

MEHMET CİHAN BALCI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı**
bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak.

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

BESLENME TEDAVİSİ UYGULANAN
KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARINDA
BULAŞICI OLMAYAN KRONİK HASTALIKLAR AÇISINDAN
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

MEHMET CİHAN BALCI

DANIŞMAN
GÜLDEN FATMA GÖKÇAY

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI
BESLENME DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2022

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Değerli hocalarım Gülden Gökçay ve Mübeccel Demirkol'a, aileme ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37969



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları	4
2.2. Kalıtsal Metabolizma Hastalıklarında Tanı	4
2.3. Kalıtsal Metabolizma Hastalıklarında Tedavi	5
2.3.1. Kalıtsal Metabolizma Hastalıklarında Beslenme Tedavisi	5
2.4. Kalıtsal aminoasit Metabolizma Bozuklukları.....	7
2.4.1. Üre Döngüsü Bozuklukları	7
2.4.1.1. Klinik Bulgular.....	8
2.4.1.2. Laboratuvar Bulguları	9
2.4.1.3. Tedavi.....	10
2.4.2. Organik Asidemiler.....	10
2.4.2.1. Propionik Asidemi	11
2.1.2.1.1 Klinik Bulgular.....	11
2.1.2.1.2. Laboratuvar Bulguları	11
2.1.2.1.3. Tedavi.....	11
2.4.2.2. Metilmalonik Asidemi	12
2.1.2.2.1 Klinik Bulgular.....	12
2.1.2.2.2. Laboratuvar Bulguları	13
2.1.2.2.3. Tedavi.....	13
2.4.3. Fenilketonüri	13

2.4.3.1. Klinik Bulgular.....	14
2.4.3.2. Laboratuvar Bulguları	14
2.4.3.3. Tedavi.....	16
2.4.4. Akçaağacı Şurubu İdrarı Hastalığı.....	17
2.4.4.1. Klinik Bulgular.....	18
2.4.4.2. Laboratuvar Bulgular	18
2.4.4.3. Tedavi.....	18
2.5. Aşırı Tartıllık ve Obezite	19
2.5.1. Dünya Geneline Aşırı Tartıllık ve Obezite Sıklığı	19
2.5.2. Obezite İçin Risk Faktörleri.....	20
2.5.3. Obeziteye Bağlı Komorbiditeler	21
2.6. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar	21
2.7. Aşırı Tartıllık ve Obezite Değerlendirmesi	22
2.7.1. Beden Kitle İndeksi.....	22
2.7.2. Bel Çevresi.....	23
2.7.3. Kalça Çevresi	23
2.7.4. İnsülin Düzeyi ve HOMA	24
2.7.5. Lipit Profili.....	24
2.7.6. Biyoelektrik Empedans	25
2.8. İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom.....	25
2.8.1. HOMA	26
2.8.2. İnsülin Direnci Patofizyolojisi	26
2.8.3. İnsülin Direnci ve Metabolik Sendromun Tanımlanması	27
2.9. Obezite, Metabolik Sendrom ve Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar İlişkisi	29
2.10. Beslenmenin Vücut Kompozisyonuna Etkisi	29
2.10.1. Protein Kaldırıcı Hipotezi	30
2.10.2. Farklı Beslenme Örüntülerinin Tartı, Vücut kompozisyonu ve Tokluk Hissi Üzerine Etkileri	30
2.11. Serbest Karnitin, Asilkarnitinler ve Hastalıkların Mitokondriyal Sistem Üzerine Etkileri.....	31
2.12. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Beslenme Tedavilerinin Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu Üzerine Etkileri	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36

4. BULGULAR.....	39
4.1. Çalışma Grubunun Genel Karakteristik Özellikleri.....	39
4.2. Fenilketonüri Tanılı Hasta Grubu	39
4.3. MSUD Tanılı Hasta Grubu	40
4.4. Organik Asidemi Tanılı Hasta Grubu	41
4.5. Üre Döngüsü Bozukluğu Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi.....	42
5. TARTIŞMA	47
KAYNAKLAR	57
HAM VERİLER	68
FORMLAR	69
ETİK KURUL KARARI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
PATENT HAKKI İZNİ	70
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	71
ÖZGEÇMİŞ	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4-2: Hasta Gruplarının 3 Günlük Besin Tüketim Kayıtlarından Elde Edilen Bilgiler.....	46



ŞEKİLLER LİSTESİ



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AC.....	Asilkarnitin
AdoCbl.....	Adenozil kobalamin
ARG1D.....	Arginaz eksikliği
ASLD.....	Argininosüksinat liyaz eksikliği
ASSD.....	Argininosüksinat sentetaz eksikliği
BÇ.....	Bel çevresi
BEE.....	Biyoelektrik empedans
BKİ.....	Beden kitle indeksinin
BH ₄	Tetrahidrobiopterin
BUO.....	Bel/uyuk çevresi oranı
C0 karnitin.....	Serbest karnitin
C2 karnitin.....	Asetilkarnitin
CPS1D.....	Karbomoil fosfat sentetaz 1 eksikliği
DHPR.....	Dihidropteridin redüktaz
DNA.....	Deoksiribonükleik asit
EAA.....	Esansiyel amino asit karışımı
EEG.....	Elektroensefalografi
GCMS....	Gaz kromatografisi kütle spektrometrisi
GTPCH.....	Guanozin trifosfat siklohidrolaz
HPA.....	Hiperfenilalaninemi
HOMA.....	Homeostazi model değerlendirmesi
IGF-1.....	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KoA.....	KoEnzim A
LC-MS/MS.....	Likit kromatografi-kütle spektrofotometresi
MMA.....	Metilmalonik asidemi
MS.....	Metabolik sendrom
MSMS.....	Tandem kütle spektrometrisi
MSUD.....	Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı

NAGSD.....	N-asetilglutamat sentetaz eksikliği
NGS.....	Yeni nesil dizileme
OA.....	Organik asidemi
OTCD.....	Ornitin transkarbamilaz eksikliği
PA.....	Propionik asidemi
PAH.....	Fenilalanin hidroksilaz
PCCA.....	Propionil KoA karboksilaz alfa alt ünitesi
PCCA.....	Propionil KoA karboksilaz beta alt ünitesi
PCD.....	Pterin-4 α -karbinolamin dehidrataz
Phe.....	Fenilalanin
PKU.....	Fenilketonüri
PTPS.....	6-piruvoil-tetrahidrobiopterin sentaz
RDA.....	Önerilen günlük alım
SSM.....	Yağsız vücut kütlesi
UCD.....	Üre döngüsü bozuklukları
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
WHR.....	Bel çevresi kalça oranı

ÖZET

Balcı M.C. (2022). Beslenme tedavisi uygulanan kalıtsal metabolizma hastalıklarında bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve çözüm önerileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Doktora Tezi. İstanbul.

Kalıtsal aminoasit metabolizması hastalıklarında uygulanan proteinden kısıtlı, karbonhidrattan zengin beslenme tedavilerinin uzun vadede vücut kompozisyonu üzerine olumsuz etkiler gösterdiği obezite ve metabolik sendrom gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişimine neden olduğu konusunda endişeler giderek artmaktadır. Çalışmamızda 4 farklı kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu tanısıyla en az iki yıldır beslenme tedavisi alan 112 hasta ve bunların sağlıklı kardeşlerinden oluşan 28 kişilik kontrol grubu, antropometrik değerlendirmeler, vücut kompozisyonu analizi, biyokimyasal testler yapılarak aşırı tartıllık ve metabolik sendrom gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Hasta grubunda aşırı tartıllık ve metabolik sendrom açısından artmış risk saptanmamıştır. Bununla birlikte, özellikle üre döngüsü bozukluğu tanılı hastalarda, beslenme yetersizliği açısından bulgular gözlenmiştir. Beslenme tedavisi nedeniyle kısıtlı besin öğeleri alan hasta gruplarında malnütrisyonun her formu açısından antropometrik değerlendirme, vücut kompozisyonu analizi, biyokimyasal değerlendirmelerle yakın izlem yapılarak ortaya çıkabilecek sorunların önüne geçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Aşırı tartıllık, Obezite, Malnütrisyon, Kalıtsal aminoasit metabolizma hastalıkları, Bulaşıcı olmayan hastalıklar

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37969

ABSTRACT

Balcı M.C. (2022). Evaluation of risk factors for chronic non-communicable diseases and suggestions for solutions, in inherited metabolic diseases receiving nutrition therapy. Istanbul University, Institute of Health Science, Division of Pediatrics. Doktora Tezi. İstanbul.

There is increasing concern that protein-restricted, carbohydrate-rich nutrition therapies instituted in inherited disorders of amino acid metabolism, may have negative effects on body composition in the long term and may cause the development of chronic non-communicable diseases such as obesity and metabolic syndrome in patients. In our study, 112 patients with 4 different inherited disorders of amino acid metabolism, who received nutritional therapy for at least two years, and a control group of 28 people, consisting of their healthy siblings, were evaluated in terms of overweight and metabolic syndrome development using anthropometric evaluations, body composition analysis, and biochemical tests. There was no increased risk for overweight and metabolic syndrome in the patient groups when compared with the control group. However, symptoms for nutritional deficiencies have been observed, especially in patients with the diagnosis of urea cycle disorders. Monitoring of anthropometric evaluations, body composition analysis, and biochemical evaluations may prevent all forms of undernutrition in patient groups receiving nutrition therapies with nutrient restrictions.

Key Words: Overweight, Obesity, Malnutrition, Inherited amino acid metabolism disorders, Non-communicable diseases

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 37969

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalıtsal metabolizma hastalıkları karbonhidrat, protein ve lipit metabolizması yollarında görevli enzimler, kofaktörler ve taşıyıcıların yeterli fonksiyon görememesi sonucunda ortaya çıkan hastalıklardır. Bu hastalıklarda, anormal substrat birikimleri veya metabolik yolların son ürünlerindeki eksiklikler, özel biyokimyasal belirteçler kullanılarak tespit edilebilir (Rodrigues et al., 2021). Dünya genelinde, 1960'lerden beri yenidogan taramalarının uygulanması, kalıtsal metabolik hastalıkların erken teşhisini ve tedavisini sağlamıştır. Her bir kalıtsal metabolik hastalık tek başına ele alındığında nadir olsa da kalıtsal metabolik hastalıklar topluca düşünüldüğünde sıklıkları fazladır (Saudubray et al., 2016). Hastalıkların seyrinde ortaya çıkabilecek klinik bulgu yelpazesi son derece geniştir. Aynı hastalık tanısıyla izlenen bireylerin hastalık bulgularının şiddetleri birbirlerinden farklı olabilir.

Birçok kalıtsal metabolik hastalığın tedavisinin temelinde özel beslenme tedavileri yer almaktadır. Bunun yanında enzim ve kofaktör yerine koyma tedavileri, zararlı maddelerin uzaklaştırılması, hücre ve organ nakli ile gen tedavileri dâhil olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri mevcut hale gelmiştir (Saudubray et al., 2016). Kalıtsal metabolik hastalıkların, özellikle aminoasidopatilerin, organik asidemilerin, üre döngüsü bozukluklarının, galaktozeminin, kalıtsal fruktoz intoleransının, glikojen depo hastalıklarının ve yağ asidi oksidasyon bozukluklarının tedavisi, temel olarak yaşam boyu diyetle kısıtlamalar içeren beslenme tedavileridir (Saudubray et al., 2016). Beslenme tedavileri hastalığın tipine göre diyetteki doğal protein, karbonhidrat veya lipit içeriğinin kısıtlanmasıyla birlikte besin ögesi eksikliklerinin azaltılabilmesi için özel tıbbi besinlerin ve desteklerin uygulanması esasına dayanır.

Kalıtsal metabolizma hastalıklarında uygulanan beslenme tedavilerinin amacı, organizmanın metabolik dengesini korumak ve toksik metabolitlerin birikmesini önlemektir (Humphrey et al., 2014). Ayrıca, enfeksiyon, aşılama, uzun açlık, cerrahi müdahaleler gibi metabolik stres dönemleri sırasında, toksik madde birikimi sonucunda ortaya çıkabilecek metabolik dekompanasyonu önlemek için bu süreçler sırasında diyetle kısa süreli değişiklikler yapılması izlemde aralıklı olarak gerekebilir. Bu dönemler, özellikle kalıtsal aminoasit metabolizma hastalığı olanlarda zaten düşük olan

doğal protein alımının azalmasına ve enerji alımının artmasına ve nihayetinde beslenme dengesizliğine yol açabilir (Humphrey et al., 2014).

Besin kısıtlamaları zorunlu olsa da, kalıtsal metabolik hastalığı olan hastalarda normal büyüme ve gelişme için gerekli besin öğelerinin alımı sağlanmalıdır. Kalıtsal metabolik hastalıkların beslenme tedavilerinde besin ögesi miktarları için öneriler, sağlıklı toplumlara yönelik tahmini gereksinimler temel alınarak oluşturulmuştur (Gambello & Li, 2018). Bununla birlikte, kalıtsal metabolik hastalıklarda uygulanan beslenme tedavilerinde diyetler genellikle makrobesin öğeleri ve enerji alımına yönelik önerilere göre farklılık gösterebildiğinden, uzun vadeli büyüme ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkileri sürekli değerlendirmeyi gerektirir (Evans et al., 2017). İyi bir beslenme tedavisi, yeterli alımı sağlamak ve metabolik dengeyi sürdürmek için hem metabolik kusurlar sonucu oluşabilecek toksik madde birikimini engellemeyi hem de bireysel beslenme gereksinimlerinin göz önünde bulundurulmasını gerektirir (Evans et al., 2017).

Obezite sıklığındaki artış, yetişkinlerde olduğu kadar çocuklar ve ergenlerde de dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (WHO, 2021a). Uluslararası kuruluşlar, sağlık otoriteleri ve devletler tarafından soruna ilişkin farkındalığı artırmak ve önleyici tedbirler geliştirmek için gösterilen çabalara rağmen, obezite sıklığı artmaya devam etmektedir (WHO, 2021a).

Çocuklarda ve gençlerde aşırı kilo ve obezite, kronik hastalıklar için başlıca risk faktörleridir (WHO, 2021a). Obez çocuklar yetişkinlikte obez olmaya oldukça yatkındır. Obez veya aşırı tartılı olan bireylerde metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi ciddi sağlık sorunlarının gelişme riski artmıştır (WHO, 2021a). Özellikle abdominal obezite insülin direnciyle ilişkilidir. Abdominal obezite, metabolik sendromun en sık gözlenen bileşenidir (Zimmet et al., 2007). Obezite, kronik ve bulaşıcı olmayan hastalıkların ortaya çıkışında önemli bir faktördür (WHO, 2021a).

Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve kronik solunum yolu hastalıkları gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar küresel ölümlerin önde gelen nedenidir ve dünya çapındaki ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur (WHO, 2021b). Bu bulaşıcı olmayan hastalıklar için risk faktörleri arasında tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, fiziksel aktivite eksikliği ve alkolün zararlı kullanımı gibi değiştirilebilir temel davranışsal faktörler sayılabilir (WHO, 2021b). Bu davranışsal sorunlar aşırı kilo ve obeziteye, kan basıncının ve kolesterolün yükselmesine, nihayetinde hastalıklara yol açar

(WHO, 2021b). Bulaşıcı olmayan hastalıklar tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (Couce et al., 2016).

Obeziteye yatkınlık, genetik, epigenetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşime bağlıdır. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru enerji açısından yoğun gıdaların yaygın olarak tüketimi ve fiziksel aktivitenin azaldığı yaşam tarzı değişiklikleri toplumları giderek daha fazla etkisi altına almıştır (WHO, 2014). Bunun sonucu olarak artan obezite sıklığının ve obeziteyle ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıkların engellenebilmesi için aşırı tartılı ve obez bireylerin uygun şekilde belirlenebilmesi, yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanması, bu kişilerin uygun danışmanlık ve tedavi programlarına alınması kritik hale gelmiştir (WHO, 2014).

Genel toplumda artan aşırı tartıllık prevalansı göz önüne alındığında, kalıtsal metabolik hastalığı olan bireylerin multidisipliner bir ekip tarafından, sistematik olarak beslenme durumu izlenmeli, kişiselleştirilmiş beslenme önerileri verilmeli, uzun süreli izlem sağlanmalıdır (Rodrigues et al., 2021). Yıllar içerisinde hasta tedavi ve bakımında iyileşmeler sayesinde yetişkinliğe ulaşmış olan hastalar, hastalıkları nedeniyle kullanmak zorunda oldukları yarı sentetik besinlerin neden olduğu komplikasyonlar ve yan etkiler açısından potansiyel olarak risk altındadır (Wilcox et al., 2005). Ancak bu hastalıkların ve hastaların özel beslenme tedavilerinin vücut kompozisyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek ve bu hasta grubunda kronik hastalıklar için risk faktörlerini aydınlatmak için yapılmış çok az sayıda çalışma vardır (Wilcox et al., 2005). Buradan yola çıkarak bu kesitsel, gözlemsel çalışmada, aminoasit metabolizması bozukluğu olan ve beslenme tedavisi uygulanan hastalarda vücut kompozisyonunu, besin alımını ve metabolik sendrom göstergesi olan belirteçlerini değerlendirerek, daha iyi klinik ve laboratuvar kontrolünü desteklemeyi, beslenme tedavilerinden kaynaklanabilecek bulaşıcı olmayan hastalıklar için riskleri belirlemeyi ve uzun vadede gelişmesi muhtemel bulaşıcı hastalıkları önlemek için çözüm önerileri geliştirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları

Kalıtsal metabolizma hastalıkları, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasındaki yolaklarda normal işleyişin engellendiği genetik hastalıklardır. Bu metabolik yollarda işlevlerin bozulması, çoklu organ sistemlerini etkileyen bir dizi klinik bulguyla sonuçlanır. Kalıtsal metabolizma hastalıkları genellikle otozomal resesif olarak kalıtım gösterse de otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtım da gözlenmektedir. Mitokondride biyokimyasal yolaklarda görev alan proteinlerin üretiminde sorunlara neden olan bir grup kalıtsal metabolik hastalık mitokondriyal DNA'daki mutasyonlardan kaynaklanır. Kalıtsal metabolik hastalıklar tek tek ele alındığında nadir olmakla birlikte, topluca ele alındığında yaygındır. Kalıtsal metabolik hastalıkların insidansı ve prevalansı farklı ülkelerde değişiklik göstermektedir. Akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülke veya bölgelerde kalıtsal metabolik hastalıkların sıklığı artmaktadır.

Çoğu kalıtsal metabolik hastalık, yenidoğan döneminde veya bebeklik döneminde ortaya çıkar ancak erişkin yaşta ilk bulguların görüldüğü kalıtsal metabolik hastalık formlarına sahip artan sayıda hasta tanımlanmaktadır. Kalıtsal metabolik hastalıkların fenotipik spektrumu, altta yatan kusura ve bireysel olarak hastalığın şiddetine bağlı olarak, tek organ sistemlerinin tutulumundan çoklu sistem hastalığına kadar geniş bir yelpazededir. Kalıtsal metabolik hastalıkları olan bireyler sıklıkla yüksek morbidite, düşük yaşam beklentisi ve düşük yaşam kalitesiyle sonuçlanan önemli ve sıklıkla ciddi sağlık sorunlarıyla karşı karşıya kalmaktadır.

2.2. Kalıtsal Metabolizma Hastalıklarında Tanı

Klinik prezentasyon genellikle özellikli olmadığı için kalıtsal metabolizma hastalıklarının tanısı zordur. Genel olarak, kalıtsal metabolizma hastalıklarının kesin tanısı için bir dizi özel araştırmaya ihtiyaç vardır. Özgül olmayan belirti ve bulgularla başvuran hastalarda aşamalı bir yaklaşım tercih edilirken, daha özellikli bir klinik tabloyla başvuran hastalarda hedefe yönelik bir yaklaşım kullanılabilir.

Tanı için ilk aşamada, hastalığın hangi kalıtsal metabolizma hastalık grubuna girdiğini saptayabilmek için organ veya dokuların tutulum ve derecesini gösteren testler uygulanır. Bu testler kanda glukoz, ürik asit, kreatinin, üre, kan gazları gibi biyokimyasal testleri içerir.

Yarı özgül metabolik testler, metabolik yoldaki sorunu belirlemek ve doğumsal metabolizma hastalıkları içinde hangi gruba girdiğini saptamak için uygulanır. Yarı özgül laboratuvar testlerinin bir bölümü doğumsal metabolizma hastalık şüphesinde ilk yaklaşımı yapabilmek için seçici tarama yöntemlerini oluşturur. Aminoasit ve karbonhidrat metabolizmaları ile bazı organik asidemiyle ilk yaklaşımı sağlayan bu testler idrarda yapılan bir grup değerlendirmedir. Tandem kütle spektrometrisi (MSMS) cihazı ile uygulanan genişletilmiş yenidoğan taramasında tek bir damla kan örneğinde yağ asidi oksidasyonu, karnitin döngüsü, aminoasit metabolizması ve üre döngüsü bozukluklarından oluşan 35'in üzerindeki hastalığın taraması yapılabilmektedir.

Kalıtsal metabolik hastalıkların kesin tanısı için öncelikle biyokimyasal, bazen de genetik bozukluğun belirlenmesi gerekir. Özgül metabolik ve moleküler düzeyde incelemelerle enzim eksikliğinin ve/veya hastalığa yol açan mutasyonların gösterilmesiyle tanı kesinleştirilir. Biyokimyasal teşhis için MSMS ve gaz kromatografisi kütle spektrometrisi (GCMS) ve genetik teşhis için mikroyarray ve yeni nesil dizileme (NGS) gibi teknikler, hızlı ve doğru teşhise olanak sağlamıştır. Teşhisteki başarılar aynı zamanda yenidoğan taraması ve doğum öncesi tanıyı da mümkün kılmıştır.

2.3. Kalıtsal Metabolizma Hastalıklarında Tedavi

Bazı kalıtsal metabolik hastalıklar erken tanının önemli olduğu tedavi edilebilir niteliktedir ve bu nedenle birçoğu çeşitli ülkelerde yenidoğan tarama programlarına dâhil edilmiştir. Günümüzde tedavi edilebilir kalıtsal metabolizma hastalıklarının sayısı hızla artmakta ve hastalıkların tedavisine yönelik imkanlar gelişmeye devam etmektedir. Kalıtsal metabolik hastalıkların tedavisinde özel beslenme tedavileri, kofaktör, şaperon, enzim yerine koyma tedavisi, substrat inhibisyonu ve organ nakli gibi tedavi yaklaşımları yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın gelecekte gen tedavilerinin yaygınlaşması beklenmektedir.

2.3.1. Kalıtsal Metabolizma Hastalıklarında Beslenme Tedavisi

Aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastalıkların tedavisinde, metabolize edilemeyen aminoasitlerin diyetle kısıtlandığı beslenme tedavileri uygulanır. Bu diyet tedavilerinin esasları doğal protein alımının sıkı kontrolü, sentetik esansiyel aminoasit karışımlarının tüketilmesi ve düşük proteinli özel beslenme ürünlerinin kullanılmasını içerir. Ana amaç bir yandan metabolik kontrolün sağlanması ve nörolojik sorunların engellenmesi, diğer taraftan normal büyümenin ve vücut kompozisyonunun

sağlanmasıdır. Aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastalarda izlemde araya giren katabolik durumlarda metabolik dekompanasyon riski arttığı için, toksik madde birikimini azaltmak ve anabolizmayı sağlamak için protein alımı azaltılarak diyetle karbonhidrat ve yağdan sağlanan enerji miktarı artırılır.

Son yıllarda tarama programları aracılığıyla hastaların daha erken tanı alması ve gelişen tedaviler sayesinde kalıtsal metabolik hastalığı olan bireylerin yaşam süreleri uzamaktadır. Hastaların erişkin yaşa kadar yaşamaları hasta izleminde yeni zorlukların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kısıtlı diyetlerin yaşam boyu uygulandığı kalıtsal metabolik hastalık gruplarında çocukluk döneminde büyüme ve gelişme geriliği riski, erişkin yaşlardaysa besin ögesi eksiklikleri, kas kütlesi, yağ oranı ve vücut kompozisyonu ile ilişkili endişeler ortaya çıkmıştır.

Kalıtsal metabolik hastalıkların beslenme tedavilerinde besin ögesi içeriklerine dair öneriler Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sağlıklı toplumlar için yapmış olduğu öneriler temel alınarak oluşturulmuştur (Gambello & Li, 2018). Bununla birlikte, kalıtsal metabolik hastalıklarda önerilen beslenme tedavilerinin içeriği genel topluma yönelik gıda ve enerji alımı önerilerinden farklı olduğu için uzun vadede büyüme ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkilerinin sürekli değerlendirmesi gerekir (Boyer et al., 2015). Metilmalonik asidemi, propionik asidemi, akçağaç şurubu idrarı hastalığı (MSUD) gibi aminoasit metabolizmasındaki enzim eksiklikleri sonucu ortaya çıkan hastalıklarda sağlıklı toplum için önerilen miktarlarda doğal protein alımı metabolik yollardaki bloğa bağlı olarak toksik madde birikimine neden olup metabolik koma riskini arttırabilir. Öte yandan aşırı protein kısıtlaması nedeniyle yetersiz protein alımı büyümeyi, vücut fonksiyonlarını ve vücut yapılarını olumsuz etkiler. Bu nedenle aminoasit metabolizması bozukluklarında protein alımı hasta bazında titizlikle düzenlenerek, esansiyel aminoasit eksikliğinin engellenmesi için doğal protein kaynaklarıyla beraber hastalıklara özel olarak belirli aminoasitleri içermeyen sentetik aminoasit karışımları kullanılmaktadır. Anabolizmayı sağlayabilmek ve katabolizmaya engel olabilmek için hastaların yeterli miktarda enerji tüketmesi gereklidir. Diyetle enerji meyvelerden, sebzelerden, katı ve sıvı yağlardan, düşük protein içerikli özel beslenme ürünlerinden sağlanır. Tıbbi amaçlı bu beslenme ürünlerinin kullanılması protein alımını doğal kaynaklardan yarı sentetik kaynaklara kaydırabilir (de Baulny et al., 2007). Farklı hastalıklarda kullanılan çeşitli tıbbi amaçlı sentetik aminoasit karışımları hastalığa özgü olarak farklı aminoasitleri

içermeyen karışımlardır. Bu ürünlerin içerisinde esansiyel aminoasitler, vitaminler, mineraller ve eser elementler bulunur (Sailer et al., 2020). Bu ürünlerin kullanılması metabolik kontrolle beraber büyüme-gelişmenin normal olmasına destek olur, esansiyel aminoasit eksikliklerini ve mikrobesein eksikliklerini engeller (Manta-Vogli et al., 2020). Bununla birlikte aminoasit metabolizması bozukluklarında uygulanan beslenme tedavileri diyetle karbonhidrat, yağ ve enerji içeriğinin çok miktarda artmasına neden olur (Manta-Vogli et al., 2020). Pena ve ark. beslenme tedavileri için kullanılan düşük proteinli özel ürünlerin gıda etiketlerini analiz ettikleri çalışmalarında, normal gıdalarla karşılaştırıldığında, %75'inin daha yüksek enerji içeriğine, %58'inin daha yüksek yağ içeriğine ve %92'sinin daha yüksek karbonhidrat içeriğine sahip olduğunu bildirmiştir (Pena et al., 2015). Ek olarak bu ürünlerde kullanılan yağ ve lif kalitesi de normal gıdalardan farklıdır (Wood et al., 2020). Ölçüsüz tüketimleri, mikro besin kaynağı olarak eksik olmaları nedeniyle bu besin öğelerinin eksikliklerine ve aşırı enerji alımına yol açabilir (Sailer et al., 2020). Sonuç olarak aminoasit metabolizması bozukluklarında uygulanan beslenme tedavisinde diyetle protein alımının kısıtlanması özellikle karbonhidrat ve yağdan zengin gıdaların tüketilmesine, tartı artışı riskinin artmasına neden olmaktadır (Sailer et al., 2020). Özellikle son yıllarda, proteinden kısıtlı beslenme tedavileri uygulanan kalıtsal metabolik hastalıkları olan bireylerde diyetlerin karbonhidrat ve yağdan zengin içerikleri, hastalarda normal topluma kıyasla tartı artışı ve artan obezite oranlarıyla ilgili farkındalık ve endişeler artmaktadır (Kanufre et al., 2015). Hasta grubunda bu durumun düzeltilebilmesi, obezite ve bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi adına sorunların belirlenmesi ve çözüm önerilerinin sunulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4. Kalıtsal aminoasit Metabolizma Bozuklukları

2.4.1. Üre Döngüsü Bozuklukları

Üre döngüsü bozuklukları (UCD), üre döngüsünde görevli enzim ve taşıyıcılardan birinin eksikliği sonucu gelişir. Karbamoil fosfat sentetaz 1 eksikliği (CPS1D, MIM#237300), ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTCD, MIM#311250), argininosüksinat sentetaz eksikliği (ASSD, MIM#215700), argininosüksinat liyaz eksikliği (ASLD, MIM#207900), arginaz eksikliği (ARG1D, MIM#207800) ve N-asetilglutamat sentetaz eksikliği (NAGSD, MIM#237310) bu döngüde tanımlanmış başlıca enzim eksiklikleridir. Üre dönüşü bozukluklarının insidansı 35.000 canlı

doğumda 1'dir (Francini-Pesenti et al., 2020). Ornitin transkarbamilaz eksikliği X'e bağlı genetik kalıtım gösterirken diğer üre döngüsü bozuklukları otozomal çekinik geçiş gösterirler.

2.4.1.1. Klinik Bulgular

Üre döngüsü bozuklukları özellikle yenidoğan dönemi ve süt çocukluğu döneminde bulgu verse de her yaşta ortaya çıkabilir. Çoğu kez klinik belirtilerin ortaya çıkışı metabolik streslerle tetiklenir.

Yenidoğan döneminde belirtilerin başladığı olgularda, doğumda sağlıklı görünen çocukta 24 saatten daha kısa bir süre içinde belirtiler gelişebilir. En sık rastlanan bulgular beslenme güçlüğü, kusma, letarji, irritabilite ve taşipnedir. Başlangıçta bu bebeklere hemen daima sepsis tanısı konur. Bu evrede gelişen respiratuar alkaloz tanıda yol göstericidir. Klinik bulgular hızla kötüleşir, tonus değişiklikleri, yenidoğan reflekslerinin baskılanması, vazomotor dengesizlik, hipotermi, apne, konvülziyon ve koma gibi nörolojik sorunlar gelişir. Metabolik hastalık için özellikli tedaviler uygulanmadığında çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak altta yatan metabolik neden anlaşılamadan çoğu hasta kaybedilir. Yaşayanların önemli bir bölümünde nörolojik sekeller, psikomotor gerilik, davranış problemleri gelişmektedir. Araya giren enfeksiyonlar ve aşırı protein alımı gibi nedenlerle yineleyen ataklar sonucu nörolojik sekel ilerleyebilir ve ölüme yol açabilir.

Üre döngüsü bozuklukları yenidoğan döneminde bulgu göstermeyen ve tarama testleri ile tanı şansı olmayan bazı olgularda geç süt çocukluğu döneminde büyümenin yavaşlaması, ek besinlere başlanması, araya giren enfeksiyonlar gibi tetikleyici nedenlerle ortaya çıkabilir. Hastalığın bu tipinde bulgular genellikle daha kronik seyirli olsa da hayati soruna neden olan ciddi akut ensefalopati atakları görülebilir. Anoreksi, letarji, kusma, tartı alamama ile birlikte gelişmede duraklama görülür. İrritabilite ve davranış sorunları sıktır. Ergenlik çağında büyüme hızında değişim ve psikososyal faktörler hastalık bulgularının ortaya çıkmasında tetikleyicidir. Çok sayıda hastanın bu dönemler dışında ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bulgular en sık akut metabolik ensefalopati atakları şeklinde görülür. Ataklar genellikle enfeksiyon, anestezi, travma ve uzun açlık gibi metabolik stresleri izleyerek gelişir. Tetikleyen faktör her zaman saptanmayabilir. Belirtiler bulantı, iştahsızlık, letarji, kendini iyi hissetmeme ile başlar, davranış sorunları, konfüzyon, ajitasyon ve irritabilite gelişir. Migren veya siklik kusmayı

düşündüren kusma ve baş ağrısı belirgin olabilir. Fizik muayenede, özellikle argininosüksinik asidürde hepatomegali mevcuttur. Hasta tamamen iyileşebilir ya da bilinçte dalgalanmalar, konvülziyon, hemipleji, kortikal körlük gibi fokal bulgularla nörolojik komplikasyonlar gelişir.

Akut ensefalopati atakları tedavi edilmediğinde bulgular ilerler, koma tablosuyla hasta kaybedilir ya da nörolojik sekelle yaşamını sürdürür. Ölüm nedeni sıklıkla serebral ödemdir. Ataklar arasında hasta oldukça iyidir.

Argininosüksinik asidürünün bir özelliği, vakaların yaklaşık yarısında kolay kırılan saç “trichorhexis nodosa” görülmesidir. Araya giren enfeksiyonlarla şiddetlenen kronik ataksi gelişebilir.

Arginaz eksikliği, üre döngüsünün diğer bozukluklarından farklı olarak genellikle spastik diplejiyle kendini gösterir. Bu vakalar başlangıçta çoğu kez serebral felç tanısı alır. Hastalığın seyri sırasında konvülziyon, ataksi, distoni gelişebilir. Nadiren akut ensefalopati veya tedaviye dirençli konvülziyon belirir.

2.4.1.2. Laboratuvar Bulguları

Tanıda en önemli nokta hiperamonyeminin düşünülmesi ve plazma amonyak düzeyi ölçümüdür. Plazma amonyak düzeyi normalde 50 mikromol/L'den düşüktür, sağlıklı yenidoğanda değer biraz daha yüksek olabilir. Yenidoğanın sepsis, asfiksi gibi ağır hastalıklarındaysa plazma amonyak düzeyi 180 mikromol/L'ye kadar çıkabilir. Prematüre bebeklerde geçici hiperamonyemi görülebilir. Aşırı protein alımı, egzersiz, kan örneğinin hemen ayrılmaması sonucu amonyak düzeyi hafif yükselebilir. Üre döngüsü bozukluklarında, akut tabloda plazma amonyak düzeyi genellikle 150 mikromol/L'yi geçer. Belirtiler yenidoğan döneminde ortaya çıktığında düzey 200 mikromol/L ve üzerindedir.

Hiperamonyemi saptandığında kalıtsal metabolizma hastalığı ayırıcı tanısı için kan gazları, üre, elektrolitler, glukoz, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma testleri, tam kan sayımı, plazmada aminoasitler, idrarda organik asitler, orotik asit ve aminoasitler, plazma serbest ve asilkarnitin ölçümleri yapılmalıdır.

Aminoasit düzeyi, enzimatik bloğun hemen öncesinde artar, metabolik bloğun sonrasında azalır. Üre döngüsü bozukluklarının tümünde, glutamin artar.

Sitrüllinemi, argininosüksinik asidüri ve arginaz eksikliğinde aminoasitlerdeki değişiklikler genellikle tanısaldır.

Metabolik blok karbomoil fosfat oluşumunun sonrasında orotik asit ve orotidin idrarla aşırı miktarda atılır. Ornitin transkarbamilaz eksikliğinde en belirgin olmak üzere, sitrüllinemi, argininosüksinik asidüri ve arginaz eksikliğinde idrar orotik asit atılımı artmıştır.

2.4.1.3. Tedavi

Üre döngüsü bozukluklarında tedavide hedef biyokimyasal bozukluğun düzeltilmesi ve besin gereksinimlerinin karşılanması ile normal büyüme-gelişmenin sağlanmasıdır. Plazma amonyak ve aminoasit düzeylerinin kantitatif değerlendirilmesi düzenli izlenmeli, glutamin ve esansiyel aminoasit düzeylerine özellikle dikkat edilmelidir.

Plazma amonyak düzeyinin <80 mmol/L, plazma glutamin düzeyinin <800 mmol/L tutulması ve esansiyel aminoasitlerin normal düzeylerde olması hedeflenir. Pratikte glutamin düzeyi 1000 mikromol/L ile birlikte esansiyel aminoasitlerin normal sınırlarda olması daha gerçekçi yaklaşımdır. Biyokimyasal bozukluğun düzeltilmesi için protein alımı azaltılır, azot atılımı alterne yollara kaydırılır, eksik besin öğeleri yerine konur.

2.4.2. Organik Asidemiler

Başta dallı zincirli aminoasitler olmak üzere çeşitli aminoasitlerin metabolizmasında görevli bazı enzim eksiklikleri organik asidemilere neden olur. Bunların arasında en sık görülenler propionik asidemi (PA, MIM# 606054), metilmalonik asidemi (MMA, MIM#251000) ve izovalerik asidemidir (IVA, MIM#243500). Bu organik asidemilerin tamamında toksik organik asitlerin birikimi sonucunda çoklu organ ve sistem hasarı görülür. Nörolojik sistem hasarı hepsinde olabilmekte, kardiyomiyopatiye veya aritmilere neden olan kardiyak tutulum özellikle propionik asidemide, kronik böbrek yetersizliğine neden olan renal tutulumsa metilmalonik asidemide görülebilir. Hastalıklarda ilk klinik bulgu genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkar. Yaşamın ilk günlerinde bulguların görülmediği sağlıklı dönemin ardından, çocuklarda genellikle yaşamı tehdit eden beslenememe, kusma ve hipotoniyle kendini gösteren metabolik dekompanseasyon gelişir. Klinik tablo, hemen tanınmaz ve tedavi

edilmezse ölüme kadar ilerleyebilir. Bununla birlikte daha geç çocukluk döneminde ilk bulguların belirgin hale geldiği daha hafif hastalık formları da vardır (Häberle et al., 2019). Toksik madde birikimini ve metabolik atakları engellemek için özel beslenme tedavileri, toksin uzaklaştırıcı tedaviler, kofaktör tedavileri uygulanır.

2.4.2.1. Propionik Asidemi

2.1.2.1.1 Klinik Bulgular

Propionik asidemi hastalığında propionil-KoA karboksilaz enziminin sentez ya da yapısal bozukluğu sonucu propionil-KoA birikimi ortaya çıkar. Propionil-KoA karboksilaz enzimi PCCA veya PCCB genleri tarafından kodlanır. Yenidoğan döneminde başlayan beslenme güçlüğü, kusma, hipotoni, letarji ile komaya ilerler. Diğer organik asidemilerden farklı olarak dehidratasyon çok belirgindir. Nörolojik sorunlar gelişebilir. İlk ataktan sonra araya giren enfeksiyon, kabızlık veya protein alımıyla benzer ataklar gelişebilir. Daha hafif şekilleri erişkin yaşa kadar her dönemde ortaya çıkabilir. Epizodik kusma, letarji, tartı alamama, psikomotor gerilik, konvülziyon, distoni, protein intoleransı gibi bulgular, metabolik asidoz ve ketozis atakları, anyon açığında artış, değişik derecede hiperamonyemi gelişebilir. Hiperamonyemi, organik asidin üre döngüsünde karbamilfosfat sentetazı inhibisyonu sonucudur. Kemik iliği depresyonu oluşabilir, buna bağlı olarak nötropeni, trombositopeni veya pansitopeni nedeniyle sıklıkla sepsisle karıştırılabilir. Hastalarda akut veya progresif ekstrapiramidal sendrom, bazal ganglionlarda sinyal artışı görülebilir. Akut gelişen kardiyomiyopati, aritmiler görülebilir.

2.1.2.1.2. Laboratuvar Bulguları

Kan ve idrarda propionik asit düzeyi artar. Propionilkarnitin, 3-hidroksipropionik asit, metilsitrat esas tanısal metabolitlerdir. Tiglilglisin gibi propionil-KoA metabolitleri düşük konsantrasyonda saptanabilir. Tandem MS ile kuru kanda propionilkarnitin (C3 karnitin) artışı gözlenir. Hiperglisinemi sıktır. Glisin düzeyindeki artışın, organik asit birikimi nedeniyle glisini parçalayan enzim kompleksinin inhibisyonuna bağlı olduğu sanılmaktadır.

2.1.2.1.3. Tedavi

Tanısı bilinen hastalarda akut atak sırasında tedavide doğal protein alımı azaltılır veya tamamen kesilir. Propionik asit karnitin ile bağlanarak vücuttan atıldığı için karnitin

desteği yapılır. Dehidratasyon, hipoglisemi, asidoz sıvı ve enerji desteği ile düzeltilir. Katabolizmanın engellenmesi ve anabolizmanın sağlanabimesi için, gerekli durumlarda parenteral yolla, önerilen günlük alım (RDA) miktarının üzerinde enerji verilir. Karbamilfosfat sentetaz aktivatörü olan karbamilglütamat propionil-KoA toksisitesi sonucu gelişen hiperamonyeminin düzeltilmesinde başarıyla uygulanmaktadır. Yenidoğanda hastalık ağır hiperamonyemi (>400 mikromol/L) ile seyrediyorsa, anabolizmayı destekleyecek tedavi sürdürülürken hemodiyaliz ya da hemo(dia)filtrasyon ile ekstrakorporal detoksifikasyon uygulanır.

Propionik asideminin uzun süreli tedavisinde; doğal protein kısıtlanır, optimal kalori desteği sağlanır. Beslenme tedavisinde propionik asit üretimini azaltmak için düşük proteinli beslenme ile öncül aminoasitler kısıtlanır; metiyonin, treonin, valin ve izolösin aminoasitlerinden yoksun tıbbi besinler verilir. Hayvansal protein kaynakları beslenme tedavisinde kısıtlanırken öğünler esas olarak sebze ve meyve ile oluşturulur. Düşük proteinli tıbbi amaçlı beslenme ürünlerinin kullanılması, enerji ihtiyacı ve farklı besin öğeleri ihtiyaçlarının karşılanması için gerekli olabilir. Karnitin desteği yapılır. Bağırsak bakterilerinin propionat üretimini azaltmak için aralıklı olarak metronidazol uygulaması tedavide kullanılabilir.

2.4.2.2. Metilmalonik Asidemi

Metilmalonil-KoA mutaz enzimi veya bunun kofaktörü olan adenzil kobalamin (AdoCbl) eksikliği metilmalonik asidemiye yol açar. "Mut0" şeklinde hiç enzim aktivitesi yoktur. "Mut-" şeklinde ise enzimde yapısal bir bozukluk vardır ve rezidüel enzim aktivitesi vardır. İzole metilmalonik asidemi, metilmalonil-KoA mutaz apoenzimini kodlayan MUT lokusu veya bu enzimin kofaktörü AdoCbl ile ilgili genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Metilmalonik asidemi otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Mutaz aktivitesinde bozukluk metilmalonil-KoA birikimine, ikincil olarak propionil-KoA karboksilaz enzimini baskılayarak propionil-KoA ve metabolitlerinin artışına, kanda metilmalonik ve propionik asit birikimi ve idrarla atılımına neden olur. İdrarda propionil-KoA metabolitleri metilsitrat, 3-hidroksipropionat, 3-hidroksiizovalerat bulunur.

2.1.2.2.1 Klinik Bulgular

Hastaların çoğunda yaşamın ilk haftasında beslenme güçlüğü, letarji, kusma, hipotoni, solunum güçlüğü görülür ve bebek hızla komaya girer. Ağır hastalık tablosu,

araya giren infeksiyonlarla ensefalopatik epizodlar gösterirler. "Mut0" hastaların prognozu en ağırdır. Hafif-orta derece mental etkilenme olabilmektedir. Hareket bozukluğu, korea, distoni gibi anormal nörolojik bulgular yaşla artmaktadır. Renal tübüler asidoz görülebilir. Uzun dönem izlemde interstisyel nefrit ve kronik böbrek yetersizliği gelişmektedir.

2.1.2.2.2. Laboratuvar Bulguları

İdrarda aşırı metilmalonik atılımı ile birlikte propionil-KoA metabolitleri de artar. Kantitatif aminoasit değerlendirmesinde glisin yüksek bulunabilir. Karnitin esterleri belirgin artar. Tandem MS ile kuru kanda propionilkarnitin (C3 karnitin) artışının saptanması yenidoğan taramasında da kullanılır. Araya giren hastalıklarla ağır metabolik ketoasidoz ve hiperamonyemi belirir. Kemik iliği depresyonu sonucu nötropeni, trombositopeni veya pansitopeni gelişir. Prenatal tanı mümkündür.

2.1.2.2.3. Tedavi

Akut atak sırasında gelişen metabolik asidoz uygulanan sıvı tedavisi, enerji desteği veya gerekiyorsa bikarbonat tedavisi ile düzeltilir. Metabolik atağın ciddiyetine göre doğal protein alımı azaltılır veya kesilebilir. Metilmalonik asidemide toksik maddeler idrarla atılır. Metilmalonik asidin renal klirensi yüksektir. Metilmalonik asidemili yenidoğanların acil tedavisi, amonyak düzeyleri çok yüksek değilse, rehidratasyon ve anabolizmanın desteklenmesiyle sürdürülür. Düzelmeyen asidoz veya hiperamonyemide hemodiyaliz/hemo(diya)filtrasyon uygulanır. Karnitin tedavisi verilir.

Metilmalonik asidemili her hastanın B₁₂ vitaminine yanıtı değerlendirilmelidir. Metabolik kontrol sağlandığında, hidroksokobalamin 1000-2000 mikrog/gün yaklaşık 3 gün denenmelidir (Fowler et al., 2008).

Metiyonin, treonin, valin ve izölösün içermeyen tıbbi besin uygulanır. Her ay 10 gün süreyle, aralıklı olarak, metronidazol (10-20 mg/kg) verilerek bağırsak bakterileriyle metilmalonil-KoA prekürsörü olan propionil-KoA oluşumu önlenmeye çalışılır (Baumgartner et al., 2014).

2.4.3. Fenilketonüri

Fenilketonüri (PKU, MIM#261600) en sık görülen kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğudur. Dünya genelinde hastalığın prevalansı 1/10.000 olarak tahmin edilmektedir (van Spronsen et al., 2021). Hastalık tedavisiz olgularda geri

dönüşümsüz ve ağır zihinsel geriliğe neden olur. Günümüzde yenidoğan tarama programlarıyla pek çok ülkede hastalık taranmaktadır. Fenilalanin kısıtlı diyet tedavisiyle nöropsikolojik komplikasyonlar engellenebilmektedir.

2.4.3.1. Klinik Bulgular

Bebek doğumda normaldir. Tedavi edilmeyen hastalarda sıklıkla ilerleyici psikomotor mental gerilik, davranışsal sorunlar ve mikrosefali gözlenir. Nadiren erken bulgu olarak pilor stenozunu düşündürecek kadar şiddetli kusmalar olabilir (Demirkol, 2020a). Fenilalanin metaboliti olan fenilasetik asidin vücut sıvılarında artışı ve aşırı atılımı sonucu özel bir koku (fare idrarı kokusu, çöven kokusu) ve egzama benzeri cilt lezyonları ortaya çıkabilir (Demirkol, 2020a). Saç ve cilt pigmentasyonun giderek azalmasının sorumlusu tirozin eksikliği ve tirozinaz enziminin inhibisyonu sonucu melanin sentezinin azalmasıdır. Tedavi almayan çocuklar sarışın, ince saçlı, mavi gözlü olurlar. Etkilenmiş bireylerde miyelin oluşumunda azalmaya bağlı kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye beyaz cevher değişiklikleri ortaya çıkar (Demirkol, 2020a). Hipertoni, hiperrefleksi gelişebilir. Fenilalanin (Phe) seviyesi belirgin artarsa dopamin, norepinefrin ve serotonin üretimi azalır ve elektroensefalografik (EEG) değişikliklere yansıyabilir. EEG değişiklikleri Phe seviyesi düşürüldüğünde geri dönebilir (Demirkol, 2020a). Tedavisiz olguların yaklaşık %25'inde konvülziyon ve yarısından fazlasında EEG bulguları gelişir (Demirkol, 2020a). Bunların üçte birinde EEG'de hipsaritmi bulguları ile birlikte infantil spazm gelişmektedir (Demirkol, 2020a). Tedavi edilmeyen olgularda büyüme geri kalır. Üst çene belirgin, dişler aralıklıdır. Mine hipoplazisi gözlenir. Hiperaktivite, kendine zarar verme atakları, ritmik sallanma, otistik davranış ve atetoz sıktır (Demirkol, 2020a). Şizofreni benzeri bulgular bildirilmiştir (Bjornson, 1964). Tremor, yürüme ve postür bozukluğu, tikler ve belirgin parkinsonizm gelişebilir. Yaş ilerledikçe mental gerilik ve nörolojik bulgular ağırlaşır. Aynı ailenin etkilenmiş iki çocuğunda bulguların şiddeti farklı olabilir (Demirkol, 2020a).

2.4.3.2. Laboratuvar Bulguları

Hiperfenilalaninemi (HPA) taraması için ilk olarak Robert Guthrie tarafından geliştirilen bir bakteriyel inhibisyon testi kullanılmıştır. İlerleyen yıllarda kuru kanda Phe tayini spektrofotometrik, florometrik ve yüksek basınçlı likit kromatografik gibi yöntemlerle de yapılmaya başlanmış, son olarak tandem kütle spektrometrisi, küçük hacimlerdeki kan veya plazmadaki aminoasit konsantrasyonlarının güvenilir ve nicel

olarak belirlenmesini sağlamak için hızlı sonuç veren bir yöntem olarak geliştirilmiştir (Demirkol, 2020a).

Hastaların sınıflandırmasında tanı anındaki Phe değerleri de kullanılır. Bununla birlikte fenotipik sınıflandırma konusunda fikir birliği yoktur, çeşitli adlandırma sistemleri önerilmiştir. İlk sınıflama tedavi edilmemiş hastaların Phe seviyesine göre yapılmıştır. Günümüzde yenidoğan taramaları sayesinde hastalar erken tanı almakta ve biyolojik olarak ulaşabilecekleri en yüksek Phe değeri ortaya çıkmadan tedavi başlanmaktadır. Bu nedenle tanı anındaki Phe değerine bakılarak sınıflama yapılırken dikkat edilmelidir (Blau et al., 2010). Hastaların sınıflandırılması için bir başka kriter Phe toleransıdır. Bu kriter de hastanın yaşı, merkezin tedavide hedeflediği Phe değeri, hastanın büyüme hızı, genel sağlık durumu ve besin tüketim analizinin doğruluğu gibi etkenlere bağlı olarak farklılık gösterir. Pratik uygulamada PKU sınıflaması için çoğunlukla tanı anındaki Phe değeri kullanılmaktadır. İlk kez 1980 yılında PKU hastalarının fenotipik sınıflandırılması için kan Phe seviyeleri kullanılmıştır (Güttler, 1980). Blau ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde bir ayırımla tanı anında Phe değeri $>1200 \mu\text{mol/L}$ olan hastalar klasik PKU olarak sınıflandırılmaktadır. Phe değeri $600-1200 \mu\text{mol/L}$ olanlar hafif PKU, $120-600 \mu\text{mol/L}$ arasında olanlar hafif HPA olarak tanımlanmıştır (Blau et al., 2010). Daha yakın tarihli sınıflandırmalarda ise Phe değeri $120-360 \mu\text{mol/L}$ arasındaki olgular hafif HPA, Phe değeri $>360 \mu\text{mol/L}$ olanlar PKU olarak sınıflandırılmıştır (van Spronsen et al., 2021; Vockley et al., 2014). Bu hastalar tetrahidrobiopterin (BH_4) yanıtı ve BH_4 yanıtı PKU olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Günümüzde hafif HPA tanımında Phe değeri Almanya’da $<600 \mu\text{mol/L}$, İngiltere’de $<400 \mu\text{mol/L}$, ABD’de $<360 \mu\text{mol/L}$ kabul edilmektedir (Saudubray et al., 2016).

Tetrahidrobiopterin eksikliği nedeniyle yüksek Phe düzeyleri olan hastaları ve fenilalanin hidroksilaz (PAH) eksikliğine bağlı olarak yüksek Phe düzeyleri olan hastalar arasında BH_4 yanıtı hastaları tespit edebilmek için BH_4 yükleme testi yapılır (Saudubray et al., 2016). Tanı anında kan Phe düzeyi $>360 \mu\text{mol/L}$ ($>6 \text{ mg/dl}$) olan olgulara BH_4 (ağız yoluyla 20 mg/kg) verilerek BH_4 testi uygulanır. Literatürde BH_4 testinin uygulamaları, tek bir doz BH_4 ($10-20 \text{ mg/kg}$) uygulamasıyla 24 saatlik bir testten, günlük veya haftalık kan Phe düzeylerinin izlenmesiyle birkaç haftalık uygulamaya kadar değişkenlik göstermektedir (Demirkol, 2020a). Yirmi dört saatlik BH_4 yükleme testinde 20 mg/kg sapropterin dihidroklorür ağızdan verilir, Phe konsantrasyonu yüklemeden önce

ve yüklemekten 4, 8, 16 ve 24 saat sonra ölçülür. Test sırasında alınan kan Phe değerlerinde en az %30'luk bir düşme yanıtılık olarak değerlendirilir. Tetrahidrobiopterin metabolizması bozuklukları [özellikle 6-piruvoyl-tetrahidrobiopterin sentaz (PTPS) eksikliği, guanozin trifosfat siklohidrolaz (GTPCH) eksikliği ve pterin-4 α -karbinolamin dehidrataz (PCD) eksiklikleri] ve pterin profili normal olan DNAJC12 geninde varyantları olan hastalarda BH₄ yüklemesinden sonra 8 saate kadar Phe düzeyinde önemli düşüşler görülürken, BH₄'e yanıt veren PKU'lu hastalarda veya dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliğinde Phe çok daha yavaş bir düşüş gösterme eğilimindedir (Demirkol, 2020a).

2.4.3.3. Tedavi

Tedavide amaç, beyin hasarını önlemek için vücut sıvılarında Phe düzeyini azaltmak ve belirli sınırlar içinde tutmaktır. Fenilalanin esansiyel bir aminoasit olduğundan, hastanın rezidüel enzim aktivitesinin mümkün kıldığı ölçüde, hastanın toleransına göre belirlenmiş miktarda Phe alımına izin verilir. Hastalarda protein kısıtlamasından ziyade Phe kısıtlı diyet uygulaması yapılır. Yenidoğan döneminde tanı alan hastalarda kan Phe düzeyi 600 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altına düşene kadar birkaç gün anne sütüne ara verilip tıbbi amaçlı beslenme ürünleriyle beslenme sağlansa da, kan Phe düzeyi hedef aralığa ulaştıktan sonra serbest anne sütü uygulaması yapılır. Kan Phe düzeyine göre hastanın almakta olduğu endüstriyel tıbbi besin miktarı düzenlenir. Tıbbi amaçlı beslenme ürününün anne sütü verilmeden önce bebeğe sunulması önerilir. Tıbbi amaçlı beslenme ürünlerinin miktarının artırılmasıyla anne sütüyle alınan Phe'nin emilimi engellendiği gibi bir yandan da bu beslenme ürünleriyle alınan enerji ve mide doluluğunun sağlanmasıyla serbest anne sütü uygulamasında bebeğin alacağı anne sütünün miktarıda dolaylı olarak düzenlenmiş olur. Hastanın normal büyümesini sürdürmek için alınması gereken günlük protein ve enerji miktarı endüstriyel tıbbi besin olarak adlandırılan Phe içermeyen aminoasit karışımları ile sağlanmalıdır. Tamamlayıcı beslenmeye başlandıktan sonra, hayvansal gıdaların Phe içeriği daha fazla olduğu için, öğünler sebze, meyve ve düşük proteinli özel ürünler ile oluşturulur. Günlük alınan Phe miktarının hesaplanabilmesi için sebze, meyve ve unlu gıdalar porsiyonlar halinde hesaplanarak tüketilir. Baklagiller ve kuruyemişler de yüksek Phe içeriklerinden dolayı diyetle yer almaz. Düşük proteinli beslenme ürünleri farklı besin öğeleri eksikliklerinin engellenmesi, enerji desteği ve besin çeşitliliği sağlamak için diyetle kullanılır.

Fenilketonüri hastaları için tirozin de esansiyel bir aminoasit olduğundan, tirozin düzeylerinde düşüklük gelişirse, tirozin desteği uygulanmalıdır (Demirkol, 2020a). Besin öğeleri gereksinimleri de yaşa uygun olarak karşılanmalıdır. Düzenli aralıklarla çocuğun beslenme durumu izlenmelidir. Beslenme, hiperfenilalanineminin derecesi, yeme alışkanlıkları, ticari tıbbi besinlerin bileşimi ve hastanın bireysel durumuna göre düzenlenmelidir. Tedavi ideal olarak yaşamın ilk haftasında başlatılmalı ve yaşam boyu sürdürülmelidir (Demirkol, 2020a). HPA tanısıyla izlenen olgularda katabolik süreçler sırasında veya tamamlayıcı beslenme başlanmasıyla birlikte Phe düzeyinde artış görülebilir. Bu olgular yakından izlenmelidir.

BH₄ yanıtılığı farmakolojik dozda bir BH₄ (günde 5-20 mg/kg) uygulamasıyla Phe plazma seviyelerinde %30'luk bir azalma olması durumu olarak belirlenmiştir (Blau et al., 2011). BH₄ yanıtılığı olasılığı en yüksek olan grup hafif PKU hastalarıdır. Klasik PKU tanılı hastalar arasında yanıtılık oranı düşüktür. Bir dizi PAH mutasyonu için BH₄ yanıtılığının tanımlanmış olması genotip tayini sayesinde BH₄ yanıtılığının öngörülebilmesini sağlar. Yanıtlı olgularda oral yolla günde 5-20 mg/kg BH₄ verilir (Saudubray et al., 2016). BH₄ eksikliği olan hastalarda uzun bir süredir uygulanan bu tedavinin yan etkisi gösterilmemiş, bazı hastaların beslenme tedavisi gereksinimi ortadan kalkmış veya tüketebildikleri Phe miktarında artış sağlanarak diyetleri bir ölçüde serbestleştirilebilmiştir.

Beslenme tedavisine uyumu iyi olmayan büyük çocuklarda ve erişkinlerde Phe içermeyen büyük nötral aminoasitlerin enteral yolla kullanımı, beyinde Phe düzeyinin düşürülmesini sağlayan bir tedavi olarak uygulanmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda insan ve bakteri PAH enzimlerine yönelik modifikasyonlar umut vadeden sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Fenilalanin amonyum liyaz, fenilalanin hidroksilaz enzimi için bir yerine koyma tedavisidir. Dolaşımdaki fazla fenilalanini zararsız bir bileşik olan transsinnamik aside ve metabolik olarak önemsiz miktarlarda amonyağa dönüştürmektedir. Transsinnamik asit idrarla hippürik asit olarak atılır. Fenilketonüri hastalarında somatik hücrelerde gen tedavisi çalışmaları sürdürülmektedir.

2.4.4. Akçaağacı Şurubu İdrarı Hastalığı

Akçaağacı şurubu idrarı hastalığı (MSUD, MIM#261600) dallı zincirli α -ketoasit dehidrogenaz enzim kompleksinde eksiklik sonucu ortaya çıkar. Plazmada dallı zincirli aminoasitlerin, idrarda bunların ketoasitlerinin artışı gözlenir. Hastalarda ilk bulgular

genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıksa da daha geç çocukluk döneminde bulguların ortaya çıktığı farklı hastalık fenotipleri de bulunmaktadır. Hastalık komplikasyonlarının engellenebilmesi için dallı zincirli aminoasitlerden kısıtlı beslenme tedavisi uygulanır.

2.4.4.1. Klinik Bulgular

Sıklıkla yaşamın ilk iki haftasında beslenme güçlüğü, iritabilite, letarji, kaslarda ağır opistotonusa neden olabilen rijidite, hipertoni bulgularının zaman zaman ağır hipotoni ataklarına dönüşmesi, anormal hareketler, konvülziyon ile kendini gösterir (Saudubray et al., 2016). Beyin ödemi ve koma gelişir. Bu bulguların yanı sıra hastalığın neden olduğu özel koku da fark edilirse MSUD olasılığı yüksektir.

2.4.4.2. Laboratuvar Bulgular

Plazma lösin, izolösin, valin düzeyleri artmış, alanin düzeyi azalmıştır. Lösin artışı en belirgindir, ayrıca plazmada normalde bulunmayan alloizolösin de saptanır (Demirkol, 2020b). Alloizolösin endojen oluşan, izolösin diasteromeridir; beslenme tedavisinin yetersizliğini gösterir. İdrarda da her üç dallanmış zincirli aminoasit ve bunların ketoasitleri saptanır. Bu ketoasitler kalitatif olarak da idrara birkaç damla 2-4 dinitrofenilhidrazin solüsyonu ilave etmekle sarı bir presipitat oluşmasıyla belirlenebilir.

2.4.4.3. Tedavi

Akut tabloda tedavide dallanmış zincirli aminoasitler ve metabolitleri vücut sıvılarından hızla uzaklaştırılmalıdır (Demirkol, 2020b). Bu maddelerin renal klirensi düşük olduğundan yalnız hidrasyon yeterli olmamaktadır. Hastalığın kontrol altına alınması için enerji verilerek katabolizmanın baskılanması esastır. Parenteral glukoz ve enteral beslenmeyle lösin içeriği nedeniyle doğal protein vermeksizin dallı zincirli aminoasitleri içermeyen özel tıbbi besin ile birlikte enerji sunulmalıdır. Ağır atakta santral yolla yüksek konsantrasyonda glukoz ile birlikte insülin verilerek katabolizma kontrol altına alınmaya çalışılır. Anabolik etkisi nedeniyle İV insülin desteği yüksek miktarda glukozla birlikte verilir. Ketozis bu yolla düzeltilemezse hemodiyaliz ya da hemodiyafiltrasyon ekzojen toksin arındırma işlemleri ile tedavi edilir. Bu evrede plazma valin ve izolösin düzeyi normalin altına düşerek protein sentezini engeller. Bu durumda valin ve izolösin desteği uygulanmalıdır. Tanı alan hastalarda tiyamin yanıtılığı değerlendirilmelidir.

Uzun süreli tedavide dallı zincirli aminoasit içermeyen özel tıbbi besin ürünleri kullanılır. Lösin gereksiniminin karşılanması için sınırlı miktarda doğal protein sunulur. Plazmada dallı zincirli aminoasitleri önerilen düzeylerde tutabilmek için kantitatif aminoasit düzeyi sık aralarla izlenerek gereğinde beslenme tedavisine az miktarda valin ve izolösin eklenir. Plazmada dallı zincirli aminoasitlerin düşüklüğü akrodermatitis enteropatika veya egzamaya benzeyen cilt bulgularına neden olan klinik durum oluşturmakta, beslenme tedavisine eksik olan aminoasidin eklenmesiyle klinik tablo hızla düzeltilmektedir (Demirkol, 2020b). Dallı zincirli aminoasitler arasında genellikle en hızlı tüketilen aminoasit izolösin olduğundan tabloya en sık bu aminoasidin eksikliği neden olur. Yaşam boyu beslenme tedavisi şarttır. Tedavide amaç postprandiyal 2-3 saatte alınan plazma örneğinde dallanmış zincirli aminoasitleri normale yakın düzeyde tutmaktır (Demirkol, 2020b).

2.5. Aşırı Tartıllık ve Obezite

2.5.1. Dünya Geneline Aşırı Tartıllık ve Obezite Sıklığı

Dünya Sağlık Örgütü, aşırı kilo ve obeziteyi anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlar (Rodrigues et al., 2021). Beş yaş altı çocuklar için aşırı tartıllık boya göre ağırlığın WHO Çocuk Büyüme Standartları medyan değerine göre 2 standart sapmadan fazla olması; obezite, boya göre ağırlığın WHO Çocuk Büyüme Standartları medyan değerine göre 3 standart sapmadan daha fazla olmasıdır (WHO, 2021a). Beş ile 19 yaş arası çocuklar için aşırı tartıllık, yaşa göre beden kitle indeksinin (BKİ) WHO Büyüme Referansı medyanının 1 standart sapmasından büyük olması; obezite, yaşa göre BKİ'nin WHO Büyüme Referansı medyanının 2 standart sapmasından fazla olması olarak tanımlanmıştır (WHO, 2021a). Dünya çapında aşırı tartılı olanların prevalansı 1975'ten bu yana neredeyse üç katına çıkmıştır (WHO, 2021a). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %39'u (erkeklerin %39'u ve kadınların %40'ı) aşırı tartılıydı (WHO, 2021a). Aynı kaynağa göre 2016 yılı itibarıyla 18 yaş ve üzeri aşırı tartılı olan yetişkinlerin sayısı 1,9 milyardan fazlaydı (WHO, 2021a). Bunların arasındaki 650 milyondan fazla insan obez olarak sınıflanıyordu (WHO, 2021a). Bu sayı 2016 yılında dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'üne (erkeklerin %11'i ve kadınların %15'i) karşılık gelmektedir (WHO, 2021a). Beş yaş altında aşırı tartılı veya obez olan çocukların sayısı 2020 yılında 39 milyonu bulmuştur (WHO, 2021a). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2016 yılında 5-19 yaş arası 340 milyondan fazla çocuk ve ergen

aşırı tartılı veya obezdi (WHO, 2021a). Beş ile 19 yaş arası çocuklar ve ergenler arasında aşırı tartıllık ve obezite prevalansı, 1975'te %4'ten 2016'da %18'in üzerine yükselmiştir (WHO, 2021a). Çocukluk ve ergenlik döneminde ardışık antropometrik verilerine göre mevcut 51.505 çocuktan oluşan örnekleimde, en hızlı kilo alımının 2 ila 6 yaş arasında olduğu, 3 yaşında obez olan çocukların %90'ının ergenlikte de aşırı kilo veya obezitesinin bulunduğu saptanmıştır (Collaboration, 2017).

2.5.2. Obezite İçin Risk Faktörleri

Küresel olarak obezite prevalansı kızlarda 1975'te %0,7'den 2016'da %5,6'ya, erkek çocuklarda 1975'te %0,9'dan 2016'da %7,8'e artmıştır (Blüher, 2019). Özellikle Latin Amerika ve Kuzeydoğu Asya ülkelerinde çocukların BKİ artışı dikkat çekicidir (Blüher, 2019). Aşırı tartıllık ve obezite oranlarında kıtalar, ülkeler ve şehirler arasında farklılıklar olabildiği gibi, bir şehir içinde bile, obezite oranlarında bölgesel farklılıklar olabilir (Plachta-Danielzik et al., 2010). Kiel Obezite Önleme Çalışması kapsamında, aşırı tartılı ve obez ebeveynler, aşırı tartılı kardeşler, ebeveynlerin sigara kullanımı, bekâr ebeveynlik, düşük sosyo-ekonomik durum, erkek çocuklarda düşük fiziksel aktivite ve kızlarda fazla sosyal medya maruziyeti sıklığının arttığı mahallelerde obezitenin daha yaygın olduğu gözlenmiştir (Plachta-Danielzik et al., 2010). Bu ve benzeri çalışma sonuçlarından anlaşılabileceği üzere sosyal çevre, bireyin obezite geliştirme riskini önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Bu açıdan bakıldığında obeziteye sebep olabilecek sosyal çevre değişkenleri arasında fiziksel aktiviteye yönelik altyapı çalışmaları, hazır yemek sunan restoranların yoğunluğu, yemek kültürü, ulaşım sistemleri, yaşanan mahallenin yürüyüşe uygunluğu, aktif rekreasyon fırsatları bireysel ve toplumsal düzeyde obezite üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir (Plachta-Danielzik et al., 2010).

Aşırı tartıllık sıklığı en fazla üst-orta gelir seviyesindeki ülkelerde olsa da bazı düşük-orta gelir seviyesindeki ülkelerde de yüksek düzeyler bildirilmektedir (WHO, 2014). Çalışmalar hem erkekler hem de kadınlar arasında eğitimle BKİ ve obezite arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (Martínez et al., 1999). Orta ve düşük gelir seviyesindeki ülkelerde erkeklerde, kadınlarda ve çocuklarda sosyoekonomik durumla obezite arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir (WHO, 2014). Aşırı tartıllık oranı düşük gelir düzeyindeki ülkelerde daha az olsa da farklı gelir gruplarındaki tüm ülkelerde artış göstermektedir (WHO, 2014). Bebekler ve küçük çocuklar arasında en yüksek aşırı tartıllık prevalansı üst-orta gelirli toplumlarda görülürken, aşırı tartıllıkta en hızlı artış

alt-orta gelir grubundadır (WHO, 2014). Bunun en önemli nedeni gelişmekte olan ülkelerdeki toplumların giderek daha yüksek enerji içeren öğünler tüketme eğiliminde olmasıdır (WHO, 2014). Bu ülkelerde enerji yoğunluğu yüksek, hazır gıda ürünlerinin bulunabilirliği artmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde hızlı büyümenin getirdiği pek çok sorunla başa çıkmak zorunda olan hükümetler, vatandaşlarını bulaşıcı olmayan hastalıklardan korumaya yardımcı olabilecek politikalar, mevzuatlar, hizmetler ve altyapı çalışmaları için gerekli ihtiyaçları karşılayamamaktadır (WHO, 2014).

2.5.3. Obeziteye Bağlı Komorbiditeler

Obezite kişilerde tip 2 diyabetes mellitus, yağlı karaciğer hastalığı, hipertansiyon, miyokart enfarktüsü, inme, demans, osteoartrit, obstrüktif uyku apnesi ve çeşitli kanserler gibi hastalıkların riskini artırmaktadır (Francini-Pesenti et al., 2020). Bu durum obez bireylerde yaşam kalitesini ve yaşam beklentisini azaltmakta, obeziteyi önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Çocukluk çağı obezitesi, yetişkinlikte daha yüksek obezite, hastalık ve erken ölüm riskiyle ilişkilidir (WHO, 2021a). Bogalusa Kalp Çalışması, çocuklukta aşırı tartılı olmanın yetişkinlikte BKİ, lipit düzeyleri, insülin direnci, diyabetes mellitus ve kan basıncıyla ilişkili olumsuz risk faktörlerinin gelişimiyle bağlantılı olduğunu ve çocukluktan yetişkinliğe kadar kilo durumunun aynı şekilde devam etmesi ihtimalini arttırdığını göstermiştir (Freedman et al., 2001). Bu çalışmadaki aşırı tartılı çocukların %77'si yetişkinlikte obez olarak kalmıştır (Zimmet et al., 2007). Bu çok faktörlü komorbidite temel olarak kötü beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite eksikliğiyle ilişkilidir ancak sosyo-ekonomik durum ve aile öyküsü gibi diğer faktörler de sonucu etkileyebilir (Hruby & Hu, 2015). Artan BKİ, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet hastalığı, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları ve bazı kanserler gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (Kanufre et al., 2015). Çocuk ve ergenlerin beslenme alışkanlıkları ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerin erken saptanmasının, yetişkinlikteki beslenme bozukluklarının önlenmesi için gerekli olduğu bilinmektedir (Sena et al., 2020). Bu sayede kronik bulaşıcı olmayan hastalıkları önlemek mümkün olabilir (Sena et al., 2020).

2.6. Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar

Bulaşıcı hastalıklar dünya genelinde her yıl diğer tüm nedenlerin toplamından daha fazla insanın ölümüne neden olur (WHO, 2014). Bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan morbidite ve mortaliteler en çok düşük ve orta gelir düzeyindeki toplumları

etkilemektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıkların nedenleri büyük ölçüde ekonomik değişim, hızlı kentleşme ve 21. yüzyıl yaşam tarzının sonucu olarak ortaya çıkan dört davranışsal risk faktörüdür. Bunlar sağlıksız beslenme, tütün ürünlerinin kullanımı, yetersiz fiziksel aktivite ve alkol kullanımıdır. Bulaşıcı olmayan hastalıklar günümüzde salgın boyutlarına ulaşmış olsa da alınacak önlemlerle bu hastalıkları önemli ölçüde azaltmak mümkün olabilir. Bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilişkili ölümler iyi planlanmış, uygun maliyetli ve uygulanabilir müdahalelerle önlenabilir.

Bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle 2016 yılında, tahmini olarak 41 milyon ölüm meydana gelmiştir (WHO, 2021b). Bu rakam toplam 57 milyon ölümün %71'ini oluşturmaktadır (WHO, 2020). Bu ölümlerin çoğuna dört ana bulaşıcı olmayan hastalık neden olmuştur; kardiyovasküler hastalıklar (17,9 milyon ölüm; tüm bulaşıcı olmayan hastalık ölümlerinin %44'ü); kanser (9,0 milyon ölüm; %22); kronik solunum yolu hastalığı (3,8 milyon ölüm; %9); ve diyabet (1,6 milyon ölüm; %4) (WHO, 2021b). Ülkemizde, 2016 yılı verilerine göre, bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölenlerin sayısı 400.000'in üzerindeyken bu rakam ülkemizdeki tüm ölümlerin %89'una karşılık gelmektedir (WHO, 2020). Bulaşıcı olmayan hastalıklar için esas risk faktörlerinden biri olan obezite, durumun ciddiyetine ve eşlik eden sağlık sorunlarına bağlı olarak yaşam beklentisinin tahminen 5-20 yıl azalmasıyla ilişkilidir (Fontaine et al., 2003).

Aşırı tartılı bireylerde ölüm oranları BKİ arttıkça artar (WHO, 2014). Aşırı tartılılık ve obezite, kan basıncı, insülin direnci, kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerinde olumsuz metabolik etkilere yol açar. Artan BKİ ile paralel biçimde kalp hastalığı, inme ve diyabet riski istikrarlı bir şekilde artar. Beden kitle indeksindeki artış meme, kolon, rektum, endometrium, böbrek, özofagus ve pankreas kanseri riskini artırır (AICR, 2009). Sağlıklı bir yaşam için, yetişkin yaş grubunda medyan BKİ'nin 21-23 kg/m² aralığında olması gerektiği, genel olarak bireyler için hedefin BKİ'yi 18,5 ila 24,9 kg/m² aralığında tutmak olduğu bildirilmektedir (WHO, 2000). Beden kitle indeksi 25-29,9 kg/m² aralığındaki aşırı tartılı bireylerde artmış komorbidite riski ve BKİ 30 kg/m²'den büyük olanlarda orta-şiddetli komorbidite riski vardır (WHO, 2000).

2.7. Aşırı Tartılılık ve Obezite Değerlendirmesi

2.7.1. Beden Kitle İndeksi

Beden kitle indeksi, yağsız vücut kütlesi ve yağ kütlesi arasında ayırım yapılmasına olanak vermemesine rağmen, basitliği ve BKİ artışıyla kardiyovasküler

olaylar arasında bir ilişki olduğunu gösteren epidemiyolojik veriler nedeniyle, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Javed et al., 2015). Vücut yağlanmasındaki etnik ve ırksal farklılıklara rağmen, Amerikan Pediatri Akademisi de dâhil olmak üzere çeşitli kuruluşların tavsiyeleri, klinik pratikte pediatrik obeziteyi teşhis etmek için yaşa göre BKİ kullanımını önermektedir (August et al., 2008). Evrensel bir tarama aracı olarak BKİ'nin kısıtlılıkları, kullanılan BKİ referans kıstaslarının değişmesi, ergenlik evresi ve bireysel hasta ile kohort arasındaki ırksal/etnik farklılıklar olabilmesidir. Sonuçlar, BKİ'nin pediatrik obeziteyi belirlemede özgüllüğünün yüksek ancak duyarlılığının orta düzeyde olduğunu göstermektedir (Javed et al., 2015). Otuz yedi çalışmanın derlendiği meta-analiz sonuçlarına göre BKİ'nin duyarlılığının %73 olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Javed et al., 2015). Beden kitle indeksinin bir diğer kusuru, normal BKİ'ye sahip her bireyin normal miktarda vücut yağına sahip olduğu ve BKİ'deki normalin üzerindeki artışın, vücut yağ kütlesi yüzdesindeki artışla orantılı olduğu varsayımına dayanmasıdır (Javed et al., 2015). Farklı çalışmalara göre beden kitle indeksindeki artışlara, vücudun yağ kütlesinde daha büyük artışlar ve eşlik eden yağsız kütledeki düşüşler eşlik edebilir (Wells et al., 2002). Bir başka sorun ise yetişkinlerde, "normal kilolu obezite" olarak adlandırılan BKİ'nin normal olmasına rağmen vücut yağ yüzdesinin artmış olabileceği durumlarıdır. Normal kilolu obezitenin artmış kardiyovasküler risk taşıdığı bildirilmiştir (Romero-Corral et al., 2010).

2.7.2. Bel Çevresi

Abdominal obezite, yetişkinlerde BKİ'ye göre visceral yağ dokusuyla daha yakın ilişkili olduğu bilinen basit bel çevresi (BÇ) ölçümü kullanılarak kolayca değerlendirilebilir (Pouliot et al., 1994). Bel çevresi ölçümü çocuklarda kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin iyi bir göstergesidir (Savva et al., 2000). Bel çevresi ve visceral yağ dokusu arasındaki ilişki ayrıca çocuklarda da gösterilmiştir (Brambilla et al., 2006). Bu da BÇ'nin genç popülasyonda abdominal obezitenin (Taylor et al., 2000) etkili bir ölçüsü olduğuna yönelik mevcut kanıtları daha da güçlendirmiştir.

2.7.3. Kalça Çevresi

Kalça çevresi, gluteal bölgedeki büyük kas gruplarının bir ölçümünü içerir (Björntorp, 1997). Benzer şekilde, bazı araştırmacılar tarafından kullanılan bel/uyluk çevresi oranı (BUO), büyük uyluk kasının ölçümünü içerir. Kas dokusu, sistemik insülin duyarlılığının ana düzenleyicisidir (Björntorp, 1997). Bu nedenle bel çevresinin

kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleriyle güçlü ilişkiler içinde olan visceral yağ kütlesi hakkında bilgi verdiği, kas kütlesi (kalça ve uyluk) ölçümlerini içeren oranların ise insülin direnci hakkında bilgi verebileceği düşünülebilir (Björntorp, 1997).

2.7.4. İnsülin Düzeyi ve HOMA

Freedman ve ark.'nın çalışmasında değerlendirilen aşırı tartılı hastaların, BÇ ölçümleriyle bazal insülin seviyeleri ve "homeostazi model değerlendirmesi" (HOMA) değerleri arasında doğru orantılı bir ilişki gösterilmiştir (Freedman et al., 1999). Bazal insülin ve HOMA 75. persentilin üzerinde olduğunda çocuklar ve ergenlerde metabolik sendrom (MS) gelişme riski üç kat daha fazladır (Kanufre et al., 2015). Metabolik sendrom varlığını belirleyen göstergelerin önceden saptanması, bu hastalarda diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer hastalıkların ortaya çıkmasını önleyebilir. Uluslararası Diyabet Federasyonu, HDL kolesterol, trigliseritler ve glukoz ölçümleriyle birlikte BÇ ölçümünü de MS'nin tanımlanması için parametreler olarak kabul etmektedir. Burada kıstas yüksek trigliserit seviyesi, düşük HDL kolesterol, kan basıncında artış, açlık plazma glukozunda artış bulgularından en az ikisiyle beraber BÇ ölçümlerinin 90. persentilin üzerinde olmasıdır (Zimmet et al., 2007).

2.7.5. Lipit Profili

Vücut yağının merkezi veya abdominal dağılımı, ırk, cinsiyet, yaş, ağırlık ve boydan bağımsız olarak, trigliseritler, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve insülinle ilişkili bulunmuştur (Freedman et al., 1999). Bel çevresi 10. persentilde olan bir çocukla karşılaştırıldığında, bel çevresi 90. persentilde olan bir çocuğun ortalama olarak LDL kolesterol (0,17 mmol/L), trigliserit (0,11 mmol/L) ve insülin (6 pmol/L) düzeylerinin daha yüksek, HDL kolesterol konsantrasyonunun (20,07 mmol/L) daha düşük olduğu belirlenmiştir (Freedman et al., 1999). Bu ilişkiler, yağ kütlesi tek başına bel çevresi veya bel-kalça oranı kullanılarak belirlense bile benzer şekilde gözlenmiştir (Freedman et al., 1999). Ağırlık ve boydan bağımsız olan bu farklılıklar, ırk ve cinsiyet grupları arasında tutarlı bulunmuştur (Freedman et al., 1999). Bu bulgular, çocuklarda vücut yağ dağılımı, özellikle bel çevresi hakkında bilgi edinmenin önemini vurgulamaktadır (Freedman et al., 1999). Göreceli olarak ölçümü kolay olan bel çevresi, olumsuz lipit ve insülin konsantrasyonlarına sahip olması muhtemel çocukların belirlenmesine yardımcı olabilir.

2.7.6. Biyoelektrik Empedans

Biyoelektrik empedans (BEE), yaygın olarak kullanılan BKİ'ye ek olarak genel vücut kompozisyonu ve beslenme durumunun değerlendirilmesini sağlar (Mazzola et al., 2016). Biyoelektrik empedans metodolojisi, vücut hücrelerinin su bileşeni yoluyla elektrik akımına karşı empedansını ölçer (Evans et al., 2018). Total vücut sıvısı ve yağsız kas kütlelerini tahmin etmek için ampirik lineer regresyon modellerini kullanır (Evans et al., 2018). Vücut yağ kütleleri ve yağsız kütle oranı gibi biyoelektrik empedanstan türetilen veriler, gerçek doku kütleleri hakkında BKİ tahminlerinden daha doğru değerler gösterir (Roubenoff et al., 1995). Bununla birlikte, özellikle hidrasyon durumu veya vücut geometrisi normalden farklı olan gruplarda kullanımında kısıtlılıklar vardır (Evans et al., 2018).

2.8. İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom

İnsülin direnci santral abdominal veya viseral obezitede en sık ortaya çıkan patolojidir (Björntorp, 1993). Kan basıncının yükselmesi ve dislipidemi de sıklıkla gelişmektedir (Björntorp, 1993). Özellikle dislipidemi, insülin direncinin ikincil sonuçları olarak ortaya çıkabilmektedir (Björntorp, 1993). Bundan dolayı insülin direnci obezitede kritik öneme sahip bir faktördür.

Birkaç faktörün insülin direnci oluşturduğu iyi bilinmektedir. Bunlar, insülin karşıtı etkileri olan hormonların salgılanmasındaki anormalliklerdir. Cushing sendromu, akromegalide aşırı büyüme hormonu üretimi ve katekolaminlerin yüksek miktarda salgılandığı feokromositoma hastalığı bu gruba dâhil edilebilir. Ancak bunlar nadir görülen ve klinik olarak tanı koyulabilen hastalıklardır.

Fiziksel hareketsizlik insülin direncinin yaygın bir nedenidir ve fiziksel aktivite insülin direncinin etkili bir tedavisidir. Fiziksel aktivite, glukoz taşıyıcısının translokasyonu düzeyinde insülin duyarlılığını düzenler (Zierath & Wallberg-Henriksson, 1992). Glikojen, glikojen sentetaz enziminin insüline duyarlı fraksiyonunun aktivitesini uyararak, insülin duyarlılığının egzersiz sonrası ani artışında rol oynayabilir (Zierath & Wallberg-Henriksson, 1992). Uzun süreli adaptasyonlar, insülin reseptörlerinin kırmızı tip, insülin-duyarlı kas liflerinde artması ve kas dokusunda kapiller damar yoğunluğunun artmasıyla beraber dokuda insülin bulunabilirliğinin fazlaşmasıyla sağlanır (Saltin et al., 1977).

İnsülin direnciyle ilişkili en yaygın etken obezitedir (Björntorp, 1997). İnsülin direnci santral obezitesi olanlarda periferik obezitesi olanlardan çok daha belirgindir (Björntorp, 1997). Bu durum, obezitenin bu alt grubunda, insülin direncinin patogenezi için özel önem taşıyan faktörlerin bulunduğunu gösterir (Björntorp, 1993).

2.8.1. HOMA

Açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonları, belirli bir beslenme durumu için, her bireyde karakteristik bir seviyede ayarlanır (Matthews et al., 1985). Açlık plazma insülin konsantrasyonu büyük ölçüde plazma glukoz konsantrasyonuna göre belirlenir. Düşük, normal veya yüksek bazal plazma insülin konsantrasyonlarında kan glukoz düzeyini öngörebilmek için glukoz ve insülin etkileşimlerinin matematiksel bir modeli kullanılmıştır (Matthews et al., 1985). Modelden elde edilen tahminler, insandaki bilinen verilerle uyumludur (Turner et al., 1979). İnsülin direncinin ve yetersiz β -hücre fonksiyonunun, bir hastanın açlık plazma insülini ve glukoz konsantrasyonları kullanılarak, ne ölçüde değerlendirilebileceğine ilişkin çalışmalar yapılmıştır (Matthews et al., 1985). Bu çalışmalar sonucunda ortaya çıkan değerlerin yorumlanması HOMA olarak adlandırılmıştır.

2.8.2. İnsülin Direnci Patofizyolojisi

Obezitede aşırı besin alımı yağ dokusu dışında da yağ birikmesine neden olur (Yazıcı & Sezer, 2017). Serbest yağ asitlerinin artışı sonrasında hem karaciğerde hem de kaslarda, esas olarak postinsülin reseptör etkileşimleri sonucu insülin direncinin geliştiği iyi bilinmektedir (Björntorp, 1997). Fazla üretim nedeniyle genel olarak obezitede serbest yağ asitlerinin konsantrasyonları yükselir (Björntorp, 1997). Bu kısmen bir kütle etkisi nedeniyle olabilir, çünkü serbest yağ asitlerinin döngüsü vücut yağ kütlesi ile doğru orantılıdır (Mårin et al., 1992). Bununla birlikte, çalışmalar üst vücut obezitesinde serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarının ve döngüsünün, alt vücut obezitesine kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir (Rebuffé-Scrive et al., 1985). Üst vücuttaki yağ depolarının, birim ağırlık başına, alt vücuttaki yağ dokularından daha fazla serbest yağ asidi üretmesinin bunda etken olduğu düşünülmektedir (Björntorp, 1997).

Trigliserit düzeyleri normalin üst sınırında olan bireylerin insülin ve HOMA-IR standart sapma skorları trigliserit düzeyleri normalin alt sınırına yakın olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Ballerini et al., 2016). Bu, insüline duyarlı çocukların daha düşük bir trigliserit düzeyine sahip olduğunu göstermektedir (Ballerini et al., 2016). Yağ

dokusunda serbest yağ asidi esterifikasyonu ve yeniden esterifikasyon süreçlerindeki kusurlar ile hormona duyarlı lipaz üzerinde insülinin inhibitör etkisinin azalması insülin direncinin erken belirtileridir (Lewis et al., 2002). Bu belirtiler yemek sonrası hiperglisemisinin ortaya çıkmasından bile önce saptanabilir (Lewis et al., 2002). Bu nedenle, ergenlik döneminde insülin ve insülin direncindeki geçici, fizyolojik artış, daha fazla visceral yağ kütlesi olan çocuklarda daha belirgin hale gelebilir (Lewis et al., 2002). Bu durum ergenlik döneminde dislipidemi, hipertansiyon ve tip 2 diyabet için bir risk faktörü haline gelebilir (Lewis et al., 2002).

Kan dolaşımında artan lipit seviyeleri nedeniyle ortaya çıkan fonksiyonel bozuklukların sonucunda oluşan yağ asidi kullanımı metabolizmasındaki ve hücre içi sinyalleşmedeki değişiklikler lipotoksisite olarak adlandırılmıştır (Yazıcı & Sezer, 2017). Lipotoksisite, insülin direnci ve pankreatik beta hücre disfonksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (Yazıcı & Sezer, 2017). Diasilgliseroller ve seramidler gibi çeşitli lipit parçaları, insülin direncinin gelişmesinde rol oynar (Yazıcı & Sezer, 2017). Mitokondri, lipit yıkımının hücre içindeki esas alanıdır ve mitokondriyal disfonksiyon, insülin direncinin patogeneğinde etkindir (Yazıcı & Sezer, 2017). Esas olarak artan oksidatif stres sonucu oluşan protein katlanma bozuklukları, özellikle alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında görülen insülin direncinin etiyolojisinde önemli bir rol oynar (Yazıcı & Sezer, 2017). Yağ asitlerinin artışı, diasilgliserol, seramid, uzun zincirli asil-KoA, asilkarnitinler ve muhtemelen oksidatif radikallerin seviyelerindeki değişiklikler yoluyla, kas dokusunda insülin direncine neden olur (Yazıcı & Sezer, 2017). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge, kas insülin direncinin gelişmesinde etkenlerden biridir (Yazıcı & Sezer, 2017). İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörleri olan dislipidemi, hipertansiyon, visceral obezite, glukoz intoleransı, endotel disfonksiyonu gibi çeşitli metabolik ve kardiyovasküler patolojilerle ilişkilidir (DeFronzo, 2010). İnsüline direnci, hastalıkların başlangıcından on ila yirmi yıl önce gelişir (Lillioja et al., 1988). Hastalıkların daha sonraki dönemde gelişimi için en iyi öngörü parametresidir (Warram et al., 1990).

2.8.3. İnsülin Direnci ve Metabolik Sendromun Tanımlanması

Kan basıncı, lipit seviyeleri ve antropometrik ölçümler yaşla ve ergenlik gelişimiyle değişir. Ergenlikte vücut yağ dağılımı değişir. Bu durumun insülin duyarlılığında azalma, insülin salgılanmasında yaklaşık %30'luk artış (Bloch et al., 1987)

ve adiponektin seviyelerinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (Zimmet et al., 2007). İnsülin düzeylerinin peripubertal dönemde arttığı, ergenlik bulgularının başlangıcından önce insülin duyarlılığında değişikliklerin olduğu gözlenmiştir (Ballerini et al., 2016). Bazal glukoz ve insülin düzeylerini kullanan indeksler, çocukluk döneminde insülin direncinin erken tespiti ve durumu tersine çevirmeye yönelik önlemlerin alınması için faydalıdır (Ballerini et al., 2016). İnsülin düzeyi ve HOMA-IR indeksi, ergenlik öncesi dönemde insülin duyarlılığındaki değişiklikleri gösterebilir. Bununla birlikte, pediatrik yaş grubunda açlık insülini için referans aralıkları ve insülin duyarlılığı indeksleri hakkında bilgi azdır (Ten & Maclaren, 2004). Sağlıklı çocuklarda açlık kan insülin düzeyi için prepubertal çocuklarda 10 μ U/mL, ergenlik çağındaki kızlarda ve erkeklerde sırasıyla 17 μ U/mL ve 13 μ U/mL eşik değer olarak kabul edilebilir (Ballerini et al., 2016). Türk çocuklarında yapılan çalışmada insülin direncinin değerlendirilmesinde HOMA-IR değeri üst sınırının 3,16 olması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (Keskin M, 2005). Yağlanma, adrenal androjenler ve IGF-1'deki artışlar insülin duyarlılığı üzerinde etki yapabilir (Ballerini et al., 2016). Bu nedenle, çocuklarda insülin düzeyleri ve insülin direncini tanımlamak için belirgin sınır değerler yerine cinsiyet ve yaş için persentil değerlerinin kullanılması daha uygundur (Zimmet et al., 2007).

Erişkinlerde, insülin direnci ve abdominal obezite, metabolik sendrom gelişiminde önemli faktörler olarak kabul edilmektedir (Eckel et al., 2005). Obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom geliştirme riski arasındaki bağlantı çocuklarda da tanımlanmıştır (Rosenberg et al., 2005). İnsülin direncinin ölçülmesinin klinik kullanımda pratik olmadığı göz önüne alındığında, abdominal yağlanma Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun yetişkinlerde metabolik sendrom tanımında olmazsa olmaz bir kriter olarak tanımlanmış (Alberti et al., 2006) ve yetişkinlerde kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Yusuf et al., 2004). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun yetişkinlerde metabolik sendrom tanımında bel çevresinin 90. persentilin üzerinde veya yetişkin tarafından önerilen eşik değerin üzerinde olmasıyla beraber şu 4 faktörden en az 2'sinin olması gereklidir; yükselmiş trigliserit düzeyi (>150 mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi (<40 mg/dl), artmış kan basıncı (sistolik kan basıncı >130 mmHg, diastolik kan basıncı >80 mmHg) ve yükselmiş açlık glukoz düzeyi (>100 mg/dl) (Zimmet et al., 2007).

2.9. Obezite, Metabolik Sendrom ve Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar İlişkisi

Obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki yetişkinlerde tanımlanmıştır (Alberti et al., 2006). Dünya çapında diyabet tanılı yaklaşık 250 milyon yetişkinin %50-80'i kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölüm riski altındadır (Zimmet et al., 2007). Metabolik sendromu olanlarda, olmayanlara kıyasla kardiyovasküler komplikasyonlardan ölüm olasılığı iki kat, kardiyovasküler komplikasyonlara sahip olma olasılığı üç kat daha fazladır (Eckel et al., 2005). Metabolik sendromu olan yetişkinlerin tip 2 diyabet geliştirme riskiye beş kat daha fazladır (Stern et al., 2004). Metabolik sendrom sıklığı çocuklarda ve ergenlerde, bu genç popülasyonda artan obezite salgını nedeniyle, giderek artış göstermektedir (Weiss et al., 2004). Obezite, metabolik sendrom bulguları ve kardiyovasküler risk faktörlerinde artışla ilişkilidir (Burke et al., 2005). Risk göstergelerindeki bozulmanın çocukluk ve ergenlikten genç erişkinliğe kadar devam ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Rosenberg et al., 2005).

Aşırı tartıllık, obezite ve bunlarla ilişkili bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar büyük ölçüde önlenabilir. Daha sağlıklı gıdaların tüketiminin ve düzenli fiziksel aktivitenin erişilebilir ve uygun fiyatlı olması sağlanarak insanların seçimlerini şekillendirmek, dolayısıyla aşırı tartılı olmayı ve obeziteyi önlemek esas amaç olmalıdır. Bireysel düzeyde, insanlar yağdan ve karbonhidrattan sağlanan enerji alımını sınırlandırabilir, meyve ve sebzelerin yanı sıra baklagiller, tam tahıllar ve sert kabuklu yemişlerin tüketimini artırılabilir ve düzenli fiziksel aktivitede bulunabilirler. Bununla birlikte bireysel çabalar ancak insanların sağlıklı bir yaşam tarzına erişebildiği durumlarda tam etki gösterebilir. Bu nedenle, toplumsal düzeyde, düzenli fiziksel aktivite ve daha sağlıklı beslenme seçimlerini herkes için, özellikle çocuklar için uygun maliyetli ve kolay erişilebilir hâle getiren kanıta dayalı ve toplumsal politikaların sürekli uygulanması yoluyla, bireylerin sağlıklı beslenme önerilerini takip etmelerini desteklemek gereklidir.

2.10. Beslenmenin Vücut Kompozisyonuna Etkisi

Beslenme örüntüsü iştah etkileşimlerinin modellenmesi için bir çerçeve sağlar (Hill & Morrison, 2019). Dengeli beslenmeyi sağlayabilmede farklı besinler için ayrı ayrı düzenleyici sistemlere sahip bir mekanizma gereklidir (Hill & Morrison, 2019). Bu sayede gıda seçimi ve alımı kontrol edilerek her bir makrobesin ögesinin gerekli düzeyde veya buna yakın bir düzeyde tüketilmesi sağlanır (Hill & Morrison, 2019).

Karbonhidratlar (şeker ve nişasta), aminoasitler (umami), yağlar ve tuzu algılamaya yarayan tat duyuları bilinmektedir. Besin alımındaki ve diyet bileşimindeki farklılıkların sağlıklı olmayı veya hastalık gelişimini belirlediği mekanizmaları tespit etmek, obezite ve beslenme araştırmaları için uzun süredir üzerinde çalışılan bir konudur. Çalışmalar, insanlar organizmasının protein alımını karbonhidratlardan ve yağlardan daha öncelikli olarak düzenlediğini, buna bağlı olarak, hedef protein alımını sağlayabilmek için proteinden fakir diyetlerde protein olmayan enerjiyi fazla tükettiklerini göstermiştir (Hill & Morrison, 2019). Bu sonuçlardan yola çıkılarak, makro besin alımının düzenlenmesinde belirli bir etkileşimi tanımlamak ve obezitede bunun için nedensel bir rol önermek amacıyla protein kaldırıcı hipotezi ortaya atılmıştır (Hill & Morrison, 2019).

2.10.1. Protein Kaldırıcı Hipotezi

Protein kaldırıcı, protein alımının yağ ve karbonhidrat alımından bağımsız olarak beslenmeyi düzenlediği beslenme etkileşimini tanımlar. Diyetteki protein oranı düştükçe, yeterli miktarda protein tüketme dürtüsü gıda alımını ve dolayısıyla enerji alımını artırır, vücut kompozisyonunu değiştirir ve kilo alımına neden olma potansiyeli taşır (Hill & Morrison, 2019). Diyet protein içeriğindeki değişikliklerin farklı canlı türlerinde beslenme davranışını, vücut ağırlığını ve bileşimini ve metabolizmayı değiştirdiği bilinmektedir (Morrison & Laeger, 2015). Bununla birlikte, protein kaldırıcı etkisi türler, fizyolojik durumlar ve beslenme durumuna göre değişmektedir (Hill & Morrison, 2019). Protein kaldırıcı etkisinin insanlarda vücut ağırlığındaki artışlara doğrudan katkıda bulunup bulunmadığına ilişkin tartışmalar devam etmektedir (Hill & Morrison, 2019). Proteinin, protein olmayan enerji alımını daha güçlü bir şekilde etkilediği durumlarda düşük protein/protein olmayan enerji oranlarına sahip diyetlerle aşırı enerji alımı olur. Protein kaldırıcı hipotezi bunun obezite salgınında bir rol oynadığını öne sürmektedir (Hill & Morrison, 2019).

2.10.2. Farklı Beslenme Örüntülerinin Tartı, Vücut kompozisyonu ve Tokluk Hissi Üzerine Etkileri

Protein alımı, yağsız vücut kütlelerinin korunması için önemli belirleyici faktörlerden biridir. Protein alımındaki artış, nitrojen dengesini olumlu yönde etkileyerek yağsız vücut kütlesi miktarını artıracaktır. Erişkinlerde günlük protein alımı $>1,05$ g/kg olduğunda, protein için RDA miktarına yakın protein alımına kıyasla daha fazla yağsız vücut kütlelerinin korunması sağlanacaktır (Krieger et al., 2006).

Farklı çalışmalarda, gruplar arasında benzer enerji alımları olmasına rağmen, düşük karbonhidratlı diyetler, düşük yağlı diyetlere göre daha fazla kilo kaybıyla sonuçlanmıştır (Brehm et al., 2005). Ancak, bu durum tüm çalışmalarda gözlenmemiştir (Dansinger, 2005). Bu nedenle, karbonhidrat alımındaki azalmanın tek başına enerji kısıtlamasının ötesinde herhangi bir fayda sağlayıp sağlamadığı belirsizdir (Krieger et al., 2006). Layman ve ark.'nın çalışmasında BKİ>26 olan kadınlar karbonhidrattan zengin diyet alan ve proteinden zengin diyet alan iki farklı gruba ayrılmıştır (Layman et al., 2003). Her iki diyetle alınan enerji miktarı eşit olarak düzenlenmiştir (Layman et al., 2003). Karbonhidrattan zengin beslenen gruptaki kadınlarda beslenme sonrası insülin düzeyi daha yüksek ve post-prandiyal hipoglisemi daha belirgin olurken, proteinden zengin beslenenlerde daha fazla tokluk hissi bildirilmiştir (Layman et al., 2003). Bu çalışma, yetişkin kadınların diyetlerinde proteinin karbonhidrata oranını artırmanın, vücut kompozisyonu, kan lipitleri, glukoz homeostazı ve kilo kaybı sırasında tokluk üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (Layman et al., 2003).

Düşük karbonhidratlı diyetler, düşük yağlı diyetlere göre daha fazla yağsız vücut kütlesi kaybıyla ilişkilendirilmiştir (Krieger et al., 2006). Yağsız vücut kütlesindeki daha fazla olan bu kayıp, vücut suyunun yağsız vücut kütlesinin bir bileşeni olması ve yağ oranı yüksek diyetlerde oluşan ketozisin su atılımına neden olmasından kaynaklanabilir (Yang & Van Itallie, 1976). Diyetle karbonhidrat alımının 100 gramın altında olması ketozise neden olur (Trumbo et al., 2002). Yağsız vücut kütlesindeki kayıp, insülin proteolizi inhibe ettiğinden, ek olarak düşük insülin konsantrasyonlarından da kaynaklanabilir (Franch & Price, 2005). Düşük karbonhidratlı diyetlerde düşük yağlı diyetlere kıyasla gözlenen daha yüksek yağ kütlesi kaybı da yine insülin konsantrasyonlarındaki değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (Jensen et al., 1989). Çünkü insülin düzeyinin daha düşük olması, vücut yağ depolarından serbest yağ asidi mobilizasyonunu sağlar (Jensen et al., 1989).

2.11. Serbest Karnitin, Asilkarnitinler ve Hastalıkların Mitokondriyal Sistem Üzerine Etkileri

Serbest karnitin (C0 karnitin) ve asilkarnitin (AC) türevlerinden oluşan karnitin havuzu, mitokondri ve peroksizomlarda yağ asidi oksidasyonunun devamlılığını sağlar (Evans & Fornasini, 2003; Reuter & Evans, 2012). Serbest karnitin mitokondri membranındaki mekik sisteminin aracılığıyla, yağ asitlerinin mitokondri içine taşınarak

yağ asidi oksidasyonunda kullanılmasında görev alır. Serbest karnitin, endojen olarak lizin ve metiyoninden sentezlenebilen polar bir moleküldür. Ancak vücuttaki serbest karnitin deposunun büyük bir bölümü kırmızı et, süt ürünleri, kümes hayvanları ve balık gibi hayvansal ürünlerin diyetle alınmasıyla elde edilir (Evans & Fornasini, 2003; Reuter & Evans, 2012). Serbest karnitin havuzu çoğunlukla iskelet kasında bulunmakla birlikte kan, karaciğer, böbrek, beyin ve kalpte de bulunur (Reuter & Evans, 2012). Serbest karnitin havuzunun bir kısmı da renal tübüllerde geri emilim yoluyla sağlanır.

Yağ asidi oksidasyon bozuklukları ve organik asidemiler gibi kalıtsal metabolik hastalıklarda serbest karnitin ve asilkarnitin düzeylerindeki değişiklikler tanısal öneme sahiptir. Bu nedenle serbest karnitin ve asilkarnitinlerin düzeylerindeki değişiklikler bu hastalıklar için oluşturulan yenidoğan tarama programlarında ağırlıklı olarak kullanılır. Karnitin havuzunun farklı mekanizmalarla sıkı bir şekilde düzenlenmesi nedeniyle, karnitin metabolizmasındaki bozulmalar, nicel, analitik yaklaşımlarla tanımlanabilir. Metabolomik çalışmalarının ilerlemesiyle beraber analitik yöntemlerdeki gelişmeler, serbest karnitin ve asilkarnitin esterlerini biyobelirteç araştırmalarının ilgi odağı haline getirmiştir (McCann et al., 2021).

Çeşitli hastalıklarda mitokondriyal fonksiyondaki bozulma olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle mitokondriyal makrobesin metabolizmasındaki değişikliklerin hastalığın gelişimini, ilerlemesi ve ciddiyetini nasıl etkilediğini daha iyi anlamak amacıyla serbest karnitin ve asilkarnitinlerin kan düzeyleri konusunda çalışmalar giderek artmaktadır (McCann et al., 2021). Örneğin insülin direnci ve diyabetin patogenezi, bozulmuş yağ asidi oksidasyonu ve lipotoksisiteyi içeren intramitokondriyal bozukluklarla bağlantılıdır. Bu konu üzerine bazı teoriler, bozuk yağ asidi oksidasyonunun, uzun zincirli asilkarnitin esterleri, asil-KoA, seramid, diasilgliserol gibi lipidlerin sitozolde birikmesine yol açarak insülin sinyalinin bozulmasına ve inhibisyonuna neden olduğunu öne sürer (Bene et al., 2018; Schooneman et al., 2013). Retinopati, nöropati gibi komplikasyonları olan tip II diyabet hastalarının asilkarnitin düzeylerinin komplikasyonsuz diyabetik hastalardan %25 daha düşük olduğu gösterilmiştir (Poorabbas et al., 2007). Diyabetik hastalarda artmış asilkarnitin oluşumunun serbest karnitin düzeylerinin etkilenmesine neden olduğu düşünülmektedir (Poorabbas et al., 2007; Schooneman et al., 2013). Diyabetik hastalarda HbA1c düzeyiyle plazma asetilkarnitin (C2 karnitin), çeşitli kısa ve orta zincirli asilkarnitin düzeyleri

arasında pozitif korelasyonlar bildirilmiştir (Adams et al., 2009). Benzer ilişkiler septik şok, kanser ve kalp hastalığı olan hastalarda gözlenmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde serbest karnitin ve farklı uzunluklardaki asilkarnitinlerin düzeylerinin ölçümü çeşitli hastalıklarda etkilenen mekanizmaların açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olarak, bu hastalıklardaki metabolik bozukluklara ışık tutma potansiyeline sahip olabilir (McCann et al., 2021).

2.12. Kalıtsal Metabolik Hastalıklarda Beslenme Tedavilerinin Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kompozisyonu Üzerine Etkileri

Kalıtsal aminoasit metabolizması bozuklukları olan hastaların yönetimi son 10-20 yılda gelişim göstermiştir. Bir yandan daha etkin tanı ve izlem yöntemlerinin geliştirilmesi, diğer yandan beslenme tedavilerinde özel sentetik aminoasit formüllerinin ve özel besin ürünlerinin sağlanması, hastaların uzun dönem sonuçlarının daha iyi olmasına ve yetişkinlik yaşlarına ulaşmalarına katkıda bulunmuştur (Wilcox et al., 2005). Kalıtsal metabolik hastalıklarda metabolik kontrolü sürdürmek için gereken diyet kısıtlamalarının hem kısa hem de uzun vadede yetersiz beslenme riskini artırabileceği, hastaların vücut kompozisyonlarında değişikliklere neden olabileceği, metabolik sendrom gelişimi ve dolayısıyla bulaşıcı hastalıklar için riskleri arttıracığına dair uzun süredir endişeler vardır. Bu hasta grubunda özellikle PKU tanılı hastaların değerlendirildiği az sayıda çalışma olsa da diğer kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluklarının değerlendirildiği çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Kısıtlı beslenme tedavileri olan hastalar, özellikle düşük doğal protein içerikli diyetler alanlar, fiziksel aktivite azlığının da eklenmesiyle beraber besin ögesi eksikliği, vücut kompozisyonun ve kemik sağlığının bozulması açısından ciddi risk altındadır (de Castro et al., 2021; Molema et al., 2019). Ayrıca, kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluklarında kullanılan sentetik aminoasitlerden oluşan ürünlerin, doğal protein kaynaklarına kıyasla emilim ve biyoyararlanımlarındaki farklılıklar göz önüne alındığında, protein alternatifi olarak yeterlilikleri de dikkate alınmalıdır (Evans et al., 2017; Gropper et al., 1993). Sonuç olarak, kalıtsal metabolik hastalıkların tedavilerinin gerektirdiği beslenmedeki değişikliklere bağlı boy kısıklığı, aşırı tartıllık sıklığında artış ve anormal vücut kompozisyonu dâhil olmak üzere olumsuz sonuçlar ortaya çıkabileceği belgelenmiştir (Hauser et al., 2011; Kölker et al., 2015). Kalıtsal metabolik hastalıkları olan bazı çocuklarda, enerji gereksinimini ve alımını etkileyen iştah değişiklikleri, kusma gibi nedenlerle besin kayıpları veya hareket kabiliyetinde azalmalar olabilir. Bu durum

hastaların vücut kompozisyonlarının değişmesinde bir etken olabilir. Kalıtsal metabolik hastalıklarda aşırı kilo ve metabolik değişiklikler artmış kardiyovasküler riskle ilişkilendirilmiştir (Daniels & Greer, 2008; Zimmet et al., 2007). Bu durum dünya çapındaki araştırmacıları risk altındaki gruplarda erken teşhis ve hasarı önlemenin önemini düşünmeye sevk etmiştir.

Diyet içeriğinde toplam protein, doğal protein ve sentetik aminoasit alımının yüksek olmasıyla daha düşük yağ kütlesi yüzdesi arasında ilişkiler gösterilmiştir (Boye et al., 2002). Diyetle protein alımının artmasının kilo ve vücut kompozisyonunu normalleştirmeye yönelik faydalarını açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (Boye et al., 2002). Bu mekanizmalar, protein alımının tokluk hissini artırarak enerji alımında bir azalma sağlaması (Gately et al., 2007); diyetin tetiklediği termogenez nedeniyle dinlenme sırasında enerji kullanımının artışı (Halton & Hu, 2004); büyüme hormonu ve IGF-1 üretimi üzerinde etki (Weigle et al., 2005) ve kas proteinini anabolizması üzerinde uyarıcı etkiyle yağsız kas kütlesinin korunmasının desteklenmesidir (Drummen et al., 2018). Yüksek proteinli diyetler, protein içeriği düşük diyetlere göre tokluk hissini daha fazla oluşturur (Veldhorst et al., 2009). Bu hasta gruplarında protein alımının kısıtlanması gerektiğinden, bu aynı zamanda yağ alımını da azaltır ve enerji gereksinimleri aşırı karbonhidrat tüketimi ile karşılanır (Sailer et al., 2020). Hastalar arasında makro besin dağılımında bulunan farklılıklar, vücut kompozisyonundaki farklılıklara neden olabilir (Sailer et al., 2020). Hastaların diyetindeki karbonhidratların basit veya kompleks olması, düşük veya yüksek glisemik indeksli olmaları incelenmesi gereken bir başka konudur.

Mevcut sağlık önerileri, obezitenin temel nedeninin tüketilen kalori ile harcanan kalori arasındaki enerji dengesizliği olduğu gerçeğine dayanmaktadır. Obezite tedavisi enerji alımını, metabolizmasını ve harcanmasını potansiyel olarak etkileyen faktörlerin sistematik bir değerlendirmesini gerektirir. Aynı sosyal çevreyi paylaşan bireyler arasında BKİ'nin yüksek değişkenliği göz önüne alındığında, bireysel vücut ağırlığı düzenlemelerinin kilo alımı üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu ve kilo verme müdahalelerinde hedef alınması gerektiği düşünülmektedir (Francini-Pesenti et al., 2020). Bununla birlikte, obezite tedavisinde enerji alımını azaltmayı ve egzersizi artırmayı amaçlayan davranış değişiklikleri sıklıkla başarıya ulaşamamaktadır. Bu durum etiyolojik faktörlerin ve bu faktörler arasındaki etkileşimin tam olarak anlaşılmadığını

düşündürür (Francini-Pesenti et al., 2020). Bireysel düzeyde, kalori alımını azaltmayı ve enerji harcamasını artırmayı amaçlayan kilo verme müdahaleleri genellikle uzun vadede başarılı olmaz (Francini-Pesenti et al., 2020). İlk bakışta bireyin sorumluluğunda olmasına rağmen, davranış değişikliklerinin, diyet ve aktivite düzenindeki değişiklikler de dâhil olmak üzere çevresel ve toplumsal değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkması daha olasıdır. Bu tür davranış değişiklikleri sağlık, tarım, ulaşım, şehir planlama, çevre, gıda işleme ve pazarlama, eğitim gibi sektörlerde destekleyici politikaların eksikliği nedeniyle etkisiz olabilir. Bu nedenle WHO sağlıklı beslenmenin ve fiziksel aktivite artışının toplum genelinde uygulanacak politikalar ve eylemlerle desteklenmesi gerektiğini kabul etmektedir (Francini-Pesenti et al., 2020).

Kalori alımını azaltmayı ve enerji harcamasını artırmayı amaçlayan yaşam tarzı değişiklikleri ve davranışsal müdahalelerin etkinliği sınırlıdır çünkü karmaşık ve kalıcı hormonal, metabolik ve nöro-kimyasal adaptasyonlar kilo kaybına karşı koruma sağlayarak kilo alımına eğilim oluşturur (Francini-Pesenti et al., 2020). Bireysel fizyoloji ve davranışın güçlü sosyal ve yerel çevre faktörleri tarafından şekillendirildiği açıkça ortaya koyulmuştur (Francini-Pesenti et al., 2020). Obezite, kişisel tercihlerden veya toplumdan değil, birey ve çevresi arasındaki ilişkiden kaynaklanır. Bu nedenle, obezite prevalansı ve eğilimlerindeki dikkate değer bölgesel farklılıkların daha iyi anlaşılması, obezitenin toplumsal nedenlerinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu sayede en uygun müdahale stratejilerinin hangileri olduğu konusunda rehberlik sağlanabilir. Prensip olarak, davranış değişikliklerini (eğitim, sağlıklı yaşamın promosyonu, sağlıklı yaşam tarzının teşviki) motive etmeyi ve/veya obezitenin ana nedenlerinin etkilerini azaltan eylemleri, örneğin kanunlar, yönetmelikler ve politika değişikliklerini, amaçlayan müdahaleler obezitenin gerek kişisel bazda gerek toplumsal bazda engellemesinde yardımcı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ekim 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda yürütülmüş, ileriye dönük, gözlemsel, tanımlayıcı bir çalışmadır. İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından kabul edilen (2018/1673 dosya numaralı) bu çalışmada hasta grubu İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından takip edilen olgular arasından seçilmiştir. Tüm gönüllüler veya vasilerinden, çalışma kendilerine açıklandıktan sonra, yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışma grubunun, 1989-2022 yılları arasında İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nden kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu tanısıyla izlenen, en az iki yıl boyunca düşük doğal protein alımı ve yarı sentetik takviyelerden oluşan özel bir beslenme tedavisini sürdüren hastaları içermesi planlanmıştır. Hastalık tanılarının hastalara göre dağılımı PKU, MMA, PA, UCD ve MSUD olması belirlenmiştir. Fiziksel gelişimi engelleyecek başka bir hastalığı bulunanların çalışmaya alınmaması planlanmıştır. Aynı dönemde hastaların sağlıklı kardeşlerinden oluşan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kişilerin kontrol grubunu oluşturması planlanmıştır.

Tüm gönüllülerden toplanması planlanan veriler tanı, cinsiyet, yaş, antropometrik ölçümler, güncel besin tüketim kayıtları, antropometrik değerlendirmeler (boy, kilo, BKİ, bel çevresi), biyoelektrik empedans ölçümleri (yağ kütlesi ağırlığı, yağsız vücut kütlesi ağırlığı, bel çevresi kalça oranı), biyokimyasal tetkikler (plazma insülin düzeyi, kan şekeri, ürik asit, albümin, AST, ALT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, HbA1c, hsCRP ve HOMA indeksi) ve metabolik tetkiklerdir (asil karnitinler).

Katılımcıların antropometrik ölçümleri ayakkabısız olarak, hafif giysiler giyerken yapıldı. Boy en yakın 0,1 cm'ye kadar ve ağırlık en yakın 0,1 kg'a kadar kaydedildi. Tartı ölçümünde SECA elektronik medikal tartı ölçüm cihazı kullanıldı. Çocuklar, ölçüme etki edebilecek herhangi bir destek olmaksızın standart bir anatomik pozisyonda tartıya yerleştirildi. Boy ölçümü için SECA 213 stadiyometresi kullanıldı (600–2100 mm).

Bel çevresi ölçümleri, milimetre hassasiyetinde ölçüm sağlayan esnek, genişletilemeyen bir mezurayla ölçüldü. Tüm antropometrik ölçümler, Lohman ve

ark.'nın (1988) standartlaştırılmış prosedürleri kullanılarak, tek bir eğitimli gözlemci tarafından yapıldı (Lohman, 1988). Bel çevresi ölçümleri, ilk 18 yaş için Öztürk ve ark. çalışmasında Türk çocukları için bildirilen persentillere göre değerlendirildi (Ozturk A., 2011). On sekiz yaş altında bel çevresi için normalin üst sınırı 90. persentil olarak kabul edildi (Zimmet et al., 2007). Erişkin yaştaki gönüllülerin bel çevresi ölçümleri Sönmez ve ark. çalışmasında Türk erişkinleri için belirlenen bel çevresi ölçümü sınırlarına göre değerlendirildi (Sonmez et al., 2013).

Hastalar gece boyu açlığın, hastanın durumuna ve metabolik stabiliteye bağlı olarak 8-10 saat, ardından sabah saatlerinde polikliniğe başvurdu. Vücut kompozisyonu biyoelektrik empedans analizi ile dolaylı olarak, InBody 230, Biospace (Biospace Co., Ltd, Güney Kore) kullanılarak, üreticinin talimatlarına göre ölçülmüştür. Katılımcılardan biyoelektrik empedans değerlendirmesinden önce aç kalmaları ve egzersizden kaçınmaları istendi. Vücut kompozisyonunu değerlendirmek için yapılan ölçümler yağsız vücut kütlesi ve yağ kütlesini içeriyordu. Bu ölçüm için katılımcılar ince giysilerle, yalınayak kaldılar, metal takılarını çıkardılar. Katılımcılar kolları yanlarında, kolları ve uylukları birbirine değmeyecek şekilde, ölçüm cihazında ayakta dururken ölçüm yapıldı. Yağsız vücut kütlesi (SSM) ve yağ kütlesi kg olarak ölçüldü. Bel çevresi-kalça oranı ölçümü yapıldı.

Beden kitle indeksi katılımcıların kilogram birimiyle ağırlıklarının, metre birimiyle boylarının karesine bölünmesiyle hesaplandı. Beden kitle indeksi kg/m^2 birimiyle kaydedildi. On sekiz yaş üstündeki katılımcılar için beden kitle indeksi $<18,5$ düşük tartılı, $18,5-24,9$ normal, $25-29,9$ aşırı tartılı, >30 obez olarak değerlendirildi (CDC, 2022). On sekiz yaş altındaki katılımcılar için beden kitle indeksi z skoru -2'nin altı malnütrisyon, beden kitle indeksi z skoru -2 ile 1 arası normal, 1 ile 2 arası aşırı tartılı, 2'nin üstü obez olarak kabul edildi.

Hastaların 3 günlük besin tüketim kayıtlarından toplanan diyet verileri, aynı diyetisyen tarafından, BeBis (8. Sürüm, Ümraniye, Türkiye) diyet analiz programı kullanılarak analiz edildi. Hastaların tükettiği günlük doğal protein, özel tıbbi besin kaynaklı protein, yağ, karbonhidrat ve enerji miktarı belirlendi. Tüketilen protein, yağ ve karbonhidrat miktarı toplam diyet alımının yüzdesi olarak hesaplandı. Tüketilen tıbbi beslenme amaçlı formülalar sentetik esansiyel aminoasit karışımı olarak tanımlandı.

Biyokimyasal tetkikler öncesi katılımcılar 8-10 saat aç bırakıldı. Açlık glukoz, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, albümin, hsCRP, HbA1c ve insülin serum konsantrasyonları belirlendi. HOMA-IR değeri, açlık glukozu (mmol/L) ve açlık insülininin (μ U/mL) çarpımının 22,5'e bölünmesiyle hesaplandı. Erişkinler için insülin direncini gösteren HOMA-IR sınırı 2,5 olarak kabul edildi. Çocuk ve ergenler için insülin direncini gösteren HOMA-IR değeri, Keskin ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi, 3,16 olarak kabul edildi. Hastaların asilkarnitin analizi Waters-Quadromicro marka cihazda, likit kromatografi-kütle spektrofotometresi (LC-MS/MS) yöntemiyle yapıldı.

Fenilketonüri hastaları arasında ilk tanı anında Phe değeri $>1200 \mu\text{mol/L}$ veya izlemde phe toleransı $<20 \text{ mg/dl}$ olan hastalar klasik fenilketonüri olarak, ilk tanı anında Phe değeri $600-1200 \mu\text{mol/L}$ arasında veya izlemde Phe toleransı $>20 \text{ mg/kg}$ olan hastalar hafif PKU hastaları olarak sınıflandırıldı. Fenilketonüri hastaları için tedavi hedefleri ilk 10 yaşta fenilalanin değerinin $60 - 360 \mu\text{mol/L}$, 10 yaş sonrası $60 - 600 \mu\text{mol/L}$ aralığında olması olarak kabul edildi. Hastaların bir takvim yılı içinde yapılmış, yaşa uygun hedef kan fenilalanin düzeyi ölçümleri sayısının o yıl içinde yapılmış tüm kan fenilalanin değeri ölçümleri sayısına oranı, o takvim yılı için tedavi başarısı olarak tanımlanmıştır. Fenilketonüri grubundaki katılımcılar BH_4 tedavisi uygulanmayan hastalar arasından seçildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney u test, Kruskal-Wallis, Anova ve Tukey testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Genel Karakteristik Özellikleri

Çalışma grubu 140 katılımcıdan (112 kalıtsal metabolik hastalık tanılı hasta, 28 sağlıklı, hasta kardeşlerinden oluşan kontrol grubu) meydana gelmiştir. Hasta grubunun %52'sini, kontrol grubunun %57'sini kadınlar oluşturmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farkı bulunmamaktadır. Hasta grupları fenilketonüri tanılı 25 hasta (13 kadın, 12 erkek), MSUD tanılı 21 hasta (12 kadın, 9 erkek), organik asidemi tanılı 32 hasta (13 kadın, 19 erkek), üre döngüsü bozukluğu tanılı 34 hastadan (22 kadın, 12 erkek) oluşmuştu (Tablo 4-1).

4.2. Fenilketonüri Tanılı Hasta Grubu

Fenilketonüri grubunda 25 katılımcının 13'ü kadın (%52), 12'si erkekti (%48). Hastaların yaş ortalaması $15,9 \pm 6,2$ (medyan: 14; dağılım: 7,2-29,5) yıldır (Tablo 4-1). Hastaların beslenme tedavisi uygulanarak izlem süresi ortalama $14,7 \pm 5,9$ (dağılım: 6,1-25,9) yıldır. On yedi hasta (%68) klasik fenilketonüri, 8 hasta (%32) hafif fenilketonüri tanısıyla izleniyordu. Hastaların çalışmaya dâhil edilmeden önceki son bir yılda tedavi başarısı ortalama 47 ± 37 idi. Kontrol grubu ve PKU grubu arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve PKU grubu arasında BKİ dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve PKU grubu arasında bel çevresi dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve PKU grubu arasında boy Z-skoru, ağırlık Z-skoru, bel çevresi kalça oranı (WHR), yağsız kas kütlesi (SMM) yüzdesi, yağ yüzdesi değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve PKU grubu arasında HOMA-IR dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve PKU grubu arasında glukoz, ürik asit, AST, ALT, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, albumin, insülin, HbA1c, serbest karnitin ve asilkarnitinlerin toplam değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4-1). Fenilketonüri grubunda kilogram başına doğal protein tüketimi organik asidemi (OA) grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüktü, total esansiyel aminoasit karışımı (EAA) kullanımı, kilogram başına EAA kullanımı, total protein kullanımı OA grubu ve UCD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti. Fenilketonüri grubu hastaların diyetlerinde toplam proteinden sağlanan enerjinin oranı OA grubu ve UCD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti. Fenilketonüri grubu hastaların diyetlerinde karbonhidrattan sağlanan enerjinin oranı MSUD grubuna göre

anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti. Fenilketonüri grubu hastaların diyetlerinde yağdan sağlanan enerjinin oranı MSUD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüktü. Fenilketonüri grubu hastaların diyetlerinde 100 kkal enerji başına alınan protein miktarı OA grubu ve UCD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti (tablo 4-2).

4.3. MSUD Tanılı Hasta Grubu

MSUD tanısıyla beslenme tedavisi uygulanarak takip edilen 12 kadın (%57,1), 9 erkek (%42,9), toplamda 21 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $13 \pm 5,8$ (medyan: 11,8; dağılım: 4,6–26,6) yıld (Tablo 4-1). Hastaların beslenme tedavisi uygulanarak izlem süresi ortalama $11,8 \pm 6,3$ (dağılım: 4,6-26,4) yıld. Kontrol grubu ve MSUD grubu arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve MSUD grubu arasında BKİ dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve MSUD grubu arasında bel çevresi dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. MSUD grubunda boy Z-skoru kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubu ve MSUD grubu arasında ağırlık Z-skoru, WHR, SMM yüzdesi, yağ yüzdesi değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve MSUD grubu arasında HOMA-IR dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. MSUD grubunda AST ve HbA1c değerleri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ve MSUD grubu arasında glukoz, ürik asit, ALT, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol, albumin, insülin, serbest karnitin ve asilkarnitinlerin toplam değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4-1). MSUD grubu hastalarda doğal protein kullanımı OA ve UCD gruplarına göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüktü. MSUD grubu hastalarda kilogram başına doğal protein tüketimi OA grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüktü. MSUD grubu hastalarda total esansiyel amino-asit karışımı (EAA) kullanımı, kilogram başına EAA kullanımı, total protein kullanımı OA grubu ve UCD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti. MSUD grubu hastalarda kilogram başı total protein kullanımı UCD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti. MSUD grubu hastaların diyetlerinde proteinden sağlanan enerjinin oranı OA grubu ve UCD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti. MSUD grubu hastaların diyetlerinde karbonhidrattan sağlanan enerjinin oranı PKU grubu ve OA grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak düşüktü. MSUD grubu hastalarda yağdan sağlanan enerjinin oranı PKU

grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti. MSUD grubu hastalarda diyetle alınan enerjinin miktarı UCD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak yüksekti (tablo 4-2).

4.4. Organik Asidemi Tanılı Hasta Grubu

Organik asidemi grubundaki 13 kadın (%39,6), 19 erkek (%59,4) hastadan 17'si (%53) MMA tanılı, 15'i (%47) PA tanılıydı. Organik asidemi grubundaki hastaların yaş ortalamaları $14,1 \pm 9,1$ (medyan: 10,2; dağılım: 5,5–33,3) yılı (Tablo 4-1). Hastaların beslenme tedavisi uygulanarak ortalama izlem süresi $12,1 \pm 7,5$ (medyan: 9,5; dağılım: 4,3–32,2) yılı. Organik asidemili hastalar diğer gruplardan farklı olarak, günlük 20-65 (ortalama: 34 ± 7 ; median: 41) mg/kg karnitin desteği kullanıyordu. Kontrol grubu ve organik asidemi grubu arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve organik asidemi grubu arasında BKİ dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve organik asidemi grubu arasında bel çevresi dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Organik asidemi grubunda boy Z-skoru, WHR değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubu ve organik asidemi grubu arasında ağırlık Z-skoru, SMM yüzdesi, yağ yüzdesi değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve organik asidemi grubu arasında HOMA-IR dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Organik asidemi grubunda AST, ALT, trigliserit, asilkarnitinlerin toplam değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu ve organik asidemi grubu arasında glukoz, ürik asit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, albumin, insülin, HbA1c, serbest karnitin değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4-1). Organik asidemi grubunda beslenme tedavisinde günlük tüketilen doğal protein miktarı MSUD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) yüksekti. Kilogram başına tüketilen günlük doğal protein miktarı OA grubunda, PKU grubu ve MSUD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) yüksekti. Organik asidemi grubunda tüketilen total esansiyel aminoasit karışımı miktarı, kilogram başına aminoasit karışımı miktarı, total protein tüketimi, beslenme tedavisinde proteinden sağlanan enerji miktarının yüzdesi PKU ve MSUD gruplarına göre anlamlı ($p < 0,05$) düşüktü. Organik asidemi grubunda karbonhidrattan sağlanan enerjinin yüzdesi MSUD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) yüksekti. Organik asidemi grubunda 100 kkal enerji başına tüketilen protein miktarı PKU grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) yüksekti (tablo 4-2).

4.5. Üre Döngüsü Bozukluğu Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi

Üre döngüsü bozukluğu grubunu oluşturan 22 kadın (%64,7), 12 erkek (%35,3) toplamda 34 katılımcının 3'ü (%9) CPS1 eksikliği, 1'i (%3) erkek ornitin transkarbamilaz eksikliği (OTC) 12'si (%36) kız OTC, 11'i (%32) ASS, 6'sı (%17) ASL eksikliği, 1'i (%3) ARG eksikliği tanılıydı. Katılımcıların yaş ortalamaları $17,3 \pm 10$ (medyan: 15,9; dağılım: 4,1 – 32,2) yıldır (Tablo 4.1). Beslenme tedavisi uygulanarak izlem süresi ortalama $12,5 \pm 7,6$ (medyan: 11,4; dağılım: 2,2–30,6) yıldır. Kontrol grubu ve üre döngüsü bozukluğu grubu arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve üre döngüsü bozukluğu grubu arasında BKİ dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve üre döngüsü bozukluğu grubu arasında bel çevresi dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Üre döngüsü bozukluğu grubunda boy Z-skoru, ağırlık Z-skoru, WHR, SMM yüzdesi kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubu ve üre döngüsü bozukluğu grubu arasında yağ yüzdesi değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol grubu ve üre döngüsü bozukluğu grubu arasında HOMA-IR dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. Üre döngüsü bozukluğu grubunda AST, ALT, HbA1c değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Üre döngüsü bozukluğu grubunda albumin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Kontrol grubu ve üre döngüsü bozukluğu grubu arasında glukoz, ürik asit, total kolesterol, trigliserit HDL kolesterol, LDL kolesterol, insülin, serbest karnitin ve asilkarnitinlerin toplam değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4-1). Üre döngüsü bozukluğu grubunda günlük doğal protein ortalaması MSUD grubuna göre anlamlı olarak ($p < 0,05$) daha fazlaydı. Üre döngüsü bozukluğu grubunda günlük esansiyel aminoasit karışımı miktarı, kilo başına tüketilen esansiyel aminoasit karışımı miktarı, total protein miktarı PKU ve MSUD gruplarına göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Kilogram başına tüketilen protein miktarı UCD grubunda MSUD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Üre döngüsü grubunda beslenme tedavisinde proteinden sağlanan enerjinin oranı PKU ve MSUD gruplarına göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Üre döngüsü grubunda günlük tüketilen enerjinin miktarı MSUD grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. Üre döngüsü grubunda 100 kkal enerji başına tüketilen protein miktarı PKU grubuna göre anlamlı ($p < 0,05$) daha düşüktü (tablo 4-2).

Tablo 4-1: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarının Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		PKU Grubu		p	MSUD Grubu		p	Organik Asidemi Grubu		p	Üre Döngüsü Bozukluğu		p
		Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan		Ort.±ss	Medyan	
Yaş (yıl)		16,8 ± 7,0	17,1 (3,5-29,7)	15,9 ± 6,2	14 (7,2-29,5)	0,617 [†]	13,0 ± 5,8	11,8 (4,6-26,6)	0,054 [†]	14,1 ± 9,1	10,2 (5,5-33,3)	0,214 [†]	17,3 ± 10,0	15,9 (4,1-32,2)	0,798 [†]
Cinsiyet n (%)	Erkek	12	42,9%	12	48,0%	0,707 ^{x²}	9	42,9%	1,000 ^{x²}	19	59,4%	0,201 ^{x²}	12	35,3%	0,543 ^{x²}
	Kadın	16	57,1%	13	52,0%		12	57,1%		13	40,6%		22	64,7%	
Beslenme tedavisi (yıl)				14,7 ± 5,9	14,2 (6,1-25,9)		11,8 ± 6,3	11,6 (4,6-26,4)		12,1 ± 7,5	9,5 (4,3-13,2)		12,5 ± 7,6	11,4 (2,2-30,6)	
BKİ n (%)	Düşük	1	3,6%	0	0,0%	0,481 ^{x²}	2	9,5%	0,983 ^{x²}	6	18,8%	0,351 ^{x²}	9	26,5%	0,224 ^{x²}
	Normal	17	60,7%	19	76,0%		12	57,1%		12	37,5%		18	52,9%	
	Aşırı Tartılı	7	25,0%	3	12,0%		5	23,8%		6	18,8%		3	8,8%	
	Obez	3	10,7%	3	12,0%		2	9,5%		8	25,0%		4	11,8%	
Bel Çevresi n (%)	Normal	17	63,0%	20	80,0%	0,175 ^{x²}	11	73,3%	0,495 ^{x²}	11	52,4%	0,461 ^{x²}	20	69,0%	0,635 ^{x²}
	Artmış	10	37,0%	5	20,0%		4	26,7%		10	47,6%		9	31,0%	
	Bilgi Yok	1		0			6			11			5		
Boy Z Skoru		0,3 ± 1,0	0,2	0,1 ± 0,7	0,2	0,424 [†]	-0,9 ± 1,7	-1,0	0,015 [†]	-1,1 ± 1,3	-1,0	0,001 [†]	-1,0 ± 1,9	-0,4	0,035 ^m
Ağırlık Z Skoru		0,4 ± 1,2	0,1	0,2 ± 1,2	0,2	0,619 [†]	-0,8 ± 2,2	-0,6	0,050 [†]	-0,5 ± 1,9	-0,5	0,091 [†]	-1,1 ± 2,3	-0,9	0,032 ^m
WHR		0,9 ± 0,1	0,9	0,8 ± 0,1	0,8	0,215 [†]	0,8 ± 0,1	0,8	0,098 ^m	0,8 ± 0,1	0,8	0,038 [†]	0,8 ± 0,1	0,8	0,024 [†]
SMM Yüzdesi		37,8 ± 4,5	37,8	37,9 ± 4,7	38,5	0,924 [†]	35,7 ± 5,9	36,3	0,168 [†]	35,0 ± 7,9	33,2	0,103 [†]	35,0 ± 6,1	34,6	0,049 [†]
Yağ Yüzdesi		28,4 ± 8,3	27,3	28,2 ± 8,1	28,2	0,948 [†]	28,3 ± 9,4	26,8	0,971 [†]	30,3 ± 13,4	30,3	0,513 [†]	29,9 ± 10,5	31,4	0,550 [†]
HOMA-IR n (%)	Normal	17	60,7%	19	76,0%	0,234 ^{x²}	17	85,0%	0,068 ^{x²}	22	84,6%	0,050 ^{x²}	23	74,2%	0,269 ^{x²}
	Artmış	11	39,3%	6	24,0%		3	15,0%		4	15,4%		8	25,8%	
	Bilgi Yok						1			6			3		
Glukoz (mg/dl)		82,9 ± 15,9	86,0	88,8 ± 12,1	85,0	0,682 ^m	91,7 ± 14,4	91,0	0,051 ^m	84,9 ± 24,3	88,5	0,467 ^m	92,6 ± 28,8	87,0	0,474 ^m
Ürik Asit (mg/dl)		4,5 ± 1,4	3,9	3,9 ± 1,0	3,8	0,096 [†]	4,2 ± 1,4	4,1	0,556 [†]	4,3 ± 1,5	3,8	0,449 ^m	3,8 ± 0,9	3,8	0,102 ^m
AST (U/L)		19,4 ± 5,3	18,4	20,7 ± 5,3	21,5	0,361 [†]	24,2 ± 7,9	23,0	0,014 [†]	28,3 ± 10,2	28,2	0,000 ^m	35,2 ± 22,1	30,6	0,001 ^m
ALT (U/L)		14,6 ± 7,9	11,9	16,1 ± 4,2	16,0	0,379 [†]	19,3 ± 11,7	16,3	0,071 ^m	19,8 ± 9,9	17,1	0,025 ^m	26,3 ± 24,4	18,8	0,001 ^m
Total Kolesterol (mg/dl)		148,1 ± 59,6	162,0	149,4 ± 24,4	151,5	0,920 [†]	155,8 ± 34,7	145,0	0,604 [†]	170,8 ± 57,3	169,0	0,141 ^m	161,3 ± 64,2	150,0	0,416 [†]
Trigliserit (mg/dl)		92,2 ± 46,6	80,0	97,5 ± 48,0	73,0	0,915 ^m	101,0 ± 49,4	92,0	0,195 ^m	142,1 ± 88,7	106,5	0,021 ^m	106,2 ± 94,1	67,0	0,263 ^m
HDL kolesterol (mg/dl)		53,6 ± 17,2	55,5	52,3 ± 13,6	49,1	0,768 [†]	53,3 ± 14,6	47,3	0,940 [†]	52,2 ± 15,6	51,0	0,742 [†]	59,3 ± 20,8	60,1	0,303 ^m
LDL kolesterol (mg/dl)		91,7 ± 31,2	97,0	82,5 ± 21,5	82,0	0,234 [†]	87,7 ± 34,0	81,0	0,674 [†]	92,4 ± 27,8	90,0	0,926 [†]	87,4 ± 47,4	75,0	0,687 [†]
Albumin (g/dl)		4,8 ± 0,2	4,8	4,9 ± 0,3	4,9	0,138 [†]	4,9 ± 0,3	5,0	0,627 [†]	4,7 ± 0,4	4,7	0,100 ^m	4,5 ± 0,4	4,5	0,000 ^m
İnsülin (µU/ml)		11,8 ± 7,3	9,5	10,3 ± 8,7	7,9	0,269 ^m	11,1 ± 9,5	8,6	0,537 ^m	8,4 ± 5,5	6,4	0,090 ^m	8,8 ± 6,8	6,7	0,062 ^m
HbA1c		5,2 ± 0,3	5,2	5,1 ± 0,3	5,0	0,248 [†]	5,8 ± 1,7	5,4	0,027 ^m	5,1 ± 0,3	5,1	0,499 [†]	5,3 ± 1,1	5,4	0,024 ^m
Serbest karnitin (µM/L)		31,0 ± 7,7	29,2	32,2 ± 11,4	30,1	0,702 ^m	33,9 ± 12,0	34,0	0,117 ^m	33,3 ± 14,4	28,8	0,795 ^m	31,3 ± 9,7	30,8	0,557 ^m
Asil karnitinler toplamı (µM/L)		5,3 ± 1,1	5,2	5,4 ± 1,9	5,5	0,557 ^m	5,1 ± 0,9	5,1	0,770 ^m	27,5 ± 11,4	23,6	<0,001 ^m	5,4 ± 2,0	5,3	0,955 ^m

[†] test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; BKİ: Beden kitle indeksi; HbA1c: Hemogloblin A1c; HOMA-IR: Homeostazi model değerlendirilmesi-insülin rezistansı; MSUD: Akçağaç şurubu idrarı hastalığı

ort: ortalama; PKU; Fenilketonüri; SS: Standart sapma; SSM: Yağsız kas kütlesi; WHR: Bel çevresi - kalça oranı

p<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 4-2: Hasta Gruplarının 3 Günlük Besin Tüketim Kayıtlarından Elde Edilen Bilgiler

Günlük tüketilen miktarlar		n	Ort±ss	Medyan	p	İlgili değişkene göre ortalamaları farklı olan gruplar	p ^a
Doğal protein (g)	PKU	25	20±9,9	17	<0,001 ^{k-w}	MSUD-OA MSUD-UCD	0,000 ^m 0,039 ^m
	MSUD	21	14,8±7,9	14,6			
	OA	32	25,2±9,9	22,9			
	UCD	33	20,7±9,3	21,7			
Doğal protein (g/kg)	PKU	25	0,39±0,14	0,37	<0,001 ^{k-w}	OA-PKU OA-MSUD	0,000 ^m 0,000 ^m
	MSUD	21	0,39±0,21	0,34			
	OA	32	0,73±0,29	0,645			
	UCD	33	0,53±0,25	0,5			
EAA (g)	PKU	25	22,2±4,81	21	<0,001 ^{k-w}	PKU-OA PKU-UCD MSUD-OA MSUD-UCD	0,000 ^m 0,000 ^m 0,000 ^m 0,000 ^m
	MSUD	21	24,9±11,1	27,4			
	OA	32	4,34±5	3,8			
	UCD	33	7,19±5,7	6			
EAA (g/kg)	PKU	25	0,46±0,17	0,45	<0,001 ^{k-w}	PKU-OA PKU-UCD MSUD-OA MSUD-UCD	0,000 ^m 0,000 ^m 0,000 ^m 0,000 ^m
	MSUD	21	0,68±0,32	0,7			
	OA	32	0,11±0,12	0,095			
	UCD	33	0,19±0,14	0,165			
Total protein (g)	PKU	25	42,3±11,9	38	<0,001 ^{k-w}	PKU-OA PKU-UCD MSUD-OA MSUD-UCD	0,000 ^m 0,000 ^m 0,001 ^m 0,001 ^m
	MSUD	21	40,4±11	38,9			
	OA	32	28,6±7,4	28,1			
	UCD	34	27,4±11,1	27,1			
Total protein (g/kg)	PKU	25	0,85±0,25	0,87	<0,001 ^{k-w}	MSUD-UCD	0,000 ^m
	MSUD	21	1±0,39	1,11			
	OA	32	0,83±0,27	0,755			
	UCD	34	0,71±0,30	0,645			
Doğal protein/EAA	PKU	25	0,91±0,46	0,77	0,069 ^{k-w}		
	MSUD	20	0,71±0,72	0,52			
	OA	32	2±2,49	3,05			
	UCD	34	1,96±1,74	2,02			
Protein (%)	PKU	25	9,4±1,5	9	<0,001 ^{k-w}	PKU-OA PKU-UCD MSUD-OA MSUD-UCD	0,000 ^m 0,000 ^m 0,007 ^m 0,005 ^m
	MSUD	21	9,9±4,3	9			
	OA	32	7,2±2,3	7			
	UCD	34	7,2±2,3	6			
Karbonhidrat (%)	PKU	25	56±5,6	56	<0,001 ^{k-w}	MSUD-PKU MSUD-OA	0,001 ^m 0,005 ^m
	MSUD	21	48±7,8	48			
	OA	32	56±8,4	55,5			
	UCD	34	53±7,7	53			
Yağ (%)	PKU	25	33,8±5	34	0,003 ^A	MSUD-PKU	0,003 ^T
	MSUD	21	41,6±8,2	44			
	OA	32	39±7,98	37			
	UCD	34	39,2±7,6	39			
Enerji (kkal)	PKU	25	1779±376	1787	<0,001 ^A	MSUD-UCD	<0,001 ^T
	MSUD	21	2027±440	2000			
	OA	32	1758±355	1764			
	UCD	34	1580±439	1594			
Enerji/RDA enerji	PKU	25	0,8±0,19	0,8	0,010 ^A		
	MSUD	21	0,94±0,25	1,02			
	OA	32	0,91±0,12	0,89			
	UCD	34	0,80±0,18	0,83			
Total Protein/100 kkal	PKU	25	2,39±0,57	2,44	<0,001 ^{k-w}	PKU-OA PKU-UCD	0,000 ^m 0,000 ^m
	MSUD	21	2±0,4	2,03			
	OA	32	1,69±0,47	1,58			
	UCD	34	1,75±0,55	1,665			

^{k-w}Kruskal-Wallis / ^AAnova / ^mMann-whitney u test / ^TTukey

p^a: Post-Hoc test için düzeltilmiş p değeri

EAA: Esansiyel amino asit; g: gram; kg: kilogram ort: ortalama; RDA: Önerilen günlük alım; SS: Standart sapma

PKU: Fenilketonüri; MSUD: Akçağaç şurubu idranı hastalığı; OA: Organik asidemi; UCD: Üre döngüsü bozukluğu

‰: Alınan toplam enerjinin yüzdesi

p<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir

5. TARTIŞMA

Kalıtsal aminoasit metabolizma hastalığı olan kişilerin tedavileri, yaşam boyu uygulanması gereken özel beslenme tedavilerini içerdiklerinden, gerek hasta gerek hekimler için zorlu bir süreçtir. Kalıtsal metabolizma hastalıklarının beslenme tedavilerinin amacı bir yandan metabolik stabilitenin sağlanması iken, öte yandan normal büyümenin sağlanması için yeterli besin öğelerinin sunulmasıdır. Beslenme tedavilerinde doğal protein alımının azaltıldığı, belirli aminoasitleri, ayarlanmış miktarlarda içeren sentetik aminoasit karışımlarının kullanıldığı hastalığa özel diyetler uygulanır. Beslenme tedavilerinde doğal protein kısıtlamasının bir sonucu olarak karbonhidrat ve yağdan gelen enerjinin sağlıklı diyetlere göre fazla oranda olduğu, hastanın katabolizmaya girmemesini garanti etmek için de toplam günlük enerji miktarının önerilen günlük miktarların biraz üzerinde tutulduğu diyetler kullanılmaktadır. Bu diyetler bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar için risk artışına neden olur. Kalıtsal metabolizma hastalıklarının bir kısmında hayatı tehdit edebilen, akut metabolik ataklar gelişebilmektedir. Kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluklarında akut ataklar sırasında katabolizmanın engellenmesi ve toksik maddelerin birikiminin önlenmesi için atak sırasında doğal protein alımı azaltılarak enerji sunumu önerilen günlük miktarların üzerine çıkarılır. Akut toksisitenin engellenmesi için doğal protein alımının azaltıldığı veya kesildiği bu dönemlerde, hastanın klinik bulgularının imkan verdiği andan itibaren beslenmenin tekrar başlatılması beslenmenin devamlılığının sağlanması açısından önemlidir. Diğer yandan katabolizmanın engellenmesi için yüksek miktarda enerji sunulmasının uzun vadede aşırı tartılığa yatkınlık gibi olumsuz etkiler doğurabileceğinden endişe edilmektedir. Hastaların beslenme tedavilerine uyumsuzluklarının da aşırı tartılılık riskinin artmasıyla ilişkili bir diğer etmen olduğu düşünülmektedir (Sena et al., 2020). Kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastaların beslenme tedavisinde, doğal protein tüketimi kısıtlamasının yanı sıra katabolizmaya girmelerini engelleyerek bireylerin enerji ihtiyaçlarını karşılamak için karbonhidrattan zengin diyetlerin tüketilme eğilimi ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluklarında uygulanan beslenme tedavilerinin uzun süreli etkileri hakkında mevcut bilgilerimiz kısıtlıdır. Yakın dönemde kalıtsal metabolik hastalığı olan çocuk ve erişkinlerin, özellikle de fenilketonüri hastalığı olanlarda, vücut kompozisyonları ve vücut ağırlıkları üzerine beslenme tedavilerinin uzun dönem etkileri konusunda çalışmalar yapılmaya başlamış

olsa da kalıtsal aminoasit metabolizması hastalıklarının yönetiminde ideal tedavi uygulamalarını belirlemek için kanıta dayalı çalışmalar yeterli değildir.

Aşırı tartıllık ve obezite sıklığı dünya genelinde artış gösterdiği iyi bilinen bir durum olma özelliğini korumaktadır. Kalıtsal metabolizma hastalarında aşırı tartıllık ve obezite gelişmesiyle ilgili endişeler, rutin klinik takiplerinde tartı fazlalığı olduğunun gözlenmesiyle, daha da artmaktadır. Analiz edilen hastalık gruplarından bağımsız olarak aşırı tartıllığın son yıllarda küresel olarak artışında esas nedenin pozitif enerji dengesi (fiziksel hareketsizlik ve yüksek kalori alımı), diyet bileşimindeki ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Ng et al., 2014).

Kalıtsal aminoasit metabolizması hastalıklarında uygulanan beslenme tedavilerinin hastalar için aşırı tartıllık ve obezite riski oluşturmasıyla ilgili ekibimizin de endişeleri bulunmaktaydı. Çok sayıda kalıtsal aminoasit metabolizması hastalığı tanılı hastayı, uzun tedavi sürelerince, diyetisyen ile beslenme ve metabolizma hastalıkları uzmanının hastanın beslenme tedavisi karar mekanizmasında birlikte rol aldığı bir merkez olarak hastalarımızın klinik durumun dökümente edilmesinin, farklı kalıtsal aminoasit metabolizması hastalık gruplarında bulaşıcı olmayan hastalıklara ilişkin risklerin ortaya çıkarılmasının, yapılan doğru ve yanlış uygulamaların belirlenmesinin bu konuda literatüre katkıda bulunup, sorunların çözümünde pay sahibi olacağını düşünerek çalışmamızı planladık. Çalışmamıza dâhil edilen hasta gruplarına ilişkin en dikkat çekici bulgular tüm hasta gruplarının BKİ, ağırlık z-skoru, bel çevresi, yağ kütlesi gibi antropometrik ölçümlerinin kontrol grubundan farklı olmamasıdır. Çalışmamızda organik asidemi tanılı hastaların BKİ'leri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklı çıkmasa da organik asidemi tanılı hastaların %25'i obez, %18'i aşırı tartılı çıkmıştır. Obez ve aşırı tartılılar kontrol grubunda sırasıyla %10,7 ve %25'tir. Bu açıdan bakıldığında organik asidemi tanılı hastalarda, diğer hasta gruplarımıza nazaran, aşırı tartıllık ve obezite riski açısından daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz. de Castro ve ark. çalışmasında çoğunluğu PKU ve hafif hiperfenilalaninemi tanısıyla izlenen, MSUD, tirozinemi tip1, metyonin adenziltransferaz I/III eksikliği, glutarik asidemi tip 1, üre döngüsü bozukluğu, 3-hidroksi 3-metil glutarik asidüri, metilmalonik asidemi ve non-ketotik hiperglisinemi tanılı, kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu olan, toplamda 76 hastanın kontrollere göre daha yüksek BKİ değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir (de Castro et al., 2021). Diğer bir çalışmada organik asidemi tanılı

hastalarda boya göre tartının artmış olduğu gözlenmiştir (van Hagen et al., 2004). Metilmalonik asidemi tanılı 15 hastada yapılan çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun BKİ'lerinin normal olduğu tespit edilmiştir (Martín-Hernández et al., 2009). Bir başka çalışmadaysa aminoasit metabolizması bozukluğu olan kadın hastaların BKİ'leri kontrol grubuna göre daha düşük olma eğiliminde bulunmuştur (Wilcox et al., 2005). Özellikle PKU tanılı hastaların sağlıklı topluma göre BKİ'lerinin daha fazla olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır (Burrage et al., 2012; Burton et al., 2018; Trefz et al., 2019). McBurnie ve ark'da PKU'lu çocukların sağlıklı akranlarına göre BKİ'lerinin daha fazla olduğunu gözlemlemiştir (McBurnie et al., 1991). Acosta ve ark. da çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Acosta et al., 2003). Holm ve ark. 124 PKU'lu çocukla yaptığı araştırmada sağlıklı çocuklarla karşılaştırdığında, hastalığı olan grupta kilo artışı eğilimi bulunmuştur (Holm et al., 1979). Bazı çalışmalar PKU tanılı kadın hastaların BKİ ve yağ kütlesinin kontrol gruplarına göre daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (Albersen et al., 2010; Robertson et al., 2013). Ülkemizde yapılan bir çalışmada PKU'lu hastalarda obezite sıklığının belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (Ozturk et al., 2018). Amerika Birleşik Devletleri'nde yakın zamanda yapılan bir çalışmada çocuk yaş grubundaki PKU'lu hastaların obez veya aşırı tartılı olduğunu ortaya koymuştur (Burrage et al., 2012). Ergenlik dönemindeki PKU'lu hastaların değerlendirildiği İspanya'dan bir çalışmada, BKİ'leri sağlıklı kontrollere göre daha fazla bulunmuştur (Belanger-Quintana & Martínez-Pardo, 2011). Brezilya'da aynı bölgede yaşayan PKU'lu hastalar arasında, iki yıl arayla yapılan değerlendirmede aşırı tartıllık ve obezite sıklığının giderek arttığı gözlenmiştir (Sena et al., 2020). Bununla beraber literatürde bu konu üzerinde kesin bir görüş birliği yoktur (Mazzola et al., 2016). Mazzola ve ark. PKU'lu hasta kohortlarının %75'inde BKİ normal, %22'sinde ise BKİ yüksek saptanmıştır (Mazzola et al., 2016). Bizim çalışmamızda olduğu gibi hasta gruplarıyla sağlıklı kontroller arasında BKİ değerleri açısından farklılık saptanamamış başka çalışmalar da bulunmaktadır (Camatta et al., 2020; Dobbelaere et al., 2003; Doulgeraki et al., 2014; Evans et al., 2017a; Huemer et al., 2007; Rocha et al., 2013; Rocha et al., 2012). Literatürdeki bu farklı sonuçlar, çoğu çalışmada, puberte öncesi ve sonrası hastaların tek bir grupta değerlendirilmesinden kaynaklanabilir. Çalışmaların farklı beslenme alışkanlıkları olan toplumlarda yapılıyor olması, toplumlarda aşırı tartıllık ve obezite sıklığının farklı olması bir başka neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında farklı metabolizma merkezlerinin beslenme tedavileri uygulamalarının ve takip pratiklerinin değişkenlik göstermesi hastalarda aşırı

tartırlılık ve obezite sıklığının, antropometrik değerlendirme sonuçlarının birbirleriyle örtüşmemesinin diğer nedenleri arasındadır.

Özel beslenme tedavisi alan, protein metabolizması bozukluğu tanılı hastalarımız arasında PKU tanılı hastalarımızın boy z-skorları sağlıklı kontrollerle benzer çıkmasına rağmen üre dngş bozukluğu, organik asidemi ve MSUD tanısıyla izlenen hastalarımızın boy z-skorları sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Tüm hasta gruplarımızda BKİ ve ağırlık z-skorları sağlıklı kontrollerle benzer şekilde çıkmasına rağmen hasta gruplarında boy z-skorunun sadece PKU grubunda kontrollerle benzer şekilde çıkması, organik asidemi, üre dngş bozukluğu ve MSUD hastalık gruplarında boy z-skorunun düşük saptanması dikkat çekicidir. Boy z-skorunun düşük olduğu hasta gruplarının klinik seyirlerinde sıklıkla akut metabolik ataklarla karşılaşılmasına rağmen PKU hastalarında akut metabolik atakların gözlenmemesi bir etmen olabilir. Akut metabolik ataklar sırasında hastaların protein alımlarının azaltılması hatta belirli sreler için tamamen kesilmesi gerekmektedir. Hastaların klinik takiplerinde tekrarlayan metabolik atakların olması, doğal protein alımlarının kesintiye uğramasına sebep olarak uzun vadede boy uzaması üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Ara metabolizma bozukluğu olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, bizim sonuşlarımıza benzer şekilde, özellikle de kalıtsal aminoasit metabolizma hastalığı olan hasta grubunda boy z-skoru sağlıklı bireylere göre düşük saptanmıştır (de Castro et al., 2021). Bir başka çalışmada da hastaların BKİ ve bel çevresi z-skoru değerleri kontrollerle göre artmış olsa da, boy z-skorları kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Sailer et al., 2020). Organik asidemi tanılı çocukların boy uzamalarının özellikle süt çocukluğu döneminde yaşıtlarına göre geri olduğu tespit edilmiştir (Evans et al., 2017b; Hauser et al., 2011; Kölker et al., 2015; Manoli et al., 2016). Bazı alışmalar, büyüme üzerinde olumsuz bir etki bildirmezken, diğer çalışmalar, bizim sonuşlarımıza benzer şekilde düşük boy z-skorları dahil olmak üzere büyümede gerilik bildirmektedir (Aldámiz-Echevarría et al., 2014; Allen et al., 1996; Dobbelaere et al., 2003; Rocha et al., 2013). Boy z-skoruna ilişkin farklı sonuşların ortaya çıkmasının nedeni bireylerin hastalıkların ciddiye ve aldıkları diyet tedavilerinin yanı sıra, çalışma gruplarındaki hastaların pubertal gelişim evrelerinin ve büyüme potansiyellerinin göz önüne alınmamış olması olabilir.

Bel evresi değerlendirmesi tüm hasta gruplarında kontrollerle benzer şekilde saptanmıştır. Couce ve ark. PKU tanılı hastaların bel çevresinin kontrollerle göre artmış

olduğunu tespit etmiştir (Couce et al., 2018). Ara metabolizma bozuklukları olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu olan hasta grubunun bel çevresi persentilleri ve z-skorları sağlıklı bireylere göre daha fazla bulunmuştur (de Castro et al., 2021). Çalışma grubumuzda PKU ve MSUD tanılı hastaların WHR değerleri kontrollerle benzer şekilde, organik asidemi ve üre döngüsü bozukluğu olan hastaların WHR değerleri kontrollerden düşük bulunmuştur. Bel çevresi ölçümü visceral yağ kütlesi hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır (Pouliot et al., 1994). Bu sayede bel çevresi ölçümü kardiyovasküler hastalık risk faktörleri için iyi bir göstergedir (Savva et al., 2000). Kas kütlesi hakkında bilgi veren WHR gibi oranların insülin direnci hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir (Björntorp, 1997). Bu bilgilerin ışığında hasta gruplarında BKİ değerlerinin de kontrol grubundan farklı olmadığını hesaba katacak olursak, hasta gruplarında aşırı tartıllık ve obeziteye eğilimin kontrol grubuna kıyaslandığında farklı olmadığını düşündürmektedir.

Biyoelektrik empedans analizi vücut kompozisyonu üzerinde BKİ gibi genel ölçümlerden daha doğru değerler verir (Roubenoff et al., 1995). Çalışmamızda biyoelektrik empedans yöntemiyle gönüllülerin vücut kompozisyonu değerlendirildiğinde yağ kütlesi açısından hasta grupları ve kontroller arasında fark saptanmamıştır. Kas kütlesi değerlendirildiğinde üre döngüsü bozukluğu grubunda kontrollere kıyasla düşük bulunmuş, diğer hasta gruplarında kas kütlesi kontrol grubuyla benzer şekilde belirlenmiştir. OA hasta grubunda kas kütlesinin yüzdesi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmasa da kontrol grubuna göre daha düşüktür. OA grubunun kas kütlesi yüzdesi UCD grubuyla aynı bulunmuştur. Hasta gruplarımızda günlük alınan total protein miktarı, esansiyel aminoasit karışımı miktarı, kilogram başına alınan aminoasit karışımı miktarı PKU ile MSUD gruplarında benzer düzeyde ve yine bu değişkenler açısından birbirine benzer olan UCD ile OA gruplarından yüksek bulunmuştur. Bu dört hasta grubu arasında enerji alımları birbirine benzer düzeyde çıkmış, sadece MSUD grubunda UCD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek enerji alımı tespit edilmiştir. Günlük alınan her yüz kilokalori başına alınan protein miktarı PKU grubunda hem UCD hem de OA gruplarından istatistiksel anlamlı olarak fazladır. Bu bilgilerin ışığında UCD ve OA gruplarında protein alımının yeteri kadar enerji alımıyla karşılanmamasının kas kütlesi ve kas kütlesi hakkında bilgi veren WHR değerlerinin daha düşük olmasına neden olduğunu düşündürmektedir. de Castro ve ark. çalışmasında kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastaların

yağ kütlesinde sağlıklı bireylere göre artış saptanmıştır. Üre döngüsü bozukluğu ve MSUD tanılı hasta gruplarında yapılan farklı araştırmalarda hastaların kas kütlesi miktarı düşük saptanırken yağ kütlesi miktarı normal veya yüksek bulunmuştur (Brambilla et al., 2019; Evans et al., 2017b; Manoli et al., 2016). Fenilketonüri tanılı hastalarda bazı çalışmalarda yağ kütlesi hastalarda daha fazla bulunurken (Albersen et al., 2010), bazı çalışmalarda ise kontrollere kıyasla fark saptanmamıştır (Dobbelaere et al., 2003; Mazzola et al., 2016; Rocha et al., 2013). Katabolik süreçlerde metabolik dengeyi sağlamak için karbonhidrat tüketiminde yapılan artışın, yağ kütlesi birikimini teşvik edebileceği iddia edilmiştir (Francini-Pesenti et al., 2020). Tüm bu çalışmalarda vücut kompozisyonu analizi için farklı yöntemlerin kullanılması farklı sonuçlar elde edilmesinde bir etmendir. Yağ kütlesi ve kas kütlesi nütrisyonel değerlendirmenin önemli göstergelerindendir. Hasta grubumuzda aşırı tartıllık ve obezite açısından risk gözlenmesi de özellikle üre döngüsü bozukluğu tanılı hastalarda nütrisyonel eksiklik riski için değerlendirmelerin yapılması gerekliliği vardır.

Hasta kohortlarında glukoz, insülin, HOMA-IR düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamış, UCD ve MSUD tanılı hastalarda HbA1c kontrollerden yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar bu UCD ve MSUD gruplarında açlık kan şekeri, insülin düzeyleri takiplerinin, beslenme tedavilerinde karbonhidrat içeriği tercihlerinin daha dikkatli yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol düzeyleri tüm gruplarda benzer saptanmakla beraber trigliserit düzeyleri organik asidemi grubunda diğer gruplardan farklı olarak kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. OA grubunda kontrol grubu ve diğer hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmasa da obez ve aşırı tartılı olan hastaların oranı, bel çevresi artmış hastaların oranı, yağ dokusu yüzdesi daha yüksektir. Bu verilere göre aşırı tartıllık ve obeziteye yatkınlığı olduğunu düşündüğümüz OA grubunda, açlık kan şekeri, HbA1c, insülin, HOMA-IR indeksi, HDL kolesterol düzeyi gibi insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkilendirilmiş diğer biyokimyasal parametrelerde değişiklikler olmadan önce trigliserit değerlerinin artış göstermesi dikkate değer bir durumdur. Hastaların izleminde trigliserit değerlerinin yükselmesi metabolik sendrom gelişiminin, aşırı tartıllık ve obeziteye yatkınlığın önemli bir göstergesi olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Fenilketonürlü hastalarda metabolik sendromun değerlendirildiği bir çalışmada bazal insülin, HOMA-IR, trigliserit değerleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (Kanufre et al., 2015). Couce ve ark. benzer şekilde HOMA-IR ve bazal insülin değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu yönünde bulgulara ulaşmıştır (Couce et al., 2018). de Almeida ve arkadaşlarının çalışmasında PKU grubunda HDL kolesterol düzeyleri kontrollere göre düşük saptanmıştır (de Almeida et al., 2020). Kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu olan hasta gruplarında metabolik sendromun değerlendirildiği çalışmalarda hasta grubunda aşırı tartıllık ve obeziteye paralel olarak biyokimyasal parametrelerin, hastalarda metabolik sendrom gelişimini gösterir şekilde, değiştiği görülmüştür (Burrage et al., 2012; de Almeida et al., 2020; Kanufre et al., 2015). Bununla birlikte PKU hasta gruplarında total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu çalışmalar vardır (Schulpis et al., 2005; Verduci et al., 2004). PKU hasta grubumuzda ise total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuyla benzer saptanmıştır. Hasta gruplarında HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol düzeylerinin, çalışmamızla paralel biçimde, kontrol grubuyla benzer saptandığı araştırmalar da bulunmaktadır (Lavoie et al., 2009; Rocha et al., 2012; Schulpis et al., 2004).

Organik asidemi ile UCD hasta gruplarında AST ve ALT değerleri, MSUD hasta grubunda AST değeri kontrol grubundan farklı olarak yüksek bulunmuştur. Her iki biyokimyasal test için sonuçlar referans sınırların arasında yer almaktadır. Bu nedenle farklılıklar klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Hasta grupları arasında serbest karnitin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken, asil karnitinlerin toplamı göz önüne alındığında organik asidemi grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek değerler gözlenmiştir. Organik asidemi grubunda propionil karnitin düzeyindeki yüksek değerlerin asilkarnitin toplamının yüksek olmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Üre döngüsü bozukluğu olan hastalarımızın boy z-skoru, ağırlık z-skoru, WHR ve kas kütlesi yüzdeleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Kontrol grubu ve hasta grupları arasında BKİ'si düşük bireyler en fazla oranda UCD grubundadır. Diğer kalıtsal aminoasit metabolizması hastalığı tanılı gruplarımızdan farklı olarak beslenme yetersizliği bulguları bu grupta ön plana çıkmaktadır. Bu açıdan UCD grubunda albumin düzeylerinin düşük olması dikkate değerdir. Kalıtsal aminoasit metabolizması hastalığı

olanların uzun süreli izleminde beslenme yetersizliğinin tespit edilmesi için albumin düzeyleri önemli bir biyokimyasal test olarak değerlidir. Üre döngüsü bozukluğu hastalarında ciddi metabolik atak sıklığı daha fazla olabilmekte, metabolik ataklar sırasında protein kısıtlaması daha sıkı uygulanmakta, önerilen miktarda protein alımına ulaşma süresi daha uzun olabilmektedir. Metabolik ataklar sadece hayatın erken döneminde değil hayatın tüm dönemlerinde olabilmektedir. Özellikle erken süt çocukluğu ve çocukluk dönemlerinde protein alımı diğer kalıtsal metabolik hastalıklara nazaran daha az olabilmektedir. Bu durum esansiyel aminoasit eksiklikleriyle beraber eser element eksikliklerine neden olabilir. Hastaların tedavilerindeki bu farklılık üre döngüsü bozukluğu olan hastalarında beslenme yetersizliği bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Tüm hasta gruplarında beslenme tedavisiyle alınan günlük enerji miktarının aynı yaş, cinsiyet, boy ve tartıdaki sağlıklı bireyler için önerilen RDA enerji miktarına oranları ve günlük tüketilen doğal protein miktarının esansiyel aminoasit karışımına oranları benzer şekilde çıkmıştır. Günlük tüketilen total protein miktarı, esansiyel aminoasit karışımı miktarı, diyetle proteinden sağlanan enerji oranları MSUD ve PKU grupları arasında birbirine benzer şekilde, UCD ve OA grupları arasında birbirine benzer şekilde çıkmıştır. Bu parametreler için PKU ve MSUD gruplarının ortalaması UCD ve OA gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Doğal protein ve total protein alımı UCD ve OA gruplarında benzer şekilde bulunsa da UCD grubunda OA grubuna göre daha düşük kalmıştır. Üre döngüsü bozukluğu olan hasta grubu enerji alımı en düşük olan ve 100 kkal başına en az protein tüketen hasta grubu olarak öne çıkmaktadır. Beslenme tedavisinde ortaya çıkan bu durumun UCD grubu hastaların bazı antropometrik verilerinin diğer gruplardan farklı olmasına neden olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların ve kontrol grubunun fiziksel aktivite düzeyleri, puberte evreleri, büyüme potansiyelleri, ekran ve uyku süreleri değerlendirilmemiştir. Fiziksel aktivite düzeyi ve puberte evresi vücut kompozisyonu, antropometrik ölçümler üzerinde etki edebilecek faktörlerdir. Bu iki faktörün değerlendirilmemiş olması çalışmanın eksik yönü olarak ortaya çıkmıştır. Ekran süresinin artışı ve uyku süresindeki değişiklikler de vücut kompozisyonu etkileyebilen değişkenlerdir.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular, kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastalarda, proteinden kısıtlı, karbonhidrattan zengin bir beslenme

tedavisi almalarına rağmen, aşırı tartıllık, obezite ve metabolik sendrom insidansının sağlıklı bireylerden farklı olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte PKU dışındaki hasta gruplarında boy z-skorlarının düşük saptanması hasta kohortumuzda protein alımının yetersizliğine bağlı olarak beslenme yetersizliği riskinin olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde konuyla ilgili farklı bulguların ortaya çıkması çalışmaların yapıldığı toplumlar arasında fiziksel aktivite düzeylerinin ve beslenme alışkanlıklarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Kliniğimizde hasta vizitlerinin sıklığı, her vizitte antropometrik değerlendirmelerin düzenli olarak yapılması hastaların genel sağlık ve beslenme takibinin düzenli olması kontrol grubuna göre obezite ve fazla tartıllık durumunda artış görülmemesinde rol oynamaktadır. Merkezimizde hastaların beslenme tedavileri düzenlenirken diyetisyen ile klinisyenlerin bir araya gelerek karar alması bu olumlu sonuçları ortaya çıkaran bir başka önemli etkidir. Özel beslenme tedavisi alan hasta gruplarında aşırı tartıllık, obezite, metabolik sendrom, beslenme yetersizlikleri gelişiminde rol oynayan faktörleri anlayabilmemiz genel toplum için risk faktörlerini açıklayabilmemiz için yol gösterici olacaktır. Çalışmamız kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastalarda aşırı tartıllık riskleriyle beraber beslenme yetersizliği bulgularının da dikkatle takip edilmesi gerektiğini göstermektedir. Daha büyük hasta gruplarında çok merkezli prospektif çalışmalar bu konunun değerlendirilmesinde ve sorun varsa çözüm önerileri geliştirilmesinde önemli olabilir.

GENEL DEĞERLENDİRME

Kalıtsal aminoasit metabolizması hastalığı olan kişilerde beslenme tedavilerinde protein kısıtlamaları, katabolizmayı engellemek için enerji alımının fazla olması nedeniyle aşırı tartıllık ve obezite yatkınlığı farklı çalışmalarda tespit edilmiştir.

Fenilketonüri, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı, organik asidemi ve üre döngüsü bozukluğu tanımlı hasta gruplarında, antropometrik ve biyokimyasal değerlendirmeler ile besin tüketim kayıtları analizi yapılarak, obezite, aşırı tartıllık ve metabolik sendrom sıklığını değerlendirmesi yapıldı.

Kalıtsal aminoasit metabolizması hastalığı tanımlı kohortumuzda aşırı tartıllık ve obezite sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır. Organik asidemi grubunda aşırı tartılı ve obezlerin oranının fazlalığı bu hasta grubunun risk

altında olduğunu düşündürmektedir. Üre döngüsü bozukluğu tanılı hastalardaysa beslenme yetersizliği bulguları öne çıkmıştır.

Kalıtsal aminoasit metabolizması bozukluğu olan hastalarda aşırı tartıllık riskleriyle beraber beslenme yetersizliği bulgularının da titizlikle takip edilmesi, beslenme tedavilerinin riskler göz önünde bulundurularak düzenlenmesi gerekmektedir.

Özel beslenme tedavisi alan hasta gruplarında aşırı tartıllık, obezite, metabolik sendrom, beslenme yetersizlikleri gelişiminde rol oynayan faktörleri anlayabilmemiz genel toplum için risk faktörlerini açıklayabilmemiz için yol gösterici olacaktır.

Çalışmada değerlendirilen hastalıkların nadir hastalıklar olmasına rağmen hasta sayılarının fazla olması, hastaların izlem sürelerinin uzun olması çalışmanın güçlü yönleri olarak öne çıkmaktadır. Hastaların ve kontrol grubunun fiziksel aktivite düzeyleri, puberte evreleri, büyüme potansiyelleri, ekran ve uyku sürelerinin değerlendirilmemesi çalışmanın zayıf yönüdür. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Çok merkezli yürütülecek çalışmalar farklı klinik bulguları olan, daha çok sayıda hasta ile gerçekleştirilerek konuyla ilgili sorunların tespiti ve çözüm önerilerinin geliştirilmesi için katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

- Acosta, P. B., Yannicelli, S., Singh, R., Mofidi, S., Steiner, R., DeVincentis, E., Jurecki, E., Bernstein, L., Gleason, S., Chetty, M., & Rouse, B. (2003). Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*, 103(9), 1167-1173. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(03\)00983-0](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(03)00983-0)
- Adams, S. H., Hoppel, C. L., Lok, K. H., Zhao, L., Wong, S. W., Minkler, P. E., Hwang, D. H., Newman, J. W., & Garvey, W. T. (2009). Plasma acylcarnitine profiles suggest incomplete long-chain fatty acid beta-oxidation and altered tricarboxylic acid cycle activity in type 2 diabetic African-American women. *J Nutr*, 139(6), 1073-1081. <https://doi.org/10.3945/jn.108.103754>
- AICR, W. (2009). *Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective*. American Institute for Cancer Research.
- Albersen, M., Bonthuis, M., de Roos, N. M., van den Hurk, D. A., Carbasius Weber, E., Hendriks, M. M., de Sain-van der Velden, M. G., de Koning, T. J., & Visser, G. (2010). Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with phenylketonuria shows a higher body fat percentage. *J Inherit Metab Dis*, 33 Suppl 3(Suppl 3), S283-288. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9149-8>
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 23(5), 469-480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- Aldámiz-Echevarría, L., Bueno, M. A., Couce, M. L., Lage, S., Dalmau, J., Vitoria, I., Andrade, F., Blasco, J., Alcalde, C., Gil, D., García, M. C., González-Lamuño, D., Ruiz, M., Peña-Quintana, L., Ruiz, M. A., González, D., & Sánchez-Valverde, F. (2014). Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin Nutr*, 33(4), 702-717. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.011>
- Allen, J. R., Baur, L. A., Waters, D. L., Humphries, I. R., Allen, B. J., Roberts, D. C., & Gaskin, K. J. (1996). Body protein in prepubertal children with phenylketonuria. *Eur J Clin Nutr*, 50(3), 178-186.
- August, G. P., Caprio, S., Fennoy, I., Freemark, M., Kaufman, F. R., Lustig, R. H., Silverstein, J. H., Speiser, P. W., Styne, D. M., & Montori, V. M. (2008). Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(12), 4576-4599. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2458>
- Ballerini, M. G., Bergadá, I., Rodríguez, M. E., Keselman, A., Bengolea, V. S., Pipman, V., Domené, H. M., Jasper, H. G., & Ropelato, M. G. (2016). Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents. *Arch Argent Pediatr*, 114(4), 329-336. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.329>
- Baumgartner, M. R., Hörster, F., Dionisi-Vici, C., Haliloglu, G., Karall, D., Chapman, K. A., Huemer, M., Hochuli, M., Assoun, M., Ballhausen, D., Burlina, A., Fowler, B., Grünert, S. C., Grünewald, S., Honzik, T., Merinero, B., Pérez-Cerdá, C., Scholl-Bürgi, S., Skovby, F., . . . Chakrapani, A. (2014). Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 130. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>

- Belanger-Quintana, A., & Martínez-Pardo, M. (2011). Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab*, 104(4), 480-484. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.002>
- Bene, J., Hadzsiev, K., & Melegh, B. (2018). Role of carnitine and its derivatives in the development and management of type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0017-1>
- Bjornson, J. (1964). Behavior in phenylketonuria; case with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 10, 65-70. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1964.01720190067009>
- Björntorp, P. (1993). Visceral obesity: a "civilization syndrome". *Obes Res*, 1(3), 206-222. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1993.tb00614.x>
- Björntorp, P. (1997). Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*, 13(9), 795-803. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(97\)00191-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(97)00191-3)
- Blau, N., Hennermann, J. B., Langenbeck, U., & Lichter-Konecki, U. (2011). Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab*, 104 Suppl, S2-9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.017>
- Blau, N., van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *Lancet*, 376(9750), 1417-1427. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60961-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60961-0)
- Bloch, C. A., Clemons, P., & Sperling, M. A. (1987). Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr*, 110(3), 481-487. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80522-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80522-x)
- Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, 15(5), 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- Boye, K. R., Dimitriou, T., Manz, F., Schoenau, E., Neu, C., Wudy, S., & Remer, T. (2002). Anthropometric assessment of muscularity during growth: estimating fat-free mass with 2 skinfold-thickness measurements is superior to measuring midupper arm muscle area in healthy prepubertal children. *Am J Clin Nutr*, 76(3), 628-632. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.3.628>
- Boyer, S. W., Barclay, L. J., & Burrage, L. C. (2015). Inherited Metabolic Disorders: Aspects of Chronic Nutrition Management. *Nutr Clin Pract*, 30(4), 502-510. <https://doi.org/10.1177/0884533615586201>
- Brambilla, A., Bianchi, M. L., Canello, R., Galimberti, C., Gasperini, S., Pretese, R., Rigoldi, M., Tursi, S., & Parini, R. (2019). Resting energy expenditure in argininosuccinic aciduria and in other urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*, 42(6), 1105-1117. <https://doi.org/10.1002/jimd.12108>
- Brambilla, P., Bedogni, G., Moreno, L. A., Goran, M. I., Gutin, B., Fox, K. R., Peters, D. M., Barbeau, P., De Simone, M., & Pietrobelli, A. (2006). Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)*, 30(1), 23-30. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803163>
- Brehm, B. J., Spang, S. E., Lattin, B. L., Seeley, R. J., Daniels, S. R., & D'Alessio, D. A. (2005). The role of energy expenditure in the differential weight loss in obese women on low-fat and low-carbohydrate diets. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3), 1475-1482. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1540>
- Burke, V., Beilin, L. J., Simmer, K., Oddy, W. H., Blake, K. V., Doherty, D., Kendall, G. E., Newnham, J. P., Landau, L. I., & Stanley, F. J. (2005). Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*, 29(1), 15-23. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802750>

- Burrage, L. C., McConnell, J., Haesler, R., O'Riordan, M. A., Sutton, V. R., Kerr, D. S., & McCandless, S. E. (2012). High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 107(1-2), 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.07.006>
- Burton, B. K., Jones, K. B., Cederbaum, S., Rohr, F., Waisbren, S., Irwin, D. E., Kim, G., Lilienstein, J., Alvarez, I., Jurecki, E., & Levy, H. (2018). Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 125(3), 228-234. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.09.006>
- Camatta, G. C., Kanufre, V. C., Alves, M. R. A., Soares, R. D. L., Norton, R. C., de Aguiar, M. J. B., & Starling, A. L. P. (2020). Body fat percentage in adolescents with phenylketonuria and associated factors. *Mol Genet Metab Rep*, 23, 100595. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100595>
- CDC. (2022). *About Adult BMI*. Retrieved 10 March from https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/
- Collaboration, N. R. F. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 390(10113), 2627-2642. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32129-3)
- Couce, M. L., Sánchez-Pintos, P., Vitoria, I., De Castro, M. J., Aldámiz-Echevarría, L., Correcher, P., Fernández-Marmiesse, A., Roca, I., Hermida, A., Martínez-Olmos, M., & Leis, R. (2018). Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis*, 13(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0847-x>
- Couce, M. L., Vitoria, I., Aldámiz-Echevarría, L., Fernández-Marmiesse, A., Roca, I., Llarena, M., Sánchez-Pintos, P., Leis, R., & Hermida, A. (2016). Lipid profile status and other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia. *Orphanet J Rare Dis*, 11(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0508-x>
- Daniels, S. R., & Greer, F. R. (2008). Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, 122(1), 198-208. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1349>
- Dansinger, M. L., Gleason, J. A., Griffith, J. L., Selker, H. P., Schaefer, E. J. (2005). Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *Jama*, 293(1), 43-53. <https://doi.org/10.1001/jama.293.1.43>
- de Almeida, B. N. F., Laufer, J. A., Mezzomo, T. R., Shimada, N. C., Furtado, I. H. F., Dias, M., & Pereira, R. M. (2020). Nutritional and metabolic parameters of children and adolescents with phenylketonuria. *Clin Nutr ESPEN*, 37, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.024>
- de Baulny, H. O., Abadie, V., Feillet, F., & de Parscau, L. (2007). Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutr*, 137(6 Suppl 1), 1561S-1563S; discussion 1573S-1575S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1561S>
- de Castro, M. J., Sánchez-Pintos, P., Abdelaziz-Salem, N., Leis, R., & Couce, M. L. (2021). Evaluation of Body Composition, Physical Activity, and Food Intake in Patients with Inborn Errors of Intermediary Metabolism. *Nutrients*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/nu13062111>
- DeFronzo, R. A. (2010). Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 53(7), 1270-1287. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1684-1>
- Demirkol, M. (2020a). Aminoasit Metabolizma Bozuklukları. In O. Neyzi, T. Ertuğrul, & F. Darendeliler (Eds.), *Pediyatri* (Vol. 5). Nobel Tıp Kitapevi.

- Demirkol, M. (2020b). Organik asidemiler. In O. Neyzi, T. Ertuğrul, & F. Darendeliler (Eds.), *Pediyatri* (Vol. 5). Nobel Kitap Evi.
- Dobbelaere, D., Michaud, L., Debrabander, A., Vanderbecken, S., Gottrand, F., Turck, D., & Farriaux, J. P. (2003). Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*, 26(1), 1-11. <https://doi.org/10.1023/a:1024063726046>
- Doulgeraki, A., Skarpalezou, A., Theodosiadou, A., Monopolis, I., & Schulpis, K. (2014). Body composition profile of young patients with phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *Int J Endocrinol Metab*, 12(3), e16061. <https://doi.org/10.5812/ijem.16061>
- Drummen, M., Tischmann, L., Gatta-Cherifi, B., Adam, T., & Westerterp-Plantenga, M. (2018). Dietary Protein and Energy Balance in Relation to Obesity and Co-morbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 443. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00443>
- Eckel, R. H., Grundy, S. M., & Zimmet, P. Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet*, 365(9468), 1415-1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66378-7)
- Evans, A. M., & Fornasini, G. (2003). Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet*, 42(11), 941-967. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342110-00002>
- Evans, M., Nguo, K., Boneh, A., & Truby, H. (2018). The Validity of Bioelectrical Impedance Analysis to Measure Body Composition in Phenylketonuria. *JIMD Rep*, 42, 37-45. https://doi.org/10.1007/8904_2017_75
- Evans, M., Truby, H., & Boneh, A. (2017a). The relationship between dietary intake, growth and body composition in Phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 122(1-2), 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.07.007>
- Evans, M., Truby, H., & Boneh, A. (2017b). The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. *J Pediatr*, 188, 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.048>
- Fontaine, K. R., Redden, D. T., Wang, C., Westfall, A. O., & Allison, D. B. (2003). Years of life lost due to obesity. *Jama*, 289(2), 187-193. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.187>
- Fowler, B., Leonard, J. V., & Baumgartner, M. R. (2008). Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis*, 31(3), 350-360. <https://doi.org/10.1007/s10545-008-0839-4>
- Franch, H. A., & Price, S. R. (2005). Molecular signaling pathways regulating muscle proteolysis during atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8(3), 271-275. <https://doi.org/10.1097/01.mco.0000165005.01331.45>
- Francini-Pesenti, F., Gugelmo, G., Lenzini, L., & Vitturi, N. (2020). Nutrient Intake and Nutritional Status in Adult Patients with Inherited Metabolic Diseases Treated with Low-Protein Diets: A Review on Urea Cycle Disorders and Branched Chain Organic Acidemias. *Nutrients*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113331>
- Freedman, D. S., Khan, L. K., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (2001). Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 108(3), 712-718. <https://doi.org/10.1542/peds.108.3.712>
- Freedman, D. S., Serdula, M. K., Srinivasan, S. R., & Berenson, G. S. (1999). Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*, 69(2), 308-317. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.308>

- Gambello, M. J., & Li, H. (2018). Current strategies for the treatment of inborn errors of metabolism. *J Genet Genomics*, 45(2), 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2018.02.001>
- Gately, P. J., King, N. A., Greatwood, H. C., Humphrey, L. C., Radley, D., Cooke, C. B., & Hill, A. J. (2007). Does a high-protein diet improve weight loss in overweight and obese children? *Obesity (Silver Spring)*, 15(6), 1527-1534. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.181>
- Gropper, S. S., Gropper, D. M., & Acosta, P. B. (1993). Plasma amino acid response to ingestion of L-amino acids and whole protein. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 16(2), 143-150. <https://doi.org/10.1097/00005176-199302000-00008>
- Güttler, F. (1980). Hyperphenylalaninemia: diagnosis and classification of the various types of phenylalanine hydroxylase deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 280, 1-80.
- Häberle, J., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M., Karall, D., Lindner, M., Mandel, H., Martinelli, D., Pintos-Morell, G., Santer, R., Skouma, A., Servais, A., Tal, G., Rubio, V., Huemer, M., & Dionisi-Vici, C. (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis*, 42(6), 1192-1230. <https://doi.org/10.1002/jimd.12100>
- Halton, T. L., & Hu, F. B. (2004). The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *J Am Coll Nutr*, 23(5), 373-385. <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719381>
- Hauser, N. S., Manoli, I., Graf, J. C., Sloan, J., & Venditti, C. P. (2011). Variable dietary management of methylmalonic acidemia: metabolic and energetic correlations. *Am J Clin Nutr*, 93(1), 47-56. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.004341>
- Hill, C. M., & Morrison, C. D. (2019). The Protein Leverage Hypothesis: A 2019 Update for Obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 27(8), 1221. <https://doi.org/10.1002/oby.22568>
- Holm, V. A., Kronmal, R. A., Williamson, M., & Roche, A. F. (1979). Physical growth in phenylketonuria: II. Growth of treated children in the PKU collaborative study from birth to 4 years of age. *Pediatrics*, 63(5), 700-707.
- Hruby, A., & Hu, F. B. (2015). The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*, 33(7), 673-689. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
- Huemer, M., Huemer, C., Möslinger, D., Huter, D., & Stöckler-Ipsiroglu, S. (2007). Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *J Inherit Metab Dis*, 30(5), 694-699. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0549-3>
- Humphrey, M., Truby, H., & Boneh, A. (2014). New ways of defining protein and energy relationships in inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab*, 112(4), 247-258. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.008>
- Javed, A., Jumean, M., Murad, M. H., Okorodudu, D., Kumar, S., Somers, V. K., Sochor, O., & Lopez-Jimenez, F. (2015). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes*, 10(3), 234-244. <https://doi.org/10.1111/ijpo.242>
- Jensen, M. D., Caruso, M., Heiling, V., & Miles, J. M. (1989). Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes*, 38(12), 1595-1601. <https://doi.org/10.2337/diab.38.12.1595>

- Kanufre, V. C., Soares, R. D., Alves, M. R., Aguiar, M. J., Starling, A. L., & Norton, R. C. (2015). Metabolic syndrome in children and adolescents with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*, 91(1), 98-103. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.006>
- Keskin M, K. S., Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. (2005). Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*, 115(4), e500-503. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1921>
- Kölker, S., Valayannopoulos, V., Burlina, A. B., Sykut-Cegielska, J., Wijburg, F. A., Teles, E. L., Zeman, J., Dionisi-Vici, C., Barić, I., Karall, D., Arnoux, J. B., Avram, P., Baumgartner, M. R., Blasco-Alonso, J., Boy, S. P., Rasmussen, M. B., Burgard, P., Chabrol, B., Chakrapani, A., . . . Garcia-Cazorla, A. (2015). The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis*, 38(6), 1059-1074. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9840-x>
- Krieger, J. W., Sitren, H. S., Daniels, M. J., & Langkamp-Henken, B. (2006). Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression 1. *Am J Clin Nutr*, 83(2), 260-274. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.260>
- Lavoie, S. M., Harding, C. O., & Gillingham, M. B. (2009). Normal fatty acid concentrations in young children with phenylketonuria. *Top Clin Nutr*, 24(4), 333-340. <https://doi.org/10.1097/TIN.0b013e3181c621fa>
- Layman, D. K., Boileau, R. A., Erickson, D. J., Painter, J. E., Shiue, H., Sather, C., & Christou, D. D. (2003). A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr*, 133(2), 411-417. <https://doi.org/10.1093/jn/133.2.411>
- Lewis, G. F., Carpentier, A., Adeli, K., & Giacca, A. (2002). Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*, 23(2), 201-229. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.2.0461>
- Lillioja, S., Mott, D. M., Howard, B. V., Bennett, P. H., Yki-Järvinen, H., Freymond, D., Nyomba, B. L., Zurlo, F., Swinburn, B., & Bogardus, C. (1988). Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action. Longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med*, 318(19), 1217-1225. <https://doi.org/10.1056/nejm198805123181901>
- Lohman, T. G. R., A.F. Martorell, R. (1988). *Anthropometric Standardization Reference Manual* (L. T. G. R. A. F. M. R., Ed.). Human Kinetics Books.
- Manoli, I., Myles, J. G., Sloan, J. L., Shchelochkov, O. A., & Venditti, C. P. (2016). A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: isolated methylmalonic acidemias. *Genet Med*, 18(4), 386-395. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.102>
- Manta-Vogli, P. D., Dotsikas, Y., Loukas, Y. L., & Schulpis, K. H. (2020). The phenylketonuria patient: A recent dietetic therapeutic approach. *Nutr Neurosci*, 23(8), 628-639. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2018.1538196>
- Mårin, P., Darin, N., Amemiya, T., Andersson, B., Jern, S., & Björntorp, P. (1992). Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism*, 41(8), 882-886. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90171-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90171-6)
- Martín-Hernández, E., Lee, P. J., Micciche, A., Grunewald, S., & Lachmann, R. H. (2009). Long-term needs of adult patients with organic acidemias: outcome and

- prognostic factors. *J Inherit Metab Dis*, 32(4), 523-533. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1191-12>
- Martínez, J. A., Kearney, J. M., Kafatos, A., Paquet, S., & Martínez-González, M. A. (1999). Variables independently associated with self-reported obesity in the European Union. *Public Health Nutr*, 2(1a), 125-133. <https://doi.org/10.1017/s1368980099000178>
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419. <https://doi.org/10.1007/bf00280883>
- Mazzola, P. N., Nalin, T., Castro, K., van Rijn, M., Derks, T. G., Perry, I. D., Mainieri, A. S., & Schwartz, I. V. (2016). Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab Rep*, 6, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.12.003>
- McBurnie, M. A., Kronmal, R. A., Schuett, V. E., Koch, R., & Azeng, C. G. (1991). Physical growth of children treated for phenylketonuria. *Ann Hum Biol*, 18(4), 357-368. <https://doi.org/10.1080/03014469100001662>
- McCann, M. R., George De la Rosa, M. V., Rosania, G. R., & Stringer, K. A. (2021). L-Carnitine and Acylcarnitines: Mitochondrial Biomarkers for Precision Medicine. *Metabolites*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/metabo11010051>
- Molema, F., Gleich, F., Burgard, P., van der Ploeg, A. T., Summar, M. L., Chapman, K. A., Lund, A. M., Rizopoulos, D., Kölker, S., & Williams, M. (2019). Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: Options for treatment. *Mol Genet Metab*, 126(4), 397-405. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.02.003>
- Morrison, C. D., & Laeger, T. (2015). Protein-dependent regulation of feeding and metabolism. *Trends Endocrinol Metab*, 26(5), 256-262. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.02.008>
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M., Achoki, T., AlBuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., . . . Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384(9945), 766-781. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60460-8)
- Ozturk A., B. A., Cicek B., Altunay C., Unalan D., Horoz D., Balci E., Ustunbas H. B., Bayat M., Mazicioglu M. M., Hatipoglu N., Kurtoglu S., Kesim S., Senol V. (2011). 0-18 yaş çocuk ve adolesanlarda büyüme eğrileri. *Türk Aile Hek Derg*, 15(3), 112-129. <https://doi.org/10.2399/tahd.11.112>
- Ozturk, Y. G., P., Erdur, B., Tokgoz, Y., Isik, I., & S.B., A. (2018). Overweight and Obesity in Children Under Phenylalanine Restricted Diet. *HK J Paediatr* 23(2), 169-172.
- Pena, M. J., Almeida, M. F., van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K., Gokmen-Ozel, H., Lammardo, A. M., MacDonald, A., Robert, M., & Rocha, J. C. (2015). Special low protein foods for phenylketonuria: availability in Europe and an examination of their nutritional profile. *Orphanet J Rare Dis*, 10, 162. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0378-7>

- Plachta-Danielzik, S., Landsberg, B., Johannsen, M., Lange, D., & Müller, M. J. (2010). Determinants of the prevalence and incidence of overweight in children and adolescents. *Public Health Nutr*, 13(11), 1870-1881. <https://doi.org/10.1017/s1368980010000583>
- Poorabbas, A., Fallah, F., Bagdadchi, J., Mahdavi, R., Aliasgarzadeh, A., Asadi, Y., Koushavar, H., & Vahed Jabbari, M. (2007). Determination of free L-carnitine levels in type II diabetic women with and without complications. *Eur J Clin Nutr*, 61(7), 892-895. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602594>
- Pouliot, M. C., Després, J. P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., Nadeau, A., & Lupien, P. J. (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*, 73(7), 460-468. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90676-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90676-9)
- Rebuffé-Scrive, M., Enk, L., Crona, N., Lönnroth, P., Abrahamsson, L., Smith, U., & Björntorp, P. (1985). Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy, and lactation. *J Clin Invest*, 75(6), 1973-1976. <https://doi.org/10.1172/jci111914>
- Reuter, S. E., & Evans, A. M. (2012). Carnitine and acylcarnitines: pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet*, 51(9), 553-572. <https://doi.org/10.1007/bf03261931>
- Robertson, L. V., McStravick, N., Ripley, S., Weetch, E., Donald, S., Adam, S., Micciche, A., Boocock, S., & MacDonald, A. (2013). Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet*, 26 Suppl 1, 1-6. <https://doi.org/10.1111/jhn.12054>
- Rocha, J. C., van Spronsen, F. J., Almeida, M. F., Ramos, E., Guimarães, J. T., & Borges, N. (2013). Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab*, 110 Suppl, S40-43. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.009>
- Rocha, J. C., van Spronsen, F. J., Almeida, M. F., Soares, G., Quelhas, D., Ramos, E., Guimarães, J. T., & Borges, N. (2012). Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab*, 107(4), 659-663. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.10.006>
- Rodrigues, C., Pinto, A., Faria, A., Teixeira, D., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Feillet, F., Calhau, C., MacDonald, A., Moreira-Rosário, A., & Rocha, J. C. (2021). Is the Phenylalanine-Restricted Diet a Risk Factor for Overweight or Obesity in Patients with Phenylketonuria (PKU)? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/nu13103443>
- Romero-Corral, A., Somers, V. K., Sierra-Johnson, J., Korenfeld, Y., Boarin, S., Korinek, J., Jensen, M. D., Parati, G., & Lopez-Jimenez, F. (2010). Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*, 31(6), 737-746. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp487>
- Rosenberg, B., Moran, A., & Sinaiko, A. R. (2005). Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva Med*, 47(4), 229-244.
- Roubenoff, R., Dallal, G. E., & Wilson, P. W. (1995). Predicting body fatness: the body mass index vs estimation by bioelectrical impedance. *Am J Public Health*, 85(5), 726-728. <https://doi.org/10.2105/ajph.85.5.726>
- Sailer, M., Elizondo, G., Martin, J., Harding, C. O., & Gillingham, M. B. (2020). Nutrient intake, body composition, and blood phenylalanine control in children with

- phenylketonuria compared to healthy controls. *Mol Genet Metab Rep*, 23, 100599. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100599>
- Saltin, B., Henriksson, J., Nygaard, E., Andersen, P., & Jansson, E. (1977). Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci*, 301, 3-29. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1977.tb38182.x>
- Saudubray, J. M., Baumgartner, M., & Walter, J. (2016). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* (J. M. Saudubray, M. Baumgartner, & J. Walter, Eds. 6th ed.). Springer.
- Savva, S. C., Tornaritis, M., Savva, M. E., Kourides, Y., Panagi, A., Silikiotou, N., Georgiou, C., & Kafatos, A. (2000). Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(11), 1453-1458. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801401>
- Schooneman, M. G., Vaz, F. M., Houten, S. M., & Soeters, M. R. (2013). Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance? *Diabetes*, 62(1), 1-8. <https://doi.org/10.2337/db12-0466>
- Schulpis, K. H., Karakonstantakis, T., Bartzeliotou, A., Karikas, G. A., & Papassotiriou, I. (2004). The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with selected trace elements and minerals in phenylketonuric patients on diet. *Clin Nutr*, 23(3), 401-407. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2003.09.006>
- Schulpis, K. H., Papassotiriou, I., Tsakiris, S., Vounatsou, M., & Chrousos, G. P. (2005). Increased plasma adiponectin concentrations in poorly controlled patients with phenylketonuria normalize with a strict diet: evidence for catecholamine-mediated adiponectin regulation and a complex effect of phenylketonuria diet on atherogenesis risk factors. *Metabolism*, 54(10), 1350-1355. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.04.025>
- Sena, B. D. S., Andrade, M. I. S., Silva, A., Dourado, K. F., & Silva, A. L. F. (2020). Overweight and associated factors in children and adolescents with phenylketonuria: A systematic review. *Rev Paul Pediatr*, 38, e2018201. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018201>
- Sonmez, A., Bayram, F., Barcin, C., Ozsan, M., Kaya, A., & Gedik, V. (2013). Waist circumference cutoff points to predict obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in Turkish adults. *Int J Endocrinol*, 2013, 767202. <https://doi.org/10.1155/2013/767202>
- Stern, M. P., Williams, K., González-Villalpando, C., Hunt, K. J., & Haffner, S. M. (2004). Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*, 27(11), 2676-2681. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.11.2676>
- Taylor, R. W., Jones, I. E., Williams, S. M., & Goulding, A. (2000). Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*, 72(2), 490-495. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.490>
- Ten, S., & Maclaren, N. (2004). Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2526-2539. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0276>
- Trefz, K. F., Muntau, A. C., Kohlscheen, K. M., Altevers, J., Jacob, C., Braun, S., Greiner, W., Jha, A., Jain, M., Alvarez, I., Lane, P., Schröder, C., & Rutsch, F. (2019). Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated

- comorbidities - a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet J Rare Dis*, 14(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1153-y>
- Trumbo, P., Schlicker, S., Yates, A. A., & Poos, M. (2002). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*, 102(11), 1621-1630. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(02\)90346-9](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(02)90346-9)
- Turner, R. C., Holman, R. R., Matthews, D., Hockaday, T. D., & Peto, J. (1979). Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*, 28(11), 1086-1096. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(79\)90146-x](https://doi.org/10.1016/0026-0495(79)90146-x)
- van Hagen, C. C., Carbasius Weber, E., van den Hurk, T. A., Oudshoorn, J. H., Dorland, L., Berger, R., & de Koning, T. (2004). Energy expenditure in patients with propionic and methylmalonic acidemias. *J Inherit Metab Dis*, 27(1), 111-112. <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000016678.78134.7d>
- van Spronsen, F. J., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., & Bosch, A. M. (2021). Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>
- Veldhorst, M. A., Nieuwenhuizen, A. G., Hochstenbach-Waelen, A., Westerterp, K. R., Engelen, M. P., Brummer, R. J., Deutz, N. E., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2009). Comparison of the effects of a high- and normal-casein breakfast on satiety, 'satiety' hormones, plasma amino acids and subsequent energy intake. *Br J Nutr*, 101(2), 295-303. <https://doi.org/10.1017/s0007114508003061>
- Verduci, E., Agostoni, C., Biondi, M. L., Radaelli, G., Giovannini, M., & Riva, E. (2004). Apolipoprotein B gene polymorphism and plasma lipid levels in phenylketonuric children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 71(2), 117-120. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.12.022>
- Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M., Mitchell, J., Smith, W. E., Thompson, B. H., & Berry, S. A. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*, 16(2), 188-200. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>
- Warram, J. H., Martin, B. C., Krolewski, A. S., Soeldner, J. S., & Kahn, C. R. (1990). Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*, 113(12), 909-915. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-909>
- Weigle, D. S., Breen, P. A., Matthys, C. C., Callahan, H. S., Meeuws, K. E., Burden, V. R., & Purnell, J. Q. (2005). A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr*, 82(1), 41-48. <https://doi.org/10.1093/ajcn.82.1.41>
- Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T. S., Tamborlane, W. V., Taksali, S. E., Yeckel, C. W., Allen, K., Lopes, M., Savoye, M., Morrison, J., Sherwin, R. S., & Caprio, S. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, 350(23), 2362-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031049>
- Wells, J. C., Coward, W. A., Cole, T. J., & Davies, P. S. (2002). The contribution of fat and fat-free tissue to body mass index in contemporary children and the reference child. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26(10), 1323-1328. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802077>

- WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894, i-xii, 1-253.
- WHO. (2014). *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
- WHO. (2020). *Noncommunicable diseases progress monitor 2020*. World Health Organization.
- WHO. (2021a). *Obesity and overweight*. Retrieved 23 April from www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
- WHO. (2021b). *World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. World Health Organization.
- Wilcox, G., Strauss, B. J., Francis, D. E., Upton, H., & Boneh, A. (2005). Body composition in young adults with inborn errors of protein metabolism--a pilot study. *J Inherit Metab Dis*, 28(5), 613-626. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0036-7>
- Wood, G., Evans, S., Pointon-Bell, K., Rocha, J. C., & MacDonald, A. (2020). Special Low Protein Foods in the UK: An Examination of Their Macronutrient Composition in Comparison to Regular Foods. *Nutrients*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/nu12061893>
- Yang, M. U., & Van Itallie, T. B. (1976). Composition of weight lost during short-term weight reduction. Metabolic responses of obese subjects to starvation and low-calorie ketogenic and nonketogenic diets. *J Clin Invest*, 58(3), 722-730. <https://doi.org/10.1172/jci108519>
- Yazıcı, D., & Sezer, H. (2017). Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*, 960, 277-304. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_12
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., & Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937-952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9)
- Zierath, J. R., & Wallberg-Henriksson, H. (1992). Exercise training in obese diabetic patients. Special considerations. *Sports Med*, 14(3), 171-189. <https://doi.org/10.2165/00007256-199214030-00004>
- Zimmet, P., Alberti, K. G., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., Wong, G., Bennett, P., Shaw, J., & Caprio, S. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*, 8(5), 299-306. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x>

HAM VERİLER

FORMLAR

PATENT HAKKI İZNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

**BESLENME TEDAVİSİ
UYGULANAN KALITSAL
METABOLİZMA
HASTALIKLARINDA BULAŞICI
OLMAYAN KRONİK
HASTALIKLAR AÇISINDAN RİSK
FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE**

Gönderim Tarihi: 01-Kas-2022 10:06AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 941240300

Dosya adı: KTO_RLERI_N_N_DEG_ERLENDI_RI_LMESI_VE_C_O_ZU_M_O_NERI_LERI.pdf (798.78K)

Kelime sayısı: 25189

Karakter sayısı: 166034

Yazar Mehmet Cihan Balcı

ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

BESLENME TEDAVİSİ UYGULANAN KALITSAL METABOLİZMA
HASTALIKLARINDA BULAŞICI OLMAYAN KRONİK HASTALIKLAR
AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 14 BENZERLİK ENDEKSİ	% 13 İNTERNET KAYNAKLARI	% 2 YAYINLAR	% 5 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	------------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 3
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
5	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
7	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
8	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1