaların verileri kullanılmıştır. Down sendromu ve prematüre z-skorları kullanılan hastaların verisi Neyzi eğrileri ile yapılan karşılaştırmalarda kullanılmamıştır. Tablo 4-18' de DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre ağırlık z-skorlarının karşılaştırması gösterilmiştir. Karşılaştırmalar sonucunda 6. ay, 4., 7., 8. ve 10. yaşta DSÖ ve Neyzi z-skorları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), diğer yaşlarda anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Anlamlı farklılık gösteren yaşlar içerisinde yalnızca 3. ayda Neyzi z-skorlarının DSÖ z-skorlarından daha fazla olduğu bulunurken, anlamlı farkın olduğu diğer tüm yaşlarda DSÖ z-skorları Neyzi z-skorlarından yüksektir.

Tablo 4-19' da DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre boy z-skorlarının karşılaştırması gösterilmiştir. Karşılaştırmalar sonucunda 3. ay 6. ay, 2., 3., ve 4. yaşta DSÖ ve Neyzi z-skorları arasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), diğer yaşlarda anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Anlamlı farklılık gösteren yaşların hepsinde, Neyzi z-skorları DSÖ z-skorlarından yüksek bulunmuştur.

Tablo 4-20' de DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre BKİ z-skorlarının karşılaştırması gösterilmiştir. Tüm yaşlarda DSÖ z-skorları ile Neyzi z-skorları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Karşılaştırmalarda yalnızca 3. ayda Neyzi z-skorlarının DSÖ z-skorlarından yüksek olduğu bulunurken, diğer tüm yaşlarda DSÖ z-skorları Neyzi z-skorlarından yüksek bulunmuştur.

Tablo 4-16:DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre hastaların yaşa göre ağırlık, boy, BKİ ve boya göre ağırlık z-skorları

	Yaşa göre ağırlık			Yaşa göre boy			Yaşa göre BKİ			Boya göre ağırlık		
	Ortalama.±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)
0 ay	0,2±0,6 0,1	0,8-1,5	18	0,3±1,3 0,1	-2,1-2,5	13	0,1±0,5 0	-0,7-0,9	13	-0,1±0,9 -0,1	-1,6-1,4	13
3 ay	-1,5±1,1 -1,3	-3,6-0	17	-1,8±1,5 -1,6	-4,2-0,9	16	-0,6±0,8 -0,6	-2,3-1,2	16	0,1±1,0 -0,1	-1,3-1,8	16
6 ay	-0,7±1,4 -0,9	-3,5-1,9	17	-1,7±1,6 -1,9	-3,9-0,8	16	0,4±1,4 0,4	-2,7-2,7	16	0,7±1,4 0,6	-2,6-3,0	16
9 ay	0±1,5 -0,1	-2,5-3,7	17	-1,3±1,7 -1,8	-4,0-1,0	15	1,1±1,6 1,0	-2,3-5,2	15	1,1±1,6 1,0	-2,1-5,1	15
1 yaş	-0,1±1,5 -0,4	-3,1-3,5	18	-1,5±1,8 -1,4	-3,9-0,8	16	1,2±1,5 1,3	-2,3-4,6	16	1,0±1,5 1,1	-2,5-4,1	16
2 yaş	-0,3±1,7 -0,7	-3,8-3,5	17	-1,7±1,6 -1,6	-4,3-0,7	16	1,2±1,5 0,9	-1,5-4,1	16	0,9±1,6 0,7	-2,4-4,2	16
3 yaş	-0,1±1,9 -0,1	-4,1-2,5	14	-1,9±1,8 -1,8	-5,0-1,1	12	1,5±1,6 1,7	-1,2-3,7	12	1,1±1,9 1,7	-2,1-3,5	12
4 yaş	-0,7±1,8 -1,0	-4,6-2,0	11	-2,4±1,5 -2,5	-4,9-0,2	10	1,1±1,5 1,3	-2,0-3,0	10	0,9±1,7 1,0	-2,8-2,9	10
5 yaş	-0,8±1,2 -0,9	-2,1-1,8	8	-2,3±1,7 -2,6	-4,51,1	8	1,0±0,8 1,0	-0,1-2,0	8	1,0±0,7 1,0	-0,1-2,1	8
6 yaş	-0,8±1,2 -0,9	-2,1-1,6	7	-2,2±2,0 -2,7	-4,7-1,3	7	0,9±1,0 0,8	-0,4-2,9	7			
7 yaş	-0,2±1,2 -0,6	-1,5-1,6	6	-1,8±1,8 -1,6	-4,2-1,0	6	1,0±0,9 0,8	0,1-2,0	6			
8 yaş	-0,2±0,8 -0,6	-0,8-1,3	7	-1,6±1,2 -1,7	-3,1-0,4	7	1,1±0,6 1,2	0,4-1,8	7			
9 yaş	0,4±0,9 0,4	-1,0-1,5	6	-1,1±1,5 -1,4	-3,0-1,1	6	1,4±0,9 1,2	0,4-2,8	6			
10 yaş	0,2±1,2 0	-1,1-1,6	6	-1,1±1,6 -1,4	-3,0-0,8	6	1,0±1,3 0,5	-0,3-3,4	6			

BKİ: Beden Kütle İndeksi, min: minimum, maks: maksimum, SS:standart sapma,

Tablo 4-17:Neyzi büyüme eğrilerine göre hastaların yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ z-skorları

	Yaşa göre Ağırlık			Yaşa göre boy			Yaşa göre BKİ		
	Ortalama±SS Medyan	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**	**Ortalama±SS Medyan**	**Min-maks**	**Sayı (n)**
0 ay	0±0,7 0	-1,0-1,4	18	0,2±1,2 -0,1	-1,9-2,1	13	-0,1±0,4 -0,2	-0,8-0,6	13
3 ay	-1,2±0,9 -1,0	-3,1-0,3	17	-1,3±1,3 -1,2	-3,7-0,8	16	-0,5±0,8 -0,5	-2,5-1,1	16
6 ay	-0,7±1,2 -0,9	-3,6-1,4	17	-1,5±1,4 -1,5	-3,7-0,6	16	0,3±1,4 0,4	-2,8-2,7	16
9 ay	-0,4±1,3 -0,5	-2,6-3,0	17	-1,4±1,5 -1,7	-3,6-0,5	15	0,8±1,5 0,9	-2,7-4,3	15
1 yaş	-0,4±1,3 -0,5	-2,9-2,6	18	-1,5±1,4 -1,3	-3,9-0,5	16	0,8±1,4 1,0	-2,3-3,7	16
2 yaş	-0,7±1,7 -1,1	-4,4-2,7	17	-1,6±1,3 -1,5	-3,7-0,5	16	0,7±1,3 0,5	-1,8-3,2	16
3 yaş	-0,4±2,0 -0,3	-5,0-2,7	14	-1,7±1,7 -1,8	-4,6-1,2	12	1,1±1,5 1,2	-1,6-3,2	12
4 yaş	-0,8±2,1 -1,1	-5,5-2,3	11	-2,3±1,6 -2,4	-4,9-0,6	10	0,8±1,5 1,1	-2,3-2,5	10
5 yaş	-0,9±1,2 -1,0	-2,3-1,8	8	-2,3±1,7 -2,6	-4,5-1,1	8	0,8±0,7 0,8	-0,2-1,8	8
6 yaş	-1,1±0,9 -0,9	-2,6-0,4	7	-2,4±2,2 -2,8	-5,1-1,5	7	0,5±1,0 0,6	-0,5-2,4	7
7 yaş	-0,5±1,0 -0,9	-1,5-1,5	6	-1,9±1,9 -1,7	-4,3-1,2	6	0,8±0,8 0,7	0-1,6	6
8 yaş	-0,2±0,8 -0,3	-1,0-1,1	7	-1,8±1,3 -2,0	-3,3-0,4	7	0,8±0,5 1,0	0,2-1,4	7
9 yaş	0,3±0,8 0,3	-1,1-1,3	6	-1,1±1,6 -1,4	-3,1-1,2	6	1,0±0,7 0,9	0,2-2,2	6
10 yaş	0±1,1 -0,1	-1,1-1,3	6	-1,0±1,6 -1,4	-3,2-0,9	6	0,6±1,1 0,2	-0,5-2,5	6

Neyzi ve ark. 2015 yılındaki çalışması referans olarak kullanılmıştır (83).
SS: standart sapma, min: minimum, mak: maksimum, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Tablo 4-18:DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre ağırlık z-skorlarının karşılaştırması

	Yaşa göre ağırlık						
	DSÖ 2006-2007			Neyzi			
	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	p
0 ay	0,2±0,6 0,1	0,8-1,5	18	0±0,7 0	-1,0-1,4	18	**0,001**
3 ay	-1,5±1,1 -1,3	-3,6-0	17	-1,2±0,9 -1,0	-3,1-0,3	17	**<0,0001**
6 ay	-0,7±1,4 -0,9	-3,5-1,9	17	-0,7±1,2 -0,9	-3,6-1,4	17	0,552
9 ay	0±1,5 -0,1	-2,5-3,7	17	-0,4±1,3 -0,5	-2,6-3,0	17	**<0,0001**
1 yaş	-0,1±1,5 -0,4	-3,1-3,5	18	-0,4±1,3 -0,5	-2,9-2,6	18	**0,004**
2 yaş	-0,3±1,7 -0,7	-3,8-3,5	17	-0,7±1,7 -1,1	-4,4-2,7	17	**<0,0001**
3 yaş	-0,1±1,9 -0,1	-4,1-2,5	14	-0,4±2,0 -0,3	-5,0-2,7	14	**0,010**
4 yaş	-0,7±1,8 -1,0	-4,6-2,0	11	-0,8±2,1 -1,1	-5,5-2,3	11	0,050
5 yaş	-0,8±1,2 -0,9	-2,1-1,8	8	-0,9±1,2 -1,0	-2,3-1,8	8	**0,017**
6 yaş	-0,8±1,2 -0,9	-2,1-1,6	7	-1,1±0,9 -0,9	-2,6-0,4	7	**0,018**
7 yaş	-0,2±1,2 -0,6	-1,5-1,6	6	-0,5±1,0 -0,9	-1,5-1,5	6	0,116
8 yaş	-0,2±0,8 -0,6	-0,8-1,3	7	-0,2±0,8 -0,3	-1,0-1,1	7	0,865
9 yaş	0,4±0,9 0,4	-1,0-1,5	6	0,3±0,8 0,3	-1,1-1,3	6	**0,027**
10 yaş	0,2±1,2 0	-1,1-1,6	6	0±1,1 -0,1	-1,1-1,3	6	0,080

SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, BKİ:Beden Kütle İndeksi, *'Wilcoxon bağımlı 2 grup analiz testi'*

Tablo 4-19:DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre boy z-skorlarının karşılaştırması

	Yaşa göre boy						
	DSÖ 2006-2007			Neyzi			
	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	p
0 ay	0,3±1,3 0,1	-2,1-2,5	13	0,2±1,2 -0,1	-1,9-2,1	13	0,071
3 ay	-1,8±1,5 -1,6	-4,2-0,9	16	-1,3±1,3 -1,2	-3,7-0,8	16	**0,001**
6 ay	-1,7±1,6 -1,9	-3,9-0,8	16	-1,5±1,4 -1,5	-3,7-0,6	16	**0,016**
9 ay	-1,3±1,7 -1,8	-4,0-1,0	15	-1,4±1,5 -1,7	-3,6-0,5	15	0,293
1 yaş	-1,5±1,8 -1,4	-3,9-0,8	16	-1,5±1,4 -1,3	-3,9-0,5	16	0,836
2 yaş	-1,7±1,6 -1,6	-4,3-0,7	16	-1,6±1,3 -1,5	-3,7-0,5	16	**0,044**
3 yaş	-1,9±1,8 -1,8	-5,0-1,1	12	-1,7±1,7 -1,8	-4,6-1,2	12	**0,009**
4 yaş	-2,4±1,5 -2,5	-4,9-0,2	10	-2,3±1,6 -2,4	-4,9-0,6	10	**0,019**
5 yaş	-2,3±1,7 -2,6	-4,51,1	8	-2,3±1,7 -2,6	-4,5-1,1	8	0,735
6 yaş	-2,2±2,0 -2,7	-4,7-1,3	7	-2,4±2,2 -2,8	-5,1-1,5	7	0,128
7 yaş	-1,8±1,8 -1,6	-4,2-1,0	6	-1,9±1,9 -1,7	-4,3-1,2	6	0,248
8 yaş	-1,6±1,2 -1,7	-3,1-0,4	7	-1,8±1,3 -2,0	-3,3-0,4	7	0,063
9 yaş	-1,1±1,5 -1,4	-3,0-1,1	6	-1,1±1,6 -1,4	-3,1-1,2	6	0,399
10 yaş	-1,1±1,6 -1,4	-3,0-0,8	6	-1,0±1,6 -1,4	-3,2-0,9	6	0,344

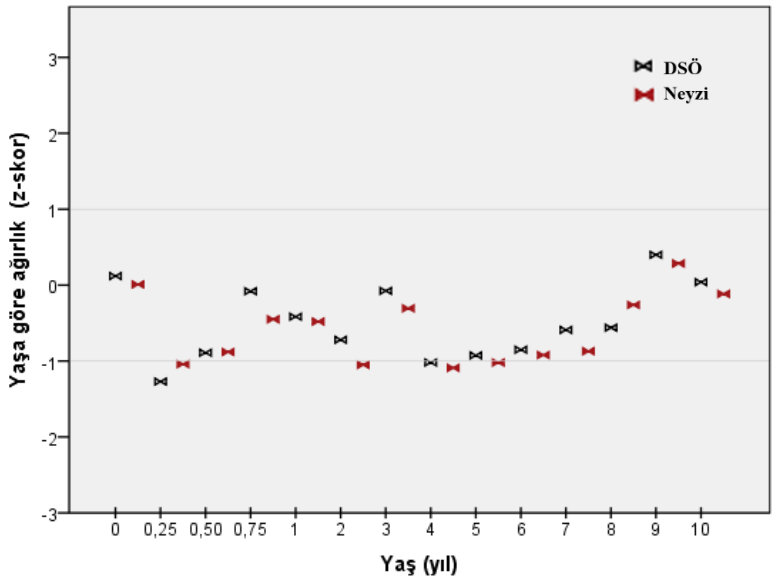
SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, BKİ:Beden Kütle İndeksi, *'Wilcoxon bağımlı 2 grup analiz testi'*

Tablo 4-20:DSÖ 2006-2007 ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan yaşa göre BKİ z-skorlarının karşılaştırması

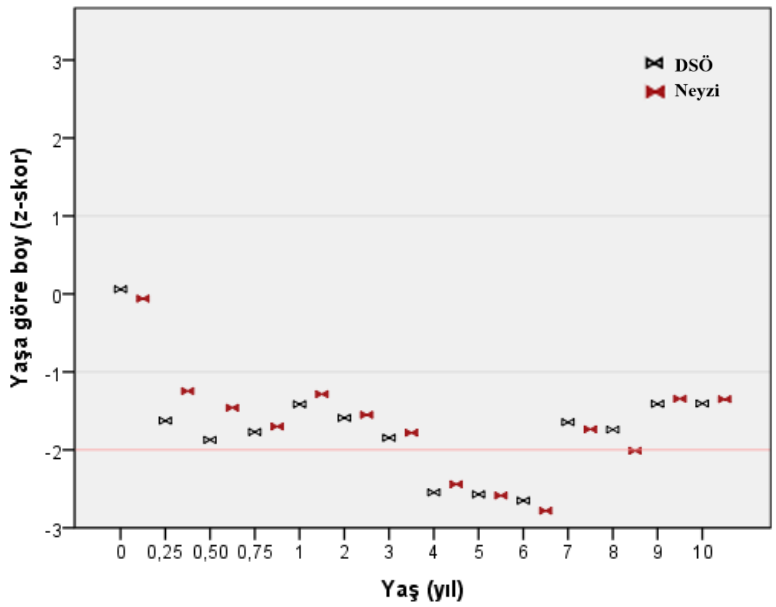
	Yaşa göre BKİ						
	DSÖ 2006-2007			Neyzi			
	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	Ortalama±SS Medyan	Min-maks	Sayı (n)	p
0 ay	0,1±0,5 0	-0,7-0,9	13	-0,1±0,4 -0,2	-0,8-0,6	13	**0,002**
3 ay	-0,6±0,8 -0,6	-2,3-1,2	16	-0,5±0,8 -0,5	-2,5-1,1	16	**0,021**
6 ay	0,4±1,4 0,4	-2,7-2,7	16	0,3±1,4 0,4	-2,8-2,7	16	**0,004**
9 ay	1,1±1,6 1,0	-2,3-5,2	15	0,8±1,5 0,9	-2,7-4,3	15	**0,001**
1 yaş	1,2±1,5 1,3	-2,3-4,6	16	0,8±1,4 1,0	-2,3-3,7	16	**<0,0001**
2 yaş	1,2±1,5 0,9	-1,5-4,1	16	0,7±1,3 0,5	-1,8-3,2	16	**<0,0001**
3 yaş	1,5±1,6 1,7	-1,2-3,7	12	1,1±1,5 1,2	-1,6-3,2	12	**0,002**
4 yaş	1,1±1,5 1,3	-2,0-3,0	10	0,8±1,5 1,1	-2,3-2,5	10	**0,005**
5 yaş	1,0±0,8 1,0	-0,1-2,0	8	0,8±0,7 0,8	-0,2-1,8	8	**0,012**
6 yaş	0,9±1,0 0,8	-0,4-2,9	7	0,5±1,0 0,6	-0,5-2,4	7	**0,017**
7 yaş	1,0±0,9 0,8	0,1-2,0	6	0,8±0,8 0,7	0-1,6	6	**0,028**
8 yaş	1,1±0,6 1,2	0,4-1,8	7	0,8±0,5 1,0	0,2-1,4	7	**0,018**
9 yaş	1,4±0,9 1,2	0,4-2,8	6	1,0±0,7 0,9	0,2-2,2	6	**0,028**
10 yaş	1,0±1,3 0,5	-0,3-3,4	6	0,6±1,1 0,2	-0,5-2,5	6	**0,028**

SS: standart sapma, min: minimum, mak: maksimum, BKİ: Beden Kütle İndeksi, *'Wilcoxon bağımlı 2 grup analiz testi'*

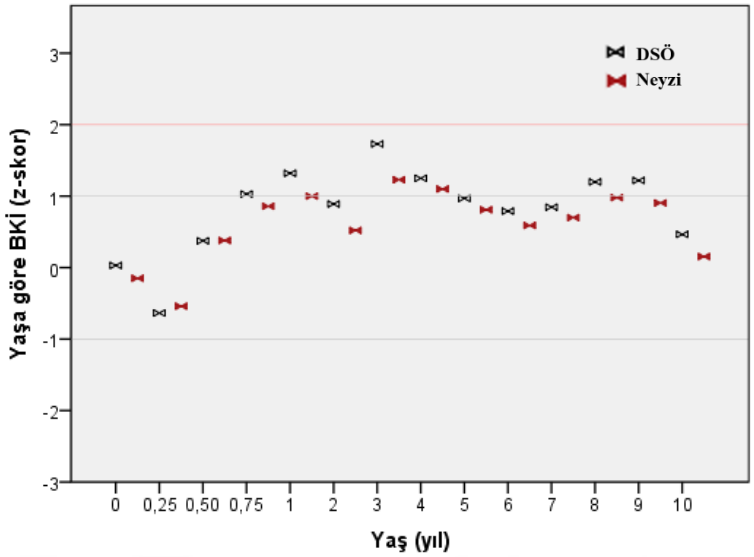
Şekil 4-3, Şekil 4-4 ve Şekil 4-5'te hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre hesaplanan; yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skorları gösterilmiştir. Grafiklerde yaşlara göre medyan z-skor değerleri işaretlenmiştir.



Şekil 4-3: Hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre yaşa göre ağırlık medyan z-skorları

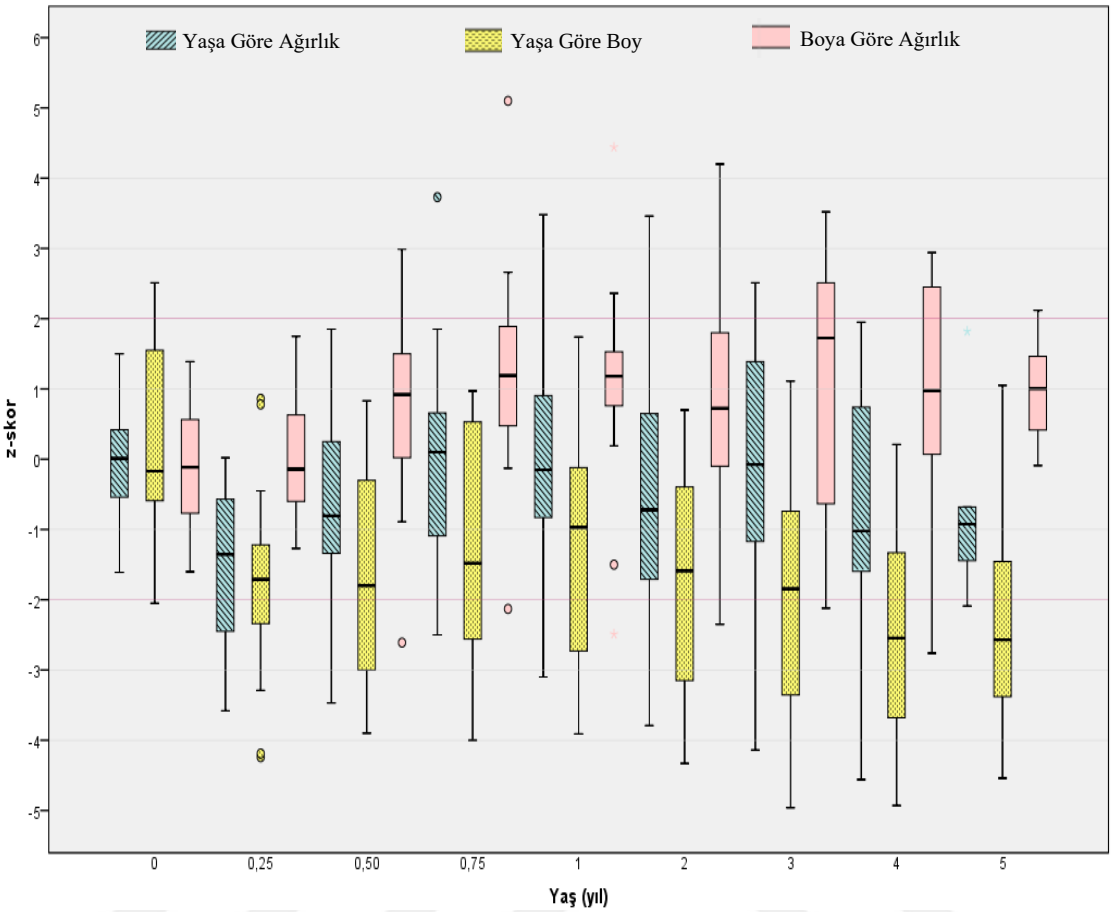


Şekil 4-4: Hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre yaşa göre boy medyan z-skorları



Şekil 4-5:Hastaların DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre yaşa göre BKİ medyan z-skorları

Şekil 4-6'da DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre 0-5 yaş aralığı için yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık z-skor değerlerinin kutu çizgi grafiği ile medyan değerleri, 25.p-75.p değerleri, minimum ve maksimum değerleri gösterilmiştir. Hastaların yaşa göre ağırlık z-skorları 0,25 yaş hariç (-1)-(+1) z-skor arasındadır. Yaşa göre boy z-skorları sürekli olarak doğum z-skorundan düşük saptanmıştır. Yaşa göre boy z-skoru medyan değeri, doğum sonrası 6. aya kadar ve 1-5 yaş arasında sürekli azalarak 5 yaşta -2,6 olmuştur. Boya göre ağırlık z-skorları ise 3. yaşta en yüksek değerlere ulaşmıştır.



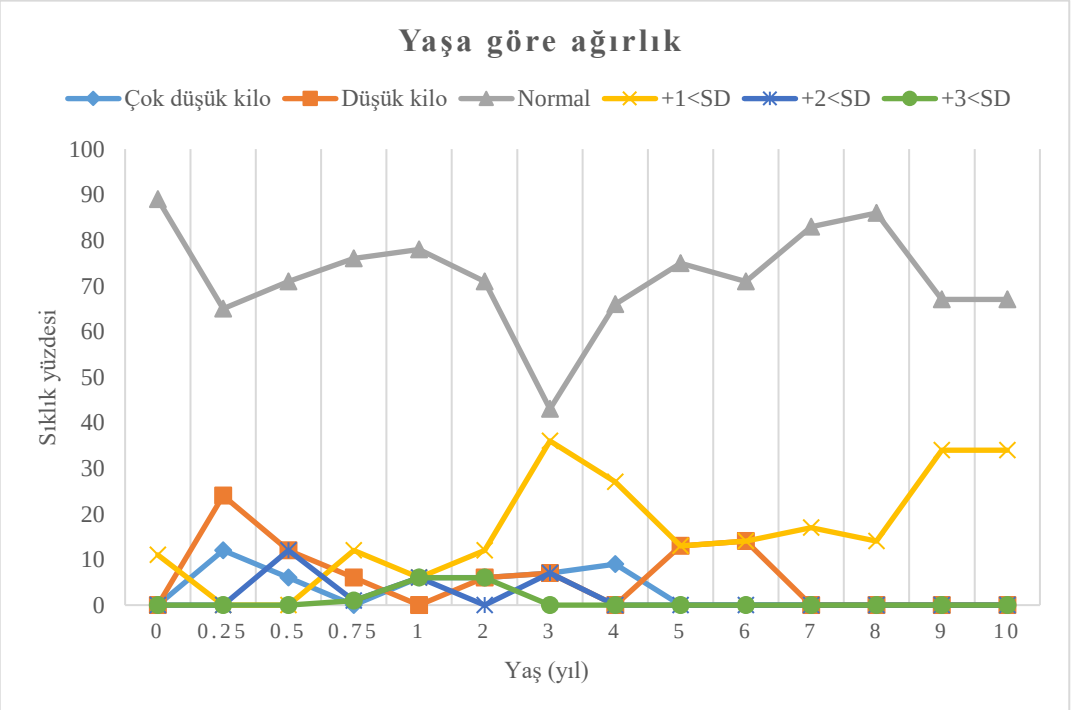
Şekil 4-6:DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre 0-5 yaş aralığında hastaların yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık z-skorları

Tablo 4-21'de hastaların 10 yaşa kadar yaşa göre ağırlık z-skorlarının DSÖ sınıflamasına göre değerlendirmesi gösterilmiştir. Ayrıca 0-5 yaş arasındaki doğum z-skoru hariç verilerine göre, hastaların %5,8'i çok düşük kilolu, %8,5'i düşük kilolu, %68,1'i normal, %13,3'ü +1SD üzerinde, %3,1'i +2SD üzerinde, %2,3'ü +3SD üzerindedir.

Tablo 4-21:DSÖ 2006-2007 yaşa göre ağırlık z-skorlarına göre "normal, düşük kilo, çok düşük kilo" olan hasta sayıları ve yüzdesinin DSÖ sınıflandırmasına göre değerlendirilmesi

	Yaşa göre ağırlık z-skorları (DSÖ)						
	Çok düşük kilo	**Düşük kilo**	**Normal**	*	*	*	
	SD <-3	**SD <-2**	**-2>SD<+1**	**+1<SD**	**+2<SD**	**+3<SD**	**Toplam**
0 ay	-	-	16 (%89)	2 (%11)	-	-	18 (%10,7)
3 ay	2 (%12)	4 (%24)	11 (%65)	-	-	-	17 (%10,1)
6 ay	1 (%6)	2 (%12)	12 (%71)	-	2 (%12)	-	17 (%10,1)
9 ay	-	1 (%6)	13 (%76)	2 (%12)	-	1 (%6)	17 (%10,1)
1 yaş	1 (%6)	-	14 (%78)	1 (%6)	1 (%6)	1 (%6)	18 (%10,7)
2 yaş	1 (%6)	1 (%6)	12 (%71)	2 (%12)	-	1 (%6)	17 (%10,1)
3 yaş	1(%7)	1 (%7)	6 (%43)	5 (%36)	1 (%7)	-	14 (%8,3)
4 yaş	1 (%9)	-	7 (%66)	3 (%27)	-	-	11 (%6,5)
5 yaş	-	1 (%13)	6 (%75)	1 (%13)	-	-	8 (%4,7)
6 yaş	-	1 (%14)	5 (%71)	1 (%14)	-	-	7 (%10,7)
7 yaş	-	-	5 (%83)	1 (%17)	-	-	6 (%3,6)
8 yaş	-	-	6 (%86)	1 (%14)	-	-	7 (%10,7)
9 yaş	-	-	4 (%67)	2 (%34)	-	-	6 (%3,6)
10 yaş	-	-	4 (%67)	2 (%34)	-	-	6 (%3,6)
Toplam	7 (%3,3)	11 (%5,9)	121 (%72)	21 (%16,4)	4 (%1,8)	3 (%1,3)	169

* Yaşa göre boy ve boya göre ağırlık ile birlikte değerlendirilir.



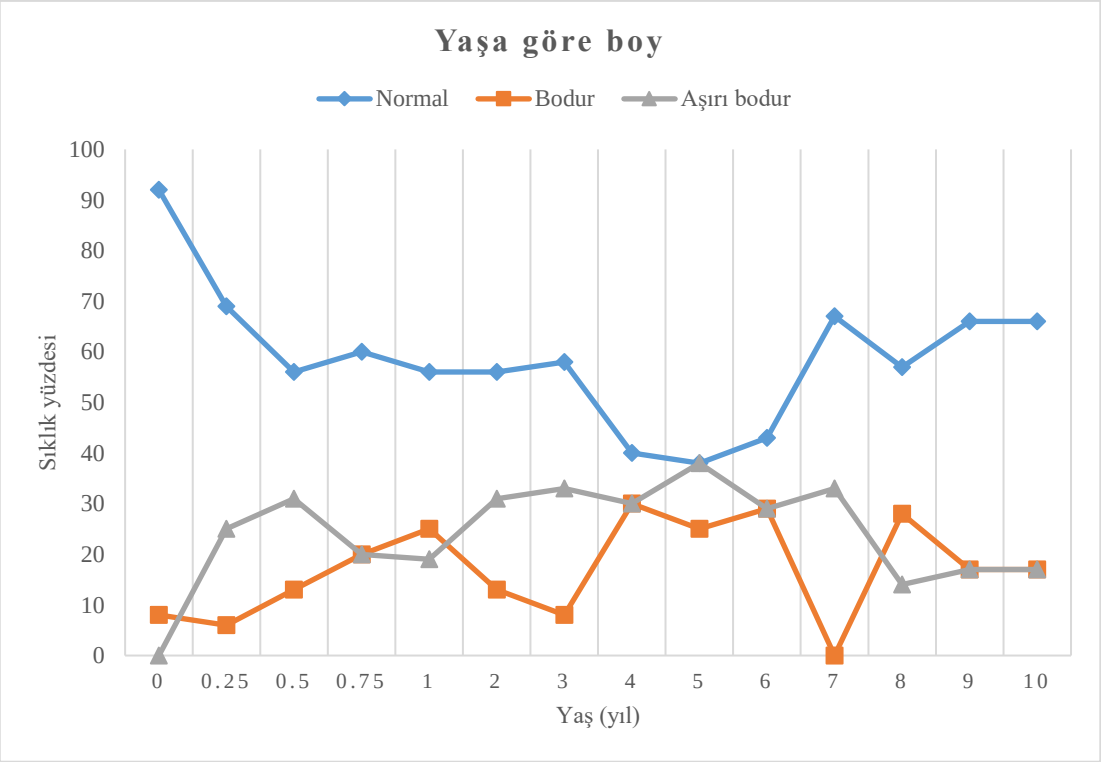
Şekil 4-7:DSÖ 2006-2007 yaşa göre ağırlık z-skorlarına göre "normal, düşük kilo, çok düşük kilo" olan hastaların sıklık yüzdeleri

Tablo 4-22'de hastaların 10 yaşa kadar yaşa göre boy z-skorlarının DSÖ sınıflamasına göre değerlendirmesi gösterilmiştir. Ayrıca 0-5 yaş arasındaki doğum z-skoru hariç verilerine göre, hastaların %28,4'ünün aşırı bodur, %17,5'inin bodur olduğu belirlenmiştir. 0-5 yaş arasında doğum z-skoru hariç yaşa göre boy z-skoru -2SD'nin altında olan hasta oranı toplamda %45,5 bulunurken yaşa göre boy z-skoru normal aralıkta olan hastaların oranı %54'tür.

Tablo 4-22:DSÖ 2006-2007 yaşa göre boy z-skorlarına göre "normal, bodur, aşırı bodur" olan hasta sayıları ve yüzdesinin DSÖ sınıflandırmasına göre değerlendirmesi

	Yaşa göre boy z-skorları (DSÖ)			
	Aşırı bodur	**Bodur**	**Normal***	
	SD <-3	**SD <-2**	**-2>SD<+2**	**Toplam**
0 ay	-	1 (%8)	12 (%92)	13 (%8,4)
3 ay	4 (%25)	1 (%6)	11 (%69)	16 (%10,4)
6 ay	5 (%31)	2 (%13)	9 (%56)	16 (%10,4)
9 ay	3 (%20)	3 (%20)	9 (%60)	15 (%9,7)
1 yaş	3 (%19)	4 (%25)	9 (%56)	16 (%10,4)
2 yaş	5 (%31)	2 (%13)	9 (%56)	16 (%10,4)
3 yaş	4 (%33)	1 (%8)	7 (%58)	12 (%7,8)
4 yaş	3 (%30)	3 (%30)	4 (%40)	10 (%6,5)
5 yaş	3 (%38)	2 (%25)	3 (%38)	8 (%5,2)
6 yaş	2 (%29)	2 (%29)	3 (%43)	7 (%4,5)
7 yaş	2 (%33)	-	4 (%67)	6 (%3,9)
8 yaş	1 (%14)	2 (%28)	4 (%57)	7 (%4,5)
9 yaş	1 (%17)	1 (%17)	4 (%66)	6 (%3,9)
10 yaş	1 (%17)	1 (%17)	4 (%66)	6 (%3,9)
Toplam	37 (% 24,1)	25 (%17,1)	92 (%58,9)	154

* -2SD ile +3SD arası normal kabul edilmektedir. +2 SD üzeri hasta olmadığı için normal aralık -2>SD<+2 olarak belirtilmiştir. +3 SD'den yüksek z-skoru (çok uzun) olan hasta yoktur.



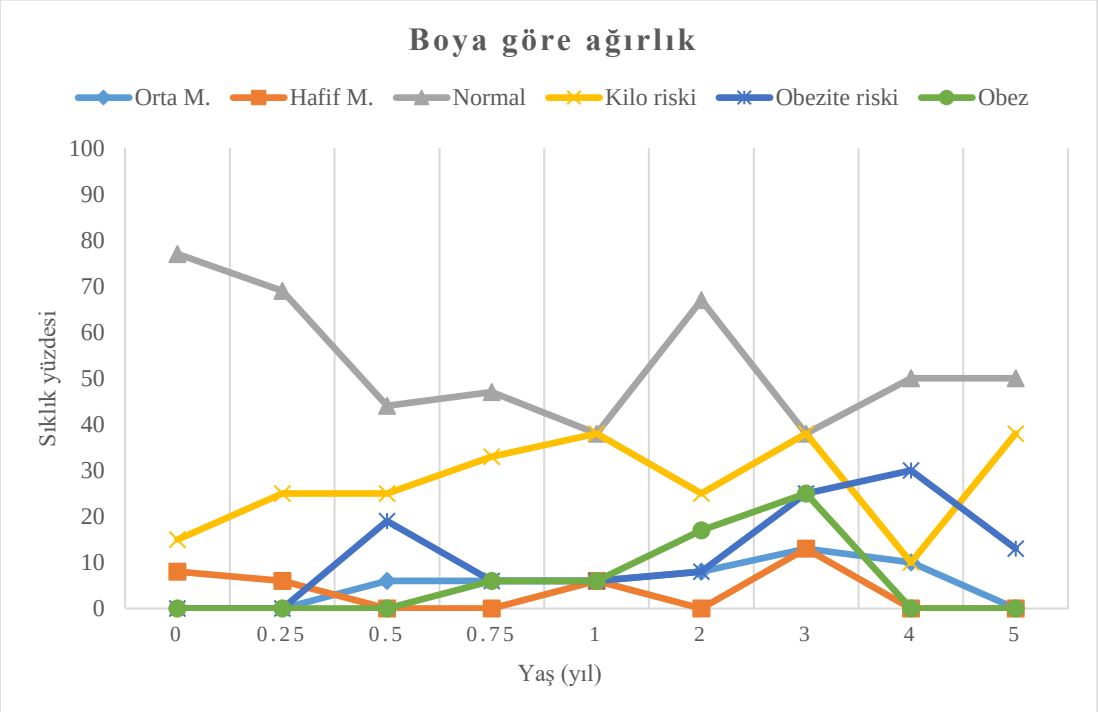
Şekil 4-8:DSÖ 2006-2007 yaşa göre boy z-skorlarına göre, "normal, bodur, aşırı bodur" olan hastaların sıklık yüzdeleri

Tablo 4-23'te hastaların 5 yaşa kadar boya göre ağırlık z-skorlarının DSÖ sınıflamasına göre değerlendirmesi gösterilmiştir. Hastaların %5,4'ü orta derece malnütrisyon, %3,7'si hafif derece malnütrisyon, %53,3'ü normal, %27,4'ü kilo riski, %11,9'u fazla kilolu/obezite riskli, %6'sı ise obez sınıfındadır. Hastaların toplamda %45,3'ünün boya göre kilo z-skoru +1SD'nin üzerindedir.

Tablo 4-23:DSÖ 2006-2007 boya göre ağırlık z-skorlarına göre "obez, fazla kilolu/obezite riski, kilo riski, normal, hafif ve orta malnütrisyonlu" olan hasta sayıları ve yüzdesinin DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmesi

	Boya göre ağırlık z-skorları (DSÖ)*						
	Orta malnütrisyon	**Hafif malnütrisyon**	**Normal**	**Kilo riski**	**Fazla kilolu/obezite riski**	**Obez**	
	-3≥SD<-2	**-2≥SD<-1**	**-1≥SD≤+1**	**+1>SD≤+2**	**+2>SD≤+3**	**+3<SD**	**Toplam**
0 ay	-	1 (%8)	10 (%77)	2 (%15)	-	-	13 (% 11,4)
3 ay	-	1 (%6)	11 (%69)	4 (%25)	-	-	16 (%14,0)
6 ay	1 (%6)	-	7 (%44)	4 (%25)	3 (%19)	-	16 (%14,0)
9 ay	1 (%6)	-	7 (%47)	5 (%33)	1 (%6)	1 (%6)	15 (%13,2)
1 yaş	1 (%6)	1 (%6)	6 (%38)	6 (%38)	1 (%6)	1 (%6)	16 (%14,0)
2 yaş	1 (%8)	-	8 (%67)	3 (%25)	1 (%8)	2 (%17)	12 (%10,5)
3 yaş	1 (%13)	1 (%13)	3 (%38)	3 (%38)	2 (%25)	2 (%25)	8 (%7,0)
4 yaş	1 (%10)	-	5 (%50)	1 (%10)	3 (%30)	-	10 (%8,8)
5 yaş	-	-	4 (%50)	3 (%38)	1 (%13)	-	8 (%7,0)
Toplam	6 (%5,4)	4 (%3,7)	61 (%53,3)	31 (%27,4)	12 (%11,9)	6 (%6,0)	114

* Z-skoru -3 SD'nin altında olan ağır malnütrisyonlu hasta yoktur.



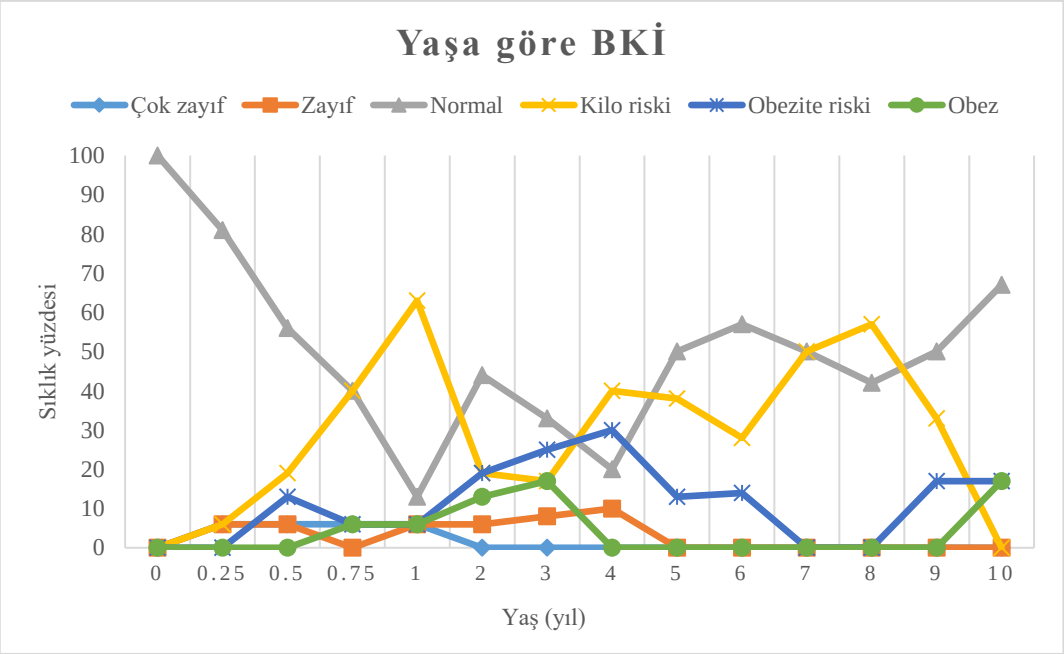
Şekil 4-9:DSÖ 2006-2007 boya göre ağırlık z-skorlarına göre "obez, fazla kilolu/obezite riski, kilo riski, normal, hafif ve orta malnütrisyonlu" olan hastaların sıklık yüzdeleri

Tablo 4-24'te hastaların 10 yaşa kadar, yaşa göre BKİ z-skorlarının, DSÖ sınıflamasına göre değerlendirmesi gösterilmiştir. Ayrıca 0-5 yaş arasında doğum z-skoru hariç yapılan hesaplamalara göre; toplam hasta sayısının %3'ü çok zayıf, %5,3'ü zayıf, %42,1'i normal, %30,3'ü kilo riskli, %14'ü fazla kilolu/obezite riskli, %5,3'ü ise obez sınıfındadır. 0-5 yaş arasında doğum z-skoru hariç +1 SD'nin üzerinde olan hasta sayısı oranı %49,6'dır.

Tablo 4-24:DSÖ 2006-2007 yaşa göre BKİ z-skorlarına göre "obez, fazla kilolu/obezite riski, kilo riski, normal, hafif ve orta malnütrisyonlu" olan hasta sayıları ve yüzdesinin DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilmesi

	Yaşa göre BKİ z-skorları (DSÖ)*						
	Çok zayıf	**Zayıf**	**Normal**	**Kilo riski**	**Fazla kilolu/obezite riski**	**Obez**	
	-3≥SD<-2	**-2≥SD<-1**	**-1≥SD≤+1**	**+1>SD≤+2**	**+2>SD≤+3**	**+3<SD**	**Toplam**
0 ay	-	-	13 (%100)	-	-	-	13 (%8,4)
3 ay	1 (%6)	1 (%6)	13 (%81)	1 (%6)	-	-	16 (%10,4)
6 ay	1 (%6)	1 (%6)	9 (%56)	3 (%19)	2 (%13)	-	16 (%10,4)
9 ay	1 (%6)	-	6 (%40)	6 (%40)	1 (%6)	1 (%6)	15 (%9,7)
1 yaş	1 (%6)	1 (%6)	2 (%13)	10 (%63)	1 (%6)	1 (%6)	16 (%10,4)
2 yaş	-	1 (%6)	7 (%44)	3 (%19)	3 (%19)	2 (%13)	16 (%10,4)
3 yaş	-	1 (%8)	4 (%33)	2 (%17)	3 (%25)	2 (%17)	12 (%7,8)
4 yaş	-	1 (%10)	2 (%20)	4 (%40)	3 (%30)	-	10 (%6,5)
5 yaş	-	-	4 (%50)	3 (%38)	1 (%13)	-	8 (%5,2)
6 yaş	-	-	4 (%57)	2 (%28)	1 (%14)	-	7 (%4,5)
7 yaş	-	-	3 (%50)	3 (%50)	-	-	6 (%3,9)
8 yaş	-	-	3 (%42)	4 (%57)	-	-	7 (%4,5)
9 yaş	-	-	3 (%50)	2 (%33)	1 (%17)	-	6 (%3,9)
10 yaş	-	-	4 (%67)	-	1 (%17)	1 (%17)	6 (%3,9)
Toplam	4 (%1,7)	6 (%3,0)	77 (%50,2)	43 (%29,3)	17 (%11,4)	7 (%4,2)	154

* Z-skoru -3 SD'nin altında olan hasta yoktur.



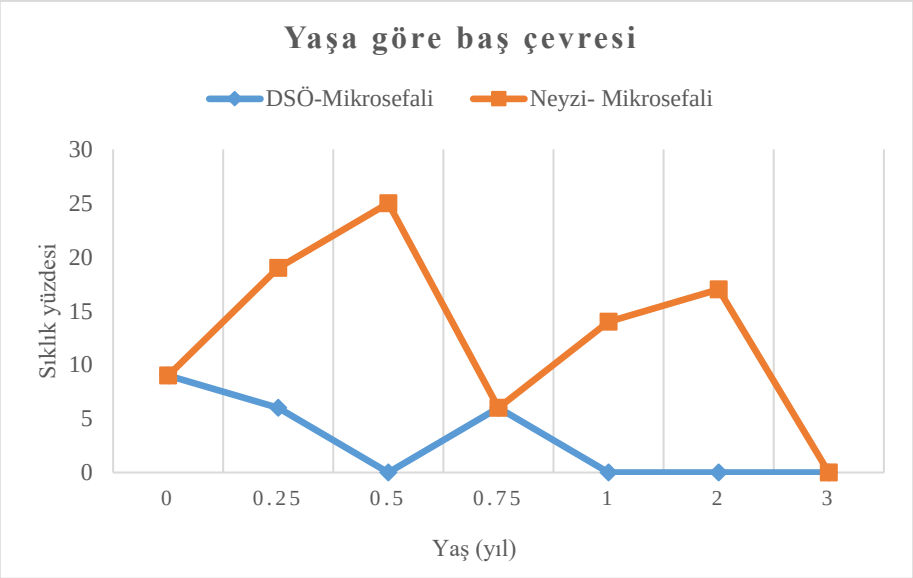
Şekil 4-10:DSÖ 2006-2007 yaşa göre BKİ z-skorlarına göre "obez, fazla kilolu/obezite riski, kilo riski, normal, hafif ve orta malnütrisyonlu" olan hastaların sıklık yüzdeleri

Tablo 4-25'te yaşa göre baş çevresi z-skorlarının hem DSÖ hem de Neyzi eğrilerine göre 'mikrosefali, normal' olarak değerlendirilmeleri gösterilmektedir. DSÖ 2006-2007 eğrilerine göre 0-3 yaş arasında hastaların toplamda %3'ü mikrosefali olarak değerlendirilirken, Neyzi eğrileri kullanılarak belirlenen z-skorlara göre mikrosefali olarak değerlendirilen hasta oranı %12,9 bulunmuştur.

Tablo 4-25:Yaşa göre baş çevresi z-skorlarının DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre 'mikrosefali, normal' olarak değerlendirilen hasta sayıları ve yüzdeleri

Yaşa göre baş çevresi z-skorları*						
	DSÖ 2006-2007			**Neyzi**		
	Mikrosefali	**Normal**		**Mikrosefali**	**Normal**	
	SD<-2	**-2<SD<+2**	**Sayı**	**SD<-2**	**-2<SD<+2**	**Toplam**
0 ay	1 (%9)	10 (%90)	11 (%12,1)	1 (%9)	10 (%90)	11 (%12,1)
3 ay	1 (%6)	15 (%94)	16 (%17,6)	3 (%19)	13 (%81)	16 (%17,6)
6 ay	-	16 (%100)	16 (%17,6)	4 (%25)	12 (%75)	16 (%17,6)
9 ay	1 (%6)	15 (%94)	16 (%17,6)	1 (%6)	15 (%94)	16 (%17,6)
1 yaş	-	14 (%100)	14 (%15,4)	2 (%14)	12 (%86)	14 (%15,4)
2 yaş	-	12 (%100)	12 (%13,2)	2 (%17)	10 (%83)	12 (%13,2)
3 yaş	-	6 (%100)	6 (%6,6)	-	6 (%100)	6 (%6,6)
Toplam	3 (%3)	88 (%97)	91	13 (%12,9)	79 (%87,1)	91

*+2 SD'üzerinde makrosefali olan hasta yoktur.



Şekil 4-11:Yaşa göre baş çevresi z-skorlarının DSÖ 2006-2007 ve Neyzi eğrilerine göre 'mikrosefali' olarak değerlendirilen hastaların sıklık yüzdeleri

3. yaş baş çevresi verilerinin Neyzi eğrileriyle yapılan değerlendirmesine göre hastaların hiçbirinde mikrosefali saptanmamıştır. Ancak ara ölçümlerinde en az 2 kez mikrosefali saptanan 8. 13. ve 16. hastaların geriye dönük plazma lösin düzeyleri aynı yaş grubundaki diğer hastalar ile karşılaştırıldığında 6-12 ay plazma lösin düzeyleri diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,043).

4.3. Tıbbı Beslenme Tedavisine Yönelik Bulgular

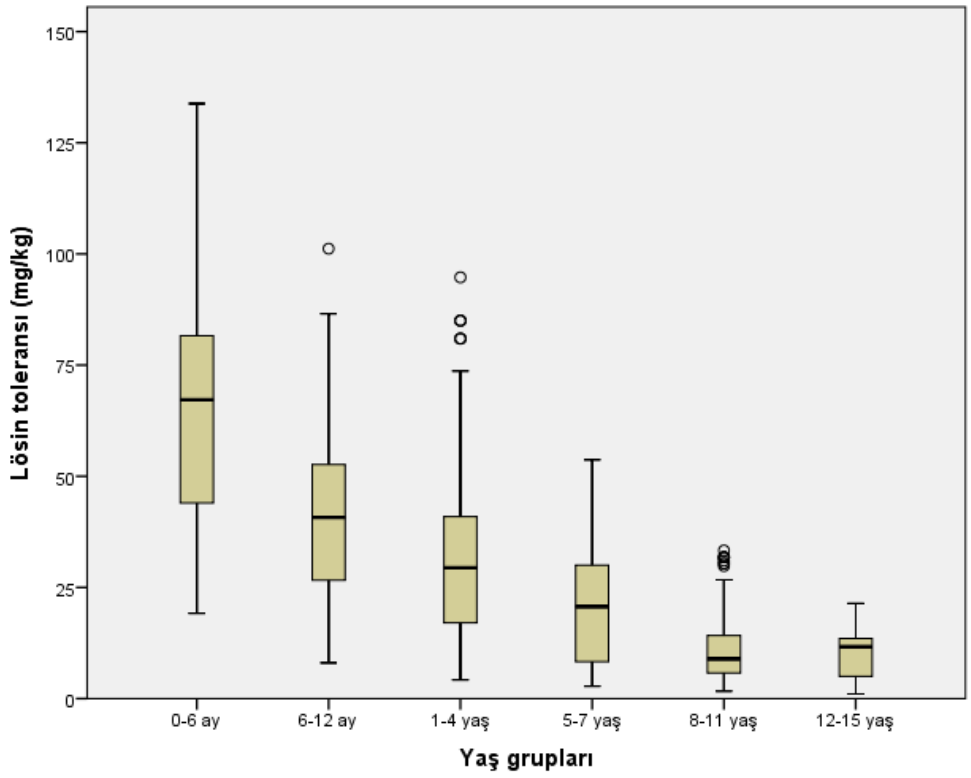
Hastaların lösin toleransları hesaplanırken, plazma lösin değeri 48-216 µmol/l referans değerleri (47) arasındayken uygulanmakta olan beslenme planlarının (n=616) lösin miktarları kullanılmıştır. Hastaların lösin toleransları yaşlara göre mg/kg ve mg/gün olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4-26'da yaş gruplarına göre lösin toleransı değerleri, ortalama±Standart sapma, medyan ve %95 güven aralığına göre hesaplanmış alt-üst sınırlar olarak gösterilmektedir. Şekil 4-12'de lösin toleransının (mg/kg) kutu çizgi grafiği ile medyan, dağılım (min-mak) ve 25.p-75.p değerleri gösterilmektedir. Yaş gruplarına göre lösin toleransları değerlendirildiğinde; 0-6 ay 6-12 aydan, 6-12 ay 1-4 yaştan, 1-4 yaş 5-7 yaştan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,0001). 8-11 yaş ile 12-15 yaş lösin toleransları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,997). 8-11 yaş ve 12-15 yaş diğer tüm yaş gruplarından anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0,0001).

Tablo 4-26:Yaş gruplarına göre lösin toleransı miktarları (mg/kg)

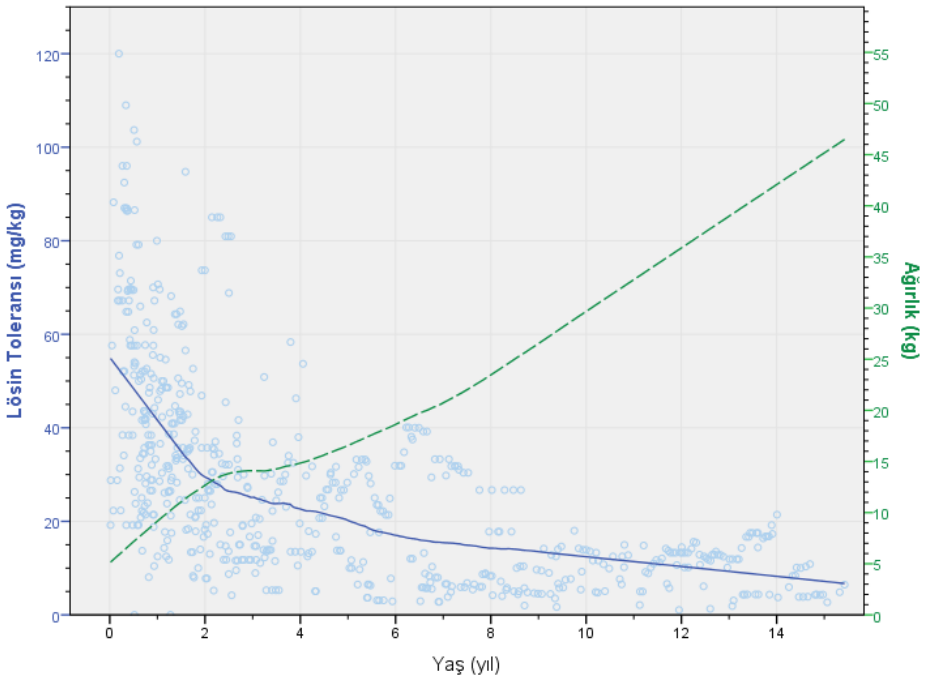
Lösin toleransı (mg/kg)							
					%95 Güven Aralığı		
	Sayı	**Kişi sayısı**	**Ortalama±SS**	**Medyan**	**Alt Sınır**	**Üst Sınır**	**Min-Maks**
0-6 ay	52	13	63,6 ±26,5	67,2	57,3	70,7	19,2-133,8
6-12 ay	77	13	41,6±18,7	40,8	33,7	45,2	8,1-101,2
1-4 yaş	210	15	31,5±18,4	29,4	29,2	33,8	4,2-94,7
5-7 yaş	97	8	20,0±12,1	20,7	17,6	22,3	2,8-53,7
8-11 yaş	90	6	11,9±8,6	8,9	10,2	13,9	1,7-33,3
12-15 yaş	90	5	10,4±4,9	11,7	9,4	11,4	1,0-21,4

0-6 ay > 6-12 ay > 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş ~ 12-15 yaş ($p<0,05$)
SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum
'*Mann Whitney U testi'*

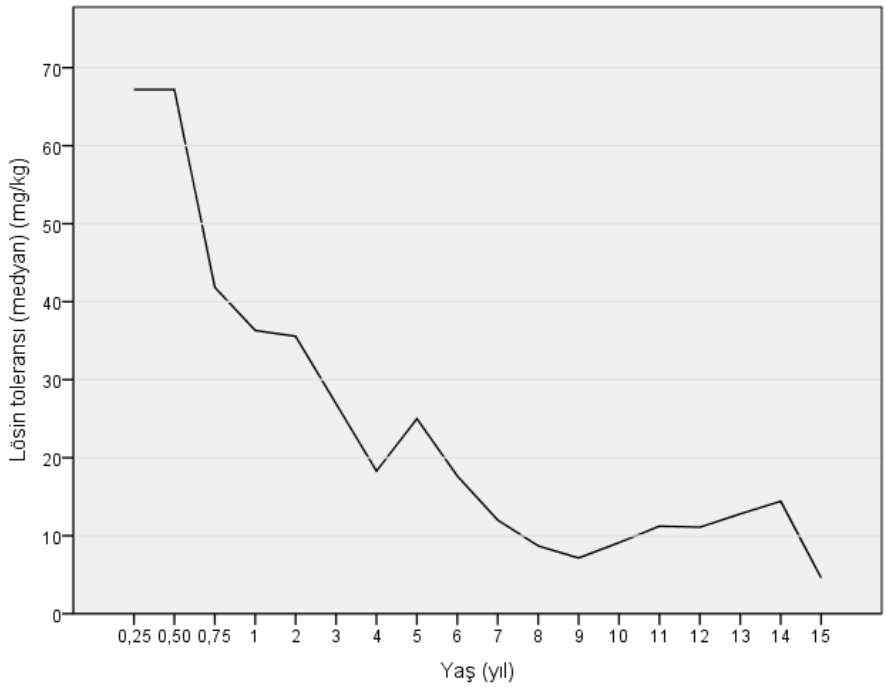


Şekil 4-12:Yaş gruplarına göre lösin toleransının (mg/kg) dağılımı

Şekil 4-13'te hastaların lösin toleransları gösterilmektedir. Hastaların yaşı arttıkça lösin toleransı (mg/kg) miktarı azalmaktadır (r= -0,720 p<0,0001 n=616).



Şekil 4-13:Hastaların yaş ile lösin toleransı (mg/kg) ve ağırlık değişimleri



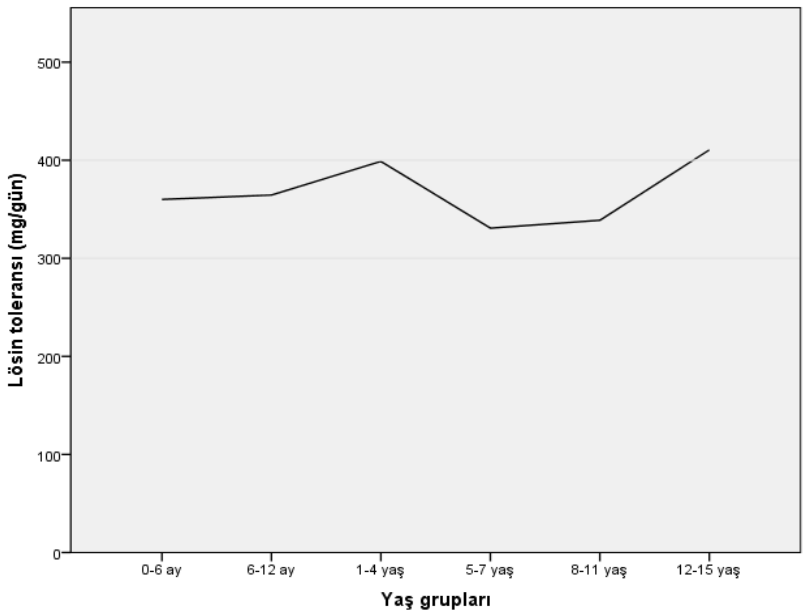
Şekil 4-14:Yaşlara göre lösin toleransı (mg/kg) değerleri

Tablo 4-27'de yaş gruplarına göre günlük toplam lösin toleransları (mg/gün) gösterilmiştir. 0-6 ay, 6-12 ay, 1-4 yaş (p=0,618) arasında toplam lösin toleransları arasında anlamlı fark yoktur. 12-15 yaş ile 0-6 ay (p=0,203), 6-12 ay (p=0,094), ve 1-4 yaş (p=0,446) arasında anlamlı fark yoktur. 5-7 yaş ile 8-11 yaş toplam lösin toleransları yakın olup, arasında anlamlı fark yoktur (p=0,724). 5-7 yaş ve 8-11 yaş toplam lösin toleransları diğer yaş gruplarının tümünden anlamlı olarak daha az bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4-27:Yaş gruplarına göre toplam lösin toleransı (mg/gün) değerleri

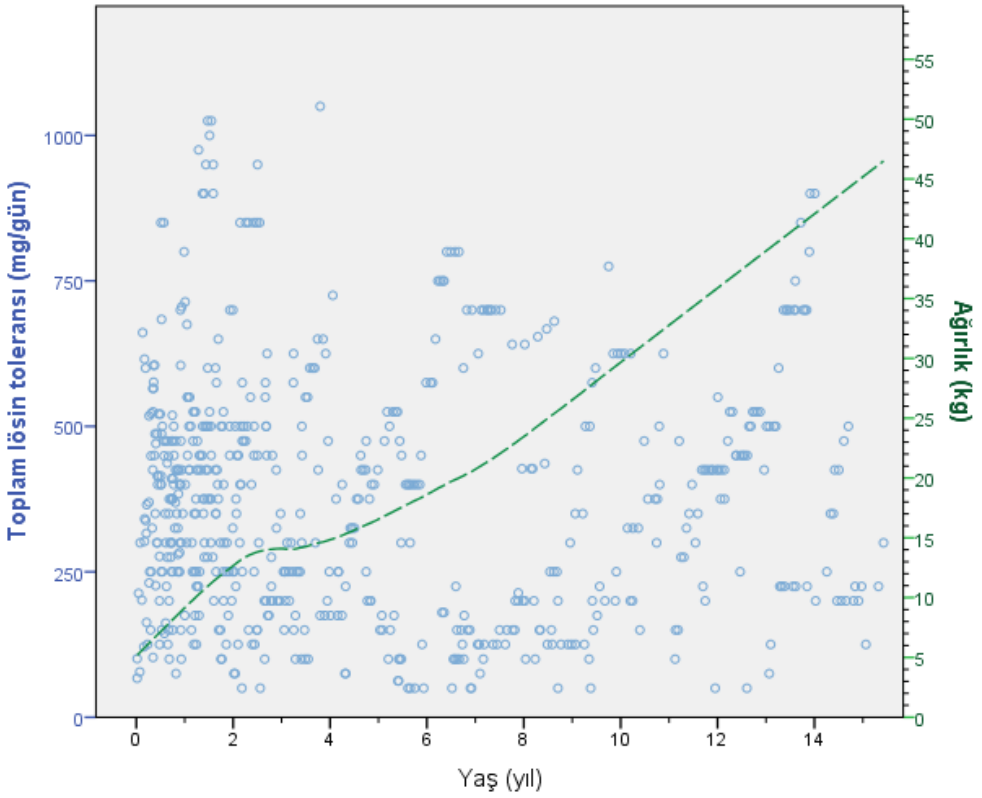
	Lösin toleransı (mg/gün)					
	Sayı	**Kişi sayısı**	**Ortalama**	**SS**	**Medyan**	**Min-maks**
0-6 ay	52	13	360	174	345	67-850
6-12 ay	77	13	365	155	375	75-850
1-4 yaş	210	15	399	220	375	50-1050
5-7 yaş	97	8	331	220	300	50-800
8-11 yaş	90	6	339	219	250	50-775
12-15 yaş	90	5	410	197	425	50-900

0-6 ay ~ 6-12 ay ~ 1-4 yaş ~ 12-15 yaş > 5-7 yaş ~ 8-11 yaş (p<0,05)
SS:standart sapma, min:minimum, maks:maksimum
'*Mann Whitney U testi'*



Şekil 4-15:Yaş gruplarına göre ortalama toplam lösin toleransı (mg/gün) değişimi

Hastaların günlük toplam lösin toleransı (mg/gün) ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (r=-0,025 p=0,536 n=616) (Şekil 4-16).

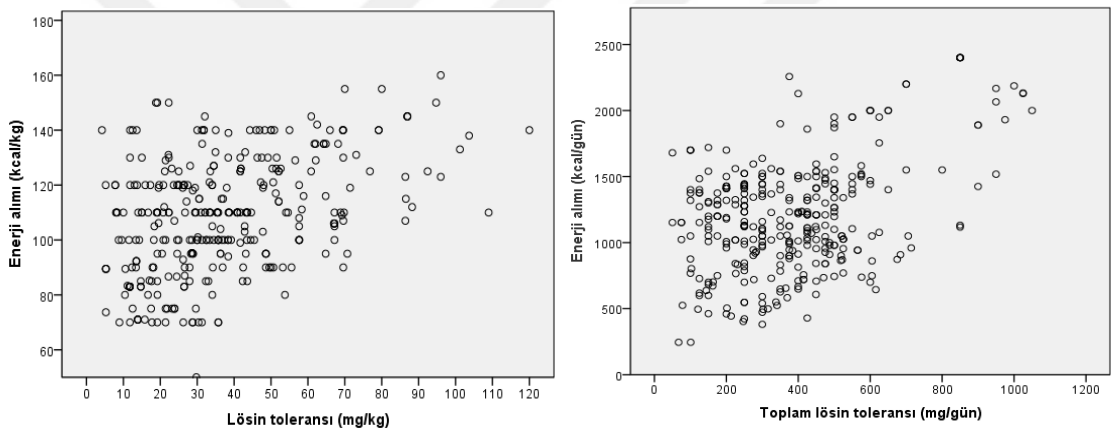


Şekil 4-16:Yaşlara göre toplam lösin toleransı (mg/gün)

Tablo 4- 28'de ve Şekil 4-17'de yaş gruplarına göre lösin toleransı ile enerji alımı karşılaştırması gösterilmiştir. 0-6 ay, 6-12 ay, 1-4 yaş ve 12-15 yaş gruplarında lösin toleransı (mg/kg) ile kalori alımı (kcal/kg) anlamlı ($p<0,05$) pozitif korelasyon göstermiştir. Günlük toplam lösin toleransı ile günlük toplam enerji alımı 0-6 ay, 6-12 ay, 1-4 yaş gruplarında ($p<0,05$) pozitif korelasyon göstermiştir. İlişkinin gücü r ile ifade edilmiştir.

Tablo 4-28:Yaş gruplarında lösin toleransı ile enerji alımı karşılaştırması

	Lösin toleransı-Enerji alımı				
	mg/kg-kcal/kg		mg/gün-kcal/gün		
	r	p	r	p	Sayı
0-6 ay	**0,363**	**0,008**	**0,624**	**<0,0001**	52
6-12 ay	**0,447**	**<0,0001**	**0,388**	**<0,0001**	77
1-4 yaş	**0,415**	**<0,0001**	**0,358**	**<0,0001**	210
5-7 yaş	-0,179	0,080	0,088	0,390	97
8-11 yaş	-0,038	0,721	-0,108	0,309	90
12-15 yaş	**0,407**	**<0,0001**	-0,167	0,115	90



Şekil 4-17:Hastaların 0-4 yaş arasındaki lösin toleransı ile enerji alımı ilişkisi

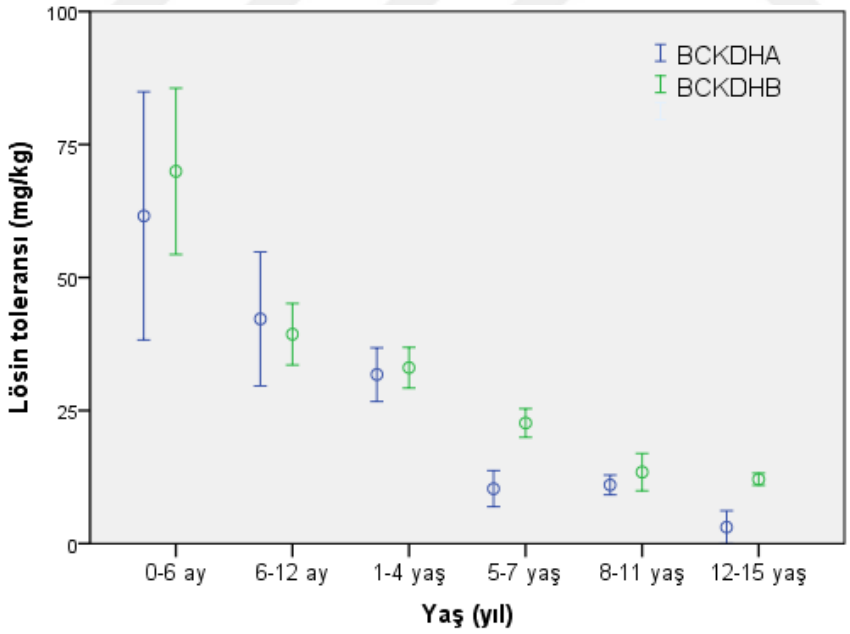
Tablo 4-29'da yaş gruplarına göre BCKDH ve BCKDHB geni mutasyonlarının lösin toleransı (mg/kg) ortalama±standart sapma değerleri ve kıyaslamaları gösterilmiştir. Analiz edilen beslenme planı verisi sayısı (N) ve verilerin kaç kişiye ait olduğu gösterilmiştir. 0-6 ay, 6-12 ay, 1-4 yaş, ve 8-11 yaş gruplarında gen mutasyonu, lösin toleransında anlamlı bir farka neden olmamıştır ($p>0,05$). 5-7 yaş grubu lösin toleransı değerleri, mutasyonlar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$). 12-15 yaş grunda BCKDHA gen mutasyonuna sahip tek hastanın verisi bulunduğundan analize dahil edilmemiştir.

Tablo 4-29:Yaş gruplarında BCKDHA ve BCKDHB geni mutasyonlarına göre lösin toleransının (mg/kg) kıyaslaması

	Lösin toleransı (mg/kg)- Gen mutasyonu						
	BCKDHA			BCKDHB			
	Ortalama±SS	N	Kişi sayısı	Ortalama±SS	N	Kişi sayısı	p
0-6 ay	62±31	7	3	70±38	24	7	0,653
6-12 ay	42±27	18	3	39±18	37	7	0,964
1-4 yaş	32±17	46	3	33±21	117	9	0,809
5-7 yaş	10±8	21	4	23±12	76	4	**<0,0001**
8-11 yaş	11±7	52	2	13±11	37	3	0,947

SS: standart sapma, N:sayı, BCKDHA:Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz E1 α-polipeptidi, BCKDHB:Dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz E1 β-polipeptidi,
'*Mann Whitney U testi'*

Şekil 4-17'de yaş gruplarının BCKDHA ve BCKDHB gen mutasyona göre lösin toleranslarının (mg/kg) ortalama±2 standart hata grafiği gösterilmiştir.



Şekil 4-18: Yaş gruplarına ve gen mutasyonuna göre lösin toleransları (mg/kg)

Tablo 4-30'da yaş gruplarına göre hastaların esansiyel protein, doğal protein, toplam protein ve enerji alım miktarları, kilogram başına alınan miktar olarak ve günlük

toplam alınan miktar olarak gösterilmiştir. Yaş arttıkça kilogram başına alınan doğal protein (r= -0,491), esansiyel protein (r = -0,132), toplam protein (r = -0,444), ve enerji (r = -0,654) alım miktarı azalmaktadır (p<0,0001). Yaş gruplarına göre alım miktarları ise ayrıca incelenmiştir.

Esansiyel protein alımları (mg/kg) analiz edildiğinde; 0-6 ay ve 6-12 ay arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,098). 1-4 yaş esansiyel protein alımı; 0-6 ay, 6-12 ay ve 5-7 yaştan anlamlı olarak az bulunmuştur (p<0,001, p=0,002, p=0,047). 5-7 yaş ve 8-11 yaş arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,243). 12-15 yaş diğer tüm yaş gruplarından anlamlı olarak az bulunmuştur (p<0,05).

Doğal protein alımları (mg/kg) analiz edildiğinde; 0-6 ay tüm yaş gruplarından anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p<0,001). 6-12 ay ve 1-4 yaş doğal protein alımları arasında anlaml fark bulunmamıştır (p=0,224). 1-4 yaş doğal protein alımı 5-7 yaştan (p<0,001), 5-7 yaş doğal protein alımı 8-11 yaştan (p<0,001) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 8-11 yaş ile 12-15 yaş doğal protein alımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,211). 12-15 yaş doğal protein alımı 8-11 yaş hariç diğer yaş gruplarından anlamlı olarak az bulunmuştur (p<0,05).

Toplam protein alımları (mg/kg) analiz edildiğinde; 0-6 ay tüm yaş gruplarından anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p<0,001). 0-6 ay toplam protein alımı, 6-12 aydan anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p=0,025). 6-12 ay ile 1-4 yaş toplam protein alımları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,187). 5-7 yaş toplam protein alımı 8-11 yaştan anlamlı olarak fazla (p<0,001), 8-11 yaş toplam protein alımı ise 12-15 yaştan anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p<0,001).

Enerji alımları (kcal/kg) analiz edildiğinde; 0-6 ay enerji alımı tüm yaş gruplarından anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p<0,001). 6-12 ay ile 1-4 yaş enerji alımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,894). 5-7 yaş enerji alımı 8-11 yaştan anlamlı olarak fazla (p<0,001), 8-11 yaş enerji alımı ise 12-15 yaştan anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p<0,001).

Tablo 4-30:Yaş gruplarına göre hastaların doğal protein, esansiyel protein, toplam protein ve enerji alım miktarları

		Kilogram başına alınan miktar				Günlük toplam alınan miktar				
		Doğal protein (g/kg)	Esansiyel protein (g/kg)	Toplam protein (g/kg)	Enerji (kcal/kg)	Doğal protein (g/gün)	Esansiyel protein (g/gün)	Toplam protein (g/gün)	Enerji (kcal/gün)	Sayı
0-6 ay	**x̄ ± SS**	0,7±0,3	2,0±0,4	2,6±0,4	118±19	3,8±2,3	10,8±3,1	14,5±4,0	652±172	183
	Medyan	0,7	2,0	2,6	120	3,7	10,2	13,8	662	
	Min-mak	0-1,7	1,0-2,5	1,4-3,7	65-160	0-13,6	5,4-20,5	8,3-27,5	245-1132	
6-12 ay	**x̄ ± SS**	0,5±0,3	1,9±0,4	2,4±0,4	108±23	4,3±2,8	17,1±4,3	21,3±4,9	951±219	204
	Medyan	0,5	2,0	2,3	107	4,2	16,0	20,6	937	
	Min-mak	0-1,6	1,1-3,0	1,7-3,6	70-155	0-14,1	9,4-36,3	11,4-38,8	423-1550	
1-4 yaş	**x̄ ± SS**	0,5±0,3	1,8±0,5	2,3±0,4	110±28	6,5±4,2	23,3±9,6	29,8±9,1	1374±337	535
	Medyan	0,5	1,8	2,3	110	6,0	20,9	27,5	1369	
	Min-mak	0-1,7	0,6-3,0	1,4-3,5	50-240	0-20,0	6,3-55,1	14,4-58,6	624-2400	
5-7 yaş	**x̄ ± SS**	0,3±0,3	1,9±0,6	2,3±0,4	104±22	5,3±4,3	31,2±8,9	36,5±6,9	1662±285	169
	Medyan	0,3	1,9	2,3	97	4,0	30,6	36,7	1600	
	Min-mak	0-1,1	1,0-3,0	1,3-3,4	70-170	0-16,0	15,0-49,3	19,5-52,5	1200-2444	
8-11 yaş	**x̄ ± SS**	0,2±0,1	1,9±0,4	2,1±0,3	57±15	5,6±4,1	55,9±22,1	61,5±22,8	1581±234	209
	Medyan	0,2	1,8	2,0	55	4,9	48,0	52,5	1600	
	Min-mak	0-0,7	1,0-2,7	1,4-2,9	29-86	0-15,5	20,9-122,5	31,0-126,0	1100-2100	
12-15 yaş	**x̄ ± SS**	0,2±0,1	1,5±0,6	1,7±0,5	46±12	7,6±4,2	62,6±25,5	70,2±23,8	1838±264	141
	Medyan	0,2	1,5	1,7	42	7,9	51,2	63,3	1800	
	Min-mak	0-0,4	0,6-3,0	0,7-3,2	21-79	0-18,0	30,8-144,0	34,9-146,0	1000-2200	

'Kruskal Wallis testi', 'Mann Whitney U testi'

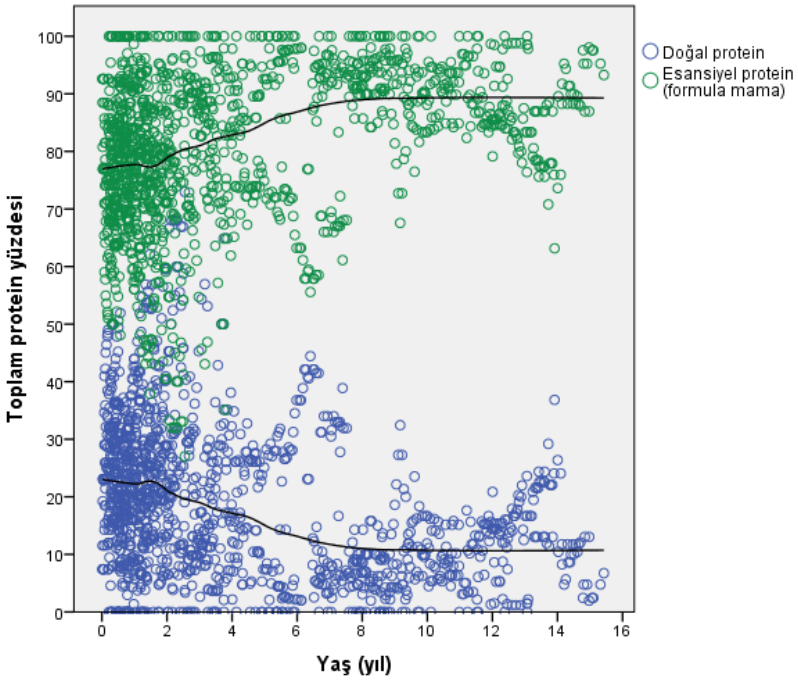
Doğal protein: 0-6 ay > 6-12 ay ~ 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş ~ 12-15 yaş ($p<0,05$)

Toplam protein: 0-6 ay > 6-12 ay ~1-4 yaş ~ 5-7 yaş > 8-11 yaş > 12-15 yaş ($p<0,05$)

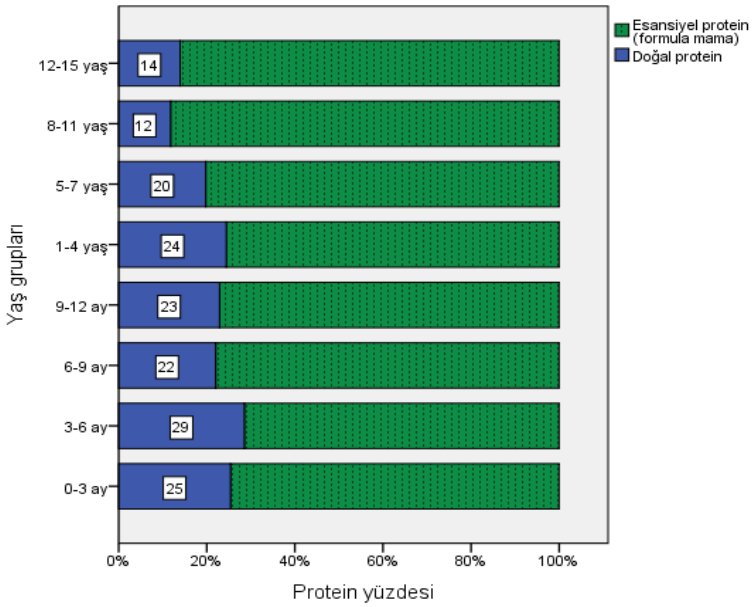
Enerji alımı :0-6 ay > 6-12 ay ~ 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş > 12-15 yaş ($p<0,05$)

x̄: Ortalama SS: Standart sapma min: minimum mak: maksimum

Şekil 4-19'da toplam protein alımının yaşlara göre doğal proteinden ve esansiyel proteinden karşılanma yüzdeleri gösterilmiştir. Yaş arttıkça doğal proteinden karşılanma yüzdesi azalırken (r= -0,375 p<0,01 n=1442), esansiyel proteinden karşılanma yüzdesi artmaktadır (r= 0,375 p<0,01 n=1442).



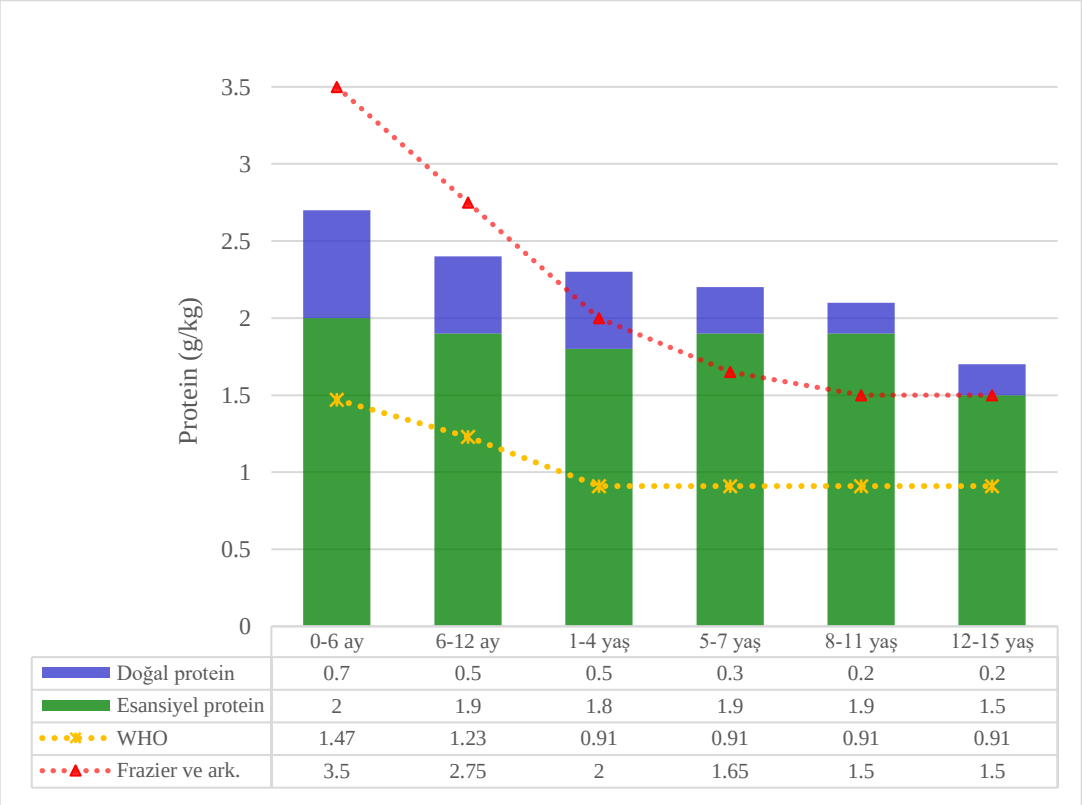
Şekil 4-19:Toplam protein alımının yaşlara göre doğal proteinden ve esansiyel proteinden karşılanma yüzdeleri



Şekil 4-20:Toplam protein alımının yaş gruplarına göre doğal proteinden ve esansiyel proteinden karşılanma yüzdeleri

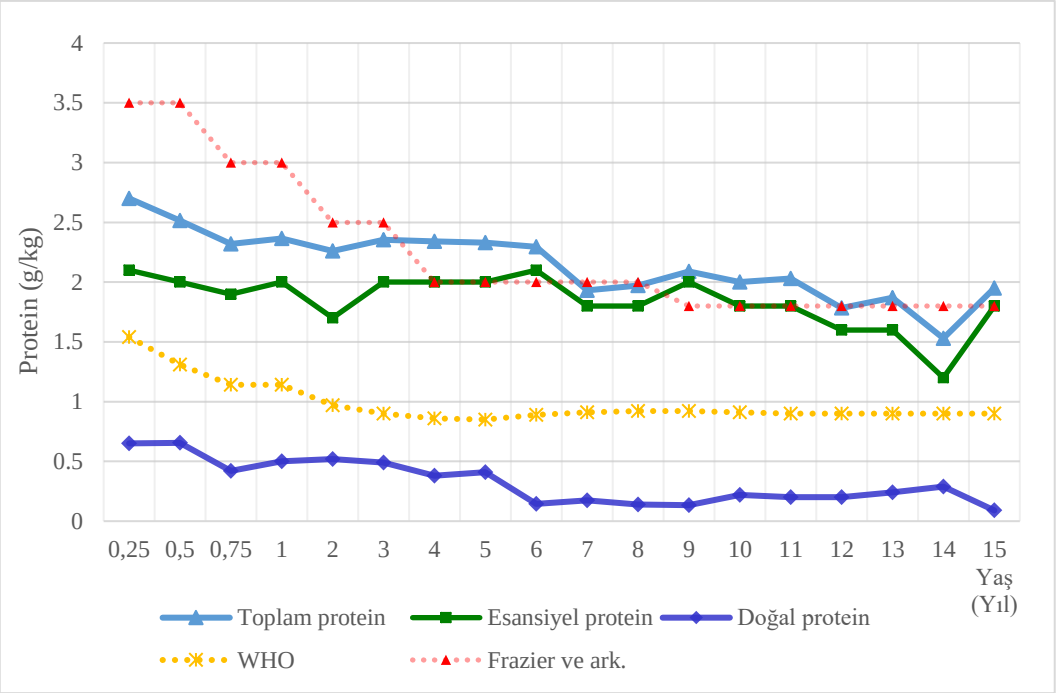
Şekil 4-20'de gösterildiği üzere, hastaların toplam protein alımlarının; 0-12 ay arasında ortalama %25'ini, 1-4 yaş arasında %24'ünü, 5-7 yaş arasında %20'sini, 8-11 yaş arasında %12'sini, 12-15 yaş arasında %14'ünü doğal besinlerden karşıladığı hesaplanmıştır.

Şekil 4-21'de hastaların yaş gruplarına göre ortalama esansiyel ve doğal protein alımları gösterilmiştir. Şekil 4-22'de yaşlara göre medyan protein alımları işaretlenmiştir. WHO/FAO/UNU-2007 (95) raporuna göre protein alımı için üst limit (güvenli düzey) (+1,96 SD) olarak belirtilen miktarlar (g/kg) işaretlenmiştir. Ayrıca Frazier ve ark. (48) çalışmasında belirlediği MSUD için toplam protein (g/kg) önerilerine göre (Tablo 2-4) üst sınır miktarlar grafikte işaretlenmiştir.



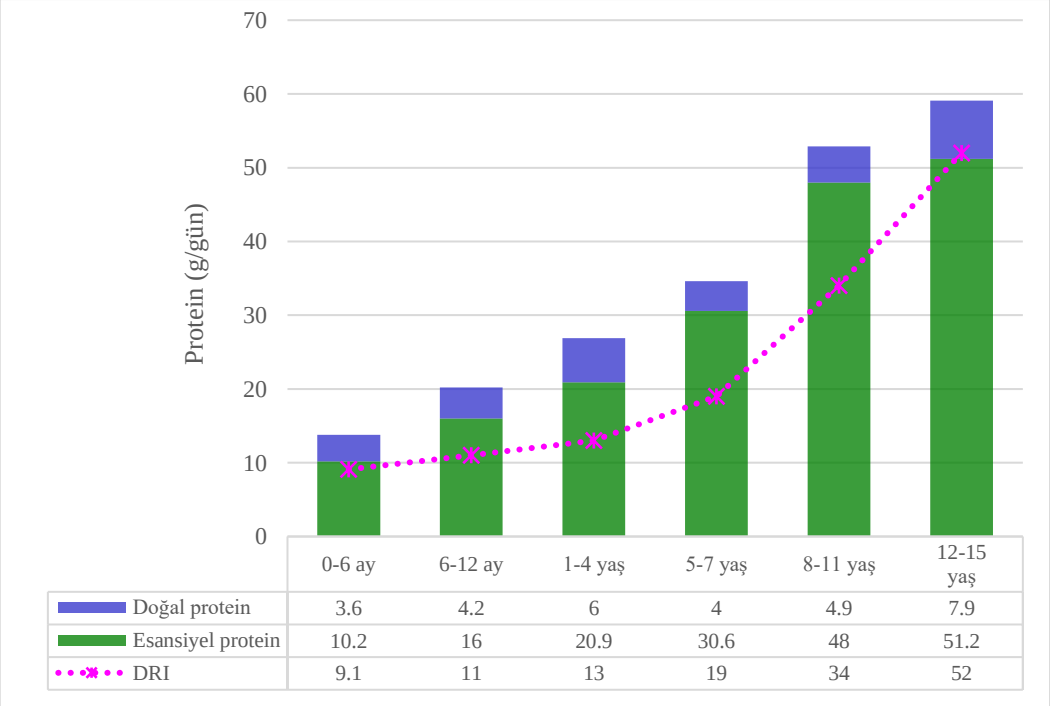
	0-6 ay	6-12 ay	1-4 yaş	5-7 yaş	8-11 yaş	12-15 yaş
Doğal protein	0.7	0.5	0.5	0.3	0.2	0.2
Esansiyel protein	2	1.9	1.8	1.9	1.9	1.5
WHO	1.47	1.23	0.91	0.91	0.91	0.91
Frazier ve ark.	3.5	2.75	2	1.65	1.5	1.5

Şekil 4-21:Yaş gruplarına göre hastaların protein alımları (g/kg)



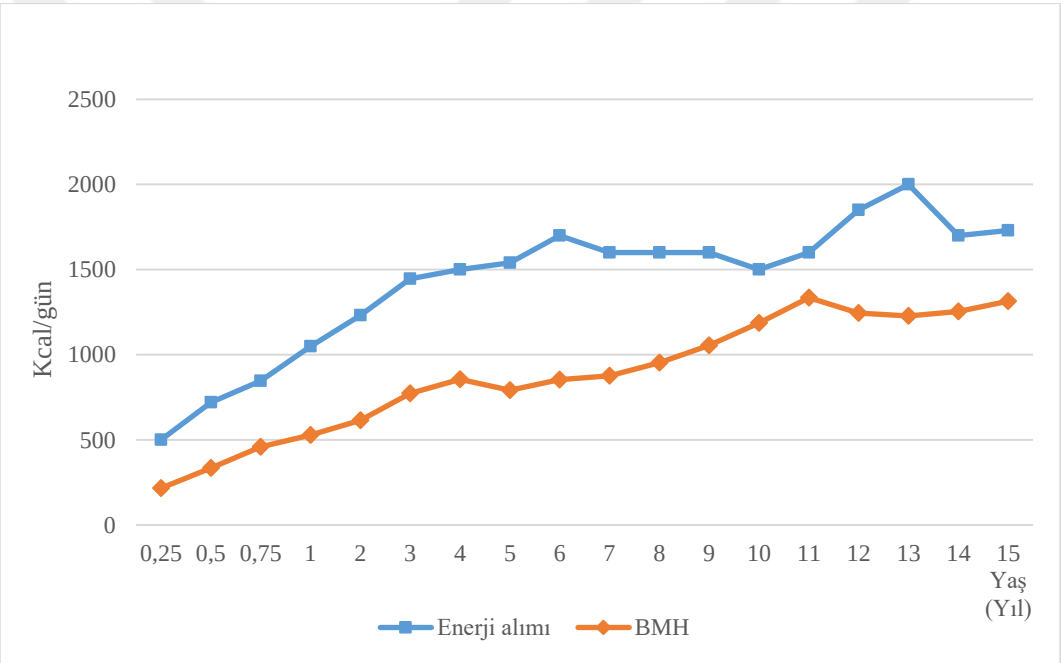
Şekil 4-22:Yaşlara göre hastaların protein alımları (g/kg)

Şekil 4-23'te hastaların yaş gruplarına göre aldığı günlük medyan toplam protein miktarı ve DRI (2006) (96) önerileri gösterilmektedir. DRI önerilerine göre protein gereksiniminin 0-6 ayda %152'sini, 6-12 ayda'%184'ünü, 1-4 yaşta %207'sini, 5-7 yaşta %182'sini, 8-11 yaşta %156'sını, 12-15 yaşta %114'ünü karşılanmaktadır.



Şekil 4-23:Yaş gruplarına göre hastaların günlük protein alım miktarları (g/gün)

Şekil 4-24'te yaşlara göre hastaların enerji alımı (kcal/gün) gösterilmiştir. WHO önerisi olan vücut ağırlığından BMH hesaplama denklemleri-Schofield-1985 (kcal/gün) (97) kullanılarak hastaların bazal metabolizma hızları hesaplanmıştır. Hastaların bazal metabolizma hızlarının; 0-6 ayda %223'ü, 6-12 ayda %191'i, 1 yaşta %198'i, 2 yaşta % 201'i, 3 yaşta %187'si, 4 yaşta %176'sı, 5 yaşta %195'i, 6 yaşta %199'u, 7 yaşta %182'si, 8 yaşta %168'i, 9 yaşta %152'si, 10 yaşta %127'si, 11 yaşta %120'si, 12 yaşta %149'u, 13 yaşta %163'ü, 14 yaşta %135'i, 15 yaşta %132'si oranında enerji aldıkları hesaplanmıştır. Hastaların 10 yaşa kadar ortalama olarak BMH'lerinin %185'i kadar enerji alımı olmuştur.

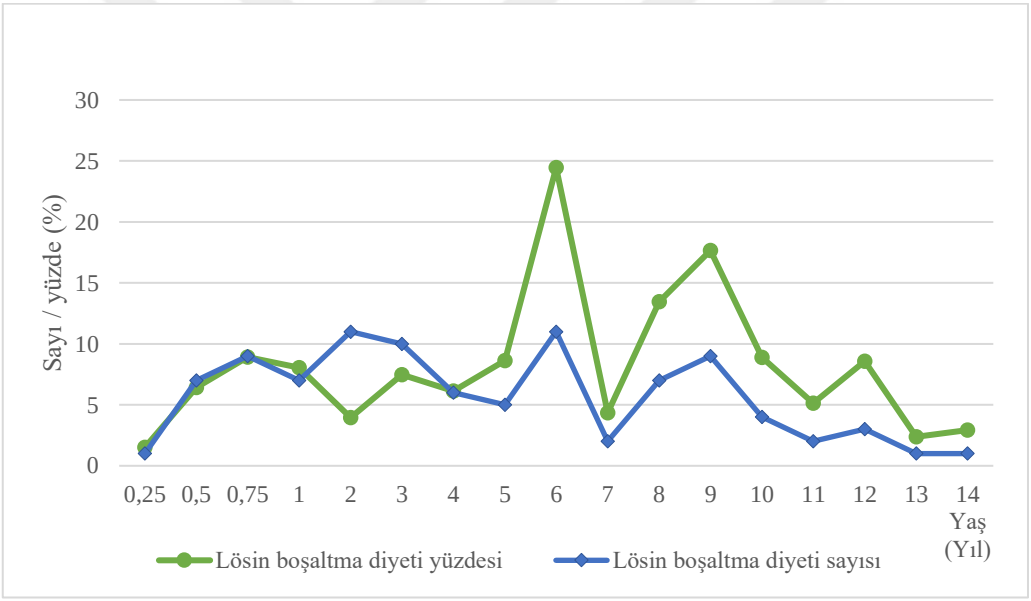


Şekil 4-24:Hastaların yaşa göre enerji alımı ve bazal metabolizma hızları

Tablo 4-31'de ve Şekil 4-25'te hastalara her bir yaşta uygulanan lösin boşaltma diyeti sayısı ve aynı yaş içerisinde verilen toplam beslenme planı sayısına göre lösin boşaltma diyetinin yüzdesi gösterilmiştir. Verilerin kaç farklı kişiden elde edildiği kişi sayısı ile belirtilmiştir. Buradaki sayılara, hastaların hastanede yatış ile tedavisi yapılırken kullanılan beslenme planları dahil değildir.

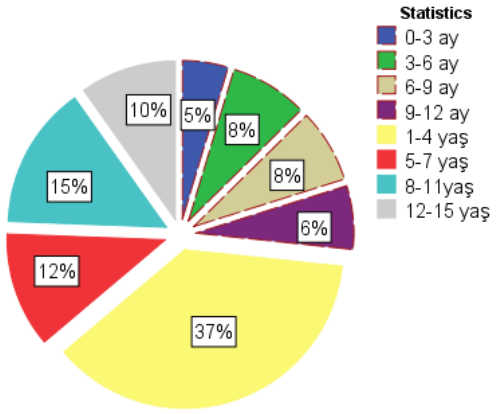
Tablo 4-31:Yaşlara göre uygulanan toplam beslenme planı sayısı, lösin boşaltma diyeti sayısı ve lösin boşaltma diyeti yüzdesi

Yaş	0,25	0,5	0,75	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Lösin boşaltma diyeti sayısı	1	7	9	7	11	10	6	5	11	2	7	9	4	2	3	1	1	0
Toplam beslenme planı sayısı	66	109	101	87	278	134	98	58	45	46	52	51	45	39	35	42	34	26
Lösin boşaltma diyeti yüzdesi (%)	1,5	6,4	8,9	8,0	4,0	7,5	6,1	8,6	24,4	4,3	13,5	17,6	8,9	5,1	8,6	2,4	2,9	0
Kişi sayısı	11	14	14	14	14	9	8	5	3	4	4	4	4	5	5	4	4	2



Şekil 4-25:Yaşlara göre uygulanan lösin boşaltma diyeti sayısı ve aynı yaştaki beslenme planı sayılarına oranı

4.4. Plazma Aminoasit Düzeylerine Yönelik Bulgular



Şekil 4-26:Verilerin yaşlara göre dağılımı

Şekil 4-26'da çalışmada kullanılan aminoasit verilerinin ve tıbbı beslenme tedavisine göre hazırlanan beslenme planlarının, yaş gruplarına göre dağılımı yüzde olarak gösterilmektedir. Çalışmada, valin, lösin, izolösin, glutamin, alanin, metionin, fenilalanin ve tirozin olmak üzere 8 aminoasidin toplamda 10.309 verisi analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 1442 adet beslenme planı bulunmaktadır. Verilerin %27'si 0-1 yaş arasında, %37'si 1-4 yaş arasında, %12'si 5-7 yaş arasında, %15'i 8-11 yaş arasında, %10'u ise 12-15 yaş arasındadır. Verilerin %64'ü hastaların 5 yaşına kadar olan verilerini içermektedir.

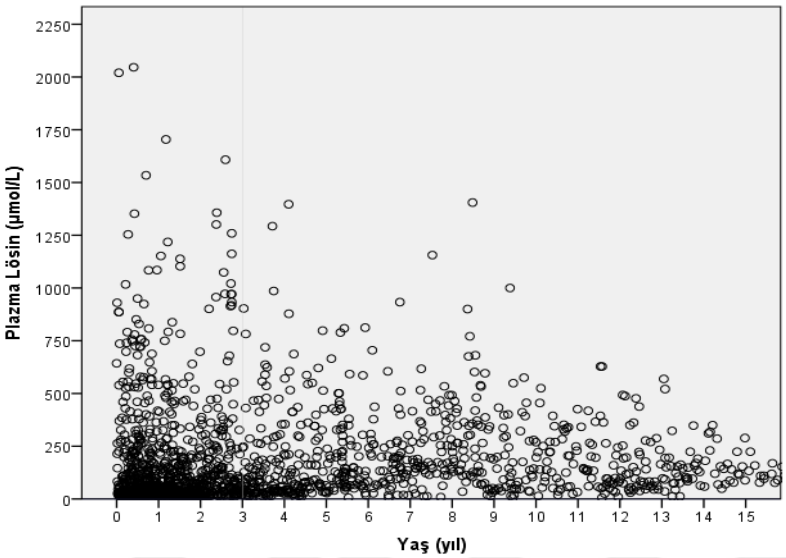
Tablo 4-32'de hastaların 0-15 yaş arasındaki tüm kantitatif aminoasit sonuçlarından elde edilen plazma aminoasit konsantrasyonlarının ortalama, standart sapma, medyan, minimum maksimum değerleri gösterilmiştir.

Tablo 4-32:Hastaların plazma aminoasit değerleri

µmol/L	Ortalama±SS; Medyan	Min-maks	Sayı (n)
Lösin	184±235; 96	1-2046	1679
Valin	434±360; 374	13-4376	1601
İzolösin	350±268; 296	2-2332	1606
Lösin/izolösin	1,25±2,92; 0,37	0,001-67	1606
Lösin/valin	1,01±2,36; 0,33	0,001-41	1601
Valin/lösin	13,08±37,1; 3,07	0,02-999	1601
Glutamin	523±165; 514	35-2116	1397
Alanin	339±169; 307	0-1303	1474
Metionin	38,5±38,9; 26,0	4-281	174
Fenilalanin	61,7±24,0; 59	11-203	1395
Tirozin	96,2±49,5; 88	0-423	1395

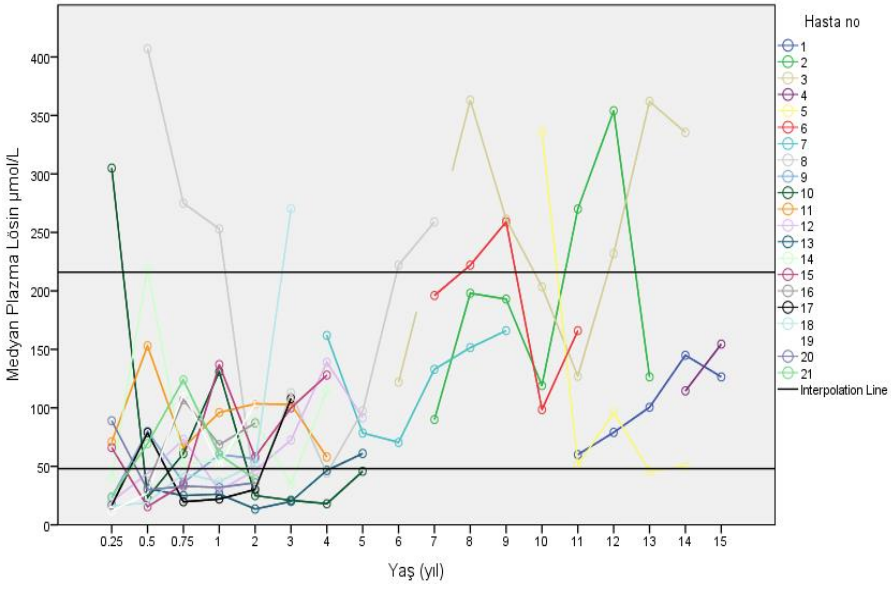
SS: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Şekil 4-27'de hastaların 0-15 yaş arasındaki tüm kantitatif aminoasit analizi sonuçlarından elde edilen plazma lösin (µmol/L) düzeyleri gösterilmiştir.



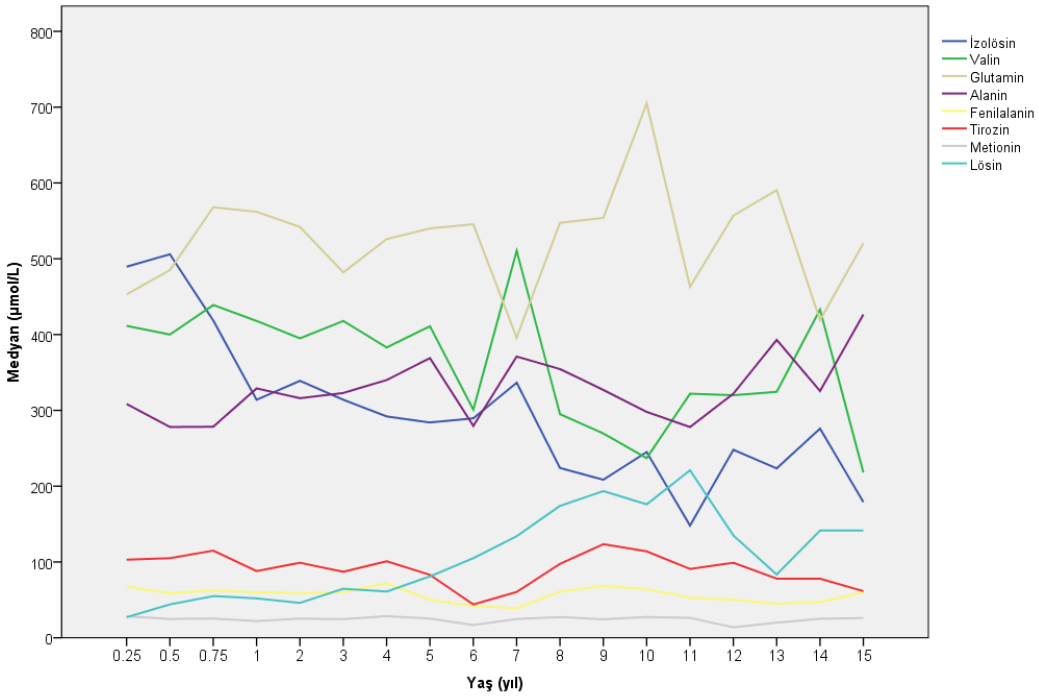
Şekil 4-27:Hastaların yaşlara göre plazma lösin (µmol/L) değerleri

Şekil 4-28'de her bir hastanın rutin plazma aminoasit takibinden elde edilen lösin düzeylerinin yaşlara göre medyan değerleri gösterilmiştir. 0-5, 5-10, ve 10-15 yaş olarak gruplandırılan plazma lösin konsantrasyonları arasındaki ilişkiye göre; 0-5 yaş, 5-10 yaş ($p<0,0001$) ve 10-15 yaştan ($p<0,0001$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. 5-10 yaş, 10-15 yaştan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Yaş gruplarına göre plazma lösin konsantrasyonları; 5-10 yaş >10-15 yaş >0-5 yaş ($p<0,05$) olarak saptanmıştır.



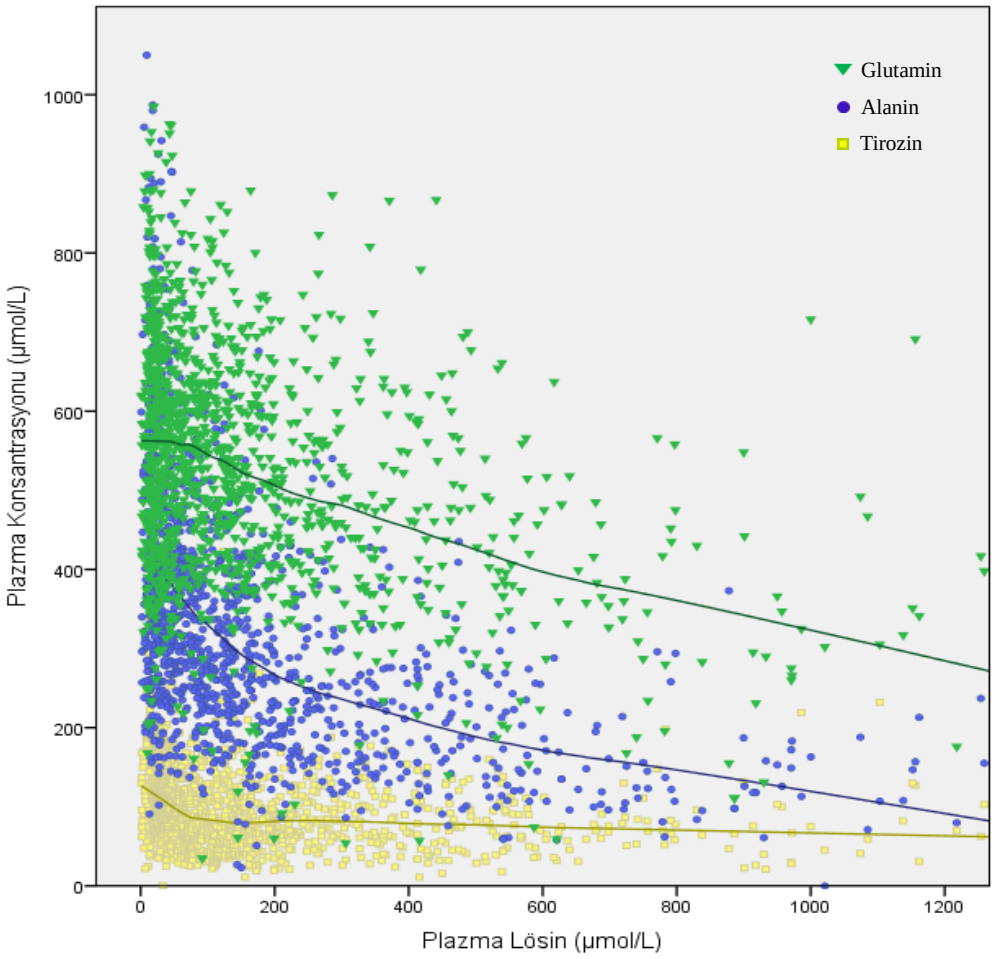
Şekil 4-28:Her bir hastanın yaşına göre plazma lösin konsantrasyonları

Şekil 4-29'da yaşlara göre plazma valin, lösin, izolösin, glutamin, alanin, metionin, fenilalanin ve tirozin konsantrasyonlarının medyan değerleri gösterilmiştir.



Şekil 4-29:Yaşlara göre kandaki valin, lösin, izolösin, glutamin, alanin, metionin, fenilalanin ve tirozin aminoasitlerinin konsantrasyonları

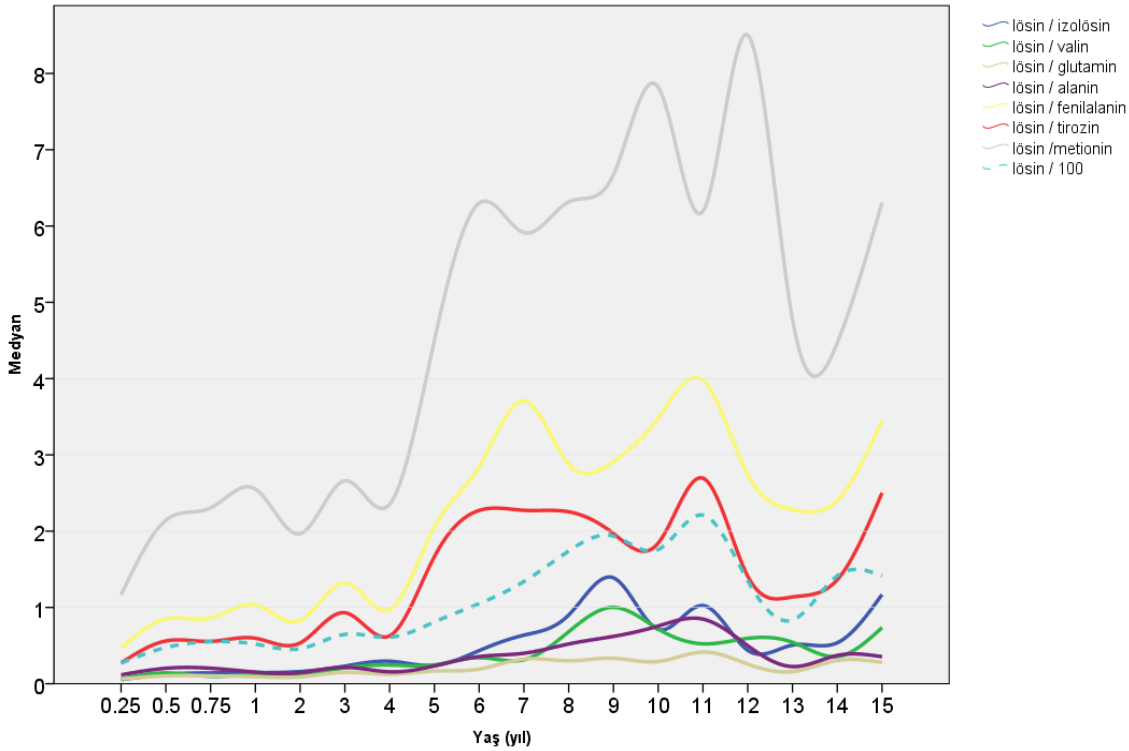
Şekil 4-30'da plazma lösin konsantrasyonu ile glutamin, alanin ve tirozin amino asitleri arasındaki ilişki gösterilmiştir. Lösin konsantrasyonu ile alanin (r =-0,553 p <0,0001 n=1510), glutamin (r =-0,321 p <0,0001 n=1433), tirozin (r =-0,316 p <0,0001 n=1430), izolösin (r =-0,268 p <0,0001 n=1651), valin (r =-0,205 p <0,0001 n=1646) ve fenilalanin (r =-0,056 p=0,036 n=1430) aminoasitleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Lösin ile metionin konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (r=-0,076 p=0,31 n=179).



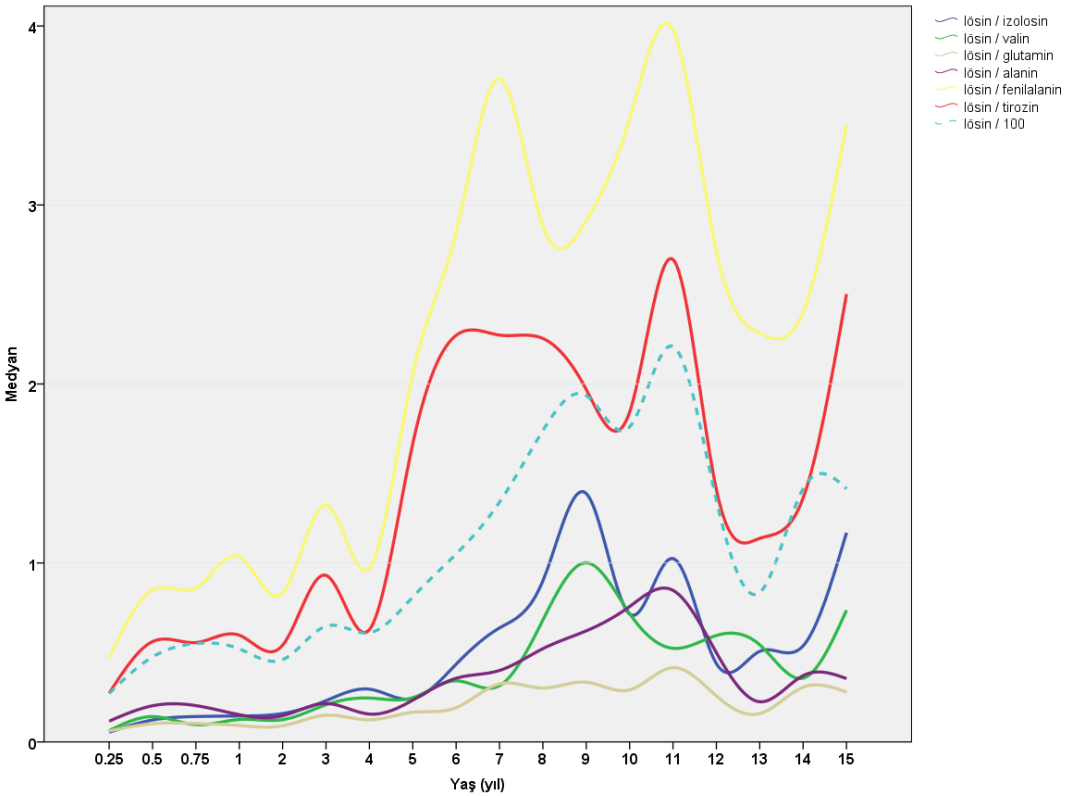
Şekil 4-30:Plazma lösin konsantrasyonu ile glutamin, alanin ve tirozin amino asitleri arasındaki ilişki

Şekil 4-31 ve Şekil 4-32'de yaşlara göre plazma lösin konsantrasyonunun izolösin, valin, glutamin, alanin, fenilalanin, tirozin, metionin aminoasitlerine oranlarının ve plazma lösin düzeyinin değişimi gösterilmiştir. Plazma lösin düzeyindeki değişimi oranlamalarla ile aynı grafiğe yansıtabilmek için gerçek plazma lösin değerinin (µmol/L) %1'i grafikte kullanılmış ve kesikli çizgi ile gösterilmiştir. Lösin/metionin oranı grafikte yüksek değerler oluşturduğu için ayrı grafikte gösterilmiştir.

Plazma lösin konsatrasyonu ile oranlamalar arasındaki korelasyon analizlerine göre lösin konsantrasyonu, lösin/metionin (r=0,907 n=1172), lösin/izolösin (r=0,852 n=1433), lösin/valin (r=0,846 n=1418), lösin/glutamin (r=0,978 n=1114), lösin/alanin (r=0,963 n=1273), lösin/fenilalanin (r=0,954 n=1173), lösin/tirozin (r=0,941 n=1172) aminoasit oranları ile pozitif yönde anlamlı korelasyon göstermektedir (p<0,0001).



Şekil 4-31:Yaşlara göre plazma lösin konsantrasyonunun izolösin, valin, glutamin, alanin, fenilalanin, tirozin, metionin aminoasitlerine oranlarının ve plazma lösin düzeyinin değişimi



Şekil 4-32:Yaşlara göre plazma lösin konsantrasyonunun izolösin, valin, glutamin, alanin, fenilalanin, tirozin aminoasitlerine oranlarının ve plazma lösin düzeyinin değişimi

4.5. Tıbbi Beslenme Tedavisi ile Büyüme Z-Skorları İlişkisi

Hastaların 0-5 yaş aralığında 3. ay, 6. ay, 9. ay, 1., 2., 3., 4. ve 5. yaştaki ölçüm değerleri yaşa ve cinsiyete uygun ağırlık, boy, BKİ ve boya göre ağırlık z-skorlarına dönüştürülmüştür. Bu z-skorlar kendi aralarında ve tıbbı beslenme tedavisi verileri ile karşılaştırılmıştır. Tıbbı beslenme tedavisi verileri ile z-skorlar karşılaştırılırken 0-6 ay arasındaki beslenme planı verileri 6. ay z-skorlar ile, 6-12 ay arasındaki beslenme planı verileri 1. yaştaki z-skorlar ile, 1-2 yaş arasındaki beslenme planı verileri 2. yaş z-skorları ile, 2-3 yaş arasındaki beslenme planı verileri 3. yaş z-skorlar ile, 3-4 yaş arasındaki beslenme planı verileri 4. yaş z-skorları ile, 4-5 yaş arasındaki beslenme planı verileri ise 5. yaştaki z-skorlar ile karşılaştırılmıştır. Z-skorlar ile karşılaştırılan beslenme parametreleri ise lösin toleransı (mg/kg), esansiyel protein (g/kg), doğal protein (g/kg), toplam protein (g/kg) ve enerji alımlarıdır (kcal/kg).

Yaşlara göre, z-skorlar arasında yapılan korelasyonlar sonuçlarına göre;

- 3. ay yaşa göre kilo ile yaşa göre baş çevresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= 0,722 p=0,001 n=17).
- 3. ay yaşa göre boy ile yaşa göre baş çevresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= 0,615 p=0,009 n=17).
- 6. ay yaşa göre boy ile yaşa göre baş çevresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= 0,531 p=0,028 n=17).
- 2. yaş yaşa göre boy ile yaşa göre baş çevresi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= 0,661 p=0,033 n=12).

Z-skorlar ile tıbbi beslenme tedavisi verileri arasında yapılan korelasyon sonuçlarına göre 6. ay, 2. yaş, 4. yaş ve 5. yaşta beslenme planı verileri ile z-skorlar arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

- 1. yaşta lösin toleransı ile boya göre ağırlık z-skoru arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= -0,670 p=0,024 n=11).
- 1. yaşta enerji alımı ile boya göre ağırlık z-skoru arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= -0,651 p=0,022 n=12).
- 1. yaşta esansiyel protein alımı ile yaşa göre boy z-skoru arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= -0,634 p=0,027 n=12).

- 1. yaşta toplam protein alımı ile yaşa göre boy z-skoru arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= -0,637 p=0,026 n=12).
- 3. yaşta doğal protein alımı ile yaşa göre boy z-skoru arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= -0,900 p=0,037 n=5).
- 3. yaşta esansiyel protein alımı ile yaşa göre boy z-skoru arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= 0,900 p=0,037 n=5).

5. TARTIŞMA

Akçaağaç kokulu idrar hastalığı, nadir görülen hastalıklar arasında yer alır. Hastalık ilk olarak 1954'te idrarlarında akçaağaç kokusu olan ve süt çocukluğu döneminde kaybedilen 4 kardeşte tanımlanmıştır (16). Hastalık uzun zamandır bilinmesine rağmen, yönetimi hakkında rehberler yakın tarihte oluşturulmaya başlanmıştır (14,98,99). Nadir görülen hastalıklarda yapılan çalışmalarda gerek çalışma gerekse hasta sayısının az olması nedeni ile verilerin ve sonuçların yorumlanması zor olmakta, konu hakkında daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Benzer şekilde MSUD hastalarının büyüme özelliklerini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Biz de bu çalışmamızda, kliniğimizde izlenen MSUD tanılı hastaların geriye doğru verilerini inceleyerek, hastaların yaşlara göre tıbbi beslenme tedavisi, büyüme özellikleri ve plazma aminoasit özellikleri incelenmeyi amaçladık. Çalışma 12'si erkek (%57), 9 'u kız (%42,9) toplam 21 MSUD tanılı hastanın verileri ile gerçekleştirilmiştir.

Akraba evliliklerinin görüldüğü ülkelerde genetik geçişli hastalıklar özellikle otozomal resesif geçiş gösteren doğumsal metabolizma hastalıklarının görülme sıklığı fazla olmaktadır (100,101) Birinci derece kuzen evliliğinde otozomal resesif hastalığa neden olma riskinin %1,7-2,8 daha fazla olduğu belirlenmiştir (100). Çalışmamıza göre de hastaların anne-babaları arasındaki akrabalık oranının çok yüksek olduğu (%90,5) ve bu evliliklerin %78,9'unun da birinci derece kuzen evliliği olduğu olduğu görülmektedir. Türkiyedeki %20-30 olan yüksek akraba evliliği oranları yıllar içinde azalma göstermiş olsa da, akraba evliliğinin fazla olduğu toplumlar arasındadır (100). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, 2010 yılından itibaren yıllık birinci derece kuzen evliliği oranı sürekli düşüş göstererek, 2020 yılı içinde %3,8 (18.516 çift) olmuştur. 2020 yılı itibariyle toplam evli bireyler arasında ise %8,4 birinci derece kuzen evliliği vardır (102).

Çalışmamızda hastaların BCKDH gen mutasyonlarına göre dağılımları incelendiğinde, BCKDHB gen mutasyonuna sahip hasta sayısı çoğunlukta olduğu gözlenmiştir (%52 n=11). Bu durum literatür ile uyumludur (103,101).

MSUD tanılı hastalarda protein (esansiyel aminoasit) eksikliği, anemi, metabolik ataklar, enfeksiyonlar gibi katabolizmayı tetikleyen durumlar büyüme ve gelişme sorunlarına yol açabileceğinden, hastaların tıbbi beslenme tedavileri ve plazma aminoasit dengesinin yakından izlenmesi sağlanarak, hastanın normal büyüme ve gelişmesini sağlamak amaçlanmaktadir (104). Çalışmamızda hastaların antropometrik verileri ile fiziksel büyüme özellikleri, tıbbi beslenme tedavisi ve plazma aminoasit profilleri incelenmiştir.

Antropometrik değerlendirme: Yapılan çalışmalar DSÖ ve Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocuklarına ait z-skorlar arasında bazı yaş gruplarında farklılıklar olduğunu göstermiştir (83). Yaşa göre ağırlıkta, DSÖ z-skorlarının, Neyzi z-skorlarından yüksek olması Türk çocuklarının ağırlıklarının daha fazla olduğunu göstermektedir. Yaşa göre boyda, Neyzi z-skorlarının DSÖ z-skorlarından yüksek olması Türk çocukların boylarının daha kısa olduğunu göstermektedir. Yaşa göre BKİ'de ise DSÖ z-skorları Neyzi z-skorlarından daha yüksek olduğundan Türk çocukların BKİ değerlerinin daha fazla olduğu anlaşılmaktadır. Hastalarımızın DSÖ ve Neyzi büyüme eğrilerine göre hesaplanan z-skorları arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak anlamlı farkın olduğu z-skorların medyan değerlerine bakıldığında yaşa göre ağırlıkta, yaşa göre boyda ve yaşa göre BKİ'de Neyzi ve DSÖ z-skorları arasında yaş grubuna göre değişmekle birlikte ~±0,2 SD fark olduğu görülmektedir. Bu nedenle hastaların DSÖ veya Neyzi büyüme eğrilerine göre yapılan ağırlık, boy ve BKİ değerlendirmeleri arasında yanlış yorumlamaya neden olacak kadar fark olmayacağı sonucuna varılabilir. Bu sonuca ek olarak literatürdeki çalışmalarda çoğunlukla DSÖ z-skorlarına göre yapılan değerlendirmeler kullanıldığı için sonuçları karşılaştırabilmek adına DSÖ büyüme eğrileri kullanımı daha fazla tercih edilmektedir. Çalışmamızda, Neyzi ve DSÖ eğrilerine göre yaşa göre baş çevresi değerlendirmesi ayrıca incelenmiştir.

MSUD tanılı hastalarda katabolizmayı önleme amaçlı alınan fazla enerji, uygulanan protein kısıtlaması ve hastalığın fizyopatolojisi, hastaların büyüme özelliklerini etkileyebilmektedir (104). Çalışmamızda MSUD tanılı hastaların ağırlık ve boy ölçümleri DSÖ 2006-2007 büyüme eğrilerine göre yaşa ve cinsiyete özgül olarak z-skorlara dönüştürülmüş ve DSÖ'nün önerdiği z-skor aralıklarına göre sınıflandırılarak değerlendirilmiştir. Hastaların tüm yaşlardaki ağırlık, boy, BKİ ve baş çevresi z-skorları arasında cinsiyete göre ve BCKDHA/BCKDHB gen mutasyonlarına göre anlamlı fark

gözlenmemiştir (p>0,05). Daha önceki çalışmalarda da mutasyon ve cinsiyet farkının büyüme üzerine etkisi ile ilgili bir fark bildirilmemiştir.

0-5 yaş değerlendirmesi: Hastaların doğum z-skorları büyük oranda normal aralıkta olduğu için doğum z-skorları hariç ilk 5 yaştaki z-skorlar değerlendirilmiştir. Doğum z-skorları hariç ilk 5 yaştaki veriler, yaşa göre ağırlıkta toplam verinin %57'sini, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ'de toplam verinin %71'ini oluşturmaktadır. Yaşa göre ağırlık sınıflandırmasına göre (Tablo 4-21) hastaların %5,8'i çok düşük kilolu, %8,5'i düşük kilolu, %68,1'i normal, %13,3'ü +1SD üzerinde, %3,1'i+2SD üzerinde, %2,3'ü +3SD üzerindedir. Yaşa göre boy sınıflamasına göre (Tablo 4-22) -2SD'nin altında olan hasta oranı %45,5 iken, normal aralıkta olan hastaların oranı %54'tür. Hastaların yaşa göre ağırlık z-skorları çoğunlukla (%68) normal aralıkta olmasına rağmen yaşa göre boy z-skorları çoğunlukla (%45,5) -2SD'nin altında kaldığı için hastalarda boya göre ağırlık ve yaşa göre BKİ z-skorları çok artmıştır. Hastaların boya göre ağırlık sınıflamasına göre %5,4'ü orta derece malnütrisyon, %3,7'si hafif derece malnütrisyon, %53,3'ü normal, %27,4'ü kilo riski, %11,9'u fazla kilolu/obezite riskli, %6'sı ise obez sınıfındadır. Hastaların toplamda %45,3'ünün boya göre kilo z-skoru +1SD'nin üzerindedir. Yaşa göre BKİ sınıflamasına göre (Tablo 4-23) ise %3'ü çok zayıf, %5,3'ü zayıf, %42,1'i normal, %30,3'ü kilo riskli, %14'ü fazla kilolu/obezite riskli, %5,3'ü ise obezdir. Hem yaşa göre BKİ hem de boya göre ağırlık sınıflamasına göre hastaların yaklaşık %45'inin z-skorları normalin üzerindedir.

5-10 yaş değerlendirmesi: Çalışmamızda 5-10 yaş aralığında 8 hastanın verisi bulunmaktadır. 5-10 yaş arası veriler yaşa göre ağırlıkta toplam verinin %32'sini, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ'de toplam verinin %21'ini oluşturmaktadır. Yaşa göre ağırlık sınıflamasına göre hastaların %74,8'i normal aralıkta, %23'ü +1SD üzerindedir. Yaşa göre boy sınıflamasına göre %22'si aşırı bodur, %18,8'i bodur, %60'ı normal aralıktadır. Yaşa göre BKİ sınıflamasında çok zayıf ve zayıf hasta bulunmamakta, hastaların %53,2'si normal aralık, %33,6'sı kilo riskli, %9,6 obezite riskli, %3,4'ü obez sınıfındadır. Yaşa göre ağırlık z-skorlarında 5. yaş ve sonrasında çok düşük kilolu sınıfında hasta kalmadığı ve 5-10 yaş arasında ağırlık z-skoru normal olanların oranının %75'e ulaştığı görülürken, 0-5 yaş aralığına benzer şekilde boy z-skorlarının düşük olması sonucunda hastaların yaklaşık yarısının BKİ z-skorlarının normal aralığın üzerinde kaldığı saptanmıştır.

Kong ve ark. (105) 22 MSUD tanılı hasta (0-12 yaş) ile yaptığı çalışmasında ortalama boy z-skoru -2,69±1.37, ortalama ağırlık z-skoru 1,13±1,81 bulunmuştur. Bodur oranı %27 (6/22), aşırı bodur oranı %41 (9/22), normal boy oranı %32 (7/22), zayıf ve çok zayıf toplam oranı %35 (7/20), normal ağırlık oranı %40 (8/20), kilo riskli oranı %25 (5/20) bulunarak çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Kenneson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaşa göre boy z-skoru -1 SD'den düşük olan hastaların oranı %51,6 olarak belirlenmiştir. Yaşa göre boy z-skorları; tanıyı yenidoğan tarama programı sayesinde alan hastalarda, sonradan tanı alanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (106). Ülkemizde genişletilmiş yenidoğan taramasında MSUD hastalığı taranmadığı için hastaların hiçbiri bu şekilde tanı almamış, hepsi klinik bulguların ortaya çıkmasından sonra postnatal ortalama 29. günde (medyan: 15. Gün) tanı almışlardır. Bu nedenle çalışmamızda hastaların bu şekilde verilerini incelemek mümkün olmamıştır. Yenidoğan taraması sayesinde semptomlar başlamadan önce hastalığın belirlenmesi, hastalığın seyrini olumlu etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (107,108). Evans ve ark.'nın, MSUD'nin de dahil olduğu protein metabolizması bozukluğu olan hastaların büyüme z-skorlarını değerlendirdikleri çalışmada ise, MSUD'li hastaların %33'ünün boy z-skoru yaşam boyu -1 SD'nin altında kaldığı gözlenmiştir. Protein metabolizması bozukluğu olan hastalık grupları (metil malonik asidemi, propiyonik asidemi, izovalerik asidemi, üre döngüsü bozuklukları) arasında yaşlara göre en yüksek medyan BKİ değerleri MSUD tanılı hastalarda bulunmuştur. BKİ z-skoru yaşam boyu +1 SD üzerinde olan hasta oranı ise %33 olarak belirlenmiştir (104). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi hastaların boy z-skorları düşük, buna karşılık BKİ z-skorlarının yüksek olduğu belirlenmiştir.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018) verilerine göre 5 yaş altı çocuklarda (n=2560) DSÖ büyüme eğrileri kullanılarak belirlenen bodurluk oranı %6, aşırı bodur oranı %1,5 olarak belirlenmiştir (109). Boya göre ağırlık z-skoru ile değerlendirilen çocuklarda +2SD üzeri çocuk oranı %8, -2SD altındaki zayıf çocuk oranı %2'den az, -3SD altındaki çok zayıf çocuk oranı ise %1'den azdır. Yaşa göre ağırlık z-skorlarında ise -2SD altındaki ve -3SD altındaki çocuk oranlarının her ikisi de %2'dir. Çalışmamızda MSUD tanılı hastalarda belirlenen 5 yaş altı bodurluk ve aşırı bodurluk oranlarının (%28,4, %17,5) ülkemizde beklenen oranlara kıyasla fazla olması MSUD patolojisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Ek olarak, 5 yaş altı boya göre ağırlık z-skoru

+2SD üzeri çocuk oranı %17,9, -2SD altındaki zayıf hasta oranı (%3,7), ve -3SD altındaki çok zayıf hasta oranı (%5,4) TNSA oranlarından fazladır. Çalışmamızda 5 yaş altı yaşa göre ağırlık z-skoru -2SD altındaki düşük kilo hasta oranı (%8,5), ve -3SD altındaki çok düşük kilo hasta oranı (%5,8), TNSA oranlarından fazladır.

MSUD tanılı hastalarda anabolizmanın devamı ve katabolizmayı önleme amacıyla fazla kaloriye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu enerji ihtiyacı karşılanırken doğal protein kaynakları serbest olarak kullanılamadığından hastalarda basit karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek besinlerin, modüler ürünlerin veya düşük proteinli hazır ürünlerin kullanımı fazla olmaktadır. Yapılan çalışmalarda düşük proteinli ürün kullanımının MSUD tanılı hastalarda plazma lösin ve izolösin değerlerini düşürmeye katkı sağladığını ancak BKİ z-skorlarında artışa neden olduğunu belirtilmiştir (12). Basit karbonhidratların fazla oranda kullanılması insülin direncinde artışa neden olmaktadır. İnsülin direnci ve obezite nedeniyle hepatosteatoz gelişebilmektedir (110). Ancak hepatosteatoz gelişimi için temel neden insülin direnci olduğundan obezite görülmeyen hastalarda da hepatosteatoz gelişimi olabilmektedir (111). MSUD hastalığında hepatosteatoz bildiren çalışma bulunmamakla birlikte organik asidemilerden metilmalonik asidemi ve propiyonik asidemi üzerine yapılan çalışmada karaciğer anormallikleri görülebildiği ve takibinin yapılması gerektiği belirtilmektedir (112). Hastalarımız arasında 1 ve 15 numaralı hastalarda hepatosteatoz geliştiği saptanmıştır. 1 numaralı hastanın 1-15 yaş arası tüm BKİ z-skorları ±1 SD aralığında olmasına rağmen 14 yaşında hepatosteatoz gelişmiştir. 15 numaralı hastada ise BMI z-skoru 1. yaşta +2,14 SD, 2. yaşta +4,12 SD, 3. yaşta ise +1,49 SD olup 3 yaşında hepatosteatoz gelişmiştir.

MSUD tanılı hastalarda TNSA'dan daha fazla oranda zayıf ve obezite riskli hasta görülmektedir. Hastaların bir yandan metabolik olarak dengede tutulması amacı ile yüksek kalori tüketmeleri öte yandan boy z-skorlarının düşük olması BKI artışı ve obezite riskine neden olurken, metabolik ataklar, beslenme güçlüğü/isteksizliği, katabolizma gibi nedenler beslenme eksikliğine bağlı malnütrisyona da neden olmaktadır. Bu durum MSUD izlem ve tedavi süreçlerini zorlaştırabilmektedir. Hastalarda büyümenin yakın izlemi, ortaya çıkabilecek sorunların erken fark edilmesini sağlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

Baş çevresi değerlendirmesi: Neyzi ve ark. ülkemiz çocuklarının baş çevresi ölçüm değerlerinin birçok ülkenin baş çevresi değerlerinden daha yüksek olduğunu

belirlemiş ve bunu ülkemize özgü genetik bir özellik olarak yorumlamışlardır (82). Bu nedenle baş çevresi ölçümleri DSÖ eğrilerinde Neyzi eğrilerinden daha yüksek z-skor değerleri vermektedir. Çalışmamızda da 0-3 yaş arası baş çevresi Neyzi z-skorları DSÖ z-skorlarından anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Tablo 4-15). DSÖ ve Neyzi z-skorları medyan değerleri arasındaki farka bakıldığında ise yaşa göre değişmekle birlikte ~0,6 SD'lik fark olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda DSÖ eğrilerine göre hastaların %3'ü mikrosefali olarak değerlendirilirken, Neyzi eğrilerine göre mikrosefali olarak değerlendirilen hasta oranı %12,9 olarak bulunmuştur (Tablo 4-25). Genetik olarak baş çevresinde ortaya çıkan bu farklılıktan dolayı, hastaların baş çevresi ölçümlerini Türk büyüme eğrilerine göre değerlendirilmenin daha doğru olduğu ifade edilmektedir (113). MSUD tanılı hastalarda baş çevresi değeri doğumda normal olup sonradan mikrosefali görülebilmektedir (13). Kong ve ark. DSÖ eğrileri kullanarak yaptığı çalışmasında da MSUD hastalarının %57'si (4/7) mikrosefalik olduğu belirlenmiştir ancak hastaların mikrosefali özellikleri tıbbi kayıtlarda bulunmadığından mikrosefali etiyolojisi hakkında yorum yapılamamıştır (105). Çalışmamızda 3 yaş baş çevresi verilerinin Neyzi eğrileriyle yapılan değerlendirmesine göre hastaların hiçbirinde mikrosefali saptanmamıştır. Ancak ara ölçümlerinde en az 2 kez mikrosefali saptanan 8. 13. ve 16. hastaların geriye dönük plazma lösin düzeyleri aynı yaş grubundaki diğer hastalar ile karşılaştırıldığında 6-12 ay plazma lösin düzeyleri diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,043$). Bu durumda yüksek plazma lösin düzeyleri ile mikrosefali özellik arasında ilişki olabileceği düşünülmüş olsa da hastaların sayısının az olması nedeni ile MSUD tanılı hastalarda mikrosefali özellik ile beyin gelişimi özelliklerinin incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda z-skorların birbiri ile yapılan karşılaştırmaları sonucunda 3. ay yaşa göre kilo, 3. ay yaşa göre boy, 6.ay yaşa göre boy ve 2. yaş yaşa göre boy z-skorları ile aynı yaşların yaşa göre baş çevresi z-skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır (Başlık 4.5.). Geraedts ve ark. aralarında Türk çocuklarında bulunduğu, 14.500 veri kullanarak boy ve baş çevresi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında yaşa göre baş çevresinin yaşa göre boy ve boya göre kilo ile güçlü şekilde ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Özellikle çok kısa ve çok uzun çocuklarda baş çevresini değerlendirirken, ek olarak boya göre baş çevresi çizelgelerinin de kullanılabileceğini belirtmişlerdir (114). Yetişkin bireylerde baş çevresi ile boy uzunluğu arasındaki yüksek ilişki neticesinde baş çevresinden boy

ölçüsünün elde edildiği çeşitli denklemler oluşturulmuştur (115). Çalışmamızda da bodur ve aşırı bodur sıklığının fazla olduğu yaşlarda mikrosefali sıklığının da fazla olması ve yapılan korelasyon sonuçları MSUD tanılı hastalarda 0-3 yaş için boy ve baş çevresi ilişkisinin kurulabileceğini göstermektedir (Tablo 4-22, Tablo 4-25).

Tıbbi beslenme tedavisi: Besin alımını değerlendirmede kullanılan besin günlüğü, besin tüketim sıklığı anketleri ve çalışmamızda da verilerini kullandığımız 24 saatlik besin tüketim kaydı yöntemi ile elde edilen bilgiler hastaya bakım veren kişilerin beyanlarına bağlı olduğundan, besin alımına ilişkin her zaman doğru bilgi vermeyebileceğinden, değerlendirme yapılırken dikkatli olunması önerilmektedir (73). Çalışmamızda bakım veren kişilerin verdiği bilgiler doğrultusunda, hastaların plazma aminoasit düzeylerine uygun şekilde hazırlanan beslenme planlarının verileri kullanılmıştır.

Lösin toleransı: Strauss ve ark. 2020 yılında 184 MSUD tanılı hasta ile yaptığı çalışmada (49) hastaların yenidoğan döneminde lösin toleransını 72±13 mg/kg olarak belirlenmiş ve bu miktar yaş ile azalarak 16 yaş sonrasında 10±2 mg/kg'a kadar düşmüştür. Çalışmamızda da 0-6 ayda lösin toleransı ortalaması 63,6 ±26,5 mg/kg bulunurken, yaş arttıkça azalan lösin toleransı 12-15 yaşta 10,4±4,9 mg/kg olarak hesaplanmıştır (Tablo 4-26). Yapılan korelasyon analizi sonucunda da yaş ile lösin toleransı arasında negatif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r= -0,720$ $p<0,0001$ $n=616$) (Şekil 4-13). Çalışmamızda yaş grupları arasında yapılan lösin toleransı (mg/kg) karşılaştırmalarında saptanan anlamlı sonuçlara göre ise 0-6 ay > 6-12 ay > 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş ~ 12-15 yaş lösin toleransları şeklinde sıralanmıştır. En yüksek lösin toleransı 0-6 ay arasında iken 8-11 yaşa kadar anlamlı düşüş göstermiştir. 8-11 yaş ve 12-15 yaş ortalamaları birbirine yakın olup medyan değer 12-15 yaşta daha fazla bulunmuştur. Ancak iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,997$). Çalışmamızdaki 0-6 ay ve 6-12 ay lösin toleransı miktarları Frazier (14) ve Acosta (48) çalışmalarında belirttiği aralığa benzer iken 5-7 yaş, 8-11 yaş ve 12-15 yaş lösin toleransı iki çalışmadan daha düşük hesaplanmıştır (Tablo 4-26). 1-4 yaş arası lösin toleransı (31,5±18,4 mg/kg) Frazier çalışmasındaki alt sınırın (1-3 yaş için 40-70 mg/kg, 4-8 yaş için 35-65 mg/kg) altında kalmış ancak toplam lösin toleransı miktarına (399±220 mg/gün) bakıldığında Acosta ve ark. çalışmasındaki 1-4 yaş aralığına (275-535 mg/gün) uygun miktarlar olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki

5-7 yaş, 8-11 yaş ve 12-15 yaş toplam lösin toleransı miktarları (331±220, 339±210, 410±197 mg/gün) Acosta ve ark. belirttiği miktarlardan (360-695, 410-785, 540-740 mg/gün) düşük bulunmuştur. Bu büyük yaş gruplarında analiz edilen hasta sayısının diğer gruplardan az olması, sonuçların bu şekilde olmasına katkı sağlamış olabilir. Ayrıca beslenme düzeninin 0-5 yaş aralığındaki gibi sıkı kontrolünun zorlaştığı ve doğal protein kaçağının arttığı bu yaşlarda, yükselen kan lösin değeleri nedeniyle hastalara lösin içeriği daha düşük beslenme planları uygulanması gerekebilmektedir. Hastaların, düşük proteinli hazır gıdaların yüksek maliyeti nedeniyle besin çeşitliliğinin az olması, bakım veren kişilerden ayrı olduklarında tıbbi beslenme tedavisi kısıtlamalarına uymak istememeleri gibi sebeplerle 5 yaştan sonra tıbbı beslenme tedavisine uyumu azalmaktadır (12). Bu nedenle bu yaş gruplarında, özellikle de 8-11 yaş ve 12-15 yaş gruplarında, hastaların lösin toleransı hastaya verilen beslenme planlarındaki lösin miktarlarından hesaplandığı için, sonuçların gerçek alımlardan düşük çıkma olasılığı bulunmaktadır. Ek olarak hastalarımızın gerçek lösin toleranslarının literatürdeki miktarlardan düşük olma olasılığı da vardır. Çalışmamızda yaş grupları arasında yapılan toplam lösin toleransı (mg/gün) karşılaştırmalarında saptanan anlamlı sonuçlara göre 0-6 ay ~ 6-12 ay ~ 1-4 yaş ~ 12-15 yaş > 5-7 yaş ~8-11 yaş şeklinde sıralanmaktadır.

Fransa'da 35 MSUD hastası ile yapılan çalışmaya göre belirlenen toplam lösin toleransı miktarları arasında (0-1 yaş:359±58,2, 1-6 yaş 492±93,3, 6-10 yaş:587±123, 10-15 yaş:725±209 mg/gün) 0-1 yaş hariç diğer yaş grupları, çalışmamızdaki toplam lösin toleransı değerlerinden yüksektir. Ancak bu çalışmada kilogram başına alınan lösin toleransı miktarları belirtilmemiştir (52). Ayrıca çalışmamızın sonucuna göre BCKDHA ve BCKDHB gen mutasyonlarına sahip hastaların lösin toleransları arasında (5-7 yaş hariç) anlamlı farklılık saptanmamasından, hasta sayısının az oluşu da göz önünde bulundurularak, gen mutasyonundaki farklılığın lösin toleransına etkisi olmadığı sonucuna varılabilir (Tablo 4-29).

Esansiyel ve doğal protein alımı: MSUD tıbbi beslenme tedavisinde toplam protein miktarı; hastanın bireysel lösin toleransına göre belirlenen doğal protein miktarı ve esansiyel aminoasit formulasından alınan esansiyel protein miktarlarının toplamıdır. DRI miktarına göre, doğal protein hakkına eklenecek esansiyel protein miktarları belirlendikten sonra, ek olarak DRI'nın %20-40'ı kadar daha esansiyel protein (formula mama) kullanımı önerilmektedir. Toplam proteinin miktarı DRI'nın %120-140'ı kadar

olmaktadır (14). Çalışmamızda MSUD hastalarının toplam protein alımı ortalama olarak, DRI miktarlarının %165'i (%114-%207) kadardır (Şekil 4-23). Benzer oranlarda yüksek protein alımı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (105,116). Hastalardaki bu yüksek protein alımının büyük bir kısmı esansiyel aminoasit formülalarından gelmektedir. Hastalarda yaş arttıkça doğal protein (g/kg) alımı alımı sürekli azalsa da 12-15 yaşa kadar esansiyel protein alımı hep ~2 g/kg kadar olmuştur. Çalışmamıza göre 0-3 ay ve 3-6 ay, doğal proteinin toplam proteine katkısının en fazla olduğu yaşlar olmuştur (%25-%29). 0-5 yaş arasında protein alımının ~%25'i doğal besinlerden karşılanırken, %75'i esansiyel aminoasit formulasından karşılanmıştır. Toplam protein alımının doğal besinlerden karşılanma yüzdesi 5-7 yaşta %20'ye, sonraki yaşlarda ~%12'ye kadar düşmektedir (Şekil 4-19, Şekil 4-20). Strauss ve ark. çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde süt çocukluğu döneminde yaklaşık %25 olan doğal protein oranı adolesan dönemde %10'a kadar düşmüştür (49). Hastaların yaş grupları arasında yapılan analizlerde ise; doğal protein alımı (g/kg) karşılaştırmasında 0-6 ay > 6-12 ay ~ 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş ~ 12-15 yaş ($p<0,05$) sıralaması, toplam protein alımı (g/kg) karşılaştırmasında 0-6 ay > 6-12 ay ~1-4 yaş ~ 5-7 yaş > 8-11 yaş > 12-15 yaş ($p<0,05$) sıralaması elde edilmiştir (Şekil 4-21). Toplam protein alım miktarında 1-4 yaş ve 5-7 yaş arasında anlamlı fark bulunmazken, 1-4 yaş doğal protein alımının 5-7 yaştan anlamlı olarak fazla olması, 5-7 yaşta doğal protein alımının azalıp esansiyel protein alımının arttığını göstermektedir.

MSUD hastalarında plazma lösin düzeylerinin hastalık veya diyet uyumsuzluğu nedenleriyle (akut atak tablosu gelişmeksizin) yükseldiği dönemlerde, plazma lösin düzeylerini hedef düzeye indirebilmek için kullanılan, lösini azaltılmış beslenme planlarından olan 0 mg/kg'lık lösin boşaltma diyetleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Yaşlar arasında, uygulanan beslenme planı sayılarına göre, lösin boşaltma diyeti yüzdesi en fazla 5-10 yaş arasındadır. Bu yaş aralığında hastanın tıbbi beslenme tedavisine uyumunun azalması, plazma lösin düzeylerinin 0-5 yaş ve 10-15 yaş aralığına göre yüksek seyretmesi bu yaş aralığında lösin boşaltma diyeti kullanımını artırmış olabilir. 6. yaşta hazırlanan beslenme planlarının %24,4'ü lösin boşaltma diyeti olup en yüksek oran bu yaştadır. Kliniğimiz Beslenme ve Metabolizma biriminda MSUD tanısı ile izlenen hastalarımızın 3 yaşa kadar haftada bir, 3 yaş sonrası 2 haftada bir plazma kantitatif aminoasit takibi yapılmaktadır. 1-4 yaş arasında lösin boşaltma diyeti sayısı en fazladır (n=27), bunun yanında takip sıklığı fazla olduğundan en fazla

beslenme planının da hazırlandığı (n=508) yaş aralığıdır. Bu nedenle 1-4 yaş arasında lösin boşaltma diyetinin sayısı fazla olsa da yüzdesi düşük hesaplanmıştır (% 5,3). Plazma lösin düzeyleri 5-10 yaş arasında, 0-5 ve 10-15 yaş aralığından yüksek ortalamaya sahip olsada, plazma lösin düzeyinin 1000 µmol/L'ün üzerinde görülme sıklığının ilk 5 yaşta daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil 4-27).

Enerji alımı: MSUD tanılı hastalarda yaş arttıkça kilogram başına ihtiyaç duyulan enerji miktarı azalmaktadır ($r = -0,654$ $p<0,0001$). Bununla birlikte hastaların enerji alım miktarları yaş grupları arasında karşılaştırıldığında analiz sonuçlarına göre 0-6 ay > 6-12 ay ~ 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş > 12-15 yaş ($p<0,05$) şeklinde sıralanmıştır. Anabolik süreçlerin oluşumu enerjiye bağlıdır. Protein sentezini sürdürebilmek için esansiyel aminoasitler ve pozitif kalori dengesi gereklidir (57). Çalışmamızda 0-6 ay, 6-12 ay, 1-4 yaş ve 12-15 yaş aralıklarında hastaların enerji alımı ile lösin toleransı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4-28). Büyüme hızının fazla olduğu 0-4 yaş ile yeniden bir büyüme hızlanmasının olduğu 12-15 yaş puberte döneminde kalori alımı ve lösin töleransının birlikte arttığı saptanmıştır. Strauss ve ark. yaptığı çalışmada da 0-4 yaş arasında lösin toleransı ile enerji alımı arasında ($r=0,9$ $p<0,0001$) güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir (31). Büyüme hızının 0-4 yaş ve puberte dönemine nisbeten daha az olduğu 5-7 yaş ile 8-11 yaş aralıklarında ise lösin töleransı ile enerji alımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

MSUD tanılı hastalarda 0-10 yaşta günlük toplam enerji alımı, Schofield denklemlerine (97) göre hesaplanan BMH (bazal metabolizma hızı) miktarlarının, ortalama olarak % 183'üne kadar çıkmaktadır (%127-223). Evans ve ark. çalışmasında protein metabolizması hastalıkları (MMA, PA, IVA, üre döngüsü bozuklukları) arasında bu oran çalışmamıza yakın miktarlarla, en yüksek MSUD tanılı hastalarda bulunmuştur (BMH'nin % 155-243'ü) (104).

Tıbbi beslenme tedavisi ve büyüme z-skorları ilişkisi; Literatürde MSUD tanılı hastaların büyüme özelliklerini ve tıbbi beslenme tedavilerini inceleyen çalışma sayısı azdır. MSUD büyüme özellikleri, çalışmalarda genellikle diğer protein metabolizması bozukluklarıyla birlikte ele alınıp incelenmiştir. Evans ve ark. protein metabolizması bozukluğu olan hastalarla yaptığı çalışmada, çalışma düzenimize benzer şekilde hastaların doğal protein, esansiyel protein, toplam protein ve enerji alım miktarları ile

ağırlık, boy ve BKİ z-skorlarını 3, 5 ve 10. yaşta karşılaştırmaları yapılmıştır. MSUD tanılı hastalarda yalnızca 3 yaştaki total protein alımı (büyük kısmını esansiyel aminoasitin oluşturduğu) ile boy z-skoru arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (r=0,689, p=0,040 n=9) (104). Çalışmamızda da benzer şekilde 3. yaşta yaşa göre boy z-skoru ile esansiyel protein alımı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=0,900 p=0,037 n=5).

Çalışmamızda z-skorlar ile tıbbi beslenme tedavisi verileri arasında yapılan korelasyon sonuçlarına göre 6. ay, 2. yaş, 4. yaş ve 5. yaşta beslenme planı verileri ile z-skorlar arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). 1. yaşta lösin toleransı ile boya göre ağırlık z-skoru arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=-0,670 p=0,024 n=11). 1 yaşta hastaların boya göre ağırlık sınıflamasına göre %12'si -1SD'nin altına, %38'i normal aralıkta, %50'si ise +1SD'nin üzerindedir. Hastaların büyük oranda +1SD'nin üzerinde olması nedeniyle, lösin toleransının düşük olması boya göre ağırlık z-skorlarının artmasında etkili olabileceği yorumu yapılabilir. Esansiyel protein alımı ile yaşa göre boy z-skoru arasında 1. yaşta negatif yönde anlamlı korelasyon saptanırken (r= -0,634 p=0,027 n=12), 3. yaşta daha yüksek korelasyon katsayısı ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (r= 0,900 p=0,037 n=5). Diğer anlamlı çıkan parametreler tutarlı şekilde birbiri ile ilişkilendirilememiştir.

Plazma aminoasit profili: Metabolik süreçleri kontrol eden, hücre içindeki düzenleyici sistemlerin çoğu temel aminoasit seviyelerine duyarlıdır. Enerji açığı nedeniyle oluşan katabolizma esansiyel aminoasitlerin özellikle de dallı zincirli amino asitlerin eksikliğinde daha da şiddetlenir. Anabolizmayı sürdürebilmek için aminoasitlerin plazma oranları normal alt sınırın üzerinde tutulmalıdır ve bu dengeyi sağlayabilecek ölçüde esansiyel aminoasit verilmelidir (57). MSUD tanılı hastalarımızın kullandığı esansiyel aminoasit formulası lösin ile birlikte valin ve izölosin de içermemektedir. Valin ve izolösin eksikliğinde protein sentezinin aksaması nedeni ile lösin düzeylerinde düşüş sağlanamadığından, bu iki aminoasitin plazma düzeyleri yakından izlenmeli ve uygun destek yapılmalıdır. MSUD hastaları için plazma lösin/valin oranının 0,5 veya daha düşük, lösin/izolösin oranının yaklaşık 2 olması önerilmektedir (38). Çalışmamızda 0-15 yaş arası tüm plazma aminoasit sonuçlarına göre (ortalama±ss;medyan) hastaların plazma lösin konsatrasyonu 184±235;96, valin konsantrasyonu 434±360; 374, izolösin konsantrasyonları 350±268; 296 lösin/izolösin

oranı 1,25±2,92; 0,37, lösin/valin oranı 1,01±2,36; 0,33 (valin/lösin: 13,1±37; 3,07) olarak hesaplanmıştır. Plazma lösin, izolösin düzeyi ortalamaları Frazier ve ark. önerdiği hedef sınırlar (14) arasında kalmıştır. Plazma valin düzeyi ortalaması hedef aralığın üzerinde olup medyan değer hedef aralıklar içerisindedir. Strauss ve ark. 165 klasik MSUD tanılı hasta ile yaptığı çalışmaya göre plazma lösin, valin ve izolösin değerleri ortalama±standart sapması sırasıyla; 282±259, 495±250 240±190, olarak, plazma lösin/izolösin oranı 1,66±2,24, plazma valin/lösin oranı 3,47±4,54 olarak hesaplanmıştır Çalışmamızda hastaların plazma lösin konsantrasyonu daha az, izolösin konsantrasyonu daha fazla bulunmuştur.

Hastaların plazma lösin düzeyleri 0-5 yaş, 5-10 yaş, 10-15 yaş gruplarına göre incelendiğinde anlamlı farklarla plazma lösin konsantrasyonu sıralaması 5-10 yaş > 10-15 yaş > 0-5 yaş olmaktadır. Plazma lösin düzeyleri için referans önerilerde de 5 yaş altı için 50-200 µmol/L, 5 yaş üzeri için 50-300 µmol/L normal kabul edilmektedir (46). Plazma lösin düzeyleri için benzer sonuçlar ve referans düzeyleri belirten çalışmalar vardır (14,52).

Hastalarda BCKD enzim eksikliği sadece DZA'ların oksidasyonunu engellemekle kalmayıp plazmadaki aminoasit oranlarının da bozulmasına neden olur. Plazmadaki kararsız değişken aminoasit oranları da değişken serebral alıma neden olur (31).

MSUD' de plazma lösin konsantrasyonu ile diğer aminoasitler arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (31,49). Kas, kan ve beyinde artan KIC (ketoizokaproik asit), sitozolik transaminazların tepkime yönünü tersine çevirdiği için transaminasyon ile oluşan alanin, glutamin ve glutamat artık oluşamaz ve tersine tepkime devam ettiği için ortamdaki alanin, glutamin ve glutamat hızla tükenir. Dokulardan kana, artan lösin verilirken diğer aminoasitler alınır ve plazma da lösinin fazlaca artmasıyla birlikte tirozin, triptofan, metionin, fenialanin gibi elzem aminoasitlerin konsantrasyonları azalır (Şekil 2-5) (31). Strauss ve arkadaşlarının 184 MSUD tanılı hasta ile yaptığı çalışmada lösin düzeyi ile etkilenen aminoasitler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları ($p < 0,0001$) sırasıyla; alanin (r=-0,61), glutamin (r=-0,52) ve tirozin (r=-0,49) ve treonin (r=-0,47) ters ilişkisi gösterilmiştir (49). Bizim çalışmamızda da lösin ile aminoasitler arasında benzer şekilde

($p < 0,01$) alanin ($r=-0,553$), glutamin ($r=-0,32$), tirozin ($r= -0,33$) ile ters ilişki saptanmıştır (Şekil-4-30).

Strauss ve ark. MSUD tıbbı beslenme tedavisinde kullanılan formüla mamanın (esansiyel protein) aminoasit oranları üzerine çalışma yapmışlardır. Çalışma formülasını LAT1 aminoasitleri, glutamin, alanin, çinko, selenyum ve alfalinolenik asit ile zenginleştirmiş ve LAT1 taşıyıcısı aracılığıyla beyne giren aminoasitlerin (tirozin, triptofan, histidin, metionin, treonin, glutamin, fenilalanin, valin, lösin, izolösin) DZA'lar ile yarışarak beyne geçişini artrabilmeyi amaçlamışlardır. Çalışma sonucuna göre plazma lösin düzeylerinde hem düşüş sağlanmış hemde değişkenliği azalmıştır. Ayrıca LAT1'de DZA'lar ile yarışan aminoasitlerin plazma miktarları artarak, beyne geçen miktarlarda (triptofan, metionin, fenilalanin, tirozin) da artış sağlanmıştır. Çalışma formulası kullanılmadan önce plazma lösin ile alanin ($r=-0,73$, $p<0,0001$) ve glutamin ($r=-0,74$ $p<0,0001$) arasında güçlü ters ilişki görülürken, çalışma formulası kullanımı sonrasında lösinin; treonin, triptofan, histidin, metionin, tirozin ile olan ilişki düzeyi anlamlı olarak azalmıştır (31).

Aminoasitler plazmada belirli oranlarda bulunurlar. Bu nedenle aminoasit düzenlenmesi yapılırken dikkat edilen en tipik oranlar; lösin/izolösin, lösin/valin, lösin/tirozin, lösin/fenilalanin, lösin/glutamat ve lösin/alanindir (38). Çalışmamız da MSUD hastalarında kullanılan aminoasit oranları ile plazma lösin konsantrasyonu arasındaki korelasyon hesaplanmıştır. Plazma lösin konsantrasyonu ile en yüksek ilişki katsayısına sahip olan aminoasit oranları; lösin/glutamin ($r=0,978$ $n=1114$), lösin/alanin ($r=0,963$ $n=1273$), lösin/fenilalanin ($r=0,954$ $n=1173$), lösin/tirozin ($r=0,941$ $n=1172$) olarak bulunmuştur (Şekil 4-31).

Yapılan çalışmalara ve bizim çalışmamıza göre, MSUD hastalarında plazma lösin düzeylerindeki değişimden en çok etkilenen aminoasitler, glutamin ve alanin olarak belirlenmiştir. Aminoasitlerin birbirleri ile oranı plazma aminoasitleri arasındaki bozulmuş dengenin derecesini yansıtabilmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada MSUD tanılı hastalara uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin yaşlara göre özellikleri, plazma aminoasit profiline ve büyüme z-skorlarına etkisi incelenmiştir. Ayrıca hastaların büyümeleri değerlendirilirken kullanılan DSÖ ve Neyzi z-skorları arasındaki farklar incelenmiştir.

1. Hasta sayısı 12'si erkek (%57), 9 'u kız (%42,9) olmak üzere 21'dir.
2. Hastalar çoğunlukla BCKDHB gen mutasyonuna sahiptir (%52 n=11/21).
3. Hastaların tüm yaşlardaki ağırlık, boy, BKİ ve baş çevresi z-skorları cinsiyetlere göre ve BCKDHA/BCKDHB gen mutasyonlarına göre anlamlı farklılık oluşturmamıştır ($p>0,05$).
4. Hastaların 0-10 yaş yaşa göre ağırlıkta, yaşa göre boyda ve yaşa göre BKİ'de Neyzi ve DSÖ z-skorları arasında anlamlı farklılığın olduğu yaşlarda, yaşa göre değişmekle birlikte ~±0,2 SD fark olduğu, bu nedenle hastaların DSÖ veya Neyzi büyüme eğrilerine göre yapılan ağırlık, boy ve BKİ değerlendirmeleri arasında yanlış yorumlamaya neden olacak kadar fark olmayacağı ve iki büyüme eğrisinin de ağırlık, boy ve BKİ değerlendirmek için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.
5. Hastaların 0-3 yaş yaşa göre baş çevresi değerlendirmesinde DSÖ ve Neyzi z-skorları arasında tüm yaşlarda anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). DSÖ ve Neyzi z-skorları arasında ~0,6 SD fark olduğu, hastalar arasında mikrosefali özelliği belirlemede DSÖ z-skorlarının Türk çocuklar için uygun olmadığı, bu nedenle baş çevresi değerlendirmesinde Türk genetik özelliklerini yansıtan Neyzi eğrilerinin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.
6. Hastaların 0-5 yaşta doğum z-skoru hariç yaşa göre ağırlık z-skorları değerlendirildiğinde; %5,8'i çok düşük kilolu, %8,5'i düşük kilolu, %68,1'i normal, %13,3'ü +1SD üzerinde, %3,1'i+2SD üzerinde, %2,3'ü +3SD üzerindedir.
7. Hastaların 0-10 yaşta yaşa göre ağırlık z-skorları değerlendirildiğinde; %3,3'ü çok düşük kilolu, %5,9'u düşük kilolu, %72'si normal, %16,4'ü +1SD üzerinde, %1,8'i +2SD üzerinde, %1,3'ü +3SD üzerindedir. 0-5 yaşa göre -3SD'den düşük ve +3SD'den büyük z-skoru olan hasta oranı azalmış, normal oranı artmıştır.

8. Hastaların 0-5 yaşta doğum z-skoru hariç yaşa göre boy z-skorları değerlendirildiğinde; %28,4'ü aşırı bodur, %17,5'i bodur, %54'ü normaldir. Aşırı bodur oranı %38 ile en fazla 5. yaştadır.
9. Hastaların 0-10 yaşta yaşa göre boy z-skorları değerlendirildiğinde; %24,1', aşırı bodur, %17,1'i bodur, %58,9'u normaldir. 0-5 yaşa göre aşırı bodur oranı azalıp normal oranı artmıştır.
10. Hastaların 0-5 yaşta doğum z-skoru hariç yaşa göre BKİ z-skorları değerlendirildiğinde; %3'ü çok zayıf, %5,3'ü zayıf, %42,1'i normal, %30,3'ü kilo riskli, %14'ü fazla kilolu/obezite riskli, %5,3'ü ise obezdir.
11. Hastaların 0-10 yaşta yaşa göre BKİ z-skorları değerlendirildiğinde; %1,7'si çok zayıf, %3'ü zayıf, %50,2'si normal, %29,3'ü kilo riskli, %11,4'ü fazla kilolu/obezite riskli, %4,2'si ise obezdir. 0-5 yaşa göre çok zayıf, zayıf, obezite riskli ve obez oranı azalıp normal oranı artmıştır.
12. Hastaların 0-5 yaşta boya göre ağırlık z-skorları değerlendirildiğinde; %5,4'ü orta derece malnütrisyon, %3,7'si hafif derece malnütrisyon, %53,3'ü normal, %27,4'ü kilo riski, %11,9'u fazla kilolu/obezite riskli, %6'sı ise obezdir.
13. Z-skorların birbiri ile yapılan karşılaştırmaları sonucunda 3. ay yaşa göre kilo ($r=0,722$ $p=0,001$ $n=17$), 3. ay yaşa göre boy ($r= 0,615$ $p=0,009$ $n=17$), 6.ay yaşa göre boy ($r= 0,531$ $p=0,028$ $n=17$), ve 2. yaş yaşa göre boy ($r= 0,661$ $p=0,033$ $n=12$) z-skorları ile aynı yaşların yaşa göre baş çevresi z-skorları arasında pozitif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır.
14. Hastaların 0-3 yaşta DSÖ eğrilerine göre %3'ü, Neyzi eğrilerine göre %12,9'u mikrosefalidir.
15. Hastaların lösin toleransı (mg/kg) yaş arttıkça azalmakta ($r= -0,720$ $p<0,0001$ $n=616$) ve yaş grupları arasındaki sıralaması 0-6 ay > 6-12 ay > 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş ~ 12-15 yaş şeklinde olmaktadır ($p<0,05$).
16. Hastaların toplam lösin toleransları (mg/gün) ile yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,025$ $p=0,536$ $n=616$), yaş grupları arasındaki sıralaması 0-6 ay ~ 6-12 ay ~ 1-4 yaş ~ 12-15 yaş > 5-7 yaş ~ 8-11 yaş şeklinde olmaktadır ($p<0,05$).

17. 0-6 ay (r =0,363 p=0,0008 n=52), 6-12 ay (r =0,447 p<0,0001 n=77), 1-4 yaş (r =0,415 p<0,0001 n=210) ve 12-15 yaş (r =0,407 p<0,0001 n=90) grupları içerisinde lösin toleransı (mg/kg) ile enerji alımı (kcal/kg) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

18. BCKDHA ve BCKDHB gen mutasyonuna sahip hastaların yaşlara göre lösin toleransları arasında (5-7 yaş hariç) anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

19. Hastalarda yaş arttıkça kilogram başına alınan doğal protein (r= -0,491), esansiyel protein (r = -0,132), toplam protein (r = -0,444), ve enerji (r = -0,654) alım miktarı azalmaktadır (p<0,0001). Yaş grupları arasında anlamlı sonuçlara göre ise doğal protein alımında; 0-6 ay > 6-12 ay ~ 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş ~ 12-15 yaş (p<0,05) olarak, toplam protein alımında; 0-6 ay > 6-12 ay ~1-4 yaş ~ 5-7 yaş > 8-11 yaş > 12-15 yaş (p<0,05) olarak, enerji alımında; 0-6 ay > 6-12 ay ~ 1-4 yaş > 5-7 yaş > 8-11 yaş > 12-15 yaş (p<0,05) olarak sıralanmaktadır.

20. Hastalarda yaş arttıkça toplam proteinin doğal proteinden karşılanma yüzdesi azalırken (r=-0,375 p<0,01 n=1442), esansiyel proteinden karşılanma yüzdesi artmaktadır (r=0,375 p<0,01 n=1442). Yaş gruplarına göre hastaların doğal proteinin yüzdesi; 0-12 ay arasında ortalama %25, 1-4 yaş arasında %24, 5-7 yaş arasında %20, 8-11 yaş arasında %12, 12-15 yaş arasında %14'tür.

21. Hastalar DRI protein alımı önerilerine göre protein gereksiniminin 0-6 ayda %152'si, 6-12 ayda %184'ü, 1-4 yaşta %207'si, 5-7 yaşta %182'si, 8-11 yaşta %156'sı, 12-15 yaşta %114'ü kadarını almaktadır.

22. Hastaların günlük toplam enerji alımı tüm yaşlarda fazla olup, Schofield denklemlerine göre hesaplanan BMH miktarlarının, ortalama olarak % 183'üne kadar (%127-223) çıkabildiği belirlenmiştir.

23. Z-skorlar ile tıbbi beslenme tedavisi verileri arasında 6. ay, 2. yaş, 4. yaş ve 5. yaşta beslenme planı verileri ile z-skorlar arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). 1. yaşta lösin toleransı ile boya göre ağırlık z-skoru arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= -0,670 p=0,024 n=11). Hastaların büyük oranda +1SD'nin üzerinde olması nedeniyle, lösin toleransının düşük olması boya göre ağırlık z-skorlarının artmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. 3. yaşta esansiyel

protein alımı ile yaşa göre boy z-skoru arasında güçlü pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (r= 0,900 p=0,037 n=5).

24. Yaşlar arasında, uygulanan beslenme planı sayılarına göre, plazma lösin düzeyi ortalaması 0-5 yaştan (p<0,01) ve 10-15 yaştan (p<0,024) anlamlı olarak yüksek olan 5-10 yaşta, lösin boşaltma diyeti yüzdesi en fazladır. Lösin boşaltma diyeti sayısı ise takip sıklığının fazla olduğu 1-4 yaş arasında en fazladır. Plazma lösin düzeyleri arasındaki sıralama anlamlı sonuçlara göre 5-10 yaş>10-15 yaş>0-5 yaş olarak saptanmıştır (p<0,05). Plazma lösin düzeyinin 1000µmol/L'nin üzerinde olduğu değerlerin sayısı en fazla 0-5 yaş arasındadır.
25. Hastaların plazma lösin konsantrasyonu 184±235;96, valin konsantrasyonu 434±360; 374, izolösin konsantrasyonları 350±268; 296 lösin/izolösin oranı 1,25±2,92; 0,37, lösin/valin oranı 1,01±2,36; 0,33 (valin/lösin: 13,1±37; 3,07) olarak hesaplanmıştır.
26. Plazmada lösin ile valin, izolösin, glutamin, alanin, metionin, fenilalanin, tirozin arasında negatif yönde anlamlı ilişki saptanırken, lösin ile metionin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (r=-0,076 p=0,31 n=179). Lösin ile ilişki düzeyi en yüksek olan aminoasitler; alanin (r =-0,553 p <0,0001 n=1510), glutamin (r =-0,321 p<0,0001 n=1433) ve tirozin (r =-0,316 p <0,0001 n=1430) olarak saptanmıştır.
27. Plazma lösin konsantrasyonu ile en yüksek ilişki katsayısına sahip olan aminoasit oranları; lösin/glutamin (r=0,978 n=1114), lösin/alanin (r=0,963 n=1273), lösin/fenilalanin (r=0,954 n=1173), lösin/tirozin (r=0,941 n=1172) olarak saptanmıştır.

Özetlemek gerekirse MSUD tanılı hastalarda yaşamın ilk 5 yılı, hem büyüme hızının fazla olması hem atak sıklığının fazla olabilmesi nedeniyle, anabolizmayı destekleyip katabolizmayı engellemek amaçlandığı için hastalarda kilogram başına en yüksek enerji ve protein alımının olduğu dönemdir. Bununla birlikte alınan fazla protein ve enerji miktarına rağmen, protein alımı içerisinde doğal protein miktarının kısıtlı olması, enerjinin çoğunlukla basit karbonhidrat ve yağlardan alınması ve hastalığa bağlı olarak çocuklarda boy kısalığının oluşması nedenleriyle ideal büyüme düzeyleri sağlanamamaktadır. En yüksek oranda ilk 5 yaşta görülen aşırı bodur ve obez oranları 10 yaşa kadar azalsa da hastaların yaklaşık üçte biri kısa boylu yaklaşık yarısı ise fazla kilolu olmaktadır. Hastalarda özellikle yaşa göre BKİ ve boya göre kilo

parametrelerinin düzenli takibi ile, hastaların metabolik kontrolü de göz önünde bulundurularak, gereksiz fazla enerji alımının önüne geçilebilmektedir. Yaşamın ilk üç yılında hastalarda boy ve baş çevresi büyüme özellikleri birbiri ile ilişkili olabilmekte ve hastalarda görülen mikrosefali hastanın klinik özellikleri arasında değerlendirilmektedir. Bunların yanında hastalarda baş çevresi değerlendirmesi yapılırken Türk Neyzi büyüme eğrilerinin tercih edilmesi gerekirken, ağırlık, boy ve BKİ değerlendirmelerinde DSÖ ve Neyzi büyüme eğrileri birbirine yakın sonuçlar verdiğinden, herhangi birine göre yapılan değerlendirme yanlış yorumlamaya neden olmayacaktır.

Büyüme hızının azalmasıyla birlikte azalan toplam protein gereksiniminin, doğal protein oranı azalmakta, esansiyel proteinin oranı artmaktadır. Esansiyel ve doğal proteinin kilogram başına alım miktarlarına bakıldığında ise yaş arttıkça doğal protein alımı sürekli azalsa da esansiyel protein alımı 12-15 yaşa kadar benzer miktarlarda olmaktadır. Lösin toleransı 8 yaşa kadar azalmakta sonrasında 15 yaşa kadar benzer miktarlarda devam etmektedir. Plazma aminoasit seviyelerini dengede tutabilecek lösin toleransı miktarı, her hasta için hastanın bireysel özelliklerine göre farklılık gösterse de yaşla azalmakla birlikte benzer yaşlardaki gereksinimleri birbirine yakın olmaktadır.

Hastalarda 1. yaşta lösin toleransının fazla olması, çoğunlukla yüksek olan boya göre ağırlık değerlendirmelerini olumlu etkilemiş ve 3. yaşta esansiyel protein alımının hastaların boy büyümesine olumlu etkisi görülmüştür. Dolayısıyla özellikle erken yaşlardaki tıbbi beslenme tedavisinin büyümeyi daha çok etkileyebildiği anlaşılmaktadır.

5-10 yaş arasında, hastaların tıbbı beslenme tedavisindeki kısıtlamalara uymak istememeleri nedeniyle beslenme planına uyum ve metabolik kontrol düzensizleşebilmektedir. Bu nedenle bakım veren kişilerin MSUD tıbbi beslenmesinin özelliklerine dair eğitimi, beslenme planına uyumu artırabilecek alternatiflerin sunulması bu yaş grubunda kontrolü kolaylaştırabilir.

Hastalarda plazma lösin, izolösin ve valin düzeylerine göre bu aminoasitlerin eksiklikleri de takip edilmelidir. Plazma aminoasit miktarları ve birbirlerine olan oranları metabolik dengeyi yansıtabilmektedir. Plazma lösin değişiminden en çok etkilenen aminoasitler glutamin, alanin ve tirozin olduğundan bu aminoasitlerin plazma

miktarları ve plazma lösin düzeyine olan oranları metabolik dengenin takibinde kullanılabilmektedir.

Elde ettiğimiz sonuçlar, MSUD hastalarının tıbbi beslenme tedavisinde, hastaların metabolik dengesini korumaya yardımcı olan yaşa göre beslenme alımlarını belirlemek ve yaşlara göre büyüme profillerini tanımlamak, hastaların izlem sürecine ve hastalığın yönetimine katkı sağlayacağını göstermiştir. Bu hastaların, besin yetersizliğine bağlı malnütrisyon ya da aşırı karbonhidrat tüketimine bağlı obezite gelişimi açısından risk grubunda olması nedeni ile yakın izlemi, bu tip malnütrisyon bulgularının önlenmesi, erken tanınması ve zamanında müdahele edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızın toplam hasta sayısının az olmasının yanında 5 yaş sonrasında da veri sayısı azaldığı için tıbbi beslenme tedavisi ve büyüme özelliklerini belirleyebilecek daha fazla kişiyle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Garrod AE. the Incidence of Alkaptonuria : a Study in Chemical Individuality. *Lancet*. 1902;160(4137):1616–1620.
2. Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, ed. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Springer International Publishing; 2015.
3. Wasim M, Awan FR, Khan HN, vd. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochem Genet*. 2017;56(1):1–15.
4. Tabak A. Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğimizde Takipli Hastalarda Akraba Evliliği Sıklığı ve Akraba Evliliğini Etkileyen Faktörler. Published online 2008.
5. Aygen S, Dürr U, Hegele P, vd. NMR-Based screening for inborn errors of metabolism: Initial results from a study on Turkish neonates. Içinde: *JIMD Reports*. C 16. ; 2014:101–111.
6. Gökmen Özel H. Diyet Tedavisi. Içinde: Turgay C, Murat Y, ed. *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Güneş Tıp Kitapevleri; 2014:343.
7. Coşkun T, ed. Tanısal Yaklaşım İlkeleri. Içinde: *Yurdakök Pediatri*. Güneş Tıp Kitabevleri; 2018:11–18.
8. Ünal Ö, Sivri HS. Organik Asidemiler. Içinde: Yurdakök M, Coşkun T, ed. *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. Güneş Tıp Kitabevleri; 2014:97–102.
9. Mitsubuchi H, Owada M, Endo F. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: An implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. Içinde: *Journal of Nutrition*. C 135. Oxford University Press (OUP); 2005:1565S-1570S.
10. Demir Köse M, Canda E, Kağnıcı M, vd. Dallı Zincirli Aminoasidopati Sonucu Gelişen Organik Asidemiler: Ege Tıp Deneyimi. *J Pediatr Res*. 2016;3(2):76–81.
11. Özalp I, Coşkun T, Tokatli A, vd. Neonatal PKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening*. 1995;4(3):139–147.
12. Handoom B, Megdad E, Al-Qasabi D, vd. The effects of low protein products availability on growth parameters and metabolic control in selected amino acid metabolism disorders patients. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2018;5(2):60–68.

13. Holmes Morton D, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: A study of 36 patients. *Pediatrics*. 2002;109(6):999–1008.
14. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, vd. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab*. 2014;112(3):210–217.
15. Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, vd. Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Hum Mol Genet*. 2011;20(4):631–640.
16. MENKES JH, HURST PL, CRAIG JM, JH Menkes PHJC. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics*. 1954;14(5):462–467.
17. Feng W, Jia J, Guan H, Tian Q. Case report: maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):494.
18. Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. *Atlas of Metabolic Disease*. 2. baskı. Oxford; 2005.
19. Kliegman RM, Stanton, Bonita, St Geme J, Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20. baskı. Elsevier; 2015.
20. Chuang DT, Shih VE, Wynn RM. *Maple Syrup Urine Disease (Branched-Chain Ketoaciduria) The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill Medicine; 2019.
21. Coşkun T, ed. Diğer Aminoasit Metabolizması Bozuklukları. Içinde: *Yurdakök Pediatri Kısım 9:Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları*. Güneş Tıp Kitabevleri; 2018:64–67.
22. Kalkanoğlu H, Coşkun T, Tokatlı A. The profile of organic acidemia patients in Turkey: a 23 year experience. *Balk J Med Genet*. 1998;1:175–177.
23. Dursun A, Henneke M, Özgül K, vd. Maple syrup urine disease: Mutation analysis in Turkish patients. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(2):89–97.
24. Blackburn PR, Gass JM, Pinto e Vairo F, vd. Maple syrup urine disease: Mechanisms and management. *Appl Clin Genet*. 2017;10:57–66.
25. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab*. 2018;15(1).
26. Manoli I, Venditti CP. Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Transl Sci Rare Dis*. 2016;1(2):91–110.

27. Cynober LA. *Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition*.; 2004.
28. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: Enzyme and substrate regulation. *J Nutr*. 2006;136(1).
29. Sperringer JE, Addington A, Hutson SM. Branched-Chain Amino Acids and Brain Metabolism. *Neurochem Res*. 2017;42(6):1697–1709.
30. Saudubray JM, Van Den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases diagnosis and treatment*.; 2012.
31. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, vd. Classical maple syrup urine disease and brain development: Principles of management and formula design. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):333–345.
32. Edelstein S, Sharlin J. *Life Cycle of Nutrition:An Evidence-Based Approach*. 2. baskı (Edelstein S, ed.). Jones & Bartlett Learning; 2015.
33. Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. Içinde: *Journal of Nutrition*. C 136. ; 2006:227–231.
34. Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, Sugahara K, Yoshizawa F. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2007;292(6):E1683–E1693.
35. Doi M, Yamaoka I, Fukunaga T, Nakayama M. Isoleucine, a potent plasma glucose-lowering amino acid, stimulates glucose uptake in C2C12 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312(4):1111–1117.
36. Matsumoto K, Koba T, Hamada K, Tsujimoto H, Mitsuzono R. Branched-chain amino acid supplementation increases the lactate threshold during an incremental exercise test in trained individuals. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2009;55(1):52–58.
37. Dixoni M, McDonald A, White F, Stanford J. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları, Organik Asidemiler ve Üre Döngüsü Bozuklukları. Içinde: Meseri R, Küçükerdönmez Ö, Urhan M, ed. *Klinik Pediatrik Beslenme*. 4. baskı Ankara Nobel Tıp Kitapevleri; 2019:416–520.

38. Strauss K, Puffenberger E, Morton D. Maple Syrup Urine Disease. Içinde: Adam M, Ardinger H, Pagon R, ed. *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle; 2013:998–1002.
39. Gorzelany K, Dursun A, Coşkun T, vd. Molecular genetics of maple syrup urine disease in the Turkish population. *Turk J Pediatr*. 2009;51(2):97–102.
40. Newkirk M. *Clinical Paediatric Dietetics*. C 150.; 1996.
41. Scriver CR, Clow CL, Mackenzie S, Delvin E. Thiamine-Responsive Maple-Syrup-Urine Disease. *Lancet*. 1971;297(7694):310–312.
42. İçke S, Ekti Genç R. National Newborn Screening Tests Carried Out with Heel Lance and Their Importance. *J Pediatr Res*. 2017;4(4):186–190.
43. Stroek K, Boelen A, Bouva MJ, vd. Evaluation of 11 years of newborn screening for maple syrup urine disease in the Netherlands and a systematic review of the literature: Strategies for optimization. *JIMD Rep*. 2020;54(1):68–78.
44. De Castro-Hamoy LG, Chiong MAD, Estrada SC, Cordero CP. Challenges in the management of patients with maple syrup urine disease diagnosed by newborn screening in a developing country. *J Community Genet*. 2017;8(1):9–15.
45. Ünsal Y. *Yenidoğan Döneminde Tanı Alan Organik Asidemili Hastaların Klinik, Laboratuvar Özelliklerinin ve Prognozunun Belirlenmesi*.; 2017.
46. Meseri R, Küçükerdönmez Ö, Urhan M. *Klinik Pediatrik Beslenme*. 4. baskı (Shaw V, ed.). Ankara Nobel Tıp Kitapevleri; 2019.
47. Soldin SJ, Brugnara C, Wong E. *Pediatric Reference Ranges*. 4. baskı. AACCPress; 2003.
48. Acosta P, Yannicelli S. *The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols*. 4. baskı. Springer; 2001.
49. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, vd. Branched-chain α-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab*. 2020;129(3):193–206.
50. Dixon MA, Leonard J V. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child*. 1992;67(11):1387–1391.
51. Calcar S, Helm JR. Nutrition Management of Maple Syrup Urine Disease. Içinde: Bernstein LE, Rohr F, Helm JR, ed. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Springer International Publishing; 2015:173–183.

52. Abi-Wardé M-T, Roda C, Arnoux J-B, vd. Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):783–792.
53. de Lonlay P, Posset R, Mütze U, vd. Real-world management of maple syrup urine disease (MSUD) metabolic decompensations with branched chain amino acid -free formulas in France and Germany: A retrospective observational study . *JIMD Rep*. 2021;(October 2020):110–119.
54. Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi Vici C, ed. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Springer Berlin Heidelberg; 2014.
55. Shaw V, Lawson M, ed. *Clinical Paediatric Dietetics*. C 21. Blackwell Publishing; 2008.
56. Hoffmann B, Helbling C, Schadewaldt P, Wendel U. Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res*. 2006;59(1):17–20.
57. Kripps KA, Baker PR, Thomas JA, vd. REVIEW: Practical strategies to maintain anabolism by intravenous nutritional management in children with inborn metabolic diseases. *Mol Genet Metab*. Published online 2021.
58. Aksoy M. Proteinler. Içinde: *Beslenme Biyokimyası*. 3. baskı Hatipoğlu Yayınları; 2011:224.
59. Acosta P. *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders*. Jones & Bartlett Publishers; 2010.
60. Strauss KA, Mazariegos G V., Sindhi R, vd. Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant*. 2006;6(3):557–564.
61. Kaplan P, Mazur A, Smith R, Olthoff K, Maller E, Palmieri M. Transplantation for maple syrup urine disease (MSUD) and methylmalonic acidopathy (MMA). *J Inherit Metab Dis*. 1997;20:37.
62. Feier F, Schwartz IVD, Benkert AR, vd. Living related versus deceased donor liver transplantation for maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):336–343.

63. Baştürk A, Keçeli M, Erbiş H, vd. Liver transplantation from a live donor to a patient with maple syrup urine disease: Two case reports. *Turk Pediatr Ars*. 2018;53(2):113–116.
64. Mazariegos G V., Morton DH, Sindhi R, vd. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: Long-term follow-up in 37 patients and comparative united network for organ sharing experience. *J Pediatr*. 2012;160(1).
65. Díaz VM, Camarena C, De La Vega Á, vd. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: Long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(5):636–639.
66. Elserafy N, Thompson | Sue, Dalkeith | Troy, vd. *Liver transplantation in children with inborn errors of metabolism: 30 years experience in NSW, Australia*.; 2021.
67. Burrage LC, Jain M, Gandolfo L, vd. Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched-chain amino acids in patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1):131–135.
68. Zubarioglu T, Dede E, Cigdem H, Kiykim E, Cansever MS, Aktuglu-Zeybek C. Impact of sodium phenylbutyrate treatment in acute management of maple syrup urine disease attacks: A single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(1):121–126.
69. Köse M, Canda E, Kagnici M, Uçar SK, Çoker M. A Patient with MSUD: Acute Management with Sodium Phenylacetate/Sodium Benzoate and Sodium Phenylbutyrate. *Case Rep Pediatr*. 2017;2017:1–4.
70. Erdem G, Korkmazer N, Yeşilkaya S. Çocuklarda Büyüme ve Gelişme. Yeşilkaya Ş, Özenç S, Babacan O, Yeşilkaya E, ed. *Aile Hekim Sağlam Çocuk İzlemi*. Published online 2013:51–54.
71. Baysal A. *Beslenme*. Hatipoğlu Yayınları; 2009.
72. Topçu S, Başkan S. Çocuk Sağlığı İzlemi/ Büyümenin İzlenmesi. Içinde: Beyazova U, Gökçay G, ed. *İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi*. Nobel Tıp; 2017:39–48.
73. Smith Z. Ağırlık Kazanımında Duraksama. Içinde: Meseri R, Küçükerdönmez Ö, Urhan M, ed. *Klinik Pediatrik Beslenme*. 4. baskı Ankara Nobel Tıp Kitapevleri; 2019:773.

74. Lee RD, Nieman DC. *Nutritional Assessment*. 6. baskı. McGraw Hill; 2013.
75. de Onis M, Blössner M. The World Health Organization Global Database on Child Growth and Malnutrition: Methodology and applications. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):518–526.
76. Gönç EN, Özön ZA, Alikaşifoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda Büyümenin Değerlendirilmesi Ve Boy Kisaliğinda Tanisal Yaklaşim. *Cocuk Sagligi ve Hast Derg*. 2015;58(2):80–85.
77. Irmak H, Kesici C, Kahraman N. *Türkiye'de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu*.; 2011.
78. Ziegler EE, Nelson SE. The new WHO growth standards: Comparison with other growth charts. *Ann Nestle*. 2008;65(3):109–115.
79. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF. WHO growth standards for infants and young children. *Arch Pediatr*. 2009;16(1):47–53.
80. Width M, Reinhard T. *Klinik Beslenme için Temel Cep Kitabı*. Nobel Tıp; 2019.
81. Child growth standards. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(12):1002–1002.
82. Neyzi O, Günöz H, Furman A, vd. Weight, height, head circumference and body mass index references for Turkish children. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2008;51(1):1–14.
83. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, vd. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):280–293.
84. Stewart L. Obezite. Içinde: Meseri R, Küçükerdönmez Ö, Urhan M, ed. *Klinik Pediatrik Beslenme*. 4. baskı Ankara Nobel Tıp Kitapevleri; 2019:798.
85. Group WHOW. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. WHO Working Group. *Bull World Health Organ*. 1986;64(6):929–941.
86. Acosta PB, Yannicelli S, Ryan AS, vd. Nutritional therapy improves growth and protein status of children with a urea cycle enzyme defect. *Mol Genet Metab*. 2005;86(4):448–455.
87. Gönç EN, Özön ZA, Alikaşifoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2015;58:80–85.

88. Baxter PS, Rigby AS, Rotsaert MHEPD, Wright I. Acquired microcephaly: Causes, patterns, motor and IQ effects, and associated growth changes. *Pediatrics*. 2009;124(2):590–595.
89. Statement AJ. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children.
90. Yang H, de Onis M. Algorithms for converting estimates of child malnutrition based on the NCHS reference into estimates based on the WHO Child Growth Standards. *BMC Pediatr*. 2008;8:1–6.
91. World Health Organization. WHO | WHO Anthro Survey Analyser and other tools. *WHO*. Published online 2019.
92. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):59.
93. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, vd. Growth charts for children with down syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1204–e1211.
94. CHILD METRICS. Erişim Aralık 2, 2020. https://www.ceddcozum.com/References
95. WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2007;(935):1–265. ISBN 92 4 120935 6
96. Otten JJ, Hellwig JP, Linda D. *Dietary DRI Reference Intakes*.; 2006.
97. Baysal A, Aksoy M, Besler T, Bozkurt N. *Diyet El Kitabı*. 6. baskı. Hatipoğlu Yayınları; 2011.
98. Kimbrell BE, Hicks F, Foster CB, vd. Growth hormone as a rescue treatment in maple syrup urine disease with lessons from pediatric burn literature, case report and brief literature review. *Mol Genet Metab Reports*. 2020;25:100685. 5
99. Delphi-Nominal Group-Delphi-Field Testing (DNDF). Nutrition Management Guidelines for PROP | Southeast Regional Genetics Network. Published 2017. Erişim Mayıs 21, 2021. https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/105/MSUD
100. Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL, vd. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report. Içinde: *Genetics in Medicine*. C 13. ; 2011:841–847.
101. Abiri M, Saei H, Eghbali M, vd. Maple syrup urine disease mutation spectrum in

a cohort of 40 consanguineous patients and insilico analysis of novel mutations. *Metab Brain Dis*. 2019;34(4):1145–1156.

102. TUIK. TÜİK Kurumsal. TUIK. Published 2019. Erişim Mayıs 8, 2021. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Aile-2020-37251
103. Cheng A, Han L, Feng Y, vd. MRI and clinical features of maple syrup urine disease: Preliminary results in 10 cases. *Diagnostic Interv Radiol*. 2017;23(5):398–402.
104. Evans M, Truby H, Boneh A. The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. *J Pediatr*. 2017;188:163–172.
105. Kong JP, Rajikan R Bin. Growth and nutritional status of children with maple syrup urine disease (MSUD): A 6-months follow up study in institute of pediatric, hospital kuala lumpur (HKL). *Nutr Food Sci*. 2015;45(2):286–301.
106. Kenneson A, Osara Y, Pringle T, Youngborg L, Singh RH. Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. *Mol Genet Metab Reports*. 2018;15(January):22–27.
107. Couce ML, Ramos F, Bueno MA, vd. Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(6):652–659.
108. Lindner M, Gramer G, Haege G, vd. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases - Report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):1–10.
109. *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü; 2019.
110. Toprak D. Hepatosteatoz (Yağlı Karaciğer Hastalığı). *J Turkish Fam Physician*. 2011;2(2):50–57.
111. Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. The Fatty Liver and Insulin Resistance. *Curr Mol Med*. 2005;5(3):287–295.
112. Imbard A, Garcia Segarra N, Tardieu M, vd. Long-term liver disease in methylmalonic and propionic acidemias. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):433–440.
113. Kara B, Etıler N, Aydoğan Uncuoğlu A, vd. Head circumference charts for

Turkish children aged five to eighteen years. *Noropsikiyatri Ars*. 2016;53(1):52–59.

114. Geraedts EJ, Van Dommelen P, Caliebe J, vd. Association between head circumference and body size. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(3):213–219.
115. Mansur DI, Haque MK, Sharma K, Mehta DK, Shakya R. Use of head circumference as a predictor of height of individual. *Kathmandu Univ Med J*. 2014;12(46):89–93.
116. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, vd. Branched-chain α-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab*. 2020;117(3):336–343.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DALLI ZİNCİRLİ AMİNOASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARINDA BESLENME TEDAVİSİ İLE BÜYÜME İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%4	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1
3	oyuncakariyorum.com İnternet Kaynağı	%1
4	www.memurlar.net İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
6	core.ac.uk İnternet Kaynağı	<%1
7	i-rep.emu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
8	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1