



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÜRE SİKLUS DEFEKTLİ HASTALARIN PROTEİN TOLERANSLARININ
VE BESLENME DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇINAR ERGİNBAŞ

DANIŞMAN
PROF. DR. HALİT ÇAM

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME PROGRAMI

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 12.06.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Çocuk Sağığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme Tezli Yüksek Lisans Programı
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. Halit ÇAM
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Prof. Dr. İhsan TAŞÇI
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi



Doç. Dr. Hasan ÖNAL
Sağılık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi



BEYAN

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



Çınar ERGİNBAŞ

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Değerli tez danıőmanım sayın Prof. Dr. Halit AM'a,

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyeleri ve personeline,

İstanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üye ve elemanlarına içtenlikle teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Vİİİ
ÖZET	İX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üre Siklusu.....	3
2.2. Üre Siklus Defektleri	5
2.2.1. Tanı	7
2.2.2. Tıbbi Tedavi.....	8
2.2.2.1. Akut Tedavi Yönetimi.....	8
2.2.2.2. Kronik Tedavi Yönetimi	8
2.2.3. Beslenme Tedavisi	10
2.2.3.1. Enerji ve Sıvı.....	11
2.2.3.2. Protein	12
2.2.3.3. Vitamin ve Mineraller	14
2.2.3.4. Esansiyel Yağ Asitleri.....	15
2.2.3.5. Beslenme Tedavisinin İzlemi ve Değerlendirilmesi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	25
KAYNAKLAR	29
ETİK KURUL KARARI	33
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	34
ÖZGEÇMİŞ	35

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Üre siklus defektleri ve bazı önemli tanı bulguları	5
Tablo 2-2: Üre siklusundan sorumlu genler	7
Tablo 2-3: İlaç dozajları.....	9
Tablo 2-4: Güvenli protein alım seviyeleri.....	12
Tablo 4-1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	17
Tablo 4-2: Hastaların enzim yetersizliklerine göre dağılımı	17
Tablo 4-3: Hastaların cinsiyete göre boy, ağırlık, baş çevresi ve BKİ Z skorları ortalamaları	18
Tablo 4-4: Hastaların bazı biyokimyasal parametreleri.....	18
Tablo 4-5: Kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının hastalık tipine göre dağılımı	19
Tablo 4-6: Hastaların hastalık tiplerine göre total protein alımlarının güvenli alım seviyesini karşılama oranları	20
Tablo 4-7: Hastaların yaşa göre güvenli protein alım seviyesini karşılama oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu.....	20
Tablo 4-8: Hastaların kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu.....	21
Tablo 4-9: Hastaların hastalık tipine göre enerji alımlarının tahmini ortalama gereksinimi karşılama oranları.....	21
Tablo 4-10: Hastaların tahmini ortalama enerji gereksinim seviyesini karşılama oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu	22
Tablo 4-11: Hastaların hastalık tipine göre protein/enerji oranları.....	22
Tablo 4-12: Hastaların protein/enerji oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu	23
Tablo 4-13: Hastaların hastalık tipine göre total protein/esansiyel amino asit alım oranları	23
Tablo 4-14: Hastaların total protein/esansiyel amino asit alım oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu	24

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AMP	: Adenozin Monofosfat
ARG -1	: Arjinaz
ASL	: Arjinosüksinat liyaz
ASS	: Arjinosüksinat sentaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
CO₂	: Karbondioksit
CPS – 1	: Karbamoil fosfat sentetaz – 1
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EAA	: Esansiyel Amino Asit
FAO	: Gıda ve Tarım Örgütü
g	: Gram
kg	: Kilogram
kcal	: Kilo kalori
mg	: Miligram
mmol	: Milimol
NAGS	: N – asetil glutamat sentaz
OTC	: Ornitin transkarbomilaz
SS	: Standart Sapma
UCD	: Üre Siklus Defekti
UNU	: Birleşmiş Milletler Üniversitesi
µmol	: Mikromol
%	: Yüzde

ÖZET

Erginbaş Ç. (2019). Üre Siklus Defektli Hastaların Protein Toleranslarının ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Beslenme Programı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Üre siklus defektleri (UCD), üre siklusunda rol alan; karmabil fosfat sentetaz, ornitin karbamoilaz, arjinosüksinat sentaz, arjinosüksinat liyaz, arjinaz ve N – asetil glutamat sentaz enzimlerinden birinin yetersizliği sonucu oluşan nadir görülen bir metabolik hastalık grubudur.

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği tarafından takip edilen UCD'li hastaların antropometrik ölçümleri ve üç günlük besin tüketimleri incelenmiş, tüketilen protein miktarıyla kan amonyak ve glutamin düzeyleri arasındaki ilişki saptanmış ve çocukların büyüme ve gelişmeleri ile beslenme durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmiştir.

Çalışmanın sonucunda hastaların ortalama Z skor değerleri, protein ve enerji alımları incelendiğinde hastaların yeterli enerji ve protein alımlarının sağlandığı ve büyüme gelişme geriliğine rastlanmadığı tespit edilmiştir. Hastaların protein alımlarının önerilen değerlerin % 154.48+43.68 üstünde olması ve bu alımlarla hiperamoneminin görülmemesi, hastaların protein toleranslarının rehber önerilerinden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastaların protein alımları ve amonyak konsantrasyonları arasında bulunan negatif korelasyon, UCD'li hastalarda aşırı protein tüketimi yerine yetersiz alımın bir sorun olduğuna işaret etmektedir. Protein/enerji oranı ile amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki negatif korelasyon ise takip açısından enerji alımının ve proteinin enerji için kullanımının önüne geçilmesinin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Üre siklus defektleri, doğumsal metabolik hastalıklar, protein toleransı, beslenme tedavisi, düşük proteinli diyetler

ABSTRACT

Erginbaş Ç. (2019). Evaluation of Protein Tolerances and Nutritional Status of Patients with Urea Cycle Defects. İstanbul University-Cerrahpaşa, Institute of Graduate Studies, Department of Pediatrics, Nutrition Program. Master's Thesis. İstanbul.

Urea cycle defects (UCD); are a rare group of metabolic diseases caused by the deficiency of one of the enzymes of carbamyl phosphate synthetase, ornithine carbamylase, arginosuccinate synthase, arginosuccinate lyase, arginase and N - acetyl glutamate synthase.

In this master's thesis, the anthropometric measurements and three-day food consumption of UCD patients who were followed-up by the Department of Nutrition and Metabolism of İstanbul University - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Pediatrics, were investigated. The relationship between growth and development of children and nutritional status was evaluated.

At the end of the study, mean Z score values, protein and energy intake of the patients were found to be sufficient for energy and protein intake and no growth retardation was observed. The protein intake of the patients is above the recommended value of 154.48+43.68 % and the absence of hyperammonemia with these intakes shows that the protein tolerance of the patients is higher than the guideline recommendations. Negative correlation between protein intakes and ammonia concentrations of patients indicates that in patients with UCD, inadequate intake is a problem rather than excessive protein consumption. Negative correlation between protein / energy ratio and ammonia and glutamine concentrations indicates the importance of energy intake and avoiding the use of protein for energy.

Keywords: Urea cycle defects, inborn errors of metabolism, protein tolerance, nutritional therapy, low protein diets

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üre siklus defektleri (UCD), üre siklusunda rol alan; karbamoil fosfat sentetaz, ornitin karbamoilaz, arjinosüksinat sentaz, arjinosüksinat liyaz, arjinaz ve N – asetil glutamat sentaz enzimlerinden birinin yetersizliği sonucu oluşan nadir görülen bir metabolik hastalık grubudur (Brosnan ve Brosnan, 2010). Kümülatif insidansı 1:8000'dir (Summar ve ark. 2013; Zschocke ve Hoffmann 2004). UCD tanısı alan hastalar, hiperamonemik ataklardan ve hastalığın oluşturabileceği komplikasyonlardan korunmak için yaşam boyu düşük ancak doku proteinlerinin yıkımına yol açmayacak miktarda protein içeren beslenme tedavisi almak ve sodyum benzoat ve fenilbütirat gibi nitrojen atımına alternatif yolak oluşturan ilaçlar kullanmak durumundadırlar (Adam ve ark. 2013). UCD'li hastalarda düşük protein ve yeterli enerji içeren beslenme tedavisini sağlamak için et, süt, yumurta, kurubaklagil gibi protein içeriği yüksek besinler kısıtlanarak, tahıllar, sebzeler ve meyveler gibi protein miktarı ve kalitesi düşük ancak enerji/protein oranı yüksek besinler, özel olarak üretilmiş düşük proteinli ürünler ve protein içermeyen enerji supplementleri kullanılmaktadır (Shaw 2015). UCD'de uzun dönemli beslenme tedavisi üzerine yapılan analitik çalışma sayısı yetersizdir. Hastalığın beslenme tedavisi için önerilen kriterler uzman görüşleri ve vaka raporlarına dayanılarak oluşturulmuştur ve bu kriterlere göre protein gereksinimi DSÖ, FAO, UNU gibi uluslararası organizasyonların önerdiği güvenli protein alım sınırının en alt seviyesi olarak belirlenmiştir (Adam ve ark. 2013, 2012; Boneh, 2014; Humphrey, Truby ve Boneh, 2014; MacDonald ve ark. 2012). Protein tolerasyonunun hastalığın türüne ve yaşa göre değiştiği bilinmekle beraber, ülkelerin beslenme alışkanlıklarının da toleransı etkilediği görülmektedir (Adam ve ark. 2013; 2012). Ülkemize özgü kriterlerin bulunmamasının yanı sıra, beslenme önerileri için baz alınan kaynaklar da ülkemizin beslenme alışkanlıklarıyla ve yeme kültürüyle uyuşmamaktadır. Çalışma, Türkiye'li UCD'li çocukların protein tolerasyonlarıyla ilgili veri sağlanması amacıyla planlanmıştır. Yapılan bu yüksek lisans tez çalışmasında İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği tarafından takip edilen UCD'li hastaların antropometrik ölçümleri ve üç günlük besin tüketimleri incelenmiş, tüketilen protein miktarıyla kan amonyak ve glutamin düzeyleri arasındaki ilişki saptanmış ve

çocukların büyüme ve gelişmeleri ile beslenme durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Üre siklus defektleri (UCD) genetik mutasyon sonucu üre siklusunda rol alan altı enzimden birinin sentezinde gerçekleşen defekt nedeniyle ortaya çıkan doğumsal metabolik hastalık grubudur. UCD'li hastalar üre sentezleyememekte ve bu nedenle vücutlarındaki fazla nitrojeni temizleyememektedirler. Hastalar sıklıkla amonyağın beyin üzerine olan toksik etkileri nedeniyle mental retardasyon ve diğer nörolojik problemlerle karşılaşmaktadırlar.

UCD tedavisinin amacı nitrojen metabolizmasını yönetmektir. Nitrojen metabolizmasının yönetimi büyüme ve gelişmeyi sağlayacak ve hiperamonemiye önleyecek ilaç ve beslenme tedavisinin kombinasyonu ile sağlanmaktadır. Beslenme girişimi, protein kısıtlamasını ve yeterli enerji, vitamin ve mineral alımının sağlanmasını içerir. Alternatif yollar aracılığıyla nitrojen atımını sağlayan ilaçlar da beslenme tedavisine katkı sağlamaktadır. Uygun tedavi yönetimiyle hiperamonemik atak insidansı azaltılabilmekte, azami büyüme potansiyeli kullanılabilen ve nörolojik komplikasyonlar önlenmektedir (Häberle ve Lindner 2016).

2.1. Üre Siklusu

İnsanlar oksidatif enerjilerinin küçük bir kısmını amino asit katabolizmasından sağlamaktadırlar. Amino asitler vücutta, vücut proteinlerinin ve diyet proteininin yıkımı sonucunda elde edilirler. Amino asitlerin katabolizması, amino asidin amino grubu ile karbon iskeletinin ayrılmasıyla başlar. Amino asitlerin çoğunda amino grubu α - ketoglutarata transfer edilir ve glutamat sentezlenmiş olur. Bu transaminasyon reaksiyonu için pridoksal fosfat koenzimi kullanılmaktadır. Sentezlenen glutamat karaciğer hücrelerinde mitokondriye taşınır ve glutamat dehidrogenaz enzimi aracılığıyla amino grubu amonyum iyonu (NH_4^+) olarak serbestleşir.

Üreotelik canlılar olan insanlarda oluşan amonyak üreye dönüştürülmektedir. Üre sentezi hepatositlerin mitokondriyelerinde üre siklusu aracılığıyla gerçekleşmektedir. 1932 yılında Hans Krebs tarafından keşfedilen üre sentezi büyük oranda karaciğer dokusunda gerçekleşmektedir. Karaciğerde amonyaktan sentezlenen üre kan dolaşımına geçerek böbrekler aracılığıyla idrarla atılır.

Üre siklusu hepatositlerde mitokondride başlar ve daha sonraki basamaklar sitozolde devam eder. Böylelikle siklus iki hücrel kompartmanda gerçekleşmiş olur. Üre siklusuna girecek olan ilk amino grubu mitokondriyal matrikste amonyaktan elde edilir. Amonyak moleküllerinin büyük kısmını diyet proteini ve vücut proteinlerinin yıkımı oluştururken küçük bir kısmını ise intestinal bakterilerin amino asit oksidasyonu sonucu oluşan amonyak oluşturur. Mitokondriye gelen amonyak, $^+CO_2$ ile birleşerek karbamoil fosfat molekülünü oluştururlar. Üre siklusuna giren amonyak akışı **N – asetil glutamat sentaz** (NAGS) enzimi tarafından üretilen N – asetil glutamat molekülüne bağımlıdır. İki adenozin trifosfat (ATP) molekülüne bağımlı olarak gerçekleşen bu reaksiyonu **karbamoil fosfat sentetaz I** (CPS – 1) enzimi katalizler. N – asetil glutamat CPS – 1'in allosterik aktivatörüdür ve varlığı enzimin ATP'ye olan afinitesini artırır.

Karbamoil grubu donörü olarak işlev gören karbamoil fosfat üre siklusuna girer. Siklus dört enzimatik basamaktan oluşmaktadır. İlk olarak karbamoil fosfat, karbamoil grubunu ornitine verir ve sitrüllin molekülü sentezlenir. Sitrüllin sentezi sonucu P_i açığa çıkar. Bu reaksiyon **ornitin transkarbomilaz** (OTC) enzimi tarafından katalizlenir. Sentezlenen ornitin mitokondriden sitozole geçer. Ornitin proteinlerde bulunan 20 amino asit arasında yer almamakla birlikte nitrojen metabolizması için anahtar ara metabolit olarak işlev görür.

Siklusun ikinci basamağına bir amino grubu olan aspartat molekülü dahil olur. Aspartat mitokondride transaminasyon sonucu üretilir ve sitozole taşınır. Sitrüllinin karbamoil grubu ile aspartat arasında kondensasyon reaksiyonu gerçekleşerek arjinosüksinat açığa çıkar. Bu sitozolik reaksiyon **arjinosüksinat sentaz** (ASS) enzimiyle katalizlenir. Reaksiyonda ATP kullanılır ve reaksiyon sitrüllil – AMP aracılığıyla ilerler.

Arjinosüksinat **arjinosüksinat liyaz** (ASL) enzimi tarafından arjinin ve fumaratın serbest formlarına parçalanır. Bu basamak üre siklusundaki geri dönüşümlü olan tek reaksiyondur. Siklusun son basamağında **arjinaz** (ARG – 1) enzimi arjinini üre ve ornitine parçalar. Ornitin üre siklusunda kullanılmak üzere tekrar mitokondriye taşınır (Rodwell ve ark. 2018; Nelson ve Cox 2017; Harvey 2013).

2.2. Üre Siklus Defektleri

Üre siklusunda rol alan enzimlerden birinin yetersizliği Üre Siklus Defektleri (UCD) adı verilen hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. UCD tipleri Tablo 2 – 1’de verilmiştir.

Tablo 2-1: Üre siklus defektleri ve bazı önemli tanı bulguları

Hastalık	Alternatif isim	Plazma amino asit konsantrasyonları	İdrar orotik asit	Tahmini doğum prevalansı
N – asetil glutamat dehidrogenaz yetersizliği	NAGS yetersizliği	↑Glutamin ↑Alanin	Normal	Çok nadir
Karbamoil fosfat sentetaz yetersizliği	CPS – 1 yetersizliği	↑Glutamin ↑Alanin ↓Sitrüllin ↓Arjinin	Normal	1:65000
Ornitin transkabomilaz yetersizliği	OTC yetersizliği	↑Glutamin ↑Alanin ↓Sitrüllin ↓Arjinin	↑↑	1:15000
Arjinosüksinat sentaz yetersizliği	ASS yetersizliği Sitrüllinemi tip 1	↑Glutamin ↑Alanin ↑↑Sitrüllin ↓Arjinin	↑	1:60000
Arjinosüksinat liyaz yetersizliği	ASL yetersizliği Arjinosüksinik asidüri	↑Glutamin ↑Alanin ↑Arjinosüksinat ↓Arjinin	↑	1:70000
Arjinaz yetersizliği	Hiperarjininemi	↑Arjinin	↑	Çok nadir
Aspartat – glutamat taşıyıcı yetersizliği	Sitrüllinemi tip 2 Sitrin yetersizliği	↑Glutamin ↑Alanin ↑Sitrüllin ↓Arjinin	↑	Çok nadir

Ornitin yetersizliği	taşıyıcı	Hipermaonemi, hiperornitinemi, homositrüllinemi sendromu (HHH sendromu)	↑Ornitin ↑Homositrüllin	↑	Çok nadir
----------------------	----------	---	----------------------------	---	-----------

ARG – 1 dışındaki enzimlerden birinin yetersizliği vücutta amonyak birikimine yol açmaktadır. ARG – 1 yetersizliğinde plazma amonyak konsantrasyonlarında hafif bir artış gerçekleşmektedir. Amonyak birimi UCD’de ortak görülen bir bulguyken, üre siklusunda substrat olarak kullanılan ara metabolitlerin düşük veya yüksek konsantrasyonları her bir hastalık tipi için değişiklik göstermektedir. CPS – 1 ve NAGS yetersizliği olan hastalarda düşük plazma sitrüllin konsantrasyonları ile karakterize olan benzer bulgular görülür. OTC yetersizliğinde sitrüllin düşüklüğü ile beraber artmış karbamoil fosfat birikimi orotik asit üretimine yol açar, böylelikle orotik asidin idrarla atımı artmış olur. Sitrüllinemi tip 1 olarak da adlandırılan ASS yetersizliğinde sitrüllin birikimi gözlemlenmektedir. ASL yetersizliği olan arjinosüksinik asidürili hastalara, idrarda arjinosüksinat varlığı ile ayırıcı tanı koyulmaktadır. ARG – 1 yetersizliği ise kanda arjinin birikimiyle karakterizedir (Braissant 2010).

Sitrin veya ornitin translokaz gibi taşıyıcı protein yetersizlikleri klinik olarak klasik UCD’lerden farklılık göstermektedir. Sitrin aspartat – glutamat taşıyıcısıdır ve üre, protein ve nükleotit sentezi için aspartatı mitokondri dışına taşımakla sorumludur. Sitrin yetersizliği yetişkin gelişimli olan sitrüllinemi tip 2 hastalığına yol açabilmektedir. Ornitin translokaz yetersizliği ise hiperornitinemi, hiperamonemi, homositrüllinemi sendromu olarak bilinen çok nadir görülen bir hastalığa sebep olmaktadır.

Üre siklusunda görev alan enzimlerin sentezinden sorumlu genler tanımlanmış ve bu genlerle ilgili çok sayıda mutasyon tespit edilmiştir. Üre siklusu ile ilgili genetik veriler Tablo: 2 – 2’de özetlenmiştir. OTC dışındaki tüm enzim mutasyonları otozomal resesif kalıtım göstermekte iken OTC yetersizliği X’e bağlı geçiş göstermektedir (Singh 2009).

Tablo 2-2: Üre siklusundan sorumlu genler

Gen	Kromozomal lokus	Gen yapısı	Bulunduğu doku
N – asetilglutamat sentaz	17g21.3	7 ekzon 4 kb	Karaciğer, bağırsak, böbrek (eser), dalak
Karbamoilfosfat sentetaz I	2q35	38 ekzon	Karaciğer, bağırsak, böbrek (eser)
Ornitin transkarbomilaz	Xp21.1	8 ekzon	Karaciğer, böbrek (eser)
Arjinosüksinat sentaz	9q34	14 ekzon 63 kb	Karaciğer, böbrek, fibroblastlar, beyin (eser)
Arjinosüksinat liyaz	7cen-q11.2	17 ekzon	Karaciğer, böbrek, beyin, fibroblastlar
Arjinaz 1	6q23	8 ekzon 11,5 kb	Karaciğer, eritrositler, böbrek, lens, beyin (eser)

2.2.1. Tanı

Aile öyküsünde UCD tanısı olmayan veya konulamayan hastalarda tanı, doğum sonrası birkaç gün ile geç yetişkinlik dönemine kadar geniş bir aralıkta koyulabilmektedir. Semptomların ciddiyeti ve başlangıcı üre siklusundaki hangi enzimin yetersiz olduğuna ve rezidüel enzim aktivitesine bağlı olarak değişmektedir. Doğumdan sonra bir hafta içinde semptom veren bebekler erken gelişimli olarak sınıflandırılmaktadırlar ve hastalığın prognozu geç gelişimli hastalara göre daha ciddi olmaktadır. Hafif enzim defektleri veya kısmi rezidüel enzim aktivitesi bulunan hastalarda ise semptomlar doğumdan sonra aylar veya yıllar içinde gelişebilmektedir. Bu hastalar ise geç gelişimli hastalar olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Yenidoğan UCD'li hastalar genellikle miyadında doğmakta ve doğum sonrası 24 – 48 saat içerisinde semptom göstermemektedirler. Bu süreden sonra yenidoğanda letarji, emmeyi red, kusma, hipotermi ve respiratuvar arrest gibi semptomlar gelişebilmekte ve komayla sonuçlanabilmektedir. Görülen semptomlar hiperamonemiye bağlı gelişen ensefalopatiden kaynaklanmaktadır.

Plazma amonyak konsantrasyonunun 40 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olması normal olarak kabul edilmektedir. UCD'li çocuklarda amonyak konsantrasyonları bu değerin iki ila üç katı yükselmektedir. Hiperamonemi UCD'li hastalarda primer bulgu olmakla beraber başka metabolik hastalıklarda da gözlemlenmektedir. Miyadında doğan bebeklerde hiperamonemi tespit edildiyse, plazma anyon açığı, pH, CO_2 , amino asitler, glukoz ve idrar orotik asit ve organik asit değerleri bakılarak UCD diğer metabolik hastalıklardan ayrılabilir. Yüksek plazma CO_2 değeri metabolik alkalozu gösteren bir bulgu olup UCD'li hastalarda sıklıkla görülmektedir. Plazma amino asit profili içinde görülen yüksek glutamin konsantrasyonu da UCD'nin bir göstergesidir. Plazma glutamin konsantrasyonu plazma amonyak konsantrasyonu ile yüksek korelasyon göstermekte olup, hiperglutaminemi yükselmekte olan amonyak konsantrasyonunu işaret eder. Sitrülin konsantrasyonu ise üre siklus defekt tipini tanımlamada kullanılmaktadır. NAGS, CPS – 1 ve OTC yetersizliklerinde plazma değeri çok düşük olan sitrülin konsantrasyonu ASL ve ASS yetersizliklerinde yükselmektedir. Plazma arjinin konsantrasyonu ARG – 1 yetersizliği dışında düşüktür. Yüksek idrar orotik asit değerleri OTC yetersizliği için tanısal bulgudur (Wijburg ve Nassogne 2012).

2.2.2. Tıbbi Tedavi

2.2.2.1. Akut Tedavi Yönetimi

UCD'ye bağlı hiperamonemik atak geçiren hastanın tedavisinin amaçları; toksik amonyağı vücut sıvılarından uzaklaştırmak, amonyak üretimini baskılamak, elektrolit, asit – baz dengesi, dehidrasyon veya sıvı yüklemesi gibi bozuklukları düzeltmek ve varsa katabolik sürece yol açan hastalıkları tedavi etmektir. Acil tedavi ensefalopatisi ve hiperamonemisi olan hastalara hemen başlanmalıdır. Amonyak konsantrasyonları ve acil tedavi arasında kesin değer limitleri bulunmamağaysa da yenidoğanlarda plazma amonyak konsantrasyonlarının 200 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olması acil tedavinin gerekliliğini göstermektedir (Rodan ve ark. 2018; Wijburg ve Nassogne 2012).

2.2.2.2. Kronik Tedavi Yönetimi

UCD'nin kronik yönetimi beslenme tedavisi, farmakolojik tedavi ve esansiyel amino asit suplemantasyonunu içermektedir. Tedavi aynı zamanda hastalık, açlık ve egzersiz gibi metabolik problemlere yol açacak durumlardan da korunmayı sağlamalıdır.

Boy ve ağırlık takibi diyet uyumunu değerlendirmek için sık aralıklarla takip edilmelidir. Plazma amino asit konsantrasyonları rutin izlemde değerlendirilerek de diyet uyumu kontrol edilebilmektedir. Özellikle sodyum fenilbütirat kullanan hastalarda dallı zincirli amino asit konsantrasyonlarının takibi önem arz etmektedir.

Plazma amonyak konsantrasyonlarının takibi düzenli yapılmalı ve normal aralıklar içerisinde tutulmalıdır ancak plazma amonyak seviyesi stabil ve iyi kontrollü UCD'li hastalarda bile günlük bazda değişiklik göstermektedir. Açlık amonyak değerinin günlük total amonyak değerleriyle yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Wijburg ve Nassogne 2012).

Plazma glutamin konsantrasyonu da plazma amonyak değeriyle ilişkilidir. Rutin izlemde glutamin değerlerinin de takip edilmesi gerekli olup 900 – 1000 $\mu\text{mmol/L}$ 'nin üzerindeki değerler hastalığın kötü kontrollü olduğunu ve artmış hiperamonemik atak riskini gösterebilmektedir (Lee ve ark. 2016; Serrano ve ark. 2011).

UCD tedavisinde sodyum benzoat ve sodyum fenilbütirat, nitrojen atımına alternatif yollar oluşturarak amonyak temizleyici ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar (Burrage ve ark. 2014; Nagamani, Erez, ve Lee 2012; Scaglia 2010).

UCD'li tüm hastalarda (ARG – 1 yetersizliği hariç) plazma arjinin seviyeleri düşüktür. Bu nedenle arjininin plazma seviyeleri izlenerek desteklenmelidir. OTC ve CPS – 1 yetersizliklerinde ise arjinin sentezinde substrat olarak kullanılması için sitrüllin desteği verilebilir. UCD'nin uzun dönem yönetiminde kullanılması gereken ilaç ve amino asit desteği dozajları tabloda verilmiştir (Haeberle ve ark. 2012).

Tablo 2-3: İlaç dozajları

Hastalık	Sodyum benzoat	Sodyum fenilbütirat	L – Arjinin	L – Sitrüllin	Karbamoil-glutamat
NAGS yetersizliği	-	-	-	-	10 – 100 mg/kg/gün
CPS – 1 yetersizliği	$\leq 250\text{mg/kg/gün}$ Maksimum: 12 g/gün	$< 20 \text{ kg: } \leq 250\text{mg/kg/gün}$ $> 20 \text{ kg: } 5 \text{ g/m}^2/\text{gün}$ Maksimum: 12 g/gün	$\leq < 20 \text{ kg: } 100 - 200\text{mg/kg/gün}$ $> 20 \text{ kg: } 2,5 - 6 \text{ g/m}^2/\text{gün}$ Maksimum: 6 g/gün	$100 - 200 \text{ mg/kg/gün}$ Maksimum: 6 g/gün	-

OTC yetersizliği	≤ 250mg/kg/gün Maksimum: 12 g/gün	< 20 kg: 250mg/kg/gün	≤ < 20 kg: 100 - 200mg/kg/gün	100 - 200
		> 20 kg: 5 g/m ² /gün	> 20 kg: 2,5 - 6 g/m ² /gün	Maksimum: 6 g/gün
ASS yetersizliği	≤ 250mg/kg/gün Maksimum: 12 g/gün	< 20 kg: 250mg/kg/gün	≤ < 20 kg: 100 - 300mg/kg/gün	
		> 20 kg: 5 g/m ² /gün	> 20 kg: 2,5 - 6 g/m ² /gün	Maksimum: 6 g/gün
ASL yetersizliği	≤ 250mg/kg/gün Maksimum: 12 g/gün	< 20 kg: 300mg/kg/gün	≤ < 20 kg: 100 - 300mg/kg/gün	
		> 20 kg: 5 g/m ² /gün	> 20 kg: 2,5 - 6 g/m ² /gün	Maksimum: 6 g/gün
ARG yetersizliği	≤ 250mg/kg/gün Maksimum: 12 g/gün	< 20 kg: 250mg/kg/gün	≤ < 20 kg: 100 - 250mg/kg/gün	
		> 20 kg: 5 g/m ² /gün	> 20 kg: 2,5 - 6 g/m ² /gün	Maksimum: 12 g/gün

Üre siklus defekti olan birçok hastada nörolojik sekeller görülmektedir ve erken gelişim programı ve nöbetlere karşı spesifik tedaviler sağlamak gereklidir. Fizyoterapi mobiliteyi artırabilmekte ve solunum problemleri dahil tıbbi komplikasyonları önleyebilmektedir. Sürekli olarak ciddi metabolik düzensizlik riski olan kronik hastalığı olan bir çocuğu yetiştirmek, aileler için aşırı stresli olabilmektedir. Aileler ve hastalar psikososyal desteği de içeren multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duymaktadırlar (Fabre ve ark. 2013; Wijburg ve Nassogne 2012).

2.2.3. Beslenme Tedavisi

UCD tedavisini hem farmakolojik tedavi hem de beslenme tedavisi oluşturmaktadır (Scaglia 2010; Singh, 2007). Beslenme yönetimi yeterli enerji tüketiminin sağlanmasını ve protein kısıtlamasını içermektedir. Düşük proteinli diyet UCD tedavisinin önemli parçasını oluşturmaktadır. Düşük proteinli diyetin amacı bloke

olan metabolik yolağın substrat yükünü azaltarak toksik metabolit oluşumunu azaltmaktır (Boneh 2014).

Uzun dönem beslenme tedavisinin hedefleri; normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, plazma amonyak konsantrasyonlarını normalize etmek, esansiyel amino asit (EAA) desteği vererek protein yetersizliklerini önlemek ve mineral, vitamin, esansiyel yağ asitleri gibi diğer besin öğelerinin yetersizliğini önlemektir (Evans, Truby ve Boneh 2017).

2.2.3.1. Enerji ve Sıvı

Düşük proteinli diyetler birçok besinden kısıtlı olduklarından yeterli enerji alımını sağlayamamaktadırlar. Yetersiz enerji alımı endojen protein katabolizmasını artırarak amonyak üretimi artırır ve büyüme ve gelişme geriliğine yol açar. Beslenme tedavisindeki amaç hastanın yaşa ve cinsiyete uygun enerji gereksinimini sağlamaktır. Enerji hesabı hastanın metabolik stabilitesi, büyüme hızı ve aktivitesine göre bireyselleştirilmelidir.

Diyet enerjisi protein değişimleri ve serbest besinler kullanılarak sağlanabilir. UCD'li hastalar; proteinsiz besinleri (şeker, yağ vb.), 100 gram miktarında 1 gramdan düşük protein içeren sebze ve meyveleri, özel üretilmiş düşük proteinli ürünleri (düşük proteinli ekmek, makarna vb.) ve enerji suplemanlarını (glukoz polimerleri, yağ emülsiyonları, proteinsiz modüler ürünler) serbest olarak tüketebilmektedirler (Dixon ve ark. 2014).

Yetişkin hastalarda enerji gereksinimi Harris – Benedict formülü kullanılarak belirlenebilirken bebek ve çocuklarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün enerji denklemleri kullanılabilir. Hasta pre – obez ya da obez ise yaşa ve boya göre ideal ağırlığı kullanılmalıdır. UCD'li hastaların enerji alımları katabolizmayı önleyecek kadar olmalı ancak aşırı ağırlık kazanımı ve obeziteye yol açmamalıdır (Singh 2009). Düşük mobilitesi olan hastaların enerji gereksinimi sık antropometrik takip yapılarak belirlenmelidir (Dixon ve ark. 2014).

Katabolik süreci baskılamak için uzun açlıklardan kaçınılmalı ve uyku öncesinde gece öğün alımı sağlanmalıdır. UCD'li hastalarda uzun açlıklar gün içerisinde amonyak seviyelerinin yükselmesine yol açabilmektedir (Haerberle ve ark. 2012).

Sıvı alımı 1 yaş altı bebekler için 1,5 mL/kkal, 1 yaş üstü bebek ve yetişkinler için 1 mL/kkal olarak önerilmektedir. Dehidrasyon hiperamonemiye, overhidrasyon ise beyin ödemi gibi komplikasyonlara yol açabileceğinden, günlük sıvı alımına önem verilmelidir.

2.2.3.2. Protein

Düşük proteinli diyetler vücudun gereksinim duyduğu minimum miktarda protein, nitrojen ve esansiyel amino asitleri karşılamalıdır (Acosta ve ark. 2005). Güvenli protein alım miktarları Gıda ve Tarım Örgütü, Dünya Sağlık Örgütü ve Birleşmiş Milletler Üniversitesi tarafından yayınlanmış olan uzman komitesi raporları kullanılarak belirlenmektedir. Verilen değerlerin altında alınan protein miktarı bazı hastalarda yeterli büyüme ve gelişmeyi sağlasa da protein önerisi hastanın besin tüketim kayıtları, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal bulguları sık takip edilerek bireyselleştirilmelidir. Hastalığın tipi ve rezidüel enzim aktivitesi gibi faktörler tolere edilebilir protein miktarını etkilemektedir. Öneriler Tablo 2 – 4’te verilmiştir.

Tablo 2-4: Güvenli protein alım seviyeleri

Yaş	Güvenli protein alımı (g protein/kg/gün)
6 aydan küçük bebekler (ay)	
1	1,77
2	1,5
3	1,36
4	1,24
6	1,14
6 aydan büyük bebek ve çocuklar (yıl)	
0,5	1,31
1	1,14
1,5	1,03
2	0,97

3	0,9
4	0,86
5	0,85
6	0,89
7	0,91
8 – 9	0,92
10	0,91

Kadınlar

11	0,9
12	0,89
13	0,88
14	0,87
15	0,85
16	0,84
17	0,83
18	0,82

Erkekler

11	0,91
12 – 13	0,9
14	0,89
15	0,88
16	0,87
17	0,86
18	0,85

UCD'li hastalarda protein gereksinimi doğal protein kaynaklarından ve tıbbi besin olarak piyasada bulunan EAA karışımlarından sağlanmaktadır. Bebeklerde protein gereksiniminin %50'sinin EAA karışımlarından karşılanmasıyla optimal büyüme ve gelişmenin sağlandığı bildirilmiştir. Büyüme hızı yavaşladıkça EAA karışımı azaltılarak doğal protein alımı artırılabilir (Acosta ve ark. 2005; Pei ve Rajikan, 2014). EAA karışımı nitrojen alımını %16 – 14 oranında azaltmakta, dolaşımdaki amonyağın esansiyel olmayan amino asit sentezinde kullanılmasını sağlamakta ve böylece üre siklusuna giren amonyak miktarını azaltmaktadır. Amonyak temizleyici ilaçların dallı zincirli amino asitlerin plazma konsantrasyonlarını azalttığı bilindiğinden, EAA karışımlarının bu amino asitlerden zengin olması gereklidir (Burrage ve ark. 2014).

Proteinler protein katabolizmasını önlemek için gün içinde bölünerek verilmelidir. Proteinlerin ana öğünlere eşit olarak bölünmesi ve protein içeren ara öğünlerin verilmesi metabolik kontrolün sağlanması için önemlidir (Haerberle ve ark. 2012; Scaglia 2010).

Protein alımının düzenli izlemi tedavi için elzemdir. Protein gereksinimi ve toleransı yaş, cinsiyet, büyüme hızı, hastalığın doğası ve ciddiyeti ve diğer hastalıklar gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Çalışmalar büyüme hızı nedeniyle artan protein tolerasyonunun erken bebeklik döneminde metabolik kontrolü daha iyi sağladığını göstermiştir (Leonard ve Morris 2002).

Bebekler protein gereksinimlerinin %50'sini doğal protein kaynaklarından karşılayabilirler. 0 – 6 arası doğal protein kaynağı olarak anne sütü veya formül mama kullanılmalı, tamamlayıcı beslenmeye başlandıktan itibaren ise meyveler, sebzeler, tahıllar ve düşük proteinli ürünler doğal protein kaynağı olarak kullanılmalıdır (Pichler ve ark. 2017). UCD'li hastalarda porsiyon başına 1 gram protein içeren değişim listeleri kullanılmaktadır. Hasta ve ailesine değişim listelerinin kullanımı, protein sayımı, besin hazırlama gibi konularda eğitim verilmesi diyetle olan uyumu artırmaktadır (MacDonald ve ark. 2012).

2.2.3.3. Vitamin ve Mineraller

Düşük proteinli diyetle beslenen hastalarda vitamin ve mineral yetersizliği görüldüğü çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Tavil ve ark. 2006). Diyet alımlı çok kısıtlı olan vitamin ve mineraller için supleman kullanmak elzemdir. Protein kaynağı olarak düşük kaliteli proteinli besinleri tüketen bireyler demir, çinko, bakır, kalsiyum, B₁₂ ve D

vitamini yetersizliklerine yatkındırlar. Bu nedenle hastaların vitamin ve mineral alımları değerlendirilip Diyet Referans Alımını (DRI) karşılayacak düzeyde sağlanması gerekmektedir.

2.2.3.4. Esansiyel Yağ Asitleri

Düşük proteinli diyet, çocuklarda yetersiz esansiyel yağ asidi alımına yol açabilmektedir. UCD'li çocuklarda başlıca dokozaheksaenoik asit olmak üzere uzun zincirli çoklu doymamaış yağ asidi yetersizliği görüldüğünü bildirilmiştir. DSÖ 6 aydan büyük çocuklarda enerjinin % 3 – 4'ünün linoleik asitten % 0,4 – 0,6'sının ise α - linolenik asitten gelmesi gerektiğini önermektedir. Esansiyel yağ asidi alımı değerlendirmeli ve eksik var ise yerine koyulmalıdır. Esansiyel yağ asidi kaynakları supleman olarak ya da EAA karışımlarının içerisine koyularak verilebilir (Vlaardingerbroek ve ark. 2006).

2.2.3.5. Beslenme Tedavisinin İzlemi ve Değerlendirilmesi

Tedavinin etkinliği antropometrik ölçümler, biyokimyasal bulgular ve nörolojik testler aracılığıyla değerlendirilebilir. Bu testler üç günlük besin tüketim kayıtları ile ilişkilendirilmelidir.

Boy, ağırlık ve baş çevresi büyümenin ve beslenme durumunun değerlendirilmesi için önemli indikatörlerdir. Yaşa göre düşük boy uzunluğu ve ağırlık protein ve enerji yetersizliğini gösterebilir.

Hızlı tanı, amonyak temizleyici kullanımı ve iyi kontrollü beslenme tedavisi hastayı hiperamonemik komadan korumakta ve nörogelişimsel problemleri engellemektedir. Bu nedenle beslenme tedavisinin izlemi ve değerlendirilmesi iyi prognoz ve metabolik kontrol için elzemdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu yüksek lisans tez çalışması retrospektif gözlemsel çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmanın örneklemini İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı tarafından takip edilen UCD'li hastalar oluşturmaktadır. Hasta dosyaları 30 Mart 2019 tarihinden itibaren retrospektif olarak taranmış olup, çalışmaya düzenli hekim ve diyetisyen takibi olan 19 UCD'li hasta dahil edilmiştir. Karaciğer transplantasyonu geçiren ve UCD dışında başka bir metabolik hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

Hasta dosyalarından hastanın hekim tarafından alınmış antropometrik ölçümleri (boy, ağırlık ve baş çevresi), biyokimyasal bulguları (amonyak, glutamin, hemoglobin, hematokrit, albümin, total kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları) ve diyetisyen tarafından alınmış üç günlük besin tüketim kayıtları alınarak değerlendirilmiştir. Hastaların metabolik olarak stabil oldukları dönemdeki besin tüketim kayıtları ve biyokimyasal bulguları değerlendirilmiş olup, enfeksiyon varlığı gibi katabolik süreci tetikleyen durumların varlığındaki veriler değerlendirme dışı tutulmuştur.

Hastaların Z skor değerleri Türk çocukları için belirlenmiş olan referans değerler kullanılarak belirlenmiştir (Gökçay, Furman, ve Neyzi, 2008).

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics versiyon 24 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin frekansı, aritmetik ortalamaları, standart sapmaları, üst – alt değerleri ve oranları tanımlayıcı değerler olarak kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA testi kullanılmış olup, korelasyonlar Spearman korelasyonu kullanılarak saptanmıştır. 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Araştırmanın etik yönden onayı için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvurulmuştur. 01 Mart 2016 tarih ve A – 15 karar numarası ile çalışma oy birliğiyle etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastalar % 57,9'u kız ve % 42,1'i erkek olmak üzere toplam 19 hastadan oluşmaktadır (Tablo 4 – 1).

Tablo 4-1: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Sayı	%
Erkek	8	57,9
Kız	11	42,1
Toplam	19	100,0

Hastaların %21,1'i CPS – 1 yetersizliği, %21,1'i ASS yetersizliği, 15,8'i ASL yetersizliği, 10,5'i, ARG – 1 yetersizliği ve 31,6'sı OTC yetersizliği tanısı almışlardır (Tablo 4 – 2).

Tablo 4-2: Hastaların enzim yetersizliklerine göre dağılımı

	Sayı	%
CPS – 1 yetersizliği	4	21,1
ASS yetersizliği	4	21,1
ASL yetersizliği	3	15,8
ARG -1 yetersizliği	2	10,5
OTC yetersizliği	6	31,6
Toplam	19	100,0

Tablo 4 – 3'te hastaların cinsiyet ve hastalık tipine göre boy, ağırlık, baş çevresi ve Beden Kütle İndeksi (BKİ) Z skor ortalamaları verilmiştir. Kız hastaların ortalama boy Z skorları $-1,33 \pm 1,09$, ağırlık Z skorları $-0,72 \pm 1,26$, baş çevresi Z skorları $-1,30 \pm 0,90$ ve BKİ Z skorları $0,34 \pm 1,11$ olarak bulunmuştur. Erkek hastaların ortalama boy Z skorları $-1,43 \pm 1,02$, ağırlık Z skorları $-0,76 \pm 1,39$, baş çevresi Z skorları -

1,08±0,96 ve BKİ Z skorları 0,37±1,15 olarak bulunmuştur. Hastaların toplam Z skor ortalamaları ise boy için -1,38±0,97, ağırlık için -1,74±1,33, baş çevresi için -1,17±0,94 ve BKİ için 0,36±1,13'tür. Z skor değerleri ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır (p<0,05).

Tablo 4-3: Hastaların cinsiyete göre boy, ağırlık, baş çevresi ve BKİ Z skorları ortalamaları

	Erkek	Kız	Toplam
Boy Z skor	-1,43±1,02	-1,33±1,09	-1,38±0,97
Ağırlık Z skor	-0,76±1,39	-0,72±1,26	1,74±1,33
Baş çevresi Z skor	-1,08±0,96	-1,30±0,90	-1,17±0,94
BKİ Z skor	0,37±1,15	0,34±1,11	0,36±1,13

Hastaların hastaların biyokimyasal parametreleri Tablo 4 – 4'te verilmiştir. Hastaların ortalama amonyak konsantrasyonları 36,84±19,11 µmol/L, glutamin konsantrasyonları 522,60±308,94 mmol/L, albümin konsantrasyonları 4,17±0,35 g/dL, hemoglobin konsantrasyonları 10,92±1,39 g/dL, hematokrit değerleri %32,18±5,49, total kolesterol konsantrasyonları 186,56±26,18 mg/dL ve trigliserit konsantrasyonları 133,85±13,2 mg/dL olarak bulunmuştur.

Tablo 4-4: Hastaların bazı biyokimyasal parametreleri

	Ortalama±SS	Alt-Üst
Amonyak(µmol/L)	36,85±19,11	10 – 142
Glutamin(mmol/L)	522,60±308,94	43 – 1632
Albumin (g/dl)	4,17±0,35	3,5 – 5,0
Hemoglobin (g/dl)	10,92±1,39	6,2 – 13,7
Hematokrit (%)	32,18±5,49	12,0 – 52,0
Total kolesterol (mg/dl)	186,56±26,18	129 – 208
Trigliserit (mg/dl)	133,85±13,2	89 - 168

Hastaların hastalık tipine göre kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları Tablo 4 – 5'te verilmiştir. Hastaların kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları sırasıyla CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda $44,38 \pm 13,78$ $\mu\text{mol/L}$ ve $674,50 \pm 627,36$ mmol/L , ASS yetersizliği olan hastalarda $35,75 \pm 21,58$ $\mu\text{mol/L}$ ve $489,91 \pm 289,09$ mmol/L , ASL yetersizliği olan hastalarda $39,56 \pm 24,93$ $\mu\text{mol/L}$ ve $532,57 \pm 432,58$ mmol/L , ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda $32,32 \pm 16,65$ $\mu\text{mol/L}$ ve $502,35 \pm 244,75$ mmol/L , OTC yetersizliği olan hastalarda $40,32 \pm 11,2$ $\mu\text{mol/L}$ ve $560,45 \pm 244,35$ mmol/L olarak bulunmuştur. Gruplar arası kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo 4-5: Kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının hastalık tipine göre dağılımı

	Amonyak ($\mu\text{mol/L}$)	Glutamin (mmol/L)
CPS – 1 yetersizliği	$44,38 \pm 13,78$	$674,50 \pm 627,36$
ASS yetersizliği	$35,75 \pm 21,58$	$489,91 \pm 289,09$
ASL yetersizliği	$39,56 \pm 24,93$	$532,57 \pm 432,58$
ARG -1 yetersizliği	$32,32 \pm 16,65$	$502,35 \pm 244,75$
OTC yetersizliği	$40,32 \pm 11,2$	$560,45 \pm 244,35$
Toplam	$36,85 \pm 19,11$	$522,60 \pm 308,94$

Hastaların proteinin yaşa göre güvenli alım seviyesini karşılama oranları Tablo 4 – 6'da verilmiştir. Hastaların yaşa göre güvenli protein alım seviyesini karşılama oranları CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda % $133,21 \pm 39,43$, ASS yetersizliği olan hastalarda % $150,58 \pm 37,67$, ASL yetersizliği olan hastalarda % $171,37 \pm 28,82$, ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda % $205,12 \pm 9,04$, OTC yetersizliği olan hastalarda % $148,22 \pm 57,90$ olarak bulunmuştur. Hastaların toplam yaşa göre güvenli protein alım seviyesini karşılama oranları % $154,48 \pm 43,68$ 'dir. Gruplar arası proteinin yaşa göre güvenli alım seviyesini karşılama oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo 4-6: Hastaların hastalık tiplerine göre total protein alımlarının güvenli alım seviyesini karşılama oranları

	Güvenli alım düzeyi oranı (%)
CPS – 1 yetersizliği	133,21±39,43
ASS yetersizliği	150,58±37,67
ASL yetersizliği	171,37±28,82
ARG -1 yetersizliği	205,12±9,04
OTC yetersizliği	148,22±57,90
Toplam	154,48±43,68

Hastaların yaşa göre güvenli protein alım seviyesini karşılama oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 4 – 7’de incelenmiştir. Amonyak konsantrasyonları ile güçlü korelasyon bulunmuş ($r = -0,236$, $p = 0,001$), glutamin konsantrasyonları ile anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4-7: Hastaların yaşa göre güvenli protein alım seviyesini karşılama oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu

	Güvenli alım düzeyi oranı (%)	
	r	p
Amonyak($\mu\text{mol/L}$)	-0,236	0,001*
Glutamin(mmol/L)	-0,029	0,742

p değerinin hesaplanmasında Spearman’ın Sıralama Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

* $p < 0,05$

Hastaların kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 4 – 8’de incelenmiştir. Amonyak konsantrasyonları ile anlamlı bir güçlü korelasyon bulunmuştur ($r = 0,451$, $p = 0,000$).

Tablo 4-8: Hastaların kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu

	Amonyak($\mu\text{mol/L}$)	
	r	p
Glutamin(mmol/L)	0,451	0,000*

p değerinin hesaplanmasında Spearman'ın Sıralama Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

* $p < 0,01$

Hastaların hastalık tipine göre enerji alımlarının tahmini ortalama gereksinimi karşılama oranları Tablo 4 – 9’da verilmiştir. Hastaların enerji alımlarının tahmini ortalama gereksinimi karşılama oranları CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda % $166,50 \pm 56,67$, ASS yetersizliği olan hastalarda % $122,96 \pm 27,59$, ASL yetersizliği olan hastalarda % $130,81 \pm 21,89$, ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda % $96,02 \pm 25,16$, OTC yetersizliği olan hastalarda % $110,29 \pm 28,90$ olarak bulunmuştur. Hastaların toplam enerji alımlarının tahmini ortalama gereksinimi karşılama oranları % $129,69 \pm 39,52$ ’dir. Gruplar arası tahmini enerji alım oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo 4-9: Hastaların hastalık tipine göre enerji alımlarının tahmini ortalama gereksinimi karşılama oranları

	Tahmini ortalama enerji alım oranı (%)
CPS – 1 yetersizliği	$166,50 \pm 56,67$
ASS yetersizliği	$122,96 \pm 27,59$
ASL yetersizliği	$130,81 \pm 21,89$
ARG -1 yetersizliği	$96,02 \pm 25,16$
OTC yetersizliği	$110,29 \pm 28,90$
Toplam	$129,69 \pm 39,52$

Hastaların hastalık tipine göre enerji alımlarının tahmini ortalama gereksinimi karşılama oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 4 – 10’da incelenmiştir. Amonyak konsantrasyonları ile güçlü korelasyon bulunmuş ($r = -0,365$, $p = 0,000$), glutamin konsantrasyonları ile anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4-10: Hastaların tahmini ortalama enerji gereksinim seviyesini karşılama oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu

	Güvenli alım düzeyi oranı (%)	
	r	p
Amonyak($\mu\text{mol/L}$)	-0,365	0,000*
Glutamin(mmol/L)	-0,157	0,080

p değerinin hesaplanmasında Spearman'ın Sıralama Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

* $p < 0,01$

Hastaların hastalık tipine göre protein/enerji oranları Tablo 4 – 9’da verilmiştir. Hastaların protein/enerji oranları CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda $1,56 \pm 0,24$ g/100 kkal, ASS yetersizliği olan hastalarda $1,80 \pm 0,26$ g/100 kkal, ASL yetersizliği olan hastalarda $1,93 \pm 0,18$ g/100 kkal, ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda $1,47 \pm 0,15$ g/100 kkal, OTC yetersizliği olan hastalarda $1,66 \pm 0,28$ g/100 kkal olarak bulunmuştur. Hastaların protein/enerji oranları $1,74 \pm 0,28$ g/100 kkal’dır. Gruplar arası protein/enerji oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo 4-11: Hastaların hastalık tipine göre protein/enerji oranları

	Protein/enerji oranı (g/100 kkal)
CPS – 1 yetersizliği	$1,56 \pm 0,24$
ASS yetersizliği	$1,80 \pm 0,26$
ASL yetersizliği	$1,93 \pm 0,18$
ARG -1 yetersizliği	$1,47 \pm 0,15$
OTC yetersizliği	$1,66 \pm 0,28$
Toplam	$1,74 \pm 0,28$

Hastaların hastalık tipine göre protein/enerji oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 4 – 12’de incelenmiştir. Amonyak ve glutamin konsantrasyonları ile korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r = -0,372$, $p = 0,000$, $r = -0,221$, $p = 0,013$).

Tablo 4-12: Hastaların protein/enerji oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu

	Protein/enerji oranı (g/100 kkal)	
	r	p
Amonyak($\mu\text{mol/L}$)	-0,372	0,000**
Glutamin(mmol/L)	-0,221	0,013*

p değerinin hesaplanmasında Spearman'ın Sıralama Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

* p<0,05

** p<0,01

Hastaların hastalık tipine göre total protein/esansiyel amino asit alım oranları Tablo 4 – 13'te verilmiştir. Hastaların total protein/esansiyel amino asit alım oranları CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda % 53,17 \pm 17,57, ASS yetersizliği olan hastalarda % 44,50 \pm 10,31, ASL yetersizliği olan hastalarda % 41,27 \pm 3,43, ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda % 46,86 \pm 4,94, OTC yetersizliği olan hastalarda % 23,43 \pm 23,53 olarak bulunmuştur. Hastaların total protein/esansiyel amino asit alım oranları % 40,39 \pm 17,54'dir. Gruplar arası total protein/esansiyel amino asit alım oranları OTC yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4-13: Hastaların hastalık tipine göre total protein/esansiyel amino asit alım oranları

	Esansiyel amino asit oranı (%)
CPS – 1 yetersizliği	53,17 \pm 17,57
ASS yetersizliği	44,50 \pm 10,31
ASL yetersizliği	41,27 \pm 3,43
ARG -1 yetersizliği	46,86 \pm 4,94
OTC yetersizliği	23,43 \pm 23,53
Toplam	40,39 \pm 17,54

Hastaların hastalık tipine göre total protein/esansiyel amino asit alım oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 4 – 14'te incelenmiştir. Amonyak ve glutamin konsantrasyonları ile korelasyon bulunamamıştır (p<0,05).

Tablo 4-14: Hastaların total protein/esansiyel amino asit alım oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarının korelasyonu

	Total protein/esansiyel amino asit oranı (%)	
	r	p
Amonyak($\mu\text{mol/L}$)	0,122	0,090
Glutamin(mmol/L)	-0,053	0,558

5. TARTIŞMA

Araştırma UCD'li hastaların protein ve enerji alımlarıyla bazı biyokimyasal parametrelerin arasındaki ilişkiyi incelemek ve hastaların protein toleransları hakkında bilgi edinmeyi hedeflemiştir. Literatürde UCD'li hastaların protein ve enerji alımlarını değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Ulaşılan literatür verileri ile çalışmanın sonuçları karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

Hastaların %21,1'i CPS – 1 yetersizliği, %21,1'i ASS yetersizliği, 15,8'i ASL yetersizliği, 10,5'i, ARG – 1 yetersizliği ve 31,6'sı OTC yetersizliği tanısı almışlardır. Kalkan Uçar ve arkadaşlarının İzmir ilinde yaptığı bir çalışmada takip edilen hastaların %31'i CPS – 1 yetersizliği, %23'ünün ASS yetersizliği, %31'inin ASL yetersizliği, %7'sinin ARG – 1 yetersizliği ve %8'inin OTC yetersizliği tanısı aldıkları bildirilmiş olup, hastalık tipi frekansının takip edilen merkezler arasında homojenite göstermediği sonucuna ulaşılmaktadır (Kalkan Uçar ve ark. 2016).

Hastaların cinsiyet ve hastalık tipine göre boy, ağırlık, baş çevresi ve Beden Kütle İndeksi (BKİ) Z skor ortalamaları incelendiğinde kız hastaların ortalama boy Z skorları $-1,33 \pm 1,09$, ağırlık Z skorları $-0,72 \pm 1,26$, baş çevresi Z skorları $-1,30 \pm 0,90$ ve BKİ Z skorları $0,34 \pm 1,11$ olarak bulunmuştur. Erkek hastaların ortalama boy Z skorları $-1,43 \pm 1,02$, ağırlık Z skorları $-0,76 \pm 1,39$, baş çevresi Z skorları $-1,08 \pm 0,96$ ve BKİ Z skorları $0,37 \pm 1,15$ olarak bulunmuştur. Hastaların toplam Z skor ortalamaları ise boy için $-1,38 \pm 0,97$, ağırlık için $-1,74 \pm 1,33$, baş çevresi için $-1,17 \pm 0,94$ ve BKİ için $0,36 \pm 1,13$ 'tür. Z skor değerleri ve cinsiyet arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($p < 0,05$). Hastaların Z skor değerlerinin -1 ile 1 aralığında olması büyüme ve gelişme geriliğinin yaygın görülen bir sorun olmadığını göstermektedir. Evans, Trubu ve Boneh'nin UCD'li hastalarda yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada hastaların %90'ının ağırlık Z skorları, %86'sının boy Z skorları ve %98'inin BKİ Z skorlarının -1'den büyük olduğu bildirilmiş olup, veriler çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Hastaların ortalama amonyak konsantrasyonları $36,84 \pm 19,11$ $\mu\text{mol/L}$, glutamin konsantrasyonları $522,60 \pm 308,94$ mmol/L , albümin konsantrasyonları $4,17 \pm 0,35$ g/dL , hemoglobin konsantrasyonları $10,92 \pm 1,39$ g/dL , hematokrit değerleri $\%32,18 \pm 5,49$, total kolesterol konsantrasyonları $186,56 \pm 26,18$ mg/dL ve trigliserit konsantrasyonları

133,85±13,2 mg/dL olarak bulunmuştur. Biyokimyasal parametrelerin ortalamaları referans değerler arasında olup, amonyak değerlerine bakıldığında hastaların kontrollerinin sağlandığı görülmektedir.

Hastaların kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları sırasıyla CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda 44,38±13,78 µmol/L ve 674,50±627,36 mmol/L, ASS yetersizliği olan hastalarda 35,75±21,58 µmol/L ve 489,91±289,09 mmol/L, ASL yetersizliği olan hastalarda 39,56±24,93 µmol/L ve 532,57±432,58 mmol/L, ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda 32,32±16,65 µmol/L ve 502,35±244,75 mmol/L, OTC yetersizliği olan hastalarda 40,32±11,2 µmol/L ve 560,45±244,35 mmol/L olarak bulunmuştur. CPS - 1 ve OTC yetersizliği olan hastaların ortalama kan amonyak konsantrasyonları daha yüksek bulunmuş olsa da gruplar arası kan amonyak ve glutamin konsantrasyonlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p<0,05).

Hastaların yaşa göre güvenli protein alım seviyesini karşılama oranları CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda % 133,21±39,43, ASS yetersizliği olan hastalarda % 150,58±37,67, ASL yetersizliği olan hastalarda % 171,37±28,82, ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda % 205,12±9,04, OTC yetersizliği olan hastalarda % 148,22±57,90 olarak bulunmuştur. Hastaların toplam yaşa göre güvenli protein alım seviyesini karşılama oranları % 154,48±43,68'dir. Tüm hastalık gruplarında protein alımlarının önerilen minimum miktarın üstünde çıkabildiği görülmektedir. Bu veriler Birleşik Krallık'ta ve Avrupa genelinde yapılmış olan iki çalışmanın verileriyle benzerlik göstermektedir (Adam ve ark 2013, 2012). Gruplar arası proteinin yaşa göre güvenli alım seviyesini karşılama oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p<0,05).

Hastaların yaşa göre güvenli protein alım seviyesini karşılama oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 4 – 7'de incelenmiştir. Amonyak konsantrasyonları ile güçlü korelasyon bulunmuş (r = -0,236, p = 0,001), glutamin konsantrasyonları ile anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir (p<0,05). Yetersiz protein alımı vücut proteinlerinin yıkımına yol açarak protein katabolizmasına yol açmaktadır. Amonyak konsantrasyonları ile güvenli protein alım seviyesini karşılama oranında görülen negatif korelasyon, klinikte takip edilen hastalarda fazla protein tüketiminin değil yetersiz protein tüketiminin sık görülen bir problem olduğunu göstermektedir. UCD'li hastalarda proteinden kaçınma ve yetersiz enerji alımı gibi yeme davranışlarının gözlemlendiği bildirilmiştir (Evans ve ark. 2012). Çalışmamızda

çıkan bu sonuç da UCD'li hastalarda yetersiz alımın fazla alıma göre daha üstünde durulması gereken bir husus olduğunu doğrulamaktadır.

Amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasında anlamlı bir güçlü korelasyon bulunmuştur ($r = -0,451$, $p = 0,000$). Literatürde de amonyak ile glutamin konsantrasyonlarının ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakta olup, çalışmamızda da benzer bir sonuca ulaşılmıştır (Lee ve ark. 2016; Rodney ve Boneh 2013; Scaglia 2010; Serrano ve ark. 2011).

Hastaların enerji alımlarının tahmini ortalama gereksinimi karşılama oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon incelenmiştir. Amonyak konsantrasyonları ile güçlü korelasyon bulunmuş ($r = -0,365$, $p = 0,000$), glutamin konsantrasyonları ile anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ($p < 0,05$). Yetersiz enerji alımı katabolizmayı tetiklemektedir. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç Evans ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın verileriyle benzerlik göstermemiştir (Evans ve ark. 2012). Literatürde de belirtildiği gibi katabolizmayı önleyecek enerji alımını sağlamak amonyak kontrolünün sağlanmasında önem arz etmektedir. Çalışmamızın sonuçları bu tezi desteklemektedir.

Hastaların protein/enerji oranları CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda $1,56 \pm 0,24$ g/100 kkal, ASS yetersizliği olan hastalarda $1,80 \pm 0,26$ g/100 kkal, ASL yetersizliği olan hastalarda $1,93 \pm 0,18$ g/100 kkal, ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda $1,47 \pm 0,15$ g/100 kkal, OTC yetersizliği olan hastalarda $1,66 \pm 0,28$ g/100 kkal olarak bulunmuştur. Hastaların protein/enerji oranları $1,74 \pm 0,28$ g/100 kkal'dir. Gruplar arası protein/enerji oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0,05$).

Hastaların protein/enerji oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon incelenmiştir. Amonyak ve glutamin konsantrasyonları ile korelasyon bulunmuştur (sırasıyla $r = -0,372$, $p = 0,000$, $r = -0,221$, $p = 0,013$). 100 kkal başına düşen protein oranının azalması amonyak ve glutamin konsantrasyonlarında artışa yol açmaktadır. Vücutta proteinin enerji yolağına girmemesi için enerjinin yeterli miktarda alınması gereklidir. Literatürde UCD'li hastaların protein/enerji oranları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. UCD için hazırlanmış tedavi rehberlerinde de protein/enerji oranıyla ilgili öneriler verilmemektedir (Boneh, 2014; Haerberle ve ark. 2012). Çalışmamızda çıkan anlamlılık protein/enerji oranı ile ilgili önerilerin geliştirilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

Hastaların hastalık tipine göre total protein/esansiyel amino asit alım oranları CPS – 1 yetersizliği olan hastalarda % $53,17 \pm 17,57$, ASS yetersizliği olan hastalarda % $44,50 \pm 10,31$, ASL yetersizliği olan hastalarda % $41,27 \pm 3,43$, ARG – 1 yetersizliği olan hastalarda % $46,86 \pm 4,94$, OTC yetersizliği olan hastalarda % $23,43 \pm 23,53$ olarak bulunmuştur. Hastaların total protein/esansiyel amino asit alım oranları % $40,39 \pm 17,54$ 'dir. Gruplar arası total protein/esansiyel amino asit alım oranları OTC yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Ortalama EAA alım oranları literatürde önerilen miktarlarla uyum göstermektedir. OTC yetersizliği olan hastaların ortlamalarının düşük olması, OTC yetersizliği olan kız hastaların protein toleranslarının yüksek ve EAA karşımı kullanım oranlarının düşük olmasıyla açıklanabilir.

Hastaların hastalık tipine göre total protein/esansiyel amino asit alım oranları ile kan amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki korelasyon Tablo 4 – 14'te incelenmiştir. Amonyak ve glutamin konsantrasyonları ile korelasyon bulunamamıştır ($p < 0,05$). Hastaların protein alımlarının önerilen güvenli alım değerlerinin üzerinde olmasının anlamlılığı etkilediği düşünülmektedir.

Çalışmanın sonucunda hastaların ortalama Z skor değerleri, protein ve enerji alımları incelendiğinde hastaların yeterli enerji ve protein alımlarının sağlandığı ve büyüme gelişme geriliğine rastlanmadığı tespit edilmiştir. Hastaların protein alımlarının önerilen değerlerin % $154,48 \pm 43,68$ üstünde olması ve bu alımlarla hiperamoneminin görülmemesi, hastaların protein toleranslarının rehber önerilerinden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastaların protein alımları ve amonyak konsantrasyonları arasında bulunan negatif korelasyon, UCD'li hastalarda aşırı protein tüketimi yerine yetersiz alımın bir sorun olduğuna işaret etmektedir. Protein/enerji oranı ile amonyak ve glutamin konsantrasyonları arasındaki negatif korelasyon ise takip açısından enerji alımının ve proteinin enerji için kullanımının önüne geçilmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmadan çıkan sonuçlar UCD'li çocuklar için geniş ölçekli araştırmalar vasıtasıyla daha yüksek protein alım önerilerinin geliştirilmesini, yetersiz enerji ve protein alımını önlemek için stratejiler geliştirilmesini, protein/enerji oranı ile ilgili çalışmaların yapıp rehberlere bu açıdan öneriler eklenmesini önermektedir.

KAYNAKLAR

- Acosta, P. B., Yannicelli, S., Ryan, A. S., Arnold, G., Marriage, B. J., Plewinska, M. ve ark. (2005). Nutritional therapy improves growth and protein status of children with a urea cycle enzyme defect. *Molecular Genetics and Metabolism*, 86(4), 448–455. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.08.012>
- Adam, S., Almeida, M. F., Assoun, M., Baruteau, J., Bernabei, S. M., Bigot, S. ve ark. (2013). Dietary management of urea cycle disorders: european practice. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110(4), 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.09.003>
- Adam, S., Champion, H., Daly, A., Dawson, S., Dixon, M., Dunlop, C. ve ark. (2012). Dietary management of urea cycle disorders: UK practice. *Journal of Human Nutrition and Dietetics : The Official Journal of the British Dietetic Association*, 25(4), 398–404. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2012.01259.x>
- Boneh, A. (2014). Dietary protein in urea cycle defects: How much? Which? How? *Molecular Genetics and Metabolism*, 113(1 – 2), 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.04.009>
- Braissant, O. (2010). Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, 100(suppl), S3–S12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.02.010>
- Brosnan, J. T. ve Brosnan, M. E. (2010). Creatine metabolism and the urea cycle. *Molecular Genetics and Metabolism*, 100(Suppl), S49–52. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.02.020>
- Burrage, L. C., Jain, M., Gandolfo, L., Lee, B. H. ve Nagamani, S. C. S. (2014). Sodium phenylbutyrate decreases plasma branched-chain amino acids in patients with urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, 113(1–2), 131–135. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.06.005>
- Chakrapani, A., Martinelli, D., Valayannopoulos, V., Burlina, A., Rubio, V., Sanjurjo Crespo, P. ve ark. (2012). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>
- Dixon, M., MacDonald, A., White, F. ve Stafford, J. (2014). Disorders of amino acid metabolism, organic acidemias and urea cycle disorders. İçinde V. Shaw (Ed.),

- Clinical Paediatric Dietetics*. Birleşik Krallık: John Wiley ve Sons, Ltd.; 381-525
- Evans, M., Truby, H. ve Boneh, A. (2017). The relationship between dietary intake, growth, and body composition in inborn errors of intermediary protein metabolism. *The Journal of Pediatrics*, 188, 163–172. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.048>
- Evans, S., Alroqaiba, N., Daly, A., Neville, C., Davies, P. ve MacDonald, A. (2012). Feeding difficulties in children with inherited metabolic disorders: a pilot study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 25(3), 209–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2012.01229.x>
- Fabre, A., Baumstarck, K., Cano, A., Loundou, A., Berbis, J., Chabrol, B. ve ark. (2013). Assessment of quality of life of the children and parents affected by inborn errors of metabolism with restricted diet: preliminary results of a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 11(1), 158. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-158>
- Gökçay, G., Furman, A., ve Neyzi, O. (2008). Updated growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. *Child: Care, Health and Development*, 34(4), 454–463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2008.00813.x>
- Häberle, J., ve Lindner, M. (2016). Diagnostik und therapie von harnstoffzyklusstörungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 164(10), 883–891. <https://doi.org/10.1007/s00112-016-0117-8>
- Haeberle, J., Boddaert, N., Burlina, A., Chakrapani, A., Dixon, M., Huemer, M. ve ark. (2012). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>
- Harvey, R. A. (Ed). (2011). *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. Philadelphia:Wolters Kluwer Health.
- Humphrey, M., Truby, H. ve Boneh, A. (2014). New ways of defining protein and energy relationships in inborn errors of metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism*, 112(4), 247-258. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.008>
- Kalkan Uçar, S., Canda, E., Köse, M., Kağınıcı, M., Altun Köroğlu, Ö., Çalkavur, Ş. Ve ark. (2016). Presentation and management of classical urea cycle disorders: lessons from our experience. *Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital*, 6(2), 89–96. <https://doi.org/10.5222/buchd.2016.089>

- Lee, B., Diaz, G. A., Rhead, W., Lichter-Konecki, U., Feigenbaum, A., Berry, S. A. ve ark. (2016). Glutamine and hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, 117(1), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.11.005>
- Leonard, J. V. ve Morris, A. A. M. (2002). Urea cycle disorders. *Seminars in Neonatology*, 7(1), 27–35. <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0085>
- MacDonald, A., van Rijn, M., Feillet, F., Lund, A. M., Bernstein, L., Bosch, A. M. ve ark. (2012). Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Annals of Nutrition ve Metabolism*, 61(4), 289–295. <https://doi.org/10.1159/000342256>
- Nagamani, S. C. S., Erez, A. ve Lee, B. (2012). Argininosuccinate lyase deficiency. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 14(5), 501–507. <https://doi.org/10.1038/gim.2011.1>
- Nelson, D. L. ve Cox, M. M. (Ed.). (2000). *Lehninger Principles Of Biochemistry*. New York, Worth Publishers.
- Pei, K. ve Rajikan, R. (2014). Growth and Nutritional Status of Children with Urea Cycle Defects (UCD): A 6-months Follow up Study in Institute of Pediatric, Hospital Kuala Lumpur. *International Journal of Clinical Nutrition*, 2(3), 41–52. <https://doi.org/10.12691/ijcn-2-3-1>.
- Pichler, K., Michel, M., Zlomy, M., Scholl-Buergi, S., Ralser, E., Jörg-Streller, M. ve ark. (2017). Breast milk feeding in infants with inherited metabolic disorders other than phenylketonuria – a 10-year single-center experience. *Journal of Perinatal Medicine*, 45(3), 1–8. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0205>
- Rodan, L. H., Aldubayan, S. H., Berry, G. T. ve Levy, H. L. (2018). Acute illness protocol for urea cycle disorders. *Pediatric Emergency Care*, 34(6), e115–e119. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001298>
- Rodney, S. ve Boneh, A. (2013). Amino acid profiles in patients with urea cycle disorders at admission to hospital due to metabolic decompensation. *JIMD Reports*, 9, 97–104. https://doi.org/10.1007/8904_2012_186
- Rodwell V. W., Bender D., Botham K. M., Kenelly P. J. ve Weil P., A., (Ed.). (2003). *Harper's Illustrated Biochemistry*. New York: McGraw-Hill.
- Scaglia, F. (2010). New insights in nutritional management and amino acid supplementation in urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, 100

- (Suppl), S72-S76. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.02.019>
- Serrano, M., Ormazábal, a., Vilaseca, M. a., Lambruschini, N., Garcia-Romero, R., Meavilla, S. ve ark. (2011). Assessment of plasma ammonia and glutamine concentrations in urea cycle disorders. *Clinical Biochemistry*, 44(8–9), 742–744. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.03.136>
- Singh, R. H. (2007). Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 30(6), 880–887. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0718-4>
- Singh, R. H. (2009). Nutrition management of patients with inherited disorders of urea cycle enzymes. İçinde P. B. Acosta (Ed.), *Nutrition Management of Patients With Inherited Metabolic Disorders*. ABD: Jones ve Bartlett Learning; 405-429.
- Summar, M. L., Koelker, S., Freedenberg, D., Le Mons, C., Haberle, J., Lee, H.-S. ve ark. (2013). The incidence of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110(1–2), 179–180. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.07.008>
- Tavil, B., Sivri, H. S. K., Coskun, T., Gurgey, A., Ozyurek, E., Dursun, A. ve ark. (2006). Haematological findings in children with inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29(5), 607–611. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0379-8>
- Vlaardingerbroek, H., Hornstra, G., de Koning, T. J., Smeitink, J. A. M., Bakker, H. D., de Klerk, H. B. C. ve ark. (2006). Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism*, 88(2), 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.01.012>
- Wijburg, F. ve Nassogne, M.-C. (2012). Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. İçinde Saudubray, J. M., van den Berghe, G., ve Walter, J. (Ed.), *Inborn Metabolic Diseases*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 279-310.
- Zschocke, J. ve Hoffmann, G. F. (2004). *Vademecum Metabolicum: Manual Of Metabolic Paediatrics*. Stuttgart: Milupa Schattauer.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



Sayı : 83045809/604.01/ 02 - 82627
Konu:

İstanbul .../.../...

02 Mart 2016

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İlgi: 08.02.2016 tarih, 29430533-604.01.01-48222 sayılı yazınıza:

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Halit ÇAM'ın danışmanlığında Arş.Gör.Çınar ERGİNBAŞ'ın yürütücülüğünde "Üre Siklus Defektli Hastaların Protein Toleranslarının ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi" başlıklı Yüksek Lisan Tezi (Retrospektif) hakkında ilgi yazınız ve ekleri 01 Mart 2016 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Eki:
1 dosya

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ÜRE SIKLUS DEFEKTLİ HASTALARIN PROTEİN TOLERANSLARININ VE BESLENME DURUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%9 BENZERLİK ENDEKSİ	%6 İNTERNET KAYNAKLARI	%2 YAYINLAR	%9 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	%1
2	Submitted to Haliç Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
3	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	%1
4	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	Nihan Çakır Biçer, Emine Aksoydan, Çiğdem Aktuğlu Zeybek, Kenan Barut, Özgür Kasapçopur. "Relationship between vitamin B12, homocysteine and oxidative stress in juvenile idiopathic arthritis", Bakirkoy Tıp Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy, 2016 Yayın	%1
6	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Çınar	Soyadı	Erginbaş
Doğ.Yeri	Salihli	Doğ.Tar.	
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	TC Kim No	60214143528
Email	c.erginbas@gmail.com	Tel	05327045772

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İstanbul Bilim Üniversitesi	2012
Lise	Sekine Evren Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
2.	Araştırma Görevlisi	İstanbul Arel Üniversitesi	2013 - Halen
1.	Öğretim Görevlisi	İstanbul Bilim Üniversitesi	2012 - 2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YÖKDİL Puanı	ÜDS Puanı
İngilizce	Çok İyi	İyi	İyi	83	80

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	72	72	68

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Adobe Indesign	Orta
IBM SPSS	İyi
Microsoft Office	İyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler (SCI – Expanded):

Büyüknal Serkan Kemal,Şakar Fitnat Şule,Turhan İlkay,Erginbaş Çınar,Sandıkçı Altunalmaz Sema,Aksu Filiz,Yılmaz Funda,Kahraman Tolga (2015). Presence of Salmonella spp Listeria monocytogenes Escherichia coli O157 and Nitrate Nitrite Residue Levels in Turkish Traditional Fermented Meat Products Sucuk and Pastırma. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, Doi: 10.9775/kvfd.2015.14238 (Yayın No: 1657915)

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında (proceedings) basılan bildiriler :

Yiğit Zerrin,Persil Özkan Özlem,Büyükunal Serkan Kemal,Erginbaş Çınar,Şakar Fitnat Şule (2017). Kardiyovasküler hastalık tanısı almış hastaların genel beslenme bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi. *Uluslararası Sağlıklı Beslenme Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)*(Yayın No:4088310)

Persil Özkan Özlem,Büyükunal Serkan Kemal,Yiğit Zerrin,Erginbaş Çınar,Şakar Fitnat Şule (2017). Kardiyovasküler Hastalık Tanısı Almış Hastaların Genel Beslenme Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Uluslararası Sağlıklı Beslenme Kongresi Gastro İntestinal Hastalıklar (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)*(Yayın No:4397133)

Şakar Fitnat Şule,Erginbaş Çınar,Büyükunal Serkan Kemal,Turhan İlkay,Yılmaz Eker Funda,Kahraman Tolga (2015). Presence of Salmonella spp Listeria monocytogenes Escherichia coli O157 Nitrate Nitrite Residue Levels In Turkish Traditional Fermented Meat Products Soudjouck Pastrami. *International VETistanbul Group Congress-2015* (Yayın No:1409169)

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

Erginbaş Çınar,Kiykim Ertuğrul,Aktuğlu Zeybek Ayşe Çiğdem,Günaydin Derya,Topuz Hanim Şeyma,Altay İkbâl Süheyla (2015). Konjenital Glukoz Galaktoz Malabsorbsiyonlu Çocukların Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi. *XIII. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi* (Yayın No:1409024)

Çakir Biçer Nihan,Kiykim Ertuğrul,Tanyel Zübarioğlu,Cansever Mehmet Şerif,Aktuğlu Zeybek Ayşe Çiğdem,Erginbaş Çınar,Altay İkbâl Süheyla,Aydin Ahmet (2015). Tetrahidrobiyopterin BH4 Kullanan Hastalarda Fenilalanin Toleransının Değerlendirilmesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneyimi. *Xiii. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi* (Yayın No:1409075)

Başhan Uğurcan,Büyükunal Serkan Kemal,Şakar Fitnat Şule,Turhan İlkay,Erginbaş Çınar,Kızmaz Veysi,Başhan Mehmet (2015). Kuzu Dana ve Keçinin But Kol ve Göğüs Kaslarındaki Yağ Asidi İçeriklerinin Karşılaştırılması. *I. İstanbul Beslenme Ve Diyetetik Kongresi* (Yayın No:1409116)

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Blog yazarlığı, sinema, postmodern sanat, illüstrasyon.