

T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**HOMOSİSTİNÜRİLİ HASTALARDA DÜŞÜK PROTEİNLİ DİYET  
TEDAVİSİNİN HASTALIĞIN SEYRİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Hümevra ÇİĞDEM**

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI  
BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İndrani KALKAN**

**EYLÜL, 2019**



T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**HOMOSİSTİNÜRİLİ HASTALARDA DÜŞÜK PROTEİNLİ DİYET  
TEDAVİSİNİN HASTALIĞIN SEYRİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Hümeyra ÇİĞDEM**  
**(Y1716.050015)**

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**  
**BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İdrani KALKAN**

**EYLÜL, 2019**



## TEZ ONAYI

T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ



### YÜKSEK LİSANS TEZ ONAY FORMU

Enstitümüz Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans Programı Y1716.050015 numaralı öğrencisi Hümeysra ÇİĞDEM'in "HOMOSİSTİNÜRİLİ HASTALARDA DÜŞÜK PROTEİNLİ DİYET TEDAVİSİNİN HASTALIĞIN SEYRİNE ETKİSİ" adlı tez çalışması Enstitümüz Yönetim Kurulunun 27.08.2019 tarih ve 2019/10 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile Tezli Yüksek Lisans tezi 30.09.2019 tarihinde kabul edilmiştir.

<u>Unvan</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Üniversite</u>	<u>İmza</u>
<b>ASIL ÜYELER</b>			
<b>Danışman</b>	Dr. Öğr. Üyesi	İndrani KALKAN	İstanbul Aydın Üniversitesi
<b>1. Üye</b>	Dr. Öğr. Üyesi	İkbal Süheyla ALTAY	İstanbul Aydın Üniversitesi
<b>2. Üye</b>	Doç. Dr.	Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
<b>YEDEK ÜYELER</b>			
<b>1. Üye</b>	Dr. Öğr. Üyesi	Menekşe KILIÇARSLAN	İstanbul Aydın Üniversitesi
<b>2. Üye</b>	Doç. Dr.	Ertuğrul KIYKIM	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

### ONAY

Prof. Dr. Ragıp Kutay KARACA  
Enstitü Müdürü



## **YEMİN METNİ**

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 haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim. (30/09/2019)

**Hümevra ÇİĞDEM**





## ÖNSÖZ

Bu çalışmada ülkemizde ve dünyada nadir olarak görülen Homosistinüri hastalığının, hastalığın komplikasyonlarının ve hastalığa özgü uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin hastalığın seyrine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın gerçekleşmesine katkıda bulunan, hayata farklı pencerelerden bakmayı öğreten tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Homosistinüri hastalarına,

Diyet yazmanın sanat olduğu, diyetisyen olmanın ayrıcalığının doruk noktası olan tüm Beslenme ve Metabolizma bölümüne,

Gece gündüz demeden her anımda, her sorumda, her sorunumda tüm içtenliği, sevgisi, kocaman yüreğiyle yanımda olan sevgili danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi İdrani KALKAN'a,

Stajyerliğimden beri yanlarında piştiğim, metabolizmanın tozunu yutturan değerli hocalarım Doç. Dr. Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK'e, aynı zamanda 2.danışman hocam olan Doç. Dr. Ertuğrul KIYKIM'a, Dr. Öğr. Üyesi İkbal Süheyla ALTAY'a ve Uzm. Dr. Tanyel ZÜBARİOĞLU'na,

Tanıdığım ilk günden beri her can sıkıntıda, sevincimde, yanına koştuğum, yüksek lisansıma başlamamda ve bitirmemde de yoluma ışık tutan tez koçum, değerli hocam ve ağabeyim Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Şerif CANSEVER'e,

İyi ki yollarımızın kesiştiği, yüksek lisansın bazen çakıllı bazen pürüzsüz o yollarında önce beraber, sonra art arda yürüdüğümüz, göz göze gelerek veya sadece küçük bir mesajla bile birbirimizi yükselttiğimiz, unvanlarını yazarken hem gururlandığım hem duygulandığım değerli dostlarım Uzm. Dyt. Merve PEHLİVAN'a ve Uzm. Dyt. Tülinay GÜLER'e,

Gözlerimi ilk açtığım andan itibaren hiçbir zaman elimi bırakmayan, her haliyle hayatı paylaştığım, diyetisyen olmamda, bugünlere gelmemde maddi-manevi katkısı olan, hakkı ödenemez değerli anne-babama ve sevgili kardeşlerime,

İyi ki dediğim herkese ve her şeye, adını yazdığım ve yazamadığım gizli kahramanlarıma teşekkürlerimi sunarım.

**Eylül, 2019**

**Hümevra ÇİĞDEM**



## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖNSÖZ.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xv
ÖZET.....	xvii
ABSTRACT.....	xix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 Homosistein Düzeyinin Ölçülmesi.....	4
2.2 Homosistein Düzeyinin Yükselmesinin Nedenleri.....	5
2.3 Yüksek Homosistein Düzeyi ile İlgili Hastalıklar.....	5
2.4 Homosistinüri Tip I.....	6
2.4.1 Pridoksin Yanıtlı Homosistinüri.....	6
2.4.2 Pridoksinin Olumsuz Etkileri.....	7
2.4.3 Önerilen Pridoksin Dozları.....	8
2.4.4 Pridoksin Yanıtsız Homosistinüri.....	8
2.5 Klinik Bulgular.....	9
2.5.1 Göz Bulguları.....	9
2.5.2 Santral Sınır Sistemi Bulguları.....	9
2.5.3 İskelet Sistemi Bulguları.....	10
2.5.4 Damar Sistemi Bulguları.....	11
2.5.5 Diğer Bulgular.....	11
2.6 Genetik.....	11
2.7 Tanı.....	12
2.8 Tedavi.....	14
2.8.1 Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	14
2.8.2 Betain Tedavisi.....	17
2.8.2.1 Betainin Yan Etkileri.....	17
2.8.3 Gebelik ve Doğumda Hastalığın Yönetimi.....	18
2.8.4 Akut Hastalıklarda Hastalığın Yönetimi.....	19
2.8.5 Cerrahi Operasyonlarda Hastalık Yönetimi.....	20
2.8.6 Seyahatte Hastalık Yönetimi.....	20
2.9 Homosistinüri Tip II.....	20
2.10 Homosistinüri Tip III.....	21
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1 Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	23
3.2 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri.....	23
3.3 Çalışmada Kullanılacak Yöntemler.....	23
3.3.1 Çalışmada Kullanılacak Laboratuvar ve Klinik Değerlendirme Yöntemleri.....	23

3.3.2 Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler .....	24
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>25</b>
<b>5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>63</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>71</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>77</b>

## KISALTMALAR

<b>25-OH D</b>	: D vitamini
<b>AA</b>	: Aminoasit
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CBS</b>	: Sistasyonin $\beta$ -sentaz
<b>Cm</b>	: Santimetre
<b>Cys</b>	: Sistin
<b>DL</b>	: Desilitre
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	: Ekokardiyografi
<b>FAO</b>	: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
<b>G</b>	: Gram
<b>Gn</b>	: Gün
<b>HCU</b>	: Homosistinüri
<b>HCY</b>	: Homosistein
<b>HPLC</b>	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
<b>IQ</b>	: Zeka katsayısı
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>L</b>	: Litre
<b>Mcg</b>	: Mikrogram
<b>Met</b>	: Metiyonin
<b>Mg</b>	: Miligram
<b>ML</b>	: Mililitre
<b>MMA</b>	: Metilmalonik asidemi
<b>MR</b>	: Mental retardasyon
<b>MTHFR</b>	: Metilen tetrahidrofolatredüktaz
<b>Ng</b>	: Nanogram
<b>PKU</b>	: Fenilketonüri
<b>RDA</b>	: Tavsiye Edilen Günlük Alınması Gereken Besin Miktarı
<b>UNU</b>	: Birleşmiş Milletler Üniversitesi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>Mmol</b>	: Mikromol



## ÇİZELGE LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.1: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının demografik özellikleri .....	26
Çizelge 4.2: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının tanı yaşları ve izlem süreleri .....	27
Çizelge 4.3: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının aile anamnezleri .....	28
Çizelge 4.4: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının tanı anındaki homosistein (Hcy), metiyonin (Met) değerleri ile Hcy >100 µmol/L ve <100 µmol/L değerleri ortalaması.....	30
Çizelge 4.5: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının B6 yanıtılık düzeyleri ve tanı alma yöntemleri .....	31
Çizelge 4.6: Tüm hasta gruplarının özel eğitim gereksinimleri ve nöromotor retardasyon durumları .....	32
Çizelge 4.7: Tıbbi beslenme tedavisine tam uyumlu, kısmi uyumlu ve uyumsuz hasta gruplarının EKG bulguları.....	33
Çizelge 4.8: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu ve uyumsuz hasta gruplarının göz muayene bulguları .....	34
Çizelge 4.9: Tüm hasta gruplarında ektopia lentis ve marfanoid görünüm varlığı.....	35
Çizelge 4.10: Tüm hasta gruplarında araknodaktili ile inme/felç varlığı .....	36
Çizelge 4.11: Tüm hastaların ve tüm grupların güncel yaş ortalamaları .....	37
Çizelge 4.12: Tüm hastaların boy ortalamaları .....	38
Çizelge 4.13: Tüm hastaların kilo ortalamaları.....	38
Çizelge 4.14: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının izlem süresince ortalama homosistein (Hcy), metiyonin (Met) ve sistin (Cys) değerleri.....	39
Çizelge 4.15: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının ortalama besin tüketim kayıtları .....	41
Çizelge 4.16: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının total kolesterol, trigliserid düzeylerinin ortalaması .....	42
Çizelge 4.17: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin ortalaması .....	43
Çizelge 4.18: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının ALT ve AST enzim düzeylerinin ortalaması.....	44
Çizelge 4.19: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının ALP ve TP düzeylerinin ortalaması .....	45
Çizelge 4.20: Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının kan Ca ve 25-OH D vitamini düzeylerinin ortalaması.....	46
Çizelge 4.21: Hasta gruplarının esansiyel aa kullanım durumları.....	46

<b>Çizelge 4.22:</b> Tam uyumlu ve kısmi uyumlu grupların tercih ettikleri esansiyel aa çeşidi .....	47
<b>Çizelge 4.23:</b> Kısmi uyumlu ve uyumsuz grupların tıbbi diyet tedavisine uyum sağlayamama nedenleri .....	47
<b>Çizelge 4.24:</b> Kısmi uyumlu gruptaki kişilerin en çok kaçak yaptıkları besinler .....	48
<b>Çizelge 4.25:</b> Uyumsuz gruptaki kişilerin en çok kaçak yaptıkları besinler .....	49
<b>Çizelge 4.26:</b> Tüm hastaların düşük proteinli özel ürün kullanım durumları.....	49



## ŞEKİL LİSTESİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Şekil 2.1:</b> Homosistein metabolizması .....	4
<b>Şekil 2.2:</b> RDA'ya göre günlük alınması gereken protein miktarları.....	16



## HOMOSİSTİNÜRİLİ HASTALARDA DÜŞÜK PROTEİNLİ DİYET TEDAVİSİNİN HASTALIĞIN SEYRİNE ETKİSİ

### ÖZET

Homosistein metiyonin amino asitinden sentezlenen, insan vücudunda ve tek-karbon metabolizmasında görev alan, sülfür içeren, protein olmayan bir amino asittir. Homosisteinin vücudumuzda çeşitli mekanizmalarda aktif bir şekilde görev alabilmesi için metiyonine dönüşmesi gerekmektedir. Bu dönüşüm için metilen tetra hidro folat redüktaz (MTHFR) ve sistatyonin  $\beta$ -sentaz (CBS) enzimlerine gereksinim vardır. CBS enzimi eksikliğinde homosistein seviyesi kanda ve idrarda yükselerek birikmeye başlar ve Homosistinüri'ye neden olur. Hastalık eksik olan enzime bağlı olarak Homosistinüri Tip I (Klasik HCU), Homosistinüri Tip II ve Homosistinüri Tip III alt gruplarına ayrılır. Klasik HCU'da metiyonin ve doğal protein kısıtlı tıbbi beslenme tedavisinin hastalığın metabolik kontrolünde olumlu etkiler yaptığı bilinmektedir. Diyete uyum göstermeyen hastalarda ise geri dönüşümü olmayan ağır hasarlar gözlenebilmektedir.

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Klasik HCU tanısı ile izleme alınan tüm hastalar dahil edilmiştir. Tanı aldıkları zamandan itibaren uygulanan tıbbi beslenme tedavisine uyumları incelenmiş ve uyum gösteren grupta uyum göstermeyen grubun verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya toplam 28 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması  $17.9\pm 8.9; 16.3$  yıldır. Hastaların 4'ü (%14.28) uygulanan tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösterirken, 8 hasta (%28.57) tedaviye zaman zaman uymakta, geriye kalan 16 hasta (%57.14) ise tedaviye hiç uyum göstermemektedir. Tıbbi diyet tedavisine tam uyum gösteren grubun yaş ortalaması  $9\pm 4.7; 7$ , kısmi uyum gösteren grubun yaş ortalaması  $16.3\pm 9.2; 12.6$ , uyum göstermeyen grubun yaş ortalaması ise  $20.7\pm 8.1; 19.9$ 'dur.

Hastaların 4'ünde (%14.29) ektopia lentis yokken; 24'ünde (%85.71) vardır. Benzer şekilde marfanoid görünüm hastaların 4'ünde (%14.29) yokken; 24'ünde (%85.71) görülmektedir. Tüm gruplarda 5 hastada (%17.86) nöromotor retardasyona (MR) rastlanmazken; 23 hastada (%82.14) MR görülmektedir. 23 hastanın 3'ünde (%13) ise ağır MR izlenmektedir, bu kişiler diyete uyum göstermeyen grupta yer almaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** *Homosistinüri, Metabolik kontrol, Tıbbi beslenme tedavisi.*



## THE EFFECT OF LOW PROTEIN DIETARY THERAPY ON DISEASE INCIDENCE IN PATIENTS WITH HOMOCYSTINURIA

### ABSTRACT

Homocysteine is a sulfur-containing, non-protein amino acid which is synthesized from methionine amino acid and is produced in the human body as well as during one-carbon metabolism. Homocysteine must be converted to methionine in order to function effectively in various mechanisms in our body. This transformation requires methylene tetra hydro folate reductase (MTHFR) and cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) enzymes. In the event of enzyme deficiency, homocysteine levels begin to rise and accumulate in the blood and urine leading to homocystinuria. The disease caused by enzyme deficiency may be classified into subgroups namely Homocystinuria Type I (Classic HCU), Homocystinuria Type II and Homocystinuria Type III. Methionine and natural protein-restricted medical nutrition therapy are known to have positive effects on the metabolic control of Classic HCU. On the other hand, the disease is thought to cause severe irreversible damage in patients who do not comply with the nutrition therapy.

All patients diagnosed with Classic HCU and visiting Istanbul University-Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Nutrition and Metabolism Clinic of Pediatrics Department for follow up, were included in the study. Compliance of the patients with the medical nutrition therapy prescribed at the time of diagnosis was examined. It was aimed to evaluate and compare the metabolic test/control results of the compliant and noncompliant group retrospectively.

Four of the patients (14.28%) were in full compliance with the medical nutrition therapy prescribed, whereas 8 patients (28.57%) adhered to the therapy from time to time and the remaining 16 patients (57.14%) did not adhere to the therapy at all. The mean age of the 28 patients was  $17.9 \pm 8.9$ ;  $16.3$  years. The mean age of the patients who were in full compliance with the medical nutrition therapy was  $9 \pm 4.7$ ;  $7.0$  years, mean age of partially compliant group was  $16.3 \pm 9.2$ ;  $12.6$  years, and the average age of the noncompliant group was  $20.7 \pm 8.1$ ;  $19.9$  years respectively.

Ectopia lentis was absent in 4 (14.29%) of the patients adhering to the therapy whereas it was present in 24 (85.71%) of them. Similarly, marfanoid appearance was absent in 4 (14.29%) of the patients adhering to the medical nutrition therapy whereas it was encountered in the rest of the 24 (85.71%) of them. Of all the patients, only 5 (17.86%) exhibited no neuromotor retardation (MR). MR was observed in 23 patients (82.14%). Among the 23 MR patients, 3 (13%), exhibited severe MRI and these patients were diagnosed to belong to the group who had not adhered to the medical nutrition therapy at all.

**Keywords:** *Homocystinuria, Medical nutrition therapy, Metabolic control/test.*



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Homosistinüri (HCU), metiyonin metabolizması bozukluğuna bağlı olarak görölen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Yetersiz veya azalmış sistatyonin beta sentaz enzimi (CBS) aktivitesi HCU ile hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır. Hastalığın klinik bulguları; gelişimsel gecikme ve zekâ geriliği, ektopia lentis, miyopi, arteriyel ve venöz tromboembolizm ile erişkinlerde skolyoz ve osteoporoz gibi iskelet anormalliklerini içermektedir [1]. Gelişimsel gecikme ve mental retardasyon hastaların yaklaşık %60'ını etkilerken; nöbetler ve psikiyatrik rahatsızlıklar da hastaların yarısında tanımlanmıştır [2].

Üç farklı tipi bulunan HCU' nun en sık görölen çeşidi olan klasik HCU' nun pridoksin yanıtlı ve pridoksin yanıtız olmak üzere iki ayrı fenotipi vardır. HCU'nun pridoksin tedavisi, betain tedavisi ve metiyonin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi olmak üzere üç temel tedavi yöntemi vardır. Hastaların yaklaşık %50'si yüksek doz vitamin B6'ya yanıt vermektedir. Pridoksin yanıtlı bu grupta klinik bulgular daha hafif olup hastalarda kısmi enzim aktivitesi vardır. Bu hastalarda metiyonin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisi uygulaması tartışmalı olmakla beraber pridoksin yanıtız hastalarda metiyonin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisine ek olarak tedaviye eksikliği gözlenen sistein eklenmesi önerilmektedir. Her iki grupta da diyet yönetimi oldukça başarılı olabilmektedir. Diğer tedavilerde de olduğu gibi metiyonin kısıtlı tıbbi beslenme tedavisinde de temel amaç; hastaların (özellikle erken tanı alanların) metiyonin ve homosistein değerlerini istenen düzeylerde tutarak hastalığa bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonları önlemektir [3].

Çalışmada HCU tanısı nedeniyle takip edilen hastaların plazma homosistein, metiyonin, sistin değerleri ile tıbbi beslenme tedavisine uyumları incelenecek ve bunlara bağlı olarak hastalığın seyri değerlendirilecektir.

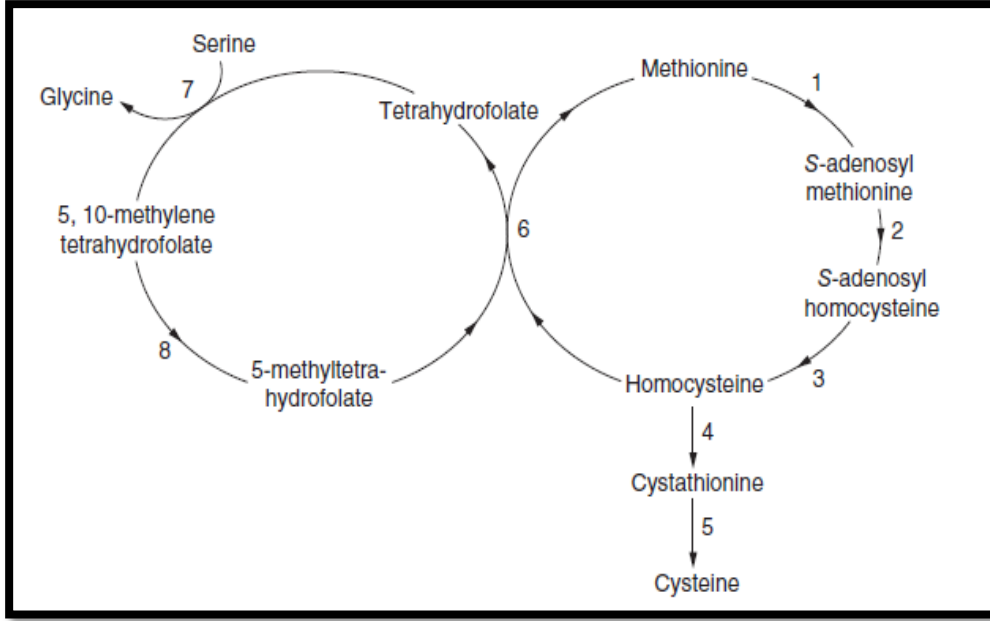




## 2. GENEL BİLGİLER

Homosistein metiyonin amino asitinden sentezlenen, insan vücudunda ve tek karbon metabolizmasında üretilen, sülfür içeren, protein olmayan bir amino asittir [4]. Besinlerle vücudumuza alınan proteinler yapıtaşlarına ayrılıp idrarla atılmak üzere metabolize edilmektedirler. Bu işlem sırasında homosistein diğer proteinlerin yapımında tekrar kullanılmak üzere metillenerek metiyonine dönüşmektedir [5, s.12]. Bu geri dönüşüm için kofaktör olarak B12 ile B6 vitaminlerine ve folik aside ihtiyaç duyulmaktadır. B12, B6 vitaminleri veya folik asitte eksiklik olduğu durumlarda homosistein verimli bir şekilde geri dönüştürülemez ve kanda birikmeye başlar. Ayrıca geri dönüşümün gerçekleşebilmesi için, metilen tetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) enzimine de ihtiyaç vardır. MTHFR enzimini yapan gen mutasyonları enzim aktivitesinde azalmaya neden olarak homosistein seviyesinin yükselmesine yol açabilmektedir. Yaygın olarak görülen bu durumda kanda homosistein seviyesi hafif veya orta derecede yükselerek 'homosisteinemi' adını alır [6].

Tüm toplumlarda hafif ila orta dereceli homosistein yükselmeleri yaygın olarak görülmekle beraber aşırı yükselmiş homosistein seviyeleri nadir olarak görülmektedir. 'Homosistinüri' (HCU) adı verilen, nadir görülen genetik ve metabolik hastalığı olan bireylerde sistatyonin  $\beta$ -sentaz (CBS) enzimi eksikliği homosistein seviyesinin yükselerek kanda ve idrarda birikmesine neden olmaktadır. Şekil 2.1'de homosistein metabolizması yer almaktadır.



**Şekil 2.1:** Homosistein metabolizması

## 2.1 Homosistein Düzeyinin Ölçülmesi

Homosistein düzeyi en güvenilir olarak kandan bakılan yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile ölçülmektedir. Tüm toplumlarda genel popülasyonun %5'i ile %7'sinde hafif derecede homosistein düzeyi yüksekliği görülmektedir. Tipik olarak, 5-15  $\mu\text{mol/L}$  total homosistein seviyelerinin normal aralık olduğu kabul edilirken normalin üst sınırı bazen 13  $\mu\text{mol/L}$ , bazen de 14  $\mu\text{mol/L}$  olarak kabul edilmektedir. 15  $\mu\text{mol/L}$  ile 30  $\mu\text{mol/L}$  arası 'hafif' bir yükseklik, 30  $\mu\text{mol/L}$  ile 60  $\mu\text{mol/L}$  arası 'orta düzeyde' yükseklik, >60  $\mu\text{mol/L}$  'ciddi derecede' bir yükseklik olarak kabul edilmektedir. HCU hastalarında ise >100  $\mu\text{mol/L}$  seviyeleri görülmektedir [6]. Bu nedenle total homosisteinin >50  $\mu\text{mol/L}$  olduğu durumlarda homosistein metabolizmasının metabolik bir bozukluğundan şüphelenilmesi ve spesifik bir tedavinin başlatılması gerekmektedir [7].

Bir diğer yöntem idrardan bakılan siyanid-nitroprusit testidir. 'Brand testi' olarak da bilinen bu yöntemde idrarda homosistein saptandığı durumlarda klasik HCU, kobalamin eksiklikleri, sistatyoninüri düşünülmelidir [7].

## 2.2 Homosistein Düzeyinin Yükselmesinin Nedenleri

Çeşitli nedenlerden dolayı plazma homosistein düzeyi yükselbilmektedir. Bunlar arasında:

- a. Genetik yatkınlık,
- b. Beslenme ile yeterli miktarda B12, B6 vitaminlerinin ve folik asidin karşılanamaması,
- c. Obezite, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi kronik hastalıklar,
- d. Böbrek yetmezliği,
- e. Hipotiroidizm,
- f. Bazı kanser ve kolesterol ilaçları,
- g. Niasin,
- h. Fiziksel inaktivite, sigara kullanımı gibi yaşam kalitesini azaltan faktörler,
- i. Bilinmeyen nedenler yer almaktadır [6].

## 2.3 Yüksek Homosistein Düzeyi ile İlgili Hastalıklar

Homosistein düzeyi yükseldikçe bazı hastalıklar doğrudan ortaya çıkmakta, bazı hastalıkların ise görülme sıklığı artmaktadır. Bu hastalıklar arasında:

- a. CBS ve MTHFR eksikliklerine bağlı olarak görülen homosistinüri ve homosisteinemi,
- b. Ateroskleroz,
- c. Felç/inme,
- d. Venöz tromboz,
- e. Derin ven trombozu,
- f. Periferik arter hastalığı,
- g. Pulmoner emboli,
- h. Gebelik komplikasyonları (preeklampsi, düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin doğması),
- i. Spina bifida,
- j. Hareket bozuklukları,
- k. Osteoporoz,
- l. Otizm,
- m. Demans,

- n. Depresyon,
- o. Down sendromu,
- p. Multipl skleroz,
- q. Polikistik over,
- r. Kanser,
- s. Meme kanseri yer almaktadır [7, 8, 9].

## **2.4 Homosistinüri Tip I**

Hastalık ilk kez Carson, Neill ve Gerritsen ile arkadaşları tarafından 1962 yılında tanımlanmıştır. HCU Tip I, metiyonin katabolizmasında rol oynayan CBS enziminin eksikliğine bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli genetik bir bozukluktur. En sık görülen metiyonin metabolizması bozukluğu olan HCU Tip I, Klasik Homosistinüri olarak da adlandırılmaktadır [10, 11].

HCU Tip I, dünyada 1:65000-1:900000 insidansı ile nadir hastalıklar sınıfında yer almasına karşın bazı Avrupa ülkelerinde 1:64000 ve 1:15500 gibi yüksek insidans seviyelerine sahiptir [11-14]. Ortalama olarak 1:344000 oranında görülme sıklığı bildirilen HCU'nun akraba evliliklerinin daha fazla yapıldığı toplumlarda görülme sıklığının 1:65000 oranlarına kadar yükseldiği bildirilmektedir. Katar'da 1:1800 oranında görüldüğü bildirilen klasik HCU'nun [15, s.405] 2012 yılında Tayvan'da yapılan bir çalışmada şimdiye kadar ki en yüksek oran olan 1:240 ile bir Aborjin kabilesinde görüldüğü bildirilmiştir [16].

HCU'nun pridoksin yanıtı ve pridoksin yanıtı olmayan üzere iki ayrı fenotipi vardır:

### **2.4.1 Pridoksin Yanıtlı Homosistinüri**

Pridoksin yanıtı plazma total homosistein seviyesinin  $<50 \mu\text{mol/L}$  olduğu, plazma serbest homosisteinin dedekte edilemediği, plazma serbest homosistein seviyesinin  $<10 \mu\text{mol/L}$  olduğu veya total serbest homosistein seviyesinin  $<20 \mu\text{mol/L}$  olduğu durumlarda tanımlanmaktadır [16-20].

Bununla birlikte çoğu hastanın pridoksine kısmi yanıt verdiği ve bu nedenle tedaviye ek olarak mutlaka pridoksin verilmesi gerektiği bildirilmiştir [21, 22].

Pridoksin yanıtılığını test etmek için çeşitli protokoller olmakla birlikte kılavuzlardaki genel öneri plazma total homosistein seviyesinin dikkate alınması ve ölçümün hassas bir şekilde yapılması yönündedir [23].

Pridoksal-5-fosfat, CBS enziminin kofaktörüdür. CBS enzim eksikliği olan HCU'lu bireylerde kullanılan pridoksin dozu 500 mg/gn olduğunda klinik ve biyokimyasal etkiler görülmeye başlanmaktadır. 1000 mg/gn üzerindeki dozlarda ise periferik nöropati görülebilmektedir. Bu nedenle pridoksin takviyesi etki etmeye başladığı minimal dozda tutulmalıdır. HCU hastalarında pridoksin takviyesi metiyonin seviyesi ile plazma ve idrar homosistein seviyelerini düşürmede etki göstermektedir [15, s.406].

Tüm doğuştan metabolizma hastalıklarında olduğu gibi HCU'da da en etkili tedavi yöntemi yenidoğan döneminde başlanan tedavidir. Bu dönemde hastaların doğumdan itibaren 1.ve 2. haftalardaki plazma total homosistein ölçümleri büyük önem arz etmektedir. Bu ölçümlere dayanarak hastalara en az 2 hafta boyunca yüksek doz (100 mg/gn) pridoksin verilmesi önerilmektedir. Hastada homosistein seviyesinin düşmesinin anabolizmadan kaynaklandığı düşünülürse bu durumda pridoksin tedavisine net sonucu görene kadar devam edilmelidir. Aynı zamanda hastanın plazma sistatyonin seviyesinde artış görülürse bu durum hastanın pridoksin yanıtılı olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir [23].

Beslenme bozukluğundan kaynaklanan folik asit ve B12 vitamini eksiklikleri hastanın pridoksin cevabını bozabilir, bu durumda tam yanıtın görülebilmesi için birkaç hafta beklemek gerekebilir [19]. Folik asit ve B12 vitamini MTHFR ve metiyonin sentaz enzimlerinin katalizlediği metabolik yollarda görev almaktadırlar. Pridoksin yanıtılı hastalarda pridoksine ek olarak 5 mg/g folik asit takviyesi ve B12 vitamini seviyesinin normal aralıklarda tutulması tedavinin esaslarından [15, s.406].

#### **2.4.2 Pridoksinin Olumsuz Etkileri**

900 mg/gn'ün üzerinde uygulanan pridoksin dozları ile uzun süreli tedaviyi takiben yüksek periferik nöropati riski ortaya çıkmaktadır [23, 24, 25]. Böyle durumlarda pridoksin tedavisinin kesilmesi bazı hastalarda nöropatinin iyileşmesine katkıda bulunmuştur [23]. 500 mg/gn'ün altında uygulanan pridoksin dozları ile tedavi edilen HCU hastalarında ise böyle bir risk oluşmamıştır [26, 27].

Dolayısıyla bu dozlarda uygulanan pridoksin tedavisinde periferik nöropati görüldüğü raporları güvenilir değildir [28].

Yapılan çalışmalarda yenidoğan HCU hastalarında oraldan 500 mg/gn olarak verilen pridoksin dozlarının ardından apne görülürken; intravenöz olarak verilen piridoksinde sonra ise epilepsi ve rabdomiyoliz görüldüğü bildirilmiştir [29].

### **2.4.3 Önerilen Pridoksin Dozları**

10-40 mg/gn olarak uygulanan pridoksin dozları p.P49L ve p.I278T mutasyonları olan bazı hastalarda istenilen yanıtılık düzeylerine ulaşabilmektedir. Günde 200 mg veya daha az piridoksin dozu ise diğer birçok hastada istenilen yanıtılık düzeylerine ulaşabilmektedir. Kısmen piridoksine duyarlı hastaların daha yüksek dozlara ve ek tedaviye (betain ve/veya tıbbi beslenme tedavisi) ihtiyacı vardır. Yetişkinlerde 500 mg/gn'ün altında uygulanan pridoksin dozu periferik nöropati riski oluşturmamaktadır. Çocuklarda ise güvenli dozun vücut ağırlığına bağlı olması muhtemeldir. Bu konuda çok az veri olması sebebiyle günde en fazla 500 mg olacak şekilde 10 mg/kg/gn'e kadar kullanılması önerilmektedir [22].

### **2.4.4 Pridoksin Yanıtsız Homosistinüri**

Pridoksin yanıtsız HCU, CBS enziminin eksikliğine bağlı olarak gelişen, multisistemik, doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. HCU, homosistein ve buna bağlı olarak metiyonin amino asidinin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olmaktadır [30]. CBS eksikliği S-adenosilmetiyonin ve S-adenosilhomosistin konsantrasyonlarındayükselmeye neden olur ve sistasyonun sentezini engeller [31].

Klasik HCU çocukluk çağında düşük IQ seviyeleri, osteoporoz, iskelet sistemi orantısızlığı, optik lens dislokasyonu, kardiyovasküler hastalık riski ve tromboembolik durumlar ile karakterizedir. Psikiyatrik rahatsızlıklar hastaların %50'sinde görülmektedir [32-37].

Bu gruptaki hastalarda uygulanan pridoksin dozları homosistein seviyesini etkilememektedir. Bu nedenle tedavinin amacı metiyonin ve doğal protein kısıtlı, enerji, protein, vitamin ve eser elementlerce yeterli tıbbi diyet tedavisi ile optimal büyüme-gelişmeyi sağlarken aynı zamanda hastaların plazma metiyonin ve homosistein seviyelerini hastalığa göre normal aralıklarda tutmaktır [15, s.406].

Hastalarda kullanılan betain takviyesi ile homosistein metiyonine dönüşür ve plazma homosistein seviyesi düşerken metiyonin seviyesi yükselir. 5 mg/g olarak kullanılan folik asit takviyesi ise metiyonin remetilasyonu için yeterli olmaktadır [15, s.406].

## **2.5 Klinik Bulgular**

Klasik HCU, hastaların iskelet sistemlerinde, sinir sistemlerinde, dolaşım sistemlerinde gelişimsel anormalliklere, göz problemlerine, genç ve yirmili yaşlarda ciddi kalp-damar hastalıklarına yol açabilmektedir. Bu durum artmış homosistein seviyelerinin arterlerde ve damarlarda tromboz ve ateroskleroz gelişimi için de bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [6]. Hastalığın klinik bulguları aşağıda sıralanmıştır:

### **2.5.1 Göz Bulguları**

Ektopia lentis, tanı konulmamış ve geç tanı konulmuş tüm hastalarda görülebilen ve genellikle 5-10 yaş aralığında ortaya çıkan ilk HCU belirtisidir. Ektopia lentis, kristalimsi lensin siliyer cisimden tamamen veya kısmen ayrıldığı nadir görülen bir durumdur. Sıklıkla sistemik hastalıklarda, Marfan sendromunda, Weill-Marchesani sendromunda ve HCU gibi metabolik bozukluklarda görülmektedir [38, s.150].

HCU hastalarında lensin yer değiştirmesi veya kayması olarak da adlandırılan ektopia lentis dışında miyopi, katarakt, optik atrofi, retina dekolmanı, görmede azalma, glokom ve keratokonus da hastalar arasında yaygın olarak görülmektedir [38, s.150-151].

### **2.5.2 Santral Sinir Sistemi Bulguları**

Hastaların %60'ına yakın kısmında gelişimsel gerilik ve zeka geriliği [38, s.152] görülmekle beraber öğrenme güçlüğü, elektroensefalogram (EEG) değişiklikleri, epilepsi, psikiyatrik bozukluklar da yaygın olarak görülmektedir [15, s.405]. Tromboembolik olay neticesinde fokal nörolojik bulgular görülebilmektedir [38, s.152].

### 2.5.3 İskelet Sistemi Bulguları

Hastalarda iskelet sistemi anormallikleri oldukça belirgin olmakla birlikte, hastalığın ilk dönemlerinden itibaren görülmektedir. Tipik olarak hastalar uzun boylu ve uzun ekstremiteli olup uzun el ve ayak parmaklarına sahiptirler. Güvercin göğüs, araknodaktili, uzun kemikler gibi ortak klinik bulgular nedeniyle hastalarda marfanoid görünüm tarif edilmektedir [39].

Çocukluk döneminden sonra azalan kemik mineral yoğunluğu ve artan kemik kırılma eğilimi ile osteoporoz hemen tespit edilebilmektedir. Hastalar yetişkin döneme geldiklerinde de kemik mineral yoğunlukları ciddi şekilde azalmaya devam etmektedir [40]. Osteoporozun yanında çukur ayak (pes kavus), skolyoz, ekskavatum, genu valgum gibi iskelet sistemi anormallikleri hastalığın yaygın olarak görülen klinik bulgularındandır [38, s.152].

HCU'da düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik kırılma riskine yol açan potansiyel mekanizmalar belirsizdir. Yüksek homosistein seviyeleri HCU'su olmayan bireylerde bile, daha yüksek kırık riski ile ilişkili olup kemik gücünü doğrudan etkileyebilmekte ve muhtemelen çapraz bağlanmadan sorumlu olan kolajen içindeki aldehit gruplarını bloke ederek, kollajen çapraz bağlama işlemini etkileyip kemik yapısını zayıflatabilmektedir [41, 42, 43]. Ayrıca bozulmuş kemik matriksi [44] ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunda homosistein aracılı artışlar mevcuttur [45].

Artan homosistein düzeyinin iskelet sistemi anormalliklerine neden olmasının yanında yapılan çalışmalarda, CBS eksikliği ile ortaya çıkan ve normal mikrofibril konfigürasyonunu bozan faktörlerden diğer ikisinin de sistein eksikliği ve metiyonin düzeyi yüksekliği olduğu bildirilmektedir [46, 47].

Hastalığa özel uygulanan tedavilerin erken yaşta HCU teşhisi konulduğunda yaşa göre normal kemik mineral dansitesinde ve kırığın önlenmesinde etkili olup olmadığı henüz bilinmemektedir [48].



#### **2.5.4 Damar Sistemi Bulguları**

Plazma homosistein yüksekliği ile vasküler hastalıklar arasındaki bağlantıdan ilk defa 1969 yılında söz edilmiştir. Mc Cully homosistinüri hastası iki çocuğun otopsisini yaparken arteriyel tromboz tespit etmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da bu hipotez doğrulanmış ve homosistein yüksekliğinin koroner kalp hastalığında bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir [49].

HCU'da en büyük morbidite ve mortalite nedeni vasküler sistemde tromboembolik olayların meydana gelmesidir. Özellikle büyük ve orta boy arterlerdeki tromboz mortalitenin en sık görülen nedenlerinden biridir. Homosistein düzeyindeki dalgalanmalar erken dönemlerde bile vasküler hastalıkların oluşmasına neden olabilmektedir. HCU'da vasküler sistem bozukluklarının ve aterotrombozun homosisteinin yüksekliğine bağlı otooksidatif potansiyel sonucu reaktif oksijen radikalleri oluşturmasına bağlı olduğu bildirilmektedir [50].

#### **2.5.5 Diğer Bulgular**

Homosistein yüksekliğine bağlı olarak görülen diğer bulgular arasında:

- a. Spontan pnömotoraks,
- b. Kasık fitiği,
- c. Pankreatit,
- d. Karaciğer yağlanması,
- e. Gastrointestinal kanama,
- f. Akut karaciğer yetmezliği,
- g. Nörolojik tutulum yer almaktadır [51, 52, 53].

#### **2.6 Genetik**

CBS eksikliğine bağlı olarak görülen HCU otozomal resesif geçişli genetik ve metabolik bir bozukluktur. CBS geni 21. kromozomun uzun kolunda yer almaktadır. Hastalık CBS enzimini kodlayan gendeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Bugüne dek 160'dan fazla mutasyon tespit edilmiştir [15, s.405].

Genetik mutasyonlar enzimin yapısını etkilediğinden pridoksin yanıtlılığı da bu duruma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. HCU'da bu yanıtlılığı belirleyen ve allellerin %25'lik dilimini temsil eden 'p.Ile278Thr' ve 'p.Ala114Val' mutasyonları hastanın pridoksin yanıtlı olduğunu göstermektedir, 'p.Gly307Ser' mutasyonu ise hastanın pridoksine yanıtlı olmadığını göstergesidir. Pridoksine karşı değişkenlik gösteren birleşik heterozigotluk durumunda 'p.Ile278Thr' mutasyonu yanıtlılık göstermektedir [54].

## 2.7 Tanı

HCU'nun tanısında dikkat edilmesi gereken kriterler aşağıda sıralanmıştır:

- **Biyokimyasal tanı:** Yükselmiş plazma total homosistein ve metiyonin seviyeleri ile düşük sistin ve düşük sistatyonin seviyelerine tipik fenotipin de eşlik etmesiyle hastalığın tanısı konulmaktadır. CBS eksikliğine bağlı olan ve tedavi edilmeyen HCU hastalarında total homosistein konsantrasyonları genellikle 100  $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindedir fakat nadir olarak bu değer altıda da olabilmektedir [38, s.153].

Serbest homosistein 1960'lı yıllarda ölçülebilirken; total homosistein ise 1990'ların sonundan itibaren ölçülmeye başlanmıştır. Plazma serbest homosistein, total homosistein ortalama 50-60  $\mu\text{mol/L}$  ve üzerindeki seviyelerde olduğu zaman tespit edilebilmektedir. Bu nedenle plazma serbest homosisteinin tanı konulmada ölçülmesi önerilmemektedir [55].

Tahlil için özel kâğıtlara damlatılıp kurutulan kan örneğinde total homosistein seviyesi daha düşük olarak gözlenmektedir [55]. Ayrıca serbest homosistein hızlı deproteinizasyon yapılmadığı ve ölçüm öncesi uygun analitik önlemler alınmadığı sürece plazma proteinlerine in vitro bağlanmaya devam etmektedir [56].

Homosistein yüksekliği CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU dışında MTHFR eksikliğinde, kobalamin metabolizması bozukluklarında ve metiyonin sentaz eksikliğinde de görülmektedir. Bu durumda ayırıcı tanı olarak CBS enzimi eksikliğine bağlı olarak görülen HCU'ya göre daha düşük seyreden metiyonin düzeyleri önem arz etmektedir.

- **İdrar testi:** HCU tanısında kullanılan siyanid-nitroprusit testi (Brand testi) HCU'nun dışında gamaglutamil transaminaz eksikliğinde, kobalamin eksikliklerinde, sistasyoninüride, sistinüride, hiperarjininemide, jeneralize hiperaminoasidüride ve bazı ilaçlar kullanıldığında (penisilamin, kaptopril, ampisilin v.b.) pozitif sonuç vermektedir. Bu yöntem yaygın olarak kullanılmasına rağmen düşük duyarlılık göstermekte ve yanlış pozitif/negatif sonuçlara neden olabilmektedir [54].

- **Pridoksin kullanımı:** Pridoksin yanıtı hastalarda tanısal testler yapıldığı sırada pridoksin içeren supplement kullanımı hatalı sonuçlara yol açıp tanıyı maskeleyebilmektedir [57]. Özellikle yurt dışında üretilen ve kullanılan pridoksin takviyeli yiyecek ve içecekler de bu duruma sebep olabilmektedir. Bu nedenle tanısal testler yapılmadan (en az 2 hafta önceden başlanarak) pridoksin takviyeli supplementlerin ve besinlerin alımı durdurulmalıdır [58].

- **Beslenme yetersizliği:** Takviye veya takviyeli ürün kullanımının dışında beslenme yetersizliğine bağlı olarak da homosistein seviyesi değişkenlik gösterebilmektedir. B12 vitamini ve folat eksikliği de hiperhomosisteinemiye yol açabilmektedir. Total homosistein B12 eksikliğinde 450 µmol/L civarında seyredebilir [58]. Böyle durumlarda serum B12 ve transkobalamin II, serum folat, plazma veya idrar metilmalonik asit ölçümü yapılmaktadır ve beslenmeye bağlı bu durum dışlanmaktadır [59, 60].

- **Ek metabolitler:** Ek metabolitlerin analizi genellikle genetik ve beslenme bozuklukları sonucu görülen hiperhomosisteinemi ile CBS enzimi eksikliğinden kaynaklanan hiperhomosisteineminin ayırımında yardımcı olmaktadır. Düşük-normal veya düşük plazma metiyonin konsantrasyonu ve yüksek plazma sistasyonin konsantrasyonu remetilasyon yolundaki bir bozukluğu gösterirken; plazmada ve/veya idrarda eşzamanlı metilmalonik asit artışı daha spesifik olarak hem metilkobalamin hem de adenosilkobalaminin bozulmuş sentezi ile B12 vitamininin tedarik, taşınma veya hücre içi metabolizma bozukluklarını göstermektedir [57, 58].

- **Diğer durumlar:** Böbrek yetmezliğine bağlı olarak görülen hiperhomosisteinemi serum kreatinin konsantrasyonu ölçülmekte ve bu durum dışlanmaktadır [61].

Ayrıca hiperhomosisteinemi ile ilişkili diğer hastalıkları veya azot oksit, metotreksat ve diğer folat antagonistleri gibi ilaçların verilmesini ortaya çıkarabileceğinden bu durumdaki hastanın anamnezini almak önem arz etmektedir [61].

CBS enzimi eksikliğinin doğrulanması kullanılan tekniklerin bazı hastalarda normal sonuçlar verebileceği düşünülerek tek bir tekniğe dayandırılmamaktadır. CBS enzimi eksikliğini doğrulamak için altın standardın, radyoaktif veya döteryum etiketli substratlar kullanarak kültürlenmiş fibroblastlarda homosistein ve serin kaynaklı sistatyonin üretiminin belirlenmesi olduğu kabul edilir [62, 63]. CBS enzimi aktivitesi hastalığın hafif formlarında CBS genindeki biyokimyasal-klinik anormalliklere ve mutasyonlara rağmen normal olabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada CBS enzimi eksikliği olan 13 homosistinüri hastasından 3'ünün fibroblastlarında normal CBS enzim aktivitesi olduğu görülmüştür [64].

Son zamanlarda karaciğerden ve diğer organlardan salınan CBS enziminin plazmaya salgılanan miktarını ölçmek için kararlı izotop deneyi geliştirilmiştir [65, 66]. Yapılan çalışmalar, plazma testinin duyarlılığının pridoksin yanıtı HCU hastalarını saptamada % 100; pridoksin yanıtı HCU hastalarını saptamada ise % 86 olduğunu göstermiştir [67, 68].

Pahalı bir yöntem olmasının yanında moleküler tanı yöntemlerinde ilgili genin tüm bölgeleri taranmaktadır. CBS geninin dizilişi, moleküler tanıda altın standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte ana allellerden birinde patojenik varyantların varlığı CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU'nun tespit edilmesini %7-10 oranında zorlaştırabilmektedir [67, 68].

## **2.8 Tedavi**

### **2.8.1 Tıbbi Beslenme Tedavisi**

Tıbbi beslenme tedavisinin temel ilkeleri diğer amino asit bozukluklarının tedavisinde olduğu gibi etkilenen metabolik yolağın yükünü azaltmaya ve metabolik blok nedeniyle eksik veya yetersiz üretilen metabolitlerin supplementasyonuna dayanmaktadır [14].

Tedavinin amacı metiyonin ve doğal protein kısıtlı, enerji, protein, vitamin ve eser elementlerce yeterli tıbbi beslenme tedavisi ile optimal büyüme-gelişmeyi sağlarken aynı zamanda hastaların plazma metiyonin ve homosistein seviyelerini hastalığa göre normal aralıklarda tutmaktır [23].

CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU'da pridoksin yanıtı veya yanıtızsız tüm hastalarda tıbbi beslenme tedavisi uygulanmalıdır [19, 33, 69-76]. Tedavi biyokimyasal değerlerin bozulmasının ve kötü metabolik kontrolün yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla ilişkili olması nedeniyle yaşam boyu sürdürülmelidir [19].

Metiyonin kısıtlı tıbbi formüle kullanımı metiyonin alımını kısıtlayarak transsülfürasyon yolu üzerindeki öncül yükü ve dolayısıyla homosistein üretimini azaltmaktadır. Hastaların maksimum uyumu ile tıbbi beslenme tedavisi çok başarılı olmakta ve plazma homosistein değerleri hastalığa göre normal aralıklarda tutulabilmektedir [23].

Olgun anne sütü 18 mg/100 mL metiyonin içermektedir. Bu nedenle yenidoğan döneminde tanı alan hastalarda anne sütünden önce ortalama 75 ml/kg/gn ölçüsünde metiyonin kısıtlı tıbbi formüle verilmeli ve anne sütü/formül mama ile birlikte toplam protein miktarının 3 g/kg/gn olması önerilmektedir. Anne sütü veya anne sütü yokluğunda başlanılan formül mama bebeğe 90-120 mg/gn metiyonin sağlamaktadır. 14 gün sonra tedaviye 50 mg/gn pridoksin ile 5 mg/gn folik asit ilave edilmelidir. 7-12 gün aralığında plazma homosistein ve metiyonin seviyeleri ölçülmeli ve gerektiğinde tıbbi beslenme tedavisinin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir [23].

Hastalar 5-6 aylık olduklarında yine 3 g/kg/gn protein içeren tıbbi beslenme tedavisine ek olarak sağlıklı akranları gibi tamamlayıcı beslenmeye başlanması önerilmektedir. Alerjik etkisi düşük olan sebzelerle tadımlık miktarda başlanan tamamlayıcı beslenme eğitimi düşük proteinli özel ürünleri de içermelidir. Hastalar kendileri için özel üretilmiş düşük proteinli tahıl ürünlerini (pirinç, şehriye, irmik, makarna) bu aylardan itibaren kullanabilirler. 7-8 aylık olduklarında bu ürünlerin yanında yine özel olarak üretilen düşük proteinli süt ve süt ürünleri (süt, peynir, yoğurt) diyeteye ilave edilmelidir. 8.ayda ana öğünlere yine düşük proteinli ürünlerin yer aldığı kahvaltılı öğünü ilave edilmelidir [23].

Düşük proteinli tıbbi beslenme tedavisi uygulanırken hastaların akrabaları gibi pütürlü kıvamda beslenmesi de sağlanmalıdır. 1 yaşa gelen hasta yetişkin tipi beslenmeye hazırlanmış olmalıdır [23].

Hastaların oyun çocukluğu, okul çağı, adölesan ve yetişkin dönemlerinde de almaları gereken günlük enerji ve protein miktarları yine sağlıklı akrabaları gibi Şekil 2.2'deki RDA'nın önerdiği şekilde olmalıdır.

Category	Age (years) or Condition	Weight (kg)	Derived Allowance of Reference Protein <sup>a</sup>		Recommended Dietary Allowance	
			(g/kg)	(g/day)	(g/kg) <sup>b</sup>	(g/day)
Both sexes	0-0.5	6	2.20 <sup>c</sup>		2.2	13
	0.5-1	9	1.56		1.6	14
	1-3	13	1.14		1.2	16
	4-6	20	1.03		1.1	24
	7-10	28	1.00		1.0	28
Males	11-14	45	0.98		.9	45
	15-18	66	0.86		0.8	59
	19-24	72	0.75		0.8	58
	25-50	79	0.75		0.8	63
	51 +	77	0.75		1.0	63
Females	11-14	46	0.94		0.8	46
	15-18	55	0.81		0.8	44
	19-24	58	0.75		0.8	46
	25-50	63	0.75		0.8	50
	51 +	65	0.75			50

**Şekil 2.2:** RDA'ya göre günlük alınması gereken protein miktarları

HCU'da diyet yaklaşımı PKU diyet yaklaşımına benzemektedir. Hasta uyumu arttıkça tıbbi beslenme tedavisinin başarısı artmakta ve hastalığa bağlı komplikasyon görülme sıklığı azalmaktadır [23]. Fakat HCU'nun yenidoğan döneminde taranmadığı ülkelerde hastalar genellikle geç tanı alırlar. Bu durum tanı aldığı yaşa kadar serbest beslenen hastada tıbbi beslenme tedavisine uyumu güçleştirmektedir. Geç tanı konmuş bireylerde diyet kısıtlamalarının başlatılması yenidoğanlara göre daha zordur ancak kısıtlamalar daha fazla komplikasyon gelişme riskini azaltabilir [77, 78]. Özellikle okul çağı ve adölesan dönemlerinde tedavi uyumu minimum seviyeye gerilemektedir. Böyle durumlarda hastalar daha yakından izlenmeli tıbbi beslenme tedavisi ile ilgili uyum sorunları diyetisyen eşliğinde çözümlenmelidir.

## 2.8.2 Betain Tedavisi

Betain vücudumuzda kolin tarafından üretilir ve normal diyetle de bir miktar vücuda alınır [79]. Bir metil grubu vererek homosisteini metiyonine dönüştürür, homosistein seviyesini azaltır [80, 81, 82], metiyonin alımının artırılmasına yardımcı olur ve sistein seviyesini artırabilir [83, 84]. Betain tedavisi diyet kısıtlamalarına uymayı reddeden ve metabolik kontrolü iyi bir şekilde sağlayamayan hastalara yardımcı olabilmektedir.

Betain aynı zamanda kimyasal bir şaperon görevi görebilir ve CBS mutantlarının kısmen yanlış katlanmasını düzeltebilir [85, 86, 87]. Tek başına betain tedavisi metiyonin konsantrasyonunu artırdığından dolayı pridoksin yanıtı HCU hastalarında nadiren hedef homosistein seviyelerine ulaşılmaktadır [88, 89].

Bu nedenlerden dolayı betain en verimli şekilde pridoksine kısmen yanıt veren veya diyet tedavisi alan ancak iyi metabolik kontrol sağlayamayan hastalarda ek tedavi olarak düşünülmektedir [23].

Betain 14 saatlik yarı ömre sahiptir, bu nedenle günde iki doz yeterli olmaktadır [90]. Çocuklarda başlangıç olarak günde iki doz halinde 100 mg/kg/gn'dür. Bu miktar daha sonra hastanın cevabına göre ayarlanmaktadır (genellikle haftada 50 mg/kg olarak artırılır). 50-100 mg/kg betain içeren tekli dozlardan sonra farmakokinetik ve farmakodinamik modellemeye dayanan çalışmalar 150-200 mg/kg/gn'den daha yüksek dozların kullanılmasının ilave bir yararı olmadığını göstermektedir [90, 91]. Kullanılması gereken maksimum doz günde 2 kez 3 gramdır, bu yetişkinlerde normal doz olarak kabul edilmektedir [23].

### 2.8.2.1 Betainin Yan Etkileri

Betain genellikle güvenle kullanılır fakat tadı çok iyi olmadığından hastalar betain tedavisine uyum gösteremeyebilirler. Bu durumda tedavinin faydası yeteri kadar görülmeyebilir [19].

Yapılan çalışmalarda plazma metiyonin konsantrasyonu 2000 µmol/L ve 1190 µmol/L'nin üzerinde olan iki ayrı CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU hastasında akut serebral ödem bildirilmiştir. Her iki hastada da betain tedavisi kesilince metiyonin konsantrasyonu düşmüş ve ödem ortadan kalkmıştır [91, 92].

Bu nedenlerle kılavuzlardaki mevcut öneri betain tedavisi alan hastalarda plazma metiyonin seviyelerinin 1000 µmol/L'nin üzerine çıkmasının önlenmesi yönündedir [23].

### **2.8.3 Gebelik ve Doğumda Hastalığın Yönetimi**

Pridoksin yanıtı hastalar bariz bir malformasyon riski olmadan gebeliklerini sürdürebilirken; pridoksin yanıtı olmayan hastalarla ilgili literatürde fazla bilgi bulunmamaktadır. Beşi pridoksin yanıtı, altısı pridoksin yanıtı on bir gebenin on beş doğumunun incelendiği bir çalışmada gebeliklerin seyri değerlendirilmiştir. İki gebede preeklampsi, bir gebenin bacağına ise yüzeysel venöz tromboz izlenmiştir. Bir gebelik sonlandırılırken, iki gebelikte spontan abortus meydana gelmiştir. Diğer on iki gebelikten normal/normalin üzerinde ağırlığa ve boya sahip bebekler dünyaya gelmiştir. Bir bebekte iris ve koroid kolobomunu, nöral tüp defektini, inmemiş testisleri içeren çoklu konjenital anomalilerin yanında otizm ve zihinsel engellilik izlenirken; bir başka bebekte Beckwith-Wiedemann sendromu izlenmiştir. Diğer on bebek ise doğumda ve sonrasında normal olarak izlenmiştir. Gebelik sırasındaki tedavilerle gebelik komplikasyonları ve bebeklerin durumları arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır [93].

Tromboz, CBS enzimi eksikliği olan gebe kadınlar için büyük bir risktir. Tanı konulmamış bazı hastalar ilk kez gebelik sırasında veya doğum sonrası dönemde trombozla başvurabilirler [94]. Risk özellikle doğumdan sonraki ilk altı hafta boyunca yüksektir. Tedavi edilmesine rağmen plazma homosistein düzeyi bu dönemde sıklıkla yükselmektedir [93].

CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU'da gebelik sırasında antikoagülan tedavi için belirlenmiş optimal bir zaman aralığı yoktur. Ancak tüm hastaların gebeliğin üçüncü trimesterinde antikoagülasyon yaptirmaları ve doğum sonrası ilk altı hafta boyunca da devam etmeleri önerilmektedir. En yaygın kullanılan antikoagülan heparindir fakat bu dönemde warfarin kullanımı da bildirilmiştir [94]. Fibrinojenin sekonder bir koagülopati belirteci olarak izlenmesinin, kötü kontrollü hastalarda faydalı olabileceği bildirilmiştir [95].

Pridoksin yanıtı hastaların gebelik sırasında da pridoksin kullanmaya devam etmeleri önerilmektedir [93].



Yeterli enerji ve protein alımının sağlanması ile homosistein seviyelerinin korunması için adjuvan tedavilerinin gerekebileceği düşünülürken, betain tedavisi herhangi bir olumsuz etkisi olmadan gebelikte kullanılmaktadır [17, 18, 32, 96]. Ayrıca eksiklik durumunda tüm gebe hastalarda folat desteği (en az 400 mcg/gn) ve B12 vitamininin (doz belirtilmemiştir) birlikte kullanılması önerilmektedir [23]. Bazı gebelerde çinko ve selenyum eksikliğinin de tespit edildiği bildirilmiştir [96].

Piridoksin yanıtı CBS eksikliği olan gebelerde ise fetüs büyüdükçe artan bir metiyonin gereksinimi vardır. Burada amaç yakın izleme biyokimyasal kontrolü korurken gebenin metiyonin alımını arttırmaktır. Doğumdan sonra metiyonin alımının ise hamilelik öncesi seviyelerden daha fazla olmaması önerilmektedir [17, 18, 32].

WHO, FAO ve UNU gebelerde ilave protein alımını birinci trimesterde 0.5 g/gn, ikinci trimesterde 8 g/gn, üçüncü trimesterde 25 g/gn olarak önermektedir. Laktasyon döneminde ise ilk altı ay günde 20 gram ilave protein alımı; sonraki altı ay ise 12.5 gram ilave protein alımı önerilmektedir. HCU hastalarında doğal protein toleransı bu kadar yüksek olmadığına hastaların protein gereksinimlerinin karşılanması için kullanılan metiyonin kısıtlı tıbbi formüle miktarının artırılması gerekebilir. Gebelik ve laktasyon döneminde hastaların alması gereken enerji miktarı hakkında net bir bilgi yoktur. WHO, FAO ve UNU'nun gebeler için tavsiye ettiği enerji miktarı HCU hastalarında da baz alınabilir. Tıbbi beslenme tedavisinin düzenli biyokimyasal izleme birlikte sık sık gözden geçirilmesi önerilmektedir [97].

#### **2.8.4 Akut Hastalıklarda Hastalığın Yönetimi**

Akut hastalıklar sırasında hastalar düzenli tedavilerine devam etmelidirler. Pridoksin, betain veya tıbbi beslenme tedavisinin hiçbiri kesilmemelidir. Hastalık süresince plazma homosistein konsantrasyonu yüksek olmaktadır, bu durum endişe kaynağı olmamalıdır. Tromboembolik hastalık riskini azaltmak için dehidrasyon ve immobilizasyondan kaçınılmalıdır. Hastalık sırasında dirençli kusma meydana gelirse intravenöz sıvılardan faydalanılmalıdır. Uzun süreli veya tekrarlayan hastalıklarda hastanın biyokimyasal verileri ve tıbbi beslenme tedavisi daha yakından izlenmelidir [23].

### **2.8.5 Cerrahi Operasyonlarda Hastalık Yönetimi**

CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU'da cerrahi operasyonlar ve anestezi gerektiren durumlar ek bir tromboz riski oluşturmaktadır. Bu nedenle riski en aza indirmek için bu işlemlerden önce hastaların biyokimyasal verileri ve tıbbi diyet tedavileri optimize edilmelidir. Hastaların hidrasyonu intravenöz sıvılarla sağlanmalıdır. Ameliyat sırasında ve sonrasında elastik çoraplar, pnömatik bacak sıkıştırma cihazları ve erken mobilizasyon gibi standart anti-trombotik önlemler izlenmelidir. Uzun süreli immobilizasyon durumlarında düşük moleküler ağırlıklı heparin önerilmektedir. Nitröz oksit plazma homosistein konsantrasyonunu yükselttiği için kullanımı önerilmemektedir [23].

### **2.8.6 Seyahatte Hastalık Yönetimi**

Literatürde hastaların seyahat veya tatil sırasında izlendiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat seyahat sırasında da en büyük riskin tromboz olduğu belirtilmektedir. Bu durumun önlenmesi için standart önlemlerin alınması önerilmektedir [23].

Venöz trombozu olan hastalar için alınması gereken önlemlerin bulunduğu kılavuzlar varken [97]; trombozu olmayan hastalar için hidrasyon korunmasını veya mobilizasyonu destekleyici kılavuz bulunmamaktadır [98].

## **2.9 Homosistinüri Tip II**

Homosisteinin metiyonine remetilasyonu esnasında metilkobalamin, 5-metil-tetrahidrofolat metil transferaz enziminin kofaktörü olarak görev yapmaktadır. HCU Tip II, B12 vitamininden metilkobalamin oluşurken ortaya çıkan kusurlar nedeniyle görülmektedir [4, s.12].

Metilkobalamin oluşurken görülen kusurlar cblC, cblD, cblE, cblG ve cblF kompleman grubu olarak sınıflandırılmaktadır. CblE ve cblG grubu kusurlara sahip hastalarda yalnızca metilkobalamin oluşumundaki kusur nedeniyle HCU Tip II görülürken; cblC, cblD ve cblF grubu kusurlara sahip hastalarda metilkobalamin ve adenoilkobalamin oluşumlarında kusur olması nedeniyle HCU'nun yanında metilmalonik asidemide (MMA) görülmektedir [99].

Homosistinüri Tip II hastalarında yaşamın ilk dönemlerinde beslenememe, kusma, hipotoni, hipermetiyoninemi ve ilerleyen dönemlerde gelişme geriliği, megaloblastik anemi görülebilmektedir. Hastalarda megaloblastik anemi görülmesi MTHFR enzimi eksikliğine bağlı HCU'ya karşı ayırt edici bir bulgudur. Hastalığın semptomları 1-2 mg/gn dozundaki B12 vitamini tedavisi ile düzelebilmektedir [99].

### **2.10 Homosistinüri Tip III**

Homosisteinin metiyonine remetilasyonu esnasında rol oynayan 5-metil-tetrahidrofolat metil transferaz enziminin yapımında görev alan 5-10 metil-tetrahidrofolat redüktaz enziminin eksikliği veya yokluğu sonucu görülmektedir. HCU Tip III sıklıkla MTHFR enzimi eksikliğine bağlı homosistinüri olarak adlandırılmaktadır.

MTHFR enzimi eksikliğinin nedenleri konusunda hala net bir bilgi bulunmamakla birlikte bu konuda beş ana hipotez mevcuttur. Bunlar;

1. Metabolitlerin doğrudan toksisitesi,
2. Eksik ürünler,
3. Bozulmuş metilasyon kapasitesi,
4. Oksidatif stres,
5. Bozulmuş enzimatik olmayan protein fonksiyonlarıdır [100].

MTHFR enzimi eksikliğine bağlı HCU temel olarak erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. Ancak bilişsel bozulma sıklığı yüksek olan herhangi bir yaşta da potansiyel olarak ortaya çıkabilmektedir [100].

Enzimin eksikliğinde yenidoğan döneminde beslenme güçlüğü, hidrosefali, bilinç azalması, kas hipotonisi, konvülziyonlar, nöromotor retardasyon ve spastisite görülmektedir [101]. Daha büyük bebekler ve çocuklarda ise enzim eksikliği sıklıkla nöbet, bilişsel bozulma ve mikrosefali ile kendini göstermektedir. Artan yaşla birlikte periferik nöropati, yürüyüş anormallikleri ve spastisite belirginleşmekte ve bazı yetişkin hastalarda davranışsal veya psikiyatrik bozukluklar kendini gösterebilmektedir [102, 103]. Arter ve venöz tromboz nadir olmakla birlikte genellikle ergen veya yetişkin hastalarda görülmektedir [103, 104]. Enzimin yokluğunda ise yenidoğan döneminde konvülziyonlara ek olarak koma gelişebilmekte ve hasta kaybedilebilmektedir [5, s.12-13].

MTHFR enzimi eksikliğine bağlı HCU'da plazma homosistein değerleri 60-185 µmo/L civarında seyretmektedir. Plazma metiyonin düzeyi ise CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU'dan farklı olarak daha düşük seyretmektedir. Bu durum iki hastalığın birbirinden ayrılmasını sağlamaktadır [106]. Hastaların plazma B12 vitamini ve folik asit seviyeleri normalden daha düşük seviyede izlenmektedir [99].

Bugüne kadar tedavide folik asit, B6 vitamini, B12 vitamini, metiyonin eklenmesi ve betain tedavisi uygulanmıştır. Bunlardan en etkili olanı erken dönemde başlanan betain tedavisi olmuştur [107, 108, s.58]. Son dönemlerdeki çalışmalar erken başlandığı takdirde betain tedavisinin hastalarda mortaliteyi azalttığını bildirmektedir [109].

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi**

Bu çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğine yönlendirilen; ileri inceleme sonucunda “Homosistinüri” tanısı konularak izleme alınan ve düşük metiyonin içeren tıbbi beslenme tedavisi başlanılan tüm hastalar dahil edilmiştir. Çalışma grubumuzu 28 homosistinüri tanılı hasta oluşturmuştur. Bu çalışma, İstanbul Aydın Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.03.2019 tarihli toplantısında 55 nolu karar ile onaylanmıştır. Çalışmanın izni İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından 17.06.2019 tarihinde 296 karar no ile onaylanmıştır; tezin sonunda belirtilmiştir.

#### **3.2 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri**

- Homosistein düzeyi yüksek saptanarak kliniğimize yönlendirilen ancak farklı tanı konulan hastalar,
- CBS enzimi eksikliği dışında Homosistinüri Tip II ve Homosistinüri Tip III tanılarını konulan hastalar,
- Takiplerine düzenli gelmemiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **3.3 Çalışmada Kullanılacak Yöntemler**

##### **3.3.1 Çalışmada Kullanılacak Laboratuvar ve Klinik Değerlendirme Yöntemleri**

Hasta verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların;

- Doğum tarihleri, yaşları, cinsiyetleri, tanı yaşları,
- Akraba evliliği ve aile anamnezleri,
- Tanı anındaki homosistein, metiyonin, sistin düzeyleri,

- Takip süresince kan homosistein, metiyonin, sistin düzeyleri,
- >100 µmol/L ve <100 µmol/L homosistein değerleri ortalamaları,
- B6 yanıtı olup olmadıkları,
- Tanı alma yöntemleri,
- EKG bulguları, göz muayene bulguları, fiziki muayene bulguları ile yakınmaları,
- Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, ALT, AST, ALP, D vitamini, kalsiyum, total protein düzeyleri,
- İlaç tedavileri,
- Besin tüketim kayıtları,
- Plazma homosistein düzeyine göre yapılan tıbbi beslenme tedavisi değişikliği,
- Tükettikleri özel metiyonin içermeyen esansiyel aminoasitin miktarı ve çeşidi belirtilmiştir.
- Boy ve kilo değerleri Olcay Neyzi'nin Türk Çocukları için olan büyüme eğrilerinde değerlendirilmiş; yaşa göre boy ve yaşa göre kilo değerlerinin persantil ve Z-skor olarak karşılıkları bulunmuştur. On sekiz yaşından sonraki boy ve kilo oranlarının hesaplanmasında beden kitle indeksi hesabı yapılmıştır.

### **3.3.2 Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler**

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama ve ortanca; dağılımın yaygınlık ölçütleri standart sapma, değer aralığı (minimum-maksimum değer) ve yüzde olarak değerlendirilmiştir.

#### **4. BULGULAR**

Bu alışmada Homosistinüri Tip I tanısı ile izlenen tüm hastaların izlem süresi boyunca plazma homosistein, metiyonin, sistin değerleri ve bunlara bağlı olarak uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin hastalığın seyri ve metabolik kontrolü üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri izelge 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmada Homosistinüri Tip I tanılı 28 hastanın (2'si pridoksin yanıtılı) verileri incelenmiştir. Hastaların 4'ü (%14.28) uygulanan tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösterirken, 8 hasta (%28.57) tedaviye bazen uymakta bazen uymamakta, geriye kalan 16 hasta (%57.14) ise tedaviye hiç uyum göstermemektedir. Hastaların cinsiyet dağılımları 15 erkek (%53.57), 13 kız (%46.42) şeklinindedir.

**Çizelge 4.1:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının demografik özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Toplam hasta sayısı</b>		
<b>Tam Uyumlu</b>	4	14.28
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	28.57
<b>Uyumsuz</b>	16	57.14
<b>Cinsiyetlere göre dağılım</b>		
<b>Tam Uyumlu</b>	<b>Erkek</b>	3 10.78
	<b>Kız</b>	1 3.57
<b>Kısmi Uyumlu</b>	<b>Erkek</b>	3 10.78
	<b>Kız</b>	5 17.85
<b>Uyumsuz</b>	<b>Erkek</b>	9 32.14
	<b>Kız</b>	7 25.00



Hastaların tanı anındaki yaşları ve toplam izlem süreleri Çizelge 4.2’de incelenmiştir. Tam uyumlu grubunda tanı yaşı ortalama  $84.5 \pm 33.8$  ay; kısmi uyumlu grubunda tanı yaşı ortalama  $76.6 \pm 44$  ay; uyumsuz grubunda tanı yaşı ortalama  $112.8 \pm 59.8$  aydır.

Tam uyumlu grubunda izlem süresi ortalama  $61 \pm 78$  ay; kısmi uyumlu grubunda izlem süresi ortalama  $117 \pm 79.5$  ay; uyumsuz grubunda izlem süresi ortalama  $91.8 \pm 88.9$  aydır.

**Çizelge 4.2:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının tanı yaşları ve izlem süreleri

	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SS; Medyan (min.-maks.)
<b>Tanı anındaki yaşları (ay)</b>		
<b>Tam Uyumlu</b>	4	$84.5 \pm 33.8$ ; 69 (65-135)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	$76.6 \pm 44$ ; 75 (1-157)
<b>Uyumsuz</b>	16	$112.8 \pm 59.8$ ; 112.5 (15-235)
min: minimum; maks: maksimum		
<b>İzlem süreleri (ay)</b>		
<b>Tam Uyumlu</b>	4	$61 \pm 78$ ; 24 (18-178)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	$117 \pm 79.5$ ; 84.5 (32-264)
<b>Uyumsuz</b>	16	$91.8 \pm 88.9$ ; 82.5 (1-274)

Hastaların aile anamnezleri Çizelge 4.3’de incelenmiştir. Hastaların 6’sının (%21.43) ailelerinde akraba evliliği olmadığı görülürken, 22’sinin (%78.57) ailelerinde akraba evliliği olduğu görülmektedir. Akraba evliliği olanların ise 17’sinin (%77.27) 1.derece kuzen evliliği; 1’inin (%4.55) 2.derece kuzen evliliği; 4’ünün (%18.18) ise 3.derece kuzen evliliği olduğu görülmektedir.

**Çizelge 4.3:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının aile anamnezleri

	Sayı (n)	Var (n-%)	Yok (n-%)
<b>Akraba evliliği</b>			
<b>Tüm gruplar</b>	28	22-%78.57	6-%21.43
	<b>1.d.kuzen</b>	<b>2.d.kuzen</b>	<b>3.d.kuzen</b>
<b>Akrabalık derecesi</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tüm gruplar</b>	17-%77.27	1-%4.55	4-%18.18

1.d.kuzen: 1.derece kuzen; 2.d.kuzen: 2.derece kuzen; 3.d.kuzen: 3.derece kuzen

Grupların tanı anındaki homosistein (Hcy), metiyonin (Met) değerleri ortalaması ve izlem süresince bakılan toplam Hcy değerleri ile Hcy >100 µmol/L ve Hcy <100 µmol/L değerlerinin sayısı Çizelge 4.4'de gösterilmiştir. Tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren grupta tanı anı Hcy değeri 330.2±45.8 µmol/L; Met değeri 73.5±79.6 µmol/L; kısmi uyum gösteren grupta tanı anı Hcy değeri 491±689.4 µmol/L; Met değeri 262.3±311.1 µmol/L olurken uyum göstermeyen grupta ise tanı anı Hcy değeri 187.6±145.1 µmol/L; Met değeri 129.2±102.8 µmol/L olarak izlenmiştir.

Kliniğimizdeki tüm izlem süresince bakılan toplam plazma Hcy sayısı tam uyumlu grupta 65; kısmi uyumlu grupta 284; uyum göstermeyen grupta ise 203 olarak bulunmuştur. Buna göre gruplar arasında Hcy >100 µmol/L değerlerinin sayısı ve yüzdesi tam uyumlu grupta 18-%27.7; kısmi uyumlu grupta 131-%46.13; uyum göstermeyen grupta 60-%29.56 olarak izlenmiştir.

Hcy <100 µmol/L değerlerinin sayısı ve yüzdesi ise tam uyumlu grupta 47-%72.3; kısmi uyumlu grupta 153-%53.87; uyum göstermeyen grupta 143-%70.44 olarak izlenmiştir.

**Çizelge 4.4:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarındaki anındaki homosistein (Hcy), metiyonin (Met) değerleri ile Hcy>100 µmol/L ve <100 µmol/L değerleri ortalaması

<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>			
<b>Tanı anındaki değerleri (µmol/L)</b>			
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Hcy (µmol/L)</b>	<b>Met (µmol/L)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	330.2±45.8;313 (297-398)	73.5±79.6;47.1 (10.18-189.65)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	491±689.4;251.5 (139-1893)	262.3±311.1;50.3 (37-707)
<b>Uyumsuz</b>	16	187.6±145.1;174 (18-509)	129.2±102.8;134 (12-308)

min: minimum; maks: maksimum, Hcy: homosistein, Met: metiyonin

	<b>Toplam (n)</b>	<b>Hcy &gt;100 (µmol/L) (n-%)</b>	<b>Hcy &lt;100 (µmol/L) (n-%)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	65	18-%27.7	47-%72.3
<b>Kısmi Uyumlu</b>	284	131-%46.13	153-%53.87
<b>Uyumsuz</b>	203	60-%29.56	143-%70.44

Tüm hasta gruplarının B6 yanıtılık düzeyleri ve tanı alma yöntemleri Çizelge 4.5’ de gösterilmiştir. Buna göre hastaların 2’si (%7.14) B6 yanıtılığını gösterirken, 26’sı (%92.86) B6 yanıtılığını göstermemektedir.

Tüm hasta grupları içerisinde 20 kişi (%71.43) lens subluksasyonu nedeniyle; 6 kişi (%21.43) ailesinde veya akrabalarında HCU olması nedeniyle; 2 kişi (%7.14) ise otizm nedeniyle tesadüfen HCU tanılarını almıştır.

**Çizelge 4.5:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının B6 yanıtılık düzeyleri ve tanı alma yöntemleri

	<b>Toplam</b>	<b>B6 yanıtılı</b>	<b>B6 yanıtısız</b>
<b>B6 yanıtılık durumu</b>	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tüm gruplar</b>	28	2-%7.14	26-%92.86

	<b>Lens s.</b>	<b>Ailede HCU</b>	<b>Otizm</b>
<b>Tanı alma yöntemleri</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tüm gruplar</b>	20-%71.43	6-%21.43	2-%7.14

Lens s: lens subluksasyonu, HCU: homosistinüri

Tüm hasta gruplarının özel eğitim gereksinimleri ve nöromotor retardasyon durumlarını gösteren bilgilere Çizelge 4.6'da yer verilmiştir. Bu bilgilere göre tüm hasta gruplarında 19 kişinin (%67.86) dil ve konuşma terapisi gibi özel eğitimlere ihtiyacı olduğu görülürken; 9 kişinin (%32.14) ise özel eğitim ihtiyacı olmadığı görülmektedir. Tüm gruplarda 5 hastada (%17.86) nöromotor retardasyona (MR) rastlanmazken; 23 hastada (%82.14) MR görülmektedir. 23 hastanın 3'ünde (%13) ise ağır MR izlenmektedir, bu kişiler diyetle uyum göstermeyen grupta yer almaktadır.

**Çizelge 4.6:** Tüm hasta gruplarının özel eğitim gereksinimleri ve nöromotor retardasyon durumları

	<b>Toplam</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
<b>Özel eğitim gereksinimi</b>	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tüm gruplar</b>	28	19-%67.86	9-%32.14

	<b>Toplam</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
<b>Mental retardasyon</b>	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tüm gruplar</b>	28	23-%82.14	5-%17.86

Çizelge 4.7’de tıbbi beslenme tedavisine tam uyum ve kısmi uyum gösteren grupların ekokardiyogram (EKO) incelemeleri yer almaktadır. Buna göre tıbbi diyet tedavisine tam uyum gösteren grupta 1 kişi (%25) normal EKO bulgularına sahipken; 3 kişide (%75) hafif mitral yetersizlik gözlenmektedir. Tıbbi diyet tedavisine kısmi uyum gösteren grupta 3 kişi (%37.5) normal EKO bulgularına sahipken; 3 kişide (%37.5) hafif mitral yetersizlik; 2 kişide (%25) ise aort yetersizliği gözlenmektedir.

Tıbbi diyet tedavisine uyum göstermeyen grupta ise 3 kişi (%18.75) normal EKO bulgularına sahipken; 8 kişide (%50) mitral yetersizlik; geriye kalanlardan 1 kişide (%6.25) interatriyal geçişli atriyal septal anevrizma, hafif triküspit yetersizliği ve hafif mitral yetersizlik; 1 kişide (%6.25) orta derecede aort yetersizliği, hafif mitral yetersizlik ve hafif triküspit yetersizliği; 1 kişide (%6.25) aort yetersizliği ve mitral yetersizlik; 1 kişide (%6.25) mitral kapak prolapsusu ve aort kökünde genişleme; 1 kişide (%6.25) ise sağ atriyal anevrizması, mitral valv prolapsusu ve mitral yetersizlik gözlenmektedir.

**Çizelge 4.7:** Tıbbi beslenme tedavisine tam uyumlu, kısmi uyumlu ve uyumsuz hasta gruplarının EKO bulguları

	<b>Toplam</b>	<b>Normal</b>	<b>Haf.Mit.Yet.</b>	<b>Aort Yet.</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tam uyumlu</b>	4	1-%25	3-%75	-
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	3-%37.5	3-%37.5	2-%25
<b>Uyumsuz</b>	16	3-%18.75	12-%75	1-%6.25

Haf.Mit.Yet: hafif mitral yetersizlik, Aort Yet: aort yetersizliği

Göz muayene bulguları konusunda hasta grupları arasında farklılıklar Çizelge 4.8’de gösterilmektedir. Buna göre tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren grupta 2 kişide (%50) bulgular normal iken; 2 kişide (%50) bilateral lens dislokasyonu izlenmektedir. Tıbbi beslenme tedavisine kısmi uyum gösteren grupta 2 kişide (%25) bulgular normal iken; 4 kişide (%50) bilateral lens dislokasyonu; 1 kişide (%12.5) iridodonesis; 1 kişide (%12.5) iridofakodonesis izlenmektedir.

Tıbbi diyet tedavisine uyum göstermeyen grupta ise 1 kişide (%6.25) bulgular normalken; 5 kişide (%31.25) bilateral lens dislokasyonu; 1 kişide (%6.25) her iki gözde görme azlığı, bilateral miyopi ve astigmat; 1 kişide (%6.25) miyopi ve astigmat; 2 kişide (%12.5) katarakt ve görme kaybı; 1 kişide (%6.25) her iki gözde glokom, sağ gözde optik atrofi ve görme kaybı; 5 kişide (%31.25) ise katarakt ve görme azlığı izlenmektedir.

**Çizelge 4.8:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu ve uyumsuz hasta gruplarının göz muayene bulguları

	<b>Normal</b>	<b>B.lens dis.</b>	<b>İrido.</b>	<b>İridofako.</b>
	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tam uyumlu</b>	2-%50	2-%50	-	-
<b>Kısmi Uyumlu</b>	2-%25	4-%50	1-%12.5	1-%12.5
<b>Uyumsuz</b>	1-%6.25	5-%31.25	-	-

B.lens dis: bilateral lens dislokasyonu, İrido: iridodonesis, İridofako: iridofakodonesis

	<b>Miyopi+Astigmat</b>	<b>Görme kaybı</b>	<b>Katarakt</b>
	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Uyumsuz</b>	2-%12.5	3-%18.75	5-%31.25



Çizelge 4.9’da tüm hasta gruplarına ait ektopia lentis ve marfanoid görünüm bulguları yer almaktadır. Buna göre hastaların 4’ünde (%14.29) ektopia lentis yokken; 24’ünde (%85.71) vardır. Ektopia lentis görülmeyen 4 kişinin 3’ünü (%75) kısmi uyumlu grubun hastaları oluştururken; 1 kişi (%25) ise uyumsuz grupta yer almaktadır. Ektopia lentis görülen 24 kişinin 18’ini (%75) uyumsuz grubun hastaları oluştururken; 4’ünü (%16.77) uyumlu grubun hastaları; 2’sini (%8.33) ise kısmi uyumlu grubun hastaları oluşturmaktadır.

Benzer şekilde marfanoid görünüm hastaların 4’ünde (%14.29) yokken; 24’ünde (%85.71) vardır. Marfanoid görünümde olmayan 4 hastanın 2’sini (%50) uyumsuz grup oluştururken; 2’sini (%50) kısmi uyumlu grup oluşturmaktadır. Marfanoid görünümlü hastaların 15’ini (%62.5) uyumsuz grup oluştururken; 5’ini (%20.83) kısmi uyumlu grup; 4’ünü (%16.66) uyumlu grup oluşturmaktadır.

**Çizelge 4.9:** Tüm hasta gruplarında ektopia lentis ve marfanoid görünüm varlığı

	<b>Toplam</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Ektopia lentis</b>			
<b>Tüm gruplar</b>	28	24-%85.71	4-%14.29
	<b>Toplam</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Marfanoid görünüm</b>			
<b>Tüm gruplar</b>	28	24-%85.71	4-%14.29

Çizelge 4.10'da tüm hasta gruplarına ait araknodaktili ve inme/felç bulguları yer almaktadır. Buna göre hastaların 2'sinde (%7.14) araknodaktili yokken; 26'sında (%92.86) vardır. Araknodaktili görülmeyen 2 hasta da tıbbi beslenme tedavisine uyum sağlamayan gruptandır. İnme/felç ise kliniğimizdeki hiçbir hastada görülmemiştir.

**Çizelge 4.10:** Tüm hasta gruplarında araknodaktili ile inme/felç varlığı

	<b>Toplam</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
<b>Araknodaktili</b>	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tüm gruplar</b>	28	26-%92.86	2-%7.14

	<b>Toplam</b>	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
<b>İnme/felç</b>	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tüm gruplar</b>	28	-	28-%100

Çizelge 4.11'de tüm hastaların ve tüm grupların güncel yaş ortalamaları yer almaktadır. Buna göre 28 hastanın yaş ortalaması  $17.9 \pm 8.9$ ; 16.3 yıldır. Tıbbi diyet tedavisine tam uyum gösteren grubun yaş ortalaması  $9 \pm 4.7$ ; 7 yıl; kısmi uyum gösteren grubun yaş ortalaması  $16.3 \pm 9.2$ ; 12.6 yıl; uyum göstermeyen grubun yaş ortalaması ise  $20.7 \pm 8.1$ ; 19.9 yıldır.

**Çizelge 4.11:** Tüm hastaların ve tüm grupların güncel yaş ortalamaları

	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SS; Medyan (min.-maks.)
<b>Güncel yaşları (yıl)</b>		
<b>Tüm gruplar</b>	28	17.9 $\pm$ 8.9;16.3 (5.8-40.7)

	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SS; Medyan (min.-maks.)
<b>Güncel yaşları (yıl)</b>		
<b>Tam Uyumlu</b>	4	9 $\pm$ 4.7;7 (6.11-16)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	16.3 $\pm$ 9.2;12.6 (5.8-35.1)
<b>Uyumsuz</b>	16	20.7 $\pm$ 8.1;19.9 (10.6-40.7)

Çizelge 4.12’de tüm grupların boy (cm) ortalamaları yer almaktadır. Hastalar 3-6 yaş aralığı, 7-11 yaş aralığı, 12-18 yaş aralığı ve 18 yaşından büyükler olarak gruplara ayrılmış ve boy ortalamaları ile boy z skor ortalamaları hesaplanmıştır. Buna göre 18 yaşından küçük grubun boy ortalaması 3-6 yaş aralığında 117.4 $\pm$ 4.5 cm; 7-11 yaş aralığında 136 $\pm$ 10.2 cm; 12-18 yaş aralığında 155.1 $\pm$ 6.8 cm iken; 18 yaşından büyük grubun boy ortalaması 178.1 $\pm$ 8 cm’dir. Boy z skor ortalamaları ise 3-6 yaş aralığında 1.36 $\pm$ 0.7; 7-11 yaş aralığında 0.7 $\pm$ 1.6; 12-18 yaş aralığında -0.8 $\pm$ 1’dir.

**Çizelge 4.12:** Tüm hastaların boy ortalamaları

	Sayı (n)	Ortalama boy $\pm$ SS	Ortalama z skor $\pm$ SS
<b>Ortalama boy (cm)</b>			
3-6 yaş aralığı	3	117.4 $\pm$ 4.5	1.36 $\pm$ 0.7
7-11 yaş aralığı	5	136 $\pm$ 10.2	0.7 $\pm$ 1.6
12-18 yaş aralığı	6	155.1 $\pm$ 6.8	-0.8 $\pm$ 1
18 yaşından büyükler	14	178.1 $\pm$ 8	-

Çizelge 4.13’de tüm grupların kilo (kg) ortalamaları yer almaktadır. Buna göre 18 yaşından küçük grubun kilo ortalaması 3-6 yaş aralığında 22.3 $\pm$ 1 kg; 7-11 yaş aralığında 32.9 $\pm$ 6.7 kg; 12-18 yaş aralığında 46.1 $\pm$ 7.4 kg iken; 18 yaşından büyük grubun kilo ortalaması 74.9 $\pm$ 20.2 kg ve ortalama beden kitle indeksi 23.3 $\pm$ 4.5’dir. Kilo z skor ortalamaları ise 3-6 yaş aralığında 1 $\pm$ 0.7; 7-11 yaş aralığında 0.6  $\pm$ 0.7; 12-18 yaş aralığında -0.5 $\pm$ 0.8’dir.

**Çizelge 4.13:** Tüm hastaların kilo ortalamaları

	Sayı (n)	Ortalama kilo	Ortalama z skor $\pm$ SS	BKİ $\pm$ SS
<b>Ortalama kilo (kg)</b>				
3-6 yaş aralığı	3	22.3 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0.7	
7-11 yaş aralığı	5	32.9 $\pm$ 6.7	0.6 $\pm$ 0.7	
12-18 yaş aralığı	6	46.1 $\pm$ 7.4	-0.5 $\pm$ 0.8	
18 yaş üzeri	14	74.9 $\pm$ 20.2	-	23.3 $\pm$ 4.5

BKİ: beden kitle indeksi

Çizelge 4.14'de tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının izlem süresince ortalama homosistein (Hcy), metiyonin (Met) ve sistin (Cys) değerleri yer almaktadır. Buna göre tam uyumlu grubun ortalama Hcy değerleri 83.1±7.3;83.9 µmol/L iken; kısmi uyumlu grubun ortalama Hcy değerleri 113±31.7;119.2 µmol/L ve uyumsuz grubun ortalama Hcy değerleri 154.1±63.8;155.3 µmol/L'dir.

Tam uyumlu grubun ortalama Met değerleri 80±13.4;80.4 µmol/L iken; kısmi uyumlu grubun ortalama Met değerleri 409.8±236.4;374.5 µmol/L ve uyumsuz grubun ortalama Met değerleri 242.4±219.2;228.5 µmol/L'dir.

Tam uyumlu grubun ortalama Cys değerleri 23.3±5.2;22.1 µmol/L iken; kısmi uyumlu grubun ortalama Cys değerleri 22.1±5.1;20.8 µmol/L ve uyumsuz grubun ortalama Cys değerleri 58.8±127.2;25.1 µmol/L'dir.

**Çizelge 4.14:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının izlem süresince ortalama homosistein (Hcy), metiyonin (Met) ve sistin (Cys) değerleri

		<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>
<b>Homosistein değerleri (µmol/L)</b>		
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Homosistein (µmol/L)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	83.1±7.3;83.9 (74.5-90.3)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	113±31.7;119.2 (54.7-147.3)
<b>Uyumsuz</b>	16	154.1±63.8;155.3 (53.8-269)
		<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>
<b>Metiyonin değerleri (µmol/L)</b>		
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Metiyonin (µmol/L)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	80±13.4;80.4 (64.3-95.2)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	409.8±236.4;374.5 (150-809.9)
<b>Uyumsuz</b>	16	242.4±219.2;228.5 (17-669.5)

**Çizelge 4.14 (devam):** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının izlem süresince ortalama homosistein (Hcy), metiyonin (Met) ve sistin (Cys) değerleri

<b>Ortalama <math>\pm</math> SS; Medyan (min.-maks.)</b>		
<b>Sistin değerleri (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>		
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Sistin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	23.3 $\pm$ 5.2;22.1 (18.3-30.5)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	22.1 $\pm$ 5.1;20.8 (15.3-31.5)
<b>Uyumsuz</b>	16	58.8 $\pm$ 127.2;25.1 (3.8-479)

Çizelge 4.15' de tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının ortalama besin tüketim kayıtları yer almaktadır. Buna göre tam uyumlu grupta hastalara verilen esansiyel aminoasit (aa) miktarı ortalaması 1.5 $\pm$ 0.3;1.6 g/kg/gn iken; tüketilen esansiyel aa miktarı ortalaması 1.3 $\pm$ 0.5;1.3 g/kg/gn'dür. Kısmi uyumlu grupta hastalara verilen esansiyel aminoasit (aa) miktarı ortalaması 0.9 $\pm$ 0.4;0.8 g/kg/gn iken; tüketilen esansiyel aa miktarı ortalaması 0.5 $\pm$ 0.4;0.4 g/kg/gn'dür. Uyumsuz hasta grubuna verilen esansiyel aminoasit (aa) miktarı ortalaması 1 $\pm$ 0.3;1.1 g/kg/gn iken; tüketilen esansiyel aa miktarı 0 g/kg/gn'dür.

Tam uyumlu grupta hastalara verilen doğal protein miktarı ortalaması 0.7 $\pm$ 0.1;0.7 g/kg/gn iken; tüketilen doğal protein miktarı ortalaması 0.6 $\pm$ 0.1;0.6 g/kg/gn'dür. Kısmi uyumlu grupta hastalara verilen doğal protein miktarı ortalaması 0.6 $\pm$ 0.1;0.6 g/kg/gn iken; tüketilen doğal protein miktarı ortalaması 0.8 $\pm$ 0.3;0.8 g/kg/gn'dür. Uyumsuz grupta hastalara verilen doğal protein miktarı ortalaması 0.9 $\pm$ 0.3;0.7 g/kg/gn iken; tüketilen doğal protein miktarı ortalaması 1 $\pm$ 0.4;1.1 g/kg/gn'dür.

**Çizelge 4.15:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının ortalama besin tüketim kayıtları

<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>			
<b>Esansiyel aa kullanımı</b>			
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Verilen esansiyel aa (g/kg/gn)</b>	<b>Alınan esansiyel aa (g/kg/gn)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	1.5±0.3;1.6 (1.1-1.8)	1.3±0.5;1.3 (0.7-1.8)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	0.9±0.4;0.8 (0.5-1.7)	0.5±0.4;0.4 (0.0.4-1.3)
<b>Uyumsuz</b>	16	1±0.3;1.1 (0.4-1.6)	0 g/kg/g

aa: aminoasit

<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>			
<b>Doğal protein tüketimi</b>			
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Verilen d.p. (g/kg/g)</b>	<b>Alınan d.p. (g/kg/gn)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	0.7±0.1;0.7 (0.6-0.8)	0.6±0.1;0.6 (0.5-0.8)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	0.6±0.1;0.6 (0.4-0.8)	0.8±0.3;0.8 (0.5-1.2)
<b>Uyumsuz</b>	16	0.9±0.3;0.7 (0.7-1.4)	1±0.4;1.1 (0.4-1.6)

d: doğal, p: protein

Çizelge 4.16'da hasta gruplarının total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin ortalaması yer almaktadır.

Buna göre tam uyumlu grupta total kolesterol düzeyi ortalamaları  $158\pm 31.4$ ;  $147.8$  mg/dL iken; trigliserid düzeyi ortalamaları  $67.8\pm 12$ ;  $73$  mg/dL'dir.

Kısmi uyumlu grupta total kolesterol düzeyi ortalamaları  $157.5\pm 34.1$ ;  $156.4$  mg/dL iken; trigliserid düzeyi ortalamaları  $97.8\pm 63$ ;  $86$  mg/dL'dir.

Uyumsuz grupta total kolesterol düzeyi ortalamaları  $148\pm 19.7$ ;  $151.3$  mg/dL iken; trigliserid düzeyi ortalamaları  $57\pm 21.1$ ;  $57$  mg/dL'dir.

**Çizelge 4.16:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının total kolesterol, trigliserid düzeylerinin ortalaması

Ortalama $\pm$ SS; Medyan (min.-maks.)			
	Sayı (n)	Total kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
<b>Tam Uyumlu</b>	4	$158\pm 31.4$ ; $147.8$ (132.7-204)	$67.8\pm 12$ ; $73$ (50-75.3)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	$157.5\pm 34.1$ ; $156.4$ (116.7-228.3)	$97.8\pm 63$ ; $86$ (25.7-209.9)
<b>Uyumsuz</b>	16	$148\pm 19.7$ ; $151.3$ (122.3-177)	$57\pm 21.1$ ; $57$ (37-104.3)

tot. kol: total kolesterol, tri.d: trigliserid düzey

Çizelge 4.17'de hasta gruplarının HDL ve LDLkolesterol düzeylerinin ortalaması yer almaktadır. Buna göre tam uyumlu grupta HDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $61.3\pm 6.1$ ;  $61.3$  mg/dL iken; LDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $94.4\pm 19.7$ ;  $90.9$  mg/dL'dir. Kısmi uyumlu grupta HDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $53.3\pm 12.5$ ;  $55.1$  mg/dL iken; LDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $96.9\pm 27.9$ ;  $101$  mg/dL'dir. Uyumsuz grupta HDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $57.3\pm 11.3$ ;  $58.3$  mg/dL iken; LDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $92.6\pm 43$ ;  $87.5$  mg/dL'dir.



**Çizelge 4.17:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının HDL ve LDL kolesterol düzeylerinin ortalaması

<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>			
	<b>Sayı (n)</b>	<b>HDL kol. (mg/dL)</b>	<b>LDL kol. (mg/dL)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	61.3±6.1;61.3 (54.5-68)	94.4±19.7;90.9 (75-121)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	53.3±12.5;55.1 (36.7-71)	96.9±27.9;101 (63.5-148.6)
<b>Uyumsuz</b>	16	57.3±11.3;58.3 (39.2-80)	92.6±43;87.5 (54-191.7)

HDL. kol: HDL kolesterol, LDL kol: LDL kolesterol düzeyleri

Çizelge 4.18’de hasta gruplarının alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)enzim düzeylerinin ortalaması yer almaktadır. Buna göre tam uyumlu grupta ALT enzim düzeyi ortalamaları 24.7±4;24.3 U/L iken; AST enzim düzeyi ortalamaları 26.8±3.8;38.9 U/L’dir. Kısmi uyumlu grupta ALT enzim düzeyi ortalamaları 28.9±24.3;21 U/L iken; AST enzim düzeyi ortalamaları 32±11;28.5 U/L’dir. Uyumsuz grupta ALT enzim düzeyi ortalamaları 32.7±16.4;31.6 U/L iken; AST enzim düzeyi ortalamaları 26.9±9.8;23.4 U/L’dir.

**Çizelge 4.18:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının ALT ve AST enzim düzeylerinin ortalaması

<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>			
<b>ALT ve AST enzim d. (U/L)</b>			
	<b>Sayı (n)</b>	<b>ALT (U/L)</b>	<b>AST (U/L)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	24.7±4;24.3 (20.7-29.7)	26.8±3.8;38.9 (23-31.7)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	28.9±24.3;21 (13-88.2)	32±11;28.5 (20.4-52.5)
<b>Uyumsuz</b>	16	32.7±16.4;31.6 (11.5-61.5)	26.9±9.8;23.4 (16-48.2)

enzim d: enzim düzeyleri

Çizelge 4.19’da hasta gruplarının alkalen fosfataz (ALP) ve total protein (TP) düzeylerinin ortalaması yer almaktadır. Buna göre tam uyumlu grupta ALP düzeyi ortalamaları 341.5±29;321 U/L iken; TP düzeyi ortalamaları 7.4±1.2;7.4 g/dL’dir. Kısmi uyumlu grupta ALP düzeyi ortalamaları 146.3±72.6.3;160 U/L iken; TP düzeyi ortalamaları 219.6±381.5;40.8 g/dL’dir. Uyumsuz grupta ALP düzeyi ortalamaları 125±78.7;98.4 U/L iken; TP düzeyi ortalamaları 16.3±26.1;7.2 g/dL’dir.

**Çizelge 4.19:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının ALP ve TP düzeylerinin ortalaması

<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>			
<b>ALP ve TP düzeyleri</b>			
	<b>Sayı (n)</b>	<b>ALP (U/L)</b>	<b>TP (g/dL)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	341.5±29;321 (321-362)	7.4±1.2;7.4 (6.6-8.3)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	146.3±72.6.3;160 (56-240.6)	219.6±381.5;40.8 (6.8-790)
<b>Uyumsuz</b>	16	125±78.7;98.4 (48.5-265.2)	16.3±26.1;7.2 (5.8-81)

ALP: alkalen fosfataz, TP: total protein

Çizelge 4.20’de hasta gruplarının kan kalsiyum (Ca) ve D vitamini (25-OH D) düzeylerinin ortalaması yer almaktadır. Buna göre tam uyumlu grupta Ca düzeyi ortalamaları 9.4±0.2;9.4 mg/dL iken; 25-OH D düzeyi ortalamaları 21.3±3.4;20.4 ng/mL’dir. Kısmi uyumlu grupta Ca düzeyi ortalamaları 9.6±0.3;9.6 mg/dL iken; 25-OH D düzeyi ortalamaları 28.4±9.6;24.6 ng/mL’dir. Uyumsuz grupta Ca düzeyi ortalamaları 9.1±1.3;9.6 mg/dL iken; 25-OH D düzeyi ortalamaları 27.6±17.2;28.4 ng/mL’dir.

**Çizelge 4.20:** Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının kan Ca ve 25-OH D vitamini düzeylerinin ortalaması

<b>Ortalama ± SS; Medyan (min.-maks.)</b>			
<b>Ca ve D vit. düzeyleri</b>			
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Ca (mg/dL)</b>	<b>25-OH D (ng/mL)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	9.4±0.2;9.4 (9.2-9.6)	21.3±3.4;20.4 (18.4-25.1)
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	9.6±0.3;9.6 (9.2-10.3)	28.4±9.6;24.6 (21-47.4)
<b>Uyumsuz</b>	16	9.1±1.3;9.6 (4.7-10.2)	27.6±17.2;28.4 (3.8-73.4)

Çizelge 4.21’de hasta gruplarının esansiyel aminoasit (aa) kullanım durumları yer almaktadır. Buna göre tam uyumlu grupta %100 oranı ile esansiyel aa kullanım durumu en fazla iken; uyumsuz grupta esansiyel aa kullanım durumu %0 ile en düşüktür.

**Çizelge 4.21:** Hasta gruplarının esansiyel aa kullanım durumları

	<b>Toplam</b>	<b>Kullanıyor</b>	<b>Bazen kullanıyor</b>	<b>Kullanmıyor</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>T.U.</b>	4	4-%100	-	-
<b>K.U.</b>	8	-	8-%100	-
<b>U.</b>	16	-	-	16-%100

T.U: tam uyumlu, K.U:kısmi uyumlu, U: uyumsuz

Çizelge 4.22’de tıbbi beslenme tedavisine tam uyum ve kısmi uyum gösteren grupların tercih ettikleri esansiyel aa çeşidine yer verilmiştir. Buna göre tam uyumlu grubun tercihi 4-%100 oran ile toz esansiyel aa iken; kısmi uyumlu grubun tercihi 6-%75 oran ile toz esansiyel aa ve 2-%25 oran ile toz+jel esansiyel aa’dır.

**Çizelge 4.22:** Tam uyumlu ve kısmi uyumlu grupların tercih ettikleri esansiyel aa çeşidi

	<b>Toplam</b>	<b>Toz</b>	<b>Jel</b>	<b>Toz+Jel</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tam Uyumlu</b>	4	4-%100	-	-
<b>Kısmi Uyumlu</b>	8	6-%75	-	2-%25

Çizelge 4.23’de kısmi uyumlu ve uyumsuz grubun tıbbi beslenme tedavisine uyum sağlayamama nedenleri yer almaktadır. Buna göre kısmi uyumlu grupta 6 kişi %75 oran ile diyet uygulamak istemedikleri için tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermezken; 1 kişi %12.5 oran ile esansiyel formülayı kusma nedeni ile 1 kişi ise %12.5 oran ile mental retardasyona bağlı olarak hırçınlığı sebebiyle tıbbi beslenme tedavisine uyum gösterememektedir.

Uyumsuz grupta ise 14 kişi %87.5 oran ile diyet uygulamak istemedikleri için tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermezken; 2 kişi %12.5 oran ile mental retardasyona bağlı olarak hırçınlığı sebebiyle tıbbi beslenme tedavisine uyum gösterememektedir.

**Çizelge 4.23:** Kısmi uyumlu ve uyumsuz grupların tıbbi diyet tedavisine uyum sağlayamama nedenleri

	<b>Toplam</b>	<b>Diyet y. istememe</b>	<b>Kusma</b>	<b>Hırçınlık</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>K.U.</b>	8	6-%75	1-%12.5	1-%12.5
<b>U.</b>	16	14-%87.5	-	2-%12.5

y: yapmak, K.U:kısmi uyumlu, U: uyumsuz

Çizelge 4.24’de kısmi uyumlu gruptaki kişilerin en çok kaçak yaptıkları besinler yer almaktadır. Buna göre 2 kişi (%25) yumurta ve peyniri birlikte tüketirken; 2 kişi (%25) kuruyemiş; 1 kişi (%12.5) tavuk; 2 kişi (%25) ekmek; 1 kişi (%12.5) ise kokoreç tüketmektedir. Hastaların besinleri tüketme sıklıkları ise haftada bir olarak belirtilmiştir.

**Çizelge 4.24:** Kısmi uyumlu gruptaki kişilerin en çok kaçak yaptıkları besinler

	<b>Toplam</b>	<b>Yumurta+Peynir</b>	<b>Kuruyemiş</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>K.U.</b>	8	2-%25	2-%25
	<b>Tavuk</b>	<b>Ekmek</b>	<b>Kokoreç</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
	1-%12.5	2-%25	1-%12.5

K.U: kısmi uyumlu

Çizelge 4.25’de uyumsuz gruptaki kişilerin en çok tükettikleri besinler yer almaktadır. Bu gruptaki kişiler tamamen serbest beslenmektedir. Hastalar arasındaki 4 kişi (%25) en çok yumurtayı tercih ederken; 4 kişi (%25) kuruyemişleri; 8 kişi (%50) ise köfteyi tercih etmektedir. Hastaların besinleri tüketme sıklıkları ise haftada üç olarak belirtilmiştir.

**Çizelge 4.25:** Uyumsuz gruptaki kişilerin en çok kaçak yaptıkları besinler

	<b>Toplam</b>	<b>Yumurta</b>	<b>Kuruyemiş</b>	<b>Köfte</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Uyumsuz</b>	16	4-%25	4-%25	8-%50

Çizelge 4.26’da tüm gruplarındüşük proteinli özel ürün kullanım durumları yer almaktadır. Buna göre hastaların %39.29’u (11 kişi) düşük proteinli özel ürün kullanırken; %60.71’i (17 kişi) bu ürünleri tüketmemektedir. Özel ürün kullanan 11 kişinin 4’ünü (%36.36) tam uyumlu grubun hastaları oluştururken; 7’sini (%63.64) kısmi uyumlu grubun hastaları oluşturmaktadır; uyumsuz grubun hastaları özel ürün kullanmamaktadır.

**Çizelge 4.26:** Tüm hastaların düşük proteinli özel ürün kullanım durumları

	<b>Toplam</b>	<b>Kullanıyor</b>	<b>Kullanmıyor</b>
	<b>(n)</b>	<b>(n-%)</b>	<b>(n-%)</b>
<b>Tüm gruplar</b>	28	11-%39.29	17-%60.71





## 5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Bu çalışmada Klasik Homosistinüri tanısı ile izlenen tüm hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş vetıbbi beslenme tedavisinin hastalığın seyri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Çalışmaya katılan 28 klasik homosistinüri tanılı hastanın 2'si (%7.14) pridoksin yanıtılı; 26'sı (%92.86) ise yanıtısızdır.
2. Hastaların cinsiyet bakımından dağılımları 15 erkek (%53.57), 13 kız (%46.42) olmak üzere benzer şekildedir.
3. Hastalar uygulanan tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren, kısmi uyum gösteren ve uyum göstermeyen olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Tam uyum gösteren grupta 4 kişi (%14.28); kısmi uyum gösteren grupta 8 kişi (%28.57); uyum göstermeyen grupta 16 kişi (%57.14) yer almaktadır.
4. Tüm hasta gruplarının tanı yaşları farklılık göstermekle beraber tam uyumlu grubun tanı yaşı ortalaması  $84.5 \pm 33.8$  ay; kısmi uyumlu grubun tanı yaşı ortalaması  $76.6 \pm 44$  ay; uyumsuz grubun tanı yaşı ortalaması ise  $112.8 \pm 59.8$  aydır.
5. Hastaların sadece 6'sının (%21.43) ailelerinde akraba evliliği olmadığı görülürken, 22'sinin (%78.57) ailelerinde akraba evliliği olduğu görülmektedir. Akraba evliliği olanların ise 17'sinin (%77.27) 1.derece kuzen evliliği; 1'inin (%4.55) 2.derece kuzen evliliği; 4'ünün (%18.18) ise 3.derece kuzen evliliği olduğu görülmektedir.
6. Tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren grupta tanı anı ortalama Hcy değeri  $330.2 \pm 45.8$   $\mu\text{mol/L}$ ; ortalama Met değeri  $73.5 \pm 79.6$   $\mu\text{mol/L}$ ; kısmi uyum gösteren grupta tanı anı ortalama Hcy değeri  $491 \pm 689.4$   $\mu\text{mol/L}$ ; ortalama Met değeri  $262.3 \pm 311.1$   $\mu\text{mol/L}$  olurken uyum göstermeyen grupta ise tanı anı ortalama Hcy değeri  $187.6 \pm 145.1$   $\mu\text{mol/L}$ ; ortalama Met değeri  $129.2 \pm 102.8$   $\mu\text{mol/L}$  olarak izlenmiştir.

7. Tanı anındaki ortalama Hcy değerleri tüm gruplar arasında farklılık göstermektedir. En yüksek tanı anı ortalama Hcy değeri tıbbi beslenme tedavisine kısmi uyum gösteren grupta iken; en düşük tanı anı ortalama Hcy değeri tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermeyen gruba aittir.
8. Tanı anındaki ortalama Met değerleri de tüm gruplar arasında farklılık göstermektedir. En yüksek tanı anı ortalama Met değeri tıbbi beslenme tedavisine kısmi uyum gösteren grupta iken; en düşük tanı anı ortalama Met değeri tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren gruba aittir.
9. Hastaların üm izlem süreleri boyunca bakılan toplam plazma Hcy sayısı tam uyumlu grupta 65; kısmi uyumlu grupta 284; uyum göstermeyen grupta ise 203'dür.
10. Gruplar arasında Hcy >100 µmol/L değerlerinin ortalama sayısı ve yüzdesi tam uyumlu grupta 18-%27.7; kısmi uyumlu grupta 131-%46.13; uyum göstermeyen grupta 60-%29.56 olarak izlenmiştir.
11. Hcy >100 µmol/L değeri en fazla tıbbi beslenme tedavisine kısmi uyum gösteren grupta iken; en az tam uyum gösteren grupta gözlenmektedir.
12. Hcy <100 µmol/L değerlerinin ortalama sayısı ve yüzdesi ise tam uyumlu grupta 47-%72.3; kısmi uyumlu grupta 153-%53.87; uyum göstermeyen grupta 143-%70.44 olarak izlenmiştir. Hcy <100 µmol/L değeri en fazla tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren grupta iken; en az kısmi uyumlu grupta gözlenmektedir.
13. Tüm hasta grupları içerisinde 20 kişi (%71.43) lens subluksasyonu nedeniyle; 6 kişi (%21.43) ailesinde veya akrabalarında HCU olması nedeniyle; 2 kişi (%7.14) ise otizm nedeniyle tesadüfen HCU tanıları almıştır. Hastalarımız arasında en yaygın hastalık belirtisi olarak lens subluksasyonu yer almaktadır.
14. Tüm gruplarda 19 kişinin (%67.86) özel eğitimlere ihtiyacı olduğu görülürken; 9 kişinin (%32.14) ise özel eğitim ihtiyacı olmadığı görülmektedir. 9 kişinin 4'ünü (%44.44) tıbbi beslenme tedavisine kısmi uyum gösteren kişiler oluştururken; 3'ünü (%33.33) uyum göstermeyenler geriye kalan 2'sini (%22.22) ise tam uyum gösteren kişiler oluşturmaktadır.

15. Tüm gruplarda 5 hastada (%17.86) nöromotor retardasyona (MR) rastlanmazken; 23 hastada (%82.14) MR görülmektedir. 5 hastanın 3'ünü (%60) tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermeyen hastalar oluştururken; 2'sini (%40) ise kısmi uyum gösteren hastalar oluşturmaktadır. 23 hastanın 3'ünde (%13) ise ağır MR izlenmektedir, bu kişiler diyetle uyum göstermeyen grupta yer almaktadır.
16. Hastaların EKG bulgularına bakıldığında tıbbi beslenme tedavisine uyumun azalmasıyla bulguların şiddetinin arttığı görülmektedir. Tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren grupta 1 kişi (%25) normal EKG bulgularına sahipken; 3 kişide (%75) hafif mitral yetersizlik gözlenmektedir. Tıbbi diyet tedavisine kısmi uyum gösteren grupta 3 kişi (%37.5) normal EKG bulgularına sahipken; 3 kişide (%37.5) hafif mitral yetersizlik; 2 kişide (%25) ise aort yetersizliği gözlenmektedir.
17. Tıbbi diyet tedavisine uyum göstermeyen grupta ise 3 kişi (%18.75) normal EKG bulgularına sahipken; 8 kişide (%50) mitral yetersizlik; geriye kalanlardan 1 kişide (%6.25) interatriyal geçişli atriyal septal anevrizma, hafif triküspit yetersizliği ve hafif mitral yetersizlik; 1 kişide (%6.25) orta derecede aort yetersizliği, hafif mitral yetersizlik ve hafif triküspit yetersizliği; 1 kişide (%6.25) aort yetersizliği ve mitral yetersizlik; 1 kişide (%6.25) mitral kapak prolapsusu ve aort kökünde genişleme; 1 kişide (%6.25) ise sağ atriyal anevrizması, mitral valv prolapsusu ve mitral yetersizlik gözlenmektedir.
18. Benzer şekilde göz muayene bulgularına bakıldığında da tıbbi beslenme tedavisine uyumun azalmasıyla bulguların şiddetinin arttığı görülmektedir. tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren grupta 2 kişide (%50) bulgular normal iken; 2 kişide (%50) bilateral lens dislokasyonu izlenmektedir. Tıbbi beslenme tedavisine kısmi uyum gösteren grupta 2 kişide (%25) bulgular normal iken; 4 kişide (%50) bilateral lens dislokasyonu; 1 kişide (%12.5) iridodonesis; 1 kişide (%12.5) iridofakodonesis izlenmektedir.
19. Tıbbi diyet tedavisine uyum göstermeyen grupta ise 1 kişide (%6.25) bulgular normalken; 5 kişide (%31.25) bilateral lens dislokasyonu; 1 kişide (%6.25) her iki gözde görme azlığı, bilateral miyopi ve astigmat; 1 kişide (%6.25) miyopi ve astigmat; 2 kişide (%12.5) katarakt ve görme kaybı;

1 kişide (%6.25) her iki gözde glokom, sağ gözde optik atrofi ve görme kaybı; 5 kişide (%31.25) ise katarakt ve görme azlığı izlenmektedir.

20. Hastalığın tipik belirtilerinden ektopia lentis tüm hastaların sadece 4'ünde (%14.29) yokken; 24'ünde (%85.71) görülmektedir. Ektopia lentis görülmeyen 4 kişinin 3'ünü (%75) kısmi uyumlu grubun hastaları oluştururken; 1 kişi (%25) ise uyumsuz grupta yer almaktadır. Ektopia lentis görülen 24 kişinin 18'ini (%75) uyumsuz grubun hastaları oluştururken; 4'ünü (%16.77) uyumlu grubun hastaları; 2'sini (%8.33) ise kısmi uyumlu grubun hastaları oluşturmaktadır.
21. Benzer şekilde marfanoid görünüm hastaların 4'ünde (%14.29) yokken; 24'ünde (%85.71) vardır. Marfanoid görünümde olmayan 4 hastanın 2'sini (%50) uyumsuz grup oluştururken; 2'sini (%50) kısmi uyumlu grup oluşturmaktadır. Marfanoid görünümlü hastaların 15'ini (%62.5) uyumsuz grup oluştururken; 5'ini (%20.83) kısmi uyumlu grup; 4'ünü (%16.66) uyumlu grup oluşturmaktadır.
22. El ve ayak parmaklarının oldukça uzun ve ince oluşuyla karakterize olan araknodaktilin görülmeye oranı çok yüksek olarak izlenmiştir. Hastaların sadece 2'sinde (%7.14) araknodaktili yokken; 26'sında (%92.86) vardır. Araknodaktili görülmeyen 2 hasta da tıbbi beslenme tedavisine uyum sağlamayan gruptandır.
23. Tüm hastaların ve tüm grupların güncel yaş ortalamaları ayrı ayrı ele alınmıştır. Buna göre 28 hastanın yaş ortalaması  $17.9 \text{ (yıl)} \pm 8.9; 16.3$ 'dür. Tıbbi diyet tedavisine tam uyum gösteren grubun yaş ortalaması  $9 \pm 4.7; 7$ , kısmi uyum gösteren grubun yaş ortalaması  $16.3 \pm 9.2; 12.6$ , uyum göstermeyen grubun yaş ortalaması ise  $20.7 \pm 8.1; 19.9$ 'dur. yaş ortalaması arttıkça diyet uyumunun azaldığı gözlenmektedir.
24. Tıbbi beslenme tedavisine uyumlu, kısmi uyumlu, uyumsuz hasta gruplarının izlem süresince Hcy değerleri tedaviye uyum gösterip göstermediklerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

- Tam uyumlu grubun ortalama Hcy değerleri  $83.1\pm7.3$ ;  $83.9 \mu\text{mol/L}$  iken; kısmi uyumlu grubun ortalama Hcy değerleri  $113\pm31.7$ ;  $119.2 \mu\text{mol/L}$  ve uyumsuz grubun ortalama Hcy değerleri  $154.1\pm63.8$ ;  $155.3 \mu\text{mol/L}$ 'dir. En yüksek plazma ortalama Hcy değeri tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermeyen gruba aittir.
25. Tam uyumlu grubun ortalama Met değerleri  $80\pm13.4$ ;  $80.4 \mu\text{mol/L}$  iken; kısmi uyumlu grubun ortalama Met değerleri  $409.8\pm236.4$ ;  $374.5 \mu\text{mol/L}$  ve uyumsuz grubun ortalama Met değerleri  $242.4\pm219.2$ ;  $228.5 \mu\text{mol/L}$ 'dir. En yüksek plazma ortalama Met değeri tıbbi beslenme tedavisine kısmi uyum gösteren gruba aittir.
26. Tam uyumlu grubun ortalama Cys değerleri  $23.3\pm5.2$ ;  $22.1 \mu\text{mol/L}$  iken; kısmi uyumlu grubun ortalama Cys değerleri  $22.1\pm5.1$ ;  $20.8 \mu\text{mol/L}$  ve uyumsuz grubun ortalama Cys değerleri  $58.8\pm127.2$ ;  $25.1 \mu\text{mol/L}$ 'dir. En yüksek plazma ortalama Cys değeri tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermeyen gruba aittir.
27. Tüm grupların besin tüketim kayıtları ile uygulanan tıbbi beslenme tedavileri arasında farklılıklar görölmektedir. Tam uyumlu grupta hastalara verilen metiyonin kısıtlı tıbbi formöla miktarı ortalaması  $1.5\pm0.3$ ;  $1.6 \text{ g/kg/gn}$  iken; tüketilen formöla miktarı ortalaması  $1.3\pm0.5$ ;  $1.3 \text{ g/kg/gn}$ 'dür. Kısmi uyumlu grupta hastalara verilen metiyonin kısıtlı tıbbi formöla miktarı ortalaması  $0.9\pm0.4$ ;  $0.8 \text{ g/kg/gn}$  iken; tüketilen formöla miktarı ortalaması  $0.5\pm0.4$ ;  $0.4 \text{ g/kg/gn}$ 'dür. Uyumsuz hasta grubuna verilen metiyonin kısıtlı tıbbi formöla miktarı ortalaması  $1\pm0.3$ ;  $1.1 \text{ g/kg/gn}$  iken; tüketilen formöla miktarı  $0 \text{ g/kg/gn}$ 'dür.
28. Tam uyumlu grupta hastalara verilen doğal protein miktarı ortalaması  $0.7\pm0.1$ ;  $0.7 \text{ g/kg/gn}$  iken; tüketilen doğal protein miktarı ortalaması  $0.6\pm0.1$ ;  $0.6 \text{ g/kg/gn}$ 'dür.
29. Kısmi uyumlu grupta hastalara verilen doğal protein miktarı ortalaması  $0.6\pm0.1$ ;  $0.6 \text{ g/kg/gn}$  iken; tüketilen doğal protein miktarı ortalaması  $0.8\pm0.3$ ;  $0.8 \text{ g/kg/gn}$ 'dür. Uyumsuz grupta hastalara verilen doğal protein miktarı ortalaması  $0.9\pm0.3$ ;  $0.7 \text{ g/kg/gn}$  iken; tüketilen doğal protein miktarı ortalaması  $1\pm0.4$ ;  $1.1 \text{ g/kg/gn}$ 'dür.

30. Tam uyumlu grupta total kolesterol düzeyi ortalamaları  $158\pm 31.4$ ;  $147.8$  mg/dL iken; trigliserid düzeyi ortalamaları  $67.8\pm 12$ ;  $73$  mg/dL'dir. Kısmi uyumlu grupta total kolesterol düzeyi ortalamaları  $157.5\pm 34.1$ ;  $156.4$  mg/dL iken; trigliserid düzeyi ortalamaları  $97.8\pm 63$ ;  $86$  mg/dL'dir. Uyumsuz grupta total kolesterol düzeyi ortalamaları  $148\pm 19.7$ ;  $151.3$  mg/dL iken; trigliserid düzeyi ortalamaları  $57\pm 21.1$ ;  $57$  mg/dL'dir. En yüksek total kolesterol düzeyi ortalamaları tam uyumlu grupta görülürken; en düşük total kolesterol düzeyi ortalamaları uyumsuz grupta görülmektedir. En yüksek trigliserid düzeyi ortalamaları kısmi uyumlu grupta görülürken; en düşük trigliserid düzeyi ortalamaları uyumsuz grupta görülmektedir.
31. Tam uyumlu grupta HDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $61.3\pm 6.1$ ;  $61.3$  mg/dL iken; LDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $94.4\pm 19.7$ ;  $90.9$  mg/dL'dir. Kısmi uyumlu grupta HDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $53.3\pm 12.5$ ;  $55.1$  mg/dL iken; LDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $96.9\pm 27.9$ ;  $101$  mg/dL'dir.
32. Uyumsuz grupta HDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $57.3\pm 11.3$ ;  $58.3$  mg/dL iken; LDL kolesterol düzeyi ortalamaları  $92.6\pm 43$ ;  $87.5$  mg/dL'dir. En yüksek HDL kolesterol düzeyi ortalamaları tam uyumlu grupta görülürken; en düşük HDL kolesterol düzeyi ortalamaları kısmi uyumlu grupta görülmektedir. En yüksek LDL kolesterol düzeyi ortalamaları kısmi uyumlu grupta görülürken; en düşük LDL kolesterol düzeyi ortalamaları uyumsuz grupta görülmektedir.
33. Tam uyumlu grupta ALP düzeyi ortalamaları  $341.5\pm 29$ ;  $321$  U/L iken; kısmi uyumlu grupta  $146.3\pm 72.6$ ;  $160$  U/L; uyumsuz grupta ise  $125\pm 78.7$ ;  $98.4$  U/L'dir. En yüksek ALP düzeyi ortalamaları tam uyumlu grupta; en düşük ALP düzeyi ortalamaları ise uyumsuz grupta izlenmektedir.
34. Tam uyumlu grupta Ca düzeyi ortalamaları  $9.4\pm 0.2$ ;  $9.4$  mg/dL iken; kısmi uyumlu grupta  $9.6\pm 0.3$ ;  $9.6$  mg/dL; uyumsuz grupta ise  $9.1\pm 1.3$ ;  $9.6$  mg/dL'dir. En yüksek Ca düzeyi ortalamaları kısmi uyumlu grupta; en düşük Ca düzeyi ortalamaları ise uyumsuz grupta izlenmektedir.
35. Tam uyumlu grupta 25-OH D vitamini düzeyi ortalamaları  $21.3\pm 3.4$ ;  $20.4$  ng/mL iken; kısmi uyumlu grupta  $28.4\pm 9.6$ ;  $24.6$  ng/mL ve uyumsuz grupta ise  $27.6\pm 17.2$ ;  $28.4$  ng/mL'dir.

36. En yüksek 25-OH D vitamini düzeyi ortalamaları kısmi uyumlu grupta iken; en düşük 25-OH D vitamini düzeyi ortalamaları tam uyumlu gruptadır.
37. Tam uyumlu grupta %100 oranı ile esansiyel aa kullanım durumu en fazla iken; uyumsuz grupta esansiyel aa kullanım durumu %0 ile en düşüktür.
38. Grupların kullandıkları esansiyel aa çeşidi de değişiklik gösterebilmektedir. Tam uyumlu grubun tercihi 4-%100 oran ile toz esansiyel aa iken; kısmi uyumlu grubun tercihi 6-%75 oran ile toz esansiyel aa ve 2-%25 oran ile toz+jel esansiyel aa'dır. Kısmi uyumlu grupta her iki esansiyel aa çeşidinin kullanılmasının nedeni; hastaların formülayı içerken sık sık zorlanmaları ve formülanın tadını beğenmemeleridir.
39. Kısmi uyumlu ve uyumsuz gruplar tanı aldıkları günden itibaren tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermekte başarılı olamamaktadırlar. Kısmi uyumlu gruptaki 6 kişi (%75) diyet uygulamak istememeleri nedeni ile; 1 kişi (%12.5) esansiyel formülayı kusma nedeni ile tüketemediği için; 1 kişi ise (%12.5) mental retardasyona bağlı olarak hırçınlığı sebebiyle tıbbi beslenme tedavisine uyum gösterememektedir. Uyumsuz grupta ise 14 kişi (%87.5) diyet uygulamak istemedikleri için tıbbi beslenme tedavisine uyum göstermezken; 2 kişi (%12.5) mental retardasyona bağlı olarak hırçınlığı sebebiyle tıbbi beslenme tedavisine uyum gösterememektedir.
40. Kısmi uyumlu ve uyumsuz gruptaki kişilerin kaçak yaptıkları besinler de çeşitlilik göstermektedir. Kısmi uyumlu gruptaki 2 kişi (%25) yumurta ve peyniri birlikte tüketirken; 2 kişi (%25) kuruyemiş; 1 kişi (%12.5) tavuk; 2 kişi (%25) ekmek; 1 kişi (%12.5) ise kokoreç tüketmektedir. Hastaların besinleri tüketme sıklıkları ise haftada bir olarak belirtilmiştir. Uyumsuz gruptaki kişiler tamamen serbest beslenmektedir. Hastalar arasındaki 4 kişi (%25) en çok yumurtayı tercih ederken; 4 kişi (%25) kuruyemişleri; 8 kişi (%50) ise köfteyi tercih etmektedir. Hastaların besinleri tüketme sıklıkları ise haftada üç olarak belirtilmiştir.

CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU'da temel amaç; hastalara mümkün olduğu kadar erken tanı koyup büyüme-gelişmeyi de tehlikeye atmadan düzenlenmiş uygun tıbbi beslenme tedavisiyle hastalığın komplikasyonlarını önlemektir.

Yenidoğan döneminde tanı konulamayan ve aile anamnezinde HCU olmayan hastalar hastalığın komplikasyonlarından biri ile tanı almaktadırlar. Hastalar çocukluk döneminde genellikle lens subluksasyonu ile tanı alırken; yetişkinlik döneminde ise tromboembolik hastalıklar ile tanı almaktadırlar. Özellikle çocukluk döneminde olmak üzere her iki dönemde de hastalarda öğrenme güçlüğü görülmektedir. Geç tanı alan hastalarda temel amaç; hastalığa bağlı daha ileri komplikasyonları önlemek, davranışsal ve entelektüel gelişime katkı sağlamaktır [110].

Ülkemizde HCU yenidoğan döneminde taranan hastalıklar arasında yer almadığı için bu çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hastalar geç tanı almışlardır.

Hastaların tanı yaşları gruplara göre farklılıklar gösterse de tıbbi beslenme tedavisine tam uyum gösteren grupta  $84.5 \pm 33.8$  ay; kısmi uyum gösteren grupta  $76.6 \pm 44$  ay; uyumsuz grupta ise  $112.8 \pm 59.8$  ay olarak bulunmuştur. Grobe (1980)'un çalışmasında bildirdiği gibi bizim çalışmamızda da hastaların %71.43'ü çocukluk dönemlerinde lens subluksasyonu ile tanı almışlardır. Hastaların %82.14'ünde mental retardasyon izlenmekte ve hastaların %67.86'sının özel eğitime gereksinimi vardır.

CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU'da temel amaçlardan biri de homosistein ve metiyonin konsantrasyonlarını mümkün olduğunca hastalığa göre normal aralıklarda tutmaktır. Yap ve arkadaşları (1998, 2001) pridoksin yanıtı hastalarda tıbbi beslenme tedavisi uygulanmasa da total homosistein düzeyinin  $50 \mu\text{mol/L}$ 'nin altında (ve bazen normal aralıkta) olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da pridoksin yanıtı tıbbi beslenme tedavisi uygulamayan bir hastanın izlem süresince plazma total homosistein değerlerinin ortalaması  $32.47 \pm 10.72 \mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. İzlem süresince hastanın plazma total homosistein değeri bir kez  $60 \mu\text{mol/L}$  olarak görülmüştür. Yine bir diğer pridoksin yanıtı tıbbi beslenme tedavisi uygulamayan hastanın izlem süresince plazma total homosistein değerlerinin ortalaması  $30.14 \pm 42.99 \mu\text{mol/L}$  olarak bulunmuştur. İzlem süresince hastanın plazma total homosistein değeri beş kez ( $52, 60, 60.5, 62.14, 176 \mu\text{mol/L}$ )  $50 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerine çıkmıştır.



Yap ve arkadaşları (1998, 2001) CBS enzimi eksikliği sonucu HCU görülen hastalarda normal aralığın altında olan plazma metiyonin konsantrasyonlarının ve aşırı metiyonin kısıtlamasının çocuklarda büyüme-gelişmeyi ve nörogelişimsel ilerlemeyi bozabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde plazma metiyonin seviyeleri normal aralığın altında kalmamıştır. Hastalarda büyüme-gelişme geriliği görülmemekle beraber; nörogelişimsel bozuklukların tıbbi beslenme tedavilerine uymadıkları için sürekli yüksek seyreden plazma total homosistein seviyelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yap ve arkadaşları (1998, 2001) İrlanda'da CBS enzimi eksikliği sonucu HCU görülen 13'ü erken tanı olmak üzere 15 pridoksin yanıtı olmayan hastanın ortalama 105.8 (84-120) IQ düzeyine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmalarda hastaların plazma serbest homosistein düzeylerinin izlem süresince 11 µmol/L olduğunu ve bu seviyenin 120 µmol/L total homosistein seviyesine karşılık geldiğini belirtmişlerdir. Hastaların bu aralıkta plazma total homosistein veya plazma serbest homosistein düzeyleri ile güvende olduklarını, bu seviyelerin herhangi bir komplikasyona yol açmayacağını ilave etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise tüm hasta gruplarında sadece 5 hastada (%17.86) nöromotor retardasyona (MR) rastlanmazken; 23 hastada (%82.14) MR görülmektedir. 23 hastanın 3'ünde (%13) ise ağır MR izlenmektedir, bu kişiler diyetle uyum göstermeyen grupta yer almaktadır. İzlem süresince tıbbi beslenme tedavisine uyum gösteren grubun plazma total homosistein düzeyleri ortalaması 83.1±7.3; kısmi uyum gösteren grubun 113±31.7; uyumsuz grubun ise 154.1±63.8 olarak bulunmuştur. Yap ve arkadaşlarının (1998, 2001) 120 µmol/L total homosistein seviyesinin hastalarda güvenli aralık olduğu ve herhangi bir komplikasyona yol açmayabileceği görüşü bizim çalışmamız tarafından desteklenmemektedir. Tıbbi beslenme tedavisine tam ve kısmi uyum gösteren hastalarımızda ortalama total homosistein seviyeleri 120 µmol/L'ün altında olmasına rağmen hastalığın çeşitli komplikasyonları izlenmektedir. Tam uyumlu grupta EKG bulgularında %75 hafif mitral yetersizlik; kısmi uyumlu grupta %37.5 oranında hafif mitral yetersizlik ve %25 oranında ise aort yetersizliği görülmüştür. Göz muayene bulgularında tam uyumlu grupta %50 oranında bilateral lens dislokasyonu izlenirken; kısmi uyumlu grupta %50 oranında bilateral lens dislokasyonu; %12.5 oranında iridodonesis; %12.5 oranında ise iridofakodonesis izlenmiştir.

Çalışmalar arasındaki bu farklılık bizim çalışmamızdaki hastaların geç tanı almalarından ve tıbbi beslenme tedavisine uyum düzeylerinin düşük olmasından kaynaklanabilir.

İrlanda, İngiltere ve Avustralya’da yenidoğan tarama programlarıyla CBS enzimi eksikliğine bağlı HCU tespit edilen hastalarla yapılan klinik çalışmalarda tıbbi beslenme tedavisine iyi uyumun ektopia lentis, osteoporoz, tromboembolik hastalıklar ve zeka geriliğini önlediği bildirilmiştir [7, 18, 19, 21, 33, 34, 111]. Yap ve arkadaşlarının (1998, 2000, 2001) ve Wilcken ve arkadaşlarının (1978, 1997) çalışmalarında bildirdikleri gibi hastalığın erken teşhis edilmesi birçok komplikasyonun önlenmesi için faydalı olabilir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da yenidoğan döneminde tanı alan 1 hastada hastalığın herhangi bir komplikasyonu izlenmemektedir.

2017’de son yayınlanan kılavuzda yazarlar ve merkezler arasında hedef plazma total homosistein konsantrasyonlarına ilişkin küçük görüş farklılıkları bulunmaktadır. Bazı yazarlar güvenli aralık olduğunu düşündükleri için ve özellikle genç yaştaki hastaların tıbbi beslenme tedavisine yeterince uyum sağlamayacaklarını düşündükleri için hedef plazma total homosistein konsantrasyonunun 120  $\mu\text{mol/L}$ ’nin altında olmasını istemektedirler [23].

Bazı yazarlar ise en uyumlu hastalarda bile zaman zaman homosistein seviyelerinde dalgalanmalar olduğunu belirterek bu hedefin 70-80  $\mu\text{mol/L}$ ’nin altında olması gerektiğini savunmuşlardır. Her iki görüşün sonunda tüm yazarlar hedef plazma total homosistein konsantrasyonunun 100  $\mu\text{mol/L}$ ’nin altında olmasını istemektedirler [23].

Çalışmamızda; grupların tanı yaşları ve izlem süreleri farklılık göstermekle beraber tanı yaşı geciktikçe hastaların uygulanan tıbbi beslenme tedavisine uyumlarının azaldığı görüldü. Bu durumun hastaların tanı anına kadar serbest beslenmeleriyle ilişkili olduğu düşünülebilir. Tam uyumlu grupta izlem süresi ortalamalarının diğer gruplara oranla daha düşük olmasının, grubun tıbbi beslenme tedavisine uyumunu artırıcı etkisinin olabileceği şeklinde yorumlanabilir. İzlem süreleri arttıkça hastalarda uyumun azaldığı görüldü.

Hastaların oyun ve okul çocukluğu dönemine geçtiklerinde, özellikle de okul çağı döneminde etraflarındaki insan sayısının artması ve yeni tatlar keşfetmeleri ile birlikte tıbbi beslenme tedavisine uyumlarında azalma olduğu görüldü.

Adölesan dönemde arkadaş çevresinin genişlemesiyle ve bu döneme ait problemlerin oluşabilmesiyle birlikte diyet uyum sorunlarının daha da arttığı, kan homosistein ve metiyonin düzeylerinde dalgalanmaların daha sık olduğu bilinmektedir. Homosistein ve metiyonin yüksekliği her yaş grubundaki hasta için risk faktörüdür. Polikliniğimizdeki tüm hastalar yakından takip edilmekte ve yaş grubuna göre kendileri veya aileleri beslenme eğitime tabi tutulmaktadır. Buna rağmen özellikle kısmi uyumlu ve uyumsuz hasta gruplarında ortalama homosistein değerlerinin referans aralıklarından çok daha yüksek olduğu görülmektedir.

Yakın izlem, hasta ve aile eğitimi, düşük proteinli özel ürün kullanımı homosistein değerlerinin normal referans aralığında tutulmasına katkıda bulunmaktadır. Özellikle hastanın ve ailenin tanı anından itibaren eğitilmesi ve düşük proteinli özel ürün kullanımına alıştırılması diyet bilincinin ömür boyu devamlılığı için gereklidir. Bu sayede hastaların zihinsel ve fiziksel gelişmeleri normal olabilmektedir.

Homosistinüride tıbbi beslenme tedavisinin hastalığın seyri üzerine uzun süreli etkilerinin değerlendirilebilmesi için hasta sayısının artırıldığı, çalışma grubuna sağlıklı kontrol grubunun da dahil edildiği çalışmalar yapılmalıdır. Ömür boyu tıbbi beslenme tedavisi olan HCU hastalarında yenidoğan dönemi ile beraber çocukluk, adölesan ve yetişkin dönemleri de kapsayacak şekilde genişletilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- [1] Weber D.R., Coughlin C., Brodsky J.L., Lindstrom K., Ficicioglu C., Kaplan P., Freehauf C.L., Levine M.A., *Low bone mineral density is a common finding in patients with homocystinuria*, Mol. Genet. Metab., 117 (3): 351-354, 2016.
- [2] Kiykim E., Zeybek C.A., Zubarioglu T., Cansever S., Yalcinkaya C., Soyucen E., Aydin A., *Inherited metabolic disorders in Turkish patients with autism spectrum disorders*, Autism Research, 9 (2), p.217-223, 2016.
- [3] Huemer M., Kožich V., Rinaldo P., Baumgartner M.R., Merinero B., Pasquini E., & Antonia Ribes A., Blom H.J., *Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines*, J. Inherit. Metab. Dis., 38: 1007-1019, 2015.
- [4] Moustafa A.A., Hewedi D.H., Eissa A.M., Frydecka D., Misiak B., *Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders—focus on cognition*, frontiers in Behavioral Neuroscience, p.1-10, 2014.
- [5] Neyzi O., Ertuğrul T., *Pediatri 2*, s.12, 1993.
- [6] Moll S., Varga E.A., *Homocysteine and MTHFR Mutations*, Cardiology Patient Page, p.6-9, 2015.
- [7] Yap S., Naughten E.R., Wilcken B., Wilcken D.E., Boers G.H., *Vascular complications of severe hyperhomocysteinemia in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: effects of homocysteine-lowering therapy*, Semin. Thromb. Hemost. Jour., 26 (3), p.335-340, 2000.
- [8] Wu L.L., Wu J.T., *Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker*, Clin. Chim. Acta., 322, p.21-28, 2002.
- [9] Lin J., Lee I.M., Song Y., Cook N.R., Selhub J., Manson J.E., Buring J.E., Zhang S.M., *Plasma homocysteine and cysteine and risk of breast cancer in women*, Cancer Res. 70, p.2397-2405, 2010.
- [10] Aydın N., Uzman S., Gür E.K., Şen Ö., Ergüven N., Özenç E., *General Anesthesia for Patient with Homocystinuria: Case Report*, Med Bull Haseki 43(3), 2005.
- [11] Alan J., Power B., Abedin A., Purcell O., Knerr I., Monavari A., *Plasma methionine concentrations and incidence of hypermethioninemic encephalopathy during infancy in a large cohort of 36 patients with classical homocystinuria in the Republic of Ireland*, Jmd Reports 47, p.41-46, 2019.
- [12] Naughten E.R., Yap S., Mayne P.D., *Newborn screening for homocystinuria: Irish and world experience*, Eur. J. Pediatr. 157 (Suppl. 2), p.84-87, 1998.
- [13] Refsum H., Grindflek A.W., Ueland P.M., Fredriksen A., Meyer K., Ulvik A., Guttormsen A.B., Iversen O.E., Schneede J., Kase B.F., *Screening for serum total homocysteine in newborn children*, Clin. Chem. 50 (10), p.1769-1784, 2004.

- [14] Janosík M., Sokolová J., Janosíková B., Krijt J., Klatovská V., Kozich V., *Birth prevalence of homocystinuria in Central Europe: frequency and pathogenicity of mutation c.1105CNT (p.R369C) in the cystathionine beta-synthase gene*, J. Pediatr. 154 (3), p.431-437, 2009.
- [15] Shaw V., *Clinical Pediatrics Dietetics 4th Edition*, p.403-409, 2015.
- [16] Lu Y.H., Huang Y.H., Cheng L.M., Yu H.C., Hsu J.H., Wu T.J., Lo M.Y., Lin A., Lin C.Y., Wu J.Y. ve Niu D.M., *Homocystinuria in Taiwan: An inordinately high prevalence in an Austronesian aboriginal tribe, Tao*. Mol. Genet. Metab., 2012.
- [17] Kluijtmans L.A., Boers G.H., Kraus J.P., Van den Heuvel L.P., Cruysberg J.R., Trijbels F.J., Blom H.J., *The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment*, Am. J. Hum. Genet., 65 :59-67, 1999.
- [18] Yap S., Barry-Kinsella C., Naughten E.R., *Maternal pyridoxine nonresponsive homocystinuria: the role of dietary treatment and anticoagulation*, BJOG., 108: 425-428, 2001a.
- [19] Yap S., Boers G.H., Wilcken D.E., Brenton D.P., Lee P.J., Walter J.H., Howard P.M., Naughten E.R., *Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 21: 2080-2085, 2001b.
- [20] Walter J.H., Wraith J.E., White F.J., Bridge C., Till J., *Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years*, Eur. J. Pediatr., 157(Suppl 2): 71-76, 1998.
- [21] Wilcken D.E., Wilcken B., *The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment*, J. Inherit. Metab. Dis., 20: 295-300, 1997.
- [22] Brenton D.P., Cusworth D.C., *The response of patients with cystathionine synthase deficiency to pyridoxine*. In: Carson NAJ, Raine DN (eds) *Inherited disorders of sulfur metabolism*, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 264-274, 1971.
- [23] Morris A.A.M., Kožich V., Santra S., Andria G., Ben-Omran T.I.M., Chakrapani A.B., Crushell E., Henderson M.J., Hochuli M., Huemer M., Janssen M.C.H., Maillot F., Mayne P.D., McNulty J., Morrison T.M., Ogier H., O'Sullivan S., Pavlíková M., De Almeida I.T., Terry A., Yap S., Blom H.J., Chapman K.A., *Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency*, J. Inherit. Metab. Dis., 40: 49-74, 2017.
- [24] Schaumburg H., Kaplan J., Windebank A., Vick N., Rasmus S., Pleasure D., Brown M.J., *Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome*, N. Engl. J. Med., 309: 445-448, 1983.
- [25] Ludolph A.C, Ullrich K., Bick U., Fahrenndorf G., Przyrembel H., *Functional and morphological deficits in late-treated patients with homocystinuria: a clinical, electrophysiologic and MRI study*, Acta. Neurol. Scand., 83: 161-165, 1991.
- [26] Ludolph A.C., Masur H., Oberwittler C., Koch H.G., Ullrich K., *Sensory neuropathy and vitamin B6 treatment in homocystinuria*, Eur. J. Pediatr., 152: 271, 1993.

- [27] Cohen M., Bendich A., *Safety of pyridoxine—a review of human and animal studies*, Toxicol. Lett., 34: 129-139, 1986.
- [28] Mpofo C., Alani S.M., Whitehouse C., Fowler B., Wraith J.E., *No sensory neuropathy during pyridoxine treatment in homocystinuria*, Arch. Dis. Child., 66: 1081-1082, 1991.
- [29] Parry G.J., Bredesen D.E., *Sensory neuropathy with low-dose pyridoxine*. Neurology 35: 1466-1468, 1985.
- [30] Shoji Y., Takahashi T., Sato W., Shoji Y., Takada G., *Acute lifethreatening event with rhabdomyolysis after starting on high-dose pyridoxine therapy in an infant with homocystinuria*, J. Inherit. Metab. Dis., 21: 439-440, 1998.
- [31] Skovby F., Gaustadnes M., Mudd S.H., *A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency*, Mol. Genet. Metab., 99 (1), p.1-3, 2010.
- [32] K.N. Maclean, H. Jiang, L.S. Greiner, R.H. Allen, S.P. Stabler, *Long-term betaine therapy in a murine model of cystathionine beta-synthase deficient homocystinuria: decreased efficacy over time reveals a significant threshold effect between elevated homocysteine and thrombotic risk*, Mol. Genet. Metab., 105 (3), p.395-403, 2012.
- [33] ap S., Rushe H., Howard P.M., Naughten E.R., *The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency*, J. Inherit. Metab. Dis. 24 (4), p.437-447, 2001c.
- [34] Yap S., Naughten E., *Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control*, J. Inherit. Metab. Dis., 21 (7) p.738-747, 1998.
- [35] Mulvihill A., Yap S., O'Keefe M., Howard P.M., Naughten E.R., *Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population*, J. AAPOS 5 (5), p.311-315, 2001.
- [36] Yap S., *Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention*, J. Inherit. Metab. Dis., 26 (2–3), p.259-265, 2003.
- [37] Ryan M.M., Sidhu R.K., Alexander J., Megerian J.T., *Homocystinuria presenting as psychosis in an adolescent*, J. Child Neurol. 17 (11), p.859-860, 2002.
- [38] Bernstein L.E., Rohr F., Helm J.J., *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases*, p.150-157, 2015.
- [39] Sabrane I., Saoudi S., El Ikhroufi M., Elkaissoumi L., Taouri N., Amazouzi A., Cherkaoui O., *Ectopia lentis in homocystinuria*, J. Fr. Ophthalmol., 42 (2), p.219-220, 2019.
- [40] Rathi A., Takkar B., Azad S., *Ectopia lentis and blue sclera in hyperhomocysteinaemia*, The National Medical Journal of India, 30 (3), 2017.
- [41] Gus P.I., Pilati N.P., Schoenardie B.O., Marinho D.R., *Classic homocystinuria and keratoconus: a case report*, Arq. Bras. Oftalmol., 81 (4), p.336-338, 2018.
- [42] Quintas S., Dotor-García Soto J., Alonso-Cerezo M.C., Carreras M.T., *Late diagnosis of homocystinuria in an adult after extensive cerebral venous thrombosis*, Pract. Neurol. 18, p.49-51, 2018.

- [43] Parrot F., Redonnet-Vernhet I., Lacombe D., Gin H., *Osteoporosis in late-diagnosed adult homocystinuric patients*, J. Inherit. Metab. Dis., 23, p.338-340, 2000.
- [44] Van Meurs J.B., Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M., Van Der Klift M., De Jonge R., Lindemans J., De Groot L.C., Hofman A., Witteman J.C., Van Leeuwen J.P., Breteler M.M., Lips P., Pols H.A., Uitterlinden A.G., *Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture*, N. Engl. J. Med. 350, p.2033-2041, 2004.
- [45] Sato Y., Honda Y., Iwamoto J., Kanoko T., Satoh K., *Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in stroke patients*, Bone 36, p.721-726., 2005.
- [46] Lubec B., Fang-Kircher S., Lubec T., Blom H.J., Boers G.H., *Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria*, Biochim. Biophys. Acta., 1315 (3), p.159-162., 1996.
- [47] Hubmacher D., Sabatier L., Annis D.S., Mosher D.F., Reinhardt D.P., *Homocysteine modifies structural and functional properties of fibronectin and interferes with the fibronectin-fibrillin-1 interaction*, Biochemistry 50 (23), 5322-5332, 2011.
- [48] Herrmann M., Widmann T., Colaianni G., Colucci S., Zallone A., Herrmann W., *Increased osteoclast activity in the presence of increased homocysteine concentrations*, Clin. Chem. 51 (12), 2348-2353, 2005.
- [49] Majors A.K., Pyeritz R.E., *A deficiency of cysteine impairs fibrillin-1 deposition: implications for the pathogenesis of cystathionine beta-synthase deficiency*, Mol. Genet. Metab., 70 (4), p.252-260, 2000.
- [50] Hill C.H., Mecham R., Starcher B., *Fibrillin-2 defects impair elastic fiber assembly in a homocysteinemic chick model*, J Nutr. 132 (8), p.2143-2150, 2002.
- [51] Lim J.S., Lee D.H., *Changes in bone mineral density and body composition of children with well-controlled homocystinuria caused by CBS deficiency*, Osteoporos Int., 24 (9), p.2535-2338, 2013.
- [52] Gupta P., Goyal S., Grant P.E., Fawaz R., Lok J., Yager P., Sharma A., Sassower K., Noviski N., Browning M., Sahai I., *Acute liver failure and reversible leukoencephalopathy in a pediatric patient with homocystinuria*, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 51 (5) p.668–671., 2010.
- [53] Snyderman S.E., *Liver failure and neurologic disease in a patient with homocystinuria*, Mol. Genet. Metab., 87(3), p.210–212, 2006.
- [54] Hışmi B., *Sistatyonin Beta-Sentaz Eksikliğine Bağlı Homocystinüri Hastalarında Klinik, Biyokimyasal, Moleküler Bulguların Belgelenmesi ve Genotip Fenotip İlişkisinin Araştırılması*, 2013.
- [55] Moat S.J., Bonham J.R., Tanner M.S., Allen J.C., Powers H.J., *Recommended approaches for the laboratory measurement of homocysteine in the diagnosis and monitoring of patients with hyperhomocysteinemia*, Ann. Clin. Biochem., 36 (Pt. 3): 372-379, 1999.
- [56] Magner M., Krupkova L., Honzik T., Zeman J., Hyanek J., Kozich V., *Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood*, J. Inherit. Metab. Dis., 34: 33-37, 2011.
- [57] tabler S.P, Korson M., Jethva R., Allen R.H., Kraus J.P., Spector E.B., Wagner C., Mudd S.H., *Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency*, J. Inherit. Metab. Dis., 24: 437-447, 2013.



- [58] Stabler S.P., *Vitamin B12 deficiency*, N. Engl. J. Med., 368: 2041-2042, 2013.
- [59] Refsum H., Fredriksen A., Meyer K., Ueland P.M., Kase B.F., *Birth prevalence of homocystinuria*, J. Pediatr., 144: 830-832, 2004.
- [60] Refsum H., Smith A.D., Ueland P.M., Nexø E., Clarke R., McPartlin J., Johnston C., Engbaek F., Schneede J., McPartlin C., Scott J.M., *Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion*, Clin. Chem., 50: 3-32, 2004.
- [61] Rasmussen K., Møller J., *Total homocysteine measurement in clinical practice*, Ann. Clin. Biochem., 37: 627-648, 2000.
- [62] Kraus J.P., *Cystathionine beta-synthase (human)*, Methods. Enzymol., 143: 388-394, 1987.
- [63] Smith D.E., Mendes M.I., Kluijtmans L.A., Janssen M.C., Smulders Y.M., Blom H.J., *A liquid chromatography mass spectrometry method for the measurement of cystathionine beta-synthase activity in cell extracts*, J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 911 : 186-191, 2012.
- [64] Mendes M.I., Colaco H.G., Smith D.E., Ramos R.J., Pop A., Van Dooren S.J., Tavares de Almeida I., Kluijtmans L.A., Janssen M.C., Rivera I., Salomons G.S., Leandro P., Blom H.J., *Reduced response of cystathionine beta-synthase (CBS) to S-adenosylmethionine (SAM): identification and functional analysis of CBS gene mutations in Homocystinuria patients*, J. Inherit. Metab. Dis., 37: 245-254, 2013.
- [65] Krijt J., Kopecka J., Hnizda A., Moat S., Kluijtmans L.A., Mayne P., Kožich V., *Determination of cystathionine beta-synthase activity in human plasma by LC-MS/MS: potential use in diagnosis of CBS deficiency*, J. Inherit. Metab. Dis., 34: 49-55, 2011.
- [66] Alcaide P., Krijt J., Ruiz-Sala P., Ješina P., Ugarte M., Kožich V., Merinero B., *Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine beta-synthase activity in plasma using LC-MS/MS*, Clin. Chim. Acta., 438: 261-265, 2015.
- [67] Gaustadnes M., Wilcken B., Oliveriusova J., McGill J., Fletcher J., Kraus J.P., Wilcken D.E., *The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Australian patients: genotype-phenotype correlations and response to treatment*, Hum. Mutat. 20: 117-126, 2002.
- [68] Magner M., Krupkova L., Honzik T., Zeman J., Hyanek J., Kozich V., *Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood*, J. Inherit. Metab. Dis., 34: 33-37, 2011.
- [69] Komrower G.M., Lambert A.M., Cusworth D.C., Westall R.G., *Dietary treatment of homocystinuria*, Arch. Dis. Child., 41: 666-671, 1966.
- [70] Perry T.L., Dunn H.G., Hansen S., MacDougall L., Warrington P.D., *Early diagnosis and treatment of homocystinuria*, Pediatrics 37: 502-505, 1966.
- [71] Pullon D.H., *Aspects of treatment of homocystinuria: an illustrative case report*, N. Z. Med. J., 101: 10-11, 1988.
- [72] Lutteri L., Chapelle J.P., Gielen J., *Homocysteine and cardiovascular risk*, Rev. Med. Liege., 54: 541-547, 1999.
- [73] Kabra M., *Dietary management of inborn errors of metabolism*, Indian. J. Pediatr., 69: 421-426, 2002.

- [74] Keating A.K., Freehauf C., Jiang H., Brodsky G.L., Stabler S.P., Allen R.H., Graham D.K., Thomas J.A., Van Hove J.L., Maclean K.N., *Constitutive induction of pro-inflammatory and chemotactic cytokines in cystathionine betasynthase deficient homocystinuria*, Mol. Genet. Metab., 103: 330-337, 2011.
- [75] Schiff M., Blom H.J., *Treatment of inherited homocystinurias*, Neuropediatrics, 43: 295-304, 2012.
- [76] Adam S., Almeida M.F., Carbasius Weber E., Champion H., Chan H., Daly A., Dixon M., Dokoupil K., Egli D., Evans S., Eyskens F., Faria A., Ferguson C., Hallam P., Heddrich-Ellerbrok M., Jacobs J., Jankowski C., Lachmann R., Lilje R., Link R., Lowry S., Luyten K., MacDonald A., Maritz C., Martins E., Meyer U., Müller E., Murphy E., Robertson L.V., Rocha J.C., Saruggia I., Schick P., Stafford J., Stoelen L., Terry A., Thom R., van den Hurk T., van Rijn M., van Teefelen-Heithoff A., Webster D., White F.J., Wildgoose J., Zweers H., *Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: a European survey*, Mol. Genet. Metab., 110: 454-459, 2013.
- [77] Holliday M.A., Anderson A.S., Barness L.A., Forbes G.B., Goldbloom R.B., Haworth J., Jesse M.J., Mauer A.M., Scriver C.R., Winick M., Kline O.L., Miller R.W., Winters R.W., Chopra J., Freeman M.M., O'Brien D., Scriver C.R., Snyderman S., Justice P., American Academy of Pediatrics, *Committee on Nutrition: special diets for infants with inborn errors of amino acid metabolism*, Pediatrics 57: 783-792, 1976.
- [78] Garland J., Prasad A., Vardy C., Prasad C., *Homocystinuria: challenges in diagnosis and management*, Paediatr. Child. Health., 4: 557-562, 1999.
- [79] Zeisel S.H., Mar M.H., Howe J.C., Holden J.M., *Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods*, J. Nutr., 133: 1302-1307, 2003.
- [80] Komrower G.M., Sardharwalla I.B., Fowler B., Bridge C., *The Manchester regional screening programme: a 10-year exercise in patient and family care*, B.M.J., 2: 635-638, 1979.
- [81] Smolin L.A., Benevenga N.J., Berlow S., *The use of betaine for the treatment of homocystinuria*, J. Pediatr., 99: 467-472, 1981.
- [82] Singh R.H., Kruger W.D., Wang L., Pasquali M., Elsas L.J., *Cystathionine beta-synthase deficiency: effects of betaine supplementation after methionine restriction in B6-nonresponsive homocystinuria*, Genet. Med., 6: 90-95, 2004.
- [83] Benevenga N.J., *Betaine in the treatment of homocystinuria*, N. Engl. J. Med., 310: 265-266, 1984.
- [84] Wilcken D.E., Dudman N.P., Tyrrell P.A., *Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency—the effects of betaine treatment in pyridoxine-responsive patients*, Metabolism 34: 1115-1121, 1985.
- [85] Bourot S., Sire O., Trautwetter A., Touzé T., Wu L.F., Blanco C., Bernard T., *Glycine betaine-assisted protein folding in a lysA mutant of Escherichia coli*, J. Biol. Chem., 275: 1050-1056, 2000.
- [86] Diamant S., Eliahu N., Rosenthal D., Goloubinoff P., *Chemical chaperones regulate molecular chaperones in vitro and in cells under combined salt and heat stresses*, J. Biol. Chem., 276: 39586-39591, 2001.
- [87] Kopecka J., Krijt J., Rakova K., Kozich V., *Restoring assembly and activity of cystathionine beta-synthase mutants by ligands and chemical chaperones*, J. Inherit. Metab. Dis., 34: 39-48, 2011.

- [88] Sakamoto A., Sakura N., *Limited effectiveness of betaine therapy for cystathionine beta synthase deficiency*, *Pediatr. Int.*, 45: 333-338, 2003.
- [89] Gupta S., Wang L., Kruger W.D., *Betaine supplementation is less effective than methionine restriction in correcting phenotypes of CBS deficient mice*, *J. Inherit. Metab. Dis.*, 39:39-46, 2016.
- [90] Schwahn B.C., Hafner D., Hohlfeld T., Balkenhol N., Laryea M.D., Wendel U., *Pharmacokinetics of oral betaine in healthy subjects and patients with homocystinuria*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 55: 6-13, 2003.
- [91] Matthews A., Johnson T.N., Rostami-Hodjegan A., Chakrapani A., Wraith J.E., Moat S.J., Bonham J.R., Tucker G.T., *An indirect response model of homocysteine suppression by betaine: optimising the dosage regimen of betaine in homocystinuria*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 54: 140-146, 2002.
- [92] Yaghmai R., Kashani A.H., Geraghty M.T., Okoh J., Pomper M., Tangerman A., Wagner C., Stabler S.P., Allen R.H., Mudd S.H., Braverman N., *Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency*, *Am. J. Med. Genet.*, 108: 57-63, 2002.
- [93] Devlin A.M., Hajipour L., Gholkar A., Fernandes H., Ramesh V., Morris A.A., *Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria*, *J. Pediatr.*, 144: 545-548, 2004.
- [94] Levy H.L., Vargas J.E., Waisbren S.E., Kurczynski T.W., Roeder E.R., Schwartz R.S., Rosengren S., Prasad C., Greenberg C.R., Gilfix B.M., MacGregor D., Shih V.E., Bao L. ve Kraus J.P., *Reproductive fitness in maternal homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency*, *J. Inherit. Metab. Dis.*, 25 (4): p. 299-314, 2002.
- [95] Calvert S.M., Rand R.J., *A successful pregnancy in a patient with homocystinuria and a previous near-fatal postpartum cavernous sinus thrombosis*, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 102: 751-752, 1995.
- [96] Ritchie J.W., Carson N.A., *Pregnancy and homocystinuria.*, *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 80: 664-669, 1973.
- [97] Pierre G., Gissen P., Chakrapani A., McDonald A., Preece M., Wright J., *Successful treatment of pyridoxine-unresponsive homocystinuria with betaine in pregnancy*, *J. Inherit. Metab. Dis.*, 29: 688-689, 2006.
- [98] Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., Gutterman D.D., Schuunemann H.J., *Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines*, *Chest.*, 141 : p.7-47, 2012.
- [99] Biasiutti F.D., Lammle B., *Prevention of venous thromboembolism-in whom, when and how?*, *Ther. Umsch.*, 51: 663-670, 1994.
- [100] Rezvani I., Rosenblatt D.S., *Metabolic Diseases In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B.(eds), Textbook of Pediatrics, 16th ed, Philadelphia, pp.351-52, 2000.*
- [101] Huemer M., Diodato D., Schwahn B., Schiff M., Bandeira A., Benoist J.F., Burlina A., Cerone R., Couce M.L., Garcia-Cazorla A., La Marca G., Pasquini E., Vilarinho L., Weisfeld-Adams J.D., Kožich V., Blom H., Baumgartner M.R., Dionisi-Vici C., *Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency*, *J. Inherit. Metab. Dis.*, 40: 21-48, 2017.

- [102] Huemer M., Mulder-Bleile R., Burda P., Froese D.S., Suormala T., Zeev B.B., Chinnery P.F., Dionisi-Vici C., Dobbelaere D., Gökçay G., Demirkol M., Häberle J., Lossos A., Mengel E., Morris A.A., Niezen-Koning K.E., Plecko B., Parini R., Rokicki D., Schiff M., Schimmel M., Sewell A.C., Sperl W., Spiekerkoetter U., Steinmann B., Taddeucci G., Trejo-Gabriel-Galán J.M., Trefz F., Tsuji M., Vilaseca M.A., Von Kleist-Retzow J.C., Walker V., Zeman J., Baumgartner M.R., Fowler B., *Clinical pattern, mutations and in vitro residual activity in 33 patients with severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency*, J. Inherit. Metab. Dis., 39: 115-124, 2016.
- [103] Birnbaum T., Blom H.J., Prokisch H., Hartig M., Klopstock T., *Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency (homocystinuria type II) as a rare cause of rapidly progressive tetraspasticity and psychosis in a previously healthy adult*, J. Neurol., 255: 1845-1846, 2008.
- [104] Michot J.M., Sedel F., Giraudier S., Smiejan J.M., Papo T., *Psychosis, paraplegia and coma revealing methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a 56-year-old woman*, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 79: 963-964, 2008.
- [105] Visy J.M., Le Coz P., Chadeaux B., Fressinaud C., Woimant F., Marquet J., Zittoun J., Visy J., Vallat J.M., Haguenu M., *Homocystinuria due to 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by stroke in adult siblings*. Neurology, 41: 1313-1315, 1991.
- [106] Tonetti C., Ruivard M., Rieu V., Zittoun J., Giraudier S., *Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by a pulmonary embolism in a young adult*, Br. J. Haematol., 119: 397-379, 2002.
- [107] Erbe R.W., *Inborn errors of folate metabolism in folates and pterins*, Nutritional Pharmacological and Physiological Aspects, Vol 3, 413, 1986.
- [108] Yurdakök M., *Yurdakök Pediatri, Kısım 8: Beslenme, Kısım 9: Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları*, s. 58, 2018.
- [109] Diekman E.F., De Koning T.J., Verhoeven-Duif N.M., Rovers M.M., Van Hasselt P.M., *Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency*, JAMA Neurol., 71: 188-194, 2014.
- [110] Grobe H., *Homocystinuria (cystathionine synthase deficiency). Results of treatment in late-diagnosed patients*, Eur. J. Pediatr., 135: 199-203, 1980.
- [111] Wilcken B., Turner G., *Homocystinuria in New South Wales*, Arch. Dis. Child., 53: 242-245, 1978.



## **EKLER**

**EK A1: ETİK KURUL KARARI**

**EK A2: KURUM İZİNİ**



## EK A1: ETİK KURUL KARARI

TÜRKİYE CUMHURİYETİ İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ		THE REPUBLIC OF TURKEY İSTANBUL AYDIN UNIVERSITY
<b>T.C. İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI</b>		
Sayı : B.30.2.AYD.0.00.00-050.06.04/55 Konu : Çalışmanız hk.		07.03.2019
Sayın, Dr. Öğr. Üyesi Indrani KALKAN		
<p>İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.03.2019 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 2019/55 no'lu karar aşağıda sunulmuştur.</p> <p>Bilgilerinize sunarım.</p>		
		
Prof. Dr. Ahmet Şükrü AYNACIOĞLU İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı		
Beşyol Mah. İnönü Cad. No:38 Sefaköy, 34295 Küçükçekmece / İSTANBUL		www.aydin.edu.tr   444 1 428





## EK A2: KURUM İZİNİ

Evrak Tarih ve Sayısı: 26/06/2019-4351

T.C.  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD  
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Konu: Hümyera Çiğdem'e ait tez çalışması hk

Sayı: 296

17.06.2019

Sayın Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'na,

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın 50200903-199 sayılı yazısına istinaden, gerekli incelemeler yapılmıştır. İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Y1716.050015 numaralı Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı Beslenme ve Diyetetik tezli yüksek lisans programı öğrencilerinden Hümeysra Çiğdem'in "Homosistinürlü hastalarda düşük proteinli diyet tedavisinin hastalığın seyrine etkisi" isimli tez çalışması için Anabilim Dalımıza bağlı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takipli olan tüm Homosistinürlü tanılı hastaların dosyalarının retrospektif olarak taraması uygun olduğuna karar verilmiştir.

Saygılarımla,

Doç. Dr. A. Çiğdem Aktuğlu Zeybek

Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Başkanı

İ.D. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD  
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı  
Doç. Dr. A. Çiğdem Aktuğlu Zeybek  
İstanbul, 17.06.2019

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı-Soyadı</b>	Hümevra ÇİĞDEM
<b>Doğum Yeri</b>	İstanbul
<b>Doğum Tarihi</b>	03.01.1987
<b>Uyruğu</b>	T.C.
<b>Telefon</b>	0532 155 49 21
<b>E-mail</b>	humeyra.cigdem@gmail.com

### Eğitim Düzeyi

	<b>Mezun Olunan Kurum</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora</b>		
<b>Yüksek Lisans</b>	İstanbul Aydın Üniversitesi	2019
<b>Lisans</b>	Haliç Üniversitesi	2015

### İŞ DENEYİMİ (Sondan Geçmişe Doğru Sıralayınız)

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre (Yıl-Yıl)</b>
Diyetisyen	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2014-halen

### Bilgisayar Bilgisi

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
Microsoft Word	İyi
Microsoft Excel	İyi
Microsoft Powerpoint	İyi

**Yabancı Dil Bilgisi**

Yabancı Diller	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	Orta	İyi

**Yayınları/Tebliğleri/Sertifikaları/Ödülleri:**

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**