

CANSU KÖK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2021

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

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**PROPIYONİK VE METİLMALONİK ASİDEMİLİ
HASTALARDA BESLENME DURUMU VE BESLENME
TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

CANSU KÖK

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

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI
BESLENME TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

İSTANBUL-2021

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



İTHAF



Nadir çocuklara,

TEŞEKKÜR

Yol göstericiliği ve bilimsel duruşuyla yüksek lisans eğitimim boyunca bana çok şey katan, gelişimimde büyük emekleri olan, danışmanlığımı üstlenerek tez çalışmam boyunca desteğini her zaman hissettiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gülden Fatma Gökçay'a,

Her yönden kendisini örnek aldığım, ders dönemimin verimli geçmesinde büyük emekleri olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol'a,

Her sorumu büyük bir özveriyle yanıtlayan, hem ders döneminde hem de tez çalışmam boyunca büyük destek gördüğüm, veri toplama sürecinde büyük özveriyle yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet Cihan Balcı'ya,

Tez çalışmam boyunca desteği ve yol göstericiliği ile her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Can Ergün'e,

Tez çalışmamın istatistiğinde görev alan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, örnek aldığım değerli bilim insanları Cansın Özgör ve Taylan Balcıoğlu'na,

Çalışma grubunu oluşturan hastaların tanı ve tedavisinde emeği geçen tüm sağlık çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan Mahir Taha Şan'a,

Ve canım aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XV
ABSTRACT	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Dallı Zincirli Amino Asit Metabolizması	3
2.2. Propiyonat Kaynakları	4
2.3. Propiyonik Asidemi ve Metilmalonik Asidemi	5
2.3.1. Propiyonik Asidemi.....	5
2.3.2. Metilmalonik Asidemi.....	6
2.3.2.1. Metilmalonil KoA Mutaz Eksikliği (OMIM# 251000)	7
2.3.2.2. Kobalamin A Bozukluğu (OMIM# 251100)	7
2.3.2.3. Kobalamin B Bozukluğu (OMIM# 251110)	8
2.3.2.4. Kobalamin D – Varyant 2 (OMIM# 277410).....	8
2.4. Prevelans	8
2.5. Patogenez	8
2.6. Klinik Bulgular	9
2.6.1. Yenidoğan Başlangıçlı Form.....	9
2.6.2. Geç Başlangıçlı Form	10
2.7. Tanı	10
2.7.1. Yenidoğan Tarama Programı	11
2.8. Komplikasyonlar	12
2.8.1. Akut Metabolik Dekompansasyon	13
2.8.2. Kronik Komplikasyonlar	14

2.8.2.1. Merkezi Sinir Sistemi Bulguları	14
2.8.2.2. Kardiyak Bulgular	15
2.8.2.3. Nefrolojik Bulgular.....	15
2.8.2.4. Göz Bulguları.....	16
2.8.2.5. Pankreas Bulguları.....	16
2.9. Tedavi Yöntemleri	16
2.9.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	16
2.9.1.1. Enerji Gereksinimi.....	17
2.9.1.2. Protein Gereksinimi	17
2.9.1.3. Özel Amino Asit Karışımları.....	18
2.9.1.4. Anne Sütü	18
2.9.1.5. Akut Tabloda Beslenme Tedavisi.....	18
2.9.2. Medikal Tedavi Yöntemleri	19
2.9.2.1. Metronidazol Tedavisi	19
2.9.2.2. Karnitin Tedavisi	19
2.9.2.3. Biyotin Tedavisi.....	20
2.9.2.4. Kobalamin Tedavisi.....	20
2.9.3. Transplantasyon Tedavisi.....	20
2.10. İzlem ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	23
3.2. Araştırmanın Genel Planı.....	23
3.2.1. Demografik Veriler	23
3.2.2. Antropometrik Ölçümler	23
3.2.3. Beslenme Tedavisinin İncelenmesi	24
3.2.4. Laboratuvar Bulguları	24
3.2.5. Diğer İzlem Bilgileri.....	25
3.2.6. İstatistiksel Analiz	25
3.2.7. Etik Kurul Değerlendirmesi	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Çalışma Grubunun Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	26
4.2. Çalışma Grubunun Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	35
4.3. Çalışma Grubunun Beslenme Tedavisinin Değerlendirilmesi.....	40
4.4. Çalışma Grubunun Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	44

4.5. Propiyonik Asidemi Hastalarının Kardiyomiyopati Gelişimine Göre Antropometrik Ölçümlerinin, Beslenme Tedavisinin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	51
4.6. Metilmalonik Asidemi Hastalarının Kronik Böbrek Yetersizliği Gelişimine Göre Antropometrik Ölçümlerinin, Beslenme Tedavisinin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi.....	56
4.7. Propiyonik Asidemi Hastalarının Antropometrik Ölçümlerinin, Beslenme Tedavisinin ve Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu.....	61
4.8. Metilmalonik Asidemi Hastalarının Antropometrik Ölçümlerinin, Beslenme Tedavisinin ve Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu.....	64
4.9. Propiyonik ve Metilmalonik Asidemi Hastalarında Esas Komplikasyon Gelişimine Göre Yatış Sayısı, Yatış Süresi, Enfeksiyon Sıklığı ve Eks Olma Durumunun Karşılaştırılması.....	67
5. TARTIŞMA.....	69
6. SONUÇLAR.....	82
KAYNAKLAR.....	86
ETİK KURUL KARARI.....	100
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	103
ÖZGEÇMİŞ.....	104

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Metilmalonik asidemi sınıflaması

Tablo 2.2. Propiyonik ve metilmalonik asidemi ayırıcı tanısında laboratuvar bulguları

Tablo 2.3. Propiyonik ve metilmalonik asidemide akut dekompanseasyonun tetikleyicileri, klinik semptomları ve biyokimyasal belirteçleri

Tablo 2.4. Enerji ve protein için önerilen günlük alım miktarları

Tablo 2.5. Metabolik izlem, beslenme durumunun ve uzun süreli komplikasyonların değerlendirilmesi

Tablo 4.1: Çalışma grubunun genel özellikleri

Tablo 4.2: Propiyonik asidemi hastalarının klinik formlar, kardiyak bulgu ve moleküler tanımlar açısından özellikleri

Tablo 4.3: Metilmalonik asidemi hastalarının klinik formlar, renal ve kardiyak bulgular ve moleküler tanımlar açısından özellikleri

Tablo 4.4: Çalışma grubunda gelişen komplikasyonlar, nöromotor gelişim değerlendirmesi ve sık enfeksiyon gelişme durumu

Tablo 4.5: Çalışma grubunun nazogastrik veya perkütan endoskopik gastrostomiye ihtiyaç duyma, metronidazol, biyotin ve B12 vitamini alım durumu

Tablo 4.6: Propiyonik asidemi hastalarının yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.7: Metilmalonik asidemi hastalarının yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.8: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının karşılaştırılması

Tablo 4.9: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre enerji ve makro besin öğeleri alımlarının karşılaştırılması

Tablo 4.10: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre plazma kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.11: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.12: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.13: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının karşılaştırılması

Tablo 4.14: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre enerji ve protein alımlarının karşılaştırılması

Tablo 4.15: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre plazma kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.16: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.17: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.18: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının karşılaştırılması

Tablo 4.19: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre enerji ve protein alımlarının karşılaştırılması

Tablo 4.20: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre plazma kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.21: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.22: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.23: Propiyonik asidemi hastalarının yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skor değerlerinin enerji ve protein alımı ile korelasyonu

Tablo 4.24: Propiyonik asidemi hastalarının plazma kantitatif amino asit ve idrar organik asit değerlerinin protein ve özel esansiyel amino asit desteği alımı ile korelasyonu

Tablo 4.25: Metilmalonik asidemi hastalarının yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skor değerlerinin enerji ve protein alımı ile korelasyonu

Tablo 4.26: Metilmalonik asidemi hastalarının plazma kantitatif amino asit ve idrar organik asit değerlerinin protein ve özel esansiyel amino asit karışımı alımı ile korelasyonu

Tablo 4.27: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre hastanede yatış sayısı, yatış süresi ve enfeksiyon sıklığının karşılaştırılması

Tablo 4.28: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre hastanede yatış sayısı, yatış süresi ve enfeksiyon sıklığının karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Dallı zincirli amino asit metabolizması



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

PA	: Propiyonik asidemi
MMA	: Metilmalonik asidemi
OMIM	: Online Mendelian Inheritance in Man
PCC	: Propiyonil KoA karboksilaz
MUT	: Metilmalonil KoA mutaz
KMP	: Kardiyomiyopati
KBY	: Kronik böbrek yetersizliği
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DZAA	: Dallı zincirli amino asitler
BCAT	: Dallı zincirli amino asit aminotransferaz
TCA	: Trikarboksilik asit
BCKDH	: Dallı zincirli α -Keto asit dehidrojenaz
IVD	: İzovaleril KoA dehidrojenaz
3-MCC	: 3-Metilkrotonil KoA karboksilaz
3-MGA	: 3-Metilglutakonik KoA hidrataz
HMGL	: 3-Hidroksi-3-Metilglutaril KoA liyaz
SBCAD	: Metilbütiril KoA dehidrojenaz
MHBD	: 2-Metil-3-Hidroksiizobütirik dehidrojenaz
BKT	: Mitokondriyal asetoasetil KoA tiyolaz
IBDH	: İzobütiril KoA dehidrojenaz
HIBDA	: 3-Hidroksiizobütiril KoA hidrolaz
HIBDH	: 3-Hidroksiizobütirat dehidrojenaz

MMSDH	: Metilmalonik semialdehid dehidrojenaz
SUCLA	: Süksinil KoA liyaz
GC-MS	: Gaz kromatografisi kütle spektrometresi
NAGS	: N-Asetilglutamat sentaz
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
C0	: Serbest karnitin
C3	: Propiyonil karnitin
C4DC	: metilmalonil karnitin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
RDA	: Recommended Dietary Allowance (Önerilen Günlük Alım Miktarı)
BKİ	: Beden kitle indeksi
GFR	: Glomerüler filtrasyon Hızı
EKG	: Elektrokardiyografi
IQ	: Intelligence quotient
EEG	: Elektroensefalogram
MRI	: Magnetic resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
NCHS	: National Center for Health Statistics
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
SDS	: Standart deviasyon skoru
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
BEBİS	: Beslenme Bilgi Sistemi
NG	: Nazogastrik
PEG	: Perkutan endoskopik gastrotomi
K	: Kız

E	: Erkek
YD	: Yenidoğan
Eaa	: Özel amino asit karışımı
Dp	: Doğal protein
SS	: Standart sapma



ÖZET

Kök C. Propiyonik ve Metilmalonik Asidemili Hastalarda Beslenme Durumu ve Beslenme Tedavisinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2021.

Giriş ve Amaç: Propiyonik asidemi (PA) ve metilmalonik asidemi (MMA)'de büyüme geriliği, zihinsel engel, kronik böbrek yetersizliği (KBY), kardiyomiyopati (KMP), pankreatit, nöbet ve optik sinir atrofisi gibi uzun dönem komplikasyonların varlığı uygulanan beslenme tedavisinin değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu çalışmada, metabolik kontrole ve komplikasyonların gelişimine etki edebilecek beslenme faktörleri belirlenerek tedavinin iyileştirilebilmesi için bilgi sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenen PA ve MMA tanılı hastaların ilk başvurudan 15 yaşa kadar demografik verileri, antropometrik ölçümleri, klinik komplikasyonlar, beslenme programları, plazma kantitatif amino asit, idrar organik asit ve kuru kanda asilkarnitin sonuçları hasta dosyaları incelenerek retrospektif değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada, 28 PA (18K/10E) ve 26 MMA (7K/19E) hastası değerlendirildi. Artan yaşla birlikte PA ve MMA hastalarında kronik malnütrisyon geliştiği tespit edildi ($p<0,05$). Ortalama enerji ve protein alımı WHO/FAO/UNU 2007 güvenli alım seviyesini karşılamakta veya üzerindeydi. PA hastalarının %84,6'sının, MMA hastalarının %62,5'inin nöromotor gelişimi geriydi. PA hastalarının %46,4 ($n=13$)'ünde KMP, MMA hastalarının %34,6 ($n=9$)'sında KBY gelişmişti. Metiyonin hariç plazma esansiyel amino asitler referans aralığın içinde, glisin referans aralığın üzerindeydi. İdrar tiglilisin ve metilsitrat PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$). PA hastalarının KMP gelişimine göre antropometrik ölçümleri, beslenme tedavisi ve laboratuvar bulgularında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Protein alımının RDA (boy)'yı karşılama yüzdesi KBY gelişen MMA hastalarında gelişmeyenlere göre anlamlı yüksekti ($p=0,042$). MMA hastalarında plazma izolösin ve valin değerleri özel amino asit karışımı alımı ile negatif, doğal protein alımı ile pozitif yönde anlamlı ilişkili bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Hastalarda, uzun dönemde gelişen önemli komplikasyonlardan KMP ve KBY; malnütrisyon durumu, beslenme tedavisi ve biyokimyasal bulgulardan bağımsız olarak gelişiyor olabilir. Enerji ve protein alımı önerileri karşılansa da ilerleyen yaşla birlikte büyüme geriliği geliştiğinden tüm hastalar dikkatle izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Propiyonik Asidemi, Metilmalonik Asidemi, Kardiyomiyopati, Kronik Böbrek Yetersizliği, Beslenme Durumu

ABSTRACT

Kok C. Evaluation of Nutritional Status and Nutritional Therapy in Patients with Propionic and Methylmalonic Acidemia. İstanbul University, Institute of Health Sciences, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Children Health and Diseases. Master of Science Thesis. İstanbul. 2021.

Background: The presence of long-term complications such as growth retardation, intellectual disability, chronic kidney failure (CRF), cardiomyopathy (CMP), pancreatitis, seizures and optic nerve atrophy in propionic acidemia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA) requires the evaluation of the applied nutritional therapy. In this study, it was aimed to provide information to improve the treatment by determining the nutritional factors that may affect the metabolic control and the development of complications.

Material and Method: Demographic data, anthropometric measurements, clinical complications, nutrition programs, plasma quantitative amino acid, urine organic acid, and acylcarnitine in dry blood results of patients diagnosed with PA and MMA, followed in İstanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nutrition and Metabolism, from the first admission to the age of 15, patient files were evaluated retrospectively by examining patient records.

Results: In the study, 28 PA (18F/10M) and 26 MMA (7F/19M) patients were evaluated. Chronic malnutrition developed with increasing age both in PA and MMA ($p<0.05$). Mean total energy and protein intake met or exceeded WHO/FAO/UNU 2007 safe levels. 84.6% of PA patients and 62.5% of MMA patients had psychomotor retardation. CMP developed in 46.4% ($n=13$) of PA patients and CRF in 34.6% ($n=9$) of MMA patients. Except for methionine, plasma essential amino acids were within the reference range and glycine was above the reference range. Urine tiglylglycine and methylcitrate were significantly higher in PA patients than in MMA patients ($p<0.05$). There was no significant difference in anthropometric measurements, nutritional therapy and laboratory findings of PA patients according to the development of CMP ($p>0.05$). The percentage of protein intake meeting RDA (height) was significantly higher in MMA patients who developed CRF than those who did not ($p=0.042$). Plasma isoleucine and valine levels in MMA patients were found to be negatively correlated with special amino acid mixture intake and positively correlated with natural protein intake ($p<0.05$).

Conclusion: CMP and CRF, which are important long-term complications in patients; may develop independently of malnutrition status, nutritional therapy, and biochemical findings. Although energy and protein intake meet the recommendations, all patients should be carefully monitored because growth retardation develops with advancing age.

Key Words: Propionic Acidemia, Methylmalonic Acidemia, Cardiomyopathy, Chronic Kidney Failure, Nutritional Status



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Propiyonik asidemi (PA, OMIM #606054) ve metilmalonik asidemi (MMA, OMIM #251000) propiyojenik amino asitler olan izolösin, valin, metiyonin ve treonin ile tek karbon zincirli yağ asitlerinin metabolizmasındaki sorunlar nedeniyle gelişen kalıtsal metabolizma hastalıklarıdır. Dünyada her 100.000 canlı doğumdan 1'inde PA görülürken, 50.000 canlı doğumdan 1'inde MMA görülmektedir. PA ve MMA prevelansı, akraba evliliklerinin yaygın olduğu ülkelerde daha yüksektir.¹

PA, biyotine bağımlı bir mitokondriyal enzim olan propiyonil KoA karboksilaz (PCC, EC 6.4.1.3) enzimini kodlayan gende meydana gelen mutasyon sonucu PCC eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. PA kan ve idrarda yüksek konsantrasyonda serbest propiyonik asit ile organik asit yan ürünlerinin varlığı ile karakterizedir. MMA, B₁₂ vitaminine bağımlı olan metilmalonil KoA mutaz (MUT, EC 5.4.99.2) enziminin veya enzimin kofaktörleri olan kobalamin A ve B'nin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu eksiklikler de MUT eksikliğine sebep olarak plazma ve idrarda metilmalonik asit yüksekliğine neden olmaktadır.²

Büyüme geriliği, zihinsel engel, böbrek yetersizliği, pankreatit, nöbet ve optik sinir atrofisi uzun süreli komplikasyonlar arasındadır. PA'da kardiyomiyopati (KMP) sıklıkla görülürken, MMA'da sıklıkla kronik böbrek yetersizliği (KBY) gelişmektedir.³ Fakat hastalar erken tanı ve tedavi ile komplikasyonlardan korunabilmektedir.¹

PA ve MMA yönetiminin ana ilkeleri anabolizmayı, normal büyümeyi ve iyi nütrisyonel durumu sağlarken organik bileşiklerin toksik metabolitlerinin üretimini sınırlamaktır. Beslenme tedavisi, hastalığın yönetiminde önemli bir bileşendir. Beslenme tedavisi üç ana yaklaşımdan oluşmaktadır:

- 1) uzun açlıktan kaçınarak yeterli enerji alımını sağlamak,
- 2) doğal protein alımını kısıtlayarak öncü amino asit alımını azaltmak,
- 3) eğer doğal protein toleransı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği güvenli protein alımı seviyesinin altındaysa öncü amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarını kullanmak.⁴

Doğru nütrisyonel gereksinimlerin belirlenmesi bireysel tolerasyonun farklılık göstermesinden dolayı sistematik olarak çalışılmamıştır. Bu durum da PA ve MMA

hastalarının beslenme tedavisinin dünya genelindeki merkezlerde farklılık göstermesine sebebiyet vermektedir.⁵

Kaynaklar değerlendirildiğinde uzun dönemde mortaliteye etki eden komplikasyonların başında kalp yetersizliği, KMP ve KBY geldiği görülmüştür. Bu sebeple, çalışmada metabolik kontrole ve komplikasyonların gelişimine etki eden beslenme faktörlerinin belirlenmesi ve elde edilecek bilgilerle mevcut beslenme tedavisinin geliştirilmesi ile hastalıklarda gözlenen uzun dönem komplikasyonların önlenmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.



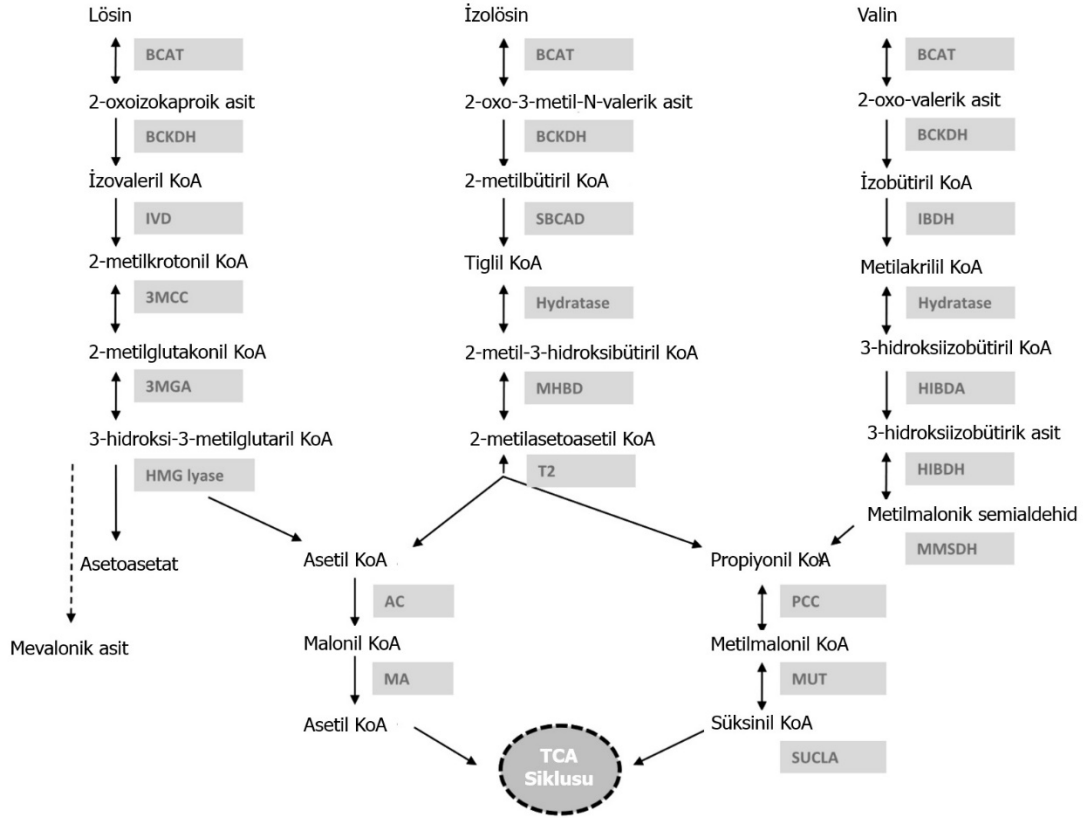
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dallı Zincirli Amino Asit Metabolizması

Hayvansal dokularda sentezlenemediğinden, dallı zincirli amino asitler (DZAA) olan lösin, izolösin ve valinin besinlerle alınması gerekmektedir. Kas proteinlerindeki esansiyel amino asitlerin yaklaşık %35'ini oluşturan DZAA, katabolik yollarında ortak membran taşıma sistemlerine ve enzimlere sahiptir.⁶

Katabolizmalarında her biri için ilk adım, ilgili dallı zincirli keto asitlerin oluşumunu sağlayan, geri dönüşümlü bir reaksiyon olan transaminasyondur. Bu reaksiyon, dallı zincirli amino asit aminotransferaz (BCAT) enzimi ile katalize edilir. Katabolizmanın ikinci adımını ise dallı zincirli keto asit dehidrojenaz kompleksinin katalizlediği, dallı zincirli keto asitlerin geri dönüşümsüz oksidatif dekarboksilasyonu oluşturmaktadır. Yağ asidi oksidasyonuna benzeyen sonraki yolaklar sonucunda trikarboksilik asit (TCA) döngüsüne giren nihai ürünler oluşmaktadır. Katabolizmalarının son ürünleri asetil KoA ve propiyonil KoA olduğundan izolösin aminoasidi glikojenik ve ketojenik, asetil KoA ve asetoasetat olduğundan lösin aminoasidi ketojenik, süksinil KoA olduğundan valin aminoasidi ise glikojenik olarak adlandırılmaktadır.^{6,7}

Şekil 2.1'de dallı zincirli amino asit metabolizması gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Dalı zincirli amino asit metabolizması⁸

BCAT: dalı zincirli amino asit aminotransferaz; BCKDH: dalı zincirli α -keto asit dehidrojenaz; IVD: izovaleril KoA dehidrojenaz; 3-MCC: 3-metilkrotonil KoA karboksilaz; 3-MGA: 3-metilglutakoniil KoA hidrataz; HMG lyase: 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA liyaz; SBCAD: metilbütiril KoA dehidrojenaz; MHBD: 2-metil-3-hidroksiizobütirik dehidrojenaz; BKT: mitokondriyal asetoasetil KoA tiyolaz; IBDH: izobütiril KoA dehidrojenaz; HIBDA: 3-hidroksiizobütiril KoA hidrolaz; HIBDH: 3-hidroksiizobütirik asit dehidrojenaz; MMSDH: metilmalonik semialdehid dehidrojenaz; PCC: Propiyonil KoA karboksilaz; MUT: metilmalonil KoA mutaz; SUCLA: süksinil KoA liyaz; TCA: trikarboksilik asit (Krebs döngüsü).

2.2. Propiyonat Kaynakları

Propiyonil KoA'nın %50'si izolösin, valin, metiyonin ve treoninin katabolizması sonucu, %25'i tek sayıda karbon içeren yağ asitlerinin metabolizması sonucu, kalan %25'i ise bağırsakta karbonhidratların bakteriyel fermantasyonu sonucu elde edilir. Propiyonil KoA'nın az bir kısmı ise safra asidi sentezinin son adımında kolesterol yan zincirinin bölünmesinden ve timin katabolizmasından gelir. Fakat bu reaksiyonların propiyonat üretimine çok az katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{9,10}

2.3. Propiyonik Asidemi ve Metilmalonik Asidemi

PA ve MMA, propiyonat metabolizması bozukluklarından kaynaklanan otozomal resesif geçişli hastalıklardır. PA, biyotine bağımlı dört mitokondriyal enzimden biri olan PCC eksikliğinden, MMA ise B₁₂ vitaminine bağımlı bir enzim olan MUT eksikliğinden kaynaklanmaktadır.²

Her iki hastalığın da tanısı plazma ve idrarda asilkarnitin ve organik asit bileşiklerinin gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GCMS) veya tandem kütle spektrometresi yöntemleri ile, veya yenidoğan tarama programında tandem kütle spektrometresi ile konabilmektedir.²

Propiyonat metabolizmasındaki bozukluklar sonucunda sıklıkla ketozis ve hiperglisinemi gelişmekte, taşipne, kusma, letarji, koma, aralıklı ketoasidoz, hiperglisinemi, nötropeni, trombositopeni, hiperamonyemi ve hipoglisemi ise yenidoğan döneminde görülen klinik belirtileri oluşturmaktadır. Yenidoğan tarama programı ile tanısı konmayan hastalarda aralıklı metabolik asidoz atakları meydana gelmekte, katabolik stres durumunda ise yüksek ateş, kusma ve diyare görülmektedir. Nötropeni şiddetli bakteriyel enfeksiyon riskini artırmakta, sıklıkla büyüme geriliği görülmektedir.¹¹

2.3.1. Propiyonik Asidemi

1961 yılında Childs ve ark.¹² tarafından plazma ve idrarda yüksek glisin seviyesi ile tanımlanan PA, biyotine bağımlı ve geri dönüşümlü bir reaksiyon olan, propiyonil KoA'nın D-metilmalonil KoA'ya dönüşümünü sağlayan PCC enziminin aktivitesinde eksiklikten kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. PCC enziminin aktivitesinde eksiklikten kaynaklanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. PCC enzimi, her biri sırasıyla PCCA ve PCCB genleri tarafından kodlanan bir alfa ve bir beta alt birimlerinden oluşmaktadır. PCCA veya PCCB genlerindeki mutasyonlar PA'ya sebep olmaktadır.¹³ PA, kan ve idrarda yüksek konsantrasyonlarda serbest propiyonik asit ile propiyonilkarnitin, 3-hidroksipropiyonat ve metilsitrat gibi organik asit yan ürünlerinin varlığı ile karakterizedir.²

2.3.2. Metilmalonik Asidemi

1967 yılında Oberholzer ve ark.¹⁴ tarafından tanımlanan MMA, izolösin, valin, metiyonin ve treonin amino asitleri ile tek karbon sayılı yağ asitlerinin ve kolesterol esterlerin katabolizmasının son adımını oluşturan, metilmalonil KoA epimeraz enziminin katalizlediği rasemerizasyon sonucu oluşan L-metilmalonil KoA'yı süksinil KoA'ya dönüştüren MUT enziminin aktivitesindeki eksikten kaynaklanan, vücut sıvıları ve dokularda metilmalonik asit birikimi ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. İzole MMA ve kombine MMA olmak üzere iki ana formu bulunmaktadır.¹⁵ MMA'nın uzun dönemdeki etkileri mutasyonlu gen ile mutasyonun şiddetine göre değişmektedir.¹⁶

Tablo 2.1'de MMA'nın biyokimyasal, genetik ve enzimatik analizlere dayanarak yapılan sınıflandırma gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Metilmalonik asidemi sınıflaması¹⁷

Grup	Bozulan Sentez	Biriken Metabolit
mut ⁰ /mut ⁻	MUT apoenzim	Metilmalonik asit
Kobalamin A	Adenozilkobalamin	Metilmalonik asit
Kobalamin B	Adenozilkobalamin	Metilmalonik asit
Kobalamin D-Varyant 2	Adenozilkobalamin	Metilmalonik asit
Kobalamin C	Adenozilkobalamin, Metilkobalamin	Metilmalonik asit, Homosistin
Kobalamin D	Adenozilkobalamin, Metilkobalamin	Metilmalonik asit, Homosistin
Kobalamin F	Adenozilkobalamin, Metilkobalamin	Metilmalonik asit, Homosistin
Kobalamin E	Metilkobalamin	Homosistin
Kobalamin G	Metilkobalamin	Homosistin
Kobalamin D-Varyant 1	Metilkobalamin	Homosistin

MUT enzimini veya enzimin kofaktörü olan 5'-deoksiadenozilkobalamin formundaki B₁₂ vitamininin sentezinde görevli MMAA, MMAB ve MMADHC proteinlerini veya metilmalonil KoA epimeraz enzimini kodlayan genlerdeki bozukluklar izole MMA'ya sebep olmaktadır.¹⁷

İnsanlarda B₁₂ vitamini, metiyonin sentaz enzimi için de koenzim görevi görmektedir. Metiyonin sentaz enzimi metilkobalamine gereksinim duymakta ve eksikliği homosistin birikimi ile sonuçlanmaktadır. Bu enzimin eksikliği izole görülebileceği gibi hücre içi kobalamin metabolizmasının bazı genetik bozukluklarında, beslenme yetersizliğinde ve kobalaminin taşınmasındaki bozukluklarda MUT enzimi eksikliği ile kombine bir şekilde de ortaya çıkabilmektedir. Kombine bozukluklarda metilmalonik asit ve homosistin birikimi birlikte görülmektedir.¹⁷

Adenozilkobalamin sentezindeki bozukluklar birçok gruba ayrılmaktadır. Bunlardan kobalamin A, kobalamin B ve kobalamin D – varyant 2 izole MMA'ya sebep olurken, adenozilkobalamin ve metilkobalamin sentez bozukluklarının birlikte görüldüğü kobalamin C, kobalamin D ve kobalamin F bozuklukları kombine MMA ve hiperhomosistinemiye sebep olmaktadır.^{18,19}

2.3.2.1. Metilmalonil KoA Mutaz Eksikliği (OMIM# 251000)

MUT apoenzim eksikliğinin mut⁰ ve mut⁻ olmak üzere iki alt grubu tanımlanmıştır. Bu bozukluklar arasındaki fark, B₁₂ vitaminine gösterilen in vitro ve in vivo yanıtılığa ve rezidüel enzim aktivitesinin varlığı ile yokluğuna dayanmaktadır. Her iki bozukluk da MUT genindeki mutasyonlardan kaynaklandığından aynı genetik sınıfa aittir.

1. mut⁰: MUT enzim aktivitesi sıfırdır. En ağır prognoza sahip formdur.
2. mut⁻: Yüksek konsantrasyonda adenozilkobalamin varlığında MUT enziminin rezidüel aktivitesi mevcuttur.^{16,20}

2.3.2.2. Kobalamin A Bozukluğu (OMIM# 251100)

İşlevi bilinmeyen bir proteini kodlayan MMAA genindeki mutasyonlar sonucu kobalamin A bozukluğu ortaya çıkmaktadır.²¹

2.3.2.3. Kobalamin B Bozukluğu (OMIM# 251110)

Kobalamin adenoziltransferaz enzimini kodlayan MMAB genindeki mutasyonlar sonucu kobalamin B bozukluğu gelişmektedir.²²

2.3.2.4. Kobalamin D – Varyant 2 (OMIM# 277410)

MMADHC genindeki mutasyonlar sonucu gelişen kobalamin D komplementasyon grubunun iki varyant formu bulunmaktadır. CblD-varyant 1 izole homosistinüriye sebep olurken, CblD-varyant 2 izole MMA'ya sebep olmaktadır.²³

2.4. Prevelans

Dünyada PA ve MMA insidansı bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Dünya genelinde PA insidansı 1: 100.000 iken, akraba evliliklerinin yaygın olduğu Suudi Arabistan'da sıklığın 1: 3.000'e kadar yükselebildiği bildirilmiştir.²⁴ Birleşik Devletler'de insidans 35.000 canlı doğumda bir iken, Grönland'daki İnuit popülasyonu gibi farklı etnik gruplarda görülme sıklığı 1: 1.000 olabilmektedir.²⁵ Yenidoğanda MMA'nın global görülme sıklığı 1: 100.000 olup, bu oran Orta Doğu ülkelerinde 6: 100.000'e çıkmaktadır.²⁶ PA insidansının İtalya'da 1: 165.000 iken Almanya'da 1: 277.000, MMA insidansının ise İtalya'da 1: 115.000 iken Almanya'da 1: 169.000 olduğu bildirilmiştir.^{27,28}

2.5. Patogenez

Organik asidemilerin patogenezi kompleks olması nedeniyle henüz tam anlaşılamamıştır. Metabolik bloklar sonucu gelişen metabolitlerin birikimi endojen intoksikasyona sebep olmaktadır. Propiyonil KoA ve metabolitleri Krebs döngüsünü inhibe ederek ATP sentezinde de azalmaya sebep olmaktadır. Bununla birlikte piruvat dehidrojenaz kompleksi, N-asetil glutamat sentetaz ve glisin parçalayıcı sistem üzerinde baskılayıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Tüm bu baskılayıcı etkiler hipoglisemi, laktik asidemi, hiperglisinemi ve hiperamonyemi gibi PA ve MMA'nın klinik bulgularını kısmen açıklamaktadır.²⁹

Kanda ve idrarda görülen yüksek glisin seviyesi PA'da tanımlanan ilk biyokimyasal anormallik olmuştur. Propiyonil KoA'nın glisin parçalayıcı enzim sistemi üzerindeki baskılayıcı etkisi sonucu bozulan glisin oksidasyonu sonucunda hiperglisinemi meydana gelmektedir. PA'da hiperglisinemi ile birlikte görülen ketozis,

non-ketotik hiperglisinemiiden ayırıcı özelliğini sağlamaktadır. Bununla birlikte literatürde ketozisin eşlik etmediği hiperglisinemi görülen PA olguları bulunmaktadır. Bu nedenle hiperglisinemi görülen süt çocukları non-ketotik hiperglisinemi tanısı konmadan önce PA için değerlendirilmelidir.³⁰

Propiyonil KoA'nın birikimiyle birlikte kan ve idrarda görülen diğer metabolik ürünler tiglik asit, tigliglisin, bütanon, propiyonilglisin ile baskın olarak 3-hidroksipropiyonik asittir. Okzaloasetik asit ile propiyonil KoA'nın etkileşimi sonucu oluşan metilsitrat, PA'nın en güvenilir kimyasal göstergesidir. Propiyonil KoA, N-asetilglutamat sentaz (NAGS)'ın güçlü bir inhibitörüdür. NAG üretiminin düşmesi, karbamoil fosfat sentetaz inhibisyonu ve yüksek amonyak seviyesiyle sonuçlanmaktadır. Hiperamonyemi, intramitokondriyal asetil KoA eksikliğinden ve anormal asil KoA esterlerinin birikimiyle üre döngüsü enzimlerinin ikincil olarak baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Propiyonil KoA'nın ayrıca mitokondriyal işlev bozukluğuna ve oksidatif fosforilasyon sisteminde bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Bu bozuklukların Krebs siklus enzimlerinin baskılanmasına ikincil olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, KoA'nın hücrel eksikliği gelişmekte ve bu da enerji metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır. Organik asidemilerde geç dönemde görülen komplikasyonları açıklamada oksidatif fosforilasyon bozuklukları ek bir mekanizma olabilir.^{3,29}

2.6. Klinik Bulgular

Her yaşta ortaya çıkabilen organik asidemiler, yenidoğan başlangıçlı ağır klinik form ve geç başlangıçlı kronik form olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.³

2.6.1. Yenidoğan Başlangıçlı Form

Klinik bulgular genellikle normal gebelik ve doğum sonrası bir süre belirti göstermeyen, sonrasında belirgin bir sebep olmadan hızla kötüleşen term bebeklerde görülmektedir. Klinik semptomların ortaya çıkışı bozukluğun türüne ve karbonhidrat, protein ve yağların katabolizmasının zamanlamasına bağlı olarak, doğum sonrası birkaç saatten birkaç haftaya kadar değişebilmektedir. Semptomlar emmeme, kusma, aşırı kilo kaybı, karın şişliği gibi özgün olmayan gastrointestinal sistem bulgularından hızla gelişen anormal postür ve hareketler, hipotoni, letarji ve nöbet gibi nörolojik bulgulara doğru ilerler. Zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmeyen hastalar beyin ödemi,

solunum sıkıntısı ve hipotermi ile birlikte komaya girebilmekte, hastalarda kalıcı beyin hasarı gelişebilmekte ve birkaç gün içerisinde ölümle sonuçlanabilmektedir.^{2,31}

2.6.2. Geç Başlangıçlı Form

Hastaların yaklaşık dörtte birinde 1 yıldan erişkinliğe kadar uzayabilen semptomsuz bir dönemden sonra hastalık ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon veya proteinden zengin besinlerin tüketimi gibi katabolik stres durumunda koma, letarji ve ataksi ile sık tekrarlayan ketoasidoz atakları görülebilmekte ve ataklar arasında normal seyredebilmektedir. Bazı hastalarda akut hemipleji, hemianopsi ve serebral ödem görülmektedir. Semptomlar sıklıkla hipotoni, güçsüzlük, ataksi, nöbet ve gelişim geriliği ile karakterize bir nörolojik hastalığı düşündürülebilir veya büyüme geriliği, anoreksi ve kronik kusma gibi semptomlarla gastrointestinal hastalıklarla benzerlik gösterdiğinden yanlış tanıya neden olabilir. Bazı hastalar koma, serebral ödem, hepatomegali, karaciğer disfonksiyonu, hiperamonyemi ve karaciğerde yağlanma ile karakterize Reye benzeri sendrom ile benzerlik gösterebilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlarla başvuran hastalarda, hatalı tanı ve tedaviye yol açan çeşitli hücrel ve humoral immünolojik anormallikler de tanımlanmıştır.²

2.7. Tanı

Açıklanamayan metabolik asidoz, yüksek laktat seviyesi, hiperamonyemi, lökopeni, trombositopeni, anemi ve/veya idrarda keton varlığında PA ve MMA düşünülmelidir. PCC ve MUT eksikliği, plazma ve idrarda her iki hastalık için karakteristik metabolitlerin birikimine yol açarak çeşitli anormal laboratuvar bulgularına neden olmaktadır. İdrar organik asit ve kan asilkarnitin analizi, PA ve MMA'yı saptamada en sık kullanılan yöntemlerdendir. Amino asit düzeylerinin analizi de tanı ve tedavide yardımcı olmaktadır.³² Doğrulayıcı testler, eksik enzimin lenfosit veya kültürlenmiş fibroblastlardaki aktivitesinin analizi ve mutasyon analizidir.³³

Organik asidemilerde birinci basamak tanıda, GC-MS kullanılarak yapılan idrar organik asit analizi yol göstericidir. Akut hastalık durumunda her zaman anormal olan idrar organik asit profili metabolik krizler öncesi ve arasında normal olabilir.³³ Metilsitrat ve 3-hidroksipropiyonik asit her iki hastalıkta da bulunurken, propiyonilglisin, tigliglisin, 2-metil-3-oksovalerik asit, 3-hidroksi-2-metilbütirik asit, 2-metil-3-oksobütirik asit, 3-hidroksi-n-valerik asit ve 3-okso-n-valerik asit yalnızca

PA’da tespit edilmektedir.³⁴ Metilmalonik asit seviyesi PA’da yükselmediğinden PA ve MMA’yı arasındaki ayırıcı tanıda yol göstericidir.¹⁷ Tablo 2.2’de PA ve MMA ayırıcı tanısındaki benzerlik ve farklılıklar özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Propiyonik ve metilmalonik asidemi ayırıcı tanısında laboratuvar bulguları³⁵

	Propiyonik Asidemi	Metilmalonik Asidemi
Etkilenen amino asitler	İzolösin, valin, metiyonin, treonin	İzolösin, valin, metiyonin, treonin
Eksik enzim	Propiyonil KoA karboksilaz	Metilmalonil KoA mutaz
Laboratuvar bulguları	Asidoz, ketozis, hiperamonyemi, hipoglisemi, hiperglisemi ve nötropeni	Asidoz, ketozis, hiperamonyemi, hipoglisemi, hiperglisemi ve nötropeni
Asilkarnitin profili	Propiyonilkarnitin artışı	Propiyonilkarnitin artışı
Plazmada amino asitler	Glisin artışı	Glisin artışı
İdrarda organik asitler	Propiyonik asit, 3-OH propiyonik asit, metilsitrat, propiyonilglisin	Metilmalonik asit ve metilsitrat

Spesifik bozukluğa bağlı olarak kolon kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) veya GC-MS gibi kantitatif yöntemler kullanılarak yapılan plazma amino asit analizi de tanıda yararlı olmaktadır.³³ Amino asit analizi kan ve idrarda genellikle yüksek glisin ve lizin düzeyini göstermektedir.³⁴

Tandem MS ile idrarda asilkarnitin profilinin yorumlanması zorken, kuru kan örneğinde asilkarnitin profili tanı için önemli ipucu sağlamaktadır.³³ Asilkarnitin profili incelendiğinde, propiyonilkarnitin (C3) seviyesinin her iki hastalıkta da yüksek olduğu fakat yüksek metilmalonil karnitin (C4DC) seviyesinin yalnızca MMA’da görüldüğü bilinmektedir.³⁶

Prenatal tanı ise, 14. gestasyonel haftada (2. trimester) amniyotik sıvıdaki metabolitlerin GC-MS, tandem MS veya izotop seyreltme yöntemi ile analizine, 1. trimesterde ise enzimatik veya moleküler analize dayanmaktadır.²

2.7.1. Yenidoğan Tarama Programı

Bu hastalık grubunda yenidoğan taraması kuru kan örneğinde tandem MS ile asilkarnitin profilinin incelenmesine ile yapılmaktadır.³⁷ Hem DSÖ tarafından küresel

düzeyde³⁸, hem de Avrupa'da ³⁹ hastalıkların tarama için uygun olup olmadığı konusunda fikir birliğine varılması için çok çaba sarf edilmiştir. Bazı organik asidemiler ülkelerin yenidoğan tarama programlarına dahil edilmiş olsa da çoğu ülkede özellikle PA ve MMA taramanın dışında bırakılmıştır.⁴⁰ Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde PA ve MMA'nın yenidoğan tarama programında yer alması önerilirken⁴¹, yenidoğan tarama programının genişletilmesi amacıyla hazırlanan, 26 hastalığın yer aldığı Avrupa listesine PA ve MMA dahil edilmemiştir.⁴² İlk semptomların yaşamın ilk günlerinde ortaya çıkması ve bu nedenle hastaların akut metabolik krizleri önleyecek kadar erken tanı alamayacağı düşüncesi bu karara zemin oluşturmuştur.⁴³ Bununla birlikte, yenidoğan tarama programları ile erken tanının organik asidemili hastaların fiziksel ve nörokognitif gelişimleri ile uzun süreli komplikasyonları ve klinik seyirleri üzerinde yarar sağlayıp sağlamadığı net değildir.^{44,45}

Yapılan bir çalışmada yenidoğan tarama programının organik asidemili hastalarda erken mortaliteyi düşürdüğü ve kısa dönemde daha iyi nörogelişimsel sonuçları sağladığı gösterilirken, PA ve MMA'nın saptanma oranı üstünde etkili olmadığı belirtilmiştir.⁴⁶ 144 PA ve 164 MMA hastasının incelendiği farklı bir çalışmada ise özellikle geç başlangıçlı izole MMA hastalarında yenidoğan tarama programının ortalama 8 gün tanı yaşı ile tanı sürecini kısaltarak nörolojik ve motor gelişimi iyileştirdiği bildirilmiştir.⁴⁷ Benzer bir çalışma da yenidoğan tarama programının potansiyel olumlu etkisini tanımlasa da⁴⁸, bu çalışmaların örneklem büyüklüğü ve izlem süresi açısından sınırlı olması nedeniyle yenidoğan tarama programının PA ve MMA üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır.

2.8. Komplikasyonlar

PA ve MMA hastalarında, hastalığın seyri boyunca, tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir.⁴⁹ Mitokondrilerin fonksiyonlarını yerine getirememesi sonucu yeterli enerji üretilemediğinden beyin, kalp, böbrek ve göz başta olmak üzere birçok organda komplikasyonlar gelişmektedir. Organ hasarı ise metabolitlerin birikimi ile Krebs döngüsü ve oksidatif fosforilasyonun işlev bozukluğundan kaynaklanan süksinil KoA eksikliğinden kaynaklanmaktadır.⁵⁰

2.8.1. Akut Metabolik Dekompansasyon

Akut metabolik dekompanasyonun ana tetikleyicisi akut travma, enfeksiyon, yüksek ateş, uzun süreli egzersiz ve psikolojik stres gibi nedenlerle artan enerji gereksinimi ile birlikte, kusma gibi nedenlerle artan enerji kaybı, yetersiz beslenme sonucu azalan enerji alımı, yüksek protein tüketimi ve ilaç kullanımının sebep olduğu katabolizmadır. Katabolizma süresince dallı zincirli amino asitlerin parçalanması dolaşımdaki toksik metabolit miktarının artmasına sebep olmaktadır. Metabolit birikimi ise bikarbonat seviyesini düşürerek hızlı gelişen metabolik asidoza yol açmaktadır. Bu duruma laktik asidoz ve hiperamonyemi de eşlik edebilmektedir. Kusma ve beslenememeyi dehidratasyon, kilo kaybı, letarji, hipotermi, hipotoni ve konvülsiyonlar izlemekte, koma, çoklu organ yetersizliği ve hatta ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu durumda komplikasyonları, morbiditeyi ve mortaliteyi önlemek için, yeni tanı alan hastalara uygulanan tedaviye benzer şekilde hızlı tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Etkilenen enzimin rezidüel aktivitesine bağlı olarak metabolik dekompanasyon çok hafif veya çok şiddetli olabilmektedir.^{32,51} Tablo 2.3'te PA ve MMA'da akut dekompanasyonun tetikleyicileri, klinik semptomları ve biyokimyasal belirteçleri gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Propiyonik ve metilmalonik asidemide akut dekompanasyonun tetikleyicileri, klinik semptomları ve biyokimyasal belirteçleri³²

Tetikleyiciler	Enfeksiyon, yüksek ateş, uzamış açlık, bazı ilaçların kullanımı (kemoterapi, yüksek doz glikokortikoid), uzamış veya yüksek şiddetli fiziksel aktivite, ameliyat ve/veya genel anestezi, akut travma, hemoraji, psikolojik stres, yüksek protein alımı, aşırı sıcak ve soğuk ortamda kalma
Klinik Semptomlar	Beslenme güçlüğü, kusma, letarji, bilinç değişikliği, hipotoni, irritabilite, respiratuvar distres, hipotermi, dehidratasyon ve kilo kaybı
Biyokimyasal Belirteçler	Metabolik asidoz, yüksek laktat seviyesi (>3 mmol/l), hiperamonyemi, ketonüri, ürik asit ve/veya idrarda yüksek üre (üre/kreatinin >20), nötropeni, trombositopeni, anyon açığında artış, hipoglisemi

2.8.2. Kronik Komplikasyonlar

Sağ kalım süresinin uzamasıyla birlikte oksidatif fosforilasyon bozukluklarına benzeyen çoklu organ disfonksiyonu, iyi metabolik kontrolü olan hastalarda dahi daha belirgin hale gelmiştir.^{16,43,46} Özellikle propiyonil-KoA ve 2-metilsitrik asit gibi mitokondriyal toksinlerin neden olduğu pirüvat dehidrojenaz kompleksi, TCA siklus enzimleri ve solunum zinciri kompleksinin kronik baskılanmasının mitokondriyal enerji metabolizmasının bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir.^{15,52,53}

Komplikasyonların değerlendirildiği çalışmalar göstermiştir ki, her iki hastalıkta da önemli olduğu düşünülenler bazal gangliyonda hiperintensite ile seyreden tutulumlar, epilepsi, pankreatit, MMA'da KBY ve PA'da KMP'dir.⁵⁴

2.8.2.1. Merkezi Sinir Sistemi Bulguları

PA ve MMA'da ortaya çıkan komplikasyonların çoğu beyin hasarından kaynaklanmaktadır. Nöromotor retardasyon, zihinsel gerilik, epilepsi ve psikiyatrik bozukluklar gibi nörolojik komplikasyonlar sık görülmektedir. Manyetik rezonans görüntülemelerinde hem beyaz cevher lezyonlarına hem de bazal gangliyonlarda hiperintensitelere rastlanmaktadır. Sıklıkla kalıcı olan bu lezyonlar psikomotor gerilik, hareket bozuklukları, bilişsel gerilik ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, otizm gibi psikiyatrik bozuklukları içeren çeşitli klinik sorunlara yol açabilir.^{32,55-57} Hareket bozuklukları MMA'da PA'dan sık görülmekte, PA'da ise bilişsel gerilik ve otizm gibi psikiyatrik bozukluklar MMA'dan sık olarak bildirilmektedir. Bu komplikasyonlara sıklıkla başlangıçta görülen akut metabolik dekompanseasyonun neden olduğu bildirilmiştir. Hiperamonyemi, serebral ödem ve hipoperfüzyona yol açarken; hipoglisemi, laktik asidoz, anyon açığı artışı, artan propiyonik asit ile glisin seviyesi ve ketozis de akut metabolik dekompanseasyon sırasında beyin hasarına neden olmaktadır. Bununla birlikte, iyi metabolik kontrolü olan hastalarda dahi sürekli yüksek olabilen propiyonik asit, 2-metilsitrat, laktat ve amonyak seviyelerinin Krebs döngüsü enzimlerini baskılayarak zamanla nörolojik komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.⁵⁸ Ayrıca, toksik metabolit birikiminin nöronlarda ve astrositlerde mitokondriyal oksidatif strese ve asidoza neden olarak hücrel nekroza yol açtığı ileri sürülmüştür.⁵⁹

Bu kalıcı lezyonların aksine, aynı patofizyolojik süreci paylaştığı düşünülen fakat kalıcı hasara yol açmayan inme benzeri ataklar da görülebilmektedir.^{60,61}

Beyin hasarının sebep olduğu bir diğer komplikasyon ise PA'da daha sık görülen epilepsidir. PA ve MMA'da ilki akut metabolik dekompanseasyondan bağımsız olarak gelişen, ikincisi ise özellikle yenidoğan dönemde akut metabolik dekompanseasyon sırasında gelişen iki tip epilepsi görülmektedir.⁵⁴

2.8.2.2. Kardiyak Bulgular

PA ve MMA'nın uzun dönem komplikasyonu olan kardiyak tutulum sadece çocuklarda değil erişkinlerde de hızlı ilerleyerek ani ölüme yol açabilir.⁶² PA'da daha sık görülen, klinik olarak en önemli komplikasyonlardan biri dilate veya daha az sıklıkla hipertrofik KMP'dir. KMP farmakoterapiye rağmen kötüleşebilirken karaciğer nakli sonrası geri dönüşümlü olabilir.⁶³⁻⁶⁵ Ancak karaciğer nakli sonrasında da KMP gelişimi bildirilmiştir. Her yaşta gelişebilen KMP'nin patogenezi bilinmemekle birlikte; karnitin eksikliği, mikrobeyin eksikliği, enfeksiyonlar ve yetersiz enerji alımının patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmektedir.^{31,66,67} Uzun QT aralığı PA'da en sık ve genellikle ilk görülen kardiyak bulgudur. Beta bloker tedavisi ve yetersizliği kalp yetmezliğine sebep olabileceğinden koenzim Q₁₀ tedavisinin faydası olabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte kalp yetersizliği KMP yokluğunda da gelişebilir.⁶⁸⁻⁷¹

2.8.2.3. Nefrolojik Bulgular

KBY, MMA'da daha sık görülmektedir. Mut⁰ ve kobalamin B bozukluklarında, mut⁻ ve kobalamin A bozukluklarına göre KBY görülme sıklığı daha yüksektir.⁷² İdrarda yüksek metilmalonik asit konsantrasyonu ve kobalamin yanıtınlığı KBY için risk artışı belirteçlerindendir. Erişkin dönemde hemodiyalize veya böbrek transplantasyonuna iyi metabolik kontrollü hastalarda dahi gereksinim duyulabilmektedir. Yanıtlı hastalarda parenteral hidroksikobalamin tedavisi ve beslenme tedavisine uyum ve yakın izlem ile böbrek disfonksiyonu azaltılabilirken, uzun vadede KBY'nin önlenmesi mümkün olmamaktadır.^{16,73,74} KBY, MMA'nın aksine pediatrik PA hastalarında genellikle görülmemekte ve KBY ile PA arasındaki nedensellik ilişkisi henüz bilinmemektedir.^{75,76}

2.8.2.4. Göz Bulguları

Optik nöropati, optik sinir atrofi, katarakt, oküler apraksi ve sensörinöral işitme kaybı, uzun süreli komplikasyonlar arasında yer almaktadır.⁷⁷⁻⁸⁰ PA ve MMA'da yaygın olarak görülen optik atrofiye mitokondriyal bozuklukların neden olduğu düşünülmektedir.⁸¹ Koenzim Q₁₀ ve E vitamini desteklerinin yararlı olup olmadığı ise henüz tartışmalıdır.⁸²

2.8.2.5. Pankreas Bulguları

Pankreatit, PA ve MMA'da yaygın olarak görülmektedir. PA'da raporlanan en genç vaka 18 aylık olup, pankreatitin metabolik dekompanseasyondan bağımsız geliştiği bildirilmiştir.⁸³⁻⁸⁵ Pankreatit gelişiminde hipertrigliseridemi önemli bir risk faktörüdür. Patofizyolojisi henüz bilinmemekle birlikte, dolaşımda serbest yağ asidi/tek sayıda karbon içeren yağ asidi yüksekliği, kronik inflamasyon ve lokal metabolik bozukluklar pankreatinin olası mekanizmasını oluşturmaktadır.^{83,85} Kahler ve ark., pankreasın normal metabolik strese direncinin azalmasının ve pankreatik enzimlerin uygun olmayan bölgelerdeki aktivasyonunun, pankreatit oluşumunda iki potansiyel mekanizma olduğunu önermiştir. Metabolik strese direncin azalması, serbest radikal oluşumu ve karnitin, metiyonin ve antioksidan yetersizliğinden kaynaklanıyor olabilir.⁸⁶

2.9. Tedavi Yöntemleri

Tedavinin amacı; protein kısıtlaması, yeterli enerji alımının sağlanması, karnitin desteği, metronidazol ile bağırsakta propiyonat üretiminin azaltılması gibi yollar ile propiyonik ve metilmalonik asit üretimini azaltmaktır.²

2.9.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Beslenme tedavisi üç ana yaklaşımdan oluşmaktadır:

- 1) Uzun açlıktan kaçınarak yeterli enerji alımını sağlamak,
- 2) Protein alımını kısıtlayarak öncü amino asit alımını azaltmak,
- 3) Protein toleransı DSÖ'nün önerdiği güvenli protein alımı seviyesinin altındaysa öncü amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarını kullanmak.³²

2.9.1.1. Enerji Gereksinimi

PA ve MMA’da enerji gereksinimleri hakkında bilgiler yetersizdir. Başlangıçta enerji gereksinimi sağlıklı çocuklar için önerilen referans değerlere göre hazırlanmalı ancak çocuğun yaşı, cinsiyeti, fiziksel aktivite durumu, metabolik durumu ve klinik durumu göz önünde bulundurularak bireyin gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır. Büyüme geriliğine, endojen protein katabolizmasına, dolayısıyla toksik metabolit üretiminde artışa sebep olacağından yetersiz enerji alımından kaçınılmalıdır.³² DSÖ’nün önerdiği günlük alım miktarı (RDA), enerji gereksinimini hesaplamada kullanılabilir (Tablo 2.4).⁸⁷ Metabolik dekompanseasyon ve özellikle yüksek ateş ile eşlik eden hastalıklar sırasında enerji gereksinimi artmakta olup, artan enerji gereksinimi katabolizmayı önlemek amacıyla karşılanmalıdır.³²

Tablo 2.4. Enerji ve protein için önerilen günlük alım miktarları⁸⁷

Yaş	Enerji Gereksinimi (kkal/kg/gün)		Protein Gereksinimi (g/kg/gün)	
Süt Çocuğu				
0.0-0.5	108		2,2	
0.5-1.0	98		1,6	
Çocuk				
1-3	102		1,2	
4-6	90		1,1	
7-10	70		1	
Erişkin	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
11-14	47	55	0,8	0,9
15-18	40	45	0,8	0,8
19-24	38	40	0,8	0,8

2.9.1.2. Protein Gereksinimi

Toksik metabolit konsantrasyonunun yükselmesini önlemek amacıyla propiyonik asit öncüsü amino asitler olan izolösin, valin, metiyonin ve treonin alımı esansiyel gereksinimi karşılayacak seviyede kısıtlanmaktadır.⁸⁸ Doğal protein miktarı ise yaşa, gelişime ve metabolik duruma göre bireysel olarak belirlenmektedir. Yalnızca

doğal protein tüketilecek ise DSÖ'nün önerdiği güvenli alım seviyesi aşılmamalıdır. Birçok merkezde protein gereksinimini karşılamak amacıyla doğal protein tüketimi öncü amino asitleri içermeyen özel amino asit karışımları ile desteklenmektedir.⁸⁹ Doğal proteinin kaynağı önemli olup, yalnızca düşük biyolojik değere sahip bitki ve tahıl proteininin tüketilmesi durumunda ek proteine gereksinim duyulabilir.⁹⁰ Tüketilecek protein gün içerisinde eşit olarak dağıtılmalıdır. Bazı hafif forma sahip PA ve MMA hastaları, DSÖ'nün önerdiği güvenli protein alımını karşılayacak seviyede doğal protein tüketebilmektedir. Bu nedenle plazma amino asitlerinin, özellikle dallı zincirli amino asitlerin, dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir.³²

2.9.1.3. Özel Amino Asit Karışımları

Öncü amino asitleri içermeyen özel amino asit karışımları total protein alımını desteklemek amacıyla birçok merkezde kullanılıyor olmakla birlikte, henüz etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Miktarı ise metabolik durum, yaş, hastalığın şiddeti, tüketilebilen doğal protein miktarına göre ayarlanmaktadır.⁸⁸

2.9.1.4. Anne Sütü

Protein ve amino asit içeriğinin düşük olması, enfeksiyonlardan koruyucu etki göstermesi ve düşük intestinal propiyonat üretimini sağlaması sebebiyle anne sütü tüketimi desteklenmeli, serbest emzirilemeyen durumlarda ise sağılıp miktarı belirlenerek verilmelidir.⁹¹⁻⁹³

2.9.1.5. Akut Tabloda Beslenme Tedavisi

Hastalarda genellikle enfeksiyonlar, açlık, aşırı protein alımı ve tedaviye uyumsuzluk sebebiyle metabolik dekompanstasyon gelişebilmektedir. Metabolik dekompanstasyonun erken saptanması ve yönetimi, olumsuz sonuçları önlemek için kritiktir. Akut tabloda tedavinin temelini protein kısıtlaması, artan enerji gereksiniminin protein harici kaynaklarla sağlanması, asidozun uygun şekilde düzeltilmesi, karnitin desteği ve altta yatan tetikleyicilerin tanımlanmasıdır.⁹⁴

Tedavinin başlangıcında protein alımı durdurulmalı ve intravenöz glikoz desteğine başlanmalıdır. Katabolizmanın önlenmesi ve anabolizmanın desteklenmesi amacıyla enerji alımı %20-25 oranında artırılmalıdır. Uzun süre protein kısıtlaması endojen protein katabolizmasına yol açarak organik asit ve amonyak seviyelerinde

artışa sebep olabileceğinden 48 saatten uzun sürdürülmemelidir. Bu süre boyunca hiperamonyemi yoksa öncü amino asitleri içermeyen özel amino asit karışımları ile hasta desteklenebilir. Hastanın tolerasyonuna bağlı olarak nazogastik, gastrostomi veya oral yolla enteral beslenmeye başlanabilir.⁹⁵

2.9.2. Medikal Tedavi Yöntemleri

PA ve MMA'nın uzun dönem tedavisinde beslenme tedavisinin yanı sıra uygulanan en yaygın tıbbi tedaviler L-karnitin, PA'da biyotin ve MMA'da B₁₂ desteği ile bağırsak florasını düzenleyen antibiyotik kullanımıdır.⁶⁷ Sodyum benzoat ve karbamil glutamat kronik hiperamonyemi tedavisinde kullanılmakla birlikte, uzun dönemde bu tedavilerin faydalarına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.^{49,67,96}

2.9.2.1. Metronidazol Tedavisi

Metronidazol, bağırsakta karbonhidratların anaerobik bakteriyel fermantasyonu sonucu oluşan propiyonil KoA üretimini büyük ölçüde azaltmaktadır.⁹⁷ PA ve MMA hastalarında sürekli veya aralıklı kullanımı bağırsakta propiyonik asit üreten bakterilerin kontrolünü sağlamaktadır.³² Tek başına kullanımında 10-20 mg/kg/gün'lük dozun 2-3'e bölünmesi veya diğer antibiyotiklerle dönüşümlü olarak kullanılması önerilmektedir.^{49,67,88} İlaça dirençli kolonilerin gelişiminin önlenmesi amacıyla 2-3 hafta ara ile 1-2 hafta boyunca tedavinin uygulanması önerilmektedir. Metronidazol tedavisinin intestinal floranın dengelenmesi amacıyla propiyonik asit üreten bakterileri içermeyen probiyotikler ile desteklenmesinin faydalı olabileceği bildirilmiştir.³²

2.9.2.2. Karnitin Tedavisi

PA ve MMA'da üretilen toksik asil KoA metabolitleri ile L-karnitin ile bağlanıp atıldığından, bu hastalarda sıklıkla ikincil karnitin eksikliği gelişmektedir.⁶⁷ L-karnitin toksik KoA esterlerini idrarda atılabilen daha az toksik karnitin esterlerine dönüştürür.⁹⁸ Destek plazma karnitin seviyesinin normal aralıkta tutulmasını sağlamalıdır. Eksikliğin önlenmesi için rutin olarak 100-300 mg/kg/gün L-karnitin desteği önerilmektedir.⁹⁹ L-karnitin PA hastalarında hiperamonyemi tedavisinde etkili olmakla birlikte antioksidan aktivite de göstermektedir.¹⁰⁰ Tedavi kusma, bulantı, kramp ve diyare gibi geçici yan etkileri içermekle birlikte uzun dönemde iyi tolere edilmektedir. Plazma serbest ve total

karnitin seviyesinin düzenli olarak kontrol edilerek günlük dozun ayarlanması önerilmektedir.^{32,67}

2.9.2.3. Biyotin Tedavisi

Biyotin desteğinin izolösin metabolizmasını iyileştireceğine, propiyonat üretimini azaltacağına, akut ve kronik durumda faydalarına dair veriler sınırlıdır.¹⁰¹ PA hastalarının çoğunda biyotin desteği ile klinik ve biyokimyasal yanıtın oluşmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda dahi biyotin desteğinin belirgin yan etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Günlük 5 mg biyotin desteğinin başlanması, plazma propionilkarnitin seviyesinde düşüş olmaması durumunda ise desteğin sonlandırılması önerilmektedir.⁶⁷

2.9.2.4. Kobalamin Tedavisi

Tüm MMA hastaları B₁₂ vitamini yanıtınlığı açısından değerlendirilmelidir. Yanıtınlık, 5 gün boyunca intramüsküler veya intravenöz yolla 1 mg hidroskobalamin uygulanmasıyla belirlenmektedir. Serum metilmalonik asit konsantrasyonunda görülen %50 veya daha fazla düşüş yanıtınlığı göstermektedir.¹⁷ Kobalamin yanıtı hastalarda uzun dönem tedavide siyanokobalamin yerine hidroskobalamin desteği önerilmektedir. Uygulanacak doz intramüsküler veya intravenöz yolla 1-14 mg/hafta, oral yolla 5-21 mg/hafta arasında değişmekle birlikte, hastanın klinik ve biyokimyasal bulgularına bağlı olarak, kişiye özel ayarlanmalıdır.³²

2.9.3. Transplantasyon Tedavisi

PA ve MMA'nın ağır formları kardiyomiyopati, KBY ve mental retardasyon gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. Klinik durumun kontrolünün beslenme ve farmakolojik tedavi ile zor olduğu ve sık metabolik dekompanasyon gelişen PA ve MMA hastalarında transplantasyon düşünülmelidir.^{102,103} Karaciğer transplantasyonu sonrası metabolik dekompanasyon nedeni ile hastaneye başvuru sayısında ciddi düşüş, metabolik atak sayısında azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme görüldüğü raporlanmıştır.^{104,105} Bununla birlikte, transplantasyonun PA ve MMA'da diğer metabolizma hastalıklarına kıyasla daha az etkili olduğu, renal ve nörolojik komplikasyonların ise devam edebileceği bildirilmiştir.¹⁰⁶ Karaciğer transplantasyonu sonrası MMA hastalarında plazma ve idrar metilmalonat seviyesinin düştüğü fakat

normal seviyeye inmediği, ileri yaşta ise böbrek fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi sebebiyle böbrek transplantasyonunun da gerekebileceği belirtilmiştir.^{107,108} İlerleyici nörolojik hasar ve metabolik dekompanseasyon riski nedeniyle transplantasyon sonrasında da protein kısıtlamasının sürdürülmesi ve L-karnitin desteğine devam edilmesi önerilmektedir.^{32,109}

2.10. İzlem ve Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

PA ve MMA hastalarının metabolizma hastalıkları uzmanının da içinde olduğu bir ekip tarafından ömür boyu izlemi gerekmektedir. Klinik, beslenme, biyokimyasal, nörogelişimsel ve psikolojik değerlendirme, yaşa göre uygun beslenme ve ilaç tedavisi ile hastanın gelişiminin optimize edilmesi amaçlamalıdır. Metabolik parametrelerin, büyümenin, beslenme durumunun düzenli olarak izlenmesi ve uzun vadeli komplikasyonların düzenli olarak izlemi önerilmektedir (Tablo 2.5). Kontrol sıklığı hastanın yaşı, gelişimi, metabolik durumu, beslenme durumu ve tedaviye uyumuna göre bireysel olarak kararlaştırılmalıdır.³²

Tablo 2.5. Metabolik izlem, beslenme durumunun ve uzun süreli komplikasyonların değerlendirilmesi³²

İzlem	Sıklık
1. Metabolik İzlem	
NH ₃ , kan gazı, laktat	Her görüşmede
Kantitatif plazma amino asidi (3-4 saatlik açlık sonrası)	3-6 ayda bir
Plazma ve idrar metilmalonik asit	3-6 ayda bir
Plazma serbest karnitin	6-12 ayda bir
2. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	
Besin tüketim kaydı	Her görüşmede
Büyüme (ağırlık, boy, BKİ)	Her görüşmede
Klinik muayene (saç, deri vb.)	Her görüşmede
Albümin, prealbümin	6 ayda bir
Kemik sağlığı (kalsiyum, fosfor, alkalın fosfataz, magnezyum, paratiroid hormon, 25-OH vitamin D)	Yılda bir
Çinko, selenyum, ferritin, folik asit, B ₁₂ vitamini	Yılda bir
3. Uzun Süreli Komplikasyonların İzlemi	
Nörolojik muayene	Her görüşmede
Böbrek işlevleri (glomerüler ve tübüler fonksiyon, serum kreatinin, üre, elektrolitler, sistatin C, ürik asit, GFR, idrar elektrolitleri ve protein kaybı)	6 ayda bir
Pankreas (amilaz ve lipaz)	6 ayda bir
Kalp (EKG, ekokardiyografi)	6 yaş sonrası yılda bir
IQ değerlendirmesi	Belirli yaşlarda
Oftalmolojik değerlendirme	6 yaş sonrası yılda bir
EEG, MRI, işitme testi	Klinik endikasyon var ise
Ağız ve diş sağlığı	Düzenli olarak

BKİ: Beden Kitle İndeksi, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, EKG: Elektrokardiyografi, IQ (Intelligence Quotient): Zekâ Katsayısı, EEG: Elektroensefalogram, MRI (Magnetic Resonance Imaging): Manyetik Rezonans Görüntüleme

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde Ekim 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Geriye dönük nitelikteki bu boylamsal çalışma; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda PA ve MMA tanısıyla izlenen vakalar ile yürütülmüştür. Çalışma grubunu 28'i PA ve 26'sı MMA olmak üzere toplam 54 vaka oluşturmuştur. Kobalamin yanıtı MMA hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Hastaların İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na ilk başvuru yaptıkları tarihten itibaren 15 yaşa kadar dosyalarında ve sistemde mevcut olan demografik bilgileri, antropometrik ölçümleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve önerilen beslenme programları geriye dönük olarak incelenmiştir.

3.2.1. Demografik Veriler

PA ve MMA otozomal resesif geçişli hastalıklar olduğundan akraba evliliği varlığı ile derecesi, ailede benzer vaka olup olmama durumu ve kardeş ölüm öyküsü kaydedilmiştir.

3.2.2. Antropometrik Ölçümler

Hastaların ilk başvuru yaptıkları tarihten itibaren 15 yaşa kadar dosyalarında ve sistemde kayıtlı olan tüm kilo (kg) ve boy (cm) ölçümleri değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler ile 5 yaşından büyük hastaların Beden Kütle İndeksi (BKİ), kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. Yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ indeksleri (z-skor) DSÖ-Anthro ve DSÖ Anthroplus programları kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmede DSÖ tarafından önerilen NCHS/CDC (National Center for Health

Statistics/Centers for Disease Control and Prevention) standartları referans alınmıştır.¹¹⁰ Yaşa göre boy <-2 standart deviasyon skoru (SDS) kronik malnütrisyon, yaşa göre BKİ <-2 SDS ise akut malnütrisyon olarak değerlendirilmiştir.¹¹¹

3.2.3. Beslenme Tedavisinin İncelenmesi

Hastaların doğumlarından itibaren 15 yaşa kadar dosyalarında ve sistemde mevcut olan, önerilen beslenme programları incelenmiştir. Bu değerlendirme ile günlük alınan enerji (kcal/gün) ve protein (g/gün), günlük kilo başına alınan enerji (kcal/kg/gün) ve protein (g/kg/gün) ile tartıya ve boya göre önerilen günlük miktarları (RDA) karşılama yüzdeleri hesaplanmıştır. PA ve MMA'ya özel amino asit karışımlarından elde edilen protein miktarı ile doğal protein kaynaklarından elde edilen protein miktarı g/kg/gün cinsinden Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 7.2 öğrenci versiyon programı kullanılarak hesaplanmıştır. Ayrıca, amino asit karışımlarından ve doğal protein kaynaklarından elde edilen proteinin günlük alınan toplam proteine oranı hesaplanmıştır. Karbonhidrat ve yağ alımı ise toplam enerjinin yüzdesi cinsinden değerlendirilmiştir.

Hastanın serbest anne sütü alıp almadığı, aldıysa süresi kaydedilmiştir. Nazogastrik veya perkutan endoskopik gastrostomi (PEG)'ye gereksinim duyulup duyulmadığı ve kullanım süresi kaydedilmiştir.

3.2.4. Laboratuvar Bulguları

Metabolik kontrolün göstergesi olarak doğumdan itibaren 15 yaşa kadar elde edilen idrar organik asit, kantitatif amino asit ve tandem MS ile asil karnitin sonuçları değerlendirilmiştir. PA hastalarında düzeyi değerlendirilen organik asit metabolitleri laktik asit, 3-hidroksipropiyonik asit, 3-hidroksibutirik asit, propiyonilglisin, tigliglisin ve metilsitrattır. MMA hastalarında ise laktik asit, 3-hidroksipropiyonik asit, 3-hidroksibutirik asit, metilmalonik asit, tigliglisin ve metilsitrat değerlendirilmiştir. Her iki hasta grubunda da esansiyel amino asitlerden izolösin, valin, metiyonin, treonin ile esansiyel olmayan amino asitlerden glisin ve alanin değerlendirilmiştir. Her iki hasta grubunda tandem MS sonuçlarından elde edilen serbest (C0) karnitin, propiyonil (C3) karnitin ve C3/C0 oranı değerlendirilmiştir.

3.2.5. Diğer İzlem Bilgileri

Hastalığın formu (yenidoğan veya geç), tanı yaşı, moleküler tanısının olup olmadığı ve Eks olma durumu kaydedilmiştir. Nöromotor gelişim değerlendirmesi için hastaların son Denver değerlendirme sonucu incelenmiştir. Metabolik atak sayısı ve enfeksiyon sıklığı belirtilmiştir. Ortalama hastanede yatış süresi gün cinsinden belirlenmiştir. Hastalarda uzun dönem komplikasyonlardan kardiyomiyopati, uzun QT, 3. evre KBY, pankreatit ve epilepsinin gelişip gelişmediği incelenmiştir. PA hastalarında metronidazol ve biyotin alımı, MMA hastalarında ise metronidazol ve hidroksikobalamin alımı kaydedilmiştir.

KMP ve KBY tanısına göre yapılan değerlendirmelerde, tanıli hastaların komplikasyonun geliştiği tarihe kadar olan verileri değerlendirilmiştir.

3.2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen tüm veriler SPSS 21.0 (IBM Statistical Package for the Social Sciences 21.0) programı kullanılarak “bağımsız örneklem t-testi”, “ANOVA testi” ve “Ki-kare testi” ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde “Pearson korelasyon” analizi yapıldı. Verilen değerlendirilmesinde $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3.2.7. Etik Kurul Değerlendirmesi

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 11/09/2020 tarih ve 21 sayılı toplantısında incelenerek etik yönden uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde PA ve MMA tanısıyla takip edilen vakalar ile yürütülmüştür. Çalışma grubunu 28 PA ve 26 MMA hastası oluşturmaktadır.

4.1. Çalışma Grubunun Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. PA hastalarının %64,3 (n=18)'ü kız, %35,7 (n=10)'si erkektir. MMA hastalarının %26,9 (n=7)'u kız, %73,1 (n=19)'i erkektir.

Yaş ortalamaları hayatta olan PA hastalarında $8,8 \pm 5,27$ (dağılım: 1,78-22,53) yıl, MMA hastalarında $13,47 \pm 7,61$ (dağılım: 1,03-27,76) yıldır. Eks yaş ortalamaları PA hastalarında $6,86 \pm 3,29$ (dağılım: 1,37-12,26) yıl, MMA hastalarında $7,22 \pm 3,73$ (dağılım: 1,6-11,9) yıldır.

PA hastalarının ebeveynleri (28 vaka, 22 aile) arasındaki akrabalık oranı %65,4 (n=17)'tür. Ebeveynlerin %34,6 (n=9)'sında 1. derece, %7,7 (n=2)'sinde 2. derece, %19,2 (n=5)'sinde 3. derece kuzen evliliği olduğu saptanmıştır. MMA hastalarının ebeveynleri (26 vaka, 20 aile) arasındaki akrabalık oranı %75 (n=18)'tir. Ebeveynlerin %41,7 (n=10)'sinde 1. derece, %16,7 (n=4)'sinde 2. derece, %12,5 (n=3)'inde 3. derece kuzen evliliği olduğu saptanmıştır.

PA hastalarının %40,7 (n=11)'sinin ailelerinde benzer vaka olduğu, %33,3 (n=9)'ünün bir kardeşlerinin, %7,4 (n=2)'ünün ise iki kardeşinin aynı hastalığa sahip olduğu belirlenmiştir. MMA hastalarının %50 (n=12)'sinin ailelerinde benzer vaka olduğu, %41,7 (n=10)'sinin bir kardeşinin, %8,3 (n=2)'ünün ise iki kardeşinin aynı hastalığa sahip olduğu belirlenmiştir.

Eks kardeş öyküsü sorgulandığında, PA hastalarının %44,4 (n=12)'ünde ve MMA hastalarının %45,9 (n=11)'unda eks kardeş öyküsü bulunduğu saptanmıştır.

PA hastalarının %60,7 (n=17)'sinin ve MMA hastalarının %65,4 (n=17)'ünün tanısı moleküler analiz ile doğrulanmıştır.

Hastalığın formu sorgulandığında PA hastalarının %51,9 (n=14)'ünün yenidoğan, %48,1 (n=13)'inin geç; MMA hastalarının ise %65,4 (n=17)'ünün yenidoğan, %34,6 (n=9)'sının geç forma sahip olduğu belirlenmiştir.

Hastaların klinikte yatış sayılarına bakıldığında, PA hastalarının yatış sayısı ortalama $6,88 \pm 5,92$ (dağılım: 0-23), MMA hastalarının yatış sayısı ortalama $5,47 \pm 6,82$ (dağılım: 0-25) olarak saptanmıştır. PA hastalarının klinikte yatış süresi ortalama $8,83 \pm 4,37$ (dağılım: 0-15,8) gün, MMA hastalarının ise ortalama $7,18 \pm 5,95$ (dağılım: 0-18,44) gün olarak belirlenmiştir.

Çalışma grubunda bulunan PA hastalarının %71,4 (n=20)'ü hayatta, %28,6 (n=8)'sı eks iken, MMA hastalarının %80,8 (n=21)'i hayatta, %19,2 (n=5)'sinin eks olduğu saptanmıştır.

Hastaların serbest anne sütü alma sürelerine bakıldığında, PA hastalarının ortalama $9,77 \pm 8,17$ ay (dağılım: 0-30), MMA hastalarının ortalama $10,29 \pm 10,75$ ay (dağılım: 0-30) serbest anne sütü aldığı belirlenmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma grubunun genel özellikleri

	PA		MMA	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Kız	18	64,3	7	26,9
Erkek	10	35,7	19	73,1
Toplam	28	100	26	100
Güncel yaş (hayatta olanlar)				
Ort±SS (medyan)	8,8±5,27 (6,72)		13,47±7,61 (12,82)	
Dağılım	(1,78-22,53)		(1,03-27,76)	
Eks yaşı				
Ort±SS (medyan)	6,86±3,29 (7,32)		7,22±3,73 (8,06)	
Dağılım	(1,37-12,26)		(1,6-11,9)	
Ebeveynlerin akrabalık derecesi				
Yok	9	34,6	6	25
1. derece	9	34,6	10	41,7
2. derece	2	7,7	4	16,7
3. derece	5	19,2	3	12,5
Uzak akraba	1	3,8	1	4,2
Ailede benzer vaka				
Yok	16	59,3	12	50
Var	11	40,7	12	50
1 kardeş	9	33,3	10	41,7
2 kardeş	2	7,4	2	8,3
Eks kardeş öyküsü				
Yok	15	55,6	13	54,2
Var	12	44,4	11	45,9
1	9	33,3	8	33,3
2	2	7,4	1	4,2
3	1	3,7	0	0
4	0	0	1	4,2
4'ten fazla	0	0	1	4,2
Moleküler analiz				
Var	17	60,7	17	65,4
Yok	11	39,3	9	34,6
Hastalığın formu				
Yenidoğan	14	51,9	17	65,4
Geç	13	48,1	9	34,6
Hastanede yatış sayısı				
Ort±SS (medyan)	6,88±5,92 (5,5)		5,47±6,82 (3)	
Dağılım	(0-23)		(0-25)	
Hastanede yatış süresi (gün)				
Ort±SS (medyan)	8,83±4,37 (9,3)		7,18±5,95 (5,5)	
Dağılım	(0-15,8)		(0-18,44)	
Eks vaka durumu				
Hayatta	20	71,4	21	80,8
Eks	8	28,6	5	19,2
Serbest anne sütü alma süresi (ay)				
Ort±SS (medyan)	9,77±8,17 (9)		10,29±10,75 (7,75)	
Dağılım	(0-30)		(0-30)	

PA: Propiyonik Asidemi, MMA: Metilmalonik Asidemi

PA ve MMA hastalarının klinik formlar, kardiyak ve renal bulgular ve moleküler tanıları açısından özellikleri Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

PA hastalarında KMP gelişen 13 hastanın 7'sinde (%77,8) PCCA, 2'sinde (%22,2) PCCB gen mutasyonu mevcuttu. 4 hastanın moleküler tanısı yoktu. KMP gelişmeyen 15 hastanın 4'ünde (%50) PCCA, 4'ünde (%50) PCCB gen mutasyonu mevcuttu. 7 hastanın moleküler tanısı yoktu. PCCA gen mutasyonu bulunan PA hastalarının %63,6'sında (7/11), PCCB gen mutasyonu bulunan PA hastalarının %33,3'ünde (2/6) KMP gelişmişti. Aynı mutasyonu taşıyan hastalarda KMP gelişimi incelendiğinde; homozigot c.1008G>C mutasyonuna sahip 3 hastanın 2'sinde, homozigot c.1309G>A mutasyonuna sahip 3 hastanın 1'inde KMP geliştiği belirlendi. 1 hastada homozigot c.937C>T, 1 hastada heterozigot c.937C>T mutasyonu mevcut olup KMP gelişmemişti.

Moleküler tanısı olan 17 MMA hastasının 15'inde MUT, 1'inde MMAA, 1'inde MMAB gen mutasyonu mevcuttu. KBY gelişen 9 hastadan 7'sinin moleküler tanısı olup, tümünde MUT gen mutasyonu mevcuttu. Aynı mutasyonu taşıyan hastalarda KBY gelişimi incelendiğinde; homozigot c.1843C>A mutasyonuna sahip 3 hastanın 2'sinde, homozigot c.982C>T mutasyonuna sahip 4 hastanın 1'inde, homozigot c.160A>T mutasyonuna sahip 4 hastanın 2'sinde, homozigot c.360dup mutasyonuna sahip 2 hastanın 1'inde, birleşik heterozigot c.360dup mutasyonuna sahip 1 hastada KBY geliştiği saptandı.

Tablo 4.2: Propiyonik asidemi hastalarının klinik formlar, kardiyak bulgu ve moleküler tanıları açısından özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Form	Kardiyak bulgu	Kardiyak bulgu tanı yaşı (yıl)	Son izlemdeki yaş (yıl)	Gen	Mutasyon	Hastanede yatış sayısı (n)	Hastanede ortalama yatış süresi (gün)	Nöromotor Gelişim
1	K	Geç	-	-	13,51	PCCA (NM_00282.3)	Homozigot c.937C>T (p.Arg313*)	5	9,8	Geri
2	K	Geç	Uzun QT	7,93	8,78	PCCA (NM_00282.3)	Birleşik het c.1209+3A>G ve c.1456C>T p.(Arg486*)	1	13	Geri
3	K	Geç	-	-	4,68	-	-	23	11,95	Geri
4	K	Geç	-	-	14,26	PCCA (NM_00282.3)	Homozigot c.1008G>C (p.Glu336Asp)	3	11,66	Geri
5	E	YD	KMP	3,19	3,68	PCCB (NM_000532.4)	Homozigot c.137C>A (p.Ala46Glu)	4	13,5	Normal
6	E	YD	-	-	12,21	-	-	7	12,71	Geri
7	K	YD	KMP	1,44	1,37 Eks	-	-	5	15,8	Geri
8	K	Geç	-	-	6,58	-	-	7	4,42	Geri
9	K	YD	-	-	6,19	PCCB (NM_000532.4)	Homozigot c.1309G>A (p.Gly437Ser)	6	10,66	Normal
10	E	YD	KMP	6,98	5,96	PCCA (NM_00282.3)	Birleşik het c.[184-17_184-16del]IGT(rs11778723);[231+47_231+50del];1423A>G	3	5	Geri
11	E	YD	KMP	2,53	1,89	PCCA (NM_00282.3)	Homozigot c.1008G>C (p.Glu336Asp)	1	4	Geri
12	E	YD	-	-	6,84 Eks	PCCB (NM_000532.4)	Homozigot c.1309G>A (p.Gly437Ser)	20	5	Geri
13	E	Geç	-	-	6,56 Eks	PCCB (NM_000532.4)	p. G374R	8	6,37	Geri
14	E	Geç	KMP	11,74	12,26 Eks	PCCA (NM_00282.3)	Homozigot c.425G>T (p.Gly142Val)	6	6,33	Geri
15	E	Geç	KMP	2,54	3,46 Eks	PCCB (NM_000532.4)	Homozigot c.1309G>A (p.Gly437Ser)	17	10,64	Geri
16	K	YD	Uzun QT	5,53	5,46	-	-	11	7,63	Geri
17	K	YD	-	-	7,80 Eks	-	-	0	0	Geri

18	K	Geç	Brughada Sendromu	8,3	11,89	PCCA (NM_00282.3)	Homozigot c.1008G>C (p.Glu336Asp)	2	14	Geri
19	K	YD	KMP	7,68	8,42 Eks	-	-	10	14,9	Geri
20	K	Geç	-	-	6,87	PCCA (NM_00282.3)	Heterozigot c.937 C>T (p.Arg313*)	5	8,8	Normal
21	K	YD	-	-	5,96	PCCA (NM_00282.3)	Homozigot c.923delT (p.L308WfsX14)	10	7,5	Geri
22	K	Geç	KMP	7,29	8,41	PCCA (NM_00282.3)	Homozigot c.69_78del (p.Gln23Hisfs*2)	3	6,66	Geri
23	K	Geç	KMP	6,35	6,38	-	-	8	11,37	Geri
24	K	YD	KMP	18,31	17,04	PCCA (NM_00282.3)	Homozigot c.2041-2A>G	-	-	Geri
25	E	Geç	-	-	1,78	PCCB (NM_000532.4)	Homozigot c.1309G>A (p.Gly437Ser)	2	13	Normal
26	K	-	-	-	22,53	-	-	-	-	-
27	E	YD	-	-	11,97	-	-	12	5	Geri
28	K	YD	-	-	8,23 Eks	-	-	0	0	-

K: Kız, E: Erkek, YD: Yenidoğan, KMP: Kardiyomiyopati, het: Heterozigot

Tablo 4.3: Metilmalonik asidemi hastalarının klinik formlar, renal ve kardiyak bulgular ve moleküler tanıları açısından özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Form	Renal ve kardiyak bulgu	Renal ve kardiyak bulgu tanı yaşı (yıl)	Son izlemdeki yaş (yıl)	Gen	Mutasyon	Hastanede yatış sayısı (n)	Hastanede ortalama yatış süresi (gün)	Nöromotor Gelişim
1	E	Geç	-	-	9,99	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.1962_1963del (p.Arg655*)	3	4,66	-
2	E	YD	-	-	20,40	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.1843 C>A (p.Pro615Thr)	4	5,25	Geri
3	E	YD	-	-	16,18	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.982 C>T p.(Leu328Phe)	18	13,38	Geri
4	E	Geç	-	-	9,30	-	-	3	12	Normal
5	E	Geç	KMP	2,88	6,39 Eks	-	-	10	9,3	Normal
6	K	YD	-	-	2,51	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.360dup (p.Lys121*)	3	4,66	Normal
7	E	Geç	KBY	4,18	20,69	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.1843C>A (p.Pro615Thr)	4	18,25	Geri
8	E	Geç	KBY	7,59	20,69	-	-	1	2	Geri
9	K	YD	-	-	8,06 Eks	-	-	-	-	Geri
10	E	YD	-	-	1,60 Eks	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.160A>T (p.Lys54*)	0	0	-
11	E	YD	KBY	20,23	20,40	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot 1843 C>A (p.Pro615Thr)	2	5,5	Normal
12	K	Geç	-	-	15,98	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.982 C>T (p.Leu328Phe)	25	18,44	Geri
13	K	YD	KBY	8,08	12,29	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.160A>T (p.Lys54*)	3	12,66	Geri
14	E	YD	KBY	12,5	11,90 Eks	-	-	7	7	Geri
15	E	YD	KBY	8,76	8,60	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.982C>T (p.Leu328Phe)	2	5	Normal
16	E	YD	-	-	12,82	-	-	2	13	Geri
17	E	YD	-	-	2,66	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.160A>T (p.Lys54*)	0	0	Geri
18	E	YD	-	-	6,82	-	-	0	0	Geri
19	E	YD	-	-	1,03	-	-	1	16	Normal
20	E	YD	-	-	8,19 Eks	MMAB (NM_052845.3)	Homozigot c.557G>A (p.Arg186Gln)	14	8,14	Geri
21	E	YD	-	-	3,50	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.982C>T (p.Leu328Phe)	0	0	Normal

22	K	Geç	KBY	9,95	16,89	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.160A>T (p.Lys54*)	17	6,58	Normal
23	E	Geç	KBY	13,67	19,50	MMUT (NM_000255.4)	Birleşik heterozigot c.360dupT (p.Lys121*) ve c.-39-1G>A	7	3,42	Geri
24	K	Geç	-	-	27,76	MMAA (NM_172252.2)	Homozigot c.586C>T (p.Arg196*)	0	0	Geri
25	K	YD	KBY	15,86	23,46	MMUT (NM_000255.4)	Homozigot c.360dup (p.Lys121*)	-	-	Normal
26	E	YD	-	-	11,57	-	-	-	-	Geri

Kız, E: Erkek, YD: Yenidoğan, KMP: Kardiyomiyopati, KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği

Tablo 4.4'te çalışma grubunda gelişen komplikasyonlar, nöromotor gelişim değerlendirmesi ve sık enfeksiyon gelişme durumu gösterilmiştir. PA hastalarında temel olarak gelişen komplikasyonlar KMP ve epilepsi iken, MMA hastalarında KBY'dir ($p<0,05$). PA hastalarının %46,4 ($n=13$)'ünde KMP, %42,9 ($n=12$)'unda epilepsi; MMA hastalarının %34,6 ($n=9$)'sında KBY, %15,4 ($n=4$)'ünde pankreatit, %3,8 ($n=1$)'inde KMP, %3,8 ($n=1$)'inde epilepsi geliştiği saptanmıştır.

PA hastalarının %84,6 ($n=22$)'sının, MMA hastalarının ise %62,5 ($n=15$)'inin nöromotor gelişimlerinde gerilik saptanmış olup, aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,075$).

Sık enfeksiyon gelişme durumu incelendiğinde, PA hastalarının %83,3 ($n=20$)'ünün, MMA hastalarının %60 ($n=15$)'inin sık enfeksiyon geçirdiği, aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,071$).

Tablo 4.4: Çalışma grubunda gelişen komplikasyonlar, nöromotor gelişim değerlendirmesi ve sık enfeksiyon gelişme durumu

	PA		MMA		p
	n	%	n	%	
Kardiyomiyopati					
Var	13	46,4	1	3,8	0.000*
Yok	15	53,6	25	96,2	
Kronik Böbrek Yetersizliği					
Var	0	0	9	34,6	0.000*
Yok	28	100	17	65,4	
Pankreatit					
Var	0	0	4	15,4	-
Yok	28	100	22	84,6	
Epilepsi					
Var	12	42,9	1	3,8	0,001*
Yok	16	57,1	25	96,2	
Nöromotor gelişim					
Normal	4	15,4	9	37,5	0,075
Geri	22	84,6	15	62,5	
Sık enfeksiyon					
Var	20	83,3	15	60	0,071
Yok	4	16,7	10	40	

PA: Propiyonik Asidemi, MMA: Metilmalonik Asidemi, * $p<0,05$

Tablo 4.5'te çalışma grubunun NG veya PEG'e gereksinim, metronidazol, biyotin ve B₁₂ vitamini alım durumu değerlendirilmiştir. Tedavileri süresince PA hastalarının %43,5 (n=10)'i, MMA hastalarının %47,6 (n=10)'sı NG veya PEG'e gereksinim duymuştur. PA hastalarının %39,3 (n=11)'ünün, MMA hastalarının %36 (n=9)'sının metronidazol aldığı saptanmıştır. PA hastalarının %75 (n=21)'inin biyotin desteği, MMA hastalarının %84 (n=21)'ünün B₁₂ vitamini desteği aldığı belirlenmiştir.

Tablo 4.5: Çalışma grubunun nazogastrik veya perkütan endoskopik gastrostomiye ihtiyaç duyma, metronidazol, biyotin ve B₁₂ vitamini alım durumu

	PA		MMA	
	n	%	n	%
NG veya PEG'e gereksinim				
Olmuş	10	43,5	10	47,6
Olmamış	13	56,5	11	52,4
Metronidazol				
Almış	11	39,3	9	36
Almamış	17	60,7	16	64
Biyotin				
Almış	21	75	-	-
Almamış	7	25	-	-
B₁₂ vitamini				
Almış	-	-	21	84
Almamış	-	-	4	16

PA: Propiyonik Asidemi, MMA: Metilmalonik Asidemi, NG: Nazogastrik, PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi

4.2. Çalışma Grubunun Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.6'da PA hastalarının yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skorları değerlendirilmiştir.

Yaşa göre ağırlık ortalama z-skor değerleri 0-1 yaş aralığında $-0,08 \pm 1,35$, 2-10 yaş aralığında $-0,24 \pm 1,52$ olup aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yaşa göre boy uzunluğu ortalama z-skor değerleri 0-1 yaş aralığında $-0,02 \pm 1,51$, 2-10 yaş aralığında $-0,87 \pm 1,33$ ve 11-15 yaş aralığında $-2,2 \pm 1,11$ olup, 0-1 yaş aralığına göre 2-10 yaş aralığında ($p=0,000$) ve 11-15 yaş aralığında ($p=0,014$), 2-10 yaş aralığına göre 11-15 yaş aralığında ($p=0,010$) istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Yaşa göre BKİ ortalama z-skor değerleri 0-1 yaş aralığında $-0,11 \pm 1,15$, 2-10 yaş aralığında $0,38 \pm 1,31$ ve 11-15 yaş aralığında $-0,8 \pm 1,92$ olup, 0-1 yaş aralığına göre 2-10 yaş aralığında istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,035$).

Tablo 4.6: Propiyonik asidemi hastalarının yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının değerlendirilmesi

		Ort±SS (medyan)	Dağılım	0-1 yaş vs 2-10 yaş p	0-1 yaş vs 11-15 yaş p	2-10 yaş vs 11-15 yaş p
Ağırlık z-skor	0-1 yaş	$-0,08 \pm 1,35$ (0,22)	(-3,36-1,76)	0,309	-	-
	2-10 yaş	$-0,24 \pm 1,52$ (0,11)	(-3,27-2,36)			
Boy z-skor	0-1 yaş	$-0,02 \pm 1,51$ (-0,05)	(-2,94-3,48)	0,000*	0,014*	0,010*
	2-10 yaş	$-0,87 \pm 1,33$ (-1,04)	(-2,94-1,30)			
	11-15 yaş	$-2,20 \pm 1,11$ (-2,65)	(-3,30--0,05)			
BKİ z-skor	0-1 yaş	$-0,11 \pm 1,15$ (-0,34)	(-1,92-3,21)	0,035*	0,713	0,050
	2-10 yaş	$0,38 \pm 1,31$ (0,81)	(-1,99-2,29)			
	11-15 yaş	$-0,80 \pm 1,92$ (-0,77)	(-3,54-1,45)			

BKİ: Beden Kitle İndeksi, * $p < 0,05$

Tablo 4.7’de MMA hastalarının yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skorları değerlendirilmiştir.

Yaşa göre ağırlık ortalama z-skor değerleri 0-1 yaş aralığında $-1,14 \pm 1,41$, 2-10 yaş aralığında $-0,8 \pm 1,36$ olup aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Yaşa göre boy uzunluğu ortalama z-skor değerleri 0-1 yaş aralığında $-0,93 \pm 1,1$, 2-10 yaş aralığında $-1,47 \pm 1,06$ ve 11-15 yaş aralığında $-2,48 \pm 1,33$ olup, 0-1 yaş aralığına göre 2-10 yaş aralığında ($p=0,022$) ve 11-15 yaş aralığında ($p=0,001$), 2-10 yaş aralığına göre 11-15 yaş aralığında ($p=0,000$) istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Yaşa göre BKİ ortalama z-skor değerleri 0-1 yaş aralığında $-0,69 \pm 1,21$, 2-10 yaş aralığında $0,12 \pm 1,26$ ve 11-15 yaş aralığında $-0,34 \pm 1,52$ olup, 0-1 yaş aralığına göre 2-10 yaş aralığında istatistiksel anlamlı olarak yüksek ($p=0,004$), 2-10 yaş aralığına göre 11-15 yaş aralığında istatistiksel anlamlı olarak düşük ($p=0,018$) bulunmuştur. 0-1 yaş ve 11-15 yaş aralıkları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7: Metilmalonik asidemi hastalarının yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının değerlendirilmesi

				0-1 yaş vs 2-10 yaş	0-1 yaş vs 11-15 yaş	2-10 yaş vs 11-15 yaş
		Ort±SS (medyan)	Dağılım	p	p	p
Ağırlık z-skor	0-1 yaş	-1,14±1,41 (-0,91)	(-3,99-1,44)	0.265	0.001*	0.000*
	2-10 yaş	-0,80±1,36 (-0,51)	(-4,09-1,25)			
Boy z-skor	0-1 yaş	-0,93±1,10 (-0,70)	(-3,50-0,95)	0.022*		
	2-10 yaş	-1,47±1,06 (-1,40)	(-3,47-0,49)			
	11-15 yaş	-2,48±1,33 (-2,51)	(-4,90-0,69)			
BKİ z-skor	0-1 yaş	-0,69±1,21 (-0,57)	(-2,98-1,24)	0.004*	0.931	
	2-10 yaş	0,12±1,26 (0,33)	(-3,31-2,03)			
	11-15 yaş	-0,34±1,52 (-0,60)	(-3,33-2,56)			

BKİ: Beden Kitle İndeksi, * $p<0,05$

Tablo 4.8’de çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skor değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Yaşa göre ağırlık ortalama z-skor değeri 0-1 yaş aralığında MMA olan bireylerde PA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,007$). 2-10 yaş aralığında PA ve MMA olan bireyler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yaşa göre boy ortalama z-skor değeri 0-1 yaş aralığında MMA olan bireylerde PA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,017$).

2-10 yaş ve 11-15 yaş aralığında PA ve MMA olan bireyler arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Yaşa göre BKİ ortalama z-skor değeri 0-1 yaş, 2-10 yaş ve 11-15 yaş aralığında PA ve MMA olan bireyler arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmamıştır ($p>0,05$).



Tablo 4.8: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının karşılaştırılması

		0-1 yaş			2-10 yaş			11-15 yaş		
		PA	MMA	p	PA	MMA	p	PA	MMA	p
Ağırlık z-skor	n	28	25	0,007*	24	24	0,188	-	-	-
	Ort±SS (medyan)	-0,08±1,35 (0,22)	-1,14±1,41 (-0,91)		-0,24±1,52 (0,11)	-0,8±1,36 (-0,51)		-	-	-
	Dağılım	(-3,36-1,76)	(-3,99-1,44)		(-3,27-2,36)	(-4,09-1,25)		-	-	-
Boy z-skor	n	27	25	0,017*	24	24	0,092	8	15	0,616
	Ort±SS (medyan)	-0,02±1,51 (-0,05)	-0,93±1,1 (-0,7)		-0,87±1,33 (-1,04)	-1,47±1,06 (-1,4)		-2,2±1,11 (-2,65)	-2,48±1,33 (-2,51)	
	Dağılım	(-2,94-3,48)	(-3,5-0,95)		(-2,94-1,3)	(-3,47-0,49)		(-3,3--0,05)	(-4,9-0,69)	
BKİ z-skor	n	27	24	0,087	24	24	0,500	8	15	0,529
	Ort±SS (medyan)	-0,11±1,15 (-0,34)	-0,69±1,21 (-0,57)		0,38±1,31 (0,81)	0,12±1,26 (0,33)		-0,8±1,92 (-0,77)	-0,34±1,52 (-0,6)	
	Dağılım	(-1,92-3,21)	(-2,98-1,24)		(-1,99-2,29)	(-3,31-2,03)		(-3,54-1,45)	(-3,33-2,56)	

PA: Propiyonik Asidemi, MMA: Metilmalonik Asidemi, BKİ: Beden Kitle İndeksi, *p<0,05

4.3. Çalışma Grubunun Beslenme Tedavisinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.9’da çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre enerji ve makro besin öğeleri alımlarının karşılaştırılması verilmiştir.

PA ve MMA olan bireyler arasında 0-1 yaş, 2-10 yaş ve 11-15 yaş aralıklarında **toplam enerji alımları** arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). **Günlük kilogram başına alınan enerji miktarı (kkal/kg/gün)**, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde ortalama $99,77\pm13,59$, MMA olan bireylerde $105,98\pm19,46$; 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $88,31\pm13,23$, MMA olan bireylerde $92,09\pm14,09$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $59,44\pm19,46$, MMA olan bireylerde $56,1\pm12,79$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). **RDA (tartı)’ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı**, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde ortalama $98,24\pm12,57$, MMA olan bireylerde $103,15\pm18,02$; 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $97,03\pm15,89$, MMA olan bireylerde $103,57\pm14,74$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $113,71\pm32,74$, MMA olan bireylerde $113,32\pm30,09$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). **RDA (boy)’ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı**, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde ortalama $93,24\pm14,39$, MMA olan bireylerde $92,58\pm22,63$; 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $96,98\pm8,52$, MMA olan bireylerde $96,01\pm9,34$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $89,52\pm7,76$, MMA olan bireylerde $89,03\pm10,07$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastalık tipine göre yaş aralıklarında **toplam protein alımında** istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). **Günlük kilogram başına alınan protein miktarı (g/kg/gün)**, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde ortalama $1,63\pm0,39$, MMA olan bireylerde $1,74\pm0,47$; 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $1,39\pm0,28$, MMA olan bireylerde $1,5\pm0,27$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $1,04\pm0,26$, MMA olan bireylerde $1,07\pm0,28$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). **RDA (tartı)’ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı**, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde ortalama $116,97\pm26,59$, MMA olan bireylerde $115,53\pm34,14$; 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $124,33\pm26,69$, MMA olan bireylerde $135,43\pm24,62$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $106,19\pm27,59$, MMA olan bireylerde $112,31\pm32,96$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark

yoktur ($p>0,05$). ***RDA (boy)'ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı***, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde ortalama $109,29\pm22,2$, MMA olan bireylerde $106,24\pm34,78$; 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $120,98\pm25,57$, MMA olan bireylerde $119,8\pm24,79$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $88,01\pm17,95$, MMA olan bireylerde $91,35\pm22,33$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PA ve MMA'ya özel amino asit karışımından alınan ortalama protein miktarı (g/kg/gün), 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde $0,41\pm0,23$, MMA olan bireylerde $0,74\pm0,48$ olup, MMA olan bireylerde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,009$). 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $0,32\pm0,18$, MMA olan bireylerde $0,44\pm0,21$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $0,23\pm0,13$, MMA olan bireylerde $0,24\pm0,15$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). ***Doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı (g/kg/gün)***, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde $1,19\pm0,21$, MMA olan bireylerde $1\pm0,29$ olup, PA olan bireylerde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,017$). 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $1,07\pm0,16$, MMA olan bireylerde $1,07\pm0,2$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $0,8\pm0,17$, MMA olan bireylerde $0,83\pm0,17$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). ***Özel amino asit karışımının toplam proteine oranı***, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde $\%24,8\pm10,62$, MMA olan bireylerde $\%40,22\pm18,96$ olup, MMA olan bireylerde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $\%21,58\pm9$, MMA olan bireylerde $\%27,63\pm11,89$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $\%21,2\pm8,58$, MMA olan bireylerde $\%20,8\pm10,83$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). ***Doğal proteinin toplam proteine oranı***, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde $\%75,19\pm10,62$, MMA olan bireylerde $\%59,77\pm18,96$ olup, PA olan bireylerde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $\%78,41\pm9$, MMA olan bireylerde $\%72,36\pm11,89$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $\%78,79\pm8,58$, MMA olan bireylerde $\%79,19\pm10,83$ 'tür ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 4.9: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre enerji ve makro besin öğeleri alımlarının karşılaştırılması

		0-1 yaş			2-10 yaş			11-15 yaş		
		PA	MMA	p	PA	MMA	p	PA	MMA	p
Enerji alımı (kcal/gün)	n	24	21		24	23		7	12	
	Ort±SS (medyan)	946,42±255,43 (989,64)	804,99±231,77 (846,83)	0,060	1485,8±139,87 (1521,12)	1455,46±182,52 (1473,14)	0,525	1797,27±166,84 (1743)	1959,5±288,73 (1909,35)	0,194
	Dağılım	(461,33-1556,43)	(313-1233,5)		(1193,56-1709,94)	(1027-1813,33)		(1635,5-2055)	(1459,98-2379,71)	
Enerji alımı (kcal/kg/gün)	n	24	21		24	23		7	12	
	Ort±SS (medyan)	99,77±13,59 (103,12)	105,98±19,46 (105,46)	0,217	88,31±13,23 (91,46)	92,09±14,09 (92,75)	0,348	59,44±19,46 (59,55)	56,1±12,79 (56,97)	0,655
	Dağılım	(72,2-119,62)	(63,65-134,33)		(55,47-114,16)	(68,26-117,41)		(33,35-81,98)	(38,56-84,67)	
Enerji alımı % tartıya göre RDA	n	24	21		24	23		7	12	
	Ort±SS (medyan)	98,24±12,57 (99,22)	103,15±18,02 (101,41)	0,290	97,03±15,89 (94,52)	103,57±14,74 (103,81)	0,151	113,71±32,74 (115)	113,32±30,09 (104,95)	0,979
	Dağılım	(74,91-116,47)	(64,96-130,19)		(67,62-124,72)	(75,71-126,59)		(70,97-152,31)	(79,8-185,32)	
Enerji alımı % boya göre RDA	n	20	17		24	24		7	12	
	Ort±SS (medyan)	93,24±14,39 (91,72)	92,58±22,63 (89,66)	0,914	96,98±8,52 (95,46)	96,01±9,34 (95,34)	0,710	89,52±7,76 (89,66)	89,03±10,07 (89,33)	0,914
	Dağılım	(62,6-116,93)	(55,36-144,64)		(82,61-113,3)	(76,21-124,23)		(78,61-99)	(69,63-101,28)	
Protein alımı (g/gün)	n	24	21		24	24		7	12	
	Ort±SS (medyan)	15,09±4,09 (14,33)	13,21±4,84 (12,41)	0,164	23,9±5,38 (23,17)	24,31±5,62 (24,57)	0,801	32,66±5,84 (33,14)	37,78±10,05 (33,65)	0,179
	Dağılım	(8,35-23,35)	(4,39-23,07)		(15,97-33,3)	(15,3-33,95)		(25,2-43,74)	(24,93-53,1)	
Protein alımı (g/kg/gün)	n	24	21		24	24		7	12	
	Ort±SS (medyan)	1,63±0,39 (1,67)	1,74±0,47 (1,6)	0,390	1,39±0,28 (1,32)	1,5±0,27 (1,51)	0,162	1,04±0,26 (1,19)	1,07±0,28 (1,09)	0,805
	Dağılım	(0,97-2,3)	(0,94-2,62)		(0,99-2,08)	(1,11-2,07)		(0,69-1,3)	(0,63-1,55)	
Protein alımı % tartıya göre RDA	n	24	21		24	24		7	12	
	Ort±SS (medyan)	116,97±26,59 (113,88)	115,53±34,14 (106,23)	0,877	124,33±26,69 (122,34)	135,43±24,62 (133,87)	0,141	106,19±27,59 (119,86)	112,31±32,96 (109,77)	0,685
	Dağılım	(76,52-191,79)	(58,87-162,82)		(85,7-183,69)	(95,07-184,07)		(68,38-137,61)	(64,79-173,9)	
Protein alımı % boya göre RDA	n	20	17		24	24		7	12	
	Ort±SS (medyan)	109,29±22,2 (109,8)	106,24±34,78 (100,7)	0,749	120,98±25,57 (112,6)	119,8±24,79 (113,35)	0,872	88,01±17,95 (83,05)	91,35±22,33 (86,44)	0,741

	Dağılım	(61,47-143,45)	(40,58-178,74)		(88,78-187,53)	(84-179,64)		(69,39-113,71)	(65,2-141,88)	
	n	24	21		24	24		7	12	
Eaa alımı (g/kg/gün)	Ort±SS (medyan)	0,41±0,23 (0,4)	0,74±0,48 (0,6)	0,009*	0,32±0,18 (0,26)	0,44±0,21 (0,42)	0,050	0,23±0,13 (0,17)	0,24±0,15 (0,23)	0,953
	Dağılım	(0-0,92)	(0-1,69)		(0,09-0,85)	(0-0,84)		(0,1-0,41)	(0-0,42)	
	n	24	21		24	24		7	12	
Dp alımı (g/kg/gün)	Ort±SS (medyan)	1,19±0,21 (1,18)	1±0,29 (0,94)	0,017*	1,07±0,16 (1,08)	1,07±0,2 (1,12)	0,962	0,8±0,17 (0,81)	0,83±0,17 (0,87)	0,731
	Dağılım	(0,77-1,53)	(0,56-1,69)		(0,78-1,4)	(0,71-1,4)		(0,55-1,05)	(0,56-1,12)	
	n	24	21		24	24		7	12	
Eaa'nın toplam proteine % katkısı	Ort±SS (medyan)	24,8±10,62 (26,76)	40,22±18,96 (42,77)	0,002*	21,58±9 (21,5)	27,63±11,89 (26,78)	0,053	21,2±8,58 (19,26)	20,8±10,83 (23,52)	0,936
	Dağılım	(0-40,56)	(0-68,57)		(7,6-39,57)	(0-50,92)		(12,66-31,49)	(0-32,77)	
	n	24	21		24	24		7	12	
Dp'nin toplam proteine % katkısı	Ort±SS (medyan)	75,19±10,62 (73,23)	59,77±18,96 (57,22)	0,002*	78,41±9 (78,49)	72,36±11,89 (73,21)	0,053	78,79±8,58 (80,73)	79,19±10,83 (76,47)	0,936
	Dağılım	(59,44-100)	(31,43-100)		(60,43-92,4)	(49,08-100)		(68,51-87,34)	(67,23-100)	
	n	19	12		24	23		7	12	
Karbonhidrat (%)	Ort±SS (medyan)	52,96±4,76 (53)	54,14±7,63 (53,41)	0,598	56,65±7,42 (57,11)	58,81±7,02 (59,23)	0,311	54,56±7,81 (55,82)	56,54±5,31 (58,08)	0,518
	Dağılım	(44,4-61)	(44,25-71)		(43,43-78)	(47-69,25)		(46-68)	(44,67-64,35)	
	n	19	12		24	23		7	12	
Yağ (%)	Ort±SS (medyan)	40,63±4,94 (40)	38,96±8,11 (39,5)	0,481	36,71±7,93 (36,5)	33,88±7,64 (34,24)	0,219	37,59±8,04 (35,6)	35,61±5,85 (34,41)	0,542
	Dağılım	(32-48,2)	(21,5-49,38)		(14-51,71)	(23,75-48)		(24,33-47)	(28,22-47,67)	

PA: Propiyonik Asidemi, MMA: Metilmalonik Asidemi, RDA (Recommended Dietary Allowance): Önerilen Günlük Alım Miktarı, Eaa: Özel Esansiyel Amino Asit Karışımı, Dp: Doğal Protein, * $p<0,05$

4.4. Çalışma Grubunun Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre kan kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.10'da verilmiştir.

0-1 yaş, 2-10 yaş ve 11-15 yaş aralıklarında, PA ve MMA olan bireylerin *ortalama plazma izolösin değerleri* karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ortalama plazma valin değeri, 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerde $91,06\pm 24,64$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerde $90\pm 35,31$ $\mu\text{mol/L}$; 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $102,65\pm 32$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerde $114,52\pm 31,41$ $\mu\text{mol/L}$ olup, aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $95\pm 16,69$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerde $109,74\pm 26,43$ $\mu\text{mol/L}$ olup, PA olan bireylerin plazma valin düzeyi MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,024$).

0-1 yaş aralığında PA olan bireylerin *ortalama plazma metiyonin değeri* $15,48\pm 2,79$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerin ortalama plazma metiyonin değeri $17,66\pm 4,18$ $\mu\text{mol/L}$ idi. Karşılaştırıldığında, PA olan bireylerin plazma metiyonin değeri MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,039$). Ortalama plazma metiyonin değeri, 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $16,62\pm 2,53$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerde $19,66\pm 3,3$ $\mu\text{mol/L}$ olup, PA olan bireylerde MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,001$). 11-15 yaş aralığında ortalama plazma metiyonin değeri PA olan bireylerde $16,82\pm 2,91$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerde $20,79\pm 5,12$ $\mu\text{mol/L}$ olup, PA olan bireylerde MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,031$).

2-10 yaş aralığında PA olan bireylerin *ortalama plazma treonin değeri* $73,15\pm 25,2$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerin ortalama plazma treonin değeri $89,02\pm 19,47$ $\mu\text{mol/L}$ olup, PA olan bireylerin plazma treonin düzeyi MMA olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,017$). Ortalama plazma treonin değeri, 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerde $76,53\pm 17,71$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerde $102,55\pm 29,48$ $\mu\text{mol/L}$ idi. Her iki grubun ortalama plazma treonin değerleri karşılaştırıldığında, PA olan bireylerin plazma treonin düzeyi MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,018$).

0-1 yaş aralığında PA olan bireylerin *ortalama plazma glisin değeri* $804,17 \pm 285,69 \mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerin ortalama plazma glisin değeri $412,2 \pm 120 \mu\text{mol/L}$ idi. Karşılaştırıldığında, PA olan bireylerin plazma glisin değeri MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,000$). Ortalama plazma glisin değeri, 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $1072,77 \pm 288,08 \mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerde $556,32 \pm 239,02 \mu\text{mol/L}$ olup, PA olan bireylerde MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,000$). 11-15 yaş aralığında ortalama plazma glisin değeri PA olan bireylerde $1155,8 \pm 602,61 \mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerde $603,09 \pm 223,03 \mu\text{mol/L}$ olup, PA olan bireylerde MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,037$).

Ortalama plazma alanin değeri, 0-1 yaş grubunda PA olan hastalarda $389,62 \pm 93,54 \mu\text{mol/L}$, MMA olan hastalarda $483,3 \pm 134,02 \mu\text{mol/L}$ olup, MMA olan bireylerde PA olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,009$). 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerin ortalama plazma alanin değeri $484,82 \pm 92,19 \mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerin ortalama plazma alanin değeri $541,19 \pm 98,34 \mu\text{mol/L}$ idi. Her iki grubun plazma alanin değerleri karşılaştırıldığında, MMA olan bireylerin plazma alanin düzeyi PA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,049$).

Ortalama plazma metiyonin değerinin PA hastalarında tüm yaş aralıklarında referans aralığın ($18-45 \mu\text{mol/L}$) altında, MMA hastalarında ise 0-1 yaş aralığında referans aralığın altında olduğu saptanmıştır. Ortalama plazma glisin değerinin PA ve MMA hastalarında tüm yaş aralıklarında referans aralığın ($115-290 \mu\text{mol/L}$) üzerinde olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.10: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre plazma kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması

		0-1 yaş			2-10 yaş			11-15 yaş		
		PA	MMA	p	PA	MMA	p	PA	MMA	P
	n	26	20		24	25		8	14	
İzolösin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan) Dağılım	32,63 $\pm$ 8,06 (30,99) (18,59-48,58)	31,15 $\pm$ 14,14 (30,68) (8,2-64,5)	0,654	30,31 $\pm$ 6,82 (29,39) (21,88-47,97)	30,48 $\pm$ 8,17 (29,49) (18,57-50,05)	0,937	30,91 $\pm$ 11,13 (28,37) (20,33-54,57)	33,36 $\pm$ 8,49 (34,85) (18,14-51,45)	0,567
	n	26	20		24	25		8	14	
Valin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan) Dağılım	91,06 $\pm$ 24,64 (96,84) (51,7-156)	90 $\pm$ 35,31 (81,28) (39,32-182,5)	0,905	95 $\pm$ 16,69 (93,05) (73,98-124,9)	109,74 $\pm$ 26,43 (104,23) (68,86-157,49)	0,024*	102,65 $\pm$ 32 (95,96) (61,58-155)	114,52 $\pm$ 31,41 (118,42) (68,91-172,2)	0,407
	n	26	20		24	25		8	14	
Metiyonin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan) Dağılım	15,48 $\pm$ 2,79 (16,29) (8,52-20,35)	17,66 $\pm$ 4,18 (17,74) (9,95-25)	0,039*	16,62 $\pm$ 2,53 (16,75) (12,05-21,88)	19,66 $\pm$ 3,3 (19,9) (12,85-28,3)	0,001*	16,82 $\pm$ 2,91 (17,61) (12,02-20,21)	20,79 $\pm$ 5,12 (22,47) (12,69-31,16)	0,031*
	n	26	20		24	25		8	14	
Treonin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan) Dağılım	63,91 $\pm$ 17,3 (62,89) (37,08-119,08)	71,77 $\pm$ 25,46 (73,31) (27,9-126,5)	0,244	73,15 $\pm$ 25,2 (67,19) (45,15-158,28)	89,02 $\pm$ 19,47 (85,37) (61,74-144,5)	0,017*	76,53 $\pm$ 17,71 (77,44) (37,56-96,62)	102,55 $\pm$ 29,48 (93,35) (67,07-149,34)	0,018*
	n	26	20		24	25		8	14	
Glisin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan) Dağılım	804,17 $\pm$ 285,69 (795,3) (305,21-1480,3)	412,2 $\pm$ 120 (386,66) (213,07-703,4)	0,000*	1072,77 $\pm$ 288,08 (1074,7) (681,87-1761,83)	556,32 $\pm$ 239,02 (549,7) (272,5-1464,28)	0,000*	1155,8 $\pm$ 602,61 (1038,99) (471,83-2433,28)	603,09 $\pm$ 223,03 (589,54) (161,1-1131,67)	0,037*
	n	24	20		22	25		8	14	
Alanin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan) Dağılım	389,62 $\pm$ 93,54 (389,13) (220,78-600,48)	483,3 $\pm$ 134,02 (468,64) (199,4-747,96)	0,009*	484,82 $\pm$ 92,19 (492,36) (306,55-639,02)	541,19 $\pm$ 98,34 (524,01) (288-716)	0,049*	435,45 $\pm$ 86,6 (439,38) (260,18-528)	553,85 $\pm$ 156,83 (589,88) (234,48-771,58)	0,064

PA: Propiyonik Asidemi, MMA: Metilmalonik Asidemi, * $p < 0,05$

Referans Aralıklar: plazma izolösin (25-105 $\mu\text{mol/L}$), plazma valin (65-250 $\mu\text{mol/L}$), plazma metiyonin (18-45 $\mu\text{mol/L}$), plazma treonin (45-250 $\mu\text{mol/L}$), plazma glisin (115-290 $\mu\text{mol/L}$), plazma alanin (192-459 $\mu\text{mol/L}$)

Tablo 4.11’de çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerin **ortalama idrar tiglignisin değeri** $204,46 \pm 228,95$ mmol/mol kreatinin, MMA olan bireylerin ortalama idrar tiglignisin değeri $5,57 \pm 6,7$ mmol/mol kreatinin idi. Karşılaştırıldığında, PA olan bireylerin idrar tiglignisin değeri MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,005$). Ortalama idrar tiglignisin değeri, 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerde $379,91 \pm 462,56$ mmol/mol kreatinin, MMA olan bireylerde $19,57 \pm 17,09$ mmol/mol kreatinin olup, PA olan bireylerde MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). 11-15 yaş aralığında ortalama idrar tiglignisin değeri PA olan bireylerde $424,09 \pm 327,2$ mmol/mol kreatinin, MMA olan bireylerde $35,27 \pm 68,47$ mmol/mol kreatinin olup, PA olan bireylerde MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,020$).

Ortalama idrar metilsitrat değeri, 2-10 yaş grubunda PA olan hastalarda $232,6 \pm 245,92$ mmol/mol kreatinin, MMA olan hastalarda $53,32 \pm 89,84$ mmol/mol kreatinin olup, PA olan bireylerde MMA olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). 11-15 yaş aralığında PA olan bireylerin ortalama idrar metilsitrat değeri $170,13 \pm 56,02$ mmol/mol kreatinin, MMA olan bireylerin ortalama idrar metilsitrat değeri $26,15 \pm 32,7$ mmol/mol kreatinin idi. Her iki grubun idrar metilsitrat değerleri karşılaştırıldığında, PA olan bireylerin idrar metilsitrat düzeyi MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,000$).

Tablo 4.11: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması

		0-1 yaş			2-10 yaş			11-15 yaş		
		PA	MMA	p	PA	MMA	p	PA	MMA	P
Laktik asit (mmol/mol kreatinin)	n	15	8		19	15		7	12	
	Ort±SS (medyan)	356,91±459,3 (174,67)	804,68±857,98 (263,96)	0,202	164,13±170,23 (94,61)	231,13±381,99 (101)	0,498	252,71±230,6 (198,7)	62,53±56,37 (43,03)	0,073
	Dağılım	(62-1477,23)	(163,8-2255)		(23,95-693,79)	(43,59-1500)		(55,35-735,42)	(16,51-201,52)	
3-OH-propiyonik asit (mmol/mol kreatinin)	n	19			24			7		
	Ort±SS (medyan)	448,38±641,61 (146,9)	-	-	337,45±480,23 (171,73)	-	-	540,52±502,44 (286,29)	-	-
	Dağılım	(2-2215,25)			(21,5-2067,93)			(31,79-1477,03)		
3-OH-bütirik asit (mmol/mol kreatinin)	n	15	11		22	15		7	12	
	Ort±SS (medyan)	700,82±1005,22 (117,7)	1520,22±4208,61 (104,4)	0,472	268,5±417,16 (135,41)	416,35±705,67 (126,04)	0,428	229,69±366,23 (45,04)	36,89±69,93 (21,21)	0,215
	Dağılım	(0-3227)	(0-14171)		(0-1571,5)	(0-2796)		(7,04-969,9)	(0-255,44)	
Metilmalonik asit (mmol/mol kreatinin)	n		21			23			13	
	Ort±SS (medyan)	-	10464,3±11996,7 (6364)	-	-	7722±8963,89 (4864,16)	-	-	5409,15±5233,32 (5034,26)	-
	Dağılım		(42,8-48842)			(473,5-42346,64)			(640,8-21398,85)	
Propiyonilglisin (mmol/mol kreatinin)	n	13			24			7		
	Ort±SS (medyan)	275,51±575,82 (50)	-	-	410,83±824,51 (121,47)	-	-	951,27±1202,82 (254,91)	-	-
	Dağılım	(0-2131,14)			(7,5-3660,53)			(98,52-2829,62)		
Tigliglisin (mmol/mol kreatinin)	n	15	7		23	11		7	12	
	Ort±SS (medyan)	204,46±228,95 (128,66)	5,57±6,7 (5,5)	0,005*	379,91±462,56 (220,42)	19,57±17,09 (13,66)	0,001*	424,09±327,2 (343,22)	35,27±68,47 (9,94)	0,020*
	Dağılım	(4-715,91)	0-19,52		(0-1558,02)	(0-49,09)		(74,99-973,62)	(0-243,25)	
Metilsitrat (mmol/mol kreatinin)	n	17	14		24	22		7	13	
	Ort±SS (medyan)	416,57±972,84 (97,85)	31,82±34,21 (18,95)	0,151	232,6±245,92 (149,38)	53,32±89,84 (13,22)	0,002*	170,13±56,02 (186,85)	26,15±32,7 (11,58)	0,000*
	Dağılım	(4,33-4100,35)	(0-101,59)		(14,04-869,03)	(0-321,31)		(78,21-237,03)	(0-120,9)	

PA: Propiyonik Asidemi, MMA: Metilmalonik Asidemi, * $p < 0,05$

Referans Değerler: laktik asit (33-285), 3-OH-propiyonik asit (1-36), 3-OH-bütirik asit (0-9), metilmalonik asit (0), propiyonilglisin (0), tigliglisin (0), metilsitrat (0,5-5,3)

Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de verilmiştir. 0-1 yaş aralığında PA olan bireylerin **ortalama C0 değeri** $28,49 \pm 7,96$ $\mu\text{mol/L}$, MMA olan bireylerin ortalama C0 değeri $40,36 \pm 18,85$ $\mu\text{mol/L}$ olup, PA olan bireylerin C0 düzeyi MMA olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,039$). 2-10 yaş aralığında PA olan bireylerin **ortalama C3/C0 değeri** $0,85 \pm 0,38$, MMA olan bireylerin ortalama C3/C0 değeri $0,62 \pm 0,34$ idi. Karşılaştırıldığında, PA olan bireylerin C3/C0 değeri MMA olan bireylere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,035$). Ortalama C3/C0 değeri, 11-15 yaş aralığında PA olan hastalarda $0,85 \pm 0,24$, MMA olan hastalarda $0,53 \pm 0,35$ olup, PA olan bireylerde MMA olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,045$).

Tablo 4.12: Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması

		0-1 yaş			2-10 yaş			11-15 yaş		
		PA	MMA	p	PA	MMA	p	PA	MMA	P
C0 karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	n	25	14		23	24		7	13	
	Ort$\pm$SS (medyan)	28,49 $\pm$ 7,96 (29,56)	40,36 $\pm$ 18,85 (38,15)	0,039*	54,25 $\pm$ 122,8 (30,52)	45 $\pm$ 17,21 (42,12)	0,717	32,64 $\pm$ 16,03 (28,8)	40,67 $\pm$ 13,33 (35,39)	0,246
	Dağılım	(14,55-53,63)	(18,85-93,53)		(13,7-616,39)	(9,31-98,63)		(17,97-65,77)	(27,77-73,54)	
C3 karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	n	25	14		23	24		7	13	
	Ort$\pm$SS (medyan)	19,65 $\pm$ 10,01 (15,56)	18,2 $\pm$ 7,89 (18,68)	0,645	23,37 $\pm$ 10,26 (22,79)	24,37 $\pm$ 12,45 (21,88)	0,765	27,02 $\pm$ 12,21 (24)	25,18 $\pm$ 16,2 (19,46)	0,796
	Dağılım	(6,81-45,07)	(7,16-33,69)		(8,09-44,77)	(0,7-53,46)		(13,71-45,06)	(0,7-59,51)	
C3/C0	n	22	11		23	23		7	12	
	Ort$\pm$SS (medyan)	0,77 $\pm$ 0,45 (0,67)	0,53 $\pm$ 0,25 (0,51)	0,057	0,85 $\pm$ 0,38 (0,97)	0,62 $\pm$ 0,34 (0,56)	0,035*	0,85 $\pm$ 0,24 (0,92)	0,53 $\pm$ 0,35 (0,47)	0,045*
	Dağılım	0,24-2,01	(0,16-1,12)		(0,01-1,46)	(0,13-1,51)		(0,46-1,11)	(0,02-1,39)	

PA: Propiyonik Asidemi, MMA: Metilmalonik Asidemi, C0: Serbest Karnitin, C3: Propiyonil Karnitin * $p < 0,05$

Referans Değerler: C0 ($> 30 \mu\text{mol/L}$), C3 ($< 4,9 \mu\text{mol/L}$), C3/C0 ($> 0,24$)

4.5. Propiyonik Asidemi Hastalarının Kardiyomiyopati Gelişimine Göre Antropometrik Ölçümlerinin, Beslenme Tedavisinin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

PA hastalarının KMP gelişimine göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skorlarının karşılaştırılması Tablo 4.13'te verilmiştir.

KMP tanılı bireylerde yaşa göre ağırlık z-skor değeri $-0,09 \pm 1,69$, yaşa göre boy z-skor değeri $-0,57 \pm 1,53$, yaşa göre BKİ z-skor değeri $0,3 \pm 1,47$ olarak bulundu. **Kontrol grubunda** yaşa göre ağırlık z-skor değeri $-0,48 \pm 1,2$, yaşa göre boy z-skor değeri $-0,65 \pm 1,25$, yaşa göre BKİ z-skor değeri $-0,06 \pm 0,91$ olarak bulundu.

KMP tanılı olan ve olmayan bireylerin yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.13: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının karşılaştırılması

		KMP tanılı (n=13)	Kontrol (n=13)	p
Ağırlık z-skor	Ort±SS(medyan)	$-0,09 \pm 1,69$ (-0,15)	$-0,48 \pm 1,2$ (-0,36)	0,509
	Dağılım	(-3,36-2,3)	(-3,16-1,12)	
Boy z-skor	Ort±SS(medyan)	$-0,57 \pm 1,53$ (-1,09)	$-0,65 \pm 1,25$ (-0,82)	0,886
	Dağılım	(-2,94-2,24)	(-2,74-1,78)	
BKİ z-skor	Ort±SS(medyan)	$0,3 \pm 1,47$ (0,52)	$-0,06 \pm 0,91$ (-0,03)	0,457
	Dağılım	(-1,91-3,21)	(-2,07-1,08)	

KMP: Kardiyomiyopati, BKİ: Beden Kitle İndeksi, * $p < 0,05$

PA hastalarının KMP gelişimine göre enerji ve protein alımlarının karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir.

Günlük kilogram başına alınan enerji miktarı (kkal/kg/gün) KMP tanılı bireylerde ortalama $88,2 \pm 17,14$, kontrol grubunda $97,66 \pm 11,7$; **RDA (tartı)'ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı**, KMP tanılı bireylerde ortalama $92,63 \pm 15,65$, kontrol grubunda $102,17 \pm 14,11$, **RDA (boy)'ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı** KMP tanılı bireylerde ortalama $90,71 \pm 9,53$, kontrol grubunda $95,03 \pm 13,68$; **günlük kilogram başına alınan protein miktarı (g/kg/gün)** KMP tanılı bireylerde ortalama $1,37 \pm 0,3$, kontrol grubunda $1,58 \pm 0,32$; **RDA (tartı)'ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı**, KMP tanılı bireylerde ortalama $112,19 \pm 20,48$, kontrol grubunda $125,86 \pm 25,86$; **RDA (boy)'ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı** KMP tanılı bireylerde ortalama $104,29 \pm 17,7$, kontrol grubunda $116,69 \pm 24,08$, **özel amino asit karışımından alınan ortalama protein miktarı (g/kg/gün)**, KMP tanılı bireylerde $0,27 \pm 0,13$, kontrol grubunda $0,4 \pm 0,23$, **doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı**, KMP tanılı bireylerde $1,09 \pm 0,21$, kontrol grubunda $1,16 \pm 0,17$, **özel amino asit karışımının toplam proteine oranı**, KMP tanılı bireylerde $\%19,37 \pm 8,19$, kontrol grubunda $\%24,08 \pm 9,32$, **doğal proteinin toplam proteine oranı** KMP tanılı bireylerde $\%80,62 \pm 8,19$, kontrol grubunda $\%75,91 \pm 9,32$ olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.14: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre enerji ve protein alımlarının karşılaştırılması

		KMP tanılı	Kontrol	p
	n	13	13	
Enerji alımı (kkal/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	1205,91±353,49 (1215,7) (461,33-1703,83)	1178,23±299,63 (1165,29) (631,44-1737,14)	0,831
	n	13	13	
Enerji alımı (kkal/kg/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	88,2±17,14 (89,08) (56,16-117,14)	97,66±11,7 (99,32) (80,23-114,79)	0,113
	n	13	13	
Enerji alımı % tartıya göre RDA	Ort±SS (medyan) Dağılım	92,63±15,65 (92,24) (68,81-122,18)	102,17±14,11 (105,34) (79,19-125,73)	0,116
	n	12	13	
Enerji alımı % boya göre RDA	Ort±SS (medyan) Dağılım	90,71±9,53 (91,17) (66,89-102,03)	95,03±13,68 (99,88) (69,45-109,91)	0,374
	n	13	13	
Protein alımı (g/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	18,9±6,56 (19,2) (8,35-32,76)	19,33±6,86 (18,46) (10,96-35,18)	0,873
	n	13	13	
Protein alımı (g/kg/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	1,37±0,3 (1,25) (0,97-1,85)	1,58±0,32 (1,52) (1,12-2,25)	0,102
	n	13	13	
Protein alımı % tartıya göre RDA	Ort±SS (medyan) Dağılım	112,19±20,48 (109,88) (76,52-140,22)	125,86±25,86 (127,34) (90,42-171,01)	0,148
	n	12	13	
Protein alımı % boya göre RDA	Ort±SS (medyan) Dağılım	104,29±17,7 (105,41) (61,47-127,77)	116,69±24,08 (115,87) (75,27-160,48)	0,159
	n	13	13	
Eaa alımı (g/kg/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	0,27±0,13 (0,29) (0-0,55)	0,4±0,23 (0,34) (0,12-0,91)	0,097
	n	13	13	
Dp alımı (g/kg/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	1,09±0,21 (0,97) (0,83-1,45)	1,16±0,17 (1,14) (0,87-1,54)	0,318
	n	13	13	
Eaa'nın toplam proteine % katkısı	Ort±SS (medyan) Dağılım	19,37±8,19 (19,69) (0-32,28)	24,08±9,32 (22,52) (10,31-41,34)	0,183
	n	13	13	
Dp'nin toplam proteine % katkısı	Ort±SS (medyan) Dağılım	80,62±8,19 (80,31) (67,72-100)	75,91±9,32 (77,48) (58,66-89,69)	0,183

KMP: Kardiyomiyopati, RDA (Recommended Dietary Allowance): Önerilen Günlük Alım Miktarı, Eaa: Özel Esansiyel Amino Asit Karışımı, Dp: Doğal Protein, *p<0,05

PA hastalarının KMP gelişimine göre plazma kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.15'te verilmiştir. **KMP tanılı bireylerde** izolösin $33,75 \pm 6,64$ $\mu\text{mol/L}$, valin $96,71 \pm 13,2$ $\mu\text{mol/L}$, metiyonin $15,93 \pm 1,97$ $\mu\text{mol/L}$, treonin $65,93 \pm 14,57$ $\mu\text{mol/L}$, glisin $935,41 \pm 406,2$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. **Kontrol grubunda** izolösin $30,07 \pm 7,21$ $\mu\text{mol/L}$, valin $89,24 \pm 20,64$ $\mu\text{mol/L}$, metiyonin $16,55 \pm 2,24$ $\mu\text{mol/L}$, treonin $76,22 \pm 30,77$ $\mu\text{mol/L}$, glisin $954,87 \pm 293,12$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu.

KMP tanısına göre kantitatif amino asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Her iki grubun ortalama plazma izolösin, valin ve treonin değerlerinin referans aralıklar içerisinde, metiyonin değerlerinin referans aralığının altında, glisin değerlerinin referans aralığının üzerinde olduğu saptandı.

Tablo 4.15: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre plazma kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması

		KMP tanılı (n=13)	Kontrol (n=13)	p
İzolösin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort $\pm$ SS (medyan)	33,75 $\pm$ 6,64 (31,91)	30,07 $\pm$ 7,21 (27,26)	0,188
	Dağılım	(23,58-45,9)	(23,36-47,39)	
Valin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort $\pm$ SS (medyan)	96,71 $\pm$ 13,2 (98,47)	89,24 $\pm$ 20,64 (89,71)	0,283
	Dağılım	(66,66-113,55)	(60,5-128,42)	
Metiyonin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort $\pm$ SS (medyan)	15,93 $\pm$ 1,97 (16,31)	16,55 $\pm$ 2,24 (15,99)	0,462
	Dağılım	(11,08-18,42)	(13,58-21,6)	
Treonin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort $\pm$ SS (medyan)	65,93 $\pm$ 14,57 (62,95)	76,22 $\pm$ 30,77 (70,09)	0,287
	Dağılım	(47,63-99,48)	(41,22-157,11)	
Glisin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort $\pm$ SS (medyan)	935,41 $\pm$ 406,2 (906,72)	954,87 $\pm$ 293,12 (997,25)	0,890
	Dağılım	(305,21-1772,12)	(401,86-1682,65)	

KMP: Kardiyomiyopati, * $p < 0,05$

Referans Aralıklar: plazma izolösin (25-105 $\mu\text{mol/L}$), plazma valin (65-250 $\mu\text{mol/L}$), plazma metiyonin (18-45 $\mu\text{mol/L}$), plazma treonin (45-250 $\mu\text{mol/L}$), plazma glisin (115-290 $\mu\text{mol/L}$).

Tablo 4.16'da PA hastalarının KMP gelişimine göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

KMP tanılı bireylerde 3-OH-propiyonik asit $587,22 \pm 632,07$ mmol/mol kreatinin, 3-OH-bütirik asit $331,98 \pm 390,91$ mmol/mol kreatinin, propiyonilglisin $772,35 \pm 1136,15$ mmol/mol kreatinin, tigliglisin $476,92 \pm 451,66$ mmol/mol kreatinin, metilsitrat $423,2 \pm 423,18$ mmol/mol kreatinin olarak bulundu. **Kontrol grubunda** 3-OH-propiyonik asit $330,68 \pm 434,5$ mmol/mol kreatinin, 3-OH-bütirik asit $724,98 \pm 862,09$

mmol/mol kreatinin, propiyonilglisin 160,75±277,75 mmol/mol kreatinin, tigliglisin 226,27±181,72 mmol/mol kreatinin, metilsitrat 162,72±158,94 mmol/mol kreatinin olarak saptandı.

KMP tanısına göre idrar organik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.16: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması

		KMP tanılı	Kontrol	p
	n	12	13	
3-OH-propiyonik asit (mmol/mol kreatinin)	Ort±SS (medyan) Dağılım	587,22±632,07 (308,53) (25,37-2067,93)	330,68±434,5 (130) (26,37-1523,5)	0,246
	n	12	12	
3-OH-bütirik asit (mmol/mol kreatinin)	Ort±SS (medyan) Dağılım	331,98±390,91 (164,64) (0-1267,14)	724,98±862,09 (236,58) (22,23-2403,5)	0,170
	n	12	11	
Propiyonilglisin (mmol/mol kreatinin)	Ort±SS (medyan) Dağılım	772,35±1136,15 (202,23) (0-3660,53)	160,75±277,75 (62,55) (13,93-974,54)	0,095
	n	12	12	
Tigliglisin (mmol/mol kreatinin)	Ort±SS (medyan) Dağılım	476,92±451,66 (377,63) (10,44-1484,47)	226,27±181,72 (235,52) (17-513,15)	0,095
	n	12	13	
Metilsitrat (mmol/mol kreatinin)	Ort±SS (medyan) Dağılım	423,2±423,18 (234,32) (6,67-1501,45)	162,72±158,94 (84) (4,83-468,8)	0,065

KMP: Kardiyomiyopati, * $p<0,05$

Referans Değerler: 3-OH-propiyonik asit (1-36), 3-OH-bütirik asit (0-9), propiyonilglisin (0), tigliglisin (0), metilsitrat (0,5-5,3)

PA hastalarının KMP gelişimine göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.17’de verilmiştir.

KMP tanılı bireylerde C0 28,5±4,94 µmol/L, C3 24,12±8,97 µmol/L, C3/C0 0,93±0,42 olarak saptandı. **Kontrol grubunda** C0 58,36±108,29 µmol/L, C3 19,4±9,22 µmol/L, C3/C0 0,74±0,25 olarak saptandı.

KMP tanısına göre karnitin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.17: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması

		KMP tanılı	Kontrol	p
C0 karnitin (μmol/L)	n	13	12	
	Ort±SS (medyan)	28,5±4,94 (29,45)	58,36±108,29 (29,38)	0,360
	Dağılım	(17,11-34,48)	(20,28-402)	
C3 karnitin (μmol/L)	n	13	12	
	Ort±SS (medyan)	24,12±8,97 (23,63)	19,4±9,22 (16,62)	0,208
	Dağılım	(10,1-37,98)	(7,45-35,86)	
C3/C0	n	13	11	
	Ort±SS (medyan)	0,93±0,42 (0,99)	0,74±0,25 (0,77)	0,211
	Dağılım	(0,3-1,88)	(0,22-1,1)	

KMP: Kardiyomiyopati, C0: Serbest Karnitin, C3: Propiyonil Karnitin * $p<0,05$

Referans Değerler: C0 ($>30 \mu\text{mol/L}$), C3 ($<4,9 \mu\text{mol/L}$), C3/C0 ($>0,24$)

4.6. Metilmalonik Asidemi Hastalarının Kronik Böbrek Yetersizliği Gelişimine Göre Antropometrik Ölçümlerinin, Beslenme Tedavisinin ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

MMA hastalarının KBY gelişimine göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skorlarının karşılaştırılması Tablo 4.18’de verilmiştir.

KBY tanılı bireylerde yaşa göre ağırlık z-skor değeri $-0,79\pm1,09$, yaşa göre boy z-skor değeri $-1,3\pm1,01$; kontrol grubunda yaşa göre ağırlık z-skor değeri $-1,8\pm1,27$, yaşa göre boy z-skor değeri $-1,98\pm1,3$ olarak bulundu.

Yaşa göre BKİ z-skor değeri KBY tanılı bireylerde $-0,03\pm0,91$, kontrol grubunda $-1,19\pm1,05$ olup, KBY tanılı bireylerin BKİ z-skor değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,024$).

Tablo 4.18: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skorlarının karşılaştırılması

		KBY tanılı (n=9)	Kontrol (n=9)	p
Ağırlık z-skor	Ort±SS(medyan)	$-0,79\pm1,09 (-0,86)$	$-1,8\pm1,27 (-1,46)$	0,089
	Dağılım	$(-2,68-0,89)$	$(-3,89--0,47)$	
Boy z-skor	Ort±SS(medyan)	$-1,3\pm1,01 (-0,92)$	$-1,98\pm1,3 (-2,03)$	0,240

	Dağılım	(-3,44--0,07)	(-4,33--0,34)	
BKİ z-skor	Ort±SS(medyan)	-0,03±0,91 (-0,27)	-1,19±1,05 (-0,81)	0,024*
	Dağılım	(-1,09-1,82)	(-3,08--0,21)	

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği, BKİ: Beden Kitle İndeksi, *p<0,05

MMA hastalarının KBY gelişimine göre enerji ve protein alımlarının karşılaştırılması Tablo 4.19’da verilmiştir.

Günlük enerji alımı (kkal/gün) KBY tanılı bireylerde ortalama 1371,1±158,87, kontrol grubunda 1200,8±212,49; **günlük kilogram başına alınan enerji miktarı (kkal/kg/gün)** KBY tanılı bireylerde ortalama 95,12±15,65, kontrol grubunda 99,76±16,71; **RDA (tartı)’ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı**, KBY tanılı bireylerde ortalama 105,35±15,51, kontrol grubunda 113,53±16,18, **RDA (boy)’ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı** KBY tanılı bireylerde ortalama 100,01±13,48, kontrol grubunda 91,4±9,03 olup, aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Günlük protein alımı (g/gün) KBY tanılı bireylerde ortalama 25±3,51, kontrol grubunda 19,46±4,88 olup, KBY tanılı bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,014). **RDA (boy)’ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı** KBY tanılı bireylerde ortalama 124,69±18,35, kontrol grubunda 104,23±19,42 olup, KBY tanılı bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,042).

Günlük kilogram başına alınan protein miktarı (g/kg/gün) KBY tanılı bireylerde ortalama 1,69±0,29, kontrol grubunda 1,60±0,30; **RDA (tartı)’ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı**, KBY tanılı bireylerde ortalama 139,47±12,06, kontrol grubunda 131,19±20,38, **özel amino asit karışımından alınan ortalama protein miktarı (k/kg/gün)**, KBY tanılı bireylerde 0,67±0,38, kontrol grubunda 0,47±0,31, **doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı (g/kg/gün)**, KBY tanılı bireylerde 1,03±0,17, kontrol grubunda 1,11±0,16, **özel amino asit karışımının toplam proteine oranı**, KBY tanılı bireylerde %36,91±15,93, kontrol grubunda %27,49±12,83, **doğal proteinin toplam proteine oranı** KBY tanılı bireylerde %63,08±15,93, kontrol grubunda %72,51±12,83 olup, aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.19: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre enerji ve protein alımlarının karşılaştırılması

		KBY tanılı	Kontrol	p
	n	9	9	
Enerji alımı (kkal/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	1371,1±158,87 (1354,56) (1084,45-1645,08)	1200,8±212,49 (1159,25) (898-1464)	0,072
	n	9	9	
Enerji alımı (kkal/kg/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	95,12±15,65 (96,4) (75,32-116,49)	99,76±16,71 (102,38) (73,31-121,78)	0,551
	n	9	9	
Enerji alımı % tartıya göre RDA	Ort±SS (medyan) Dağılım	105,35±15,51 (112,87) (75,74-122,39)	113,53±16,18 (119,87) (95,43-141,25)	0,290
	n	8	9	
Enerji alımı % boya göre RDA	Ort±SS (medyan) Dağılım	100,01±13,48 (98,66) (84,31-128,02)	91,4±9,03 (90,49) (75,93-103,21)	0,139
	n	9	9	
Protein alımı (g/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	25±3,51 (23,93) (20,48-32,72)	19,46±4,88 (19,56) (12,92-28,45)	0,014*
	n	9	9	
Protein alımı (g/kg/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	1,69±0,29 (1,66) (1,37-2,13)	1,6±0,3 (1,56) (1,25-2,33)	0,505
	n	9	9	
Protein alımı % tartıya göre RDA	Ort±SS (medyan) Dağılım	139,47±12,06 (137,24) (121,19-157,09)	131,19±20,38 (134,32) (99,22-166,92)	0,310
	n	8	9	
Protein alımı % boya göre RDA	Ort±SS (medyan) Dağılım	124,69±18,35 (119,04) (105,12-160,28)	104,23±19,42 (100,42) (77,54-143,07)	0,042*
	n	9	9	
Eaa alımı (g/kg/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	0,67±0,38 (0,46) (0,24-1,17)	0,47±0,31 (0,41) (0,16-1,21)	0,243
	n	9	9	
Dp alımı (g/kg/gün)	Ort±SS (medyan) Dağılım	1,03±0,17 (1,06) (0,8-1,26)	1,11±0,16 (1,1) (0,8-1,4)	0,366
	n	9	9	
Eaa'nın toplam proteine % katkısı	Ort±SS (medyan) Dağılım	36,91±15,93 (32,29) (16,67-59,11)	27,49±12,83 (25,92) (9,05-49,79)	0,186
	n	9	9	
Dp'nin toplam proteine % katkısı	Ort±SS	63,08±15,93	72,51±12,83	0,186

(medyan)	(67,71)	(74,08)
Dağılım	(40,89-83,33)	(50,21-90,95)

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği, RDA (Recommended Dietary Allowance): Önerilen Günlük Alım Miktarı, Eaa: Özel Esansiyel Amino Asit Karışımı, Dp: Doğal Protein, * $p<0,05$

MMA hastalarının KBY gelişimine göre plazma kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.20’de verilmiştir.

KBY tanılı bireylerde izolösin $29,07\pm10,01$ $\mu\text{mol/L}$, valin $100,19\pm28,18$ $\mu\text{mol/L}$, metiyonin $19,87\pm3,2$ $\mu\text{mol/L}$, treonin $82,98\pm18,9$ $\mu\text{mol/L}$, glisin $523,34\pm107,99$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. **Kontrol grubunda** izolösin $34,24\pm6,78$ $\mu\text{mol/L}$, valin $106,68\pm23,27$ $\mu\text{mol/L}$, metiyonin $17,15\pm3,49$ $\mu\text{mol/L}$, treonin $85,25\pm19,73$ $\mu\text{mol/L}$, glisin $584,44\pm335,96$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu.

KBY tanısına göre kantitatif amino asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Her iki grubun ortalama plazma izolösin, valin ve treonin değerlerinin referans aralıklar içerisinde, glisin değerlerinin referans aralığın üzerinde olduğu saptandı. Ortalama plazma metiyonin değerinin KBY tanılı hastalarda referans aralığın içerisinde, kontrol grubunda ise referans aralığın altında olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.20: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre plazma kantitatif amino asit değerlerinin karşılaştırılması

		KBY tanılı (n=9)	Kontrol (n=9)	P
İzolösin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan)	$29,07\pm10,01$ (28,67)	$34,24\pm6,78$ (32,79)	0,218
	Dağılım	(18,19-48,3)	(26,61-48,29)	
Valin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan)	$100,19\pm28,18$ (86,65)	$106,68\pm23,27$ (98,56)	0,602
	Dağılım	(75,1-147,71)	(83,37-147,52)	
Metiyonin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan)	$19,87\pm3,2$ (20,09)	$17,15\pm3,49$ (17,95)	0,104
	Dağılım	(16,65-27,26)	(10,6-20,85)	
Treonin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan)	$82,98\pm18,9$ (80,69)	$85,25\pm19,73$ (90,04)	0,806
	Dağılım	(52,65-108,64)	(44,38-106,71)	
Glisin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort$\pm$SS (medyan)	$523,34\pm107,99$ (542,66)	$584,44\pm335,96$ (461,28)	0,611
	Dağılım	(383,53-688,99)	(344,96-1408,85)	

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği, * $p<0,05$

Referans Aralıklar: plazma izolösin (25-105 $\mu\text{mol/L}$), plazma valin (65-250 $\mu\text{mol/L}$), plazma metiyonin (18-45 $\mu\text{mol/L}$), plazma treonin (45-250 $\mu\text{mol/L}$), plazma glisin (115-290 $\mu\text{mol/L}$).

Tablo 4.21’de MMA hastalarının KBY gelişimine göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Ortalama tigliglisin değeri KBY tanılı bireylerde $5,6 \pm 7,61$ mmol/mol kreatinin, kontrol grubunda $30,36 \pm 29,57$ mmol/mol kreatinin olup, KBY tanılı bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,040$).

KBY tanılı bireylerde 3-OH-bütirik asit $1152,14 \pm 2701,97$ mmol/mol kreatinin, metilmalonik asit $12137,44 \pm 15261,51$ mmol/mol kreatinin, metilsitrat $39,66 \pm 73,17$ mmol/mol kreatinin olarak bulundu. **Kontrol grubunda** 3-OH-bütirik asit $522,46 \pm 875,33$ mmol/mol kreatinin, metilmalonik asit $10580,16 \pm 7153,18$ mmol/mol kreatinin, metilsitrat $52,11 \pm 56,89$ mmol/mol kreatinin olarak saptandı. KBY tanısına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.21: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre idrar organik asit değerlerinin karşılaştırılması

		KBY tanılı	Kontrol	p
3-OH-bütirik asit (mmol/mol kreatinin)	n	7	9	0,519
	Ort±SS (medyan)	1152,14±2701,97 (154,27)	522,46±875,33 (255,44)	
	Dağılım	(15,5-7276,5)	(0-2796)	
Metilmalonik asit (mmol/mol kreatinin)	n	9	9	0,785
	Ort±SS (medyan)	12137,44±15261,51 (7787,51)	10580,16±7153,18 (8341,33)	
	Dağılım	(2465,16-51809,78)	(2608,83-20125,5)	
Tigliglisin (mmol/mol kreatinin)	n	5	9	0,040*
	Ort±SS (medyan)	5,6±7,61 (3,3)	30,36±29,57 (19,52)	
	Dağılım	(0-18,8)	(0-88,92)	
Metilsitrat (mmol/mol kreatinin)	n	9	9	0,692
	Ort±SS (medyan)	39,66±73,17 (8,66)	52,11±56,89 (37,63)	
	Dağılım	(3,55-231,1)	(0-183,17)	

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği, * $p<0,05$

Referans Değerler: 3-OH-bütirik asit (0-9), metilmalonik asit (0), tigliglisin (0), metilsitrat (0,5-5,3)

MMA hastalarının KBY gelişimine göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.22’de verilmiştir.

KBY tanılı bireylerde C0 karnitin $44,79 \pm 7,67$ μ mol/L, C3 karnitin $24,03 \pm 6,12$ μ mol/L, C3/C0 $0,56 \pm 0,13$ olarak saptandı. **Kontrol grubunda** C0 karnitin $40,83 \pm 5,37$ μ mol/L, C3 karnitin $21,59 \pm 13,62$ μ mol/L, C3/C0 $0,59 \pm 0,3$ olarak saptandı.

KBY tanısına göre karnitin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.22: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre karnitin değerlerinin karşılaştırılması

		KBY tanılı	Kontrol	p
	n	8	9	
C0 karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort $\pm$ SS (medyan)	44,79 $\pm$ 7,67 (43,45)	40,83 $\pm$ 5,37 (39,12)	0,233
	Dağılım	(34,66-58,03)	(33,71-50)	
	n	8	9	
C3 karnitin ($\mu\text{mol/L}$)	Ort $\pm$ SS (medyan)	24,03 $\pm$ 6,12 (23,31)	21,59 $\pm$ 13,62 (20,13)	0,637
	Dağılım	(17,16-35,43)	(0,7-37,52)	
	n	7	8	
C3/C0	Ort $\pm$ SS (medyan)	0,56 $\pm$ 0,13 (0,53)	0,59 $\pm$ 0,3 (0,59)	0,834
	Dağılım	(0,44-0,82)	(0,21-0,99)	

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği, C0: Serbest Karnitin, C3: Propiyonil Karnitin * $p<0,05$

Referans Değerler: C0 ($>30 \mu\text{mol/L}$), C3 ($<4,9 \mu\text{mol/L}$), C3/C0 ($>0,24$)

4.7. Propiyonik Asidemi Hastalarının Antropometrik Ölçümlerinin, Beslenme Tedavisinin ve Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu

Tablo 4.23'te PA hastalarının yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skor değerleri ile bazı değişkenlerin korelasyonu gösterilmiştir.

Yaşa göre ağırlık z-skor değeri ile günlük kilogram başına alınan enerji miktarı ($r=-0,525$ $p=0,004$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı ($r=-0,724$ $p=0,000$), günlük kilogram başına alınan protein miktarı ($r=-0,482$ $p=0,009$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı ($r=-0,628$ $p=0,000$) ve günlük kilogram başına doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı ($r=-0,567$ $p=0,002$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu.

Yaşa göre boy z-skor değeri ile RDA (tartı)'ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı ($r=-0,556$ $p=0,002$), günlük kilogram başına alınan protein miktarı ($r=-0,466$ $p=0,012$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı ($r=-0,525$ $p=0,004$) ve günlük kilogram başına doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı ($r=-0,428$ $p=0,023$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı.

Yaşa göre BKİ z-skor değeri ile günlük kilogram başına alınan enerji miktarı ($r=-0,504$ $p=0,006$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı ($r=-0,677$ $p=0,000$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı ($r=-0,520$ $p=0,005$) ve günlük kilogram başına doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı ($r=-0,441$ $p=0,019$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu.

Tablo 4.23: Propiyonik asidemi hastalarının yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skor değerlerinin enerji ve protein alımı ile korelasyonu

	Ağırlık z-skor		Boy z-skor		BKİ z-skor	
	r	p	r	p	r	p
Enerji alımı (kkal/kg/gün)	-0,525	0,004*	-0,270	0,164	-0,504	0,006*
Enerji alımı % tartıya göre RDA	-0,724	0,000*	-0,556	0,002*	-0,677	0,000*
Enerji alımı % boya göre RDA	0,185	0,355	0,094	0,642	0,267	0,179
Protein alımı (g/kg/gün)	-0,482	0,009*	-0,466	0,012*	-0,292	0,132
Protein alımı % tartıya göre RDA	-0,628	0,000*	-0,525	0,004*	-0,520	0,005*
Protein alımı % boya göre RDA	0,000	1,000	-0,084	0,676	0,156	0,438
Eaa alımı (g/kg/gün)	-0,231	0,236	-0,366	0,056	-0,021	0,914
Dp alımı (g/kg/gün)	-0,567	0,002*	-0,428	0,023*	-0,441	0,019*
Eaa'nın toplam proteine % katkısı	-0,129	0,515	-0,240	0,219	0,013	0,949
Dp'nin toplam proteine % katkısı	0,129	0,515	0,240	0,219	-0,013	0,949

BKİ: Beden Kitle İndeksi, RDA (Recommended Dietary Allowance): Önerilen Günlük Alım Miktarı, Eaa: Özel Esansiyel Amino Asit Karışımı, Dp: Doğal Protein, * $p<0,05$

Tablo 4.24'te PA hastalarının plazma kantitatif amino asit ve idrar organik asit değerleri ile protein ve özel esansiyel amino asit desteği alımının korelasyonu gösterilmiştir. Günlük kilogram başına doğal protein kaynaklarından alınan ortalama

protein miktarı ile idrar metilsitrat düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=-0,401$ $p=0,038$).

Tablo 4.24: Propiyonik asidemi hastalarının plazma kantitatif amino asit ve idrar organik asit değerlerinin protein ve özel esansiyel amino asit desteği alımı ile korelasyonu

	Protein alımı (g/kg/gün)		Eaa alımı (g/kg/gün)		Dp alımı (g/kg/gün)		Eaa'nın toplam proteine % katkısı		Dp'nin toplam proteine % katkısı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İzolösin (μmol/L)	-0,152	0,439	-0,328	0,089	0,071	0,720	-0,287	0,139	0,287	0,139
Valin (μmol/L)	-0,224	0,251	-0,253	0,194	-0,149	0,448	-0,131	0,507	0,131	0,507
Metiyonin (μmol/L)	-0,113	0,566	0,000	0,999	-0,179	0,361	0,055	0,781	-0,055	0,781
Treonin (μmol/L)	-0,032	0,871	-0,113	0,566	0,065	0,743	-0,185	0,346	0,185	0,346
3-OH-propiyonik asit (mmol/mol kreatinin)	-0,374	0,055	-0,297	0,132	-0,348	0,075	-0,172	0,391	0,172	0,391
3-OH-bütirik asit (mmol/mol kreatinin)	-0,011	0,957	0,019	0,927	-0,048	0,810	0,071	0,724	-0,071	0,724
Propiyonilglisin (mmol/mol kreatinin)	-0,198	0,323	-0,201	0,314	-0,132	0,512	-0,164	0,413	0,164	0,413
Tigliglisin (mmol/mol kreatinin)	-0,295	0,136	-0,297	0,132	-0,215	0,282	-0,181	0,365	0,181	0,365
Metilsitrat (mmol/mol kreatinin)	-0,376	0,053	-0,258	0,194	-0,401	0,038*	-0,081	0,687	0,081	0,687

Eaa: Özel Esansiyel Amino Asit Karışımı, Dp: Doğal Protein, * $p<0,05$

4.8. Metilmalonik Asidemi Hastalarının Antropometrik Ölçümlerinin, Beslenme Tedavisinin ve Laboratuvar Bulgularının Korelasyonu

Tablo 4.25'te MMA hastalarının yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skor değerleri ile enerji ve protein alımı ile korelasyonu gösterilmiştir.

Yaşa göre ağırlık z-skor değeri ile günlük kilogram başına alınan enerji miktarı ($r=-0,626$ $p=0,001$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı ($r=-0,677$ $p=0,000$), günlük kilogram başına alınan protein miktarı ($r=-0,556$ $p=0,003$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı ($r=-0,442$ $p=0,024$) ve günlük kilogram başına doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı ($r=-0,651$ $p=0,000$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı.

Yaşa göre boy z-skor değeri ile RDA (tartı)'ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı ($r=-0,726$ $p=0,000$), günlük kilogram başına alınan protein miktarı ($r=-0,390$ $p=0,049$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken proteini karşılama oranı ($r=-0,539$ $p=0,004$) ve günlük kilogram başına doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı ($r=-0,420$ $p=0,033$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu.

Yaşa göre BKİ z-skor değeri ile günlük kilogram başına alınan enerji miktarı ($r=-0,451$ $p=0,021$), RDA (tartı)'ya göre alınması gereken enerjiyi karşılama oranı ($r=-0,600$ $p=0,001$) ve günlük kilogram başına doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı ($r=-0,629$ $p=0,001$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı.

Tablo 4.25: Metilmalonik asidemi hastalarının yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre beden kitle indeksi z-skor değerlerinin enerji ve protein alımı ile korelasyonu

	Ağırlık z-skor		Boy z-skor		BKİ z-skor	
	r	p	r	p	r	p
Enerji alımı (kkal/kg/gün)	-0,626	0,001*	-0,269	0,184	-0,451	0,021*
Enerji alımı % tartıya göre RDA	-0,677	0,000*	-0,726	0,000*	-0,600	0,001*
Enerji alımı % boya göre RDA	0,174	0,396	0,044	0,831	0,342	0,087
Protein alımı (g/kg/gün)	-0,556	0,003*	-0,390	0,049*	-0,314	0,118
Protein alımı % tartıya göre RDA	-0,442	0,024*	-0,539	0,004*	-0,226	0,267
Protein alımı % boya göre RDA	-0,006	0,977	-0,112	0,587	0,255	0,208
Eaa alımı (g/kg/gün)	-0,133	0,519	-0,140	0,495	0,131	0,525
Dp alımı (g/kg/gün)	-0,651	0,000*	-0,420	0,033*	-0,629	0,001*
Eaa'nın toplam proteine % katkısı	-0,031	0,879	-0,065	0,754	0,219	0,282
Dp'nin toplam proteine % katkısı	0,031	0,879	0,065	0,754	-0,219	0,282

BKİ: Beden Kitle İndeksi, RDA (Recommended Dietary Allowance): Önerilen Günlük Alım Miktarı, Eaa: Özel Esansiyel Amino Asit Karışımı, Dp: Doğal Protein, * $p < 0,05$

Tablo 4.26'da MMA hastalarının plazma kantitatif amino asit ve idrar organik asit değerleri ile protein ve özel esansiyel amino asit karışımı alımının korelasyonu gösterilmiştir. Plazma izolösün düzeyi ile günlük kilogram başına özel amino asit karışımından alınan ortalama protein miktarı ($r = -0,481$ $p = 0,013$) ve özel amino asit karışımının toplam proteine oranı ($r = -0,522$ $p = 0,006$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu. Doğal proteinin toplam proteine oranı ile plazma izolösün düzeyi

arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($r=0,522$ $p=0,006$). Plazma valin düzeyi ile özel amino asit karışımının toplam proteine oranı arasında negatif yönde ($r=-0,402$ $p=0,042$), doğal proteinin toplam proteine oranı ile pozitif yönde ($r=0,402$ $p=0,042$) anlamlı bir ilişki bulundu.

Tablo 4.26: Metilmalonik asidemi hastalarının plazma kantitatif amino asit ve idrar organik asit değerlerinin protein ve özel esansiyel amino asit karışımı alımı ile korelasyonu

	Protein alımı (g/kg/gün)		Eaa alımı (g/kg/gün)		Dp alımı (g/kg/gün)		Eaa'nın toplam proteine % katkısı		Dp'nin toplam proteine % katkısı	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
İzolösin ($\mu\text{mol/L}$)	-0,280	0,165	-0,481	0,013*	0,207	0,311	-0,522	0,006*	0,522	0,006*
Valin ($\mu\text{mol/L}$)	-0,385	0,052	-0,342	0,087	-0,114	0,580	-0,402	0,042*	0,402	0,042*
Metiyonin ($\mu\text{mol/L}$)	0,073	0,722	-0,074	0,720	0,199	0,330	-0,114	0,578	0,114	0,578
Treonin ($\mu\text{mol/L}$)	0,262	0,196	0,057	0,781	0,302	0,134	-0,098	0,636	0,098	0,636
3-OH-bütirik asit (mmol/mol kreatinin)	0,236	0,268	0,355	0,088	-0,113	0,598	0,316	0,133	-0,316	0,133
Metilmalonik asit (mmol/mol kreatinin)	0,001	0,996	0,087	0,672	-0,157	0,444	0,145	0,481	-0,145	0,481
Tigliglisin (mmol/mol kreatinin)	-0,281	0,204	-0,337	0,126	0,029	0,898	-0,368	0,092	0,368	0,092
Metilsitrat (mmol/mol kreatinin)	-0,277	0,180	-0,337	0,100	0,040	0,851	-0,279	0,176	0,279	0,176

Eaa: Özel Esansiyel Amino Asit Karışımı, Dp: Doğal Protein, * $p<0,05$

4.9. Propiyonik ve Metilmalonik Asidemi Hastalarında Esas Komplikasyon Gelişimine Göre Yatış Sayısı, Yatış Süresi, Enfeksiyon Sıklığı ve Eks Olma Durumunun Karşılaştırılması

Tablo 4.27’de PA hastalarının KMP gelişimine göre hastanede yatış sayısı, yatış süresi ve enfeksiyon sıklığının karşılaştırılması verilmiştir. Ortalama hastanede yatış sayısı KMP tanılı bireylerde $5,91 \pm 4,81$ (dağılım: 1-17), kontrol grubunda $7,71 \pm 6,79$ (dağılım: 0-23); ortalama hastanede yatış süresi KMP tanılı hastalarda $10,23 \pm 4,13$ (dağılım: 4-15,8) gün, kontrol grubunda $7,63 \pm 4,35$ (dağılım: 0-13) gün olup; aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Sık enfeksiyon gelişme durumu incelendiğinde, KMP tanılı bireylerin %69,2 ($n=9$)’sinin, kontrol grubunun %100 ($n=11$)’ünün sık enfeksiyon geçirdiği belirlendi. KMP tanılı bireylerin %30,8 ($n=4$)’i, kontrol grubunun %26,7 ($n=4$)’si eks olmuştu. Tablo 4.2’de klinik özellikleri belirtilen 19 numaralı PA hastasında KMP gelişimi sebebiyle planlanan karaciğer nakli sonrası hastanın KMP’si düzelmiş ancak gereksinimi kalmadığı için kardiyak asist cihazının çıkarılması sırasında gelişen bir komplikasyon nedeniyle hasta kaybedilmiştir.

Tablo 4.27: Propiyonik asidemi hastalarının kardiyomiyopati gelişimine göre hastanede yatış sayısı, yatış süresi, enfeksiyon sıklığı ve eks olma durumunun karşılaştırılması

	KMP tanılı		Kontrol		p
	n	%	n	%	
Hastanede yatış sayısı					
Ort±SS (medyan)	5,91±4,81 (4,5)		7,71±6,79 (6,5)		0,452
Dağılım	(1-17)		(0-23)		
Hastanede yatış süresi (gün)					
Ort±SS (medyan)	10,23±4,13 (11)		7,63±4,35 (8,15)		0,133
Dağılım	(4-15,8)		(0-13)		
Sık enfeksiyon					
Var	9	69,2	11	100	
Yok	4	30,8	0	0	
Eks vaka durumu					
Hayatta	9	69,2	11	73,3	
Eks	4	30,8	4	26,7	

KMP: Kardiyomiyopati, * $p < 0,05$

Tablo 4.28’de MMA hastalarının KBY gelişimine göre hastanede yatış sayısı, yatış süresi ve enfeksiyon sıklığının karşılaştırılması verilmiştir. Ortalama hastanede

yatış sayısı KBY tanılı bireylerde $5,37 \pm 5,2$ (dağılım: 1-17), kontrol grubunda $5,53 \pm 7,71$ (dağılım: 0-25); ortalama hastanede yatış süresi KBY tanılı hastalarda $7,55 \pm 5,35$ (dağılım: 2-18,25) gün, kontrol grubunda $6,98 \pm 6,43$ (dağılım: 0-18,44) gün olup; aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Sık enfeksiyon gelişme durumu incelendiğinde, KBY tanılı bireylerin %66,7 ($n=6$)'sinin, kontrol grubunun %53,3 ($n=8$)'ünün sık enfeksiyon geçirdiği belirlendi. KBY tanılı bireylerin %11,1 ($n=1$)'i, kontrol grubunun %18,8 ($n=3$)'i eks olmuştu.

Tablo 4.28: Metilmalonik asidemi hastalarının kronik böbrek yetersizliği gelişimine göre hastanede yatış sayısı, yatış süresi, enfeksiyon sıklığı ve eks olma durumunun karşılaştırılması

	KBY tanılı		Kontrol		p
	n	%	n	%	
Hastanede yatış sayısı					
Ort $\pm$ SS (medyan)	5,37 $\pm$ 5,2 (3,5)		5,53 $\pm$ 7,71 (3)		0,959
Dağılım	(1-17)		(0-25)		
Hastanede yatış süresi (gün)					
Ort $\pm$ SS (medyan)	7,55 $\pm$ 5,35 (6,04)		6,98 $\pm$ 6,43 (5,25)		0,835
Dağılım	(2-18,25)		(0-18,44)		
Sık enfeksiyon					
Var	6	66,7	8	53,3	
Yok	3	33,3	7	46,7	
Eks vaka durumu					
Hayatta	8	88,9	13	81,3	
Eks	1	11,1	3	18,8	

KBY: Kronik Böbrek Yetersizliği, * $p < 0,05$

5. TARTIŞMA

PA ve MMA; PCC, MUT veya enzimin kofaktörleri olan kobalamin A ve B'nin eksikliklerinin sebep olduğu, propiyojenik amino asitler olan izolösin, valin, metiyonin ve treonin ile tek karbon zincirli yağ asitlerinin metabolizmasındaki sorunlar nedeniyle gelişen otozomal resesif geçişli hastalıklardır.^{1,2} Beslenme tedavisinin temeli, uzun açlıktan kaçınarak yeterli enerji alımının sağlanması ve protein kısıtlaması ile öncü amino asit alımının sınırlandırılmasıdır. Mevcut kılavuzlar, öncü amino asitleri içermeyen amino asit karışımlarının yalnızca tolere edilebilen doğal protein miktarının DSÖ'nün önerdiği güvenli protein alımı seviyesine ulaşamadığında kullanılması gerektiğini bildirmiştir.⁴ Büyüme geriliği, zihinsel engel, böbrek yetersizliği, pankreatit, nöbet ve optik sinir atrofisi uzun süreli komplikasyonlar arasında olup, PA'da KMP, MMA'da ise KBY sıklıkla görülmektedir.³

PA ve MMA hastalarında metabolik kontrole ve komplikasyonların gelişimine etki eden beslenme faktörlerinin belirlenmesinin amaçlandığı bu çalışmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda PA ve MMA tanısıyla takip edilen hastalar (28 PA, 26 MMA) retrospektif olarak incelenmiş, beslenme durum ve tedavileri değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda hastaların İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na ilk başvuru yaptıkları tarihten itibaren 15 yaşa kadar mevcut olan demografik verileri, antropometrik ölçümleri, önerilen beslenme programları, plazma kantitatif amino asit, idrar organik asit ve kuru kanda asilkarnitin sonuçları hasta dosyalarının incelenmesi yoluyla retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

PA ve MMA, akraba evliliği oranının yüksek olduğu ülkelerde sıklıkla görülen otozomal resesif geçişli hastalıklardır.¹¹² Hörster ve ark.'nın¹⁶ Avrupa'da yaptığı çok merkezli çalışmada, MMA hastalarının ebeveynlerinin %30'unda; Rafique'nin¹¹³ Suudi Arabistan'da yaptığı çalışmada, PA hastalarının ebeveynlerinin %67'sinde; Najafi ve ark.'nın¹¹⁴ İran'da yaptığı çalışmada, organik asidemili hastaların %84,7'sinin ebeveynleri arasında akrabalık olduğu bildirilmiştir. Türkiye, yüksek akraba evliliği oranı sebebiyle doğumsal metabolizma hastalıkları prevelansı yüksek ülkeler

arasındadır. Her 400 doğumdan 1'inde doğumsal metabolizma hastalığı görülmektedir.¹¹⁵ Çalışmamızda, PA hastalarının %65,4'ünün ve MMA hastalarının %75'inin ebeveynlerinin akraba olduğu saptanmıştır. PA hastalarının %34,6'sında 1. derece kuzen, %7,7'sinde 2. derece kuzen, %19,2'sinde 3. derece kuzen; MMA hastalarının %41,7'sinde 1. derece kuzen, %16,7'sinde 2. derece kuzen, %12,5'inde 3. derece kuzen evliliği tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Cosson ve ark.'nın¹¹⁶ Fransa'da yaptığı çalışmada, çalışma grubunu oluşturan 30 MMA hastasının %50'sinin yenidoğan başlangıçlı forma sahip olduğu bildirilmiştir. Kang ve ark.'nın¹¹⁷ PA ve MMA'nın yenidoğan tarama programında yer aldığı Çin'de 301 MMA hastası ile yürüttüğü çalışmada, hastaların %78,3'ünün yenidoğan, %21,7'sinin ise geç başlangıçlı forma sahip olduğu görüldü. PA ve MMA'nın yenidoğan tarama programında bulunduğu bir diğer ülke olan Suudi Arabistan'da Rafique¹¹³ tarafından yürütülen bir diğer çalışmada ise PA hastalarının %92'sinin yenidoğan başlangıçlı forma sahip olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda PA hastalarının %51,9'unun yenidoğan, %48,1'inin geç; MMA hastalarının %65,4'ünün yenidoğan, %34,6'sının geç başlangıçlı forma sahip olduğu bulundu (Tablo 4.1). Çalışmamızda geç tanı oranının yüksek olmasının sebebi, ülkemizde PA ve MMA'nın Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Tarama Programı'nda bulunmamasından, erken dönemde klinik bulgu veren hastalarda tanı şansı yaratabilecek genişletilmiş yenidoğan taramasının uygulanmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Rafique'nin¹¹³ yaptığı çalışmada, 0-14 yaş aralığındaki PA hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiş, hastanede ortalama yatış sayısı $8,54 \pm 6,7$ (dağılım: 1-30) olarak bildirilmiştir. Benzer yaş aralığına sahip çalışma grubumuzun hastanede yatış sayıları incelendiğinde, ortalama yatış sayısı PA hastalarında $6,88 \pm 5,92$ (dağılım: 0-23), MMA hastalarında $5,47 \pm 6,82$ (dağılım: 0-25) olarak bulundu. Ortalama yatış süresi ise PA hastalarında $8,83 \pm 4,37$ (dağılım: 0-15,8) gün, MMA hastalarında $7,18 \pm 5,95$ (dağılım: 0-18,44) gün idi (Tablo 4.1).

Sass ve ark.'nın¹¹⁸ Avrupa'da 18 merkezde 49 PA hastası ile yürüttüğü çalışmada ve benzer şekilde Najafi ve ark.'nın¹¹⁴ 2016 yılı çalışmasında, PA ve MMA hastalarında mortalite oranı %33 olarak bulundu. Çalışma grubumuzda literatüre benzer şekilde mortalite oranı PA hastalarında %28,6, MMA hastalarında ise daha düşük olarak %19,2 idi (Tablo 4.1).

PA ve MMA hastaları, besin gereksinimlerinin karşılanması ve katabolizmanın önlenmesi için genellikle NG veya PEG'e gereksinim duymaktadır. NG/PEG gibi girişimlerin sonucunda hastaların beslenme durumlarında iyileşme görülmüş, metabolik atak ve hastaneye yatış sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Enteral tüple beslenmenin morbidite üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu düşünülmekle birlikte, daha fazla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.^{67,119} Grünert ve ark.'ın¹²⁰ 2013 yılı çalışmasında, PA hastalarının %49'unun PEG'e gereksinim duyduğu belirtilmiştir. Rafique¹¹³, 24 PA hastası ile yürüttüğü çalışmasında, hastaların %20'sinin NG/PEG ile beslendiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda, PA hastalarının %43,5'inin ve MMA hastalarının %47,6'sının hayatlarının bir döneminde NG/PEG'e gereksinimi olmuştu (Tablo 4.5).

PA ve MMA'nın yönetiminde beslenme tedavisinin yanı sıra L-karnitin, PA'da biyotin ve MMA'da B12 vitamini desteği ile antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Metronidazolün sürekli veya aralıklı kullanımı bağırsakta propiyonil-KoA üretimini sınırlandırmaktadır.^{67,97} Bununla birlikte, metronidazol tedavisinin PA hastalarında periferik nöropati ile ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. Uzun QT ve pankreatit metronidazol tedavisinin diğer yan etkileri arasında olup, metronidazolün dikkatli kullanımı önerilmektedir.¹²¹ Grünert ve ark.¹²⁰ 16 merkezde 55 PA hastasını retrospektif olarak değerlendirmiş, hastaların %40'ının antibiyotik tedavisi aldığını, bu hastaların %50'sine ise metronidazol tedavisi uygulandığını bildirmiştir. Çalışma grubumuzun metronidazol, biyotin ve B12 desteği alımları incelendiğinde, PA hastalarının %75'inin biyotin, %39,3'ünün metronidazol; MMA hastalarının %84'ünün B12 vitamini, %36'sının metronidazol aldığı belirlendi (Tablo 4.5). Düşük oranda metronidazol alımı, ebeveynlerin düşük sosyoekonomik durumundan kaynaklanıyor olabilir.

PA ve MMA'da nörolojik semptomlar hastalığın başlangıcında ve seyrinde sıklıkla görülmektedir. PA hasta grubunun değerlendirildiği birçok çalışmada hasta popülasyonunun %50'sinden fazlasında bilişsel gerilik bildirilmiştir.^{49,120,122,123} Literatürde hasta popülasyonunda gelişim geriliği görülme oranı PA'da %59-100, MMA'da %25-65 olarak raporlanmıştır.³² Literatüre benzer şekilde bizim çalışma grubumuzda nöromotor gelişim geriliği görülme oranı PA hastalarında %84,6, MMA hastalarında %62,5 olup, PA hastalarında MMA hastalarına göre daha sık görüldüğü saptandı (Tablo 4.4).

KMP, PA'da sıklıkla görülen uzun süreli komplikasyonlar arasındadır. Asemptomatik hastalarda dahi ortaya çıkabilmekte, kalp yetersizliği, hatta ölümle sonuçlanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda KMP gelişimi ile metabolik durum, fenotip ve rezidüel enzim aktivitesi arasında korelasyon görülmemiştir. MMA'da nadiren görülmekte olup, PA hastalarının yaklaşık %25'inde KMP gelişmektedir.^{64,124} Bizim çalışmamızda, KMP gelişen 13 hastanın 9'unun moleküler tanısı olup, 7'sinde (%77,8) PCCA, 2'sinde (%22,2) PCCB gen mutasyonu mevcuttu. KMP gelişmeyen 15 hastanın ise 8'inin moleküler tanısı olup, 4'ünde (%50) PCCA, 4'ünde (%50) PCCB gen mutasyonu mevcuttu. Aynı mutasyonu taşıyan hastalarda KMP gelişimi incelendiğinde; homozigot c.1008G>C mutasyonuna sahip 3 hastanın 2'sinde, homozigot c.1309G>A mutasyonuna sahip 3 hastanın 1'inde KMP geliştiği belirlendi. 1 hastada homozigot c.937C>T, 1 hastada heterozigot c.937C>T mutasyonu mevcut olup KMP gelişmediği görüldü (Tablo 4.2). Bizim bulgularımızdan farklı olarak, Perez-Cerda ve ark.'nın¹²⁵ yaptığı çalışmada PA hastalarında daha yüksek oranda PCCB gen mutasyonu tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda null mutasyonlarla şiddetli fenotip arasında korelasyon bildirilmiştir.^{126,127} Çalışmamızda tüm hastaların moleküler tanısı bulunmamakla birlikte, genotip ile KMP gelişiminin ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. KMP sıklığı Grünert ve ark.'nın¹²⁰ 2013 yılı çalışmasında %9 (5/55), Romano ve ark.'nın⁶⁴ 2010 yılı çalışmasında %23 idi. Bizim çalışmamızda farklı olarak, PA hastalarında KMP sıklığı %46,4 (13/28) ile diğer popülasyonlardan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.4). PA hastalarında ailede benzer vaka durumu incelendiğinde, KMP gelişen 4 hastanın kardeşlerinin de PA tanısıyla takip edildiği belirlendi. Tablo 4.2'de klinik özellikleri verilen 4,11 ve 18 numaralı hastalar kardeş olup, 11 numaralı hastada 2,53 yaşında, 18 numaralı hastada 8,3 yaşında KMP gelişmiştir. Kardeşlerden en büyüğü 14,26 yaşında olup, KMP gelişmemiştir. Benzer şekilde, 6 ve 19 numaralı hastalar kardeş olup, 19 numaralı hasta 7,68 yaşında KMP tanısı alıp 8,42 yaşında eks olmuştur. 6 numaralı hastada ise KMP gelişmemiş olup, hasta 12,21 yaşındadır. Bir diğer kardeş grubu olan 16 ve 27 numaralı hastalardan 16 numaralı hastada 5,53 yaşında KMP gelişmiş olup, 11,97 yaşındaki kardeşinde KMP gelişmemiştir. Çalışma grubumuzda KMP sıklığının yüksek olması, ailede benzer vaka bulunmasının hastaların yetersiz bakımına ve takipsizliğine yol açarak metabolik toksik yükün artışıyla KMP gelişimine katkıda bulunabileceği şeklinde yorumlandı. KMP gelişen hastaların %30,8'i (4/13) hayatını kaybetmişti. Tablo 4.2'de klinik özellikleri verilen 19 numaralı PA

hastasında KMP gelişimi sebebiyle planlanan karaciğer nakli sonrası hastanın KMP'si düzelmiş ancak gereksinimi kalmadığı için kardiyak asist cihazının çıkarılması sırasında gelişen bir komplikasyon nedeniyle hasta kaybedilmiştir (Tablo 4.27). Karaciğer transplantasyonu sonrası hastalarda KMP'nin düzelmesi metabolik toksik yükün azalması ile ilişkilendirilmektedir.⁶⁴ MMA hasta grubunda ise KMP sıklığı %3,8 (1/26) idi (Tablo 4.4). KMP metabolik durumdan bağımsız olarak gelişebildiğinden erken müdahalenin sağlanabilmesi için tüm hastaların yakın izlemi önerilmektedir.

MMA hastalarında böbrek yetersizliği PA hastalarına göre daha sık görülmektedir. KBY, hastalığın moleküler tipi ile ilişkili olup, MUT (mut⁰, enzim aktivitesi sıfır) veya MMAB genindeki mutasyonlara sahip hastalarda, MUT (mut⁻, rezidüel enzim aktivitesi) veya MMAA genindeki mutasyonlara sahip hastalara göre daha sık gelişmektedir.^{43,54,73} Bizim çalışmamızda, KBY gelişen 9 hastadan 7'sinin moleküler tanısı olup, tümünde MUT gen mutasyonu mevcuttu. Aynı mutasyonu taşıyan hastalarda KBY gelişimi incelendiğinde; homozigot c.1843C>A mutasyonuna sahip 3 hastanın 2'sinde, homozigot c.982C>T mutasyonuna sahip 4 hastanın 1'inde, homozigot c.160A>T mutasyonuna sahip 4 hastanın 2'sinde, homozigot c.360dup mutasyonuna sahip 2 hastanın 1'inde, birleşik heterozigot c.360dup mutasyonuna sahip 1 hastada KBY geliştiği belirlendi. (Tablo 4.3). Vatanavicharn ve ark.'nın¹²⁸ 14 izole MMA hastası ile yürüttükleri çalışmada, iki yaşından büyük hastaların %73'ünde (8/11) böbrek tutulumu saptandı. Cosson ve ark.¹¹⁶, B12 vitamini yanıtı olmaması olan 30 MMA hastasını retrospektif olarak değerlendirmiş, hastaların %47'sinde (14/30) KBY geliştiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda, MMA hastalarının %34,6'sında (9/26) KBY gelişmiş olup, PA hasta grubunda KBY'ye rastlanmamıştır (Tablo 4.4). KBY gelişimi mortalite ile ilişkili olup erken müdahale ile transplantasyon ihtiyacının önlenmesi için tüm hastaların yakın izlemi önerilmektedir.

Epilepsi, PA ve MMA'da yaygın olarak görülen bir komplikasyondur. Raporlanan prevalansı PA hasta grubunda %25-59, MMA hasta grubunda %23-43'tür.¹²⁴ Çalışmamızda, PA tanılı hastaların %42,9'u (12/28) ve MMA tanılı hastaların %3,8'i (1/26) epilepsi tanısı almıştı. PA hasta grubunda pankreatit tanılı hasta bulunmazken, MMA hastalarının %15,4'ü (4/26) pankreatit tanılıydı (Tablo 4.4). Benzer şekilde, Grünert ve ark.'nın¹²⁰ 55 PA hastasını değerlendirdiği çalışmada, hastaların yalnızca %4'ünde (2/51) pankreatit geliştiği tespit edilmiştir. Diğer

çalışmalarda ise organik asidemi hastalarının %5-10'unda pankreatit raporlanmıştır.^{54,129} MMA'da pankreatit insidansı bilinmemekle birlikte, kusma ve karın ağrısı ile ortaya çıkabileceğinden geç tanı koyulabilmektedir.⁸⁶

Malnütrisyon ve büyüme geriliği, PA ve MMA hastalarında görülen temel komplikasyonlardır.¹²⁴ Touati ve ark.'nın⁸⁸ PA ve MMA hastalarıyla yürüttüğü çalışmada, ortalama yaşa göre ağırlık z-skor değerinin 3 yaşında $0,14 \pm 1,28$, 6 yaşında $0,13 \pm 1,21$, 11 yaşında $-0,04 \pm 1,29$; ortalama yaşa göre boy z-skor değerinin 3 yaşında $-0,47 \pm 1,2$, 6 yaşında $-0,45 \pm 1,38$, 11 yaşında $-0,71 \pm 1,87$ olup, büyüme hızının normal değerlere yakın olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde Hauser ve ark.'nın¹³⁰ 2011 yılı çalışmasında, 2-20 yaş aralığındaki 18 mut hastası değerlendirilmiş, ortalama yaşa göre ağırlık z-skor değeri $0,01 \pm 1,2$, yaşa göre boy z-skor değeri $-1,04 \pm 1,2$, yaşa göre BKİ z-skor değeri $0,77 \pm 1,1$ bulunmuştur. Önceki çalışmalardan farklı olarak Manoli ve ark.'nın¹³¹ 28 mut⁰ hastası ile yürüttüğü çalışmada, ortalama yaşa göre ağırlık z-skor değeri $-0,82 \pm 1,46$, yaşa göre boy z-skor değeri $-2,07 \pm 1,71$, yaşa göre BKİ z-skor değeri $0,73 \pm 0,67$ olup, hastalarda büyüme geriliği görüldüğü belirtilmiştir. Benzer şekilde, van der Meer ve ark.'nın¹¹⁹ yaptığı çalışmada 17 PA hastası değerlendirilmiş, yaşa göre ağırlık SDS değerinin -1,1, yaşa göre boy SDS değerinin -2 olduğu, artan yaşla birlikte tartı alımı normalken boy kısalığının devam ettiği bildirilmiştir. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde, PA ve MMA hastalarının yaş aralığına göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skorları değerlendirildiğinde, her iki hasta grubunda da artan yaşla birlikte tartı alımı normalken, kronik malnütrisyon geliştiği belirlendi. PA hasta grubunda yaşa göre boy z-skor değeri 0-1 yaş aralığında $-0,24 \pm 1,52$, 2-10 yaş aralığında $-0,87 \pm 1,33$, 11-15 yaş aralığında $-2,20 \pm 1,11$; MMA hasta grubunda yaşa göre boy z-skor değeri 0-1 yaş aralığında $-0,93 \pm 1,10$, 2-10 yaş aralığında $-1,47 \pm 1,06$, 11-15 yaş aralığında $-2,48 \pm 1,33$ olup, her iki hasta grubunda da tüm yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Yaşa göre BKİ z-skor ortalama değerleri ise çalışma grubunda tüm yaş aralıklarında referans değerler (-2 SDS - +2 SDS) arasındaydı (Tablo 4.6 ve Tablo 4.7). Çalışmamızdan farklı olarak, boy kısalığı ile birlikte devam eden tartı alımının PA ve MMA hastalarında obeziteyle sonuçlanabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{120,130}

Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skorları karşılaştırıldığında, 0-1 yaş aralığında MMA

hastalarının yaşa göre ağırlık ve yaşa göre boy z-skor değerleri PA hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunurken, diğer yaş aralıklarında farklılık gözlenmedi (Tablo 4.8). Çalışmamızı destekler nitelikte olan Touati ve ark.'nın⁸⁸ yaptığı çalışmada, 3 yaşından itibaren PA ve MMA hastalarının büyüme ve gelişme durumu değerlendirilmiş, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skor değerleri arasında hastalık tipine göre farklılık saptanmamıştır.

Büyüme geriliği birçok faktöre bağlı olarak gelişebilmektedir. Yetersiz protein ve enerji alımı, doğal protein alımının kısıtlanması, özel amino asit karışımlarının kullanımı, oral yolla yetersiz beslenmeden kaynaklı gelişen malnütrisyon, metabolik ataklar sırasında besin alımının kısıtlanması ve hastanede yatış sıklığının artışı büyüme geriliğine yol açan beslenme faktörleri arasındadır.¹²⁴

Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre enerji alımları değerlendirildi. Ortalama enerji alımının her iki hasta grubunda tüm yaş aralıklarında RDA'yı karşılama yüzdesi %100'e yakın veya üzerinde olup, hastalık tipine göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9). Çalışmamızdan farklı olarak, Daly ve ark.'nın¹³² 2015 yılı çalışmasında, enteral tüple beslenen organik asidemi hastalar değerlendirilmiş ve yetersiz enerji aldıkları gösterilmiştir. Hauser ve ark.'nın¹³⁰ yaptığı çalışmada, MMA hastalarının enerji ihtiyacını hesaplamada kullanılan denklemlerin, sağlıklı popülasyona göre değişen vücut kompozisyonu ve azalan böbrek fonksiyonu sebebiyle MMA hastalarının enerji ihtiyacını gerçekte olduğundan daha yüksek tahmin ettiği, bu nedenle obezitenin gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, toplam enerji alımı ile doğrusal büyümenin korele olmadığı görülmüştür. Bizim çalışma grubumuzda, günlük kilogram başına alınan enerji miktarı (kkal/kg/gün) ile yaşa göre ağırlık ve yaşa göre BKİ z-skor değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı ($p<0,05$). Benzer şekilde, her iki hasta grubunda enerji alımının RDA'yı karşılama yüzdesi ile yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skor değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.23 ve Tablo 4.25).

Çalışma grubunun hastalık tipine ve yaş grubuna göre protein alımları değerlendirildiğinde, ortalama protein alımının her iki hasta grubunda tüm yaş aralıklarında RDA'yı %100'ün üzerinde karşıladığı görüldü. Hastalık tipine göre protein alımında ve RDA'nın karşılanma yüzdelерinde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.9). Evans ve ark.'nın⁵ 2017 yılı çalışmasında, PA ve MMA hastalarının 14

yaşa kadar protein alımlarının DSÖ tarafından önerilen güvenli alım seviyesini karşıladığı veya aştığı saptanmıştır. Daly ve ark.'nın¹³² yaptığı çalışmada, önceki çalışmaya benzer olarak, medyan protein alımının güvenli protein alım seviyesini karşıladığı veya aştığı belirtilmiştir. Manoli ve ark.'nın¹³¹ yaptığı çalışmada, 61 izole MMA hastası incelenmiş, mut hastalarında protein alımı (g/kg/gün) 2-9 yaş aralığında $2,04 \pm 0,81$, 10-18 yaş aralığında $1,67 \pm 0,73$ bulunmuştur. Hauser ve ark.'nın¹³⁰ yaptığı çalışmada, MMA hastalarının beslenme tedavisi değerlendirilmiş, protein alımı (g/kg/gün) 2-9 yaş aralığında $1,50 \pm 0,67$, 10-18 yaş aralığında $1,46 \pm 0,81$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda farklı olarak, MMA hastalarında protein alımı (g/kg/gün) 2-10 yaş aralığında $1,50 \pm 0,27$, 11-15 yaş aralığında $1,07 \pm 0,28$ idi.

PA ve MMA'ya özel amino asit karışımları, birçok merkezde farklı oranlarda kullanılmakta, miktarı hastanın plazma amino asit seviyelerine göre ayarlanmaktadır.¹²⁴ Bununla birlikte, özel amino asit karışımının ideal miktarı konusunda henüz fikir birliğine varılamamıştır.⁸⁸ PA/MMA Avrupa Çalışma Grubu, özel amino asit karışımlarının, doğal protein alımı DSÖ'nün önerdiği güvenli alım seviyesinin altındaysa, yalnızca doğal proteini desteklemek için kullanılmasını önermiştir.¹³³ Bununla birlikte, toksik metabolit birikiminin önlenmesi, büyüme ve azot dengesi için yeterli amino asit alımının sağlanması amacıyla, yüksek biyolojik değere sahip doğal protein kaynaklarının tüketimi önerilmiştir. Kesitsel çalışmalarda, farklı merkezlerde toplam proteinin %15-50'si oranında özel amino asit karışımı önerildiği, oranların ise metabolik durum, doğal protein toleransı ve yaşa göre belirlendiği gösterilmiştir. Zwickler ve ark.'nın⁸⁹ 2008 yılı çalışmasında, birçok merkezde özel amino asit karışımından alınan proteinin, toplam proteinin yaklaşık %40'ını oluşturduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, Molema ve ark.'nın¹³⁴ 271 PA ve MMA hastasının beslenme tedavisini değerlendirdiği çalışmada, toplam proteinin %40'ının özel amino asit karışımından sağlandığı görülmüştür. Önceki çalışmadan farklı olarak, Daly ve ark.'nın¹³² yaptığı çalışmada, özel amino asit karışımının toplam proteine oranı %20 bulunmuştur. Çalışmamızda, özel amino asit karışımının toplam proteine oranı 0-1 yaş aralığında PA hastalarında $24,80 \pm 10,62$, MMA hastalarında $40,22 \pm 18,96$; 2-10 yaş aralığında PA hastalarında $21,58 \pm 9,00$, MMA hastalarında $27,63 \pm 11,89$; 11-15 yaş aralığında PA hastalarında $21,20 \pm 8,58$, MMA hastalarında $20,80 \pm 10,83$ olup, 0-1 yaş aralığında MMA hastalarında PA hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,002$). Benzer şekilde, doğal proteinin toplam proteine oranı 0-1 yaş aralığında

MMA hastalarında (%59,77±18,96) PA hastalarına (%75,19±10,62) göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p=0,002$). Hastalık tipine göre özel amino asit karışımlarından ve doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı karşılaştırıldığında, 0-1 yaş aralığında özel amino asit karışımından alınan protein miktarı (g/kg/gün) MMA hastalarında (0,74±0,48) PA hastalarına (0,41±0,23) göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,009$). Aynı yaş aralığında, doğal protein kaynaklarından alınan ortalama protein miktarı (g/kg/gün), MMA hastalarında (1,00±0,29) PA hastalarına (1,19±0,21) göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p=0,017$) (Tablo 4.9).

Molema ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yaşa göre boy z-skor değerinin alınan özel amino asit karışımı miktarıyla negatif yönde korele olduğu bildirilmiş, özel amino asit karışımlarının doğal proteinin yerini tutmaması gerektiği önerilmiştir.¹³⁴ Bizim çalışmamızda farklı olarak, yaşa göre boy z-skor değeri ile doğal protein miktarı (g/kg/gün) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (PA: $r=-0,428$, $p=0,023$; MMA: $r=-0,420$; $p=0,033$). Aynı zamanda, her iki hasta grubunda da yaşa göre ağırlık ve boy z-skor değerlerinin enerjinin ve proteinin RDA (tartı)'yı karşılama yüzdeleri ile negatif yönde korele olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.23 ve Tablo 4.25).

Molema ve ark.,¹³⁴ özel amino asit karışımlarının düşük izolösün ve valin ile yüksek lösün içeriğinin, düşük plazma izolösün ve valin seviyesine sebep olarak büyüme geriliğine yol açabileceğini bildirmiştir. Manoli ve ark.'nın¹³¹ 2016 yılı çalışmasında, özel amino asit karışımı tüketiminin düşük plazma izolösün ve valin değerlerine sebep olduğu gösterilmiştir. Touati ve ark.'nın⁸⁸ yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde, hastaların plazma kantitatif amino asit değerleri ile protein alımları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, MMA hastalarında plazma izolösün değeri ile özel amino asit karışımından alınan ortalama protein miktarı (g/kg/gün) arasında negatif yönde ($r=-0,481$, $p=0,013$), doğal protein miktarının toplam protein miktarına oranı ile pozitif yönde ($r=0,522$, $p=0,006$) anlamlı bir ilişki bulundu. Ayrıca, plazma valin düzeyi ile özel amino asit karışımının toplam proteine oranı arasında negatif yönde ($r=-0,402$ $p=0,042$), doğal protein miktarının toplam protein miktarına oranı ile pozitif yönde ($r=0,402$ $p=0,042$) anlamlı bir ilişki vardı (Tablo 4.26). Çalışmamızda PA hastalarında plazma amino asit seviyeleri ile toplam protein miktarı, özel amino asit karışımlarından alınan protein miktarı ve doğal protein miktarının korele

olmadığı görüldü (Tablo 4.24). Bu durum, dallı zincirli amino asitlerin aynı reseptörler için yarışması ile açıklanabilir.

Çalışma grubunun plazma kantitatif amino asit değerleri incelendiğinde, ortalama plazma metiyonin değerinin PA hastalarında tüm yaş aralıklarında, MMA hastalarında ise 0-1 yaş aralığında referans aralığın (18-45 $\mu\text{mol/L}$) altında olduğu görüldü. Ortalama plazma glisin değeri ise her iki hasta grubunda da tüm yaş aralıklarında referans aralığın (115-290 $\mu\text{mol/L}$) üzerindeydi. Scholl-Bürgi ve ark.'nın¹³⁵ 2010 yılı çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde PA hastalarında plazma glisin değeri referans aralığın üzerindeydi. Çalışma grubumuzda diğer esansiyel amino asitlerde eksiklik görülmedi. Hastalık tipine göre karşılaştırma yapıldığında, 0-1 yaş aralığında metiyonin ve alanin; 2-10 yaş aralığında valin, metiyonin, treonin ve alanin; 11-15 yaş aralığında metiyonin ve treonin PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Ortalama plazma glisin değeri ise tüm yaş aralıklarında PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 4.10). Molema ve ark.'nın¹³⁴ yaptığı çalışmada, PA ve MMA hastalarında toplam protein alımı RDA'nın üzerinde olmasına rağmen plazma izolösin ve valin değeri düşüktü. DSÖ'nün 2007 güvenli protein alımı önerileri, yüksek biyolojik değere sahip protein tüketen bireylere yönelik olup, bizim hasta grubumuzda gereksinimi karşılamıyor olabilir. PA ve MMA hastaları genellikle bitkisel protein tüketmekte olup, bu proteinlerin biyolojik değeri ve sindirilebilirliği hayvansal kaynaklı proteinlere göre düşüktür.

Çalışma grubunun hastalık tipine göre idrar organik asit değerleri karşılaştırıldığında, tüm yaş gruplarında ortalama tigliglisin değeri ve 2-15 yaş grubunda ortalama metilsitrat değeri PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.11). Bulgularımızı destekler nitelikte olan Maines ve ark.'nın¹³⁶ 2020 yılı çalışmasında, metilsitrat değeri PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda PA ve MMA hastalarında idrar organik asit değerlerinin protein ve özel amino asit desteği ile korelasyonuna bakıldığında, PA hastalarında ortalama metilsitrat değerinin doğal protein alımı (g/kg/gün) ile arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($r=-0,401$, $p=0,038$) (Tablo 4.24). Hauser ve ark.'nın¹³⁰ MMA hastaları ile yürüttüğü çalışmada, organik asit değerleri ile besin öğeleri arasında ilişki yoktu.

Çalışma grubunun hastalık tipine göre karnitin değerleri karşılaştırıldığında, ortalama C0 karnitin değeri 0-1 yaş aralığında PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,039$). C3/C0 oranı ise 2-10 yaş ($p=0,035$) ve 11-15 yaş ($p=0,045$) aralıklarında PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.12).

PA hastalarının KMP tanısına göre antropometrik ölçümleri incelendiğinde, ortalama yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ z-skor değerlerinin her iki grupta da referans aralık (-2 SDS - +2 SDS) içerisinde olduğu görüldü. KMP tanısına göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.13).

PA hastalarının KMP tanısına göre enerji ve protein alımları incelendi. Ortalama enerji alımının RDA'yı karşılama yüzdesi KMP tanılı bireylerde $92,63 \pm 15,65$, kontrol grubunda $102,17 \pm 14,11$ olup, aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grubun ortalama protein alımının RDA'yı %100'ün üzerinde karşıladığı fakat aralarında anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0,05$). İki grup arasında özel amino asit desteği ve doğal protein alımında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

PA hastalarının KMP tanısına göre plazma kantitatif amino asit değerleri incelendiğinde, her iki grubun ortalama plazma izolösin, valin ve treonin değerlerinin referans aralıklar içerisinde, metiyonin değerlerinin referans aralığın altında, glisin değerlerinin referans aralığın üzerinde olduğu görüldü. İki grup arasında KMP tanısına göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

PA hastalarının KMP tanısına göre idrar organik asit değerleri karşılaştırıldığında, ortalama 3-OH-propiyonik asit, propiyonilglisin, tigliglisin ve metilsitrat değerleri KMP tanılı bireylerde kontrol grubuna göre yüksekti, fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.16). Bulgularımızı destekler nitelikte olan Romano ve ark.'nın⁶⁴ 2010 yılı çalışmasında, 6 KMP tanılı ve 14 KMP tanılı olmayan 20 PA hastası değerlendirilmiş, idrar organik asit değerleri ile KMP gelişiminin ilişkili olmadığı görülmüştür.

PA hastalarının KMP tanısına göre karnitin değerleri karşılaştırıldığında, KMP tanılı bireylerle kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

PA hastalarında KMP, malnütrisyon durumu, beslenme tedavisi ve biyokimyasal bulgulardan bağımsız olarak gelişiyor olabilir.

MMA hastalarının KBY tanısına göre antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde, KBY tanılı olan ve olmayan bireylerde ortalama yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ z-skor değerlerinin DSÖ'nün referans aralığı (-2 SDS - +2 SDS) içerisinde olduğu görüldü. Bununla birlikte, her iki grupta da kronik malnütrisyonlu hastalar bulunmaktaydı (yaşa göre boy z-skor değeri dağılımı; KBY tanılı hastalarda: -3,44--0,07, kontrol grubunda: -4,33--0,34). Ortalama yaşa göre BKİ z-skor değeri KBY tanılı bireylerde $-0,03 \pm 0,91$ (dağılım: -1,09-1,82), kontrol grubunda $-1,19 \pm 1,05$ (dağılım: -3,08--0,21) olup, kontrol grubunda KBY tanılı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,024$) (Tablo 4.18).

MMA hastalarının KBY tanısına göre enerji ve protein alımları değerlendirildiğinde, her iki grupta ortalama enerji alımının RDA'yı %100'ün üzerinde karşıladığı fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Her iki grubun ortalama protein alımının RDA (tartı)'yı karşılama yüzdesi %130'un üzerinde olup, RDA (boy)'yı karşılama yüzdesinin ve günlük protein alımının (g/gün) KBY tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.19). KBY tanılı MMA hastalarına yönelik ek bir beslenme tedavisi önerisi bulunmamakta olup, protein alımına dikkat edilmelidir.

MMA hastalarının KBY tanısına göre plazma kantitatif amino asit değerleri incelendiğinde, her iki grubun ortalama plazma izolösin, valin ve treonin değerlerinin referans aralıkları içerisinde, glisin değerlerinin referans aralığının üzerinde olduğu saptandı. Ortalama plazma metiyonin değeri ise KBY tanılı hastalarda referans aralığının içerisinde, kontrol grubunda referans aralığının altındaydı. İki grup arasında KBY tanısına göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

MMA hastalarının KBY tanısına göre idrar organik asit değerleri karşılaştırıldığında, ortalama 3-OH-bütirik asit ve metilmalonik asit değerleri KBY tanılı bireylerde kontrol grubuna göre yüksekti, fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ortalama tigliglisin değeri ise KBY tanılı bireylerde $5,60 \pm 7,61$, kontrol grubunda $30,36 \pm 29,57$ olup, kontrol grubunda KBY tanılı bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,040$) (Tablo 4.21).

MMA hastalarının KBY tanısına göre karnitin değerleri karşılaştırıldığında, KBY tanılı bireylerle kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.22).

Hastanede yatış sayısı ve süresi, KMP tanılı olan ve olmayan PA hastalarında benzer bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.27). Bulgularımızı destekler nitelikte olan Romano ve ark.'nın çalışmasında, 6 KMP tanılı ve 14 KMP tanılı olmayan PA hastası değerlendirilmiş, iki grup arasında hastaneye yatış gerektiren metabolik dekompanseasyon sayısında farklılık bulunmamıştır.⁶⁴ MMA hastalarında KBY gelişimine göre hastanede yatış sayısı ve yatış süresi anlamlı farklı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.28).

Tedavinin kısa ve uzun dönem komplikasyonlarını iyileştirebilecek öneriler getirebilmek için planlanan bu çalışmada, mevcut antropometri, beslenme ve laboratuvar verilerinin düzensiz aralıklarla alınmış olması, yatağa bağımlı hastaların boy ölçümlerinin alınamaması sebebiyle antropometrik verilerin eksik olması ve alt grupların örneklem büyüklüğünün küçük olması çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Bu hastalıklarda önerilen tedavi modellerinin uygunluğunu değerlendirmede daha anlamlı sonuçların elde edilebilmesi için prospektif, randomize kontrollü ve çok merkezli çalışmaların planlanması önerilir.

Sonuç olarak, PA ve MMA hastalarının KMP ve KBY gelişimine göre antropometrik ölçümlerini, önerilen beslenme programlarını ve laboratuvar bulgularını değerlendiren bu kapsamlı çalışma sonucunda, yeterli enerji ve protein alımına rağmen yaş artışı ile birlikte hastalarda kronik malnütrisyon geliştiği belirlendi. Özel esansiyel amino asit karışımı alımı MMA hastalarında düşük plazma esansiyel amino asit seviyeleriyle ilişkili bulundu. Çalışma grubumuzda özel esansiyel amino asit karışımı alımının diğer merkezlere göre daha düşük olmasına rağmen hastalarımızda plazma esansiyel amino asit seviyelerinin referans aralığının altına düşebildiği belirlendi. Yetersiz beslenme ve esansiyel amino asit eksikliğinin PA hastalarında KMP, MMA hastalarında KBY gelişimine etki edebileceği düşünüldüyse de çalışma sonucunda KMP/KBY tanılı olan ve olmayan hastaların beslenme durumlarının ve laboratuvar bulgularının anlamlı farklılığı olmadığı görüldü.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubunu 28'i PA, 26'sı MMA olmak üzere toplam 54 hasta oluşturmuştur. PA hastalarının %64,3 (n=18)'ü kız, %35,7 (n= 10)'si erkektir. MMA hastalarının %26,9 (n=7)'u kız, %73,1 (n=19)'i erkektir.
2. Yaş ortalamaları hayatta olan PA hastalarında $8,8 \pm 5,27$ yıl, MMA hastalarında $13,47 \pm 7,61$ yıl idi. Eks yaşı ortalamaları PA hastalarında $6,86 \pm 3,29$ yıl, MMA hastalarında $7,22 \pm 3,73$ yıl idi. En yaşlı PA hastası 22, MMA hastası 27 yaşındaydı.
3. Mortalite oranı PA hasta grubunda %28,6 (n=8), MMA hasta grubunda %19,2 (n=5) idi.
4. Ebeveynler arasındaki akrabalık oranı PA hasta grubunda (28 vaka, 22 aile) %65,4 (n=17), MMA hasta grubunda (26 vaka, 20 aile) %75 (n=18) idi.
5. PA hastalarının %51,9 (n=14)'ünün yenidoğan, %48,1 (n=13)'inin geç; MMA hastalarının ise %65,4 (n=17)'ünün yenidoğan, %34,6 (n=9)'sının geç forma sahip olduğu görüldü.
6. PA hastalarının %60,7 (n=17)'sinin ve MMA hastalarının %65,4 (n=17)'ünün tanısı moleküler analiz ile doğrulanmıştı.
7. Hastanede ortalama yatış sayısı PA hastalarında $6,88 \pm 5,92$ (dağılım: 0-23), MMA hastalarında $5,47 \pm 6,82$ (dağılım: 0-25) idi. Klinikte ortalama yatış süresi ise PA hastalarında $8,83 \pm 4,37$ (dağılım: 0-15.8) gün, MMA hastalarında $7,18 \pm 5,95$ (dağılım: 0-18,44) gün idi.
8. PA hastalarının %83,3 (n=20)'ünün, MMA hastalarının %60 (n=15)'inin sık enfeksiyon geçirdiği belirlendi.
9. PA hastalarının %46,4 (n=13)'ünde KMP, %42,9 (n=12)'ünde epilepsi; MMA hastalarının %34,6 (n=9)'sında KBY, %15,4 (n=4)'ünde pankreatit, %3,8 (n=1)'inde KMP, %3,8 (n=1)'inde epilepsi geliştiği belirlendi. Temel olarak gelişen komplikasyonlar PA hastalarında KMP ve epilepsi iken, MMA hastalarında KBY idi ($p < 0,05$).
10. PA hastalarının %84,6 (n=22)'sının, MMA hastalarının ise %62,5 (n=15)'inin nöromotor gelişimlerinde gerilik saptandı.
11. Tedavileri süresince PA hastalarının %43,5 (n=10)'inin, MMA hastalarının %47,6 (n=10)'sının NG/PEG'e gereksinimi olduğu belirlendi.

12. PA hastalarının %39,3 (n=11)'ünün, MMA hastalarının %36 (n=9)'ünün metronidazol aldığı belirlendi. PA hastalarının %75 (n=21)'i biyotin desteği, MMA hastalarının %84 (n=21)'ü B12 vitamini desteği almaktaydı.
13. Yaş aralığına göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve yaşa göre BKİ z-skor değerleri karşılaştırıldığında, her iki hasta grubunda artan yaşla birlikte tartı alımının normal olduğu ve yaş artışı ile birlikte kronik malnütrisyon geliştiği belirlendi ($p<0,05$).
14. Büyüme ve gelişme durumu değerlendirildiğinde, 0-1 yaş aralığında MMA hastalarının yaşa göre ağırlık ve yaşa göre boy z-skor değerleri PA hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,017$).
15. Çalışma grubunun tüm yaş aralıklarında ortalama enerji alımı RDA'ya yakın veya üzerindeydi. Ortalama protein alımı ise RDA'nın üzerindeydi.
16. Özel amino asit desteğinin toplam proteine oranı çalışma grubunda artan yaşla birlikte azalmaktaydı. 0-1 yaş aralığında özel amino asit desteği alımı MMA hastalarında PA hastalarına göre istatistiksel anlamlı fazlaydı ($p=0,002$).
17. Yaşla göre boy z-skor değeri ile doğal protein miktarı (g/kg/gün) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki vardı (PA: $r=-0,428$, $p=0,023$; MMA: $r=-0,420$; $p=0,033$).
18. Çalışma grubunun yaşa göre ağırlık ve boy z-skor değerlerinin, enerjinin ve proteinin RDA (tartı)'yı karşılama yüzdeleri ile negatif yönde anlamlı korele olduğu görüldü ($p<0,05$).
19. MMA hastalarında plazma izoleüsin değeri ile özel amino asit desteği (g/kg/gün) arasında negatif yönde ($r=-0,481$, $p=0,013$), doğal proteinin toplam proteine oranı ile pozitif yönde ($r=0,522$, $p=0,006$) anlamlı bir ilişki bulundu.
20. MMA hastalarında plazma valin düzeyi ile özel amino asit desteğinin toplam proteine oranı arasında negatif yönde ($r=-0,402$ $p=0,042$), doğal proteinin toplam proteine oranı ile pozitif yönde ($r=0,402$ $p=0,042$) anlamlı bir ilişki saptandı.
21. Ortalama plazma metiyonin değerinin PA hastalarında tüm yaş aralıklarında, MMA hastalarında 0-1 yaş aralığında referans aralığın (18-45 $\mu\text{mol/L}$) altında olduğu görüldü. Ortalama plazma glisin değeri her iki hasta grubunda tüm yaş

aralıklarında referans aralığın (115-290 $\mu\text{mol/L}$) üzerindeydi. Çalışma grubumuzda diğer esansiyel amino asitlerde eksiklik görülmedi.

22. 0-1 yaş aralığında metiyonin ve alanin; 2-10 yaş aralığında valin, metiyonin, treonin ve alanin; 11-15 yaş aralığında metiyonin ve treonin PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). Ortalama plazma glisin değeri ise tüm yaş aralıklarında PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). DSÖ'nün 2007 güvenli protein alımı önerileri, yüksek biyolojik değere sahip protein tüketen bireylere yönelik olup, bizim hasta grubumuzda gereksinimi karşılamıyor olabilir.
23. Çalışma grubunun hastalık tipine göre idrar organik asit değerleri karşılaştırıldığında, tüm yaş gruplarında ortalama tigliglisin değeri ve 2-15 yaş grubunda ortalama metilsitrat değeri PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).
24. PA hastalarında ortalama metilsitrat değerinin doğal protein alımı (g/kg/gün) ile arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu ($r=-0,401$, $p=0,038$).
25. Ortalama C0 karnitin değeri 0-1 yaş aralığında PA hastalarında MMA hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,039$).
26. PA hastalarının KMP tanısına göre antropometrik ölçümleri incelendiğinde, ortalama yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ z-skor değerlerinin her iki grupta da referans aralık (-2 SDS - +2 SDS) içerisinde olduğu görüldü. KMP tanısına göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
27. PA hastalarının KMP tanısına göre enerji ve protein alımları incelendiğinde;
 - * ortalama enerji alımının RDA'yı karşılama yüzdesi KMP tanılı bireylerde $92,63\pm 15,65$, kontrol grubunda $102,17\pm 14,11$ olup, aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
 - * her iki grubun ortalama protein alımının RDA'yı %100'ün üzerinde karşıladığı fakat aralarında anlamlı farkın olmadığı görüldü ($p>0,05$).
 - * iki grup arasında özel amino asit desteği ve doğal protein alımında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
28. PA hastalarının KMP tanısına göre laboratuvar bulguları incelendiğinde;
 - * her iki grubun ortalama plazma izolösin, valin ve treonin değerlerinin referans aralıklar içerisinde, metiyonin değerlerinin referans aralığın altında, glisin

değerlerinin referans aralığının üzerinde olduğu görüldü. İki grup arasında KMP tanısına göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

* ortalama 3-OH-propiyonik asit, propiyonilglisin, tiglilisin ve metilsitrat değerleri KMP tanılı bireylerde kontrol grubuna göre yüksekti, fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

PA hastalarında KMP, malnütrisyon durumu, beslenme tedavisi ve biyokimyasal bulgulardan bağımsız olarak gelişiyor olabilir.

29. MMA hastalarının KBY tanısına göre antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde, KBY tanılı olan ve olmayan bireylerde ortalama yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ z-skor değerlerinin DSÖ'nün referans aralığı (-2 SDS - +2 SDS) içerisinde olduğu görüldü. Ortalama yaşa göre BKİ z-skor değeri kontrol grubunda KBY tanılı bireylere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,024$).
30. MMA hastalarının KBY tanısına göre enerji ve protein alımları incelendiğinde;
 - * ortalama enerji alımının RDA'yı %100'ün üzerinde karşıladığı fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).
 - * ortalama protein alımının RDA (boy)'yı karşılama yüzdesi ve günlük protein alımı (g/gün) KBY tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). KBY tanılı MMA hastalarına yönelik ek bir beslenme tedavisi önerisi bulunmamakta olup, protein alımına dikkat edilmelidir.
31. MMA hastalarının KBY tanısına göre laboratuvar bulguları incelendiğinde;
 - * her iki grubun ortalama plazma izolösin, valin ve treonin değerlerinin referans aralıkları içerisinde, glisin değerlerinin referans aralığının üzerinde olduğu saptandı. Ortalama plazma metiyonin değeri ise KBY tanılı hastalarda referans aralığının içerisinde, kontrol grubunda referans aralığının altındaydı. İki grup arasında KBY tanısına göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
 - * ortalama 3-OH-bütirik asit ve metilmalonik asit değerleri KBY tanılı bireylerde kontrol grubuna göre yüksekti, fakat aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ortalama tiglilisin değeri kontrol grubunda KBY tanılı bireylere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,040$).
32. PA hastalarında KMP gelişimine, MMA hastalarında KBY gelişimine göre hastanede yatış sayısı ve yatış süresi anlamlı farklı değildi ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Manoli I, Sloan J, Venditti C. Isolated Methylmalonic Acidemia. GeneReviews. Published 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>
2. van den Berghe G, Saudubray J, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. 5th ed. Heidelberg: Springer; 2012.
3. Bernstein L, Rohr F, Helm JR. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*. Vol 42.; 2010. doi:10.1249/0fc1.mss.0000368695.13516.21
4. Daly A, Pinto A, Evans S, et al. Dietary practices in propionic acidemia: A European survey. *Mol Genet Metab Reports*. 2017;13(October):83-89. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.09.002
5. Evans M, Truby H, Boneh A. The Relationship between Dietary Intake, Growth, and Body Composition in Inborn Errors of Intermediary Protein Metabolism. *J Pediatr*. 2017;188:163-172. doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.048
6. Harper AE, Miller RH, Block KP. Branched-chain amino acid metabolism. Published online 1984.
7. Sitryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson SM. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(1):72-81. doi:10.1093/ajcn/68.1.72
8. Manoli I, Venditti CP. Disorders of branched chain amino acid metabolism. *Transl Sci Rare Dis*. 2016;1(2):91-110. doi:10.3233/trd-160009
9. Tanpaiboon P. IEM digest. *Mol Genet Metab*. 2005;85(1):2-6. doi:10.1016/j.ymgme.2005.03.008
10. Walter JH, Leonard J V., Thompson GN, Bartlett K, Halliday D. Contribution of Aminoacid Catabolism To Propionate Production in Methylmalonic Acidaemia. *Lancet*. 1989;333(8650):1298-1299. doi:10.1016/S0140-6736(89)92689-5
11. Marcante KJ, Kliegman RM. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 8th ed. Elsevier Inc.; 2019.
12. Childs B, Nyhan W, Borden M, Bard L, Cooke R. Idiopathic Hyperglycinemia

- and Hyperglycinuria: A New Disorder of Amino Acid Metabolism. *Pediatrics*. 1961;27(4):522-538. doi:10.1080/01635581.2013.805794
13. Wongkittichote P, Mew N, Chapman K. Propionyl-CoA Carboxylase- A Review. *Mol Genet Metab*. 2017;122(4):145-152. doi:10.1016/j.ymgme.2017.10.002.
 14. Oberholzer VG, Levin B, Burgess EA, Young WF. Methylmalonic aciduria. An inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. *Arch Dis Child*. 1967;42(225):492-504. doi:10.1136/adc.42.225.492
 15. Morath MA, Okun JG, Müller IB, et al. Neurodegeneration and chronic renal failure in methylmalonic aciduria - A pathophysiological approach. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(1):35-43. doi:10.1007/s10545-007-0571-5
 16. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T. Long-Term Outcome in Methylmalonic Acidurias Is Influenced by the Underlying Defect (mut 0 , mut - , cblA , cblB). 2007;62(2):2-7.
 17. Fowler B, Leonard J V, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31:350-360. doi:10.1007/s10545-008-0839-4
 18. Suormala T, Baumgartner MR, Coelho D, et al. The cblD defect causes either isolated or combined deficiency of methylcobalamin and adenosylcobalamin synthesis. *J Biol Chem*. 2004;279(41):42742-42749. doi:10.1074/jbc.M407733200
 19. Michael Whitehead V. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol*. 2006;134(2):125-136. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06133.x
 20. Willard HF, Rosenberg LE. Inherited Methylmalonyl CoA Mutase Apoenzyme Deficiency in Human Fibroblasts. *J Clin Invest*. 1980;65(March):690-698.
 21. Dobson CM, Wai T, Leclerc D, et al. Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15554-15559. doi:10.1073/pnas.242614799
 22. Dobson CM, Wai T, Leclerc D, et al. Identification of the gene responsible for

- the cbIB complementation group of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria. *Hum Mol Genet.* 2002;11(26):3361-3369. doi:10.1093/hmg/11.26.3361
23. Coelho D, Suormala T, Stucki M, et al. Gene Identification for the cbID Defect of Vitamin B12 Metabolism. *N Engl J Med.* 2008;358(14):pp 1454-64.
 24. Chapman KA, Summar ML. Propionic acidemia consensus conference summary. *Mol Genet Metab.* 2012;105(1):3-4. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.007
 25. Ravn K, Chloupkova M, Christensen E, et al. High incidence of propionic acidemia in Greenland is due to a prevalent mutation, 1540insCCC, in the gene for the β -subunit of propionyl CoA carboxylase. *Am J Hum Genet.* 2000;67(1):203-206.
 26. Almási T, Guey LT, Lukacs C, Csetneki K, Vokó Z, Zelei T. Systematic literature review and meta- analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl- CoA mutase (mut) deficiency. Published online 2019:1-10.
 27. Klose DA, Kölker S, Heinrich B, et al. Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics.* 2002;110(6 I):1204-1211. doi:10.1542/peds.110.6.1204
 28. Dionisi-Vici C, Rizzo C, Burlina AB, et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: A national retrospective survey. *J Pediatr.* 2002;140(3):321-329. doi:10.1067/mpd.2002.122394
 29. Nyhan W, Barshop B, Al-Aqeel A. *Atlas of Inherited Metabolic Diseases.* 3rd ed. CRC Press; 2011.
 30. Waldington W, Kilroy A, Ando T, Sweetman L, Nyhan W. Hyperglycinemia and propionyl coA carboxylase deficiency and episodic severe illness without consistent ketosis. *J Pediatr.* 1975;86(5):707-712.
 31. Deodato F, Boenzi S, Santorelli F, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and Propionic Aciduria. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):104-112. doi:10.1002/ajmg.c
 32. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the

- diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):1-36. doi:10.1186/s13023-014-0130-8
33. Seashore MR. The Organic Acidemias: An Overview. In: RA P, Bird T, Dolan C, Stephens K, Adam M, eds. *Gene Reviews*. University of Washington, Seattle; 2007.
 34. Lehnert W, Sperl W, Suormala T, Baumgartner ER. Propionic acidemia: clinical, biochemical and therapeutic aspects - Experience in 30 patients. *Eur J Pediatr*. 1994;153(1 Supplement):68-80. doi:10.1007/BF02138781
 35. Keyfi F, Talebi S, Varasteh A-R. Methylmalonic Acidemia Diagnosis by Laboratory Methods. *Reports Biochem Mol Biol*. 2016;5(1):1-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28070528>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5214677>
 36. Chace D, DiPerna J, Kalas T, Johnson R, Naylor E. Rapid Diagnosis of Methylmalonic and Propionic Acidemias: Quantitative Tandem Mass Spectrometric Analysis of Propionylcarnitine in Filter-Paper Blood Specimens Obtained from Newborns. *Clin Chem*. 2001;47:2040-2044.
 37. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med*. 2003;348(23):2304-2312. doi:10.1056/NEJMoa025225
 38. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: A review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86(4):317-319. doi:10.2471/BLT.07.050112
 39. Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, et al. A framework to start the debate on neonatal screening policies in the EU: An Expert Opinion Document. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(1):12-17. doi:10.1038/ejhg.2013.90
 40. Loeber JG, Burgard P, Cornel MC, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1 - From blood spot to screening result. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):603-611.
doi:10.1007/s10545-012-9483-0
 41. Watson MS, Mann MY, Lloyd-Puryear MA, et al. Newborn screening: Toward a

- uniform screening panel and system - Executive summary. *Pediatrics*. 2006;117(5):296-307. doi:10.1542/peds.2005-2633I
42. Burgard P, Rupp K, Lindner M, et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 2 - From screening laboratory results to treatment, follow-up and quality assurance. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):613-625. doi:10.1007/s10545-012-9484-z
 43. Kölker S, Cazorla AG, Valayannopoulos V, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(6):1041-1057. doi:10.1007/s10545-015-9839-3
 44. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, et al. Propionic acidemia: Neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(1):41-49. doi:10.1007/s10545-011-9419-0
 45. Haijes HA, Molema F, Langeveld M, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(3):424-437. doi:10.1002/jimd.12193
 46. Dionisi-Vici C, Deodato F, Röschinger W, Rhead W, Wilcken B. "Classical" organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):383-389. doi:10.1007/s10545-006-0278-z
 47. Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(3):341-353. doi:10.1007/s10545-015-9907-8
 48. Couce ML, Castiñeiras DE, Bóveda MD, et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab*. 2011;104(4):470-475. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.021
 49. De Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias: Management and outcome. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(3):415-423. doi:10.1007/s10545-005-7056-1

50. Fraser J, Venditti C. Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):682-693.
doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
51. Dixon MA, Leonard J V. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child*. 1992;67(11):1387-1391.
doi:10.1136/ad.67.11.1387
52. Morath MA, Hörster F, Sauer SW. Renal dysfunction in methylmalonic acidurias: Review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(2):227-235. doi:10.1007/s00467-012-2245-2
53. Ruppert T, Schumann A, Gröne HJ, et al. *Molecular and Biochemical Alterations in Tubular Epithelial Cells of Patients with Isolated Methylmalonic Aciduria*. Vol 24.; 2015. doi:10.1093/hmg/ddv405
54. Haijes HA, Jans JJM, Tas SY, Verhoeven-Duif NM, van Hasselt PM. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(5):730-744.
doi:10.1002/jimd.12129
55. Witters P, Debbold E, Crivelly K, et al. Autism in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2016;119(4):317-321.
doi:10.1016/j.ymgme.2016.10.009
56. Ghaziuddin M, Al-Owain M. Autism spectrum disorders and inborn errors of metabolism: An update. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):232-236.
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.013
57. de la Bâtie CD, Barbier V, Roda C, et al. Autism spectrum disorders in propionic acidemia patients. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(4):623-629. doi:10.1007/s10545-017-0070-2
58. Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):10-15.
doi:10.1016/j.ymgme.2011.10.003
59. Andreula CF, De Blasi R, Carella A. CT and MR studies of methylmalonic acidemia. *Am J Neuroradiol*. 1991;12(3):410-412.

60. Chakrapani A, Sivakumar P, McKiernan PJ, Leonard J V. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr*. 2002;140(2):261-263. doi:10.1067/mpd.2002.121698
61. Scholl-Bürgi S, Haberlandt E, Gotwald T, et al. Stroke-like episodes in propionic acidemia caused by central focal metabolic decompensation. *Neuropediatrics*. 2009;40(2):76-81. doi:10.1055/s-0029-1231065
62. Prada CE, Al Jasmi F, Kirk EP, et al. Cardiac disease in methylmalonic acidemia. *J Pediatr*. 2011;159(5):862-864. doi:10.1016/j.jpeds.2011.06.005
63. Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab*. 2005;85(4):286-290. doi:10.1016/j.ymgme.2005.04.004
64. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Cardiomyopathies in Propionic Aciduria are Reversible After Liver Transplantation. *J Pediatr*. 2010;156(1):128-134. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.002
65. Arrizza C, De Gottardi A, Foglia E, Baumgartner M, Gautschi M, Nuoffer JM. Reversal of cardiomyopathy in propionic acidemia after liver transplantation: A 10-year follow-up. *Transpl Int*. 2015;28(12):1447-1450. doi:10.1111/tri.12677
66. Pena L, Burton BK. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158 A(7):1641-1646. doi:10.1002/ajmg.a.35387
67. Sutton VR, Chapman KA, Gropman AL, et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):26-33. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.034
68. Kakavand B, Schroeder VA, Di Sessa TG. Coincidence of long QT syndrome and propionic acidemia. *Pediatr Cardiol*. 2006;27(1):160-161. doi:10.1007/s00246-005-1129-7
69. Baumgartner D, Scholl-Bürgi S, Sass JO, et al. Prolonged QTc Intervals and Decreased Left Ventricular Contractility in Patients with Propionic Acidemia. *J Pediatr*. 2007;150(2). doi:10.1016/j.jpeds.2006.11.043
70. Jameson E, Walter J. Cardiac arrest secondary to long QTC in a child with

- propionic acidemia. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(5):969-970. doi:10.1007/s00246-007-9160-5
71. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A. Long QTc Syndrome and Propionic Acidemia. *Indian Pediatr.* 2016;53(9):841.
 72. Kruszka PS, Manoli I, Sloan JL, Kopp JB, Venditti CP. Renal growth in isolated methylmalonic acidemia. *Genet Med.* 2013;15(12):990-996. doi:10.1038/gim.2013.42
 73. Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: Combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):630-639. doi:10.1007/s10545-009-1189-6
 74. Haarmann A, Mayr M, Kölker S, et al. Renal involvement in a patient with cobalamin A type (cblA) methylmalonic aciduria: A 42-year follow-up. *Mol Genet Metab.* 2013;110(4):472-476. doi:10.1016/j.ymgme.2013.08.021
 75. Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Hörster F, Mütze U, Kölker S. Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):765-776. doi:10.1007/s10545-017-0135-2
 76. Vernon H, Bagnasco S, Hamosh A, Sperati C. Chronic Kidney Disease in an Adult with Propionic Acidemia. *JIMD Rep.* 2013;12:5-10. doi:10.1007/8904
 77. Ianchulev T, Kolin T, Moseley K, Sadun A. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1850-1854. doi:10.1016/S0161-6420(03)00573-6
 78. Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, et al. Late Onset Optic Neuropathy in Methylmalonic and Propionic Acidemia. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):929-933. doi:10.1016/j.ajo.2008.12.024
 79. Pinar-Sueiro S, Martínez-Fernández R, Lage-Medina S, Aldamiz-Echevarria L, Vecino E. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia: The role of neuroprotection. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(SUPPL. 3). doi:10.1007/s10545-010-9084-8
 80. Arias C, Raimann E, Peredo P, et al. Propionic Acidemia and Optic Neuropathy: A Report of Two Cases. *JIMD Rep.* 2014;12:1-4. doi:10.1007/8904

81. Traber G, Baumgartner MR, Schwarz U, Pangalu A, Donath MY, Landau K. Subacute bilateral visual loss in methylmalonic acidemia. *J Neuro-Ophthalmology*. 2011;31(4):344-346. doi:10.1097/WNO.0b013e31822db480
82. Alvarez LM, Jameson E, Parry NRA, Lloyd C, Ashworth JL. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):98-104. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306798
83. Bultron G, Seashore MR, Pashankar DS, Husain SZ. Recurrent acute pancreatitis associated with propionic acidemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(3):370-371. doi:10.1097/MPG.0b013e3181132252
84. Gilmore A, Bock HG, Nowicki M. Hyperamylasemia/hyperlipasemia in a child with propionic acidemia. *Am J Med Genet Part A*. 2008;146(23):3090-3091. doi:10.1002/ajmg.a.32561
85. Burlina AB, Dionisi-Vici C, Piovan S, et al. Acute pancreatitis in propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(2):169-172. doi:10.1007/BF00711758
86. Kahler SG, Sherwood WG, Woolf D, et al. Pancreatitis in patients with organic acidemias. *J Pediatr*. 1994;124(2):239-243. doi:10.1016/S0022-3476(94)70311-6
87. Press F. *Postponement of the 10th Edition of the RDAs*. Vol 85.; 1989.
88. Touati G, Valayannopoulos V, Mention K, et al. Methylmalonic and propionic acidurias: Management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):288-298. doi:10.1007/s10545-006-0351-7
89. Zwickler T, Lindner M, Aydin HI, et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):361-367. doi:10.1007/s10545-008-0804-2
90. Reeds PJ, Garlick PJ. Protein and amino acid requirements and the composition of complementary foods. *J Nutr*. 2003;133(9):2953-2961. doi:10.1093/jn/133.9.2953s
91. MacDonald A, Depondt E, Evans S, et al. Breast feeding in IMD. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):299-303. doi:10.1007/s10545-006-0332-x
92. Gokcay G, Baykal T, Gokdemir Y, Demirkol M. Breast feeding in organic

- acidaemias. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):304-310. doi:10.1007/s10545-005-0255-y
93. Huner G, Baykal T, Demir F, Demirkol J. Breastfeeding experience in inborn errors of metabolism other than phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(4):457-465. doi:10.1007/s10545-005-0457-3
 94. Aldubayan SH, Rodan LH, Berry GT, Levy HL. Acute Illness Protocol for Organic Acidemias: Methylmalonic Acidemia and Propionic Acidemia. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(2):142-146. doi:10.1097/PEC.0000000000001028
 95. Leonard J V. The management and outcome of propionic and methylmalonic acidaemia. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(4):430-434. doi:10.1007/BF00710054
 96. Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, Sewell A, Böhles H. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2003;79(4):303-304. doi:10.1016/S1096-7192(03)00095-7
 97. Thompson GN, Chalmers RA, Walter JH, et al. The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidaemias. *Eur J Pediatr*. 1990;149(11):792-796. doi:10.1007/BF01957284
 98. Sauer SW, Okun JG, Hoffmann GF, Koelker S, Morath MA. Impact of short- and medium-chain organic acids, acylcarnitines, and acyl-CoAs on mitochondrial energy metabolism. *Biochim Biophys Acta - Bioenerg*. 2008;1777(10):1276-1282. doi:10.1016/j.bbabi.2008.05.447
 99. Di Donato S, Rimoldi M, Garavaglia B, Uziel G. Propionylcarnitine excretion in propionic and methylmalonic acidurias: a cause of carnitine deficiency. *Clin Chim Acta*. 1984;139(1):13-21. doi:10.1016/0009-8981(84)90187-6
 100. Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M, Longo N. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2006;88(2):123-130. doi:10.1016/j.ymgme.2005.11.016
 101. Gompertz D, Storrs CN, Bau DC, Peters TJ, Hughes EA. Localisation of enzymic defect in propionicacidaemia. *Lancet I*. Published online 1970:1140-1143.
 102. Kamei K, Ito S, Shigeta T, et al. Preoperative Dialysis for Liver Transplantation

- in Methylmalonic Acidemia. *Ther Apher Dial.* 2011;15(5):488-492.
doi:10.1111/j.1744-9987.2011.00974.x
103. Vara R, Turner C, Mundy H, et al. Liver transplantation for propionic acidemia in children. *Liver Transplant.* 2011;17:661-667. doi:10.1002/lt
 104. Critelli K, McKiernan P, Vockley J, et al. Liver Transplantation for Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia: Perioperative Management and Clinical Outcomes. *Liver Transplant.* 2018;24(9):1260-1270. doi:10.1002/lt.25304
 105. Jiang YZ, Sun LY. The value of liver transplantation for methylmalonic acidemia. *Front Pediatr.* 2019;7(MAR). doi:10.3389/fped.2019.00087
 106. Kasahara M, Sakamoto S, Kanazawa H, et al. Living-donor liver transplantation for propionic acidemia. *Pediatr Transplant.* 2012;16(3):230-234.
doi:10.1111/j.1399-3046.2011.01607.x
 107. Kaplan P, Ficicioglu C, Mazur AT, Palmieri MJ, Berry GT. Liver transplantation is not curative for methylmalonic acidopathy caused by methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2006;88(4):322-326.
doi:10.1016/j.ymgme.2006.04.003
 108. Kasahara M, Horikawa R, Tagawa M, et al. Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: A review of the literature. *Pediatr Transplant.* 2006;10(8):943-947. doi:10.1111/j.1399-3046.2006.00585.x
 109. Barshes NR, Vanatta JM, Patel AJ, et al. Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: A comprehensive review. *Pediatr Transplant.* 2006;10(7):773-781. doi:10.1111/j.1399-3046.2006.00569.x
 110. National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.
<http://www.cdc.gov/growthcharts>
 111. WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. Published 1995.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf
 112. Tadmouri GO, Nair P, Obeid T, Al Ali MT, Al Khaja N, Hamamy HA.

- Consanguinity and reproductive health among Arabs. *Reprod Health*. 2009;6(1):1-9. doi:10.1186/1742-4755-6-17
113. Rafique M. Propionic acidemia: Demographic characteristics and complications. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26(5-6):497-501. doi:10.1515/jpem-2013-0031
 114. Najafi R, Hashemipour M, Mostofizadeh N, et al. Demographic and Clinical Findings in Pediatric Patients Affected by Organic. *Iran J Child Neurol Impact Fact*. 2016;10(2):74-81.
 115. Aygen S, Spraul M, Schafer H, et al. Urine Based Newborn Screening Study Applying High-Resolution Nmr Spectroscopy in Turkey. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(Suppl 3):S256.
 116. Cosson MA, Benoist JF, Touati G, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: A series of 30 French patients. *Mol Genet Metab*. 2009;97(3):172-178. doi:10.1016/j.ymgme.2009.03.006
 117. Kang L, Liu Y, Shen M, et al. A study on a cohort of 301 Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(3):409-423. doi:10.1002/jimd.12183
 118. Sass JO, Hofmann M, Skladal D, Mayatepek E, Schwahn B, Sperl W. Propionic acidemia revisited: A workshop report. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43(9):837-843. doi:10.1177/000992280404300908
 119. Van Der Meer SB, Poggi F, Spada M, et al. Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidemia. *Eur J Pediatr*. 1996;155(3):205-210. doi:10.1007/BF01953939
 120. Grünert SC, Müllerleile S, De Silva L, et al. Propionic acidemia: Clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1-9. doi:10.1186/1750-1172-8-6
 121. Diodato D, Olivieri G, Pro S, et al. Axonal peripheral neuropathy in propionic acidemia: A severe side effect of long-term metronidazole therapy. *Neurology*. 2018;91(12):565-567. doi:10.1212/WNL.0000000000006209
 122. Surtees RAH, Matthews EE, Leonard J V. Neurologic outcome of propionic

- acidemia. *Pediatr Neurol*. 1992;8(5):333-337. doi:10.1016/0887-8994(92)90085-D
123. North KN, Korson MS, Gopal YR, et al. Neonatal-onset propionic acidemia: Neurologic and developmental profiles, and implications for management. *J Pediatr*. 1995;126(6):916-922. doi:10.1016/S0022-3476(95)70208-3
 124. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):566-592. doi:10.1002/jimd.12370
 125. Pérez-Cerdá C, Merinero B, Rodríguez-Pombo P, et al. Potential relationship between genotype and clinical outcome in propionic acidemia patients. *Eur J Hum Genet*. 2000;8(3):187-194. doi:10.1038/sj.ejhg.5200442
 126. Desviat LR, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Rodríguez-Pombo P, Clavero S, Ugarte M. Propionic acidemia: Mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. *Mol Genet Metab*. 2004;83(1-2):28-37. doi:10.1016/j.ymgme.2004.08.001
 127. Muro S, Pérez B, Desviat LR, et al. Effect of PCCB gene mutations on the heteromeric and homomeric assembly of propionyl-CoA carboxylase. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001;178(1):15-21. doi:10.1006/mgme.2001.3254
 128. Vatanavicharn N, Champattanachai V, Liammongkolkul S, et al. Clinical and molecular findings in Thai patients with isolated methylmalonic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;106(4):424-429. doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.012
 129. Pena L, Franks J, Chapman KA, et al. Natural history of propionic acidemia. *Mol Genet Metab*. 2012;105(1):5-9. doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.022
 130. Hauser NS, Manoli I, Graf JC, Sloan J, Venditti CP. Variable dietary management of methylmalonic acidemia: Metabolic and energetic correlations. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):47-56. doi:10.3945/ajcn.110.004341
 131. Manoli I, Myles JG, Sloan JL, Shchelochkov OA, Venditti CP. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 1: Isolated methylmalonic acidemias. *Genet Med*. 2016;18(4):386-395. doi:10.1038/gim.2015.102

132. Daly A, Evans S, Gerrard A, Santra S, Vijay S, MacDonald A. The Nutritional Intake of Patients with Organic Acidaemias on Enteral Tube Feeding: Can We Do Better? *JIMD Rep.* 2015;28. doi:10.1007/8904
133. Baumgartner ER, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18(2):138-142. doi:10.1007/BF00711749
134. Molema F, Gleich F, Burgard P, et al. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1162-1175. doi:10.1002/jimd.12066
135. Scholl-Bürgi S, Sass JO, Heinz-Erian P, et al. Changes in plasma amino acid concentrations with increasing age in patients with propionic acidemia. *Amino Acids.* 2010;38(5):1473-1481. doi:10.1007/s00726-009-0356-2
136. Maines E, Catesini G, Boenzi S, et al. Plasma methylcitric acid and its correlations with other disease biomarkers: The impact in the follow up of patients with propionic and methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(6):1173-1185. doi:10.1002/jimd.12287

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PROPIYONİK VE METİLMALONİK ASİDEMİLİ HASTALARDA BESLENME DURUMU VE BESLENME TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 10	% 9	% 6	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.turkishimmunology.org İnternet Kaynağı	% 1
5	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	i-rep.emu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

2. Muslu, M. Kök, C. (2021). Akçaağaç Şurubu İdrar Hastalığı ve Tıbbi Beslenme Tedavisi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6(1),41-48. DOI: 10.51754/cusbed.781861
3. Kök, C. Özmet, TD. (2020). COVID-19 ve Anne Sütü. Uluslararası Farklı Boyutlarıyla Sağlık Konferansı (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:6436838)
4. Özmet, TD. Kök, C. (2020). COVID 19 ve Obezite İlişkisi. Uluslararası Farklı Boyutlarıyla Sağlık Konferansı (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:6436842)
5. Kök, C. Şensoy, F. (2020). Beslenme Arkeolojisi: Günümüz Muş Yemeklerinde Geçmişin İzleri. II. Uluslararası Muş Sempozyumu (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:6974336)
6. Ergün, C. Koç, B. Kök, C. Duman, S. Ayas, S. (2020). Egzersiz Yapan Bireylerde Yeme Bozuklukları Sıklığının Belirlenmesi. 4. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:6404924)
7. Farklı Boyutlarıyla Sağlık, Bölüm adı: (COVID-19 ve Anne Sütü) (2020). Kök, C. Özmet, TD. Rating Academy Yayınları, Editör:Jale Akgöl, Basım sayısı:1, ISBN:978-625- 7047-36-4

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Seyahat, Spor.