

TUĞBA KOZANOĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019



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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**"AKÇAAĞAÇ ŞURUBU İDRARİ HASTALIĞINDA
TANIDAKİ LÖSİN DEĞERİ İLE LÖSİN TOLERANSI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ"**

TUĞBA KOZANOĞLU

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLDEN FATMA GÖKÇAY**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI
BESLENME PROGRAMI**

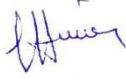
İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları) Programında Yüksek Lisans öğrencisi Tuğba KOZANOĞLU tarafından Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY'ın danışmanlığında hazırlanan "Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığında Tanıdaki Lösin Değeri ile Lösin Toleransı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 10/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

Prof. Dr. Mübeccel DEMİRKOL
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Jüri – Danışman**

Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Jüri**

Doç. Dr. Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tuğba Kozanoğlu

(İmza)



İTHAF

Bu tezi Melis Maya'ya, Erol'a ve tüm aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca benden desteğini esirgemeyen ve bilimsel anlamda her zaman örnek aldığım danışmanım ve öğretmenim İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay’a,

Yüksek lisans eğitimimde bilgi birikimi ve tecrübesiyle bana eğitim veren, yol gösteren ve her konuda destek veren İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mübeccel Demirkol’a,

Beni destekleyen ve yanımda olan çalışma arkadaşlarım Uzman Dr. Mehmet Cihan Balcı, Uzman Dr. Meryem Karaca, Dr. Alihan Yeşil, Narin Burmacı Can, Ümmügül Kılıç ve tüm İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma ekibine,

Doğduğum günden beri her anıma şans ve mutluluk katan sevgili anne, baba ve ablama,

Hayatımı aydınlatan ve beni bilimsel anlamda her zaman ileriye taşıyan gönül limanım eşime ve hayatımın rengarenk gökkuşağı Mayam’a teşekkürler....

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT	Xİİ
ZUSAMMENFASSUNG.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı'nın Tanımı	2
2.2. Moleküler Genetik Tanımlama.....	3
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Tarihçe.....	4
2.5. Sınıflandırma	5
2.5.1. Klasik MSUD	5
2.5.2. Orta Dereceli MSUD	6
2.5.3. İntermittan MSUD	6
2.5.4. Tiamine Yanıtlı MSUD	7
2.5.5. E3 Eksikliği Formu.....	7
2.6. Önerilen Hedef Kan Düzeyleri.....	8
2.7. İzlem Kriterleri ve Sıklığı.....	8
2.8. Dallı Zincirli Amino Asitler	9
2.9. Tedavi	11
2.9.1. Beslenme Tedavisi.....	11
2.9.1.1. Akut Dönem Beslenme Tedavisi	14
2.9.1.2. Uzun Dönemde Beslenme Tedavisi	17
2.9.1.3. Yeni Tedavi Seçenekleri.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	21
3.2. Verilerin Taranması ve Değerlendirilmesi	21
3.3. Verilerin İstatistiki Olarak Değerlendirilmesi	23
4. BULGULAR	24
4.1. Tanımlayıcı Özellikler.....	24
4.2. Yaşlara Göre Lösin Toleransları	28
4.3. Yaş Aralıklarına Göre Lösin Toleransları	34
4.4. Maksimum kan lösin değeri ve yaşı	37
4.5. Olguların 1-4 yaş arası ortalama kan lösin değeri	40
4.6. Hastalık İzlem Puanları	42
5. TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR.....	52
FORMLAR.....	57
GÖNÜLLÜ ONAY FORMU.....	60
ETİK KURUL KARARI.....	61
.....	63
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	64
ÖZGEÇMİŞ	65

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Farklı Araştırmalardan derlenen tanı lösin değeri verileri ($\mu\text{mol/L}$).....	2
Tablo 2-2: Yaş gruplarına göre MSUD tedavisi için önerilen hedef lösin, izolösin ve valin düzeyleri.....	8
Tablo 2-3: MSUD Beslenme Tedavisinde Yaşa Göre Önerilen Alım Miktarları.....	12
Tablo 2-4: Hastalık Günü Diyeti Yönergesi	14
Tablo 2-5: Acil Durum Tedavisi	15
Tablo 2-6: Uzun Dönemde Beslenme Tedavisi	17
Tablo 4-1: Tanı yaşı ve tanı lösin değeri.....	24
Tablo 4-2: Tanı yaşı ile tanı kan lösin değeri arasındaki ilişkinin incelenmesi	27
Tablo 4-3: Yaşlara göre lösin toleransı değerleri	28
Tablo 4-4: Yaşlara göre lösin toleranslarının tanı lösin değeri ile ilişkisinin değerlendirilmesi	29
Tablo 4-5: Yaşlara göre lösin toleranslarının tanı yaş gruplarına dağılımı.....	29
Tablo 4-6: Tanı yaşı ile 1, 4, 6 ve 12 yaş lösin toleransı değerleri arasındaki ilişki düzeyinin incelenmesi.....	30
Tablo 4-7: Tanı Lösin değerinden bağımsız lösin toleransı ölçümlerinin dağılımı	34
Tablo 4-8: Tanı lösin değeri ile yaş aralık değerleri arasındaki ilişki düzeyinin incelenmesi .	36
Tablo 4-9: Total Lösin Toleransının Yaşa Göre Dağılımı	37
Tablo 4-10: Maksimum kan değeri ve yaşına ilişkin karşılaştırmalar	38
Tablo 4-11: 1-4 yaş arası kan lösin değeri ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki	40
Tablo 4-12: 1-4 yaş lösin kan değeri ile yaş aralıklarına göre lösin toleransı değerleri arasındaki ilişki düzeyinin incelenmesi	41
Tablo 4-13: Hastalık izlem puanı ile tanı lösin değerlerinin ilişkisinin değerlendirilmesi	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: MSUD patofizyolojisi*- [37]	10
Şekil 4-1: Tanı yaşlarının dağılımı.....	25
Şekil 4-2: Sınıflandırılmış tanı kan lösin düzeylerinin yüzde olarak dağılımı.....	26
Şekil 4-3: MSUD’li hastalarda tanıdaki kan lösin düzeylerinin dağılımı	26
Şekil 4-4: Tanı yaşı ile lösin değeri karşılaştırması	27
Şekil 4-5: Tanı lösin değeri ile tanı yaşı arasındaki ilişkinin incelenmesi	28
Şekil 4-6: 1 yaş lösin toleransı ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki	31
Şekil 4-7: 2 yaş lösin toleransı ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki	32
Şekil 4-8: 6 yaş lösin toleransı ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki	33
Şekil 4-9: 12 yaş lösin toleransı ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki	34
Şekil 4-10: Lösin toleranslarının yaş aralıklarına göre dağılımı	35
Şekil 4-11: Total lösin toleranslarının yaş aralıklarına göre değişimi.....	37
Şekil 4-12: Maksimum kan lösin değeri yaşının dağılımı.....	39
Şekil 4-13: Maksimum kan lösin değeri yaşının yüzde olarak dağılımı	39
Şekil 4-14: : 1-4 yaş kan lösin değeri ile tanı lösin değerinin ilişkisinin incelenmesi	40

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- BCAA:** Dallı Zincirli Amino Asit
- BCAT:** Dallı Zincirli Amino Asit Aminotransferaz
- BCKA:** Dallı Zincirli α -Keto Asitler
- BCKD:** Dallı Zincirli Keto asit Dehidrogenaz
- BCKDC:** Dallı Zincirli α -Keto asit Dehidrogenaz Kompleksi
- BCKDH:** Dallı Zincirli Keto asit Dehidrogenaz
- BCKDHA:** Dallı Zincirli Keto asit Dehidrogenaz E1 α -Poliipeptidi
- BCKDHB:** Dallı Zincirli Keto asit Dehidrogenaz E1 β -Poliipeptidi
- BEBIS:** Beslenme Bilgi Sistemleri
- BTK:** Besin Tüketim Kaydı
- DBT:** Dihidrolipoamid Dallı Zincirli transačilaz E2
- DLD:** Dihidrolipoamid Dehidrogenaz
- KIC:** α -ketoizokaproik asit
- MSUD:** Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı
- RDA:** Önerilen Günlük Miktar
- USDA:** Amerikan Tarım Bakanlığı

ÖZET

Kozanğlu, T (2019). Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığında Tanıdaki Lösin Değeri İle Lösin Toleransı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Giriş ve Amaç: Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı (MSUD) otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik bir hastalıktır. Araştırmanın amacı, MSUD’de tanıdaki lösin değeriyle sonraki dönemdeki lösin toleransının ilişkisini incelemek ve tanı lösin değerinden yola çıkılarak gelecekteki lösin toleransı ile ilgili öngöründe bulunulup bulunulamayacağını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya 45 olgu dahil edilmiştir. Farklı yaş gruplarının tanı lösin değerleriyle tanı yaşları, lösin toleransları, maksimum kan lösin değerleri ve yaşları, kan lösin değeri ortalamaları ve hastalık izlem puanları karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Tanı lösin değerleri ortalama $2215,89 \pm 1161,39 \mu\text{mol/L}$ ’dir. Tanı yaşları medyanı 17 gündür. Tanı lösin değerleriyle tanı yaşları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tanı lösin değerleriyle lösin toleransları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tanı lösin değerleriyle maksimum kan lösin değeri, maksimum kan lösin değeri yaşı ve hastalık izlem puanı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Olguların ortalama kan lösin değeri $290,09 \pm 133,21 \mu\text{mol/L}$ olup, tanı lösin değeriyle anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Hastalık izlem puanıyla tanı lösin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. **Sonuç:** Tanıdaki kan lösin değerine göre hastalığın prognozu öngörülememektedir. Maksimum kan lösin değerine yüksek oranda ilk 3 yaşta çıkmaktadır. Bu dönemde tedaviye özen gösterilmelidir. Erken tanı konarak hastanın korunabilmesi için MSUD yenidoğan taramaya eklenmelidir. Kilogram başına lösin toleransları 8 yaşa kadar azalma eğilimindedir. Sonrasında daha stabil gitmektedir. Bu yaşta saptanan lösin toleransının, ileride de aynı değerde devam edileceği öngörüsünde bulunulabilir.

Anahtar Kelimeler: Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı, lösin toleransı, beslenme tedavisi, dallı zincirli amino asitler, doğumsal metabolik hastalıklar

ABSTRACT

Kozanoğlu, T (2019). The Analysis of the Relationship Between Blood Leucine Levels at Diagnosis and Leucin Tolerance in Maple Syrup Urine Disease. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Pediatrics. Master's Thesis. Istanbul.

Introduction and Aim: Maple Syrup Urine Disease (MSUD) is a congenital metabolic disease with autosomal recessive transmission. The aim of this study is to analyze the relationship between blood leucine levels at diagnosis and future leucine tolerance and to discover whether any prediction about the future leucine tolerance is possible by evaluating blood leucine levels at diagnosis. **Materials and Methods:** 45 cases were included within the study. Diagnostic leucine values of different age groups were compared with age at diagnosis, leucine tolerances, maximum leucine levels/ages, average blood leucine levels and disease follow-up points. **Results:** Average diagnostic leucine levels were 2215.89 ± 1161.39 $\mu\text{mol/L}$. Median age at diagnosis was 17 days. The relationship between diagnostic leucine levels and the age at diagnosis was not significant. The relationship between diagnostic leucine levels and leucine tolerance was not significant. There were no significant relationship between diagnostic leucine levels, maximum blood leucine levels, age at maximum blood leucine levels and disease follow-up points. The average blood leucine level was 290.09 ± 133.21 $\mu\text{mol/L}$ and it showed no significant relationship with diagnostic leucine level. **Conclusion:** Prognosis of disease cannot be foreseen on the basis of diagnostic leucine levels. The maximum blood leucine level may rather be seen in the first three years of life. During this period, treatment should be carried out meticulously. MSUD should be included in the neonatal screening to establish an early diagnosis. Leucine tolerance per kilogram is prone to decrease until 8 years of age, and is more stable afterwards. Leucine tolerance may be predicted to stay at the same level afterwards.

Key Words: Maple Syrup Urine Disease, leucine tolerance, nutritional treatment, branched chain amino acids, inborn errors of metabolism

ZUSAMMENFASSUNG

Kozanoğlu, T (2019). Die Analyse der Beziehung zwischen Blutleucinspiegeln bei der Diagnose und der Leucintoleranz bei Ahornsirup-Urienerkrankungen. Universität Istanbul, Institut für Gesundheitswissenschaften, Pädiatrische Abteilung. Istanbul

Einleitung und Ziel: Die AhornsirupKrankheit (MSUD) ist eine angeborene Stoffwechselerkrankung mit autosomal-rezessiver Übertragung. Das Ziel dieser Studie ist die Beziehung zwischen den Leucinspiegeln im Blut bei der Diagnose und der zukünftigen Leucintoleranz zu untersuchen und herauszufinden, ob eine Vorhersage über zukünftige Leucintoleranz möglich ist, anhand der Analyse des Leucinspiegels bei der Diagnose. **Material und Methoden:** 46 Fälle wurden in die Studie eingeschlossen. Die diagnostischen Leucinwerte verschiedener Altersgruppen wurden mit dem Diagnosealter, den Leucintoleranzen, den maximalen Blutleucinwerten /-alter, den durchschnittlichen Blutleucinwerten und den Krankheitskontrollpunkten verglichen. **Ergebnisse:** Der diagnostische Leucinwert war $2215,89 \pm 1161,39$ $\mu\text{mol/L}$. Das mittlere Diagnosealter war 17 Tage. Die Beziehung zwischen diagnostischen Leucinwerten und dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose war nicht signifikant. Die Beziehung zwischen diagnostischen Leucinwerten und Leucintoleranz war nicht signifikant. Es gab keine Beziehung zwischen diagnostischen Leucinwerten, maximalen Blutleucinwerten, dem Alter der maximalen Blutleucinwerten und Krankheitskontrollpunkten. Der durchschnittliche Leucinspiegel war $290,09 \pm 133,21$ $\mu\text{mol/L}$. Es zeigte sich keine Beziehung zu den diagnostischen Leucinspiegeln. **Schlussfolgerung:** Es wurde keine Beziehung zwischen den diagnostischen Leucinspiegeln und den zukünftigen Leucintoleranzen gefunden. Die Prognose der Krankheit kann aufgrund der diagnostischen Leucinwerte nicht vorausgesehen werden. Der maximale Blutleucinspiegel kann in den ersten drei Lebensjahren gesehen werden. Während dieser Zeit sollte die Behandlung sorgfältig durchgeführt werden. MSUD sollte in das Neugeborenen-Screening einbezogen werden, um eine frühzeitige Diagnose zu stellen. Die Leucintoleranz kann bis zum Alter von 8 Jahren schwächer werden. Danach ist sie stabiler. Es kann vorhergesagt werden, dass die Leucintoleranz in diesem Alter danach auf dem gleichen Level bleibt.

Schlüsselwörter: AhornsirupKrankheit, Leucintoleranz, Ernährungsbehandlung, verzweigtkettige Aminosäuren, angeborene Stoffwechselerkrankung

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığı (MSUD) (OMIM, #24860) mitokondriyal dallı zincirli α -ketoasit dehidrogenaz kompleksindeki (BCKDC) eksiklik sonucu oluşan otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik bir hastalıktır. Bu kompleks, dallı zincirli α -keto asitlerin (BCKA) geri dönüşümsüz oksidatif dekarboksilasyonunu katalizler ve dallı zincirli amino asitler (BCAA) lösin, izolösin ve valinin metabolizmasında rol oynar. Eksikliği durumunda bu amino asitler ve α -ketoasitleri α -ketoizokaproik asit (KIC), α -keto- β -metilvalerik asit ve α -ketoizovalerik asit bireyin vücut doku ve sıvılarında birikir [1, 2]. MSUD, panetnik dağılım gösterir. 28,6 milyon yenidoğandan edinilen rutin tarama verilerine göre dünya çapında sıklığı yaklaşık 185.000’de 1’dir [3]. Türkiye’de bu hastalık, yenidoğan tarama rutininde olmadığı için tam insidansı bilinmemekle birlikte akraba evliliklerinin sık olması nedeniyle insidansının yüksek olduğu düşünülmektedir. MSUD’nin, Türkiye’de en sık rastlanan organik asidemi olduğu tahmin edilmektedir [4].

Tıbbi beslenme tedavisinde hedef, plazma dallı zincirli aminoasit konsantrasyonlarını belirlenen aralıklarda tutarak, büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesidir. Bu amaçla, besinlerle alınan BCAA kaynağı olan proteinlerin miktarı sınırlandırılmakta ve BCAA içermeyen tıbbi besin desteği ilavesi ile beslenme tedavisi uygulanmaktadır [1]. Hastanın plazma BCAA değerlerinde yüksekliğe neden olmayacak şekilde beslenerek tüketebildiği en yüksek lösin miktarına, lösin toleransı denmektedir. Lösin toleransı, hastadan hastaya değişim göstermektedir. Hastalar, tanıdaki lösin değerlerine bakılarak sınıflandırılabilir. Bu araştırmanın amacı, MSUD’de tanıdaki lösin değeri ile sonraki dönemdeki lösin toleransı arasında bir ilişki olup olmadığını saptamak ve tanı lösin değerini değerlendirerek gelecekteki lösin toleransı ile ilgili öngöründe bulunulup bulunulmayacağını belirlemektir. Araştırma sonunda, MSUD’de tanıdaki lösin değerinin hastalığın daha sonraki seyrini öngörmeye bir değeri olup olmadığı konusunda yorum yapılabilecektir. Hastalığın nakil gibi beslenme dışı yöntemlerle tedavisine karar vermede tanıdaki kan lösin değeri kullanılabilir [5]. Araştırmamızın sonucu, nakiller gibi beslenme dışı tedavilerde tanıdaki kan lösin değerinin kullanılması hususunda da öngörü sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akçağaç Şurubu İdrarı Hastalığı'nın Tanımı

Akçağaç Şurubu İdrarı Hastalığı (MSUD) (OMIM, #24860) mitokondriyal dallı zincirli α -ketoasit dehidrogenaz kompleksindeki (BCKDC) eksiklik sonucu oluşan otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik bir hastalıktır. Bu kompleks, dallı zincirli α -keto asitlerin (BCKA) geri dönüşümsüz oksidatif dekarboksilasyonunu katalizler ve dallı zincirli amino asitler (BCAA) lösin, izolösin ve valinin metabolizmasında rol oynar. Eksikliği durumunda bu amino asitler ve α -ketoasitleri α -ketoizokaproik asit (KIC), α -keto- β -metilvalerik asit ve α -ketoizovalerik asit bireyin vücut doku ve sıvılarında birikir [1, 2]. Bu birikim sonucunda idrarda oluşan aromatik koku akçağaç şurubunu anımsattığından, hastalığa MSUD adı verilmiştir. MSUD'de başlıca toksik metabolitler lösin ve KIC olarak görülmektedir, zira bu metabolitlerin artan konsantrasyonları nörolojik semptomların ortaya çıkması ya da kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiş iken, izolösin veya valin yüksekliğiyle toksisite arasında çok az bir anlamlı ilişki görülmüştür [6]. MSUD'nin tanısında alloizolösin varlığı belirleyicidir [3]. Ayrıca tanı esnasında plazma kantitatif amino asit analizinde saptanan lösin yüksekliği de tanı konması hususunda yönlendirici olmakta olup, farklı hasta popülasyonlarında farklı aralıklarda lösin yükseklikleri olduğu görülmektedir.

Tablo 2-1: Farklı Araştırmalardan derlenen tanı lösin değeri verileri ($\mu\text{mol/L}$)

Abi-Warde ve arkadaşları*[7]	Min-Mak	2926-3800
	Dağılım/medyan	3378
Chiong ve arkadaşları [8]	Min-Mak	500-4500
	Dağılım/medyan	1944,9
Kenneson ve arkadaşları [9]	Min-Mak	<154;>1538
	Dağılım/medyan	
Yunus ve Arkadaşları [10]	Min-Mak	611-5093
	Dağılım/medyan	3037; 1538**
Couce ve Arkadaşları [11]	Min-Mak	263-2500;1600-3242***

Dağılım/medyan	1807; 2355
*Sadece klasik MSUD hastaları araştırmaya dahil edilmiştir. **Sırasıyla klasik MSUD ile diğer formların ortalama tanı lösin değeri ayrı ayrı verilmiştir. *** İki gruptan ilki yenidoğan tarama ile tanı alan hastalar ve ikincisi ise semptomlarla tanı alan hastalar olarak bildirilmiştir.	

2.2. Moleküler Genetik Tanımlama

MSUD’de etkilenen enzimin mutasyonu, 19q13 kromozomundaki dallı zincirli keto asit dehidrogenaz E1 α -polipeptidi (BCKDHA) geni, 6q14 kromozomundaki dallı zincirli keto asit dehidrogenaz E1 β -polipeptidi (BCKDHB) geni ve 1p21 kromozomundaki dihidrolipoamid dallı zincirli transasilaz E2 (DBT) geninde olabilmektedir [5]. Bu genler, BCKDC’yi kodlamaktadır. Bu kompleks, lösin, izolösin ve valin amino asitlerinin katabolizmasını katalizler. 7q31 kromozomunun üçüncü bölümü olan E3 mutasyonu ise dihidrolipoamid dehidrogenaz (DLD) geninde oluşmaktadır. Ayrıca 7q31-32; 16p11.2; 4q22.1 genlerinde de mutasyon olabildiği raporlanmıştır [1]. Şimdiye dek, BCKDHA geninde 48 mutasyon, BCKDHB geninde 87 mutasyon, DLD geninde 18 mutasyon ve DBT geninde 54 mutasyon tanımlanmıştır [1]. MSUD sınıflandırmasında hastalık tipleri; kan lösin konsantrasyonu, semptom verme yaşı ve hücrelerdeki rezidüel dallı zincirli keto asit dehidrogenaz (BCKDH) kompleks aktivitesi gibi parametrelere dayandırılmıştır [12].

2.3. Epidemiyoloji

MSUD, panetnik dağılım gösterir. 28,6 milyon yenidoğandan edinilen rutin tarama verilerine göre dünya çapında sıklığı yaklaşık 185.000’de 1’dir [3, 13]. Bazı popülasyonlarda sıklığı daha yüksektir, örneğin Gürcistan’da 1:84.000; Aşkenazi Musevi popülasyonunda 1:51.000 sıklığında görülmektedir. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde sıklığın arttığı bildirilmiştir [14]. Pensilvanya’daki Mennonite popülasyonunda ise genelin 1000 katı bir sıklık gözlemlenmiştir (1:176) [15, 16]. Türkiye’de yenidoğan tarama rutininde olmadığı için tam insidansı bilinmemekle birlikte akraba evliliklerinin sık olması nedeniyle insidansının yüksek olduğu düşünülmektedir. MSUD’nin, Türkiye’de en sık rastlanan organik asidemi olduğu tahmin edilmektedir [4].

2.4. Tarihçe

1954 yılında Menkes, Hurst ve Craig neonatal ketoasidozu, progresif nörolojik hasarı ve akçaağaç şurubunu andıran idrar kokusu olan dört hasta tanımlamıştır. Hastalar semptomların başlangıcından 3 ay sonra kaybedilmiştir [13]. İdrardaki akçaağaç şurubu kokusu fenotip için çok tanımlayıcı olduğundan yeni sendroma “akçaağaç şurubu idrarı hastalığı” adı verilmiştir [13].

Westall ve arkadaşları [19] MSUD’de dallı zincirli aminoasit seviyelerinde yükselme olduğunu bildirmiştir. Menkes ve arkadaşları [13] ise, 1959 yılında etkilenen hastaların idrarlarında dallı zincirli amino asitlerin ketoasitlerini tanımlamıştır. Bu veri, dallı zincirli amino asitlerin katabolik yollarının dekarboksilasyon adımı blokaj olduğunu göstermektedir. Dancis ve arkadaşları [17], 1960 yılında hastalığa bu nedenle “dallı zincirli ketoasidüri” adını da uygun görmüştür. Aynı ekip, 1960 yılında dallı zincirli α keto asit dehidrogenaz kompleksini tanımlamıştır.

1961 yılında Dent ve Westall [17, 18, 19] BCAA yüksekliğinin, diyetle bu amino asitler kısıtlanarak normal seviyelere düşürülebileceğini keşfetmiştir. 1962 yılında hastalığın alloizolösin yüksekliği ile seyrettiği bildirilmiştir [20].

Klasik MSUD formu ve diğer formlarda rezidüel aktivite aralığı ilk olarak Dancis ve ekibi tarafından, hastaların fibroblastları ile dallı zincirli amino asit (BCAA) dekarboksilasyon hızları ölçülerek bildirilmiştir. Tiamin’e yanıtı tip, ilk kez 1971 yılında Scriver ve ekibi tarafından tanımlanmıştır [13]. DiGeorge ve arkadaşları [21], klasik MSUD’nin yaşamın ilk 4 gününde BCAA içermeyen diyet ile beslenildiğinde nasıl seyrettiğini irdelemiştir. Dallı zincirli amino asitler kordon kanında normal olsa da, serum lösin seviyesi 4-14 saat arasında anlamlı ölçüde artmış ve sonrasında da progresif bir yükselme göstermiş ve böylece tanı konmuştur.

1991 yılında, MSUD’si olan 9 kız ve 7 erkekte psikometrik test yapılmış ve prospektif ya da erken tedavinin zihinsel gelişimi büyük ölçüde iyileştirdiği ve kötü biyokimyasal kontrolün performansı kötü yönde etkileyebildiği sonuçlarına ulaşılmıştır [22].

1992 yılında Van Calcar ve arkadaşları [23] 25 yaşında olan, 11 günlükken tanı konmuş ve diyet kısıtlamalarını başarılı bir şekilde uygulamış bir klasik MSUD hastası

tanımlamıştır. Bu hasta hamilelik ve doğum döneminde yakın takip edilmiş ve boyu ile tartısı ellinci persantilde olan sağlıklı bir bebek doğurmuştur.

2.5. Sınıflandırma

MSUD’de fenotipik açıdan farklılık gösteren beş form söz konusudur: ağır klasik form, orta derece MSUD, intermittan form, Tiamine yanıtı form ve laktik asidozla seyreden E3 eksikliği formu.

2.5.1. Klasik MSUD

Klasik form, hastaların yaklaşık %75’ini oluşturur. Hastalık genellikle yenidoğan döneminde semptom verir [24]. Klasik formda, keto asitlerin %50 ya da fazlası lösin yüksekliğinden kaynaklanır [25]. Tedavi uygulanmadığında yaşamın ilk 2 haftasında beslenme güçlüğü, ketoasidoz, apne, hipoglisemi, konvülsiyonlar, ataksi, psikomotor gerilik, letarji, progresif nonspesifik akut ensefalopati, koma ve ölüm gerçekleşebilmektedir [2].

MSUD hastalarının beyin görüntüleme araştırmalarında ak ve gri maddede demiyelinasyon ve serebral hemisferlerde atrofi görülmüştür [26, 27, 28]. Biriken BCAA ve/veya dallı zincirli α -keto asitlerin (BCKA) nöronal apoptozu tetiklediği, nörotransmitter sentez ve işlevinde bozukluğa yol açtığı, myelin yapısını değiştirdiği ve esansiyel amino asitlerin beyin tarafından alımını azalttığı görülmüştür [2, 29-35]. Ayrıca birçok araştırma biriken metabolitlerin elektron transport zincirini inhibe ederek enerji metabolizmasında eksikliğe yol açtığını göstermiştir [36].

Lösin ve α -keto asitlerin seviyelerinde akut yükselmeler, metabolik ensefalopati ve yaşamı tehdit edici beyin ödemeine yol açmakta iken, dolaşımdaki amino asitlerde olan uzun süreli dengesizliklerin de beyin yapısı ve işleyişinde etkileri olduğu görülmüştür [34]. Klasik MSUD, lösin ve α -ketoasit seviyelerinde akut artışın en fazla olduğu formdur. Yakın zamanlı araştırmalarda tanı anındaki yaşın, bilişsel işlev için en iyi prediktör olduğu sonucu bildirilmiştir [37]. Klasik MSUD’de rezidüel enzim aktivitesi

normal seviyelerin %0-2'si arasındadır [6, 38]. Klasik MSUD'nin kan lösin seviyelerindeki yavaş artış nedeniyle yenidoğan taramada atlanabileceği bildirilmiştir [5].

2.5.2. Orta Dereceli MSUD

Orta dereceli formda, ağır bir hastalık geçirme öyküsü olmadan BCAA ve BCKA seviyeleri yükselir ve mental gerilik ile gelişim geriliği söz konusudur. Bu hastaların dekarboksilaz aktiviteleri %3-30 arasında değişir [16]. Bu hastalarda stres durumunda (örneğin enfeksiyöz hastalıkta) ataksi veya keto asidoz görülür. Biyokimyasal anomaliler de yalnızca bu dönemlerde ortaya çıkar [15].

Orta dereceli MSUD'nin başlangıcı çocukluktan geç erişkinliğe kadar değişebilmektedir [16]. Shulman ve arkadaşları [5, 40], orta dereceli MSUD'yi, ilk olarak mental retardasyon için değerlendirilen 19 aylık bir hastada tanımlamıştır. Bu hastada hafif sistemik asidoz ve plazma dallı zincirli amino asit ile idrar dallı zincirli keto asit seviyelerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Lökosit ve fibroblastlarda %15-25 rezidüel dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz (BCKD) aktivitesi söz konusudur.

Schadewaldt ve arkadaşları [5, 41], MSUD hastalarında tüm vücutta L-lösin oksidasyonu olduğunu ortaya koymuştur. 4 klasik MSUD hastasında bu değer ölçülemeyecek derecede az çıkmıştır. 2 ağır form kadın MSUD hastasında L-lösin oksidasyonu kontrolün %4'ü kadar bildirilmiştir. 6 daha hafif form hastada ise rezidüel tüm vücut L-lösin oksidasyonunun %19-86 arasında değiştiği bildirilmiştir [5].

2.5.3. İntermittan MSUD

Enzim aktivitesi %5-20 arasında olan hastalarda intermittan form sınıflandırması yapılır. İntermittan formda büyüme-gelişim geriliği gözlemlenmemiştir. Hastalığın semptom verme yaşı bebeklikten erişkinliğe kadar değişebilmektedir. Epizodik ataksi, akut davranış değişiklikleri ve ketoasidoz görülebilmektedir [42]. Morris ve arkadaşları [5, 43] 1961 yılında, intermittan MSUD'si olan 24 aylık bir kız hasta bildirmiştir. Hastalık 16. aya kadar asemptomatik seyretmiş, sonrasında otitis media'yı takiben reküran

epizodik ataksi, letarji, semikoma ve idrarda dallı zincirli keto asit atılımında artış görülmüştür. Benzer şekilde küçük erkek kardeşi de 10 aylık olana kadar bir bulgu göstermemiş ve sonrasında akut nöbet geçirmiştir.

2.5.4. Tiamine Yanıtlı MSUD

Tiamine yanıtlı formda, farmakolojik tiamin dozlarının BCAA seviyelerini normale düşürdüğü gözlenmiştir [43]. Başlangıç dönemi çocukluk çağındadır ve BCKDH kompleks aktivitesi normal enzim seviyelerinin %2-40'ı arasındadır [45].

Scriver ve arkadaşları [44] 1971 yılında, hiperaminoasideminin tiamin hidroklorid (10 mg/gün) ve diyet ile birlikte tamamen düzeldiği bir MSUD formu tanımlamıştır. Chuang ve arkadaşları [45] 1982 yılında, BCKDH kompleks aktivitesinin tiamine yanıtlı MSUD'de normal oranın yaklaşık %30-40'ı kadar olduğunu bildirmiştir. Araştırmalar, tiamine yanıtlı MSUD'de birincil bozukluğun mutant BCKD'nin tiamin pirofosfata olan afinitesindeki azalma olduğunu göstermiştir [5, 44, 45].

2.5.5. E3 Eksikliği Formu

Laktik asidozla seyreden E3 eksikliği formunda, dihidrolipoil dehidrogenaz eksikliği söz konusudur [43]. Bu form daha şiddetli seyreder çünkü E3, krebs siklusu ve glisin temizleme sisteminde de rol alan diğer iki enzim kompleksinden daha aktiftir [16]. Bu hastalar genelde bebeklik döneminde laktik asidozla kaybedilirler [43]. Rezidüel enzim aktivitesi bu formda %8-20 arasındadır ve hayatta kalan hastalarda semptomların ortaya çıkış zamanı genelde doğum ile çocukluk dönemi arasındadır [46].

2.6. Önerilen Hedef Kan Düzeyleri

MSUD hastalarında hedeflenen kan lösin, izölösün ve valin düzeyleri merkezlere göre farklılık göstermektedir. Tablo 2-2’de yaş gruplarına göre farklı kaynaklarda verilen hedef düzeyler özetlenmiştir.

Tablo 2-2: Yaş gruplarına göre MSUD tedavisi için önerilen hedef lösin, izölösün ve valin düzeyleri

Aminoasit	de Baulny HO ve ark.[47]	Frazier ve ark.[1]	Knerr ve ark.[48]	Acosta ve ark.[49]	Van Calcar ve ark.[50]	Strauss ve ark.[51]
Lösin ($\mu\text{mol/L}$)	80-200	≤ 5 yaş: 75-200 >5 yaş: 75-300	100-300	50-185	≤ 5 yaş: 100-200 >5 yaş: 100-300	150-300
İzölösün ($\mu\text{mol/L}$)	40-90	200-400	150-350	50-105	100-300	Lösin ile yaklaşık aynı
valin ($\mu\text{mol/L}$)	200-425	200-400	200-400	130-318	200-400	Lösin ile yaklaşık aynı

2.7. İzlem Kriterleri ve Sıklığı

MSUD tedavisinde başarı, doğru bir beslenme tedavisi planlamasının yanı sıra sıkı bir izlemle de doğru orantılı olarak artmaktadır. Kan lösin düzeyleri sıklıkla kontrol edildiğinde, sonuçlara göre beslenme tedavisi değiştirilerek hastanın kan düzeyleri istenilen aralıkta tutulabilmektedir. Ayrıca hastalık, dış çıkarma, stres ve ameliyat gibi durumlarda kan düzeyleri takip edilerek yükseklik ve düşüklükler engellenebilmektedir. Acosta ve arkadaşları [49], 0-6 ay arası haftada 2 kere bakteriyel inhibisyon incelemesiyle ve ayda 2 kere de kantitatif amino asit incelemesiyle hastaların takibini önerirken, 0-6 ay sonrasında da haftada 1 bakteriyel inhibisyon incelemesi ve ayda 1 kere de kantitatif amino asit incelemesi yapılarak hastaların lösin düzeylerinin takip edilmesini

önermektedir. Bunun dışında herhangi bir hastalık ve stres durumunda; ameliyat veya herhangi bir müdahale öncesinde de hastalara kan vermeleri önceden öğretilmeli ve bu durumlarda kan tablosu göz önünde bulundurularak lösin yükselmesini önleyici tedavi uygulanmalıdır.

2.8. Dallı Zincirli Amino Asitler

Esansiyel amino asitler arasında BCAA'lar (lösin, izolösin, valin), besinlerden alınan proteinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Mitokondriyal dallı zincirli aminotransferazın düşük hepatik ekspresyonu nedeniyle diyetle alınan BCAA'lar, karaciğerdeki ilk metabolizma adımını atlar; halbuki diğer 17 amino asit büyük ölçüde bu organda metabolize olur. Lösin, izolösin ve valinin alifatik yan zincirleri vardır. Bu yan zincirler hidrojen ve karbon atomlarından oluşur ve benzen benzeri halkaya sahip değildir. Bu üç BCAA, 3 ya da 4 karbon yan zinciri içerir ve birbiriyle yaklaşık olarak aynı moleküler ağırlığa sahiptir (lösin 131,17 g/mol; izolösin 131,17 g/mol; valin 117,15 g/mol). Üç dallı zincirli amino asit bir arada vücuttaki amino asitlerin yaklaşık %33'ünü oluşturur. Bu amino asitlerin büyük bir kısmı iskelet kasında bulunur ve burada hem yapısal bir göreve sahiptirler, hem de sistemik nitrojen için bir depo niteliğindedirler [52].

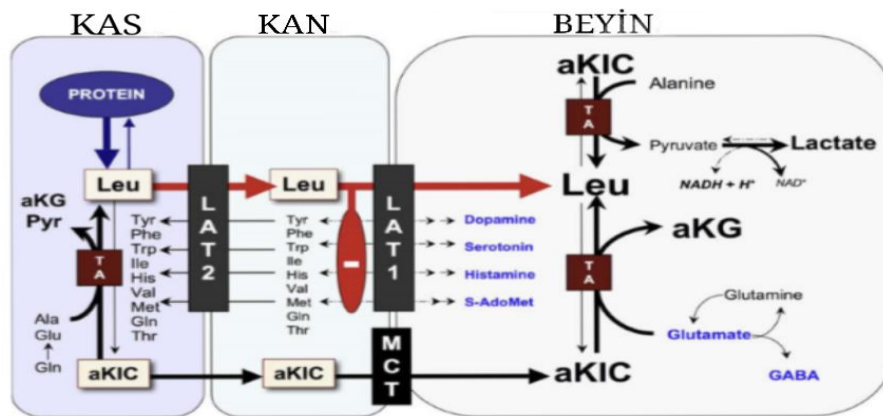
BCAA'lar esansiyel amino asitlerdir, dolayısıyla hayvanlar tarafından sentezlenemezler ve diyetle alınmaları gerekir [16]. Vücuda alınmalarının ardından karaciğere portal dolaşım yoluyla taşınırlar. Daha sonra hücrelere, sitozolik membranda bulunan L-transporter sistemi tarafından taşınırlar [3, 16]. Bu, lösine duyarlı bir taşıma sistemidir [16]. Hücre içinde BCAA'lar, dallı zincirli amino asit aminotransferazın (BCAT) sitozolik ya da mitokondriyal izoformlarıyla geri dönüşlü transaminasyon geçirir ve lösinden α -ketoizokaproat, izolösinden α -keto- β -metilvalerat ve valinden α -ketoizovalerat olacak şekilde BCKA'lar oluşur. Bunların %80'i karaciğer dışına taşınarak yeni protein ve amino asitlerin oluşumuna katılır. Sitozolde sentezlenen BCKA'lar, spesifik BCKA taşıyıcıları tarafından mitokondriye transloke edilir. Burada gerçekleşen reaksiyonlar sonucu ilgili dallı zincirli asil-KoA'lar oluşur ve bunlar da farklı yollarda metabolize edilirler. Mitokondrideki BCKDH kompleksi, karaciğerde kalan %20 BCKA'nın geri dönüşsüz oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonundan sorumludur. Bu reaksiyon söz konusu bileşenlerin her birini kendi degradasyon yolağına bağlar ve asetil-

KoA, süksinil-KoA ve asetoasetik asit oluşumu gerçekleşir [16, 24, 45, 53]. Asetil-KoA, süksinil-KoA ve asetoasetik asit, lösin katabolizmasının son ürünleridir. Süksinil-KoA ve asetoasetik asit, enerji üretiminin substratlarıdır [3].

BCAA'lar grup olarak hem ketojenik hem de glukojeniktir. Asetil-KoA aracılığıyla yağ asitleri ve kolesterol sentezinin öncülleri olarak görev alırlar.

BCAA'ların oksidasyonu karaciğer, böbrek, kas, kalp, beyin ve adipoz dokuda gerçekleşir. İskelet kası insanlarda BCAA'nın hem transaminasyonu hem de oksidasyonu için başlıca alandır [54].

BCKD multienzim kompleksi, üç katalitik bileşenden oluşan bir makromoleküldür: bir tiamin pirofosfata bağımlı dekarboksilaz veya $\alpha 2\beta 2$ yapısı olan E1; bir transasilaz ya da 24 lipoat-taşıyıcı polipeptid içeren E2; ve bir dehidrogenaz ya da homodimerik yapıda bir flavoprotein olan E3. Buna ek olarak BCKD kompleksi iki düzenleyici enzimi (bir kinaz ve bir fosfotaz) içermektedir. Bunlar geri dönüşümlü bir fosforilasyon (inaktif)/ defosforilasyon (aktif) mekanizmasıyla kompleksin aktivitesini kontrol eder [3, 55]. BCKDC işleyişi için çeşitli kofaktörlere ihtiyaç vardır, bunlar arasında tiaminpirofosfat (E1 bileşeni için), Koenzim A (E2 bileşeni için), lipoamid ve flavin ile nikotinamid adenindinükleotitleri (FAD ve NAD) yer almaktadır [37].



Şekil 2-1: MSUD patofizyolojisi*- [37]

* Enfeksiyon ve diğer fizyolojik stres durumlarına yanıt olarak kaslar protein degrade ettiğinde ve BCAA'lar ile bunların ketoasit yan ürünlerini açığa çıkardığında epizodik BCAA yükselmeleri söz konusu olur. Kastaki yüksek miktardaki α -izokaproik asit (α KIC), sitozolik transaminazların tepkime

yönünü değiştirerek alanin ve diğer amino asitlerin tükenmesine yol açabilir. Lösin (Ieu), dokudan büyük amino asit transporteri tip 2 aracılığıyla çıktığı için, diğer amino asitlerin hücre içine alınmasını sağlamaktadır. Bu süreç de, plazmada lösinin diğer amino asitlere olan oranının artmasına neden olur. Kan-beyin bariyerinde lösin, transporteri satüre ederek, kendisiyle yarışmalı olan diğer amino asitlerin geçişini bloke etmektedir. Bu yarışmalı amino asitler arasında nörotransmitterlerin (dopamin, norepinefrin, serotonin, histaminin) prekürsörleri ve beyin başlıca metil donörü S-adenozilmetiyonin de yer almaktadır. aKIC ise beyne, monokarboksilat transporteri aracılığıyla girmekte ve serebral transaminazların tepkime yönünü değiştirmektedir. Bu durum da, beyinde glutamat, GABA ve glutaminin tükenmesine ve lösin ile α -ketoglutaratın artmasına sebep olmaktadır. Glutamat ve GABA, insan beynindeki en bol uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterlerdir [37].

2.9. Tedavi

2.9.1. Beslenme Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisi MSUD’de ömür boyu uygulanmalıdır. Tedavide hedef, plazma dallı zincirli amino asit konsantrasyonlarını belirlenen aralıklarda (bkz. Tablo 2-2) tutarken, büyüme ve gelişmenin optimal olarak sürdürülmesidir. Beslenmede herhangi bir eksiklik oluşmaması da bu hedefe yönelik olarak büyük önem taşır. Akut hastalık, stres, ameliyat, doğum gibi durumlarda akut beslenme yönergeleri uygulanarak plazma dallı zincirli amino asit değerlerinin yükselmesi önlenmelidir. Hafif hastalık durumlarında, hastalığa özgü önlem yönergesine uygun değişiklikler uygulanır.

Beslenme tedavisinin doğru uygulanmasında, hasta ve ailesinin tanı anından itibaren doğru olarak eğitilmesi, yasaklı besin ve besin gruplarının anlatılması, takip kriterlerinin aileye aktarılarak takipte optimal seviyenin sağlanması çok önemlidir. Beslenme tedavisi ömür boyudur, ancak besinle alınan lösinin tolerans ve lösin referans aralığının yaşla birlikte artış gösterdiği bildirilmiştir [55]. MSUD hastalarının lösin toleransları, sağlıklı bireylerinkinden oldukça düşüktür. Yenidoğanda MSUD’li bir hastanın lösin toleransının, sağlıklı bir bireyinkinin %50-60’ı kadar olduğu bildirilmiştir [47]. BCAA’lar, protein, enerji ve sıvı alımı için yaşa göre önerilen günlük alım miktarları tablo 2-4’te verilmiştir.

Tablo 2-3: MSUD Beslenme Tedavisinde Yaşa Göre Önerilen Alım Miktarları

<i>Aminoasit</i>	<i>Frazier ve ark.[1]</i>	<i>Acosta ve ark.[49]</i>	<i>Strauss ve ark. [51]</i>	<i>Shaw ve ark. [41]</i>	<i>Blau ve ark [56]</i>
Lösin	0-6 ay: 40-100 mg/kg 7-12 ay: 40-75 mg/kg 1-3 yaş: 40-70 mg/kg 4-8 yaş: 35-65 mg/kg 9-13 yaş: 30-60 mg/kg 14-18 yaş: 15-50 mg/kg	0-3 ay: 60-100 mg/kg 3-6 ay: 50-85 mg/kg 6-9 ay: 40-70 mg/kg 9-12 ay: 30-55 mg/kg 1-4 yaş: 275/535 mg/gün 4-7 yaş: 360-695 mg/gün 7-11 yaş: 410-785 mg/gün Kadın: 11-15 yaş: 550-740 mg/gün Erkek: 11-15 yaş: 540-720 mg/gün	Yenidoğan: 65-86 mg/kg Çocuk: 20-40 mg/kg Erişkin: 10-15 mg/kg	İlk 3 ay: 100-110 mg/kg 1 yaşa kadar: 40-50 mg/kg 1 yaş sonrası: 400-600 mg/gün	Yenidoğan: 40-100 mg/kg Bebek: 35-75 mg/kg Çocuk: 20-65 mg/kg Büyük çocuk/erişkin: 5-50 mg/kg
İzolösin	0-6 ay: 30-90 mg/kg 7-12 ay: 30-70 mg/kg 1-3 yaş: 20-70 mg/kg 4-8 yaş: 20-30 mg/kg 9-13 yaş: 20-30 mg/kg 14-18 yaş: 10-30 mg/kg	0-3 ay: 36-60 mg/kg 3-6 ay: 30-50 mg/kg 6-9 ay: 25-40 mg/kg 9-12 ay: 18-33 mg/kg 1-4 yaş: 165-325 mg/gün 4-7 yaş: 215-420 mg/gün 7-11 yaş: 245-470 mg/gün Kadın: 11-15 yaş: 330-445 mg/gün Erkek: 11-15 yaş: 325-435 mg/gün	Leu/ile 0,5'ten büyük olacak şekilde	belirtilmemiş	Yenidoğan: 30-90 mg/kg Bebek: 20-70 mg/kg Çocuk: 10-30 mg/kg Büyük çocuk/erişkin: 5-30 mg/kg

Valin	0-6 ay: 40-95 mg/kg 7-12 ay: 30-80 mg/kg 1-3 yaş: 30-70 mg/kg 4-8 yaş: 30-50 mg/kg 9-13 yaş: 25-40 mg/kg 14-18 yaş: 15-30 mg/kg	0-3 ay: 42-70 mg/kg 3-6 ay: 35-60 mg/kg 6-9 ay: 28-50 mg/kg 9-12 ay: 21-38 mg/kg 1-4 yaş: 190-400 mg/gün 4-7 yaş: 250-490 mg/gün 7-11 yaş: 285-550 mg/gün Kadın: 11-15 yaş: 385-520 mg/gün Erkek: 11-15 yaş: 375-505 mg/gün	Leu/val 0,5'ten büyük olacak şekilde	belirtilmemiş	Yenidoğan: 40-95 mg/kg Bebek: 30-80 mg/kg Çocuk: 20-50 mg/kg Büyük çocuk/erişkin: 15-30 mg/kg
Protein	0-6 ay: 2,5-3,5 g/kg 7-12 ay: 2,5-3,0 g/kg 1-3 yaş: 1,5-2,5 g/kg 4-8 yaş: 1,3-2,0 g/kg 9-13 yaş: 1,2-1,8 g/kg 14-18 yaş: 1,2-1,8 g/kg	0-3 ay: 3-3,5 g/kg 3-6 ay: 3-3,5 g/kg 6-9 ay: 2,5-3 g/kg 9-12 ay: 2,5-3 g/kg 1-4 yaş: ≥ 30 g/gün 4-7 yaş: ≥ 35 g/gün 7-11 yaş: ≥ 40 g/gün Kadın: 11-15 yaş: ≥ 50 g/gün Erkek: 11-15 yaş: ≥ 55 g/gün	Yenidoğanda 2-3 g/kg	Ergenlikte 1-1,5 g/kg	Yenidoğan: 2,7-3,5 g/kg Bebek: 2,5-3,2 g/kg Çocuk: 1,8-2,6 g/kg Büyük çocuk/erişkin: 1,4-1,8 g/kg
Enerji	0-6 ay: 95-145 kcal/kg 7-12 ay: 80-135 kcal/kg 1-3 yaş: 80-130 kcal/kg 4-8 yaş: 50-120 kcal/kg	0-3 ay: 120 kcal/kg 3-6 ay: 115 kcal/kg 6-9 ay: 110 kcal/kg 9-12 ay: 105 kcal/kg 1-4 yaş: 1300 kcal/gün	Yaşına göre alması gereken miktarda	belirtilmemiş	Yenidoğan: 100-145 kcal/kg Bebek: 80-135 kcal/kg Çocuk: 60-130 kcal/kg

	9-13 yaş: 40-90 kcal/kg 14-18 yaş: 35-70 kcal/kg	4-7 yaş: 1700 kcal/gün 7-11 yaş: 2400 kcal/gün Kadın: 11-15 yaş: 2200 kcal/gün Erkek: 11-15 yaş: 2700 kcal/gün			Büyük çocuk/erişkin: 35-70 kcal/kg
--	---	---	--	--	--

2.9.1.1. Akut Dönem Beslenme Tedavisi

Vücudun %12.5'i proteindir ve bunun %10'unu lösin oluşturmaktadır. Serbest lösin, vücut sıvısına eşit olarak dağılmıştır. Hastalık ya da bir diğer akut stres durumunda, protein katabolizması boyutu ile orantılı bir şekilde plazma kantitatif lösin konsantrasyonu artmakta, anabolik tedavinin başarısıyla orantılı bir şekilde de azalmaktadır. Her ne kadar lösin toleransı görece stabil bir büyüme hızı işlevi olsa da, katabolik hastalık durumunda kas protein katabolizması sonucu salınan BCAA'lar doku ve plazmada biriktiğinden lösin toleransı ani olarak değişir [37]. Bu gibi durumlarda, hastanın ailesinden idrarla keton atımı olup olmadığını takip etmeleri istenir ve lösin toleransı düştüğünde "hastalık günü" diyeti verilerek metabolik krizin engellenmesine çalışılır [bkz. Tablo 2-5].

Tablo 2-4: Hastalık Günü Diyeti Yönergesi

Enerjide artış yapılarak normalin %120'si kadar enerji verilir [55].
Lösin alımı, hastanın klinik durumuna göre normalin %50'sine düşürülür ya da tamamen kısıtlanır [55].
Tıbbi besinden gelen, dallı zincirli amino asitleri içermeyen formüladan alınan proteinde ise %20-50'lik artış yapılır [59].

Sıvı alımı 150 ml/kg ya da 2000 cc/m²'yi geçmemelidir. Serebral ödeme karşı bu kısıtlama yapılmalıdır [1]

İzolösin ve valinin plazma konsantrasyonlarını düşürmemek için en az doğal protein azaltımı öncesinde alınan miktarlarda alınmalarını sağlayacak şekilde takviye edilmeleri gerekmektedir. (Bernstein ve ark., 2015) Lösin/izolösin oranı 2 civarında ve lösin/valin oranı 0,5 civarında tutulmaya özen gösterilmelidir [37].*

Ayrıca bu dönemde beslenme düzeni, gün içine sık aralıklarla dağıtılmalıdır [55].

* Lösin/Valin oranı 0,5'in altına indiğinde, kan-beyin bariyerinde lösin, valinin geçişini engelleyebilmektedir. [37]

Kusmanın eşlik etmediği metabolik stres durumlarında Tablo 2-5'teki uygulama gerçekleştirilir. 24 saatin sonunda plazma amino asit değerleri kontrol edilir. Plazma amino asit değerlerinde düşüş oldukça doğal protein alımı eski değerine yaklaştırılır.

Kusmanın eşlik ettiği ve idrarda keton atımının olduğu durumlarda ayaktan tedavi yerine doğru sıvı ve elektrolit sağlayan acil durum tedavisiyle metabolik krizin önüne geçilebilmekte ve böylece ölümcül de olabilen ağır nörolojik hasar engellenebilmektedir. İyileşme safhasında hastalıkta mobilize olan doku proteini yenilenmektedir [37].

Acil durum tedavisinde, oral alımın mümkün olduğu durumlarda parenteral nütrisyonla birlikte enteral olarak BCAA içermeyen tıbbi formüle ve protein içermeyen enerji karışımı verilerek enerji, protein ve sıvı alımı ayarlanır [Bkz. Tablo 2-6].

Tablo 2-5: Acil Durum Tedavisi

Enerji, önerilen günlük miktarın (RDA) %120-150'si kadar verilir [56]. Enerji kaynakları olarak parenteral beslenmede dextroz ve lipit kullanılır. Enteral olarak da protein içermeyen enerji karışımıyla BCAA içermeyen tıbbi formüladan enerji sağlanır.

Protein, BCAA içermeyen tıbbi formülalardan sağlanmakta olup, besin tüketim kaydında belirlenen toplam protein alımının %125-150'si kadarına kadar çıkılabilmektedir.
İzolösin ve valin ilk günden takviye olarak başlanır. Bu amino asitleri laboratuvar normallerinin üstünde tutmak hedeflenir [55, 56].
Parenteral beslenmede ek olarak anabolizmanın sağlanması amacıyla insülin de verilir [51].
Yakın zamanlı araştırmalar, sodyum fenilbütirat kullanımının plazma kantitatif lösin değerindeki düşüşü hızlandırdığını göstermiştir [6, 45, 51].
Dehidratasyon düzeltilir, asidoz varsa sodyum bikarbonat verilerek düzeltilir [56].
Plazma BCAA seviyelerini azaltmak ve toksik metabolitleri ortadan kaldırmak için diyaliz, hemodiyafiltrasyon ya da benzeri müdahalelere gerekli görüldüğünde başvurulur [1].

Plazma kantitatif aminoasit değerlerinde düşüş saptandıktan sonra lösin aşamalı olarak arttırılır: Lösin 400 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına inince diyetle 100 mg, 300 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına inince 200 mg lösin eklenmesi önerilmektedir [56].

Akut metabolik dekompenasyonlar esnasında serebral ödem ve beyin sapı kompresyonu beklenmeyen ölümlere yol açabiliyorken, uzun süreli amino asit dengesizliklerinin de beyin yapısı ve işleyişi üzerinde kötü etkileri söz konusu olabilir [57]. Bunlar diyeti bozma, yetersiz enerji ya da amino asit alımı (anoreksi, açlık), yaralanma ya da enfeksiyondan kaynaklanabilir [57]. Sonuçta da santral transtentoriyal herniyasyon söz konusu olabilmektedir [58]. Dolayısıyla MSUD'de dekompenasyonlar metabolik acil durumlardır. Hasta ve ailelerine bu durumlarda neler yapılacağı ayrıntılı olarak bildirilmeli ve agresif tedavi uygulanmalıdır.

Akut beslenme tedavisinde amaç, hastanın katabolizmadan çıkarılması ve akut durum süresince metabolik kontrol sağlanarak lösin seviyesinin istenilen aralıkta tutulmasıdır. Bu amaca uygun olarak, hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak enteral ve parenteral nutrisyonu planlanır.

2.9.1.2. Uzun Dönemde Beslenme Tedavisi

Uzun dönemde beslenme tedavisinde öncelikle ailenin bilinçlendirilmesi ve yakın takibin başarılması, hastalığın seyri açısından büyük öneme sahiptir. Almanya’da Hoffmann ve arkadaşlarının [59] gerçekleştirdiği bir araştırmada, yaşam boyu ortalama lösin değeri ile IQ seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ortalama lösin değeri yükseldikçe, IQ seviyelerinde anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla uzun dönemde beslenme tedavisi de hastanın yaşam kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır. İlk tanı sonrası ailelere MSUD hastalığının özellikleri, takip süreci, acil durum tedavisi, hastalık günü tedavisi, porsiyon listeleri, idrarda keton takibi, tıbbi besin hazırlama ve tartı kullanımı eğitimleri verilmelidir. Lösin kısıtlaması dolayısıyla hastanın diyetine belli yasakların girmiş olması, büyüme ve gelişme açısından hastanın riskli bir durumda olmasına neden olur. Bu süreçte ekip olarak çalışılması ve hastanın antropometrisinin, kantitatif amino asit sonuçlarının, vitamin ve mineral durumunun düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir.

Uzun dönemde beslenme tedavisi, Tablo 2-6’deki yönergelere uygun olarak planlanır. Takipte, plazma kantitatif amino asit sonuçlarını takiben yapılacak lösin, izolösin ve valin alımı değişiklikleri bir mg/kg hedefine yönelik değil, kan BCAA konsantrasyonlarına göre gerçekleştirilmelidir [55]. Diyetle genel olarak %10’luk bir miktar değişikliği yapılır ancak kantitatif amino asit sonucundaki BCAA konsantrasyonlarına göre daha fazla ya da daha az değişiklik de yapılabilir [55].

Tablo 2-6: Uzun Dönemde Beslenme Tedavisi

Lösin: Büyüme ve gelişmeyi sağlayacak, protein sentezine izin verecek ve plazmada lösinini hedeflenen aralıkta tutacak şekilde verilmelidir. Verilecek lösin miktarı rezidüel BCKD aktivitesi, kilo, cinsiyet, yaşam evresi ve bireyin sağlık durumuna göre değişir [1].
Protein: Optimum büyüme ve gelişmeyi sağlayacak miktarda, BCAA içermeyen tıbbi besin ve doğal besinlerden protein alımı planlanır. Alımda düzenli olarak alınan

kantitatif amino asit sonuçlarına göre, eksiklik ve fazlalıklar göz önünde bulundurularak, kantitatif amino asitlerde lösin, izölösün ve valin değerlerini istenilen aralıklarda tutacak şekilde artış ya da azaltmalar yapılır.
İzolösün/Valin: Lösin, proteinde izölösün ve valinden daha fazla miktarda bulunur. Dolayısıyla lösin kısıtlaması yapıldığında bu iki aminoasitte daha fazla düşüş olacaktır. Bu aminoasitlerin eksikliğinde gelişim bozuklukları söz konusu olabildiğinden düşüşlerini engelleyecek miktarda sürekli olarak takviye edilirler [1].
Enerji: RDA kadar verilir.
Diğer besin ögesi, mineral ve vitaminler: RDA kadar verilir.

Diyet planlanırken lösin hesaplanır. İzölösün ve valinin, besinlerde yaklaşık olarak lösinin yarısı kadar olduğu ve dolayısıyla hastanın bu amino asitlerden lösinin yaklaşık yarısı kadar aldığı varsayılabilir. Her bir gram proteinde de yaklaşık 60 mg lösin olduğu varsayılır [55]. Diyetle BCAA içermeyen tıbbi besinin öğün başlarına en az 3-4 sefer olacak şekilde bölüştürülmesi ve diyetle katabolizmaya sokacak uzunlukta bir açlık süresinden kaçınılması önemlidir [48, 55].

2.9.1.3. Yeni Tedavi Seçenekleri

Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer, vücutta BCKDH enzimi üretiminin yaklaşık %9-15'inden sorumludur [60, 61]. Sağlıklı bireylerdeki normal BCKD enzim aktivitesinin %10 kadarının, kısıtlanmamış protein tüketimi durumunda tüm vücut için periferik amino asit homeostazisinin sağlanmasında yeterli olacağı bildirilmiştir [53, 62].

1997 yılında 8,5 yaşındaki bir MSUD hastasına, hipervitaminozis A kaynaklı karaciğer yetmezliği nedeniyle ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Allograft perfüzyonu sonrasında BCAA seviyeleri ve plazma esansiyel amino asit konsantrasyonu oranları normalleşmiş ve uzun dönem takibinde de bu tablo devam etmiştir [22]. Müteakip dönemde, karaciğer transplantasyonu MSUD hastalarına tedavi olarak uygulanmaya başlanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir [60-64]. MSUD'de transplante edilen karaciğer, BCAA'ların seviyesinde %90'dan fazla bir düşüş sağlamış

ve böylece normal plazma dallı zincirli amino asit seviyelerine ulaşılmıştır [45]. Ayrıca BCAA'ları düşürmenin yanı sıra, BCAA dalgalanmalarını da azaltmakta ve beyin MSUD'de sıkça rastlanan amino asit eksikliklerinden de korumaktadır [65, 66]. Karaciğer, postprandiyal süreçte ve katabolik stres durumlarında BCKD oksidasyonunun başlıca regülasyon alanı olduğu için, beyne hasar veren intoksikasyon durumlarını önlemede merkezi bir öneme sahiptir [51, 62]. Özellikle hızlı beyin büyümesinin söz konusu olduğu bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonunun MSUD'de beyin hasarının progresyonunu durduracağı düşünülmektedir [61, 64].

BCAA metabolizması ile ilgili araştırmaların büyük çoğunluğu ratlar üzerinde yapılmıştır. Suryawan ve arkadaşlarının [53] yaptığı araştırmada ise BCKAD aktivitesi ve BCAA metabolizması ratlar, insanlar ve primatlarda kas, karaciğer, böbrek, beyin ve mide/barsak alanlarında karşılaştırılmıştır. Sonuçta insanlarda BCAA metabolizmasının başlıca alanı iskelet kası olarak belirlenmiştir [53, 67]. BCAT ve BCKD aktiviteleri ratlarda, insan ve primatlardan yüksektir [53, 68, 69]. Ratların enzim dağılımı, insan ve primatlara çok benzememektedir çünkü ratlarda daha yüksek bir enzim aktivitesi söz konusudur. Ancak BCAT/BCKD aktivite oranları hepsinde birbirine benzer çıkmıştır [53]. Bu araştırma sonuçlarına göre ise, böbreklere olan kan akışı volümünün yüksekliği ve insan ve primat böbreklerinin yüksek BCKD kapasitesi göz önünde bulundurularak MSUD için böbrek transplantasyonu bir tedavi seçeneği olarak belirlenmiştir [53, 70, 71]. Mazariegos ve arkadaşları [61] ise, katabolik stres ve ağır dehidratasyon sonucu oluşan metabolik dekompanseman durumundaki bir hastada karaciğere kan akışı azalmasına bağlı olarak total vücut enzim aktivitesinde düşüş olması dolayısıyla transplantasyondan sonraki dönemde bir hastada kan BCAA'larında yükselmeler olduğunu bildirmiş ve hepatik kan akışını bozan herhangi bir durumun grafitan BCAA klirensini de etkileyebileceği bilgisini ortaya koymuştur. Dolayısıyla bu tip durumlarda hastanın hala takip edilmesi gerektiği görülmüştür. Wendel ve arkadaşları [71], ortotopik karaciğer transplantasyonu yapıldığında oldukça zorlayıcı olan diyet tedavisinden hastanın kurtulabileceği ancak bunun yerine de eşit derecede katı bir immünosupresyon tedavisi sürecine girmek zorunda kalacağını belirtmiştir. Araştırmada, ortotopik karaciğer transplantasyonunun kronik metabolik hastalığın stresini azaltıcı bir seçenek olamayacağı sonucuna varılmıştır. MSUD'si olan hastalarda transplantasyon öncesi ve sonrasında metabolik takibin sıkı olması gerekmektedir. Bu nedenle de transplantasyon, deneyimli

pediyatrik transplantasyon ünitesi ve MSUD tedavisinde uzmanlığı olan bir merkezde yapılmalıdır [61].

Karaciğer transplantasyonu yaşayan akrabalarından yapılabileceği gibi ortotopik transplantasyon, yani kadavradan alınan karaciğerin transplantasyonu da gerçekleştirilebilmektedir. Heterozigot bir ebeveynden edinilen hepatositler BCKDH aktivitesinin yalnızca %50'sini eksprese etmekte ve dolayısıyla da teorik olarak tüm vücut enzim aktivitesinin %4-7'sini yenileyebilmektedir [60]. Mazariegos ve arkadaşları [61], araştırmalarında BCKDH aktivitesini maksimize etmek için kadavra donörden tam organ transplantasyonunu (ortotopik transplantasyonu) önerdiklerini belirtmiştir.

Fenilbütirat Kullanımı

Üre döngüsü hastaları fenilbütirat ile tedavi edilirken BCAA'larda düşüklük gözlemlenmiştir. MSUD hastalarında da fenilbütirat kullanımının BCAA ve BCKA seviyelerinde düşüş sağladığı belirlenmiştir. Fenilbütirat, E1 α alt biriminin fosforilasyon statüsünü değiştirmekte ve aynı zamanda doğrudan E1 enziminin aktivitesine aracılık etmektedir. Fenilbütirat ile BDK aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla E1'in aktive olması, BCKDC aktivitesini arttırmakta, bu artış da BCKA klirensini arttırmaktadır [6].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırmada, 1997 ile 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'ndan takipli 86 MSUD tanılı hastanın dosya kayıtlarının değerlendirilmesi planlanmıştır. Hastalar, altı (6) yaş grubuna ayrılarak incelenecektir: 0-6 ay; 6-12 ay; 1-4 yaş; 5-7 yaş; 8-11 yaş; 12-15 yaş. Ayrıca 1 yaş, 2 yaş, 6 yaş ve 12 yaş dönemleri için 1 yıllık lösin toleransları da karşılaştırmalara dahil edilecektir. Lösin toleransının hesaplanabilmesi için farklı yaş gruplarında dallı zincirli amino asitlerinin hedeflenen aralıklarda kantitatif aminoasit sonuçları ile birlikte besin tüketim kaydı bulunan hastalar araştırmaya dahil edilecektir. Bu hastalar arasından 45'i, bu çalışma için belirlenen araştırma kriterlerine uygundur ve bu hastaların araştırmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

3.2. Verilerin Taranması ve Değerlendirilmesi

Hastaların dosyalarında plazma kantitatif amino asit değerlerinin taranması ve takiplerde her bir kan verme tarihinden önce rutin olarak istenen besin tüketim kayıtlarının (BTK'ların) araştırılması planlanmıştır. Bulunan kayıtlar, temelde Amerikan Tarım Bakanlığı'nın (USDA) besin ögeleri veritabanı ve yardımcı olarak Türkiye Ulusal Gıda Kompozisyon Veritabanı (TURKOMP) kaynakları baz alınarak, Beslenme Bilgi Sistemleri (BEBIS) programında versiyon 7.2'de değerlendirilecektir.

Plazma kantitatif aminoasitleri merkezimiz beslenme ve metabolizma laboratuvarında 2012 ile 2014 yılları arasında kullanılan HPLC makinesi ve 2015 ile 2019 yılları arasında kullanılan Biochrom HPLC makinesinde klinik onaylı protokollerle analiz edilerek elde edilen sonuçların dosyalardan taranması planlanmıştır.

Lösin toleransı, hastanın büyüme ve gelişmesini optimalde tutarken kan değerini de belirlenen aralıklar içerisinde tutacak şekilde besinle alınabilen en yüksek lösin miktarı olarak değerlendirilecektir. Lösin toleransı hesaplamasında, altı farklı yaş grubu için

kantitatif amino asit sonucu ile BTK verisi üzerinden lösin tüketimleri hesaplanacak, her hasta için ayrı ayrı ortalama lösin tüketim miktarları bulunacaktır.

Hastaların doğumlarından, araştırma dönemine kadar olan tüm kantitatif amino asitleri incelenerek, tanı lösinini dışta bırakılacak şekilde, en yüksek plazma kantitatif lösin değeri “maksimum kan lösin değeri” olarak belirlenerek karşılaştırmalarda kullanılacaktır. Değerlendirmelerde lösin değerinin, ≤ 1000 , 1001-2000, 2001-3000 ve >3000 $\mu\text{mol/L}$ olacak şekilde gruplandırılması planlanmıştır. Bu değerin hangi yaş aralığında olduğu da belirlenerek, gene karşılaştırmalarda kullanılacaktır. Değerlendirmede, maksimum kan lösin değeri için yaşların 0-2.99, 3-5.99, 6-8.99 ve 9 üstü yaş olarak gruplandırılması planlanmıştır.

Hastaların 1 ila 4 yaş arasındaki tüm plazma kantitatif amino asitleri araştırılarak kan lösin değeri ortalamaları belirlenecek ve karşılaştırmalarda kullanılacaktır.

Hastalık İzlem Puanı Hesabı

Verilerden tüm hastalar için birer puan elde etmek amaçlanmıştır. Bu puan hesaplanırken 1 yaş, 2 yaş, 6 yaş ve 12 yaş lösin toleransları ile maksimum kan lösin değerleri verileri kullanılacaktır. Her bir yaş için toleranslar kendi içerisinde büyükten küçüğe sıralanacaktır. 1 yaş, 2 yaş, 6 yaş ve 12 yaş lösin toleransları için elde edilmiş olan veri sıralamalarının ortalamaları alınacaktır. Maksimum kan lösin değerleri de aynı şekilde sıralanacaktır. Daha sonra her bir olgu için ortalama lösin toleransı ile maksimum kan lösin değeri toplanarak hastalık izlem puanının hesaplanacaktır. Böylece hem yaşlara göre toleranslar hem de maksimum kan lösin değerleri her hasta için hesaba katılarak kişi bazında diğer olgularla karşılaştırılabilecek bir puan elde edilmiş olacaktır. Bu puanlara göre prognozu en iyi giden gruba “hafif”, ikinci gruba “orta” ve en kötü giden gruba “ağır” adlandırılmaları yapılarak bu grupların tanı lösin değerleri birbiriyle karşılaştırılacaktır.

3.3. Verilerin İstatistiki Olarak Değerlendirilmesi

İstatistiki analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılacaktır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanılacaktır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanacaktır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ve Dunn-Bonferroni testleri kullanılacaktır. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilecektir.

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

r	Yorum
0.00 — 0.19	Very weak – Çok zayıf
0.20 — 0.39	Weak – Zayıf
0.40 — 0.59	Moderate – Orta
0.60 — 0.79	Strong – Güçlü
0.80 — 1.00	Very strong – Çok güçlü

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Özellikler

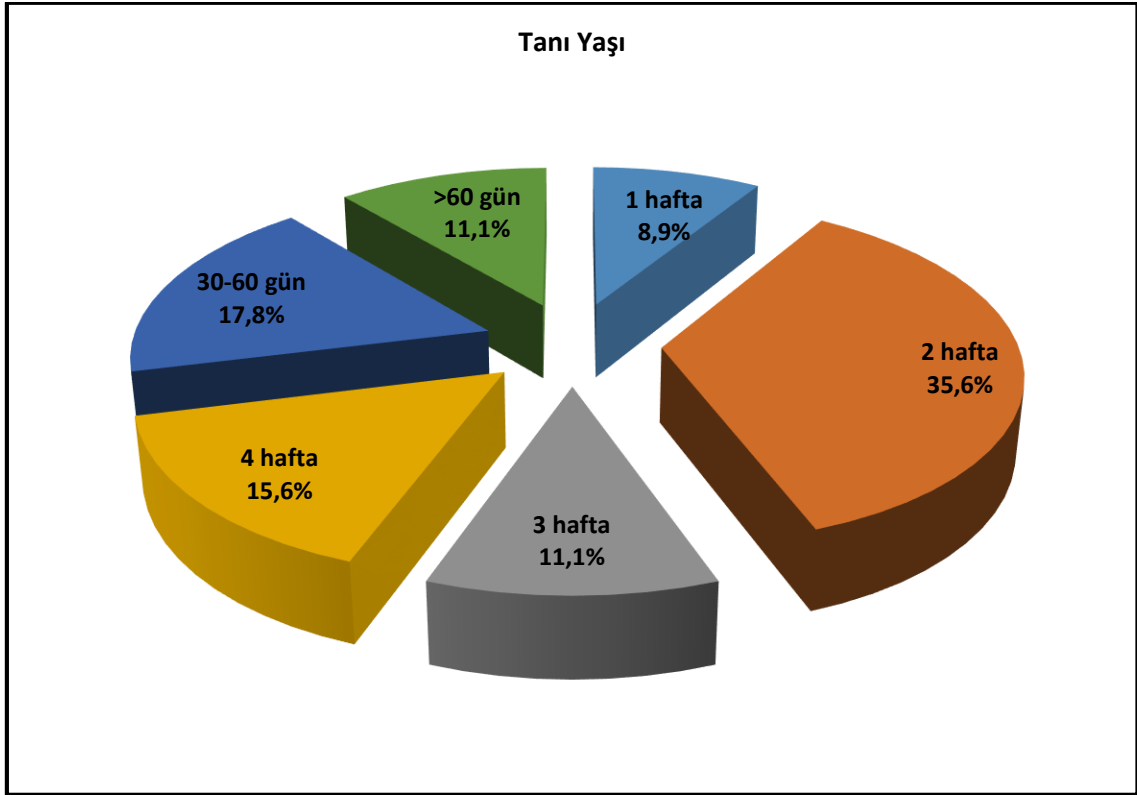
Araştırmaya 1.5-22 yaş grubundan 45 MSUD hastası dahil edilmiş ve 41 hasta, kriterleri karşılamadıkları için dahil edilmemiştir. Araştırmaya dahil edilen 45 hastadan 24'ü kız (%53) ve 21'i erkektir (%47).

Tablo 4-1: Tanı yaşı ve tanı lösin değeri

Tanı yaşı	Dağılım	3 gün-49 ay
	Medyan	17 gün
Tanı yaşı, n (%)	1. hafta	4 (8,9)
	2. hafta	16 (35,6)
	3. hafta	5 (11,1)
	4. hafta	7 (15,6)
	30-60 gün	8 (17,8)
	>60 gün	5 (11,1)
Tanı lösin değeri (μmol/L)	Dağılım	652-5098
	Ort±ss	2215,89±1161,39
Tanı lösin değeri, (μmol/L), n (%)	<1000	8 (17,8)
	1001-2000	12 (26,7)
	2001-3000	15 (33,3)
	>3000	10 (22,2)

Olguların tanı yaşları 3 gün ile 1468 gün (49 ay) arasında değişmekte olup medyan 17 gün olarak saptanmıştır.

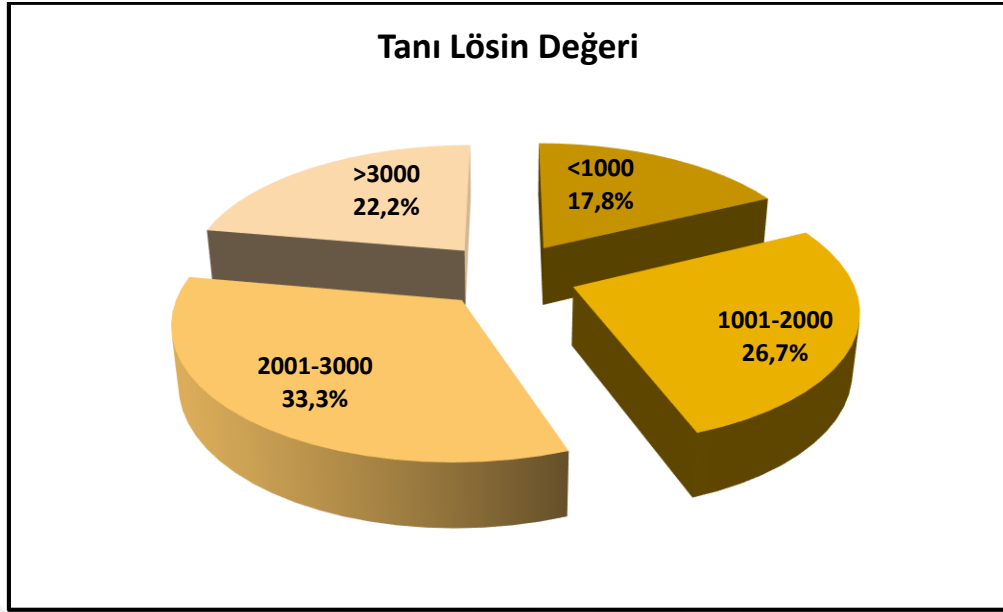
Olguların %8.9'una (n=4) yaşamın 1.haftasında, %35.6'sına (n=16) 2.haftasında, %11.1'ine (n=5) 3.haftasında, %15.6'sına (n=7) 4.haftasında, %17.8'ine (n=8) 30-60 gün arasında, %11.1'ine (n=5) ise 60.günden sonra tanı konulmuştur.



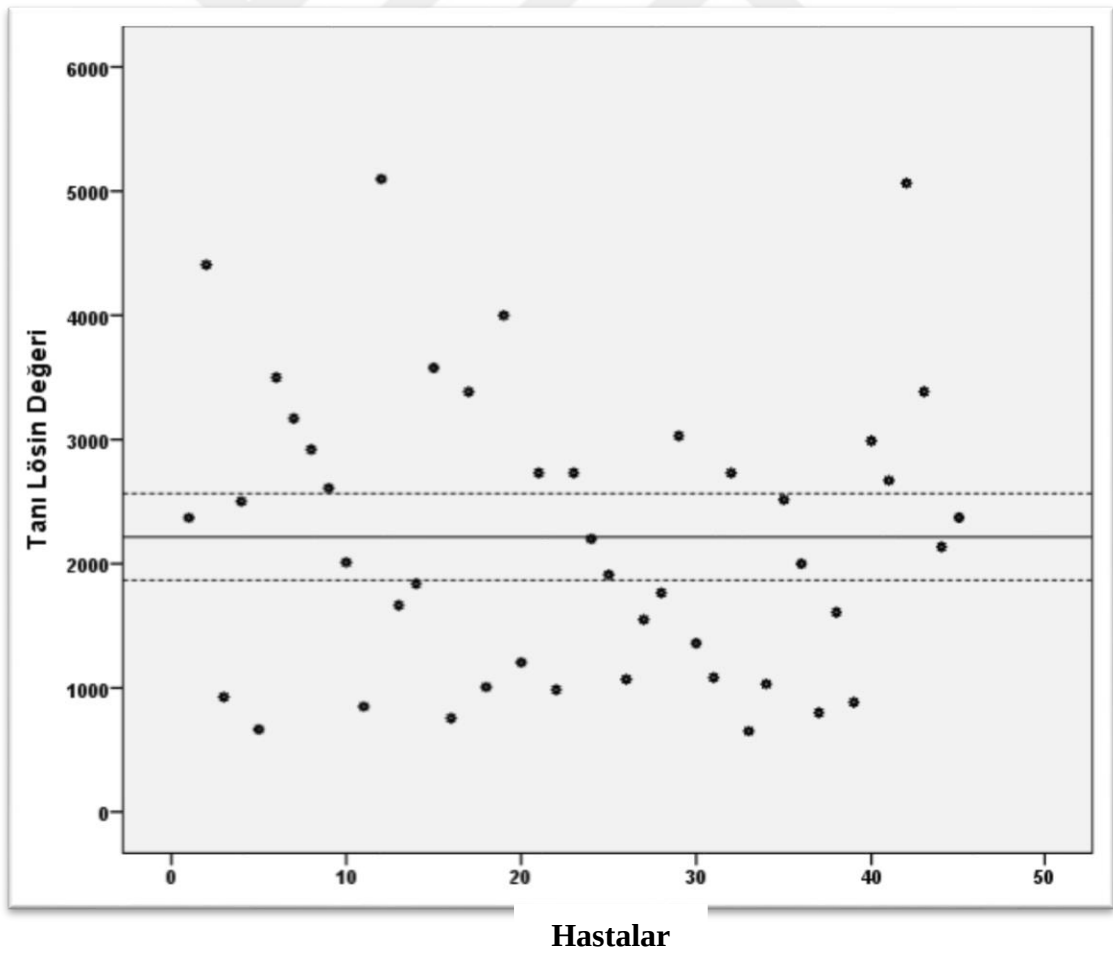
Şekil 4-1: Tanı yaşlarının dağılımı

Olguların tanı lösin değerleri 652 ile 5098 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmekte olup ortalama $2215,89 \pm 1161,39 \mu\text{mol/L}$ 'dir.

Olguların %17.8'inin (n=8) tanı lösin değeri 1000 $\mu\text{mol/L}$ 'den düşük iken, %26.7'sinin (n=12) 1001-2000 $\mu\text{mol/L}$ arası, %33.3'ünün (n=15) 2001-3000 $\mu\text{mol/L}$ arası, %22.2'sinin (n=10) ise 3000 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek olduğu saptanmıştır.

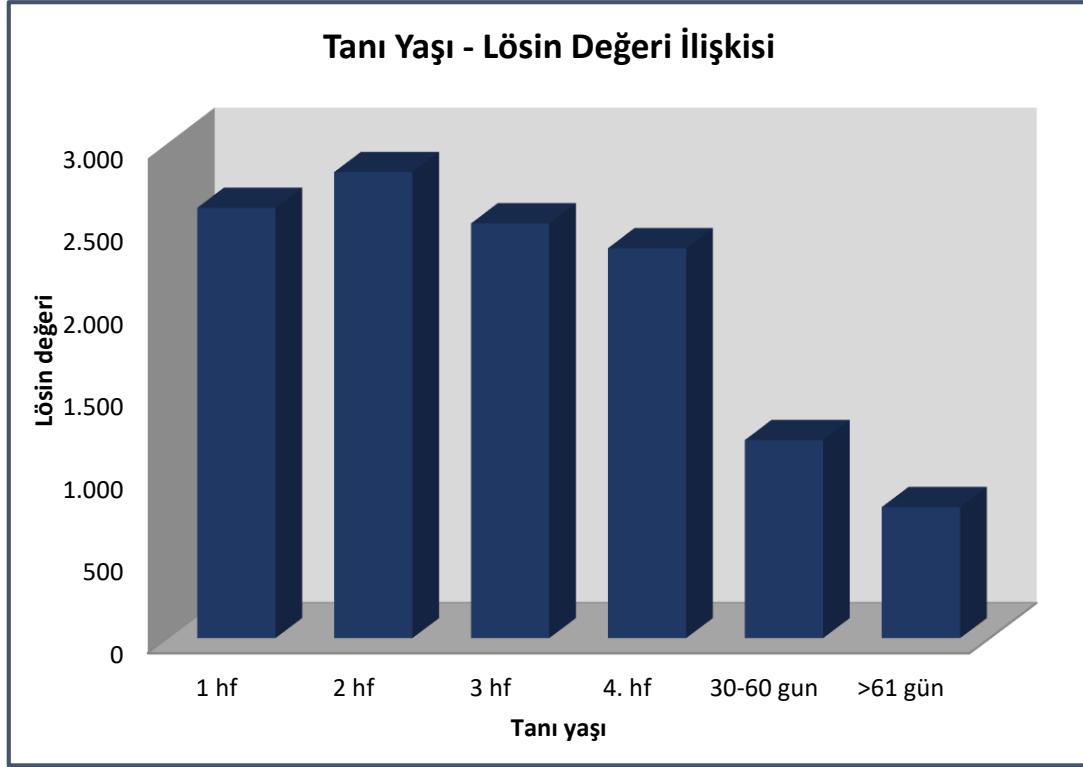


Şekil 4-2: Sınıflandırılmış tanı kan lösin düzeylerinin yüzde olarak dağılımı



Şekil 4-3: MSUD'li hastalarda tanıdaki kan lösin düzeylerinin dağılımı

İlk bir ay içinde tanı konan hastaların tanıdaki kan lösin değeri ortalaması ise $2499,2 \pm 1128 \mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur (756-5098 $\mu\text{mol/L}$ arası).

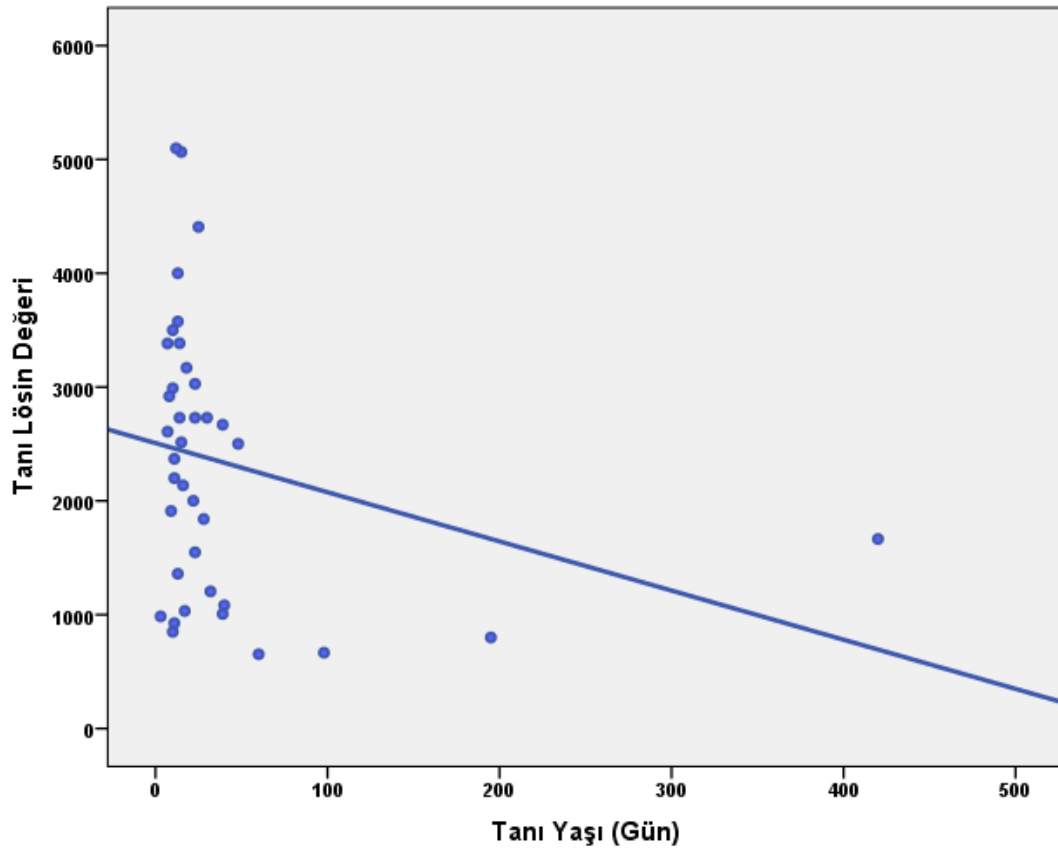


Şekil 4-4: Tanı yaşı ile lösin değeri karşılaştırması

Tablo 4-2: Tanı yaşı ile tanı kan lösin değeri arasındaki ilişkinin incelenmesi

		Tanı Kan Lösin Değeri
Tanı yaşı	r	-0,316
	p	0,053

Olguların tanı lösin değerleri ile tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4-5: Tanı lösin değeri ile tanı yaşı arasındaki ilişkinin incelenmesi

4.2. Yaşlara Göre Lössin Toleransları

Tablo 4-3: Yaşlara göre lösin toleransı değerleri

1 yaş lösin toleransı (n=29)	Dağılım	17-78
	Ort±ss	39,83±14,59
2 yaş lösin toleransı (n=29)	Dağılım	11-86
	Ort±ss	30,62±18,73
6 yaş lösin toleransı (n=19)	Dağılım	8-39
	Ort±ss	18,16±8,19
12 yaş lösin toleransı (n=5)	Dağılım	3-14
	Ort±ss	7,80±4,92

Tablo 4-4: Yaşlara göre lösin toleranslarının tanı lösin değeri ile ilişkisinin değerlendirilmesi

		Tanı lösin değeri
1 yaş lösin toleransı (n=30)	r	0,054
	p	0,779
2 yaş lösin toleransı (n=29)	r	-0,213
	p	0,268
6 yaş lösin toleransı (n=19)	r	-0,373
	p	0,115
12 yaş lösin toleransı (n=5)	r	-0,300
	p	0,624

Olguların tanı lösin değerleri ile 1.yaş lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tanı lösin değerleri ile 2.yaş lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tanı lösin değerleri ile 6.yaş lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tanı lösin değerleri ile 12. yaş lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4-5: Yaşlara göre lösin toleranslarının tanı yaş gruplarına dağılımı

		Tanı Yaş Grupları					
Lösin toleransı		1. hf	2. hf	3. hf	4. hf	30-60 gün	>61 gün
1 yaş	N	3	12	3	6	4	1
	Ortalama	39,00	37,67	41,67	41,33	41,00	72,00
	Ss	11,79	14,09	11,06	15,73	13,98	
	Medyan	42	34	43	38	42	72
2 yaş	N	2	12	4	4	5	2
	Ortalama	38,50	30,33	24,75	19,75	32,20	54,00
	Ss	14,85	22,06	4,19	7,37	14,46	36,77
	Medyan	39	24	23	20	29	54
6 yaş	N	2	7	3	2	2	3
	Ortalama	13,50	19,00	16,33	15,50	21,00	21,00

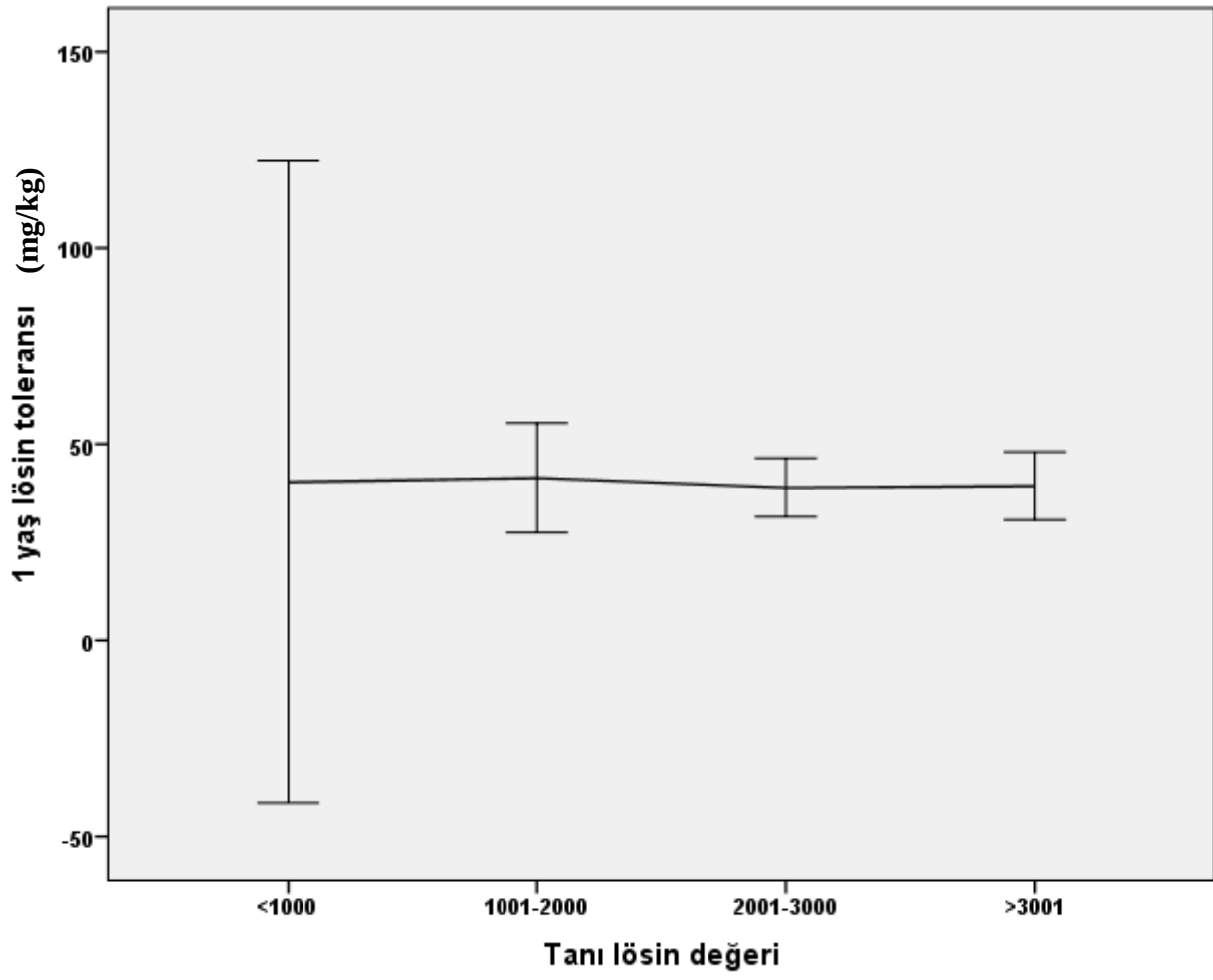
	Ss	7,78	11,27	5,51	4,95	1,41	9,64
	Medyan	14	15	16	16	21	17
12 yaş	N		1	2		1	1
	Ortalama		12,0	9,0		3,000	6,0
	Ss			7,07			
	Medyan		12	9		3	6

Tablo 4-6: Tanı yaşı ile 1, 4, 6 ve 12 yaş lösin toleransı değerleri arasındaki ilişki düzeyinin incelenmesi

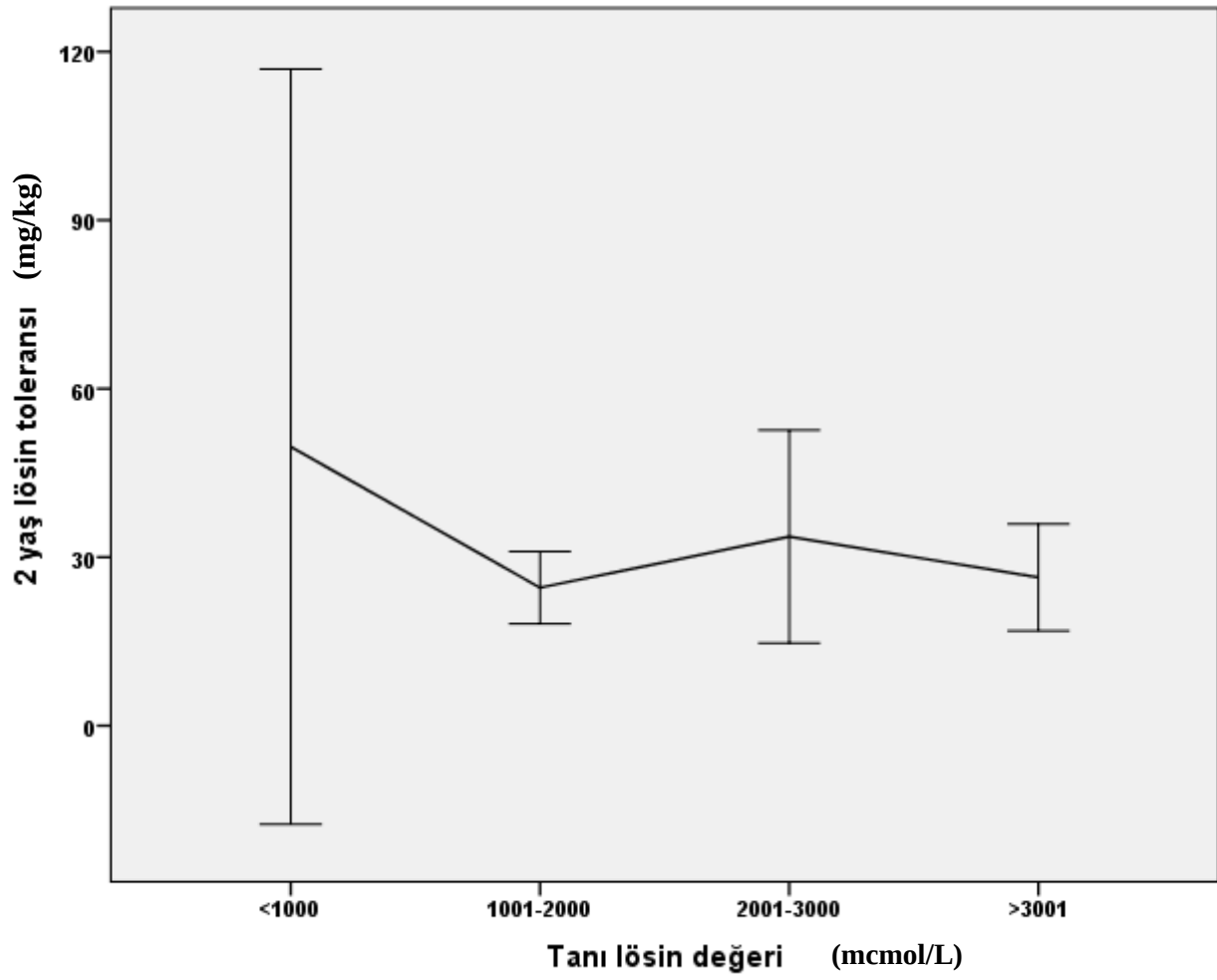
		Tanı yaşı
1 yaş lösin toleransı (n=30)	r	0,129
	p	0,498
4 yaş lösin toleransı (n=29)	r	0,29
	p	0,883
6 yaş lösin toleransı (n=19)	r	0,164
	p	0,504
12 yaş lösin toleransı (n=5)	r	-0,300
	p	0,624

Spearman korelasyon analizi

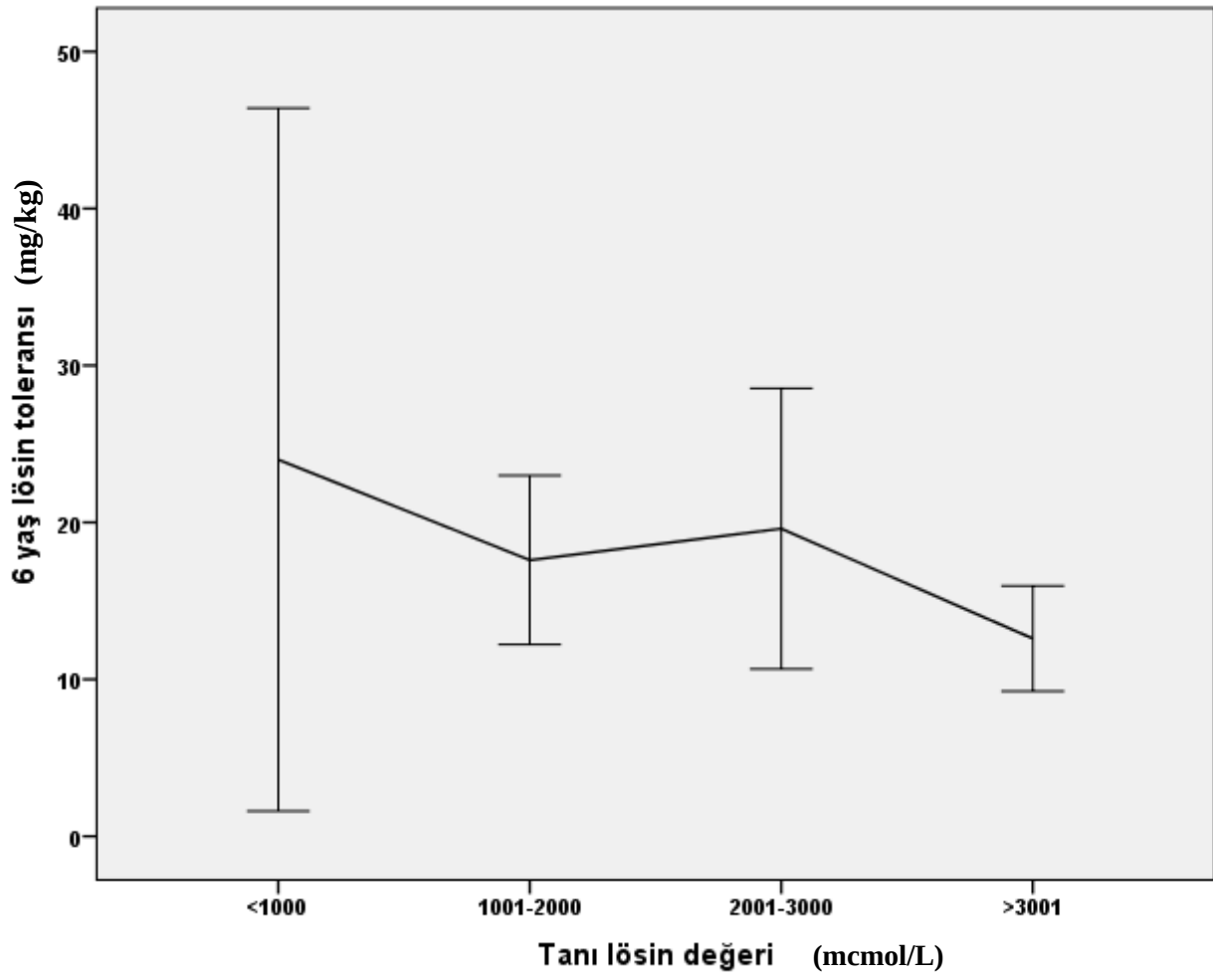
Olguların tanı yaşları ile 1. yaş lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tanı yaşları ile 2. yaş lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tanı yaşları ile 6. yaş lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tanı yaşları ile 12. yaş lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).



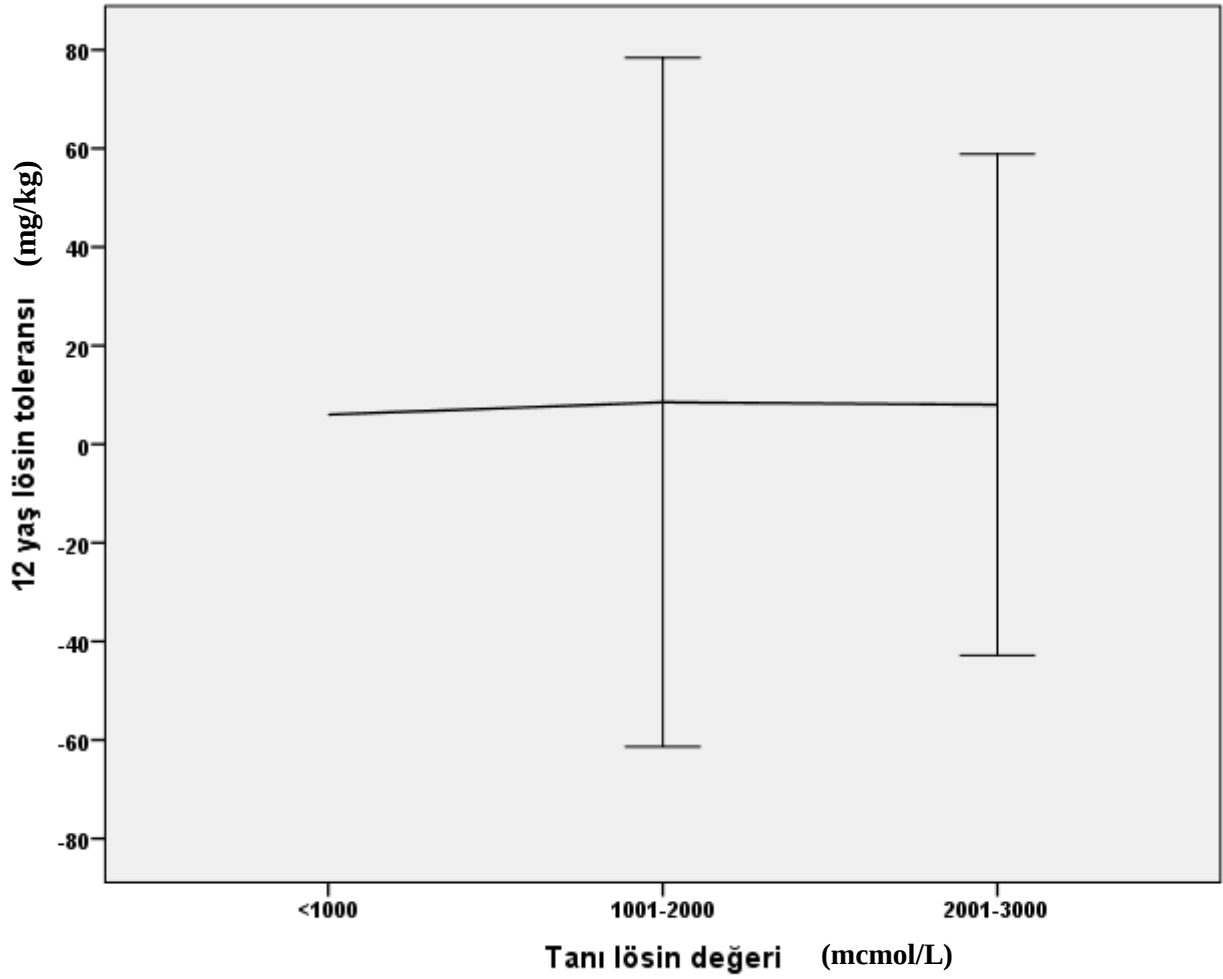
şekil 4-6: 1 yaş l6sin toleransı ile tanı l6sin değeri arasındaki ilişki



Şekil 4-7: 2 yaş lösin toleransı ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki



Şekil 4-8: 6 yaş lösin toleransı ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki



Şekil 4-9: 12 yaş lösin toleransı ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki

4.3. Yaş Aralıklarına Göre Lösin Toleransları

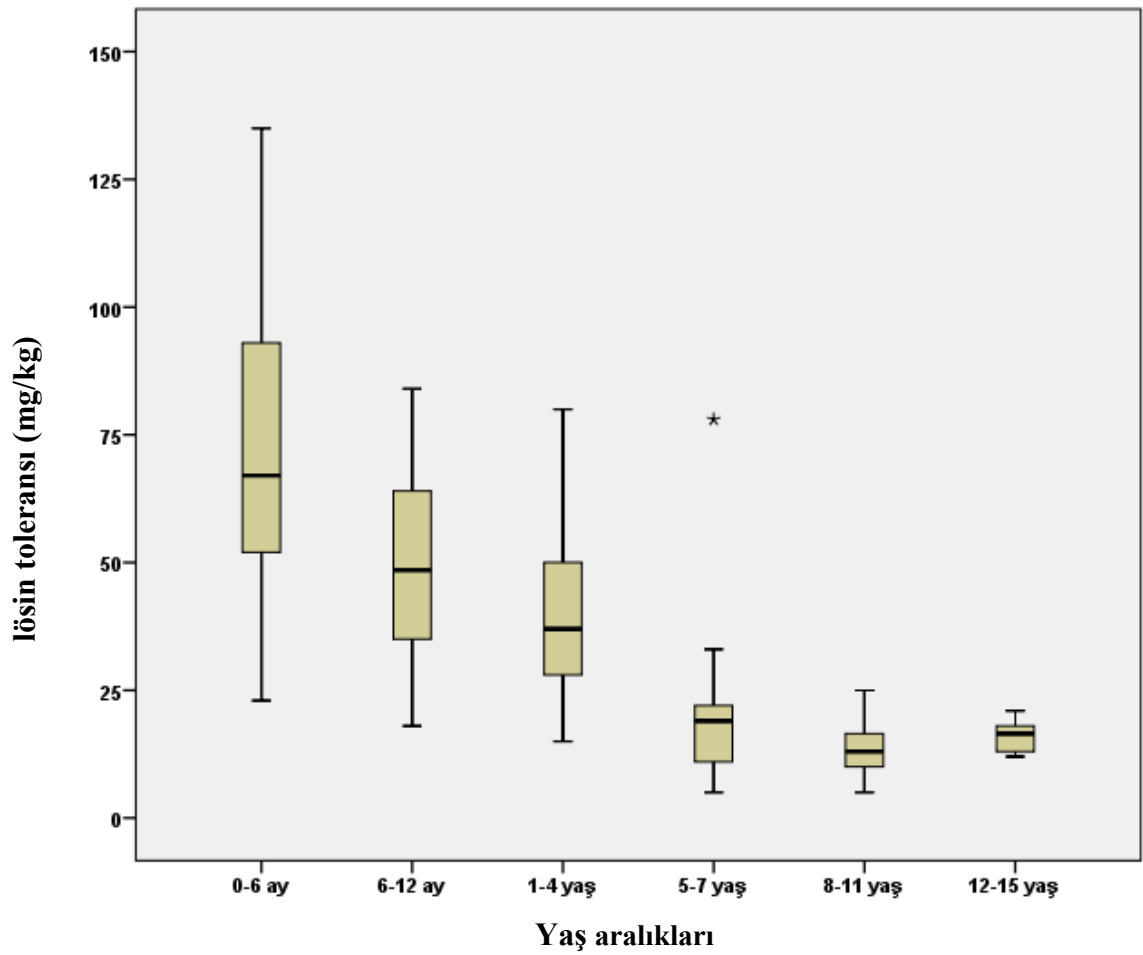
Tablo 4-7: Tanı Lösin değerinden bağımsız lösin toleransı ölçümlerinin dağılımı

	n	Ort	ss	Lösin toleransı (mg/kg/gün)		
				%95 GA*	%95 GA	Min-Mak
				Alt limit	Üst limit	
0-6 ay	33	71,48	27,78	62,30	80,67	23-135
6-12 ay	26	50,77	19,88	43,42	58,23	18-108
1-4 yaş	39	41,33	18,71	35,85	47,10	15-86
5-7 yaş	23	21,70	16,27	15,96	28,87	5-78
8-11 yaş	19	13,84	5,43	11,47	16,52	5-25

12-15 yaş	6	16,17	3,31	13,83	18,66	7-21
-----------	---	-------	------	-------	-------	------

*GA: güvenilirlik aralığı

Tanı lösin değerinden bağımsız olarak 0-6 ay aralığında lösin toleransı ölçümleri ortalaması $71,48 \pm 27,78$ (%95 GA:62,30-80,67) mg/kg iken; 6-12 ay da ortalama $50,77 \pm 19,88$ (%95 GA:43,42-58,23) mg/kg; 1-4 yaşta ortalama $41,33 \pm 18,71$ (%95 GA:35,85-47,10) mg/kg; 5-7 yaş ortalaması $21,70 \pm 16,27$ (%95 GA:15,96-28,87) mg/kg; 8-11 yaş ortalaması $13,84 \pm 5,43$ (%95 GA:11,47-16,52) mg/kg ve 12-15 yaş ortalaması $16,17 \pm 3,31$ (%95 GA:13,83-18,66) mg/kg olarak saptanmıştır.



Şekil 4-10: Lösin toleranslarının yaş aralıklarına göre dağılımı

Tablo 4-8: Tanı lösin değeri ile yaş aralık değerleri arasındaki ilişki düzeyinin incelenmesi

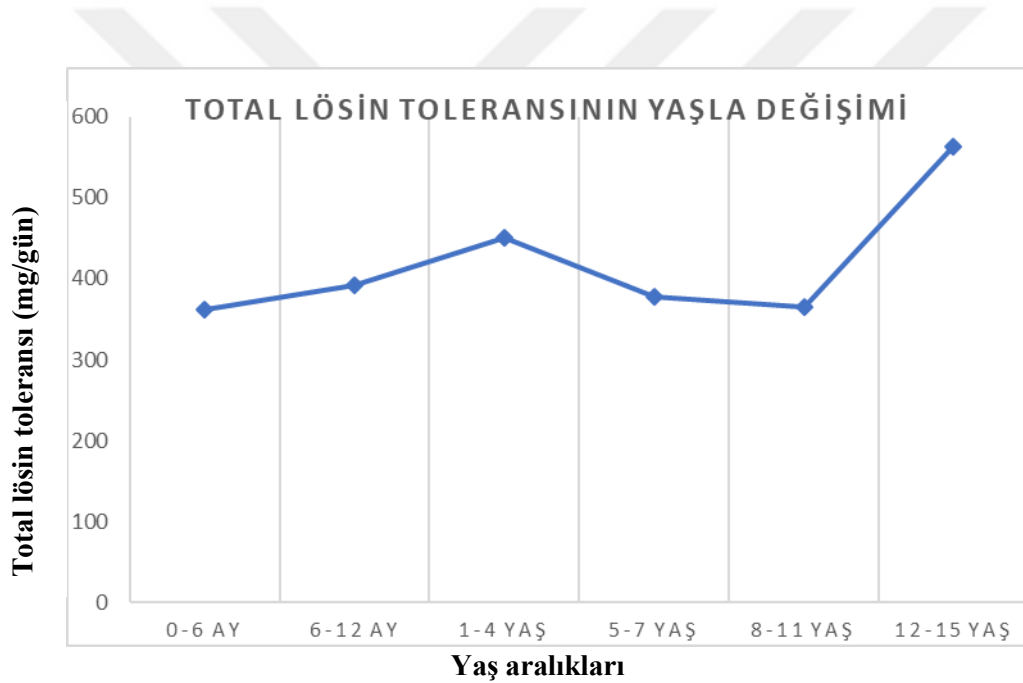
		Tanı lösin değeri
0-6 ay (n=33)	r	-0,007
	p	0,971
6-12 ay (n=26)	r	-0,286
	p	0,156
1-4 yaş (n=39)	r	0,025
	p	0,881
5-7 yaş (n=23)	r	-0,303
	p	0,160
8-11 yaş (n=19)	r	-0,271
	p	0,262
12-15 yaş (n=6)	r	0,543
	p	0,266

Spearman korelasyon analizi

Tanı lösin değeri ile 0-6 ay kan lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tanı lösin değeri ile 6-12 ay kan lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tanı lösin değeri ile 1-4 yaş kan lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tanı lösin değeri ile 5-7 yaş kan lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tanı lösin değeri ile 8-11 yaş kan lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Tanı lösin değeri ile 12-15 yaş kan lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4-9: Total Lösin Toleransının Yaşa Göre Dağılımı

Total Lösin Toleransları				
	n	Ort	ss	Min-Mak
0-6 ay	33	362	177	135-784
6-12 ay	26	392	155	153-745
1-4 yaş	39	451	204	175-1185
5-7 yaş	23	378	184	100-930
8-11 yaş	19	365	152	125-713
12-15 yaş	6	563	344	150-1100



Şekil 4-11: Total lösin toleranslarının yaş aralıklarına göre değişimi

4.4. Maksimum kan lösin değeri ve yaşı

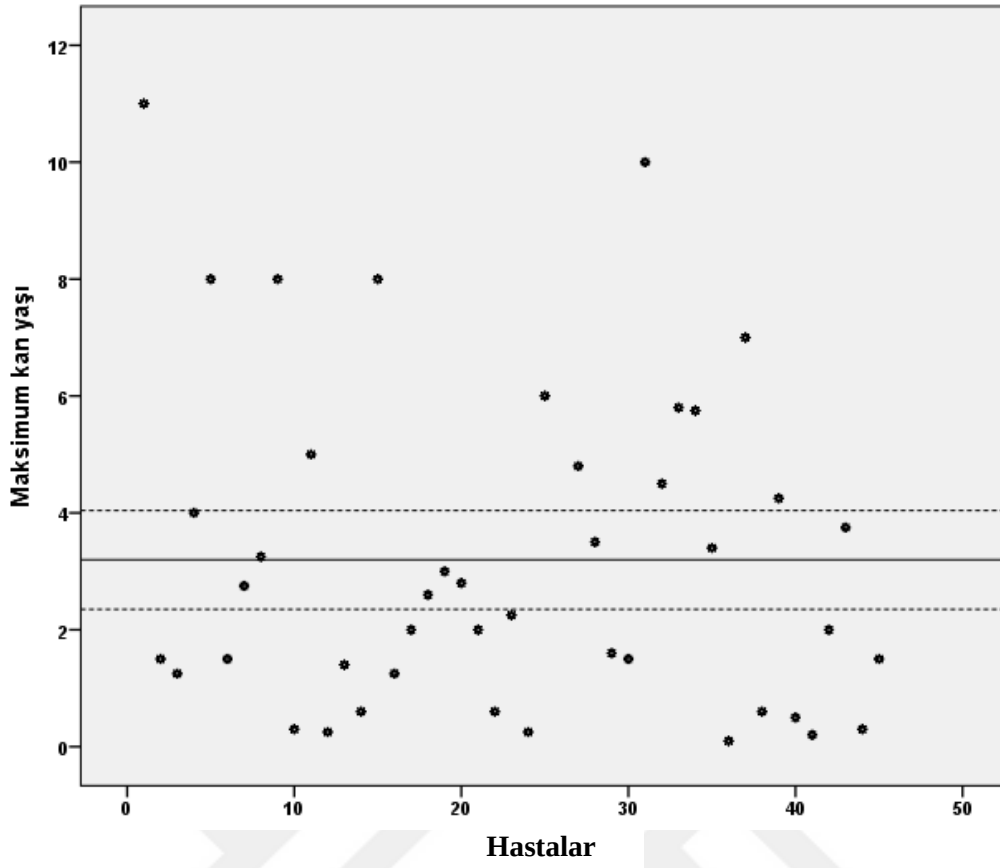
Maksimum kan lösin değeri, $1370,43 \pm 643,57$ $\mu\text{mol/L}$ olup, $111-3891$ $\mu\text{mol/L}$ arasında bir dağılım göstermektedir. **Maksimum kan lösin değerinin yaşı** ise $3,20 \pm 2,78$ yaş olup, 0.1-11 yaş arasında bir dağılım göstermektedir.

Tablo 4-10: Maksimum kan değeri ve yaşına ilişkin karşılaştırmalar

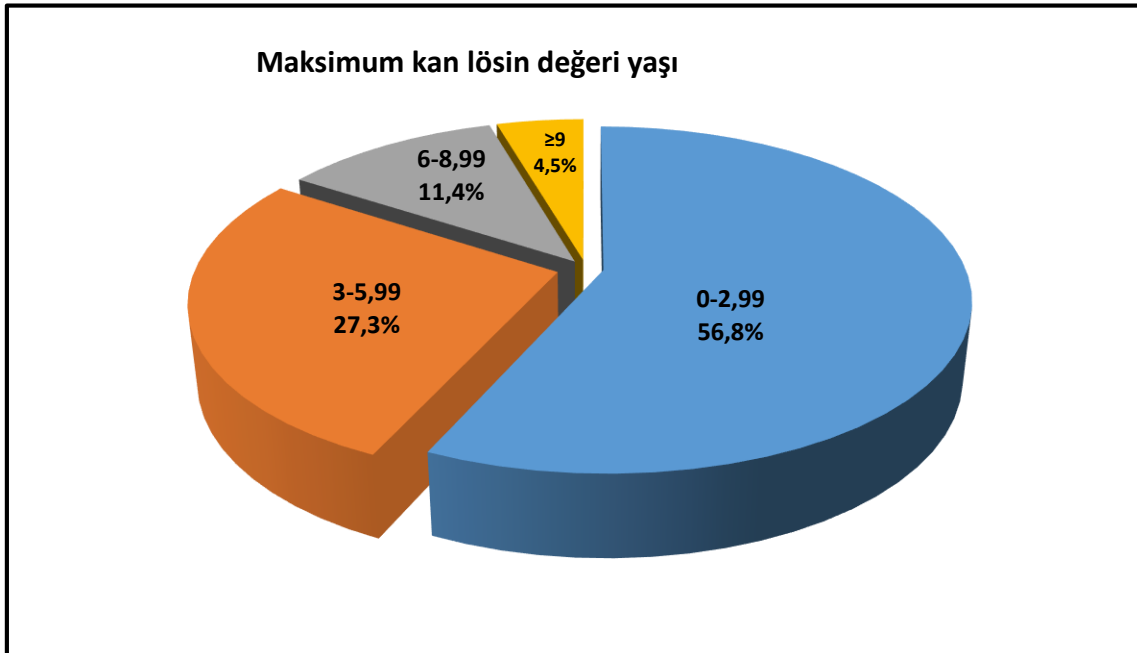
		Maksimum kan değeri
Maksimum kan lösin değeri yaşı	R	0,125
	P	0,456
Tanı lösin değeri	R	-0,059
	P	0,723
Tanı yaşı	R	0,048
	P	0,758
		Tanı lösin değeri
Maksimum kan lösin değeri yaşı	R	-0,193
	P	0,209

Spearman korelasyon analizi

Olguların tanı lösin değerleri ile maksimum kan lösin değeri yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların maksimum kan lösin değerleri ile maksimum kan lösin değeri yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların maksimum kan lösin değerleri ile tanı lösin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların maksimum kan lösin değerleri ile tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tanı lösin değerleri ile maksimum kan lösin değeri yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4-12: Maksimum kan lösin değeri yaşının dağılımı



Şekil 4-13: Maksimum kan lösin değeri yaşının yüzde olarak dağılımı

4.5. Olguların 1-4 yaş arası ortalama kan lösin değeri

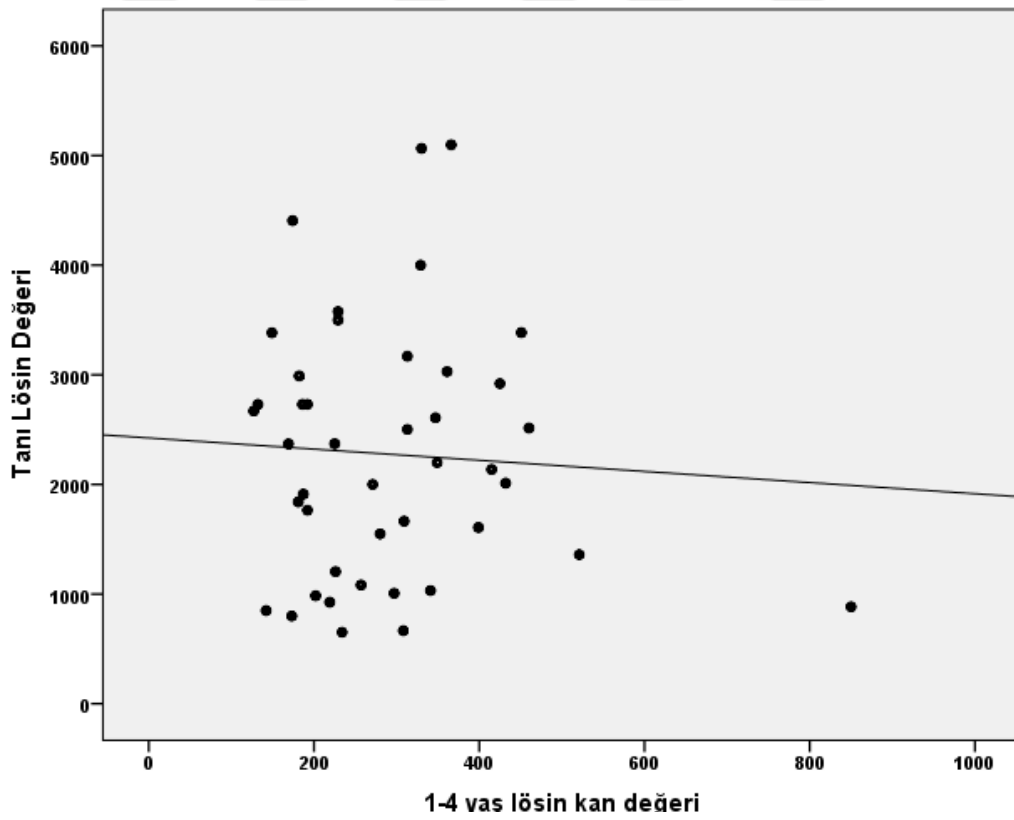
Olguların 1-4 yaş arası ortalama kan lösin değeri 290.09 ± 133.21 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmış olup, 127-850 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişmektedir.

Tablo 4-11: 1-4 yaş arası kan lösin değeri ile tanı lösin değeri arasındaki ilişki

		Tanı Lösin Değeri
1-4 yaş (n=39)	r	0,025
	p	0,881

Spearman korelasyon analizi

Tanı lösin değeri ile 1-4 yaş kan lösin toleransı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 4-14: : 1-4 yaş kan lösin değeri ile tanı lösin değerinin ilişkisinin incelenmesi

Tablo 4-12: 1-4 yaş lösin kan değeri ile yaş aralıklarına göre lösin toleransı değeri arasındaki ilişki düzeyinin incelenmesi

		1-4 yaş lösin kan değeri
0-6 ay lösin toleransı (n=32)	r	-0,106
	p	0,564
6-12 ay lösin toleransı (n=26)	r	-0,128
	p	0,532
1-4 yaş lösin toleransı (n=38)	r	-0,300
	p	0,068
5-7 yaş lösin toleransı (n=23)	r	-0,540
	p	0,008**
8-11 yaş lösin toleransı (n=19)	r	-0,336
	p	0,159
12-15 yaş lösin toleransı (n=6)	r	-0,543
	p	0,266
Spearman korelasyon analizi		*p<0,05 **p<0,01

Olguların 1-4 yaş lösin kan değeri ile 0-6 ay lösin toleransı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların 1-4 yaş lösin kan değeri ile 6-12 ay lösin toleransı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların 1-4 yaş lösin kan değeri ile 1-4 yaş lösin toleransı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların 1-4 yaş lösin kan değeri ile 5-7 yaş lösin toleransı değeri arasında negatif yönde 0,540 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:-0,540$, $p:0,008$). Olguların 1-4 yaş lösin kan değeri ile 8-11 yaş lösin toleransı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların 1-4 yaş lösin kan değeri ile 12-15 yaş lösin toleransı değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$)

4.6. Hastalık İzlem Puanları

Olguların hesaplanan hastalık izlem puanları, ortalama $1,03 \pm 0,48$ puan arası çıkmış olup, dağılımının 0,03-1,95 puan arasında olduğu saptanmıştır.

Tablo 4-13: Hastalık izlem puanı ile tanı lösin değerlerinin ilişkisinin değerlendirilmesi

	n	Tanı lösin değeri Medyan (Q1, Q3)	P
Hafif	10	2974,5 (2200, 4000)	0,035*
Orta	19	1665 (1007, 2730)	
Ağır	9	2670 (1912, 2990)	

Kruskal-Wallis test *p<0,05

Hastalık izlem puanına göre oluşturulan gruplar arasında tanı lösin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p:0,035). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla gerçekleştirilen Dunn-Bonferroni testi sonucunda, orta ağırlıkta seyreden hastaların tanı lösin değerlerinin hafif düzeyde seyreden hastaların değerlerinden daha düşük olduğu saptanmıştır (p:0,031). Diğer ikili kıyaslamalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Hastalık izlem puanı ile tanı lösin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (korelasyon) saptanmamıştır (r:-0,158, p:0,343).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, tanı plazma kantitatif lösin değeri ile hastalığın prognozu arasındaki ilişki araştırılmış ve bu sayede hastaların yaşlarına göre lösin toleransları, maksimum kan lösin değerleri ve plazma kantitatif lösin değeri ortalamaları ile ilgili sonuçlar da çıkarılabilmektedir.

MSUD'nin insidansı ve literatürdeki araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmaya dahil edilen 45 hasta, geniş bir grubu teşkil etmektedir [59, 72-74]. Araştırmaya dahil edilen kırk beş MSUD hastasının cinsiyet dağılımı yaklaşık olarak yarı yarıyadır (%53 kız, %47 erkek). MSUD'de herhangi bir cinsiyet eğilimi düşünülmemektedir [73].

Tanı yaşı. Araştırmaya dahil edilen 45 MSUD hastasının büyük bir kısmının tanısı (totalin %71,1'i) ilk bir ay içinde konmuş olup, bu hastaların da büyük bir kısmına tanı (totalin %44,5'i) hastalığın seyrini etkilediği çeşitli araştırmalarda bildirilmiş olan “altın süreç” olarak adlandırılan ilk iki haftada konmuştur [62, 75, 76]. Ancak Herber ve arkadaşları'nın [77] 2015 yılında 83 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri araştırmanın sonuçlarına göre medyan tanı yaşının gelişim geriliğinin seviyesi üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu. Geç tanı konan beş hastanın tanı günleri (1468, 420, 210, 195, 98) dışta bırakıldığında, hastaların ortalama tanı yaşı $19,6 \pm 12,2$ gün olarak belirlenmiştir. Ayrıca son 10 yıldaki tıbbi gelişmeler göz önünde bulundurularak hastaların son 10 yılda doğanları ile daha önce doğanların tanı konma zamanları karşılaştırılmıştır. Son 10 yılda doğan olguların (n=26) tanı konma zamanı ortalaması 34,1 gün iken, daha önce doğanları (n=19) 126 gün olarak saptanmıştır. Bu büyük fark da metabolizma hastalıkları alanında pediatriklerin farkındalık ve bilgi düzeyinin son 10 yılda büyük bir ilerleme göstermiş olduğuna işaret etmektedir. Ancak gene de bu ortalamalar, kritik dönem sonrasına denk gelmektedir.

Geç tanı konması, Türkiye'de MSUD'nin yenidoğan taramaya eklenmemiş olmasından kaynaklanmaktadır. Filipinlerde MSUD yenidoğan taramaya dahildir ve Decastro ve arkadaşlarının [75] yaptığı araştırmada, tanı günü ortalama 9,5 gün olarak bildirilmiştir. Brezilya'da ise MSUD, yenidoğan taramaya dahil edilmemiş olup, 2015 yılında 83 MSUD hastası üzerinde gerçekleştirilen araştırmada tanı yaşı ortalaması 60 gün olarak belirlenmiştir [77]. Benzer şekilde, MSUD'nin yenidoğan tarama kapsamına alınmadığı Malezya'daki 25 olgu üzerine yapılan araştırmada da tanılarının geç konulduğu

belirlenmiştir [10]. Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, tanının beyin etkilenmesinin en yoğun yaşandığı altın süreç öncesinde konabilmesi için MSUD'nin yenidoğan taramaya dahil edilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Tanı lösin değeri. Hastaların tanı plazma kantitatif lösin değeri ortalaması $2215,89 \pm 1161,39$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur. Hastaların yarıdan fazlasının (%55; 25/45 kişi) plazma kantitatif lösin değeri 2000 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstünde çıkarken, %18'inin (8/45 hasta) plazma kantitatif lösin değeri ise 1000 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında çıkmıştır. En çok hastaya 2000-3000 $\mu\text{mol/L}$ 'lik lösin değeri ile tanı konmuştur. Harris ve arkadaşlarının [78] araştırmasında 73 kişi içinden tanı lösin değeri 1000 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstünde çıkan 53 kişi (%73) bildirilmiştir. Bizim araştırmamızda da %82,2'lik büyük bir kısım bu kapsamdadır. Literatürde araştırma gruplarının tanı plazma kantitatif lösin değeri ortalamaları genelde 1500 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstünde bildirilmiş olup, araştırmamız sonuçları ile uyumludur [7-10]. Ayrıca tanı lösin değeri aralıklarının da, araştırmamızinkine (652-5098 $\mu\text{mol/L}$ arası) benzer şekilde geniş bir dağılım alanına sahip olduğu bildirilmiştir (bkz tablo 2-1). Araştırmamızda ilk bir ay içinde tanı konulanların lösin ortalamasının daha yüksek olduğu ($2499,2 \pm 1128$ $\mu\text{mol/L}$) saptanmıştır (756-5098 $\mu\text{mol/L}$ arası), ki klasik olguların genelde ilk 10 gün içinde semptom verdiği düşünülürse bu, mevcut veriler ile uyumludur.

Maksimum kan lösin değerleri. Hastaların, tanı dönemindeki kan lösin değerleri dışında yaşam boyu lösin değerleri taranarak elde edilen maksimum kan lösin değerleri, ortalama $1370,43 \pm 64357$ $\mu\text{mol/L}$ (111-3891 $\mu\text{mol/L}$ arası) olarak belirlenmiştir. Araştırmamızda 45 kişinin çoğunluğunun (30 kişi; %67) maksimum kan lösin değeri 1000-2000 $\mu\text{mol/L}$ arasında saptanmıştır, yani, bu hastaların lösin değerleri tanı dönemindeki değerleri dışında ömür boyu 2000 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında kalabilmiştir. On kişinin lösin değeri ise (%22), 1000 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üstüne hiç çıkmamıştır. Acil durum beslenme yönergelerinin hastalara doğru şekilde iletimi ve hastalarca doğru şekilde kullanımı sonucu maksimum kan lösin değerlerinin çok yükselmesi önlenabilmektedir.

Saptanan maksimum kan lösin değerlerinin hangi yaşlarda olduğuna bakıldığında, %56,8'lik bir çoğunluğun 0-2,99 yaş grubunda maksimum lösin değerini gördüğü saptanmıştır. Bu aralık 0-6 yaşa kadar uzatıldığında, hastaların %84,1'ini kapsamaktadır. Dokuz yaştan sonrasında ise %4,5'luk bir dilim söz konusudur. Dolayısıyla kan değerinin en fazla yükselme eğiliminin ilk 6 yıl içerisinde, özellikle de ilk 3 yaşta olduğu sonucuna varabiliriz. Maksimum kan lösin değeri yaşı ortalaması $3,2 \pm 2,78$ yıl (1,5 ay-11 yıl; mod

1,5 yıl) olarak saptanmıştır. Ancak bu süreç sonrasında da en yüksek değerini gören hastaların varlığı unutulmamalı, MSUD beslenme tedavisine ömür boyu devam edilmelidir.

Lösin toleransları. Tanı lösin değerinden bağımsız kilogram başına lösin toleransları ortalamalarına bakıldığında, (bkz şekil 4-10) 8 yaşa kadar lösin toleransında sürekli bir düşüş olduğu ve 8 yaş sonrasında daha lineer bir ilerlemenin söz konusu olduğu saptanmıştır. Ayrıca 8 yaş sonrası lösin toleransındaki dalgalanmanın azalmasından, bu yaşta lösin toleransının artık değişkenliğini yitirerek küçük bir değer aralığı içinde seyredeceği çıkarımı yapılabilir. Yaşa göre günlük total lösin alımı eğrisi değerlendirildiğinde (bkz şekil 4-13), yaşla birlikte bir artışın söz konusu olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında, kimi kaynaklarda 8 yaş sonrası 12-15 yaş döneminde lösin toleransında bir artış gözlemlenirken [7, 8], kimi kaynaklarda ise bu yaş aralıklarına özel ayrı bir lösin toleransı belirtilmeden genelleme yapılmakta olduğu [37, 72] gözlemlenmiştir. Bu farklı verilerin sebebi, bu yaş aralığında olgu sayısının genel olarak daha az olması olabilir.

0-6 aylık dönemde MSUD hastalarının saptanan lösin toleransı ortalaması (71.48 ± 27.78 mg/kg) literatürdeki araştırmaların birçoğunda önerilen kilogram başına lösin tolerans aralığı kapsamına girmektedir [1, 49, 51, 56, 79]. En yüksek lösin toleransı 135 mg/kg olarak saptanmıştır. Bu değer, literatürle karşılaştırıldığında yüksek bir değerdir. Araştırmaya dahil edilen olguların %12'sinin lösin toleransı 100 mg/kg'ın üstünde olarak saptanırken, %18'i ise 50 mg/kg'ın altında çıkmıştır. Araştırmamızdaki olguların büyük bir kısmı yaşamın ilk 6 ayında (%70) 40-100 mg/kg aralığında lösin toleransına sahiptir. Bu aralık, Frazier ve arkadaşları [1] ile Blau ve arkadaşlarının [56] 0-6 ay aralığı için önerdiği kilogram başına lösin toleransı aralığıyla aynıdır. Bu yaş aralığının total (mg/gün) lösin toleransına bakıldığında (360 mg/gün), Abi-Warde ve arkadaşlarının [7] araştırmalarında bu yaş aralığı için öngördükleri total lösin toleransı ile aynı olduğu görülmüştür.

Araştırmaya dahil edilen 6-12 aylık olguların lösin toleransları incelendiğinde, ilk 6 ayda total (mg/gün) lösin toleransında %10'luk bir artış görüldüğü, ancak Abi-Warde ve arkadaşlarının [7] araştırmalarında bu yaş aralığı için de gene aynı lösin toleransının önerildiği saptanmıştır. Olguların 1/26'sının (%4) kilogram başına lösin toleransları bu dönemde araştırmamızda 100 mg/kg'dan büyük saptanırken, 8/26'sının

(%30) ise 40 mg/kg'dan düşük lösin toleransına sahip olduğu belirlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunun (%65) bu dönemdeki lösin toleransı 40-90 mg/kg arasındadır. Bu aralığın üst sınırı, literatürdeki araştırmalarınkinden yüksektir (Frazier: 40-75 mg/kg [1]; Acosta: 40-70 mg/kg [49]; Shaw: 40-50 mg/kg [41]; Blau: 35-75 mg/kg [56]). Araştırmamızda bu dönemde 75 mg/kg'ın üstünde lösin toleransı olan 3 hasta (%12) söz konusudur, geriye kalan %53'lük kısım, literatür ile uyumlu şekilde 40-75 mg/kg'lık bir lösin toleransı aralığındadır. Bu yaş aralığının lösin toleransı, 0-6 aydakinden daha düşüktür.

Araştırmaya dahil edilen 1-4 yaş aralığındaki olguların lösin toleransları incelendiğinde, ortalama lösin toleransının (41,33 mg/kg), bazı araştırmalarda da önerilen aralıklar kapsamında olduğu (Frazier: 40-70 mg/kg [1]; Blau: 20-65 mg/kg [56]) saptanmıştır. Bu yaş aralığında total (mg/gün) lösin toleransına bakıldığında ise (451 mg/gün), gene araştırmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür (Acosta: 275-535 mg/gün[49]; Shaw: 400-600 mg/gün [41]; Abi-Warde: 492 mg/gün [7]). Olguların bu yaş aralığında %10'u (4/39 kişi) 20 mg/kg'dan düşük lösin toleransına sahipken, %23'ünün ise 50 mg/kg'dan yüksek bir lösin toleransı olduğu saptanmıştır. Olgularımız arasından, bu yaş aralığında en geniş lösin toleransı aralığı (%67) 20-50 mg/kg arası olarak saptanmış olup gene literatürdeki bazı araştırmalarla uyum içindedir (Strauss: 20-40 mg/kg [37]; Blau 20-65 mg/kg [56]).

Araştırmaya dahil edilen olguların 5-7 yaş arası lösin toleransları incelendiğinde, hem lösin toleransı ortalamasında total ve kilogram başına bir düşüş olduğu hem de değer aralığında bir düşüş olduğu gözlemlenmektedir. Bu düşüş, Frazier ve arkadaşlarının araştırmasında [1] ve Chiong ve arkadaşlarının araştırmasında [8] da gözlemlenmekte ancak literatürdeki bazı kaynaklarda ([7, 37, 41]) bu döneme özel bir tolerans değişikliği belirtilmemektedir. Araştırmamıza dahil edilen olgularda, bu dönemde total lösin toleransında da (mg/gün) bir azalma gözlemlenirken, Acosta ve arkadaşlarının araştırmasında [49] ise total lösin toleranslarında artış öngörülmektedir. Kilogram başına lösin toleranslarında yaşla birlikte bir azalma olduğu gözlemlenmişti ancak total lösin toleransının genel olarak yaşla birlikte artış eğiliminde olacağı öngörülmekteydi. Bu dönemde olguların birçoğu okula veya dengi bir eğitim merkezine başlamakta ve hastalıklar/kaçaklar dolayısıyla sık sık kan yükseklikleri yaşayabilmektedir. Total lösin toleransında bu dönemde oluşan düşüş, okula başlama ile birlikte gelişen kaçak/sık

hastalık durumları ve bunları takiben gerçekleşen kan yüksekliği olguları dolayısıyla total lösün alımlarının azaltılmış olması dolayısıyla gerçekleşmiş olabilir. Bu yaş aralığında 10 mg/kg/gün'ün altında lösün toleransı olan %13 olgu var iken, 10-40 mg/kg arasında olan %78 olgu olduğu saptanmıştır. Literatürde verilen aralıklar genelde daha yüksek olma eğilimindedir (Frazier: 35-65 mg/kg [1]; Strauss: 20-40 mg/kg [37]; Blau: 20-65 mg/kg [56]).

Araştırmaya dahil edilen 8-11 yaş aralığındaki bulgulara bakıldığında ise (total ortalama 365 mg/gün lösün kilogram başına 13,84 mg/kg/gün lösün ortalama), çalışmamızda saptanan kilogram başına ve total toleransların literatürden daha düşük olduğu saptanmıştır (kilogram başına Frazier 30-60 mg/kg [1], Strauss: 20-40 mg/kg [37], Blau 20-65 mg/kg [56], Chiong ortalama 23 mg/kg [8]; total: Acosta: 410-785 mg/gün arası [49], Shaw 400-600 mg/gün arası [41], Abi-Warde 500 mg/gün ortalama [7], Campo 484 mg/gün ortalama [72]). Bu yaş aralığındaki 19 hastadan 4'ü (%21) 10 mg/kg'dan düşük günlük ortalamaya sahipken, 20 mg/kg'dan yüksek olan ise sadece 2 kişidir (%10). Olguların %68'i 10-20 mg/kg aralığında kilogram başına lösün toleransına sahiptir. Bu dönem ve sonrasında olguların besin tüketim kaydı ve kan verme sıklıkları önerilenden düşük olmuş ve hastane viziti sıklıkları da bu yaşta düşük olduğu için az miktarda veri toplanabilmiştir. Besin tüketim kaydı verilmeden verilen kan tahlillerinde daha yüksek toleransların söz konusu olmuş olması muhtemeldir. Bu durum, literatüre kıyasla düşük değerler olmasını açıklayabilir.

Araştırmaya dahil edilen 12-15 yaş aralığındaki lösün toleransının ise kilogram başına (total ortalama 563 mg/gün lösün; kilogram başına 16.17 mg/kg ortalama lösün) literatürden düşük seyretmekte olduğu ve total olarak literatürdeki bazı kaynakların (Acosta: 550-740 mg/gün kız; 540-720 mg/gün erkek [49]) kapsamı dahilindeyken, bazı kaynaklardan yüksek (Campo: 484 mg/gün ortalama [72]) ve bazılarında ise düşük (Abi-Warde: 725 mg/gün ortalama [7]) olduğu saptanmıştır. Olguların kilogram başına tolerans aralıklarına bakıldığında, literatür ile benzerlik saptanmıştır (Frazier: 15-50 mg/kg [1]; Strauss 20-40 mg/kg [37]; Blau 5-50 mg/kg [56] aralıkları).

Lösün toleransı ortalaması 5-7 yaştan 8-11 yaşa geçişte düşmüş ve 12-15 yaş aralığında yükselmiştir. Chiong ve arkadaşlarının [8] yaptığı araştırmada da benzeri bir eğilim (5-7 yaş: 35 mg/kg, 8-11 yaş: 23 mg/kg, 12-15 yaş: 32 mg) söz konusudur. Araştırma dahilindeki olguların tolerans ortalaması bu ortalamalardan daha düşük

seyretmiştir. Bunun nedeni 8-11 yaş aralığı için belirtilen az sayıda besin tüketim kaydı verisinin 12-15 yaş aralığında da söz konusu olması olabilir. Araştırmamızda olguların erişkin yaş dönemi için veri olmadığından, bu grup için tolerans saptaması yapılamamıştır. Ayrıca 12-15 yaş dönemde olgu sayısının da (n=6) düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Şekil 4-10 incelendiğinde, ortalama lösin toleranslarının 5-7 yaş döneminden itibaren kilogram başına birbirine yakın değerlerle seyrettiği görülmüştür. Bu grafiklerden, 5-7 yaş sonrası hastanın gelecek lösin toleransının kilogram başına benzer şekilde seyredeceği öngörüsünde bulunulabilir. Bu durum literatürde de çeşitli araştırmalarda görülmektedir [1, 8, 56].

Bildiğimiz kadarıyla, bu araştırma literatürde şimdiye dek tanı lösin değeri ile izleyen dönemdeki lösin toleranslarını karşılaştıran ilk araştırmadır. Bu araştırmada, tanı lösin değeri ile tek tek farklı yaş aralıklarındaki (0-6 ay, 6-12 ay, 1-4 yaş, 5-7 yaş- 8-11 yaş- 12-15 yaş) ve 4 farklı yaştaki (1 yaş, 2 yaş, 6 yaş, 12 yaş) lösin toleransları karşılaştırılmış ve herhangi bir anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki araştırmalardan elde edilen tanı lösinini ve tolerans ortalamaları verilerine baktığımızda ise, Abi-Warde ve arkadaşlarının [7] araştırmalarında buldukları ortalama tanı lösin değerinin (3378 $\mu\text{mol/L}$), araştırmamızda elde edilenden (2215,89 $\mu\text{mol/L}$) %52 daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmadaki olguların total lösin toleranslarına bakıldığında ise, 10-15 yaşta ortalama total lösin toleransı 1135 $\mu\text{mol/L}$ olarak belirtilirken, araştırmamızda bu dönemde 563 $\mu\text{mol/L}$ (12-15 yaş aralığında) olarak saptanmıştır. Bu araştırmaya sadece yaşamın ilk haftasında tanı alan olgular dahil edilmiştir. Ortalama tanı lösin değeri daha fazla iken, total lösin toleransının da daha fazla olması, tanı lösin değeri ile lösin toleransı arasında ters ilişki olmadığı savımızı destekler niteliktedir. Ancak iki araştırmanın tanı zamanları arasındaki fark da, bu durumu açıklayabilir. Chiong ve arkadaşlarının [8] 2016 yılında gerçekleştirdikleri araştırmada ise, tanı lösin değeri 1945 $\mu\text{mol/L}$ saptanmış olup, araştırmamızda elde edilen sonuca daha yakındır (%14 daha düşük). Lösin toleransları karşılaştırıldığında ise, olgularımızın ortalama kg başına lösin toleransının ilk altı ayda %18 daha fazla, ikinci altı ayda %6 daha fazla, 1-3 yaşta (araştırmamızda 1-4 yaş) %17 daha az, 4-8 yaşta (araştırmamızda 5-7) %61 daha az ve 9-13 yaşta (araştırmamızda 8-11) %66 daha az olduğu saptanmıştır [8]. Bu veriler de iki değişken arasında herhangi bir anlamlı ilişki olmadığını destekler niteliktedir.

1-4 yaş kan lösin değeri ortalaması. Kaplan ve arkadaşlarının [22] yaptığı araştırmaya göre, uzun dönem lösin konsantrasyonları hastaların zeka katsayısını (IQ) etkilemektedir. Aynı araştırmada 16 MSUD hastası çocuğun 1 yıllık ortalama kan lösin değeri 379 ± 227 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama tanı lösin değeri ise 2262 ± 1837 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Bu araştırmadaki tanı lösin değeri, araştırmamızdaki değer ile uyumludur ($2215,89 \pm 1161,39$ $\mu\text{mol/L}$ 'ye karşı 2262 ± 1837 $\mu\text{mol/L}$). 1 yıllık kan değeri ortalaması ise, araştırmamızda elde edilen 1-4 yaş arası kan değeri ortalamasından daha yüksektir (290 ± 133 $\mu\text{mol/L}$ 'ye karşı 379 ± 227 $\mu\text{mol/L}$). Araştırmamızda 1-4 yaş kan lösin değeri ortalaması ile tanı kan lösin değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Araştırmamız dahilindeki tekil olgular arasında 1-4 yaş arası kan lösin değeri en yüksek olan hastanın (850 $\mu\text{mol/L}$) tanı lösin değeri 884 $\mu\text{mol/L}$ iken, 1-4 yaş arası lösin değerleri ortalaması en düşük olan hastanın (127 $\mu\text{mol/L}$) tanı lösin değeri ise 2670 çıkmıştır. Kaplan'ın araştırmasında da 1-4 yaş kan lösin değeri ortalaması en yüksek olan (863 $\mu\text{mol/L}$) olgunun tanı lösin değeri 241 iken, en düşük olanın (84 $\mu\text{mol/L}$) tanı lösin değeri ise 278 $\mu\text{mol/L}$ çıkmıştır [22]. Bu veriler de, araştırmamız bulgularıyla uyumludur.

Hoffman ve arkadaşları [59] yaptıkları araştırmada olguları, yaşamın ilk 6 yılında kan lösin değeri medyanlarına göre 3 gruba ayırmıştır. Bu grupların 6 yıllık ortalama kan lösin değeri medyanları sırasıyla 189 ± 82 , 379 ± 147 ve 572 ± 217 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmıştır. Tanı değerlerine bakıldığında bu grupların tanı lösin değeri ortalamaları 2763 , 2459 ve 2139 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Araştırma bulgularımıza uygun olarak, en yüksek ortalama kan değerine sahip grubun tanı lösin değeri ortalaması en düşüktür. Bouchereau ve arkadaşlarının [80] 2017 yılında gerçekleştirdikleri araştırmada, kan lösin değerleri ortalaması 200 $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplanırken ortalama tanı lösin değeri 3135 ± 1411 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmıştır. Kan lösin değeri ortalaması en düşük olan hastanın (136 $\mu\text{mol/L}$), tanı lösin değeri 3173 iken, en yüksek olan hastanın (296 $\mu\text{mol/L}$) tanı lösin değeri ise 3860 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Tanı lösinini en yüksek (5860 $\mu\text{mol/L}$) olan hastaya bakıldığında ise, kan lösin değeri ortalamasının daha düşük (264 $\mu\text{mol/L}$) olduğu görülmektedir. Bu veriler, iki değişken arasında anlamlı ilişki olmadığı savını desteklemektedir. Uzun süreçte kan değerleri ortalaması daha çok ailenin ve çocuğun beslenme tedavisi ve acil durum yönergelerine uyumuna bağlı olabilir. Tanı lösin değeri görece çok yüksek olan bir hastanın kan lösin değeri ortalamaları, doğru bir beslenme tedavisi ve hastalık/stres durumlarında doğru müdahalelerle görece daha düşük ortalamalarda seyredebilir.

Tanı yaşı ile tanı lösini arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Kaplan ve arkadaşlarının [22] yaptığı araştırmada, 18 gün öncesinde tanı alan MSUD olgularında tanı lösün konsantrasyonu ile tanı yaşı arasında doğrudan lineer bir ilişki saptanmıştır . Benzer şekilde Simon ve arkadaşlarının [81] araştırmasında da tanı lösün değeri ile tanı yaşı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Araştırmamızda da tanı lösün değeri ile tanı yaşı arasındaki ilişki anlamlı çıkmamıştır. Ancak anlamlı bir ilişkiye çok yakın bir istatistiki değer ($p=0,053$) elde edilmiştir. Bu değeri klasik olmayan, geç tanı konulan ve kan değerleri daha düşük seyreden 3 olgu etkilemiş olabilir. Herber ve arkadaşlarının [77] 2015 yılında gerçekleştirdikleri araştırmaya göre tanı yaşının gelişim geriliği ya da tanı lösün değeri yüksekliği ile anlamlı bir ilişkisi saptanmıştır.

Maksimum kan değeri ile tanı lösün değeri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Araştırmamızda maksimum kan lösün değerleri ile tanı lösün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu araştırma, maksimum kan lösün değeri ile tanı lösün değeri arasındaki ilişkinin araştırıldığı tek çalışmadır. Stres, hastalık ve fazla lösün tüketimi gibi durumlar nedeniyle MSUD hastası bireylerde kan lösün değerlerinde ani artışlar gözlemlenmektedir. Bu artışların ne boyutta olacağı kişinin enzim çalışma düzeyi, hastalığın/stresin büyüklüğü, doğru önleyici tedavinin uygulanması ve benzeri etkenlerle değişim gösterebilmektedir. Bu değişkenin de tanı lösün değerinden bağımsız olduğunun saptanması, tanı lösün değerinin hastalığın seyrini etkilemediği yönünde bir göstergedir.

Hastalık izlem puanı ile tanı lösün değerinin karşılaştırılması. Hastalık seyri “hafif”, “orta” ve “ağır” olarak sınıflandırılan olguların tanı lösün değerleri karşılaştırıldığında en yüksek tanı lösünün, hastalık seyri en iyi giden “hafif” grupta olduğu ve “orta” şiddette hastalık seyri gösteren grupta en düşük tanı lösün değerleri olduğu saptanmıştır. Bu gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmüş ve yapılan testlerde, “orta” ağırlıkta seyreden hastaların tanı lösün değerlerinin “hafif” seyreden gruptan anlamlı oranda daha düşük olduğu görülmüştür. Bu anlamlı fark, “hafif” grupta 10 yaş üstü olgu sayısı %54 (7/13) iken “orta” grupta %33 (4/12) olmasından kaynaklanıyor olabilir. Son 10 yılda metabolizma alanında hem tedavilerin hem de olanakların artmasıyla Türkiye’de MSUD hastalarına daha başarılı bir beslenme tedavisi sağlanmaktadır. Bu da puanlama kriterleri olan 1-4 yaş arası ortalama kan değeri ve lösün toleransları ortalamasının daha küçük yaşta olgulardan oluşan popülasyonda anlamlı

oranda daha iyi bir seyir halinde olmasını açıklayabilir. Tanı lösin değeri ile ilişki söz konusu olsaydı, “orta” seyirde giden grupta daha yüksek bir ortalama beklenirdi. Bu durum da, tanı lösin değerinin ileriki dönemde hastalık seyrini etkilemediği yönünde bir gösterge olacaktır.

Sonuç olarak, hastanın tanı değeri ile gelecek dönemlerdeki lösin toleransları arasında bir ilişki saptanamamıştır. Olguların 1-4 yaş arası kan lösin değeri ortalaması ve maksimum kan lösin değeri de tanıdaki kan lösin değerinden bağımsız bulunmuştur. Dolayısıyla sadece tanıdaki kan lösin değeri göz önünde bulundurularak hastalığın prognozunu öngörmek MSUD için mümkün değildir. Ayrıca hastalıkta en yüksek kan lösin değeri ortalama olarak ilk 3 yaş içinde görülmekte olup, bu dönemde tedaviye özellikle özen gösterilmeli ancak en yüksek değer izleyen dönemde de görülebileceği ve MSUD beslenme tedavisini yaşam boyu sürdürmenin gerekliliği unutulmamalıdır.

Ayrıca MSUD yaşamın ilk haftalarında beyinde ciddi hasarlara yol açabilecek bir doğumsal metabolik hastalıktır ve tanısının zamanında konarak hastanın korunabilmesi için MSUD’nin yenidoğan taramaya eklenmesi gerekmektedir.

Hastaların lösin toleransları 8 yaşa kadar kilogram başına sürekli bir azalma eğiliminde olup, 8 yaş sonrasında daha stabil gitmektedir. Bu yaşta saptanan lösin toleransı ortalama olarak ileriki dönem için de kullanılabilir.

Araştırmamızda, erişkin dönem için olgu verileri olmadığından bu dönem için öngörülerde bulunulamamıştır. Gelecekteki araştırmalara, erişkin dönem de dahil edilerek daha kapsamlı sonuçlar elde edilmesi gerekmektedir. Ayrıca araştırmamızda, daha büyük yaş dönemlerinde yapılan lösin toleransı analizlerinde olgu ve verilerin sayısında oluşan kısıtlılık, sonuçları etkilemiş olabilir. Gelecekte daha fazla veri ile daha çok olgu üzerinde benzeri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Frazier, D.M., ve ark., Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*, 2014. **112**(3): p. 210-7.
2. Mescka, C.P., ve ark., Investigation of inflammatory profile in MSUD patients: benefit of L-carnitine supplementation. *Metab Brain Dis*, 2015. **30**(5): p. 1167-74.
3. Chuang DT, S.V., Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). İçinde B.A. Scriver CR, Sly WS, Valle D, Editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Terek, D., ve ark., Diagnostic tools of early brain disturbances in an asymptomatic neonate with maple syrup urine disease. *Neuropediatrics*, 2013. **44**(4): p. 208-12.
5. *Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM*. 248600]. 6/18/2018, <https://omim.org/>.
6. Brunetti-Pierri, N., ve ark., Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Hum Mol Genet*, 2011. **20**(4): p. 631-40.
7. Abi-Warde, M.T., ve ark., Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*, 2017. **40**(6): p. 783-792.
8. Chiong, M.A., ve ark., Plasma amino acid and urine organic acid profiles of Filipino patients with maple syrup urine disease (MSUD) and correlation with their neurologic features. *Mol Genet Metab Rep*, 2016. **9**: p. 46-53.
9. Kenneson, A., Osara, Y., Pringle, T., Youngborg, L., & Singh, R. H., Natural history of children and adults with maple syrup urine disease in the NBS-MSUD Connect registry. *Mol Genet Metab Rep*, 2018. **15**: p. 22-27.
10. Yunus, Z. M., Kamaludin, D. A., Mamat, M., Choy, Y. S., & Ngu, L., Clinical and biochemical profiles of maple syrup urine disease in malaysian children. *JIMD Rep*, 2012. **5**: p. 99-107.
11. Couce, M.L., ve ark., Evolution of maple syrup urine disease in patients diagnosed by newborn screening versus late diagnosis. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015. **19**(6): p. 652-9.
12. Chuang, J. L., Davie, J. R., Chinsky, J. M., Wynn, R. M., Cox, R. P., & Chuang, D. T., Molecular and biochemical basis of intermediate maple syrup urine disease. Occurrence of homozygous G245R and F364C mutations at the E1 alpha locus of Hispanic-Mexican patients. *J Clin Invest*, 1995. **95**(3): p. 954-63.
13. Chuang, D.T., Maple syrup urine disease: It has come a long way. *Journal of Pediatrics*, 1998. **132**(3): p. S17-S23.
14. Edelman, L., Wasserstein, M. P., Kornreich, R., Sansaricq, C., Snyderman, S. E., & Diaz, G. A., Maple syrup urine disease: identification and carrier-frequency determination of a novel founder mutation in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*, 2001. **69**(4): p. 863-8.
15. Puckett, R.L., ve ark., Maple syrup urine disease: further evidence that newborn screening may fail to identify variant forms. *Mol Genet Metab*, 2010. **100**(2): p. 136-42.
16. Skvorak, K.J., ve ark., Hepatocyte transplantation (HTx) corrects selected neurometabolic abnormalities in murine intermediate maple syrup urine disease (iMSUD). *Biochim Biophys Acta*, 2009. **1792**(10): p. 1004-10.
17. Dancis, J., J. Hutzler, ve M. Levitz, Metabolism of the white blood cells in maple-syrup-urine disease. *Biochimica et biophysica acta*, 1960. **43**: p. 342-343.

18. Dancis, J., M. Levitz, ve R.G. Westall, Maple syrup urine disease: branched-chain keto-aciduria. *Pediatrics*, 1960. **25**: p. 72-79.
19. Westall, R.G., Dietary Treatment of a child with Maple Syrup Urine Disease (Branched-Chain Ketoaciduria). *Archives of disease in childhood*, 1963. **38**(201): p. 485-491.
20. Norton, P., Roitman, E., Snyderman, S., & Holt Jr, L. E., A new finding in maple-syrup urine disease. *Lancet*, 1962. **1**: p. 26-27.
21. DiGeorge, A. M., Rezvani, I., Garibaldi, L. R., & Schwartz, M., Prospective study of maple-syrup-urine disease for the first four days of life. *New England Journal of Medicine*, 1982. **307**(24): p. 1492-1495.
22. Kaplan, P., ve ark. Intellectual outcome in children with maple syrup urine disease. *The Journal of pediatrics*, 1991. **119**(1), 46-50.
23. Van Calcar, S. C., Harding, C. O., Davidson, S. R., Barness, L. A., & Wolff, J. A., Case reports of successful pregnancy in women with maple syrup urine disease and propionic acidemia. *American journal of medical genetics*, 1992. **44**(5): p. 641-646.
24. Skvorak, K.J., Animal models of maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*, 2009. **32**(2): p. 229-46.
25. Chuang, D.T., J.L. Chuang, ve R.M. Wynn, Lessons from genetic disorders of branched-chain amino acid metabolism. *J Nutr*, 2006. **136**(1 Suppl): p. 243S-9S.
26. Rosa, L., ve ark., Cerebral Oedema, Blood-Brain Barrier Breakdown and the Decrease in Na(+),K(+)-ATPase Activity in the Cerebral Cortex and Hippocampus are Prevented by Dexamethasone in an Animal Model of Maple Syrup Urine Disease. *Mol Neurobiol*, 2016. **53**(6): p. 3714-23.
27. Sener, R. N. (2007). Maple syrup urine disease: diffusion MRI, and proton MR spectroscopy findings. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, **31**(2), 106-110.
28. Uziel, G., Savoiardo, M., & Nardocci, N. (1988). CT and MRI in maple syrup urine disease. *Neurology*, **38**(3), 486-486. doi:10.1212/wnl.38.3.486
29. Araújo, P., ve ark., Reduction of large neutral amino acid levels in plasma and brain of hyperleucinemic rats. *Neurochemistry International*, 2001. **38**(6): p. 529-537.
30. Dwivedi, C., E.C. James ve S.S. Parmar, Effects of abnormal metabolites of maple syrup urine disease on neurotransmitter receptor binding. *Biochem Med Metab Biol*, 1986. **35**(3): p. 275-8.
31. Jouvett, P., ve ark., Branched chain amino acids induce apoptosis in neural cells without mitochondrial membrane depolarization or cytochrome c release: implications for neurological impairment associated with maple syrup urine disease. *Molecular biology of the cell*, 2000. **11**(5): p. 1919-1932.
32. Taketomi, T., Kunishita, T., Hara, A., & Mizushima, S., Abnormal protein and lipid compositions of the cerebral myelin of a patient with maple syrup urine disease. *Jpn J Exp Med*, 1983. **53**(2): p. 109-16.
33. Treacy, E., Clow, CL., Reade, TR., Chitayat, D., Mamer, OA., Scriver, CR. Maple syrup urine disease: Interrelations between branched-chain amino-, oxo- and hydroxyacids; implications for treatment; associations with CNS dysmyelination. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 1992. **15**(1): p. 121-135.
34. Tribble, D. ve R. Shapira, Myelin proteins: Degradation in rat brain initiated by metabolites causative of maple syrup urine disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1983. **114**(2): p. 440-446.
35. Zielke, H. R., Huang, Y., Baab, P. J., Collins, R. M., Zielke, C. L., & Tildon, J. T. (1997). Effect of α -ketoisocaproate and leucine on the in vivo oxidation of glutamate and glutamine in the rat brain. *Neurochemical research*, **22**(9), 1159-1164.

36. Sgaravatti, A.M., ve ark., Inhibition of brain energy metabolism by the α -keto acids accumulating in maple syrup urine disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2003. **1639**(3): p. 232-238.
37. Strauss, K.A., ve ark., Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab*, 2010. **99**(4): p. 333-45.
38. Ben-Omran, T. I., Blaser, S., Phillips, H., Callahan, J., & Feigenbaum, A., Atypical phenotype in a boy with a maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis*, 2006. **29**(1): p. 195-200.
39. Schulman, J. D., Lustberg, T. J., Kennedy, J. L., Museles, M., & Seegmiller, J. E., A new variant of maple syrup urine disease (branched chain ketoaciduria): clinical and biochemical evaluation. *The American journal of medicine*, 1970. **49**(1): p. 118-124.
40. Schadowaldt, P., Bodner-Leidecker, A., Hammen, H.-W., & Wendel, U., Whole-body L-leucine oxidation in patients with variant form of maple syrup urine disease. *Pediatric research*, 2001. **49**(5): p. 627.
41. Shaw, V., & Lawson, M. (Eds.). *Clinical Paediatric Dietetics*. NYSE: John Wiley & Sons; 2013.
42. Morris, M. D., Lewis, B. D., Doolan, P. D., & Harper, H. A., Clinical and biochemical observations on an apparently nonfatal variant of branched-chain ketoaciduria (maple syrup urine disease). *Pediatrics*, 1961. **28**(6): p. 918-923.
43. Wynn, R. M., Chuang, J. L., Sansaricq, C., Mandel, H., & Chuang, D. T., Biochemical basis of type IB (E1beta) mutations in maple syrup urine disease. A prevalent allele in patients from the Druze kindred in Israel. *J Biol Chem*, 2001. **276**(39): p. 36550-6.
44. Scriver, C. R., Clow, C., Mackenzie, S., & Delvin, E., Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease. *The Lancet*, 1971. **297**(7694): p. 310-312.
45. Chuang, D. T., Ku, L. S., Kerr, D. S., & Cox, R. P., Detection of heterozygotes in maple-syrup-urine disease: measurements of branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase and its components in cell cultures. *American journal of human genetics*, 1982. **34**(3): p. 416.
46. Blackburn, P.R., ve ark., Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet*, 2017. **10**: p. 57-66.
47. Fernandes, J., Saudubray, J. M., Van den Berghe, G., & Walter, J. H. Editör. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Berlin: Springer Science & Business Media; 2006.
48. Knerr, I., Weinhold, N., Vockley, J., & Gibson, K. M., Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects. *Journal of inherited metabolic disease*, 2012. **35**(1): p. 29-40.
49. Acosta, P.B., S. Yannicelli, and A.L.R.P. Division, *Nutrition Support Protocols: The Ross Metabolic Formula System*. Ross Products Division, Abbot Laboratories: Springer; 2001.
50. van Calcar, S. Nutrition management of maple syrup urine disease *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* Springer; 2015. pp. 173-183
51. Strauss, K.A., E.G. Puffenberger, and D.H. Morton, *Maple syrup urine disease*, in *GeneReviews*®[Internet]. 2013, University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>
52. Rajendram, R., V.R. Preedy, ve V.B. Patel, *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. Springer; 2014.
53. Suryawan, A., ve ark., A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *The American journal of clinical nutrition*, 1998. **68**(1): p. 72-81.

54. Cole, Jeffrey T. Metabolism of BCAAs. İçinde: *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*. New York: Humana Press; 2015. pp. 13-24.
55. Bernstein, L. E., Rohr, F., & Helm, J. R. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases. Springer; 2006.
56. Blau, N., ve ark., *Physician's guide to the treatment and follow-up of metabolic diseases*. Springer; 2006.
57. Servais, A., ve ark., Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inherit Metab Dis*, 2013. **36**(6): p. 939-44.
58. Atwal, P.S., Macmurdo, C. ve Grimm PC., Haemodialysis is an effective treatment in acute metabolic decompensation of maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab Rep*, 2015. **4**: p. 46-8.
59. 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): p. 17-20.
60. Feier, F.H., ve ark., Successful domino liver transplantation in maple syrup urine disease using a related living donor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2014. **47**(6): p. 522-526.
61. Mazariegos, G.V., ve ark., Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *The Journal of pediatrics*, 2012. **160**(1): p. 116-121. e1.
62. Strauss, K.A., ve ark., Elective liver transplantation for the treatment of classical maple syrup urine disease. *Am J Transplant*, 2006. **6**(3): p. 557-64.
63. Mohan, N., Karkra, S., Rastogi, A., Vohra, V., & Soin, A. S., Living donor liver transplantation in maple syrup urine disease - Case series and world's youngest domino liver donor and recipient. *Pediatr Transplant*, 2016. **20**(3): p. 395-400.
64. Shellmer, D., ve ark., Cognitive and adaptive functioning after liver transplantation for maple syrup urine disease: a case series. *Pediatric transplantation*, 2011. **15**(1): p. 58-64.
65. Strauss, K.A. ve D.H. Morton, Branched-chain Ketoacyl Dehydrogenase Deficiency: Maple Syrup Disease. *Curr Treat Options Neurol*, 2003. **5**(4): p. 329-341.
66. Yudkoff, M., ve ark., Inhibition of astrocyte glutamine production by α -ketoisocaproic acid. *Journal of neurochemistry*, 1994. **63**(4): p. 1508-1515.
67. Elia, M. ve G. Livesey, Effects of ingested steak and infused leucine on forelimb metabolism in man and the fate of the carbon skeletons and amino groups of branched-chain amino acids. *Clinical Science*, 1983. **64**(5): p. 517-526.
68. Goto, M., Shinno, H., Ichihara, M., Isozyme patterns of branched-chain amino acid transaminase in human tissues and tumors. *GANN Japanese Journal of Cancer Research*, 1977. **68**(5): p. 663-667.
69. Khatra, B. S., Chawla, R. K., Sewell, C. W., & Rudman, D., Distribution of branched-chain alpha-keto acid dehydrogenases in primate tissues. *The Journal of clinical investigation*, 1977. **59**(3): p. 558-564.
70. Guyton, A.C., Textbook of medical physiology. *Academic Medicine*, 1961. **36**(5): p. 556.
71. Wendel, U., Saudubray, J., Bodner, A., & Schadewaldt, P., Liver transplantation in maple syrup urine disease. *European journal of pediatrics*, 1999. **158**(2): p. S060-S064.
72. Campo, K., ve ark., Energy Expenditure in Chilean Children with Maple Syrup Urine Disease (MSUD). *JIMD Rep*, 2016. **26**: p. 69-76.
73. Cheng, A., ve ark., MRI and clinical features of maple syrup urine disease: preliminary results in 10 cases. *Diagn Interv Radiol*, 2017. **23**(5): p. 398-402.

74. Gupta, D., ve ark., Identification of mutations, genotype-phenotype correlation and prenatal diagnosis of maple syrup urine disease in Indian patients. *Eur J Med Genet*, 2015. **58**(9): p. 471-8.
75. De Castro-Hamoy, L. G., Chiong, M. A., Estrada, S. C., & Cordero, C. P., 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): p. 9-15.
76. Lee, J.Y., ve ark., Maple syrup urine disease (MSUD)--clinical profile of 47 Filipino patients. *J Inherit Metab Dis*, 2008. **31**(2): p. S281-5.
77. Herber, S., ve ark., Maple syrup urine disease in Brazil: a panorama of the last two decades. *J Pediatr (Rio J)*, 2015. **91**(3): p. 292-8.
78. Harris, R.A., M. Joshi ve N. Ho Jeoung, Mechanisms responsible for regulation of branched-chain amino acid catabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004. **313**(2): p. 391-396.
79. Yoshino, M., ve ark., Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: A multi-center study. *Pediatrics international*, 1999. **41**(2): p. 132-137.
80. Bouchereau, J., ve ark., Neurocognitive profiles in MSUD school-age patients. *J Inherit Metab Dis*, 2017. **40**(3): p. 377-383.
81. Simon, E., Flaschker, N., Schadewaldt, P., Langenbeck, U., & Wendel, U., Variant maple syrup urine disease (MSUD)--the entire spectrum. *J Inherit Metab Dis*, 2006. **29**(6): p. 716-24

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın hastamız/hasta yakınımız

Akçağaç Şurubu İdrar Hastalığında Tanıdaki Lösin Değeri ile Lösin Toleransı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi isimli çalışma hastalığınız ile ilgili bir bilimsel çalışmadır. Bu çalışmada sadece geçmişteki kayıtlarınız incelenecektir ve size yeni bir tahlil yapılmayacaktır. Bu çalışma tedavinizi kesinlikle etkilemeyecektir. Dosyanız kullanılarak elde edilecek bilgiler hastalığınızın daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahipsiniz. İstedığınız anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilirsiniz ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilirsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığınız ile ilgili tedavide bir aksama olmayacaktır. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz ve size de bir ödeme yapılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

(Bu bölüm hazırlanan gönüllü olur formunun sonuna eklenmelidir)

Sayın Dr..... tarafından (kurum adı)..... (anabilim dalı adı, ünite adı vb.)’da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.....(Doktor ismi), ...(telefon ve adres) ‘ten arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bilgilerimin sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.



GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

**Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih**

**Gerekiyorsa olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi
(varsa telefon no., faks no,...)**

**Gerekiyorsa yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no.,
faks no,...)**

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 827

Konu: Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY hk.

Tarih : 30.06.2017

Sayın Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 12/10/2016 gün ve 367325 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Diyetisyen Tuğba KOZANOĞLU' nun yürüteceği 2017/751 dosya numaralı "Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığında Tanıdaki Lösin Değeri ile Lösin Toleransı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 23/06/2017 gün ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itifetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Akçağaç Şurubu İdrarı Hastalığında Tanıdaki Lösin Değeri ile Lösin Toleransı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Akçağaç Şurubu İdrarı Hastalığında Tanıdaki Lösin Değeri ile Lösin Toleransı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi"
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	02/06/2017		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgu Rapor Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD	
	Karar No:12	Tarih: 23/06/2017		
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında görevli Prof. Dr. Gülden Fatma GÖKÇAY'ın sorumluluğunda ve Diyetisyen Tuğba KOZANOĞLU' nun yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU									
ÇALIŞMA ESASI			19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevdâ ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Biyoistatistik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
 ** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığından izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

Akçaağaç Şurubu İdrarı Hastalığında Tanıdaki Lösin Değeri ile Lösin Toleransı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

ORJİNALLIK RAPORU

%2	%1	%1	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
2	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1
3	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	www.pdrkongre2019.org İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
6	Submitted to Hasan Kalyoncu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
7	tchdergisi.org İnternet Kaynağı	<%1
8	repositorio.unesc.net İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Tuğba	Soyadı	Kozanoğlu
Doğ.Yeri	Afyonkarahisar	Doğ.Tar.	13.05.1984
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	25832459772
Email	Tugbasaglam13@hotmail.com	Tel	05330185413

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans 2	Haliç Üniversitesi	2012
Lisans 1	Boğaziçi Üniversitesi	2007
Lise	Kartal Anadolu Lisesi	2002

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Çevirmenlik	Ayrıntı Yayınları	
2.	Çevirmenlik	Pegasus Yayınları	
3.	Çevirmenlik	İletişim Yayınları	
4.	Çevirmenlik	Eylül Tercüme Hizmetleri	01/2008-07/2008
5.	Diyetisyenlik	İstanbul Üniversitesi İ.T.F.	04/2013-....

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok İyi	93,75 (A)	
Almanca	İyi	İyi	Orta		

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82,73	80	66,2

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok İyi
Adobe Photoshop	İyi

Yayınları

Pinto, A., ve ark., *Weaning practices in phenylketonuria vary between health professionals in Europe*. Molecular genetics and metabolism reports, 2019. **18**: p. 39-44.

Pinto, A., ve ark., *Early feeding practices in infants with phenylketonuria across Europe*. Molecular Genetics and Metabolism Reports, 2018. **16**: p. 82-89.

Sertifikaları

Katılımcı. Annual Symposium of Inborn Error of Metabolism (SSIEM). Barselona, İspanya. (1-4 Eylül 2013).

Katılımcı. Uluslararası Katılımlı Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi. Eskişehir, Türkiye. (1-4 Mayıs 2013).

Katılımcı. Annual Symposium of Inborn Error of Metabolism (SSIEM). Innsbrück, Avusturya. (1-4 Eylül 2014).

Katılımcı ve Konuşmacı. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi. Adana, Türkiye. (14-18 Nisan 2015).

Katılımcı. Annual Symposium of Inborn Error of Metabolism (SSIEM). Lyon, Fransa. (1-4 Eylül 2015).

Katılımcı ve Konuşmacı. Pediatri Günleri. İstanbul, Türkiye. (03-06 Nisan 2016).

Katılımcı. Annual Symposium of Inborn Error of Metabolism (SSIEM). Roma, İtalya. (1-4 Eylül 2016).

Katılımcı. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi. Bodrum, Türkiye. (26-30 Nisan 2017).

Katılımcı ve Konuşmacı. Pediatri Günleri. İstanbul, Türkiye. (02-05 Nisan 2017).

Katılımcı ve Konuşmacı. Ulusal Sağlıklı Yaşam Sempozyumu, Beslenme ve Spor Kongresi. İstanbul, Türkiye. (24-27 Mayıs 2017).

Katılımcı. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi. İstanbul, Türkiye. (10-14 Nisan 2017).

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Şiir ve hikaye yazmak, heykel yapmak, kitap okumak, astronomi, sinema, müzik