

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLUK VE ADÖLESAN ÇAĞI  
ADRENOLÖKODİSTROFİSİNDE BESLENME TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Aslıhan DEMİR

Diyetetik Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2013

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇOCUKLUK VE ADÖLESAN ÇAĞI  
ADRENOLÖKODİSTROFİSİNDE BESLENME TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Aslıhan DEMİR

Diyetetik Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Gülden KÖKSAL

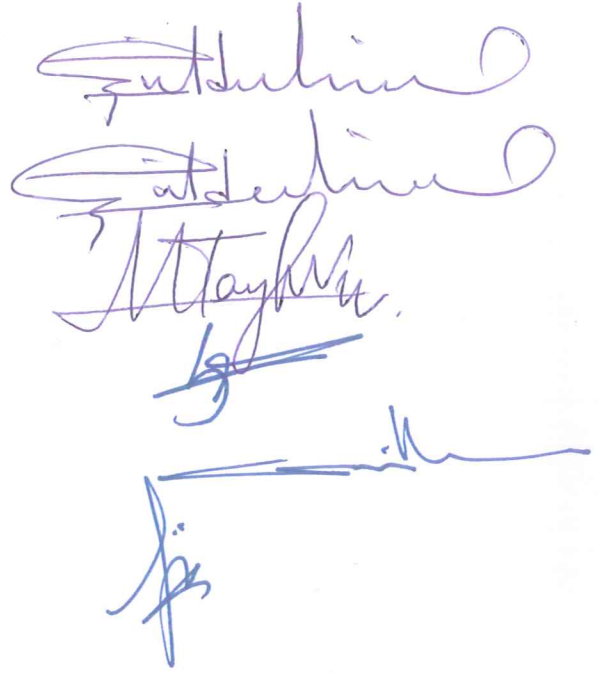
ANKARA

2013

Anabilim Dalı : **Beslenme ve Diyetetik**  
Program : **Diyetetik**  
Tez Başlığı : **Çocukluk ve Adölesan Çağı Adrenolökodistrofisinde  
Beslenme Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması**  
Öğrenci Adı-Soyadı : **Aslıhan Demir**  
Savunma Sınavı Tarihi : **6 / 3 / 2013**


Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: **Prof. Dr. Gülden Köksal  
Hacettepe Üniversitesi**  
Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Gülden Köksal  
Hacettepe Üniversitesi**  
Üye: **Doç. Dr. Muhittin Tayfur  
Başkent Üniversitesi**  
Üye: **Prof. Dr. Seyit M. Mercanlıgil  
Hacettepe Üniversitesi**  
Üye: **Doç. Dr. Gülhan Samur  
Hacettepe Üniversitesi**  
Üye: **Doç. Dr. Hülya Gökmen Özel  
Hacettepe Üniversitesi**



ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Müdür

## TEŞEKKÜR

Beni Bilim Uzmanlığına başlamam için teşvik eden, bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde beni tüm yüreği ile destekleyen, sevgisi ve her konudaki yardımları ve önerileri ile beni hep güçlendiren Sevgili Hocam Prof. Dr. Gülden KÖKSAL'a,

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Meral TOPÇU ve ekip arkadaşlarına,

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Bölümü'nden Doç. Dr. Gülşen KÖSE ve ekip arkadaşlarına,

Büyük yardımları ve desteği için sevgili Dyt. Ayşegül ÇAKMAK ve Dyt. Kadriye TOPRAK'a,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu çalışma süresince de beni hep yüreklendiren ve destekleyen aileme ve en büyük motivasyon kaynaklarımdan olan yeğenim Yusuf Kerem ERDOĞAN'a

Yardımlarından dolayı sevgili Ezgi Kübra DEMİR'e ve Rabia Beyza DEMİR'e,

Çalışmanın her aşamasında yardımları, sabır ve ilgileriyle beni motive eden Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki mesai arkadaşlarım Dyt. Çiğdem AKSOY, Dyt. Serpil DEMİRAY, Dyt. Gülseren GÜNDÜZ, Süveyde AKŞEN'e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Demir, A., Çocukluk ve adölesan çağı adrenolökodistrofisinde beslenme tedavisinin etkinliğinin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2013.** Bu araştırma Mart 2012 – Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı ve Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Bölümü tarafından takip edilen, yaşları 5-18 arasında değişen, tedavi edilmekte olan Adrenolökodistrofli 5 çocuk üzerinde yürütülmüştür. Hastaların günlük enerji ve protein gereksinimleri hesaplanmıştır. Diyet tedavisinde Lorenzo'nun yağı (enerjinin %20'si olacak şekilde) ve gliserol trioleat yağı (enerjinin %10-15'i olacak şekilde) eklenmiş, C26:0 yağ asidi (<3 mg) kısıtlı ve doymuş yağların yasak olduğu bir diyet düzenlenmiştir. Hastalara esansiyel yağ asidi olarak omega-3 yağ asidi desteği verilmiştir. Araştırma kapsamına alınan tüm çocuklar ile anne ve babalarına özel beslenme eğitimi verilmiştir. Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma süresince tükettikleri enerji, yağ, C26:0, Lorenzo'nun yağı ve gliserol trioleat yağı miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olmuş ( $p < 0.05$ ), protein alımlarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır ( $p > 0.05$ ). Hacettepe Üniversitesi'nde takip edilen 4 bireyin ve Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen 1 bireyin çalışma öncesi ve sonrasında plazma çok uzun zincirli yağ asidi düzeylerine ayrı ayrı bakılmıştır. Dört bireyin çalışma öncesi C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri sırasıyla  $2,96 \pm 1,16 \mu\text{mol/L}$ ,  $39,47 \pm 14,51 \mu\text{mol/L}$ ,  $29,22 \pm 8,31 \mu\text{mol/L}$ ,  $0,10 \pm 0,01$ ,  $1,33 \pm 0,13$ 'tür. Çalışma sonrası ise  $2,06 \pm 0,91 \mu\text{mol/L}$ ,  $38,49 \pm 12,73 \mu\text{mol/L}$ ,  $28,79 \pm 6,82 \mu\text{mol/L}$ ,  $0,68 \pm 0,28$ ,  $1,31 \pm 0,19$ 'dur. Bir bireyin ise değerleri sırasıyla  $1,15 \mu\text{mol/L}$ ,  $38,40 \mu\text{mol/L}$ ,  $23,50 \mu\text{mol/L}$ ,  $0,05$  ve  $1,63$ 'tür. Çalışma sonrası ise  $0,62 \mu\text{mol/L}$ ,  $23,40 \mu\text{mol/L}$ ,  $13,30 \mu\text{mol/L}$ ,  $0,05$  ve  $1,76$ 'dır. Çalışmaya katılan 5 bireyden 4'ünde plazma C26:0 seviyeleri azalmıştır. C26:0 seviyeleri arasındaki fark için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bireylerin 4'ünde plazma C24:0 seviyelerinde de düşüş gözlenmiştir. C24:0 seviyeleri arasındaki fark için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sonrası plazma C22:0 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Çalışma öncesi ve sonrası C26:0/C22:0 ve C24:0/C22:0 oranları da değerlendirilmiş ve bu değerler arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Lorenzo'nun yağı tüketimine uyum ile plazma çok uzun zincirli yağ asitlerindeki değişim arasındaki korelasyon incelenmiş, pozitif belirgin korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Sonuç olarak çocukluk ve adölesan çağı adrenolökodistrofide enerjinin %20'si Lorenzo'nun yağından, %15-20'si GTO yağı ve diyet yağından gelmek üzere, <3 mg/gün C26:0 içeren beslenme tedavisi önerilmelidir.

Anahtar kelimeler: Adrenolökodistrofi, Lorenzo'nun yağı, gliserol trioleat yağı

## ABSTRACT

**Demir, A., The research of the nutrition therapy efficiency in childhood and adolescence adrenoleukodystrophy. Hacettepe University Institute of Health Sciences Dietetics Curriculum Master Study, Ankara, 2013.** This research was carried out on 5 children with Adrenoleukodystrophy whose ages range between 5-18 and who have been treated and examined by Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital, Department of Pediatric Neurology and Şişli Etfal Training and Research Hospital, Department of Pediatrics. The daily energy and protein needs of the patients were calculated. In the diet therapy, Lorenzo's Oil (as the 20 percent of the energy) and glycerol trioleate oil (as the 10-15 percent of the energy) were added, a diet which limited C26:0 fatty acid (<3 mg) and banned saturated fats was arranged. The patients were given omega-3 fatty acid support as essential fatty acid. The all children and their parents under the comprehension of the research were provided with specific nutrition education. It was seen that there were statistical significant changes ( $p < 0.05$ ) in the amount of energy, fat, C26:0, Lorenzo's oil and glycerol trioleate oil consumption of the individuals before and during the research but there were not any significant changes in protein intake ( $p > 0.05$ ). The level of plasma very long chain fatty acid of the four patient who are monitoring in Hacettepe University and one patient who is monitoring in Şişli Etfal Training and Research Hospital was examined before and during the research separately. For 4 patients before the research, the values C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 can be shown consecutively as  $2,96 \pm 1,16 \mu\text{mol/L}$ ,  $39,47 \pm 14,51 \mu\text{mol/L}$ ,  $29,22 \pm 8,31 \mu\text{mol/L}$ ,  $0,10 \pm 0,01$ ,  $1,33 \pm 0,13$ . After the research they were seen as  $2,06 \pm 0,91 \mu\text{mol/L}$ ,  $38,49 \pm 12,73 \mu\text{mol/L}$ ,  $28,79 \pm 6,82 \mu\text{mol/L}$ ,  $0,68 \pm 0,28$ ,  $1,31 \pm 0,19$ . For one patient, before the research, the values C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 can be shown consecutively as  $1,15 \mu\text{mol/L}$ ,  $38,40 \mu\text{mol/L}$ ,  $23,50 \mu\text{mol/L}$ ,  $0,05$  and  $1,63$ . After the research they were seen as  $20,62 \mu\text{mol/L}$ ,  $23,40 \mu\text{mol/L}$ ,  $13,30 \mu\text{mol/L}$ ,  $0,05$  and  $1,76$ . Plasma C26:0 level of the 4 out of 5 individuals in the research decreased. No statistical significant difference ( $p > 0.05$ ) was seen between the first and last levels of C26:0. A decrease was also observed in plasma C24:0 level of the 4 individuals. No statistical significant difference ( $p > 0.05$ ) was seen between the first and last levels of C24:0. No statistical significant difference was seen in plasma C22:0 level before the research and the level after the research of the individuals. The proportions of C26:0/C22:0 and C24:0/C22:0 before and after the research were assessed and also no statistical significant difference ( $p > 0.05$ ) was encountered. The correlation between the adaptation to Lorenzo's oil and the change in plasma very long chain fatty acids was examined. Despite the positive significant correlation, no statistical significant relation ( $p > 0.05$ ) was found. According to the findings of this study, nutrition therapy (Lorenzo's oil (as the 20 percent of the energy) and glycerol trioleate oil (as the 10-15 percent of the energy), a diet which limited C26:0 fatty acid (<3 mg)) should be recommended.

Key words: Adrenoleukodystrophy, Lorenzo's oil, glycerol trioleate oil

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLOLAR	xii
GİRİŞ	1
Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
Amaç ve Hipotez	2
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Adrenolökodistrofi	3
2.1.1. Tarihçesi	3
2.1.2. Terminolojisi	4
2.1.3. Görülme Sıklığı	4
2.1.4. Tanım	5
2.1.5. Lökodistrofiler	7
2.1.6. ALD'nin Patobiyolojisi	7
2.1.7. Formları ve Özellikleri	9
2.1.8. Tanı	13
2.2. Tedavi	17
2.2.1. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)	17
2.2.2. Lipit Düşürücü İlaçlar	18
2.2.3. 4-Fenil Bütirat	18
2.2.4. Antioksidan Tedavi	19
2.2.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HCT)	19
2.2.6. Diyet Tedavisi	20
2.2.6.1. C26:0 Kısıtlı Diyet	20
2.2.6.2. Lorenzo'nun yağı (LO)	23

2.2.6.3. GTO yağı	26
2.2.6.4. Elzem Yağ Asitleri	26
2.3. Multidisipliner Yaklaşım	27
<b>BİREYLER VE YÖNTEM</b>	<b>30</b>
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	30
3.2. Araştırmanın Genel Planı	30
3.3. Veri Toplama ve Analizler	31
3.3.1. Antropometrik Ölçümler	31
3.3.2. Besin Tüketim Durumlarının Saptanması	32
3.3.3. Biyokimyasal Parametreler	32
3.3.4. Verilerin İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi	32
<b>BULGULAR</b>	<b>34</b>
4.1. Bireylerin Yaşları ve Takip Sürelerine İlişkin Bilgiler	34
4.2. Bireylerin Çalışma Öncesi ve Sonrası Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bilgiler	34
4.3. Bireylerin Beslenme Durumlarına İlişkin Bilgiler	35
4.4. Bireylerin Çalışma Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Bulgularına İlişkin Bilgiler	40
<b>TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>SONUÇLAR</b>	<b>48</b>
<b>ÖNERİLER</b>	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>52</b>
<b>EKLER</b>	<b>58</b>
EK1: Etik Kurul Onay Formu	
EK 2:Araştırma Amaçlı Aydınlatılmış Onam Formu	
EK 3: Çocuk Rıza Formu	
EK 4: 24 Saatlik Besin Tüketim Formu	
EK 5: Hastaların Diyet Programları	
EK 6: Hasta Takip Formu	
EK 7: Yaşa Göre Beden Kitle İndeksi Persentil Tabloları	
EK 8: Plazma Çok Uzun Zincirli Yağ Asitleri Plazma Referans Değerleri	
EK 9: Bazı Besinlerin C26:0 İçerikleri	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALD	Adrenolökodistrofi
$\beta$	beta
X – ALD	X kromozomuna bağı Adrenolökodistrofi
VLCFA	Çok uzun zincirli yağ asidi
C26:0	Hekzakosanoat
AMN	Adrenomyelonöropati
KİT	Kemik iliğı transplantasyonu
HCT	Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
LO	Lorenzo'nun yağı
GTO	Gliserol trioleat yağı
GTE	Gliserol trierusat
ALDP	Adrenolökodistrofi proteini
$\alpha$	alfa
DHA	Dokosaheksaenoik asit
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
H	Hidrojen
CoA	Koenzim A
MRI	Manyetik Rezonans Görüntülemesi
CSF	Serebrospinal sıvı pleositozis
$\gamma$	gama
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
$\mu\text{g}$	mikrogram
ml	mililitre
$\mu\text{mol}$	mikromol
L	litre
MRS	Manyetik rezonans spektroskopi
MRSI	Manyetik rezonans spektroskopi
görüntülemesi	
BF	Bezafibrate
ALDRP	Adrenolökodistrofi reaktif protein
C16:0	Palmitik asit

C18:0	Stearik asit
C18:1	Oleik asit
C22:1	Erusik asit
DHA – EE	Dokosaheksaenoik asit etil ester
ADHD	Dikkat eksikliği-hiperaktivite
ALS	Amyotrofik lateral skleroz
EEG	Elektroensefalogram
HRT	Hormon replasman tedavisi
MTS	Manyetizasyon transfer MRI servikal kord
SSEP	Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller
C24:0	Lignoserik asit
C22:0	Behenik asit
kg	kilogram
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
X	Ortalama
S	Standart Sapma
min	minimum
max	maksimum
kcal	kilokalori
g	gram
mg	miligram
EDSS	Genişletilmiş özürülük durumu skalası
GC/MS	Gaz kromatografisi/Kütle spektrometresi

**ŞEKİLLER**

	<b>Sayfa</b>
2.1. VLCFAnin peroksizomlardaki katabolizması	9

**TABLULAR**

	<b>Sayfa</b>
2.1. Peroksizomların metabolik fonksiyonları	6
2.2. Primer adrenal yetersizliğin nedenleri	9
2.3. Çocukluk çağı ALD'nin özellikleri	10
2.4. AMN'nin özellikleri	12
2.5. X-ALD'nin farklı fenotiplerinin klinik özellikleri	14
2.6. Hasta ve sağlıklı bireylerde VLCFA'ların kandaki düzeyleri	16
2.7. Diyet tedavisinden yararlanabilecek ALD'li hastalar	20
2.8. LO'nun bileşimi	23
2.9. X-ALD'li hastaların tedavi protokolü	28
4.1. Bireylerin çalışma öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve beden kitle indekslerinin persentillere göre değerlendirilmesi	35
4.2. Bireylerin çalışma öncesi, süresince tükettikleri ve çalışmada önerilen enerji miktarları	36
4.3. Bireylerin çalışma öncesi, süresince tükettikleri ve çalışmada önerilen protein miktarları	37
4.4. Bireylerin çalışma öncesi, süresince tükettikleri ve çalışmada önerilen yağ miktarları	38
4.5. Bireylerin çalışma öncesi, süresince tükettikleri ve çalışmada önerilen C26:0 yağ asidi miktarları	39
4.6. Bireylerden 4 tanesinin çalışma öncesi ve sonrası biyokimyasal bulguları	41
4.7. Bir bireyin çalışma öncesi ve sonrası biyokimyasal bulguları	42
4.8. LO tüketimine uyum ile plazma VLCFA'larındaki değişim arasındaki ilişki	43

## GİRİŞ

### 1.1.Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Adrenolökodistrofi (ALD), adrenal yetersizlik ve nörolojik bozukluklarla karakterize, çok uzun zincirli yağların bozulmuş  $\beta$ -oksidasyonu ile görülen, en yaygın (insidansı 1:20,000 – 1:100,000) peroksizomal bozukluktur. X-ALD'li hastaların dokularında ve vücut sıvılarında yüksek düzeylerde dallanmamış ve doymuş çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), özellikle heksakosanoat (C26:0) bulunmaktadır (1).

VLCFA'lar normal olarak vücutta bulunmaktadırlar ve sinir liflerinin çevresini izole ederler. Diyet kaynaklı olarak alınmaktadırlar ve vücutta kısa zincirli yağ asitlerinin elongasyonu ile de üretilmektedirler. ALD'de VLCFA'lar okside edilemediğinden dolayı kanda, beyinde ve adrenal bezlerde birikmektedir (2).

ALD, X'e bağlı olarak anneden çocuklarına geçmektedir. Çoğunlukla erkek çocukları etkilemekte, ancak taşıyıcı olan kadınlar da hastalığın hafif formunu göstermektedirler (3). ALD'nin klinik formları, pre veya asemptomatik ALD, çocukluk çağı ALD, adölesan ALD, adrenomyelonöropati (AMN) ve sadece Addison formlarıdır (4). X-ALD'nin çocukluk formu nörolojik semptomlar geliştikten yaklaşık 2 yıl sonra uzun dönem komaya (bitkisel hayat) yol açmaktadır. Bu koşullarda yaşam süresi 10 yıl olabilmektedir (3). Çocukluk çağı ALD'de davranış ve öğrenme bozuklukları görülür, çoğunlukla uyarıcı ilaç tedavisine yanıt verebilen dikkat eksikliği veya hiperaktivite ile tanı konulabilmektedir. Bu davranışlar aylarca veya daha da uzun sürebilir. Bu bulguları da okul başarısının azalması (dikkat eksikliği, el yazısı becerilerinde kötüleşme ve okul başarısında azalma), konuşulanları anlamada zorluk (ses algılaması normal olmasına karşın), okumada, uyum sağlamada ve yazılı materyalleri anlamada zorluk, sakarlık, görme bozuklukları, diplopi (çift görme) ve agresif semptomlar gibi anlamlı semptomlar izlemektedir (5).

ALD'nin tedavisi amacı ile adrenal yetmezlik için replasman tedavisi, kemik iliği transplantasyonu (KİT), hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HCT), immunosupresyon-plazmaferez ve diyet tedavisi denenmektedir. Diyet tedavisinde C26:0'dan kısıtlı diyet, Lorenzo'nun yağı (LO), yemek pişirmede gliserol trioleat yağı (GTO) ve elzem yağ asidi ekleri kullanılmaktadır (6).

LO 4:1 oranında GTO ve gliserol trierusatın (GTE) karışımıdır. X-ALD'de LO'nun kullanımının tarihsel bir geçmişi vardır. LO, X-ALD'li bir hasta olan Lorenzo Odone'un anne ve babası Augusto ve Michaela Odone tarafından kullanılmaya başlanmıştır (7). Diyetle günlük total enerji alımının %20'sinin LO'dan gelmesi önerilir (6). LO ile yapılan diyet tedavisinin özellikle asemptomatik ALD hastalarında plazma VLCFA konsantrasyonlarını normalize ettiği gösterilmiştir (8).

LO pişirmeye dayanıklı bir yağ olmadığı için hastaların diyetinde yemek pişirme yağı olarak GTO yağı kullanılmalıdır (6).

Çalışmalar ALD'de diyet tedavisinin nörolojik olarak asemptomatik hastalarda VLCFA düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir, ancak semptomatik hastalarda veriler tartışmalıdır (7-14).

## **1.2. Amaç ve Hipotez**

ALD'de beslenme tedavisi ile ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma, çocukluk ve adölesan çağı ALD'de beslenme tedavisinin hastaların kan VLCFA düzeyleri üzerine etkisi olup olmadığını saptamak amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Çocukluk ve adölesan çağı ALD'de beslenme tedavisi hastaların kan VLCFA düzeylerinin düşmesine yardımcı olmaktadır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Adrenolökodistrofi

#### 2.1.1. Tarihçesi

ALD, Siemerling ve Creutzfeldt (15) tarafından ilk olarak 1923 yılında tanımlanmıştır. Fanconi ve arkadaşları (16), 1963'te soyağacı analizlerinde kalıtımın X'e bağlı olduğunu kanıtlamışlardır. Xq28 geni, 1981'de X kromozomunun uzun kolunun terminal segmentinde Migeon ve arkadaşları (17) tarafından haritalandırılmıştır ve varsayılan gen 1993'te Alpern ve arkadaşları (18) tarafından izole edilmiştir. Genin kimliği ve defektif protein, ALDP olarak adlandırılmaktadır (19).

Biyokimyasal anormallik, VLCFA'ların, özellikle C26:0, beyin beyaz maddesinde ve adrenal kortekste anormal birikimi olarak Igarashi ve arkadaşları (20) tarafından 1975 yılında Amerikan Nöropatologlar Birliği'nin yıllık toplantısında tanımlanmış ve 1976 yılında yayınlanmıştır. Singh ve arkadaşları (21) 1984 yılında bu birikimin normalde peroksizomlarda yer alması gereken bir reaksiyon olan VLCFA'nın bozulmuş metabolizmasına bağlı olduğunu kanıtlamıştır. Lazo ve arkadaşları (22), 1988 yılında ALD'li hastalarda, VLCFA'nın koenzim A türevini düzenlemede bozulma olduğunu göstermiştir. Reaksiyonu katalize eden enzim, çok uzun zincirli Açıl-koenzim A sentetaz, Uchiyama ve arkadaşları (23) tarafından 1996 yılında klonlanmıştır. Şaşırtıcı olarak ALD'de eksik olduğu kanıtlanan gen bu enzim için değildir, ALDP ve VLCFA metabolizması arasındaki ilişki henüz anlaşılammıştır (19).

### 2.1.2. Terminolojisi

ALD terminolojisi zaman içinde gelişmiştir. Paul Schilder'ın (24) 1913'te "encephalitis periaxialis diffusa" olarak tanımladığı hastanın artık ALD olarak tanımlanması tercih edilmektedir. Alman literatüründe ALD sıklıkla adrenal yetersizlikle ilişkili olan pigmentasyondan dolayı "bronzlaşmış Schilder hastalığı" olarak tanımlanır. 1970'lerin ortalarına kadar hastalık sıklıkla "Addison-Schilder Hastalığı" veya "Lökodistrofinin melanodermik tipi" olarak adlandırılmıştır (19). ALD terimi 1970'te Blaw tarafından verilmiştir ve çoğunlukla kabul görmüştür (25). Budka ve arkadaşları (26) ve Griffin ve arkadaşları (24), 1976'da birbirlerinden bağımsız olarak şu anda AMN olarak adlandırılan hastalığın yetişkin formunu göstermişlerdir ve bu bozuklukların tamamı "adreno-testikülo-lökomyelonöropati-kompleksi" terimi altında Powers tarafından 1985 yılında birleştirilmiştir (20). "Neonatal ALD" durumu karışıklık oluşturabilir ve ciddi bir şekilde ayrıştırılmalıdır (27). Neonatal ALD otozomal resesif geçişli bir bozukluktur ve temel eksiklik çeşitli proteinlerin peroksizoma geçişindedir (28). Bunun klinik göstergeleri X-ALD'den tamamen farklıdır (19).

### 2.1.3. Görülme Sıklığı

X-ALD en yaygın lökodistrofi ve en yaygın peroksizomal hastalıktır (19, 29). Homozigot ve heterozigotlarla birlikte toplam insidansı 1:16,800 dir (30). Tüm ırklarda yaklaşık 20,000 de 1 insanı etkilemektedir, insidansı tüm etnik gruplar için aynıdır (2, 31). Prevelansı 1:25,000 erkektir (32).



#### 2.1.4. Tanım

ALD, adrenal yetersizlik ve nörolojik bozukluklarla karakterize, çok uzun zincirli yağların bozulmuş  $\beta$ -oksidasyonu ile görülen, en yaygın (insidansı 1:20,000 – 1:100,000) peroksizomal bozukluktur. X-ALD'li hastaların dokularında ve vücut sıvılarında yüksek düzeylerde dallanmamış ve doymuş çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA), özellikle heksakosanoat (C26:0) bulunmaktadır (1). ALD'de, adrenal korteks ve sinir sistemi etkilenmektedir. ALD'deki temel biyokimyasal bozukluk, VLCFA'ların aktivasyonu için gereken peroksizomal linozeroil CoA ligaz enziminin eksikliğine bağlı olarak VLCFA'ları okside etme yeteneğinin bozulmasıdır. Bu durum doymuş VLCFA'ların, C24:0 ve C26:0'nın beyin adrenal doku, testisler, plazma, karaciğer, eritrosit ve lökositlerde birikimi ile sonuçlanır (6).

ALD aynı zamanda ağır çocukluk serebral formundan asemptomatik bireylere kadar görülebilen klinik olarak heterojen bir bozukluktur (30).

ALD, X kromozomuna bağlı metabolik kalıtsal hastalıktır, ALD proteininin (ALDP), peroksizomal çok uzun zincirli açıl-CoA sentetaz aktivitesinde eksikliğe yol açan kaybı/silinmesi sonucu erken çocuklukta erkek çocuklarını etkileyen en yaygın peroksizomal hastalıktır. Doymuş VLCFA'ların (22 karbondan fazlası) patonomonik birikimi, bu hastalığın işaretidir. VLCFA'ların birikimi degradasyondaki anormallik sonucudur. VLCFA sentetaz enziminin azalmış aktivitesi -peroksizomlardaki  $\beta$ -oksidasyon döngüsü için substrattır- X-ALD hastalarının adrenal bezler, testisler, beyin gibi dokularında VLCFA'ların patonomonik birikimiyle sonuçlanır. Sonuç olarak, bunlar X-ALD'de metabolik hastalığa yol açar. Peroksizomların metabolik fonksiyonları tablo 2.1 de verilmiştir (33).

**Tablo 2.1.** Peroksizomların metabolik işlevleri

<b>Peroksizomların katabolik işlevleri</b>
<b><math>\beta</math>-Oksidasyon</b>
Uzun zincirli yağ asitleri (>C16)
Çok uzun zincirli yağ asitleri (>C22)
Tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri (erusak (C22:1 n-9), adrenik (C22:4 n-6) ve tetrakosanoik (C24:4 n-6) asitleri)
Dallı zincirli yağ asitleri (pristanik asit)
Araşidonik asit metabolitleri (eikosanoidler, prostaglandinler, tramboksanlar, lökotrienler gibi)
Uzun zincirli dikarboksilik asitler
Ksenobiotikler (alifatik yan zincirler)
<b><math>\alpha</math>-Oksidasyon</b>
Fitanik asit
<b>Diğer katabolik işlevleri</b>
$\square$ -aminoasitlerin oksidasyonları ( $\square$ -serin, $\square$ -aspartat, $\square$ -metil- $\square$ -aspartat)
L- $\alpha$ -hidroksiasit okidasyonu (glikolat, $\square$ L- $\alpha$ -hidroksibütirat)
Hidrojen peroksit
Poliaminler
Serbest radikaller
<b>Peroksizomların anabolik işlevleri</b>
<b>Sentez</b>
Safra asitleri (kenodeoksikoloil-CoA, koloil-CoA)
Uzun-zincirli alkol (heksadekanol)
Plazmalojenler (eter-fosfolipitler)
Hidrojen peroksit
Çoklu doymamış yağ asitleri (DHA (C22:6 n-3) ve dokosapentaenoik asit (C22:5 omega-6) asitleri)
Kolesterol
NADH + H

### 2.1.5. Lökodistrofiler

Lökodistrofiler, motor işlev kaybı ve çoğu olguda da hipertoni ile sonuçlanan nadir genetik hastalıkları kapsamaktadır. Serebral palsinin aksine, lökodistrofiler dejeneratif hastalıklardır. Lökodistrofiler ayrıca ataksi, kognitif bozulma, nöbetler ve başka nörolojik sorunlara da yol açabilir. Tüm lökodistrofilerin altında yatan işlem, myelinin progresif yıkımıdır. Biyokimyasal neden ve klinik görünüm bu hastalıklarda farklılık gösterir (34).

### 2.1.6. ALD'nin Patobiyojisi

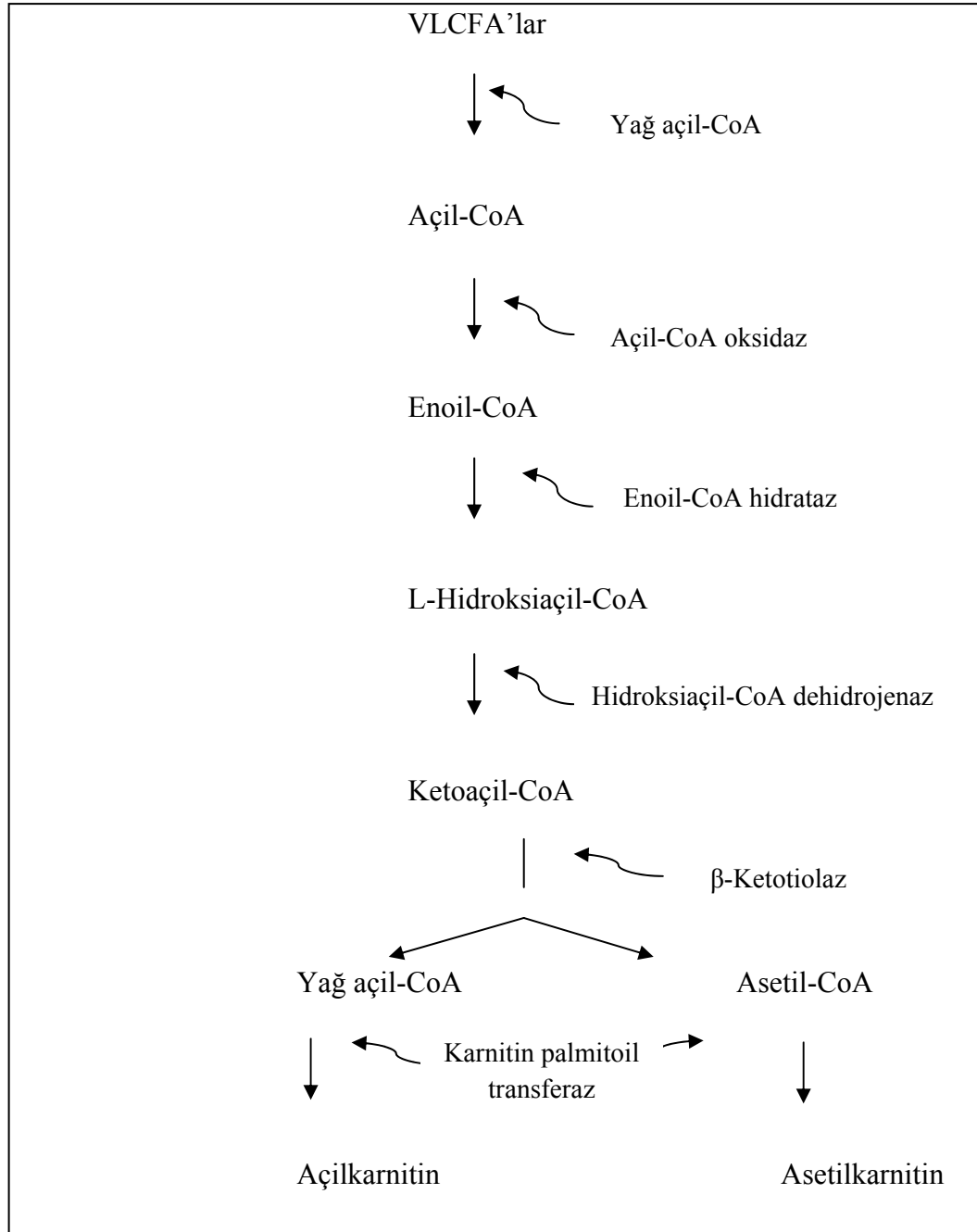
Başlıca moleküler defekt, peroksizom membran taşıyıcısı ALDP'yi kodlayan ABCD1 genindeki doğuştan mutasyondur. ALDP sitoplazmadan peroksizomal lümenine substratların taşınmasında rol alır. ALDP defektleri, VLCFA'ların düzeylerinin artması ve peroksizomlardaki VLCFA  $\beta$ -oksidasyonunun azalması ile sonuçlanır. Yani ALD ve AMN'deki primer biyokimyasal defekt VLCFA'ların elongasyon sistemindedir. Ancak patojenezi belli değildir (30, 35, 36)

Xq28 üzerindeki ABCD1 geni 10 eksone sahiptir ve ALDP'yi kodlar. Mutasyonların büyük çoğunluğu tanımlanmıştır (20). ABCD1 geni, mutasyonları X-ALD'ye neden olan tek gendir.(5)

Kırk dört Fransız aileden ALD geninin analiz edildiği bir çalışmada 44 ailenin 37'sinde mutasyonlar belirlenmiştir. İki mutasyon (delAG1801 ve P560L) hariç her ALD ailesinin farklı mutasyonu bulunmuştur. Heterozigot kadınların %5-%15'i normal VLCFA düzeylerine sahip olduğu için, heterozigot kadınları belirleyebilmek için gen mutasyonları incelenebilir (37).

VLCFA'ların peroksizomlardaki katabolizması şekil 2.1 de gösterilmiştir (38).

Şekil 2.1. VLCFA'ların peroksizomlardaki katabolizması.



ALD'li veya AMN'li insanlar, oksidasyonun birinci aşamasındaki VLCFA'ları CoA esterlere parçalayan acil koenzim A'yı üretemezler.

### 2.1.7. Formları ve Özellikleri

X-ALD'nin klinik formları başlangıç yaşına, cinsiyete ve oluşan klinik semptomlara göre sınıflandırılmaktadır. Nörolojik belirtiler aynı ailenin değişik üyeleri arasında oldukça değişkendir. Erkek çocuklarında görülen en yaygın formu çocukluk çağında nörolojik semptom olmadan Addison hastalığıyla birlikte görülendir. Primer adrenokortikal yetersizlik deri hiperpigmentasyonuna, aralıklı kusmalara ve halsizliğe yol açar. Adrenal yetersizliğin başlangıcı ve nörolojik engellerin başlaması arasındaki süre değişkendir. Bazı hastalar yetişkinliğe kadar nörolojik olarak aynı düzeyde kalabilirler, bazılarında ise adrenal yetersizlikten önce veya adrenal yetersizlik görülmeden serebral ALD veya AMN gelişebilir. Adrenal yetersizlik semptomatik kadınlarda oldukça nadirdir (1). Genel olarak, nörolojik semptom gösteren erkek çocukların %90'ında ve AMN'li erkeklerin %70'inde adrenal işlevler anormaldir. Bu, taşıyıcı kadınlarda çoğunlukla normaldir. Adrenal disfonksiyonun en duyarlı indikatörü artmış plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri ve ACTH değişikliğine yanıt olarak bozulmuş plazma kortizol düzeyleridir (5).

Primer adrenal yetersizliğin nedenleri tablo 2.2 de verilmiştir (38).

**Tablo 2.2.** Primer adrenal yetersizliğin nedenleri

Neden	Prevelans (%)
Otoimmün hastalıklar	70
Tüberküloz	20
Diğer	10

**Çocukluk Çağı Serebral ALD:** Bireylerin %35'ini etkiler. Klasik çocukluk çağı formu davranışsal, entelektüel ve motor değişikliklerle karakterizedir. Genellikle 4 ve 10 yaşları arasında ortaya çıkar (7 yaşta pik yaparak). Üç yaşından önce kesinlikle görülmez. Bu formdan etkilenmiş çocuklar davranış ve öğrenme bozuklukları gösterirler, çoğunlukla uyarıcı ilaç tedavisine yanıt verebilen dikkat

eksiklik bozukluğu veya hiperaktivite ile tanılanırlar. Bu davranışlar aylarca veya daha da uzun sürebilir. Bunları okulla ilişkinin azalması (dikkat eksikliği, el yazısı becerilerinde kötüleşme ve okul başarısında azalma), konuşulanları anlamada zorluk (ses algılaması normal olmasına karşın), okumada, uyum sağlamada ve yazılı materyalleri anlamada zorluk, sakarlık, görme bozuklukları, diplopi (çift görme), yürüme bozuklukları, konuşma zorlukları, zayıf koordinasyon gibi anlamlı semptomlar izler (1,5).

Semptomlar hafifken beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) sonuçları dikkat çekici şekilde anormaldir. Bazı erkek çocuklarında, nöbet ilk belirti olabilir. Değişken olmakla birlikte, ilerleme hızlı olabilir, değişik yaşlarda 6 ay ile 2 yıl arasında ölüme doğru gidiş vardır. Bireylerin çoğunda ilk nörolojik bozukluklar saptandığı zaman adrenokortikal işlev bozukluğu da görülmektedir. Çocukluk çağı serebral ALD kadınlarda nadirdir ve yavaş progresif olarak ilerler (1, 5). Çocukluk X-ALD'nin özellikleri tablo 2.3 te verilmiştir (1).

**Tablo 2.3.** Çocukluk çağı ALD'nin özellikleri

---

**X-ALD (çocukluk çağı)**

---

**Ayırıcı özellikler**

Artmış plazma VLCFA

Peroksizomal lignoseril-CoA ligaz eksikliği

ALD gen mutasyonu

**Kalıcı özellikler**

Erkek

Adrenal yetersizlik (klinik veya subklinik)

Yüksek kortikal işlev

Optik atrofiyle birlikte görme bozukluğu

Anormal yürüyüş

Perilezyonal genişlikle birlikte oksipito-paryetal beyaz madde hastalığı gösteren MR görüntüleri

**Değişken özellikler**

Serebrospinal sıvı pleositozis (CSF),  $\gamma$ -globulinlerin intrathecal yapımı

Artmış CSF proteini

Nöbetler

Bel gevşekliği

---

**Adolesan serebral ALD:** X-ALD'nin nadir bir formudur ve 11 ile 21 yaşları arasında nörolojik bozukluklarla karakterizedir. Nörolojik bozulma hızlıdır; demans, spastik kuadriparezi ve semptomların başlangıcından aylar veya yıllar sonra bitkisel hayata yol açar. Bu sendrom kızlarda oldukça nadirdir (1).

**Yetişkin serebral ALD:** İki cinsiyette de nadir olarak görülen bir fenotiptir. Bu hastalarda spinal kord gelişiminde bir belirti yoktur ve psikotik semptomlar veya odaksal nörolojik belirtiler erken 20'li yaşlardan 50'li yaşlara kadar gelişebilir (1).

**Yetişkinlikte başlayan Adrenomyelonöropati (AMN):** Tüm vakaların %45'ini oluşturan en yaygın fenotiptir. En tipik görünüm yirmili yaşlarda veya orta yaşlı erkeklerde bacaklarda tutulma ve zayıflık, sfinkter kontrolünde anormallik ve seksüel disfonksiyon görülmesidir. Semptomlar yavaş ilerler ve bazen on yıllar sürer. Semptomlar kadınlarda genellikle daha hafiftir (1,5).

AMN'li bireylerin yaklaşık %40-%45'i MRI'da veya klinik muayenede beyinde anormal gelişim gösterirler. AMN'li bireylerin %10-%20'sinde, beyin anormal gelişimi progresiftir ve total sakatlık ve ölüme götürebilen ciddi kognitif ve davranışsal bozukluklara yol açar. AMN'li bireylerin %70'inde nörolojik semptomlar ilk tanıldığında bozulmuş adrenokortikal yetmezlik görülmektedir (1,5). AMN'nin özellikleri tablo 2.4 te verilmiştir (1).

**Sadece Addison Hastalığı:** Etkilenmiş bireylerin %10'unda görülür. 2 yaştan yetişkinliğe kadar (genel olarak 7,5 yaşında), adrenal yetersizlik belirtileri gösteren erkeklerde görülmektedir. Belirtiler, açıklanamayan kusmalar, güçsüzlük veya komadır. Artmış adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgınımına bağlı artmış deri pigmentasyonu görülebilir. Adrenokortikal yetmezlik görülen erkeklerin çoğunda orta yaşlarda AMN gelişimi görülebilir (5).

Addison hastalığının klinik ve laboratuvar işaretlerini taşıyan bir adamda 22 yaşında, iki bacakta hafif duyu kayıpları, mesane ve sfinkter fonksiyonsuzluğu ile birlikte yavaş gelişimli parapleji gelişmiş ve 24 yaşında Addison hastalığı krizi ile ölmüştür (26).

**Tablo 2.4.** AMN'nin özellikleri

<b>X – AMN (yetişkinlik)</b>
<b>Ayrı özellikler</b>
Plazmada VLCFAnin artışı
Peroksizomal lignoseril-CoA ligaz eksikliği
ALD gen mutasyonu
<b>Kahcı özellikler</b>
Erkek (ara sıra kadınlar)
Spastik paraparez
Distal polinöropati
Erkeklerde adrenal yetersizlik
<b>Değişken özellikler</b>
Deri hiperpigmentasyonu
Hipogonadizm
Sfinkter bozukluğu
Davranış değişiklikleri
Demans
Psikoz

Hastalıktan etkilenmiş erkeklerin yaklaşık %5-%10'unda baş ağrısı, artmış intrakraniyal basınç, hemiparezis veya görme alanı bozukluğu, afazi (konuşma yitimi) veya lokalize beyin hasarının başka işaretleri görülür. Yetişkinlerde progresif davranış bozuklukları, demans ve paraliz görülmektedir. Çocuklarda veya yetişkinlerde progresif koordinasyon bozukluğu veya ataksi görülür (5).

Kadın taşıyıcılarda: kadın taşıyıcıların yaklaşık %20'si orta yaşlarında veya daha geç hafif dereceden orta dereceye kadar spastik paraparez geliştirmektedir. Adrenal fonksiyon genellikle normaldir (5). ALD ve AMNili hastaların eritrositlerinde membran viskozitesi artmıştır, adrenal ve gonadal bozukluklara yol açar (39).



ALD’li bir hastanın otopsisindeki beyinde demyelinasyon başlamadan önce beyin beyaz maddesinde VLCFAnin düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir (40).

ALDli erkeklerin deri fibroblastlarının C26:0 içeriğinin anormal olduğu gösterilmiştir (17).

Bir çalışmada 5 yaşında terminal dönem ALD’li bir çocukta artmış intrakraniyal basınç geliştiği gösterilmiştir. Bilgisayarlı tomografide posterior serebral beyaz maddenin yoğunluğu artmış görünmektedir. Daha sonra otopside ise, beyin ağırlığının, beklenenden %20 fazla ve beyaz madde su içeriği %87,6 (beklenen değer, %72,5) olduğu görülmüştür (41).

ALDli veya AMN’li 7 juvenil ve 6 yetişkin hastadan testiküler doku alınmıştır. Seminiferöz tübüllerde lezyonlar görülmüştür.(42)

Nörologlar ve diğer uzmanlar X-ALD’nin çoğu yüzüne alışkın değildir. Tablo 2.5 te farklı X-ALD tiplerinin klinik özellikleri gösterilmiştir (4).

### **2.1.8. Tanı**

X – ALD dört farklı durumda düşünülmelidir (5):

Erkek çocuklar: dikkat eksikliği bozukluğu, ayrıca demans, progresif davranış bozukluğu, görme kayıpları, konuşulan dili anlamada zorluk, el yazısında bozulma, koordinasyon bozukluğu ve başka nörolojik bozukluklar,

Genç veya orta yaştaki erkekler: adrenal yetersizlikle birlikte görülen veya görülmeyen progresif yürüme bozuklukları, bacak tutulması veya zayıflığı, sfinkter kontrolünde anormallik, seksüel disfonksiyon, kognitif veya davranışsal bozukluklar,

Bütün erkekler: nörolojik anormallik olsun veya olmasın primer adrenokortikal yetersizlik,

Yetişkin kadınlar: progresif paraparez, sfinkter kontrolünde anormallik, çoğunlukla bacakları etkileyen duyuşal bozukluklar. Negatif aile öyküsü olan kadınlarda X- ALD'yi tanımlamak zor olabilir. Tanı, laboratuvar testlerine ve klinik özelliklere (en yaygın progresif spastik paraparez) bağılıdır.

**Tablo 2.5.** X-ALD'nin farklı fenotiplerinin klinik özellikleri

	<b>Pre-veya asemptomatik ALD</b>	<b>Çocukluk çağı serebral ALD</b>	<b>Adölesan ALD</b>	<b>Yetişkin serebral ALD</b>	<b>AMN</b>	<b>Sadece Addison</b>
Nörolojik semptomların başlangıç yaşı	-	<10	10-21	>21	>18; sıklıkla 3.-4. Onyıl	>2
Davranış bozuklukları	-	+	+	+	-	-
Kavrama bozuklukları	-	+	+	Sıklıkla	-	-
Serebral MRI anormallikleri	Yok veya hafif	Oksipital veya frontal myelinde geniş	Oksipital veya frontal myelinde geniş	Oksipital veya frontal myelinde geniş	İnternal kapsül, bazal ganglia, mezensefalon, pons	Yok veya hafif
Polinöropati	-	-	Nadir	Mümkün	Duyu-motor, çoğunlukla aksonal	-

**Tablo 2.5.** X-ALD'nin farklı fenotiplerinin klinik özellikleri (devam)

Bozulmuş endokrin fonksiyon	-	Adrenal yetersizlik, çoğunlukla	Adrenal yetersizlik, çoğunlukla	Adrenal yetersizlik, çoğunlukla	Çoğunlukla adrenal yetersizlik ve hipogonadizm	Adrenal yetersizlik
Anormal nöropsikolojik inceleme	-	+	+	Sıklıkla	-	-
Progresyon	-	Hızlı, nadir olarak yavaş	Hızlı, nadir olarak yavaş	Hızlı, bazen yavaş	Yavaş, bazen hızlı	-

Plazma çok uzun zincirli yağ asidi analizleri 1981 yılında geliştirilmiştir, X-ALD ve diğer peroksizomal bozuklukların tanısı için en yaygın prosedür olarak kullanılmaya başlanmıştır. VLCFA analizleri kesin tanı sağlar ve doğumdan itibaren anormaldir, bu da neonatal tarama için potansiyel oluşturur. Hastalarda VLCFA birikiminin derecesi hastalığın klinik düzeyi ile ilişkilidir. Nadir olarak, VLCFA ölçümü sonuçsuz kalırsa moleküler genetik test tanıyı doğrulamak için gerekebilir (5, 31, 43). Tanı testleri X-ALD hastalarının risk altındaki akrabaları için önerilmelidir (44).

Bir çalışmada tanı konmamış adrenal yetersizliği olan 49 hasta değerlendirilmiş (yaş,  $4.5 \pm 3.5$  yıl) ve plazma çok uzun zincirli yağ asidi analizlerinin, X-ALD için risk altında olan asemptomatik bireylerin belirlenmesinin büyük ölçüde olanaklı olduğu gösterilmiştir (45).

Plazma sature VLCFA düzeyleri AMN ve ALD'de normalin 5 misli kadar, kadın taşıyıcılarda ise normalin 3 misli kadar yüksektir (6). Tablo 2.6 da VLCFA'ların hasta ve sağlıklı bireylerdeki düzeyleri verilmiştir (5).

**Tablo 2.6.** Hasta ve sağlıklı bireylerde VLCFA'ların kandaki düzeyleri

VLCFA	Normal	X-ALD'li Erkekler	Kadın Taşıyıcılar
C26:0 ( $\mu\text{g/ml}$ )	$0.23 \pm 0.09$	$1.30 \pm 0.45$	$0.68 \pm 0.29$
C24:0 / C22:0	$0.84 \pm 0.10$	$1.71 \pm 0.23$	$1.30 \pm 0.19$
C26:0 / C22:0	$0.01 \pm 0.004$	$0.07 \pm 0.03$	$0.04 \pm 0.02$

ALD'nin tanısı nadir olarak akut zamanda konulur, sıklıkla nörogörüntüleme ile bilinir (46). Serebral hastalığı olan nörolojik semptomatik erkeklerde beyin MRI her zaman anormaldir. MRS (MR spektroskopisi) incelemesi de, hastalığın erken sürecinde henüz konvansiyonel inceleme normal iken histopatolojik değişiklikleri yansıtmada etkili bir yöntemdir (47).

X-ALD'nin fenotipik ekspresyonu hızlı progresif çocukluk çağı serebral form ve yetişkinlikte hafif AMN'ye uzanan bir aralıkta değişir. Mutasyon analizleri veya biyokimyasal analizlerle fenotipi tahmin etmek olanaklı değildir. Çok parçalı proton

MRS görüntülemesinin (MRSI), olası beyin anormalliklerini göstermede geleneksel MRI'dan daha etkili olduğu bilinmektedir. X-ALD'li 25 hastanın 3.5 yıl boyunca MRI ve proton MRSI ile araştırıldığı bir çalışmada (ortalama yaş, 15 yaş; aralık 2-43 yaş) çok parçalı proton MRSI'nın geleneksel MRI'dan lezyon progresyonunu belirlemek açısından daha uygun bir teknik olabileceği gösterilmiştir (48).

## 2.2. Tedavi

Hastanın nörolojik semptomları çok önceden başlamışsa hastalığın hızlı ilerlemesini durdurmak için çok az şey yapılabilir. Birçok tedavi olanağı değerlendirilmekte olmasına karşın sonuçlarının başarılı olacağını garanti etmek için uzun zamana ve araştırmalara gereksinim vardır (6).

### 2.2.1. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)

KİT tedavisinin yararlı olduğu az sayıda hastada bildirilmiştir; ancak protokolün karışıklığı ve komplikasyona bağlı fatalite riskinden dolayı değeri sınırlıdır. Diğer genetik hastalıklara benzer olarak, gen tedavisi X-ALD'de de yakın gelecekte gerçekçi görünmemektedir. Ancak, KİT ve gen tedavisine ek olarak kullanılan antiinflamatuvar ilaçlar tedavinin sonuçlarını geliştirebilir (33).

Genellikle, KİT yavaş ilerleyen serebral hastalığı olan hastalarda, MRI için Loes skoru 7'den küçük olan ve kognitif yetenekleri sözel ve performans zekaları test skoru oranı 80'i geçen hastalarda, önerilmektedir (49).

ALD'de KİT'in nasıl işleyeceği çok açık olmamasına karşın vericinin işlevsel kemik iliği hücrelerinin kan-beyin bariyerini geçtiği ve demyelinizasyona yol açan mekanizmayı yavaşlatmak veya baskılamak konusunda istenen etkiyi oluşturduğu varsayılmaktadır. KİT'in %20-30 arasında bir mortalite oranı olmasına karşın semptomları ilerlemiş hastalardan çok, hafif ve erken semptomlu hastalar için KİT

önerilmektedir. Buradan, ağır nörolojik bozulması olan hastalarda KİT'in fazla etkili olamayacağı sonucu çıkmaktadır (6).

### 2.2.2. Lipit Düşürücü İlaçlar

X-ALD hastalarında hiperlipidemi tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Bezafibrate'in (BF) plazma ve lenfositlerdeki VLCFA düzeylerini düşürüp düşürmediğini belirlemek yapılan bir çalışmada AMN'li 12 erkek 12 hafta boyunca günlük 400 mg doz BF ile tedavi edilmiş, daha sonra günlük 800 mg ile izlenmiştir. Her 4 haftada 1 yan etkileri ve değerlendirilmiş ve analizler için kan örnekleri alınmıştır. Trigliseritlerde net bir düşüş olmuş, plazma ve lenfositlerde VLCFA düzeylerinde bir düşüş olmamıştır. Ancak BF'nin plazma düzeyleri 25  $\mu\text{mol/L}$ 'yi geçmemiştir. BF'nin, bu dozlarda verildiğinde, X-ALD hastalarında plazma ve lenfositlerdeki VLCFA düzeylerini düşürmediği sonucuna varılmıştır. Bu sonucun BF'nin plazmaya ulaşan düzeylerinin düşük olmasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. BF'nin X-ALD için terapatik etkisinin olup olmadığı henüz bilinmemektedir (50).

On iki ay boyunca lovastatin ile tedavi edilen 12 X-ALD hastasının klinik ve biyokimyasal gözlemlerinin yayınlandığı başka bir çalışmada da yüksek plazma heksakosanoik asit (C26:0) düzeyleri, günlük 40 mg lovastatin tedavisinin başlaması ile 1-3 ay içinde tedavi öncesi değerlere göre düşüş göstermiştir, 12 aylık gözlem boyunca çeşitli düzeylerde durağan kalmıştır. Tedavi öncesi değerlere göre düşüş yüzdesi çeşitlilik göstermiş ve ALD gen mutasyonunun tipi (nokta mutasyonu veya gen silinmesi) ile ilişki göstermemiştir (51).

### 2.2.3. 4-Fenil-Bütirat

X-ALD oluşturulan farelerin hücrelerinde 4-fenil-bütirat tedavisinin VLCFA'ların artmış  $\beta$ -oksidasyon düzeylerinin azalmasını, peroksizomal protein

ALDRP'nin artmış ekspresyonunu ve peroksizom proliferasyonun başlamasını sağladığı, ayrıca, X-ALD'li farelerin beyin ve adrenal bezlerindeki VLCFA düzeylerinin önemli düşüşüyle diyet 4-fenil-bütirat tedavisi ile in vivo etkililiği gösterilmiştir (52).

#### **2.2.4. Antioksidan Tedavi**

X-ALD'de oksidatif hasarın etkisi giderek anlaşılmakta ve antioksidan tedavi hastalarda test edilmektedir (19).

#### **2.2.5. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (HCT)**

Eğer çok erken yaşlardaysa, X-ALD HCT kullanarak tedavi edilebilir. HCT olmadan 2 - 5 yıl arasında ölüm gerçekleşebilir (19, 53).

Bir çalışmada, X-ALD'li 126 erkek çocuğa 1982 ve 1999 arasında yapılan HCT'nin sonuçları incelenmiştir. HCT'den önce ve sonra nörolojik ve nöropsikolojik işlev ile ilgili engellilik derecesi ve serebral demyelinasyon ölçülmüştür. 5-8 yaş arasında hayatta kalma oranı %56'dır. En önemli ölüm nedeni hastalık progresyonudur. Çoğu çocukta görme ve işitme eksikliklerine yol açan parietal-okspital loblardaki demyelinasyon %90'dır. Hastaların 5 yıllık hayatta kalma oranları %92'dir ve HCT'den önce MRI skoru 9'un altında olanlarda hayatta kalma değerlerine göre daha fazladır (%45; P < 0.01). HCT'nin ardından nörofizyolojik ve nöropsikolojik işlev, engellilik derecesi ve nöroradyolojik duruma bakılmıştır. Bu çalışmada, erken hastalık aşamasındaki çocukların HCT'den faydalandığı görülmüştür (53).



### 2.2.6. Diyet Tedavisi

Günümüz diyetinin içeriği şunlardan oluşur (6):

LO (Lorenzo'nun yağı)

Yemek pişirmede GTO (gliserol trioleat) yağı

Toplam yağ ve C26:0'dan fakir diyet

Elzem yağ asitleri desteği

Tablo 2.7 de diyet tedavisinden yararlanabilecek ALD'li hastalar verilmiştir (6).

**Tablo 2.7.** Diyet tedavisinden yararlanabilecek ALD'li hastalar

<b>Diyet tedavisinden yarar görebilecek hasta grubu</b>	<b>Diyet tedavisinin yararı</b>
	<b>kanıtlanmamış veya diyet tedavisi denenmemiş hasta grubu</b>
Biyokimyasal defekti olan hastalar	Semptomatik çocukluk çağı ALD'li hastalar
AMN'li hastalar	Semptomsuz kadın taşıyıcılar

#### 2.2.6.1. C26:0 kısıtlı diyet

ALD'de biriken VLCFA'lar sadece diyet kaynaklı olmamakla birlikte birikim önemli boyuttadır ve hastalığa fatal özellik kazandırır. Baltimore Kennedy Institute'de VLCFA'ları kısıtlayan, özellikle C26:0'dan fakir bir diyet geliştirilmiştir (6).

Diyet tedavisinin amaçları:

- Diyetle alınan VLCFA miktarını azaltmak
- Vücutta yapılan (endojen) VLCFA miktarını düşürmektir (6).

ALD/AMN'de biriken VLCFA'lar şunlardır (6):

C22:0 dokosanoik asit (behenik asit)

C24:0 tetrakosanoik asit (lignoserik asit)

C26:0 heksakosanoik asit (serotik asit)

Bu sature VLCFA'lar, diğer sature yağların yüksek olduğu yiyeceklerde (süt ürünleri, yağlı etler vb.), aynı zamanda bitkilerin dış tabakasında, kabuk kısmında bulunur. Buna göre VLCFA'lar meyveler, sebzeler, taneli tahıllar, fındık vb. yiyeceklerin kabuk ve tohum kısımlarında yer almaktadır. ALD/AMN'de başlıca önem taşıyan VLCFA, C26:0'dır (6).

VLCFA'lar, bilinen doymuş yağların elongasyonu ile vücutta da yapılır. Diyet kaynaklı doymuş yağ asitlerinin başlıcaları C16:0 palmitik asit ve C18:0 stearik asittir (6).

ALD/AMN'de elongasyon işlemi normal olarak seyrederek, fakat vücut bu yağ asitlerini okside edemez. Bunun sonucunda VLCFA'lar birikir. ALD'de C26:0 alımı günde 3 mg'dan az olacak şekilde sınırlandırılır (6).

C26:0 içeriği özellikle yüksek olan sebze ve meyveler arasında kabuklu ve çekirdekli domates, üzüm, kabuklu elma, ıspanak, brokoli, muz ve kuru kayısı yer almaktadır. Tam taneli tahıllar, ekmek ve makarnanın C26:0 içeriği rafine edilmiş türlerine kıyasla daha yüksektir (6).

Hastalara aşağıdaki yiyecekleri tüketmeleri önerilir (6):

Yağsız süt, et ve az yağlı peynirde oluşan çok düşük yağlı bir diyet: Bu diyetle alışılmış margarin yerine GTO yağı kullanılır. Tereyağı ve yumurta sarısından tamamen sakınılmalıdır. Pişirme yağı olarak GTO yağı kullanılır. Yağlı olduğu bilinen çikolata, kaymak, krema, dondurma, mayonez, cips vb. yiyecekler diyetten çıkartılır.

Sebze, meyve, kabuklu kuruyemiş, yağlı ve nişastalı yiyeceklerde günde 3 mg'dan az C26:0 alımının sağlanması: Bunun için hastalara protein, nişasta, sebze, meyve, süt ürünleri ve hazır yiyeceklerin C26:0 içeriğini gösteren değişim listesi

verilir. Hastalar ve yakınlarının kendi günlük C26:0 haklarını değişim listeleri yardımı ile hesaplayabilmeleri için özel bir eğitim verilmelidir. Hasta, biyokimya tablosundaki yağ asit oranlarına göre izlenmelidir.

#### **Tüketilmesi önerilen besinler (6):**

Et grubu: yağsız sığır, dana eti, yağsız (beyaz etli) balıklar (levrek, dil balığı, mezgit, ton balığı), derisiz tavuk ve hindi göğüs eti, tavuk sosisi, yumurta beyazı

Süt grubu: yağsız süt, süt tozu ve yoğurt, yağsız sütle yapılmış sütlü tatlılar, yağsız peynir, lor, çökelek

Ekmek grubu: beyaz ekmek, kabuksuz pirinç, bütün beyaz unlar (mısır unu, pirinç unu, buğday unu), irmik, şehriye, makarna (yumurtasız), bazı kahvaltılık tahıllar

Sebze grubu: kabuksuz patates, havuç, pancar, brokoli, taze bezelye, sarı mısır, bal kabağı, taze fasulye, kabuksuz salatalık, mantar, patlıcan, kabuksuz-çekirdeksiz domates, biber, şalgam, domates suyu

Meyve grubu: kabuksuz elma, armut, şeftali, mango, kiraz, üzüm, erik, kavun, karpuz, portakal, greyfurt, ananas, çilek, elma suyu, üzüm suyu, limon suyu, portakal suyu

#### **Tüketilmesi serbest olan yiyecek ve içecekler (6):**

Şeker, bal, reçel, marmelat, mısır şurubu, sade şeker ve lokum, jöleli şekerlemeler, nane şekeri, akide şekeri, pamuk şekeri, pişmaniye, çay, kahve, meşrubatlar, kolalı-meyveli içecekler, baharatlar, et suyu, hardal

#### **Yenilmemesi gereken yiyecekler (6):**

Proteinli yiyecekler: Bütün etlerin yağlı kısımlarından sakınılmalıdır (sığır etinin göğüs kısmı, kısa kaburgaları, organ etleri (karaciğer, böbrek, yürek, beyin, dil, işkembe gibi)). Ördek ve kaz eti, yumurta sarısı, fast food (et ağırlıklı olanlar). Nişastalı yiyecekler: hamur işleri (börekler, gözleme, hamur kızartmaları, pasta, çörek vb.), bisküvi, krakerler, tam taneli tahıllar (bulgur, buğday, kurubaklagiller), yumurtalı şehriye, makarna. Meyvelerden muz, çıkartılabilen çekirdekleri ve kabuk

kısmı. Sebzelerden tereyağı, krema veya sos ile hazırlanmış sebzeler, çıkartılabilen kabuk ve tohumları. Süt ürünlerinden tam süt, kaymak, krema, dondurma, krem peynir, ekşi krem, sert peynirler (cheddar, İsveç peyniri, kaşar ve tulum peynirleri).

### 2.2.6.2. Lorenzo'nun yağı (LO)

LO, %70 oleik asit (C18:1) ve %20 erusik asitten (C22:1) oluşan bir karışımdır (6). LO tedavisi, plazmadaki çoklu doymamış yağ asitlerini, DHA gibi, düşürebilir (7). Tablo 2.9 da LO'nun nütrisyonel bileşimi verilmiştir (6).

**Tablo 2.8.** LO'nun bileşimi

<b>Besin ögesi</b>	<b>100 ml deki değeri</b>
Enerji	806 kkal
Yağ	89.5 g
<b>Yağ asidi profili</b>	<b>g/100 g yağ asidi</b>
C12:0	0.1'den az
C14:0	0.03
C16:0	0.5
C16:1	0.1
C17:0	0.1
C18:0	2.4
C18:1	72.2
C18:2	5.1
C20:0	0.5
C20:1	0.8
C22:1	18.4

Total enerji alımının %20'sinin LO'dan gelmesi önerilmektedir. Uzun vadeli etkileri kesinlik kazanmadığı için 3 yaşın altındaki erkek çocuklara verilmemesi önerilir. LO'nun gün içerisinde 2-3 doza bölünerek alınması gerekir. LO'nun öğünler dışında veya tek doz halinde alınmasının daha az etkili olacağını gösteren kanıtlar olmamasına karşın ve günlük yağın tek doz halinde alınması sonucu hastalarda ishal gelişebilmesi nedeni ile Moser ve arkadaşları LO'nun öğünlerle birlikte alınmasını önermektedir. Birçok hasta ölçülü dozda LO'yu herhangi bir lezzet etmeni ilave etmeksizin bir ilaç olarak almaktadır. Bazı hastalar yağsız süt veya meyve suyu ile karıştırarak almayı tercih ederler. Fakat yağ çok iyi karışmadığı için bu şekilde tüketilmesi ile yoğunluğu artırılmış olur. Kokusunu ve iyi dağılmamış yağın görüntüsünü gizlemek için kapalı bir kaptan almak daha kolay olabilir. Bu yağın yoğurt veya benzeri kıvamdaki az yağlı tatlılarla karıştırılarak tüketilmesi denenebilir. LO'nun yemek pişirmede kullanılması önerilmemektedir. Çok yüksek sıcaklıklara dayanıklı olmayabilir. Aynı zamanda, günlük dozun tamamı yemek yapımında kullanılırsa, bir kısım yağ pişirme kabında kalacağı için günlük dozu tam alma garantisi yoktur (6).

### **LO'nun X-ALD hastalarında kullanılmasının gerekçesi**

VLCFA birikimi X-ALD'nin patojenezine yol açar ve LO'nun plazma ve deri fibroblast kültürlerindeki doymuş VLCFA düzeylerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (7). Van Geel, B. ve arkadaşlarının (4) yaptığı derlemede, Rizzo ve arkadaşlarının 1986 yılında yaptıkları çalışmada X-ALD'de LO'nun kullanımının doymuş VLCFA'ların sentezini azalttığı belirtilmiştir. Oleik asidin eklenmesinin X-ALD hastalarının deri fibroblast kültürlerinde doymuş VLCFA sentez hızını ve konsantrasyonlarını azalttığını göstermişlerdir. Daha sonra X-ALD'li hastalarda GTO uygulamışlar ve 3 ay sonra plazmadaki doymuş VLCFA düzeylerinin %50 düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu derlemede, LO'nun X-ALD'li bir hasta olan Lorenzo Odone'un anne ve babası Augusto ve Michaela Odone tarafından tanıtıldığı da belirtilmiştir. Kullanımı tek bir enzimin behenik asit (C22:0) ve erusik asit (C22:1) gibi doymuş yağ asitlerinin elongasyonundan sorumlu olduğunu ve erusik

asidin diğer yağ asitleriyle yarışarak VLCFA'nın sentezini azalttığını gösteren Bourre ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanmaktadır (4). LO'nun plazma doymuş VLCFA düzeyleri üzerinde güçlü bir etkisi vardır. X-ALD hastalarının plazmadaki seviyelerini 4 haftada normalize edebilir (7).

### **X-ALD hastalarında LO'nun kullanımının biyokimyasal etkileri**

X-ALD'de LO tedavisinin etkileri üzerine klinik çalışmalar daha çok sinir sistemi üzerine odaklanmıştır çünkü temel terapatik değişiklikler burada ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmalardan hiçbiri placebo kontrollü değildir (7).

LO ile diyet tedavisi VLCFA'ların plazma düzeylerini normalize eder ancak, X-ALD hastalarının klinik durumları üzerine etkileri çok belirgin değildir. LO'daki doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitleriyle zincir elongasyonu için yarışır, VLCFA'nın azalmış endojen sentezi ile sonuçlanarak LO'nun klinik hastalığı düzeltmedeki yetersizliği nöroinflamatuvar hastalığı azaltmadaki yetersizliğinden dolayı olabilir (33). Yaşları 6-11 arasında değişen 6 çocuk (3 asemptomatik, 3 çocukluk ALD semptomatik) ile yapılan bir çalışmada X-ALD'de lipid peroksidasyonun ortaya çıktığı ve LO tedavisinin bu hastalarda serbest radikal jenerasyonunu değiştirmedeği veya koruyamadığı gösterilmiştir. Antioksidanlar X-ALD hastalarının tedavisinde destekleyici tedavi olarak düşünülebilir (54).

### **LO'nun yan etkileri:**

Köksal, G. ve arkadaşlarının (6) yaptığı derlemede, başlangıçta, erusik asit yağının rodentlerde kardiyak lipidozis yaptığının bulunduğu ve bunun da LO'nun güvenilirliği hakkında ciddi kaygılara yol açtığı, ancak daha sonraki çalışmalarda bunun primatlar için önemli bir konu olmadığı gösterildiği belirtilmiştir. Aynı derlemede, LO tedavisinin klinik çalışmalarında herhangi bir yan etkinin gözlenmediği, ancak hastaların %30-40'ında platelet (trombosit) sayılarında bir

düşüş yaşandığı ve bunun, platelet erusik asit düzeylerinin artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu azalma, diyetin sonlandırılmasını gerektirecek kadar ağır olmamakla birlikte trombosit sayısının dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Platelet sayılarının her 6 ayda bir,  $80,000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde ise 3 ayda bir izlenmesi önerilmektedir (6, 7).

### 2.2.6.3. GTO yağı

Bu yağ sıklıkla LO'ya ek olarak spesifik bir pişirme yağı olarak kullanılır. Hekzakosanoik asit (C26:0) içermeyen ve oleik asitten zengin, soluk sarı renkli bir yağdır. %90'ı yağ olup 8 kkal/ml sağlar. GTO yağı salata soslarında, kek ve bisküvilerin hazırlanmasında, patates, balık ve etlerin kızartılmasında kullanılabilir. Kuru ortamda 4°C'de saklanmalıdır (6).

### 2.2.6.4. Elzem yağ asitleri

ALD'nin de içerisinde bulunduğu peroksizomal bozukluklar merkezi sinir sistemini içeren, ağır psikomotor gerilik, retinopati, karaciğer hastalığı ve erken ölüme yol açan ağır doğumsal hastalıklardır. Bu hastalıklarda, peroksizomlar normaldir ve enzimler eksiktir. Karakteristik olarak, plazmalojen sentezi ve VLCFA'nin  $\beta$ -oksidasyonu etkilenmiştir. Genel peroksizomal bozukluğu olan hastalarda elzem yağ asitlerinden olan DHA'nın (22:6, n-3) beyindeki eksikliğinin ve bütün dokularda ve kanda düşük DHA konsantrasyonlarının olduğu bildirilmiştir. DHA'nın nöral ve retinal membranlardaki temel rolü düşünüldüğünde, DHA eksikliği patojenik olabilir. Bu nedenle, peroksizomal bozukluğu olan hastalarda DHA konsantrasyonlarını normalize etmenin terapötik etkileri olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmada DHA etil ester (DHA-EE) tercih edilmiştir çünkü günlük 100-500 mg oral alımı tehlikesizdir. Bu çalışmada DHA-EE ile tedavi edilen 3 hastanın klinik gelişme açısından takip sonuçlarını göstermektedir. DHA-EE ile

suplementasyon kan DHA değerlerini birkaç hafta içinde normal değerlere dönmüştür. Plazmadaki VLCFA miktarı azalmıştır. Çoğu olguda karaciğer enzimleri hemen hemen normale dönmüştür. Klinik bakış açısıyla, çoğu hastada görme, karaciğer işlevleri, kas tonusu ve sosyal iletişimde gelişme gözlenmiştir. 3 hastada, beyin myelininin MRI’da normale döndüğü görülmüştür. Diğer üçünde, myelinasyon artmıştır. DHA tedavisi şiddetle önerilmektedir (55).

Tablo 2.10 da X-ALD’li hastaların tedavi protokolü verilmiştir (56).

### **2.3. Multidisipliner Yaklaşım**

Hasta ve aile arasında iyi bir iletişimle, nöroloji uzmanı hekim, diyetisyen, hemşire, psikolog, fizik tedavi uzmanı ve fizyoterapisti içeren multidisipliner bir takımla ve yağ asidi profilleri konusunda deneyimli bir laboratuvar koşullarına ulaşarak, çoğu hastada normal fiziksel büyüme ve normal aktivitelerin devam etmesi ile plazma VLCFA düzeyleri normal değerlere ulaşabilir (7). ALD’de beslenme tedavisinin en önemli parçası diyetisyendir. Bu konuda uzmanlaşan deneyimli diyetisyenlere gereksinim bulunmaktadır.



**Tablo 2.9.** X-ALD'li hastaların tedavi protokolü

Fenotipler	Total ALD, %	Semptomlar/ işaretler	Ortaya çıkma yaşı, y	Yanlış teşhis olarak	Tanı testi	Takip testleri	Önerilen Tedavi
<b>Erkekler</b>							
Aseptomatik (MRI normal)	Artmakta	Yok	0 - $\geq 10$	Normal	X-ALD olan akrabaların VLCFA düzeyleri	MRI ve adrenal işlev; aile görüntülemesi	LO, adrenal HRT
Aseptomatik (MRI anormal)	Artmakta	Yok (kavrama normal)	2 - $\geq 10$	Başka beyaz madde bozuklukları	VLCFA, beyin MRI	Nörolojik ve nöropsikolojik testler, adrenal fonksiyon	HSCT, adrenal HRT
Sadece Addison hastalığı (MRI normal)	20 (yaşla birlikte azalan)	Primer adrenokortikal yetersizlik, normal nöroloji, MRI normal	0 - $\geq 10$	Addison hastalığının başka nedenleri	VLCFA	Monitör MRI, nörolojik ve nöropsikolojik testler	LO, adrenal HRT
Sadece Addison hastalığı (MRI anormal)	1	Primer adrenokortikal yetersizlik	0 - $\geq 10$	Addison hastalığının başka nedenleri	VLCFA, beyin MRI	Nörolojik ve nöropsikolojik testler, MRI	HSCT, adrenal HRT
Serebral (hafif) AMN olmadan	45	Davranış değişiklikleri, okulda başarısızlık, demans, görsel-işitsel değişiklikler	3-10 (yaygın) 11-21 (orta seviye) $\geq 21$ (nadir)	ADHD, fizyolojik bozukluklar, Asperger sendromu, otizm	VLCFA, beyin MRI	Nörolojik ve nöropsikolojik testler, aile görüntülemesi, adrenal fonksiyon	HSCT, adrenal HRT
Serebral (ağır) AMN olmadan	2-3	Demans, psikozlar, paraliz, epilepsi, görme kayıpları, konuşma bozuklukları, bulbar palsi	5-yetişkinlik	Diğer nörodejeneratif hastalıklar, beyin tümörü, psikozlar, epilepsi	VLCFA, beyin MRI	Adrenal fonksiyon, nörolojik ve nöropsikolojik testler, aile görüntülemesi	Adrenal HRT, genel destek

**Tablo 2.9.** X-ALD’li hastaların tedavi protokolü (devam)

Fenotipler	Total ALD, %	Semptomlar/ işaretler	Ortaya çıkma yaşı, y	Yanlış teşhis olarak	Tanı testi	Takip testleri	Önerilen Tedavi
Saf AMN	35	Paraperez, sfinkter bozuklukları, duyuşal değişiklikler, koordinasyonsuzluk,	28 (SD,9)	Multipl skleroz, progresif spastik paraperez, servikal spondiloz, osteoartrit, ALS, “triple A sendromu”	VLCFA	Beyin MRI, adrenal fonksiyon, MTS, SSEP, aile görüntülemesi	Adrenal HRT, muhtemel LO, fiziksel tedavi
Serebral AMN	15 (yaşla birlikte artan)	Saf AMN’ye ek olarak demans, davranışsal değişiklikler, psikozlar, epilepsi, afazi, görme kayıpları, bulbar palsy	28 (SD,9)	Diğer nedenler, demans, diğer nörodejeneratif hastalıklar, beyin tümörleri, şizofreni, Alzheimer hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, epilepsi, alkolizm, ilaç bağımlılığı	VLCFA, beyin MRI	Adrenal fonksiyon, nörolojik testler, aile görüntülemesi	Adrenal HRT, genel destek, muhtemel HSCT
Serebellar	2-3	Ataksi	Çocukluk çağı, adolesan çağı	Olivopontoserebellar dejenerasyon	VLCFA, beyin MRI	Adrenal fonksiyon, nörolojik testler, aile görüntülemesi	Adrenal HRT
ALD için Kadın Heterozigotlar Asemptomatik (normal nöroloji)	50 (yaklaşık)	Yok	Herhangi bir yaş		DNA (VLCFA)	Nörolojik testler ve adrenal fonksiyon, monitör MRI, aile görüntülemesi	Genetik danışmanlık, fiziksel tedavi, adrenal HRT, muhtemel LO, genel destek
Heterozigotlar (semptomlu veya nörolojik anormallik)	50 (yaklaşık)	Paraperez, sfinkter bozuklukları, bacak ağrısı, duyu bozuklukları, koordinasyonsuzluk, yorgunluk	30 yaş öncesi kadınlarda nadiren	Multipl skleroz spastik paraperez, periferik nöropati, servikal spondiloz, artrit, bel fitiği	DNA (VLCFA)	Adrenal fonksiyon, MTS, SSEP, aile görüntülemesi,	Genetik danışmanlık, fiziksel tedavi, adrenal HRT, muhtemel LO, genel destek

## **BİREYLER VE YÖNTEM**

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

Bu araştırma doktor tarafından ALD tanısı almış, 5-18 yaşları arasında bulunan, Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı tarafından izlenen 5 çocuk üzerinde 2 aylık izlem ile yapılmıştır. Dört çocuğun bazı antropometrik ölçümleri, muayeneleri ve biyokimyasal bulguları Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı'nda, 1 çocuğun ise Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Bölümü'nde yapılmıştır. ALD dışında herhangi bir sağlık sorunu bulunan çocuklar (down sendromu) çalışmaya dahil edilmemiştir. ALD, tanı konulması zor, prevalansı düşük, mortalite oranı yüksek olan bir hastalık olduğu için çalışmada izlenen hasta sayısı başlangıçta 8 olarak belirlenmiş olmasına karşın 5 ile sınırlı kalmıştır. Sekiz hastadan bir tanesi yurtdışına çıkmış, bir tanesinin hareket yeteneği tamamen kaybolduğu için doktor tarafından LO endikasyonu olmadığı tespit edilmiş, bir hasta ise hayatını kaybetmiştir. Araştırmada hasta izlemleri, Mart 2012 – Aralık 2012 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışma için 11.05.2012 tarihinde B.30.2.HAC.0.20.05.04/360 sayılı karar ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Daha sonra hasta sayısında azalma olması ile ilgili talep Etik Kurul'a bir dilekçe ile bildirilmiş ve kabul edilmiştir (EK 1).

### **3.2.Araştırmanın Genel Planı**

Çalışma ölçütlerine uygun ve katılmaya gönüllü olan bireylere ilk olarak çalışma ve hastalık hakkında genel bilgi verilmiş, ardından çalışmayı gönüllülük içerisinde kabul ettiklerine dair beyanları velilerinden “Aydınlatılmış Onam Formu” (EK 2), çocuklardan ise “Çocuk Rıza Formu” (EK 3) ile alınmıştır. Çalışmaya katılan her bir hastanın nöroloji uzmanı doktorlar tarafından nörolojik muayeneleri

yapılmıştır. Araştırmanın başlangıcında bireylerin diyet tedavisine başlamadan önceki 1 günlük besin tüketim kayıtları alınmış, daha sonra her bir bireyin 2 aylık izlem süresince 2 haftada bir birer günlük 24 saatlik geriye dönük hatırlatma yöntemi ile alınan besin tüketim kayıtları tekrarlanmıştır (EK 4).

Bireylerin günlük enerji gereksinimleri yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığına dayanan Schofield formülleri kullanılarak hesaplanmıştır. Enerjinin %20'si LO'dan, %15-20'si de GTO yağı ve besinlerin içindeki yağlardan gelecek şekilde ayarlanmıştır. LO'nun çocuğa özgü alınması gereken miktarı günde 3 doza bölünmüş, çocukların o şekilde tüketmeleri sağlanmıştır. Araştırma kapsamına alınan tüm çocukların anne ve babalarına özel beslenme eğitimi verilmiş ve bu beslenme eğitiminin çocuğa özgü olarak nasıl uygulanacağı öğretilmiştir. Her bir çocuğun kendine özgü beslenme programı ve tüketilmemesi gereken besinler EK 5'te bulunmaktadır.

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ölçümlerinin yanı sıra kanlarındaki VLCFA parametrelerine (C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0, C26:0/C24:0) bakılmıştır ve hasta izlem formuna kaydedilmiştir (EK 6).

### **3.3. Veri Toplama ve Analizler**

#### **3.3.1. Bazı Antropometrik Ölçümler**

Bireylerin ağırlık ölçümleri çalışma öncesi ve çalışma sonrasında sabah aç karnına 0.1 kg'a kadar duyarlı terazi ile bireyler hafif giysili ve ayakkabıları çıkarılarak yapılmıştır. Boy uzunlukları ise ayaklar yan yana ve baş Frankfort düzlemde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada) iken ölçülmüştür. Sonuçlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yaşa göre geliştirilmiş ağırlık, boy ve boya göre ağırlık standartlarının yüzdeliklerine göre değerlendirilmiştir (EK 7).

### 3.3.2. Besin Tüketim Durumlarının Saptanması

Araştırmada kullanılmak üzere bir besin tüketim anketi hazırlanmış ve uygulanmıştır. Araştırma öncesi ve süresince (2 ay süresince 2 haftada bir) bireylerin birer günlük besin tüketimleri araştırmacı tarafından hastalar ve aileleri ile telefonla görüşülerek alınmış ve besin tüketim anket formuna kaydedilmiştir (EK 4). Tüketilen besinlerin ortalama enerji ve besin ögesi değerleri BEBİS 6 programı kullanılarak hesaplanmıştır.

### 3.3.3. Biyokimyasal parametreler

Çalışma öncesi ve sonrasında ALD'li çocuklarda kan VLCFA düzeylerine bakılmıştır. Ölçümler Ankara'da izlenen hastalar için Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Klinik Patoloji Laboratuvarları'nda, İstanbul'da izlenen hasta için Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından hastanenin laboratuvar koşullarının uygun olmaması sebebi ile özel laboratuvarda yaptırılmıştır. Analizler gaz kromatografisi/kütle spektromesi (GC/MS) yöntemi ile yapılmıştır. Normal değerler EK 8'de verilmiştir.

### 3.3.4. Verilerin İstatistiksel Açıdan Değerlendirilmesi

Bireylerden elde edilen verilerin ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma (S), minimum ve maksimum değerleri bulunmuştur.

Bireylerin çalışma öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri, kan bulguları ve toplam 5 günlük besin tüketimlerinin karşılaştırılması parametrik veriler için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ile, parametrik olmayan veriler için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip

göstermediği ise Shapiro-Wilk testi uygulanarak bulunmuştur. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 16 istatistik paket programı kullanılmıştır. Besin tüketim kayıtlarının incelenmesi amacı ile BEBİS programı kullanılmıştır, hastaların enerji, protein, yağ tüketimleri bu program yardımı ile incelenmiştir. Besinlerin içindeki C26:0 yağ asidi miktarları EK9' daki tablodan yararlanılarak hesaplanmıştır.

## BULGULAR

### 4.1. Bireylerin Yaşları ve İzlem Sürelerine İlişkin Bilgiler

Bireylerin yaş ortalamaları  $11 \pm 3,8$  yıl (min 5, max 15 yıl), çalışma sırasında izlem süreleri ise  $77,4 \pm 14,4$  (min 63, max 101 gün) gündür.

### 4.2. Bireylerin Çalışma Öncesi ve Sonrası Bazı Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bilgiler

Çalışmaya alınan bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sonrası alınan vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve beden kütle indekslerinin (BKİ) WHO'nun 2007 yılında yayınladığı percentil tablosuna göre değerlendirilmesi tablo 4.1.'de verilmiştir.

İlk hastanın BKİ'si 97. percentilin üzerinde iken, ikinci hastanın 95-97. percentiller arasında, üçüncü hastanın 15-50. percentiller arasında, dördüncü hastanın 50-85. percentiller arasında ve beşinci hastanın 5-15. percentiller arasında olduğu bulunmuştur.

**Tablo 4.1.** Bireylerin çalışma öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve beden kütle indekslerinin persentillere göre değerlendirilmesi

Hasta No		AĞIRLIK (kg)	BOY (cm)	BKİ(kg/m <sup>2</sup> )	Persentil
		Değer	Değer	Değer	
1	Önce	65,00	156	26,70	> 97
	Sonra	64,50	157	26,00	
2	Önce	39,10	138	20,50	95 – 97
	Sonra	39,10	139	20,20	
3	Önce	30,35	140	15,50	15 – 50
	Sonra	30,95	140	15,80	
4	Önce	19,00	109	16,00	50 – 85
	Sonra	20,00	110	16,50	
5	Önce	48,70	166	17,70	5 - 15
	Sonra	48,50	168	17,10	

### 4.3. Bireylerin Beslenme Durumlarına İlişkin Bilgiler

Araştırma kapsamındaki bireylerin çalışma öncesi, çalışma süresince tüketilen ve çalışmada tüketilmesi önerilen enerji miktarları tablo 4.2.'de, protein miktarları tablo 4.3.'te, yağ miktarları tablo 4.4.'te, C26:0 yağ asidi miktarları ise tablo 4.5.'te verilmiştir.



**Tablo 4.2.** Bireylerin çalışma öncesi, süresince tükettikleri ve çalışmada önerilen günlük enerji miktarları

Hasta No	Çalışma Öncesi Alınan Enerji (kcal) <sup>1</sup>	Çalışmada Önerilen Enerji (kcal)	Çalışma Sırasında Alınan Ortalama Enerji (kcal) <sup>2</sup>	Önerilen Kaloriden Tüketilen %
1	1105.0	2201.0	1482.2	67,3
2	731.7	2024.0	1409.5	69,6
3	1047.6	2024.0	1401	69,2
4	959.6	1622.0	1201.1	74,1
5	805.7	2397.0	1368.9	57,1

\* <sup>1,2</sup> Eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılmıştır. \*\*T= -5,64 \*\*\*p=0.05

Çalışma süresince tüketilen enerji 2 haftada bir alınan besin tüketim kayıtlarının ortalamasına göre hesaplanmıştır. Bireylerin çalışma süresince enerji alımlarında çalışma öncesine göre artış vardır. Çalışma süresince bireyler önerilen enerjinin ortalama  $67,46 \pm 6,31$ 'ini almışlardır. Bireylerin çalışma öncesinde ve sırasında aldıkları günlük enerji bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (p=0.05).

**Tablo 4.3.** Bireylerin çalışma öncesi, süresince aldıkları ve çalışmada önerilen günlük protein miktarları

<b>Hasta No</b>	<b>Çalışma Öncesi Alınan Protein (g) <sup>1</sup></b>	<b>Çalışmada Önerilen Protein (g)</b>	<b>Çalışma Sırasında Alınan Ortalama Protein (g) <sup>2</sup></b>	<b>Önerilen Proteinden Tüketilen %</b>
1	63.8	86.0	62.9	73,1
2	27.5	86.0	78.4	91,2
3	76.3	86.0	64.1	74,5
4	53.8	62.0	57.3	92,4
5	18.8	96.0	53.3	55,5

\* <sup>1,2</sup> Eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılmıştır. \*\*T= -2,532 \*\*\*p=0.064

Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma süresince aldıkları günlük protein miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Çalışma sırasında bireyler önerilen proteinin ortalama %77,34 ± 15,18'ini diyetle almışlardır. Bireyler diyeti büyük ölçüde uygulamışlardır.

**Tablo 4.4.** Bireylerin çalışma öncesi, süresince aldıkları ve çalışmada önerilen günlük yağ miktarları

Hasta No	Çalışma Öncesi Alınan Toplam Yağ (g) <sup>1</sup>	Çalışmada Önerilen Toplam Yağ (g)	Çalışma Sırasında Alınan Ortalama Yağ (g) <sup>2</sup>	Önerilen Yağdan Tüketilen %
1	37.6	91.0	67.5	74,2
2	30.4	90.1	50.1	55,6
3	12.8	90.2	49	54,3
4	12.6	63.9	45.1	70,6
5	36.25	91.0	71	78

\* <sup>1,2</sup> Eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılmıştır. \*\*T= -10,431 \*\*\*p=0.000

Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma süresince aldıkları günlük yağ miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (p<0.05). Bireylerin çalışma sırasında yağ alımlarında artış vardır. Çalışma sırasında bireyler önerilen yağın ortalama %66,54 ± 10,91'ini tüketmişlerdir.

**Tablo 4.5.** Bireylerin çalışma öncesi, süresince aldıkları ve çalışmada önerilen C26:0 yağ asidi miktarları

Hasta No	Çalışma Öncesi Alınan C26:0 (mg) <sup>1</sup>	Çalışmada Önerilen C26:0 (mg)	Çalışma Sırasında Alınan Ortalama C26:0 (mg) <sup>2</sup>	Önerilen C26:0'dan Tüketilen %
1	2.56	2.25	2.59	115,1
2	1.54	2.25	3.15	140
3	1.56	2.25	3.22	143,1
4	1.79	1.55	2.82	181,9
5	1.88	2.65	3.88	146,4

\*<sup>1,2</sup> Eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılmıştır. \*\*T= -3,676 \*\*\*p=0.021

Bireylerin çalışma sırasında C26:0 alımlarında artış vardır. Bu bulgu bireylerin besin alımlarındaki artış ile ilişkilidir. Bireylerin beslenme programlarında önerilen C26:0 yağ asidi miktarından fazla tükettikleri görülmektedir. Çalışma sırasında bireyler önerilen C26:0 yağ asidinin ortalama %145,3 ± 23,91'ini almışlardır. Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma süresince aldıkları günlük C26:0 yağ asidi miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (p<0.05).

Hastalara günlük aldıkları enerjinin %20'si LO'dan gelecek şekilde bir beslenme programı uygulanmıştır. Uygulanan beslenme programının en önemli ögesi olan LO alımları incelenmiştir. Bireylerin çalışma sırasında LO alımlarında çalışma öncesine göre artış vardır. Çalışma sırasında bireyler önerilen yağın ortalama %77,84  $\pm$  27,74'ünü tüketmişlerdir.

Bireylerin çalışma sırasında GTO alımları incelendiğinde önerilen yağın ortalama %28,75 $\pm$ 23,74'ünü aldıkları izlenmiştir.

#### **4.4. Bireylerin Çalışma Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Bulgularına İlişkin Bilgiler**

Araştırma kapsamındaki bireylerin çalışma öncesi ve sonrasında plazmalarındaki C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri verilmiştir. Bireylerden dördünün tahlilleri Hacettepe Merkez Laboratuvarında yapıldığı, birinin tahlilleri ise Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından özel laboratuvarında yaptırıldığı için 4 birey ve 1 bireyin değerleri ayrı değerlendirilmiştir.

Tablo 4.6.'da görüldüğü gibi 4 bireyin çalışma öncesi C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri sırasıyla 2,96  $\pm$  1,16  $\mu$ mol/L, 39,47  $\pm$  14,51  $\mu$ mol/L, 29,22  $\pm$  8,31  $\mu$ mol/L, 0,10  $\pm$  0,01 1,33  $\pm$  0,13'tür. Çalışma sonrası ise 2,06  $\pm$  0,91  $\mu$ mol/L, 38,49  $\pm$  12,73  $\mu$ mol/L, 28,79  $\pm$  6,82  $\mu$ mol/L, 0,68  $\pm$  0,28, 1,31  $\pm$  0,19'dur.

Tablo 4.7'de ise bir hastanın kan VLCFA düzeylerindeki değişim verilmiştir. Çalışma öncesi C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri sırasıyla 1,15  $\mu$ mol/L, 38,40  $\mu$ mol/L, 23,50  $\mu$ mol/L, 0,05 ve 1,63'tür. Çalışma sonrası ise 0,62  $\mu$ mol/L, 23,40  $\mu$ mol/L, 13,30  $\mu$ mol/L, 0,05, 1,76'dır.

**Tablo 4.6.** Bireylerden 4 tanesinin çalışma öncesi ve sonrası biyokimyasal bulguları

Değişkenler	Çalışma Öncesi					Çalışma Sonrası					p	Z
	n	X	S	min	max	n	X	S	min	max		
Plazma C26:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )	5	2,96	1,16	1,58	4,31	5	2,06	0,91	0,83	2,87	0,144	-1,461
Plazma C24:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )	5	39,47	14,51	23,23	54,59	5	38,49	12,73	20,89	48,06	0,465	-0,730
Plazma C22:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )	5	29,22	8,31	19,07	37,90	5	28,79	6,82	19,83	35,66	0,715	-0,365
Plazma C26:0/C22:0	5	0,10	0,01	0,08	0,11	5	0,68	0,28	0,04	0,10	0,109	-1,604
Plazma C24:0/C22:0	5	1,33	0,13	1,21	1,44	5	1,31	0,19	1,05	1,49	0,715	-0,365

\*Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır.

**Tablo 4.7.** Bir bireyin çalışma öncesi ve sonrası biyokimyasal bulguları

Değişkenler	Çalışma Öncesi		Çalışma Sonrası	
	n	Değer	n	Değer
Plazma C26:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )	1	1,15	5	0,62
Plazma C24:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )	5	38,40	5	23,40
Plazma C22:0 ( $\mu\text{mol/L}$ )	5	23,50	5	13,30
Plazma C26:0/C22:0	5	0,05	5	0,05
Plazma C24:0/C22:0	5	1,63	5	1,76

ALD'de biriken en önemli VLCFA C26:0'dır. C26:0 düzeyindeki azalma hastalığın ilerlemesinin engellenmesi açısından önemli bir göstergedir. Çalışmaya katılan 5 bireyden 4'ünde plazma C26:0 düzeyleri azalmıştır. Ancak bu azalma istatistiksel olarak önemli değildir ( $p>0.05$ ). Olgu sayısının az ve izlem süresinin kısa olması istatistiksel sonucu etkileyen etmenlerdendir.

Ortalama  $77,4 \pm 14,4$  gün izlenen 5 hastanın 4'ünde plazma C24:0 düzeylerinde de düşüş gözlenmiştir. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

Çalışma öncesi ve sonrası plazma C22:0 düzeylerinde de azalma olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

Çalışma öncesi ve sonrası C26:0/C22:0 ve C24:0/C22:0 oranları da bağımlı örneklemelerde t testi kullanılarak değerlendirilmiş ve bu değerler arasında da anlamlı bir artış veya azalma bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.8.'de araştırmaya katılan bireylerin çalışmada tüketicmesi önerilen LO'ya uyum oranları (önerilen LO'nun tüketilme oranları) ile plazmadaki VLCFA'larındaki değişim arasındaki ilişki verilmiştir.

**Tablo 4.8.** LO tüketimine uyum ile plazma VLCFA'larındaki değişim arasındaki ilişki

		İlk – Son Ölçüm Değişim				
		Plazma	Plazma	Plazma	Plazma	Plazma
		C26:0	C22:0	C26:0/C22:0	C24:0	C24:0/C22:0
						0
LO'ya	r	-0,470	-0,465	-0,180	-0,519	-0,234
uyum**	p	0,424	0,430	0,772	0,370	0,705

\*Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

\*\* Önerilen LO'nun tüketilme oranı

Özellikle plazma C26:0, C22:0 ve C24:0 değerlerinde belirgin pozitif korelasyon olmasına karşın diyetle önerilen LO'nun tüketim yüzdesi ile plazma çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).



## TARTIŞMA

ALD, X kromozomuna bağlı ALDP'nin peroksizomal çok uzun zincirli açıl-CoA sentetaz aktivitesinde eksikliğe yol açan kaybı sonucu erken çocuklukta erkek çocuklarını etkileyen en yaygın peroksizomal hastalıktır. Doymuş VLCFA'ların (22 karbondan fazlası) patonomonik (hastalığın teşhisine yarayan) birikimi, bu hastalığın en önemli belirtisidir. VLCFA'ların birikimi degradasyondaki anormallik sonucudur. X-ALD hastalarında adrenal bezler, testisler, beyin gibi dokularda VLCFA birikmesinin sonucu olarak metabolik hastalık ortaya çıkar (33).

ALD ve onun yetişkin formu olan AMN, tanı ve ayırıcı tanı bakımından oldukça ęüçlüklerle karşılaşılan hastalıklardır. Türkiye'de ve dünyada yayınlanan olgu raporlarında da bu konu üzerinde durulmuştur (57-60). Kocaeli Üniversitesi'nde ALD belirtileri gösteren bir ocuk hastaya 3 yıl sonra tanı konulabilmiştir (60). X-ALD'nin çocuklukta görülen şekli nörolojik belirtiler geliştikten yaklaşık 2 yıl sonra uzun dönem komaya (bitkisel hayat) yol açmaktadır. Bu zor koşullarda ocuk ancak 10 yıl yaşayabilmektedir (3). Bu nedenle de hasta çocukları nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan saptamak oldukça zor olmaktadır. Bu çalışmadaki olgu sayısının az olmasının en önemli nedenlerinden birisi de budur.

ALD'de diyet tedavi protokolü üzerinde çalışmalar yapılmış ve sonunda ALD/AMN diyet tedavisinin geliştirildiği ve uygulandığı Kennedy Krieger Enstitüsü'nün diyet protokolü ülkemizin olanakları dikkate alınarak yeniden düzenlenmiş ve diyetin esasları belirlenmiştir. Bu diyette LO, yemek pişirmede GTO yağı, yağ ve C26:0'dan kısıtlı diyetten oluşan bir beslenme tedavisi planlanmıştır (6).

LO tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ortalama yaşları 8 olan 5 ALD hastası 20 ay süre ile izlenmiştir (10). 89 ALD'li erkek ocuk (ortalama  $4.7 \pm 4.1$  yaş) ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ise hastalar plazma yağ asitleri ve klinik durum açısından  $6.9 \pm 2.7$  yıl izlenmiştir (13). Bu çalışmada süre kısıtlı olup yaş ortalaması  $11 \pm 3,8$  yıl olan 5 hasta, ortalama  $77,4 \pm 14,4$  gün boyunca izlenmiştir ve çalışma sonrasında da bu hastalar izlenmeye devam edilmiştir.

Bu çalışmada hastaların yaşları, boyları ve vücut ağırlıklarına göre enerji ve protein gereksinimleri hesaplanmıştır. Enerjinin %20'si LO'dan, %10-15'i GTO yağından gelecek şekilde ve <3 mg C26:0 yağ asidi içeren diyetleri planlanmıştır. Bireylerin diyetlerine uyum yönünden değerlendirilmesi enerji, protein, yağ, LO ve GTO yağı tüketim miktarları ile yapılmıştır. Bireyler çalışma süresince tükettikleri önerilen enerjinin ortalama  $67,46 \pm 6,31$ 'ini tüketmişlerdir. Çalışma süresince bireylerin aldıkları enerjiler bakımından çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur ( $p=0.05$ ). Bireylerin çalışma süresince enerji alımlarında çalışma öncesine göre artış vardır (Tablo 4.2). Beslenme programı düzenlenmeden önce enerji ihtiyaçlarına göre beslenemeyen çocuklar çalışma ile birlikte bunu büyük ölçüde sağlamışlardır. Çalışma süresince bireyler önerilen proteinin ortalama  $77,34 \pm 15,18$ 'ini tüketmişlerdir. Çalışma süresince bireylerin tükettikleri günlük protein miktarları bakımından çalışma öncesinde tüketilene göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte bir artış gözlenmiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3). Çalışma öncesine göre çalışma süresince alınan proteinde anlamlı artışın olmaması hastaların çalışma öncesinde de yağsız protein kaynaklarını (özellikle yağsız süt) yüksek miktarlarda tüketiyor olmasıdır. Çalışma süresince bireyler önerilen yağın ortalama  $66,54 \pm 10,91$ 'ini tüketmişlerdir. Çalışma süresince bireylerin aldıkları yağ miktarları bakımından çalışma öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bireylerin çalışma süresince yağ alımlarında çalışma öncesine göre artış vardır (Tablo 4.4). Uygulanan beslenme programında LO ve GTO yağlarının kullanılması tüketilen yağ miktarının artmasını sağlamıştır. Çalışmaya katılan bireylerin besin tüketimleri ve enerji alımları arttığından dolayı C26:0 içeriği yüksek olan bazı besinleri tüketimleri de artmış olup C26:0 alım düzeyleri arttığı saptanmıştır. Önerilen C26:0'nın  $145,3 \pm 23,91$ 'ini tüketmişlerdir (Tablo 4.5). Hastalardan alınan besin tüketim kayıtlarından sonra tüketilmemesi gereken besinler ile ilgili yeniden bir eğitim verilmiştir.

Hastalara günlük aldıkları enerjinin %20'si LO'dan gelecek şekilde bir beslenme programı uygulanmıştır. LO tüketimi ile kan VLCFA düzeylerindeki azalma arasında ilişki vardır. LO ve VLCFA kısıtlı diyetle tedavinin serebral çocukluk çağı asemptomatik form X-ALD'lilerdeki biyokimyasal etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 11 hasta ortalama 20 ay izlenmiştir. C26:0 plazma

konsantrasyonlarının tedavi sırasında ALD hastalarında belirgin olarak düştüğü gözlemlenmiştir. LO tedavisi altındaki asemptomatik hastalarda heksakosanoik asit plazma düzeyleri hastanın tanı aldığı zamanla kıyaslandığında azalmıştır ve normal düzeylere düşmüştür. LO'nun hastalarda nörolojik belirtilerin yavaşlamasına katkı verdiği ve koruduğu varsayılabilir. O nedenle önerilen bir yağdır (10). Bu çalışmada uygulanan beslenme programının en önemli ögesi olan LO tüketimleri incelendiğinde çalışma sırasında bireylerin önerilen yağın ortalama  $77,84 \pm 27,74$ 'ünü tükettikleri izlenmiştir. Hastalar diyetle uyum göstermişlerdir.

Çalışma sırasında bireyler önerilen GTO yağının ortalama  $28,75 \pm 23,74$ 'ünü tüketmişlerdir. Hastaların GTO'nun organoleptik özelliklerini sevmemesinden dolayı besinlerin pişirilmesinde yağ kullanılmayan yöntemleri tercih ettikleri bu nedenle de GTO tüketimlerinin hedeflenenin altında kaldığı görülmüştür.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi'nde izlenen 4 bireyin C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri sırasıyla  $2,96 \pm 1,16$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $39,47 \pm 14,51$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $29,22 \pm 8,31$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $0,10 \pm 0,01$ ,  $1,33 \pm 0,13$ 'tür. Çalışma sonrası ise  $2,06 \pm 0,91$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $38,49 \pm 12,73$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $28,79 \pm 6,82$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $0,68 \pm 0,28$ ,  $1,31 \pm 0,19$ 'dur.

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izlenen 4 bireyin ise çalışma öncesi C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri sırasıyla  $1,15$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $38,40$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $23,50$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $0,05$  ve  $1,63$ 'tür. Çalışma sonrası ise  $0,62$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $23,40$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $13,30$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $0,05$ ,  $1,76$ 'dır.

Çalışmaya katılan 5 bireyden 4'ünde plazma C26:0 ve C24:0 düzeyleri azalmıştır. Ancak, olgu sayısının az ve izlem süresinin kısıtlı olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.6, Tablo 4.7).

En az 12 ay (ortanca 2.5 (1.0-6.0 yıl) yıl) "LO" ile izlenen 22 hasta ile yapılan bir çalışmada 2 asemptomatik ALD, 4 sadece Addison, 13 AMN (AMN) ve 3 semptomatik kadın taşıyıcı birey incelenmiştir. On dokuz hastada (%86) C26:0 düzeyleri normale dönmüş veya yaklaşmıştır, üçünde ise yağ asitlerinde belirgin şekilde düşüş izlenmiştir. (8). Sadece erusik asitle (C22:1) ile yapılan bir çalışmada ise 20 hasta incelenmiş, bütün hastalarda plazma C26:0 düzeyleri normale dönmüş, bir yıllık izlemde presemptomatik hastalardan hiç birinde hastalık belirtisi

saptanmamıştır (61). LO'nun AMN için incelendiği 2 yıl süren bir çalışmada da, 10. haftada plazma çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri normale düşmüştür (12). Yirmi iki hasta ile yapılan bir çalışmada LO ile tedavi edilen hastalardan yalnızca birinin durumunun iyileştiği, 4 tanesinin durumunun durağan kaldığı bulunmuştur (13). ALD ile ilgili çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Bu çalışmada ALD'de diyet tedavisinin yalnızca kan VLCFA düzeyleri üzerine etkileri incelenmiştir. Nörolojik muayene bulguları ve MRI bulguları ile uzun süreli çalışmalar yapılmalıdır. Seksen dokuz erkek çocukla yapılan bir çalışmada (ortalama  $4.7 \pm 4.1$  yaş) LO ile tedavi yapılmış ve günlük yağ alımlarında kısıtlama uygulanmıştır. Plazma yağ asitleri ve klinik durum  $6.9 \pm 2.7$  yıl izlenmiştir. Bu çalışmada, LO, MRI'daki anormalliklerin azalması ile ilişkili bulunmuştur. (14)

Bu çalışmada, özellikle plazma C26:0, C22:0 ve C24:0 değerlerinde belirgin negatif korelasyon olmasına karşın diyetle önerilen LO'nun tüketim yüzdesi ile plazma çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bu çalışmanın zayıf yönleri, izlem süresinin ve olgu sayısının azlığı göz önüne alındığında önerilen LO miktarının alım yüzdesi ile kan VLCFA değerlerindeki düşüş arasında belirgin bir ilişki olduğu görülmektedir. Korelasyon katsayısı olgu sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Çalışmanın zorluğu, diyetin içeriği ve kullanılan yağların özellikleri, hastaların zor koşullarda olması, süre azlığı ve olgu sayısının kısıtlı olması nedenleriyle istatistiksel anlamlılık görülmemiş, ancak bu sonuçlar tedavinin etkinliği açısından olumlu olarak yorumlanmıştır.

## SONUÇLAR

Çocukluk çağı serebral tip ALD'li çocukların beslenme durumlarını ve plazma VLCFA düzeylerini saptamak, beslenme tedavisinin bunlar üzerindeki etkinliğini araştırmak üzere yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda gösterilmiştir.

1. Yaşları ortalama  $11 \pm 3,8$  yıl olan 5 çocuk ortalama  $77,4 \pm 14,4$  gün izlenmiştir. Çalışma öncesi ve sonrasında vücut ağırlığı ve boy ölçümleri alınmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin beden kitle indeksleri WHO tarafından 2007 yılında yayınlanan yaşa göre beden kitle indeksi tablosuna göre değerlendirilmiştir. İlk katılımcının BKİ'si 97. percentilin üzerinde iken, ikinci katılımcının 95-97. percentiller arasında, üçüncü katılımcının 15-50. percentiller arasında, dördüncü katılımcının 50-85. percentiller arasında iken beşinci katılımcının 5-15. percentiller arasında olduğu bulunmuştur.
2. Çalışma öncesinde bireylerin bir günlük besin tüketim kayıtları alınmış, tükettikleri enerji, protein, yağ, Lorenzo'nun yağı, GTO yağı, C26:0 yağ asidi miktarları hesaplanmıştır. Daha sonra bireylere enerji, protein gereksinimlerine göre beslenme programları düzenlenmiş, bu beslenme programında alınan enerjinin %20'sinin Lorenzo'nun yağından, %10-15'inin GTO yağından gelmesi sağlanmış, <3 mg C26:0 yağ asidi alacak şekilde diyetleri düzenlenmiştir. Çalışma öncesi ve sırasında enerji, yağ, C26:0, Lorenzo'nun yağı ve GTO yağı alımlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olmuş ( $p < 0,05$ ), protein alımlarında anlamlı bir değişiklik olmamıştır ( $p > 0,05$ ).
3. Bireylerin çalışma öncesi ve sonrasında plazma çok uzun zincirli yağ asidi düzeylerine bakılmıştır. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi'nde izlenen 4 bireyin C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri sırasıyla  $2,96 \pm 1,16$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $39,47 \pm 14,51$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $29,22 \pm 8,31$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $0,10 \pm 0,01$   $1,33 \pm 0,13$ 'tür. Çalışma sonrası ise  $2,06 \pm 0,91$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $38,49 \pm 12,73$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $28,79 \pm 6,82$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $0,68 \pm 0,28$ ,  $1,31 \pm 0,19$ 'dur. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izlenen 4 bireyin ise çalışma öncesi C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri sırasıyla  $1,15$   $\mu\text{mol/L}$ ,

38,40  $\mu\text{mol/L}$ , 23,50  $\mu\text{mol/L}$ , 0,05 ve 1,63'tür. Çalışma sonrası ise 0,62  $\mu\text{mol/L}$ , 23,40  $\mu\text{mol/L}$ , 13,30  $\mu\text{mol/L}$ , 0,05, 1,76'dır.

4. Çalışmaya katılan 5 bireyden 4'ünde plazma C26:0 düzeyleri azalmıştır. C26:0 düzeyleri arasındaki fark için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bireylerin 4'ünde plazma C24:0 düzeylerinde de düşüş gözlenmiştir. C24:0 düzeyleri arasındaki fark için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sonrası plazma C22:0 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Çalışma öncesi ve sonrası C26:0/C22:0 ve C24:0/C22:0 oranları da değerlendirilmiş ve bu değerler arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).
5. Lorenzo'nun yağı tüketimine uyum ile plazma çok uzun zincirli yağ asitlerindeki değişim arasındaki korelasyon incelenmiş, negatif belirgin korelasyon olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Burada amaç LO ve GTO yağı kullanılarak hastanın yaşam süresini uzatmak ve kalitesini artırmaktır. Çalışma süresi nedeni ile iki ay sınır konmuş oysa hastanın izlemine devam edilerek bu tarz beslenmenin yaşam boyu olması önerilmiştir ve uygulamaya konulmuştur. ALD fatal seyirli bir hastalık olup izlemin sürekli olması sağlanmıştır.

## ÖNERİLER

1. ALD tanı ve ayırıcı tanı açısından oldukça zor ve hızlı ilerleyen bir hastalıktır. Bu nedenle asemptomatik hastalarda belirtiler başlamadan önce multidisipliner bir yaklaşımla hızlı bir şekilde tanı ve tedavi aşamalarına geçilmelidir.
2. ALD üzerine daha çok hasta sayısı içeren ve daha uzun izlem süreleri ile yapılan çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalarla özellikle asemptomatik ALD hastalarında beslenme tedavisinin yaşam boyu izlenmesi sağlanabilir.
3. Pediatrik Nöroloji uzmanı doktor, diyetisyen, hasta, hasta yakını arasındaki iletişimin güçlü olması önemlidir. Fatal seyirli bir hastalık olup tam bir tedavi protokolü yoktur. Ülkemizde ALD ile ilgili bir tedavi protokolü oluşturulmalıdır. Hastalığın tanısı konulduğu andan itibaren iyi izleme belirtilerin oluşması, ilerlemesi önlenebilir veya yavaşlatılabilir.
4. C26:0 yağ asidinden kısıtlı diyetlerin hazırlanmasında kullanılacak besin tablolarının ülkemizdeki besinlere yönelik olarak hazırlanması sağlanmalıdır.
5. LO ve GTO yağının ülkemizde bulunmaması ve pahalı olması ALD hastaları ve yakınları açısından büyük sorun olmaktadır. Hastalığın tedavisinde rutin olarak kullanılması gereken bu ürünlere daha rahat ulaşılabilmesi için çalışmalar yapılmalıdır.
6. ALD hastalarının diyet tedavisinde hastaların büyüme ve gelişmelerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bu konuda uzmanlaşmış diyetisyenler tarafından hastaların yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlıklarına dayanarak enerji ve besin ögesi gereksinimleri hesaplanmalı, LO ve GTO gereksinimlerine göre bir diyet programı oluşturulmalıdır.
7. ALD hastalarına ve ailelerine verilecek beslenme eğitimi büyük önem taşımaktadır. Öncelikle hastalığın nöroloji uzmanı doktorlar tarafından aile ve çocuğa anlatılması daha sonrasında uygulanacak tedavi ile ilgili eğitimler verilmesi gerekmektedir. Verilecek beslenme eğitimlerinde C26:0 içeren besinlerin anlatılması ve LO'nun diyet tedavisindeki yeri üzerinde önemle durulmalıdır.

8. ALD'li çocuklar, büyüme-gelişme, nörolojik bulgular ve kan VLCFA değerleri açısından dikkatle izlenmelidir. Altı ayda bir nörolojik, biyokimyasal bulgular ve diyet uyumu açısından değerlendirilmelidir.
9. ALD'nin tedavisinde diyetisyenlerin pediatrik nöroloji uzmanları ile işbirliği içinde olması hastaların yaşam kalitelerini artırmakta ve yaşam sürelerinin uzamasına yardımcı olmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. David, R. B., Bodensteiner, J. B., Mandelbaum, D. E., Olson, B. (2009). *Clinical Pediatric Neurology* (3rd Edition). New York: Demos Medical.
2. X-linked Adrenoleukodystrophy Database (1999). Erişim: 09 Eylül 2012, <http://www.x-ald.nl>
3. University of Maryland Medical Center. (2011). Erişim: 09 Eylül 2012, <http://www.umm.edu/ency/article/001182trt.htm>
4. Van Geel, B. M., Assies, J., Wanders, R. J. A., Barth, P. G. (1997). X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 63, 4–14.
5. Steinberg, S. J., Moser, A. B., Raymond, G. V. (1993-2012). *X-Linked Adrenoleukodystrophy* (Elektronik Sürüm). Seattle: Gene Reviews.
6. Özenoğlu, A., Köksal G. (1999). Adrenoleukodistrofi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 20 (4), 563-576.
7. Moser, H. W., Moser, A. B., Hollandsworth, K., Brereton, N., H., Raymond, G. (2007). “Lorenzo’s Oil” Therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy: Rationale and Current Assessment of Efficacy. *J Mol Neurosci*, 33, 105-113.
8. Geel, B. M., Assies, J., Haverkort, E. B., Koelman, J. H. T. M., Verbeeten B. Jr., Wanders, R. J. A., et.al. (1999). Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with “Lorenzo’s oil”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 290-299.
9. Bandolier. (1994-2007). Erişim: 09 Eylül 2012, <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/neurol/lorenz.html>
10. Suzuki, Y., Imamura, A., Shimozawa, N., Kondo, N. (2001). The clinical course of childhood and adolescent adrenoleukodystrophy before and after Lorenzo's oil. *Brain & Development*, 23, 30-33.
11. Deon, M., Garcia, M. P., Sitta, A., Barschak, A. G., Coelho, D. M., Graziela, et al. (2008). Hexacosanoic and docosaenoic acids plasma levels in patients with cerebral childhood and asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: Lorenzo’s oil effect. *Metab Brain Dis*, 23, 43-49.

12. Aubourg, P., Adamsbaum, C., Lavallard-Rousseau, M. C., Rocchiccioli, F., Cartier, N., Jambaque, et al. (1993). A Two-Year Trial of Oleic and Erucic Acids ("Lorenzo's Oil") as Treatment for Adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med*, 329, 745-52.
13. Moser, H. W. (1999). Treatment of X-linked adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 279-280.
14. Moser, H. W., Raymond, G. V., Lu, S., Muenz, L. R., Moser, A. B., Xu, J., et al. (2005). Follow-up of 89 Asymptomatic Patients with Adrenoleukodystrophy Treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol*, 62, 1073-1080.
15. Siemerling, E., Creutzfeldt, H. C. (1923). Bronzekrankheit undskeleroriescende Encephalomyelitis (diffuse Sclerose). *Arch Psychiatr Nervenkrankh*, 68, 217-244.
16. Fanconi, A., Prader, A., Isler, W., Luthy, F., Siebenmann, R. (1963). Morbus Addison mit Hirnsklerose im Kindesalter: ein hereditaeres Syndrom mit X-chromosomaler Vererbung? *Helv Paediatr Acta*, 18, 480-501.
17. Migeon, B., Moser, H., Moser A. B., Axelman, J., Sillence, D., Norum, R. A. (1981). Adrenoleukodystrophy: Evidence for X linkage, inactivation, and selection favoring the mutant allele in heterozygous cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78 (8), 5066-5070.
18. Alpern, M., Sack, G. H., Krantz, D. H., Jenness, J., Zhang, H., Moser, H. W. (1993). Chromosomal Rearrangement Segregating with Adrenoleukodystrophy: Associated Changes in Color Vision. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 9494-9498.
19. Medmerits. (2011). Erişim: 09 Eylül 2012, <http://www.medmerits.com/index.php/article/adrenoleukodystrophy/P15>
20. Igarashi, M., Schamburg, H. H., Powers, J., Kishimoto, Y., Koilodny, E., Suzuki, K. (1976). Fatty Acid Abnormality in Adrenoleukodystrophy. *J Neur*, 26 (4), 851-860.
21. Singh, I., Moser, A. E., Goldfischer, S., Moser, H. W. (1984). Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: Implications for Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 4203-4207.

22. Lazo, O., Contreras, M., Hashmi, M., Stanley, W., Irazu, C., Singh, I. (1988). Peroxisomal lignoceroyl-CoA ligase Deficiency in Childhood Adrenoleukodystrophy and Adrenomyeloneuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (85), 7647-7651.
23. Uchiyama, A., Hashimoto, T., Orii, T, et al. (1996). Molecular cloning of cDNA encoding rat very long-chain acyl-CoA synthetase. *J Biol Chem* 271 (48), 30360-5.
24. Griffin, J. W., Goren, E., Schaumburg, H., Engel, W. K., Loriaux, D. L. (1977). Adrenomyeloneuropathy: a probable variant of adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 27, 1107-1113.
25. M. E. Blow. (1970). Melanodermic Type Leucodystrophy (adrenoleukodystrophy), in: P.J. Vinken, G.W. Bruyn (Eds.), *Neurodystrophies and neurolipidoses*, North Holland Publishing Co, Amsterdam, pp. 128–133.
26. [Budka, H.](#), [Sluga, E.](#), [Heiss, W. D.](#) (1976). Spastic paraplegia associated with Addison's disease: adult variant of adreno-leukodystrophy. *J Neurol*, 213(3), 237-50.
27. Kelley, R. I., Datta N. S., Dobyns, W. B., Hajra, A. K., Moser, A. B., Noetzel, M. J., et al. (1986). Neonatal adrenoleukodystrophy: New cases, biochemical studies, and differentiation from Zellweger and related peroxisomal polydystrophy syndromes. *American Journal of Medical Genetics*, 23 (4), 869-901.
28. Lazarow, P. B., Moser, H. W. (1995). Disorders of Peroxisome Biogenesis In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Volume II* pp 2287-2324 Scriver CR, Beaudet AL et al (eds) 7th Edition, MacGraw Hill Inc
29. Rosenberg, R. N., DiMauro, S., Paulson, H. L., Ptáček, L., Nestler, E. J. (2009). *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
30. Berger, J., Gartner, J. (2006). X-linked Adrenolökodistrofi: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1763, 1721-1732.

31. Mahmood, A., Dubey, P., Moser, H. W., Moser, A. (2005). X-linked adrenoleukodystrophy: Therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplantation*, 9 (Suppl. 7), 55–62.
32. Lang, F., Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease. (2009).  
Tuchbingen: Springer.
33. Banik, N., Ray, S. K. (2009). Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology Brain and Spinal Cord Trauma. New York: Springer.
34. Heibroner, P. L., Castaneda, G. Y. (2007). Pediatric Neurology: Essentials for General Practice, 1st Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams.
35. Kemp, S., Wanders, R. J. A. (2006). X-linked adrenoleukodystrophy: Very long-chain fatty acid metabolism, ABC half-transporters and the complicated route to treatment. *Molecular Genetics and Metabolism*, 90, 268-276.
36. Tsuji ,S., Sano, T., Ariga, T., Miyatake, T. (1981). Increased Synthesis of Hexacosanoic Acid (C<sub>26</sub> :0) by Cultured Skin Fibroblasts from Patients with Adrenoleukodystrophy (ALD) and Adrenomyeloneuropathy (AMN). [J Biochem](#), 90(4), 1233-6.
37. Feigenbaum, V., Lombard-Platet, G., Guidoux, S., Sarde, C. O., Mandel, J. L., Aubourg, P. (1996). Mutational and Protein Analysis of Patients and Heterozygous Women with X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 58, 1135-1144
38. Spurek, M., Taylor-Gjevre, R., Uum, S. V., Khandwala, H. M. (2004). Adrenomyeloneuropathy as a cause of primary adrenal insufficiency and spastic paraparesis. *CMAJ*, 171(9), 1073-7.
39. Knazek, R. A., Rizzo, W. B., Schulman, J. D., Dave, J. R. (1983). Membrane Microviscosity Is Increased in the Erythrocytes of Patients with Adrenoleukodystrophy and Adrenomyeloneuropathy. *The Journal of Clinical Investigation*, 72, 245-248.
40. Theda, C., Moser, A. B., Powers, J. M., Moser, H. W. (1992). Phospholipids in X-linked adrenoleukodystrophy white matter: fatty acid abnormalities before the onset of demyelination. [J Neurol Sci](#), 110 (1-2), 195-204.
41. Chaves-Carballo,E., Frank, L. M., Chrenka, B. A., (1984). Increased Intracranial Pressure in Adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol*, 41, 339-340.

42. Powers, J., Schaumburg, H. H. (1981). The Testis in Adreno-leukodystrophy. *Am J Pathol*, 102, 90-98.
43. Moser, A. B., Kreiter, N., Bezman, L., Lu, S., Raymond, G. V., Naidu, S. et al. (1999). Plasma Very Long Chain Fatty Acids in 3,000 Peroxisome Disease Patients and 29,000 Controls. *Ann Neurol*, 45, 100–110.
44. Bezman, L., Moser, A. B., Raymond, G. V., Rinaldo, P., Watkins, P. A., Smith, K. D., et al. (2001). Adrenoleukodystrophy: Incidence, New Mutation Rate, and Results of Extended Family Screening. *Ann Neurol*, 49, 512–517.
45. Dubey, P., Raymond G. V., Moser, A. B., Kharkar, S., Bezman, L., Moser, H. W. (2005). Adrenal Insufficiency in Asymptomatic Adrenoleukodystrophy Patients Identified by Very Long-Chain Fatty Acid Screening. *J Pediatr*, 146, 528-32.
46. Stephenson, D. J., Bezman, L., Raymond, G. V. (2000). Acute Presentation of Childhood Adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics*, 31 (6), 293-7.
47. Alkan, A., Kutlu, R., Aslan, M., Yakıncı, C. (2004). Adrenolökodistrofi: Tek Voksel MR Spektroskopisi Bulguları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*, 10, 200-203.
48. Eichler, F. S., Barker, P. B., Cox, C., Edwin, D., Ulug, A. M., Moser, H. W., et al. (2002). Proton MR spectroscopic imaging predicts lesion progression on MRI in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*, 58 (6), 901-7.
49. Laan, L., Bredius, RGM., de Coo, IFM., Bakker, D., Egeler, RM. (2000). Childhood-onset Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy. *The Lancet*, Volume 356, Issue 9241, 1608-1609.
50. Engelen, M., Tran, L., Ofman, R., Brennecke, J., Moser, A. B., et al. (2012). Bezafibrate for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *PLoS ONE*, 7 (7).
51. Pai, G. S., Khan, M., Barbosa, E., Key, L. L., Craver, J. R., Curé, J. K., et al. (2000). Lovastatin Therapy for X- Linked Adrenoleukodystrophy: Clinical and Biochemical Observations on 12 Patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 69, 312-322.
52. Kemp, S., Wei, H., Lu, J., Braiterman, L. T., McGuinness, M. C., Moser, A. B., et al. (1998). Gene redundancy and pharmacological gene therapy:

- Implications for X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Medicine* 4, 1261-1268.
53. Peters, C., Charnas, L. R., Tan, Y., Ziegler, R. S., Shapiro, E. G., DeFor, T., et al. (2004). Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*, 104, 881-888.
54. Deon, M., Wajner, M., Sirtori, LR., Fitarelli, D., Coelho, DM., Sitta, A., et al. (2006). The Effect of Lorenzo's Oil on Oxidative Stress in X-linked Adrenoleukodystrophy. *Journal of the Neurological Sciences* 247, 157-164.
55. Martinez, M., Vazquez, E., Garcia-Silva, MT., Manzaranes, J., Bertran, JM., Castello, F., et al. (2000). Therapeutic Effects of Docosahexaenoic Acid Ethyl Ester in Patients with Generalized Peroxisomal Disorders. *Am J Clin Nutr*, 71 (suppl), 376S-85S.
56. Moser, HW., Raymond, GV., Dubey, P. (2005). Adrenoleukodystrophy New Approaches to a Neurodegenerative Disease. *JAMA*, Vol 294, No. 24, 3131-3134.
57. Öner, AF., Özer, R., Anlar, Ö., Aslan, Ş., Güven, MB., Ceylan, A. (1999). Adrenplökodistrofi (Addison-Schilder Hastalığı): İki Erkek Kardeş Sunumu. *Van Tıp Dergisi*, Cilt:6, Sayı:2, 43-46.
58. Dickey, W., Lyttle, JA., Sawhney, BB., Kennedy, L. (1987). Case Report Adrenomyeloneuropathy. *The Ulster Medical Journal*, Volume 56, No.2, 149-151.
59. Yıldız, BO., Gedik, O. (2000). Adrenoleukodystrophy: Two Case Reports and a Review of The Literature. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 1, 37-40.
60. Yıldız, Ö., Memik, NÇ., Kara, B., Ardıç, H., Ağaoğlu, B. (2011). Çocukluk Çağı Serebral Tıp Adrenolökodistrofi'de Tanı ve Ayırıcı Tanı Zorlukları: Bir Olgu Sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 48, 261-4.
61. Uziel, G., Bertini, E., Bardelli, P., Rimoldi, M., Gambetti, M. (1991). Experience on Therapy of Adrenoleukodystrophy and Adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci*, 13, 274-279.

## EK 1


**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

06100 Sıhhiye-Ankara  
 Telefon: 0(312) 3051082-Faks:0(312) 3100580  
 E-posta:selmak@hacettepe.edu.tr

Sayı : B.30.2.HAC.0.20.05.04/ 360

16 Mayıs 2012

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 11 MAYIS 2012 CUMA  
**Toplantı No** : 2012/04  
**Proje No** : LUT 12/17 (Değerlendirme Tarihi 13.04.2012)  
**Karar No** : LUT 12/17 - 13

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof.Dr. Gülden KÖKSAL'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Dyt. Aslıhan DEMİR'in tezi olan LUT 12/17 kayıt numaralı ve "Çocukluk ve Adölesan Çağı Adrenolökodistrofisinde Beslenme Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1.Prof. Dr. Nurten Akarsu	(Başkan)	9 Prof. Dr. Songül Vaizoğlu	(Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Büken	(Üye)	10. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan	(Üye)
KATILMADI			
3. Prof. Dr. Hakan S. Orer	(Üye)	11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül	(Üye)
KATILMADI			
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu	(Üye)	12. Doç. Dr. Cansın Saçkesen	(Üye)
5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer	(Üye)	13 Doç. Dr. Melahat Görduygus	(Üye)
6. Prof. Dr. Meral Aksoy	(Üye)	14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan	(Üye)
KATILMADI			
7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay	(Üye)	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl	(Üye)
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal	(Üye)	16. Av. Meltem Onurlu	(Üye)



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

06100 Sıhhiye-Ankara  
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580  
E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Sayı: B.30.2.HAC.0.05.07.00 *157*

*09 Ocak 2013*

**Prof.Dr.Gülden Köksal**  
**Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü**  
**Öğretim Üyesi**

**Sayın Prof. Dr. Köksal,**

İlgi:19.12.2012 tarihli dilekçe,

Sayın Prof. Dr. Gülden Köksal

11.05.2012 tarih ve LUT 12/17 kayıt numaralı "Çocukluk ve Adölesan Çağı Adrenolökodistrofisinde Beslenme Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması" başlıklı projenizde vaka sayısının azaltılmasına yönelik isteğiniz uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Nurten AKARSU  
Başkan



**EK 2****ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU****(Hasta Grubu)*****(Araştıracının Açıklaması)***

Adrenolökodistrofili çocuklarda beslenme tedavisi ile ilgili yeni bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Çocukluk ve adölesan çağı adrenolökodistrofisinde beslenme tedavisinin etkinliğinin araştırılması” dır.

Çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki çocuğunuz bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbesttir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, çocukluk çağı adrenolökodistrofi hastalığında beslenme tedavisinin hastaların kan C26:0 yağ asidi oranları ve antropometrik ölçümleri üzerine etkilerini incelemektir. ALD, genetik bir hastalık olup anneden oğula geçmektedir ve hasta çocukların pek çok dokusunda (beyin, adrenal doku vb.) çok uzun zincirli yağ asitleri birikmektedir. Bu durum konsantrasyon ve öğrenmede zorluklar, davranış değişiklikleri, görmede ve duymada bozukluklar, koordinasyon ve yürüme bozuklukları, kollarda ve bacaklarda güçsüzlük, çiğneme güçlükleri ve şuur bozukluklarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda beslenme tedavisinin hastaların kan çok uzun zincirli yağ asidi düzeylerinde azalma ve hastalık belirtilerinin ilerlemesinde de düşüş sağladığı saptanmıştır. Bu çalışma sonunda elde edilen veriler ALD hastalarının beslenme tedavisi çalışmalarına yön verecektir. Ayrıca adrenolökodistrofili çocukların hayatta kalma süreleri ve yaşam kaliteleri üzerine yeni çalışmalar yapılması için de temel nitelik oluşturacaktır. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik

Anabilim Dalının ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Uygulanacak diyet programında diyetteki doymuş yağ ve C26:0 oranı azaltılacak, diyete Lorenzo'nun yağı eklenecek ve pişirme yağı olarak da GTO (gliserol trioleat) yağı kullanılacaktır. Bu diyet ALD hastalarında uygulanması gerekli bir programdır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Diyetisyen Aslıhan Demir tarafından çocuğunuzun bulguları kaydedilecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda C26:0 miktarı ölçülecektir. Ayrıca bazı antropometrik ölçümler ve 24 saatlik besin tüketim kaydı alınacaktır.

***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:*** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilir. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çocuğunuz ile ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik

olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

***(Katılımcının Beyanı)***

Sayın Prof. Dr. Gülden Köksal danışmanlığında Dyt.Aslıhan Demir tarafından Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” (denek) olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam diyetisyen ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimizin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebiliriz. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimizi önceden bildirmemimizin uygun olacağını bilincindeyiz)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabiliriz.

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dyt. Aslıhan DEMİR’i 0537 8202709 no’lu ve Prof.Dr.Gülden Köksal’I 0533 4645841 no’lu telefonlardan arayabileceğimi biliyorum.

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

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun “katılımcı” (denek) olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

**Katılımcı (Velisi)**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen diyetisyen**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

**EK 3****ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK RIZA FORMU***(Araştıracının Açıklaması)*

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Diyetisyen Aslıhan Demir. Adrenolökodistrofli hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız bu hastalarda beslenme tedavisinin etkin olup olmadığını öğrenmektir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı Prof.Dr.Gül den Köksal danışmanlığında ben, Diyetisyen Aslıhan Demir yapıyorum. Bu araştırmaya katılacak olursan senden kan alacağız Kan alınırken ve test yapılırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir.

ALD, genetik bir hastalık olup anneden oğula geçmektedir ve hasta çocukların pek çok dokusunda (beyin, adrenal doku vb.) çok uzun zincirli yağ asitleri birikmektedir. Bu durum konsantrasyon ve öğrenmede zorluklar, davranış değişiklikleri, görmede ve duymada bozukluklar, koordinasyon ve yürüme bozuklukları, kollarda ve bacaklarda güçsüzlük, çiğneme güçlükleri ve şuur bozukluklarına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda beslenme tedavisinin hastaların kan çok uzun zincirli yağ asidi seviyelerinde azalma ve hastalık belirtilerinin ilerlemesinde de düşüş sağladığı saptanmıştır. Bu araştırmanın sonuçları senin gibi adrenolökodistrofi hastalığı olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka araştırmacılara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Uygulanacak diyet programında diyetteki doymuş yağ ve C26:0 oranı azaltılacak, diyete Lorenzo'nun yağı eklenecek ve pişirme yağı olarak da GTO (gliserol trioleat) yağı kullanılacaktır. Bu diyet ALD hastalarında rutin kullanılan bir diyettir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranılır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırıcının adı, soyadı, ünvanı:

Adres :

Tel:

İmza:

Tarih:



## EK 4

## 24 SAATLİK BESİN TÜKETİM FORMU

Öğün	Besin veya Yemek Adı	Besinler veya İçindekiler	MİKTAR		Net Miktar (g)
			Ölçü	Ağırlık (g)	
SABAHA					
KUŞLUK					
ÖĞLE					
İKİNDİ					
AKŞAM					
GECE					

**EK 5****2200 KKAL ALD DİYETİ (1. HASTA)**

SABAH: 1 çay bardağı süt (yağsız) + 10 ml Lorenzo'nun yağı

Açık çay

60 g yağsız peynir

Kabuksuz, çekirdeksiz domates

2 adet yumurta beyazı (haşlanmış)

2 tatlı kaşığı bal / reçel

2 ince dilim beyaz ekme

KUŞLUK: 1 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 çay bardağı meyve suyu

ÖĞLE: 2 yumurta büyüklüğünde yağsız et/tavuk/balık

AKŞAM: 8 yemek kaşığı sebze yemeği (1 tatlı kaşığı GTO)

1 kase çorba (sebze veya şehriye (yumurtasız)) (1 tatlı kaşığı GTO)

3 yemek kaşığı pirinç pilavı (2 tatlı kaşığı GTO)

1 çay bardağı yağsız yoğurt

2 ince dilim beyaz ekme

İKİNDİ: 1 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 çay bardağı meyve suyu + 20 ml  
Lorenzo'nun yağı

GECE: 1 çay bardağı yağsız süt + 130 ml Lorenzo'nun yağı

2 porsiyon meyve (kabuksuz) veya 1 su bardağı meyve suyu

**2100 KKKAL ALD DİYETİ (2. HASTA)**

- SABAH:** Bitki çayı (1 tatlı kaşığı şekerli)
- 90 g yağsız peynir
- 2 adet yumurta beyazı (haşlanmış)
- 1 domates, 1 salatalık (kabuksuz, çekirdeksiz)
- 1 tatlı kaşığı bal/reçel
- 3 ince dilim beyaz ekmek
- KUŞLUK:** 1 porsiyon meyve (kabuksuz) veya 1 çay bardağı meyve suyu + 20 ml Lorenzo'nun yağı
- ÖĞLE:** 1 kase çorba veya 3 yemek kaşığı pirinç pilavı (1 yemek kaşığı GTO)
- AKŞAM** 2 yumurta büyüklüğünde yağsız et/tavuk/balık
- 8 yemek kaşığı sebze yemeği (1 yemek kaşığı GTO)
- 2 yemek kaşığı yağsız yoğurt
- 2 ince dilim beyaz ekmek (akşam 3 ince dilim)
- İKİNDİ:** 1 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 çay bardağı meyve suyu + 20 ml Lorenzo'nun yağı
- GECE:** 2 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 su bardağı meyve suyu
- 1 su bardağı yağsız süt + 20 ml Lorenzo'nun yağı

**2100 KKal ALD DİYETİ (3. HASTA)**

- SABAH: Bitki çayı (1 tatlı kaşığı şekerli)
- 90 g yağsız peynir
- 2 adet yumurta beyazı (haşlanmış)
- 1 domates, 1 salatalık (kabuksuz, çekirdeksiz)
- 1 tatlı kaşığı bal/reçel
- 3 ince dilim beyaz ekmek
- KUŞLUK: 1 porsiyon meyve (kabuksuz) veya 1 çay bardağı meyve suyu + 20 ml Lorenzo'nun yağı
- ÖĞLE: 1 kase çorba veya 3 yemek kaşığı pirinç pilavı (1 yemek kaşığı GTO)
- AKŞAM 2 yumurta büyüklüğünde yağsız et/tavuk/balık
- 8 yemek kaşığı sebze yemeği (1 yemek kaşığı GTO)
- 2 yemek kaşığı yağsız yoğurt
- 2 ince dilim beyaz ekmek (akşam 3 ince dilim)
- İKİNDİ: 1 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 çay bardağı meyve suyu + 20 ml Lorenzo'nun yağı
- GECE: 2 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 su bardağı meyve suyu
- 1 su bardağı yağsız süt + 20 ml Lorenzo'nun yağı

**1600 KKAL ALD DİYETİ (4. HASTA)**

- SABAH: 1 ay bardağı yağsız süt
- 60 g yağsız peynir
- 2 adet yumurta beyazı (haşlanmış)
- 2 tatlı kaşığı bal/reçel
- Domates, salatalık (kabuksuz, ekirdeksiz)
- 2 ince dilim beyaz ekmek
- KUŞLUK: 1 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 çay bardağı meyve suyu + 10 ml  
Lorenzo'nun yağı
- ŐĐLE: 1 kase çorba veya 3 yemek kaşığı pirinç pilavı (1 yemek kaşığı GTO)
- AKŞAM 1 yumurta büyüklüğünde yağsız et/tavuk/balık
- 4 yemek kaşığı sebze yemeği (1 yemek kaşığı GTO)
- 1 ay bardağı yağsız yoğurt
- 1 ince dilim beyaz ekmek (akşama 2 ince dilim)
- İKİNDİ: 1 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 çay bardağı meyve suyu + 10 ml  
Lorenzo'nun yağı
- GECE: 1 ay bardağı yağsız süt
- 1 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 çay bardağı meyve suyu + 10 ml  
Lorenzo'nun yağı

**2400 KKAL ALD DİYETİ (5. HASTA)**

- SABAH: Açık çay
- 90 g yağsız peynir
- 2 adet yumurta beyazı
- 2 tatlı kaşığı bal/reçel
- Kabuksuz, çekirdeksiz domates, salatalık
- 3 ince dilim beyaz ekmek
- KUŞLUK: 1 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 çay bardağı meyve suyu + 20 ml Lorenzo'nun yağı
- ÖĞLE: 1 kase çorba (1/2 tatlı kaşığı GTO)
- AKŞAM 2 yumurta büyüklüğünde yağsız et/tavuk/balık
- 8 yemek kaşığı sebze yemeği (1 tatlı kaşığı GTO)
- 3 yemek kaşığı pilav/makarna (1/2 tatlı kaşığı GTO)
- 1 kase yağsız yoğurt
- 2 ince dilim beyaz ekmek (akşama 3 ince dilim)
- GECE: 1 su bardağı yağsız süt + 20 ml Lorenzo'nun yağı
- 2 porsiyon kabuksuz meyve veya 1 su bardağı meyve suyu

#### TÜKETİLMEMESİ GEREKEN BESİNLER:

- Yağlı etler, sakatatlar (ciğer, böbrek, işkembe), sucuk, salam, sosis, fast food besinler (et ağırlıklı olanlar)
- Tereyağ ve margarinler
- Kaymak, krema, mayonez, tam yağlı süt ürünleri
- Yumurta sarısı
- Yumurtalı şehriye, yumurtalı makarna gibi ürünler
- Hamur işleri, hamur kızartmaları, börekler, gözleme, pasta, çörek, bisküvi, kraker, cips vb.
- Tam taneli tahıllar (bulgur, buğday, kuru fasulye, nohut, mercimek), kuruyemişler
- Kepekli tahıllar, kepekli kahvaltı yiyecekleri, kepekli ekmek
- Kabuklu ve çekirdekli domates, üzüm, muz, kuru kayısı  
(Kabuklu meyveler kabukları soyulduktan sonra tüketilmelidir)

#### TÜKETİLMESİ ÖNERİLEN BESİNLER:

- Yağsız sığır, dana eti, yağsız balıklar (levrek, dilbalığı, mezgit, ton balığı), derisiz tavuk ve hindi etleri, yumurta beyazı
- Yağsız süt ve yoğurt, yağsız peynir, lor, çökelek, yağsız sütlü tatlılar
- Beyaz ekmek, bütün beyaz unlar (mısır unu, pirinç unu, buğday unu), irmik
- Kabuksuz patates, havuç, pancar, brokoli, taze bezelye, mısır, balkabağı, taze fasulye, kabuksuz salatalık, kabuksuz-çekirdeksiz domates, mantar
- Kabuksuz elma, armut, şeftali, kiraz, üzüm, erik, kavun, karpuz, portakal, greyfurt, ananas, mango, çilek, elma suyu, üzüm suyu, limon suyu, portakal suyu

#### TÜKETİLMESİ SERBEST OLAN BESİNLER

- Şeker, bal, reçel, marmelat, mısır şurubu, sade şeker, lokum, jöleli şekerlemeler, nane şekeri, akide şekeri, pamuk şekeri, pişmaniye, baharatlar, çay, meşrubatlar, kolalı-meyveli içecekler

\*\*\*\*\*Lorenzo'nun yağı yemek pişirmede kullanılmaz.

EK 6

**HASTA İZLEM FORMU**

HASTANIN ADI – SOYADI:

YAŞ:

DİYET:

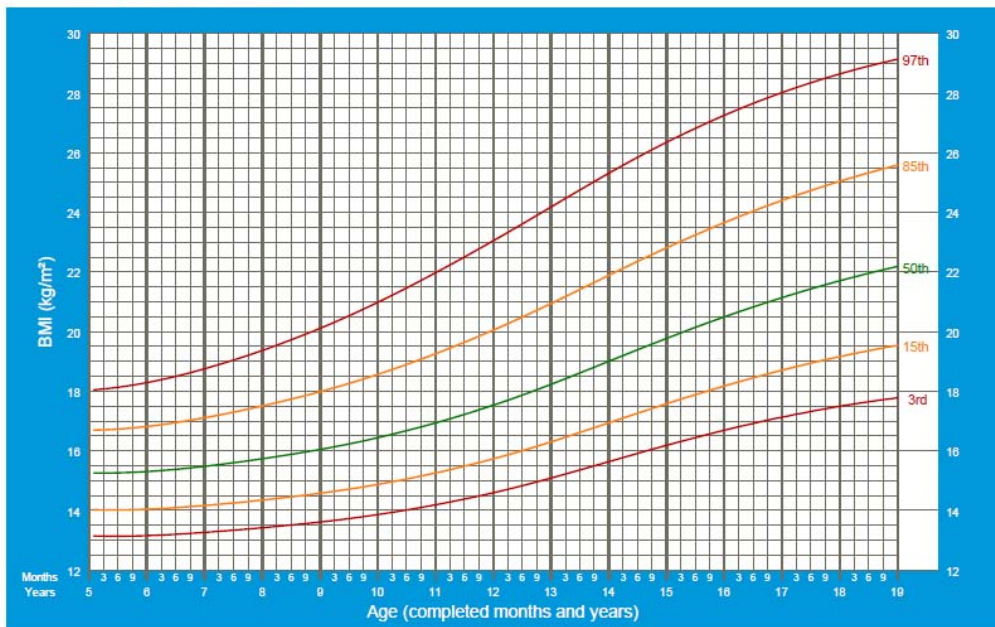
	TARİH:	TARİH:
Yaş (yıl)		
Vücut Ağırlığı (kg)		
Boy (cm)		
Beden Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )		
Üst Orta Kol Çevresi (cm)		
Baş Çevresi (cm)		
Plazma C26:0 (µmol / L)		
Plazma C22:0 (µmol / L)		
Plazma C26:0 / C22:0		



EK 7

**BMI-for-age BOYS**

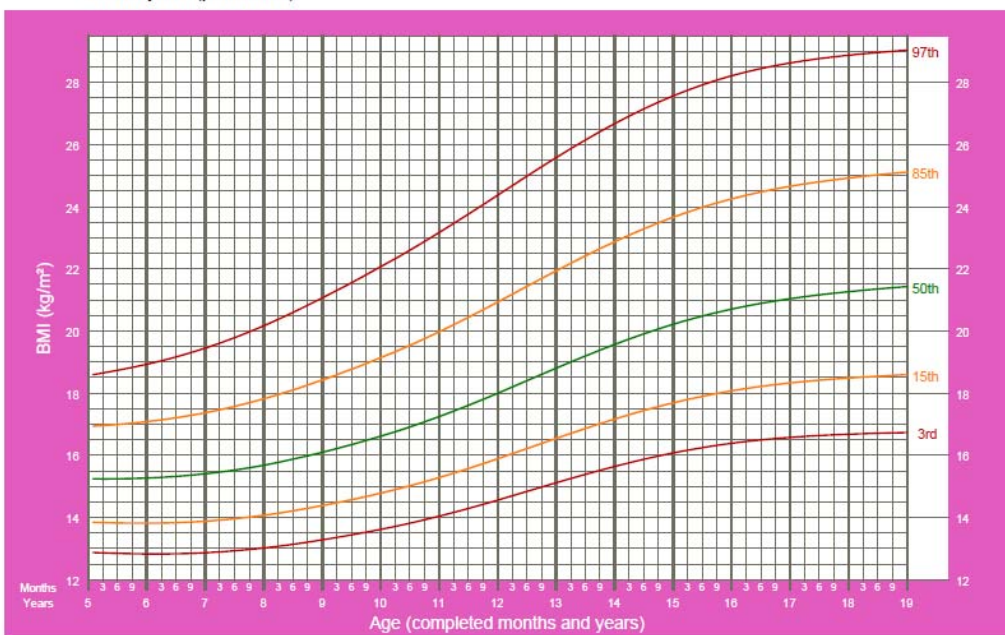
5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

**BMI-for-age GIRLS**

5 to 19 years (percentiles)



2007 WHO Reference

**EK 8****PLAZMA ÇOK UZUN ZİNCİRLİ YAĞ ASİTLERİ REFERANS DEĞERLERİ**

<u>TEST</u>	<u>REFERANS ARALIĞI</u>	<u>BİRİM</u>
C26:0	0.98 (0.6 – 1.3)	µmol/L
C24:0	52.4 (37.4 – 79.4)	µmol/L
C22:0	62.5 (41.1 – 90.3)	µmol/L
C26:0/C22:0	0.014 (0.011 – 0.026)	µmol/L
C24:0/C22:0	0.841 (0.689 – 1.008)	µmol/L

## EK 9

## BAZI BESİNLERİN C26:0 İÇERİKLERİ

Besin	C26:0 içeriği (mg/100 g yenilebilir porsiyon)
<b>Proteinli besinler</b>	
Yumurta beyazı	0.007
Tavuk sosis	0.020
Mezgit, taze, buğulama	0.025
Tavuk, göğüs, derisiz	0.060
Çırpılmış yumurta	0.067
Dil balığı, taze, ızgara	0.068
Jambon, yağsız, haşlama	0.072
Biftek, yağsız, haşlama	0.083
Sucuk, ev yapımı, yağsız, ızgara	0.084
Ton balığı	0.090
Sığır eti, haşlama	0.120
Domuz eti, ekstra yağsız	0.130
Hindi, göğüs, derisiz, haşlama	0.220
Morina balığı, taze, haşlama	0.480
Karides, taze, haşlama	0.760
Tofu	0.850
<b>Niştastalı besinler, çorbalar, niştastalı sebzeler</b>	
Sebze çorbası	0.084
Spagetti ve köfte	0.086
Patates, kabuksuz, haşlama	0.096
Domates çorbası, suyla hazırlanmış	0.160
Bezelye, dondurulmuş, pişirilmiş	0.180
Balkabağı, pişirilmiş	0.190
Sakız kabağı, taze, pişirilmiş	0.240
Pirinç, pişirilmiş	0.270
Beyaz un	0.320

---

Patlamış mısır	0.350
Mısır	0.370
Barbunya fasulyesi, pişirilmiş	0.590
İtalyan ekmeği, ev yapımı	0.700
Kestane kabağı, konserve	0.960
Çavdar ekmeği	1.02
Simit, susamsız	1.06
Beyaz ekmeğ, kabuksuz	1.39
Beyaz ekmeğ, kabuklu	1.48
Çubuk kraker	1.89
Patates kızartması	2.29
<b>Sebzeler ve meyveler</b>	
Elma suyu	0.014
Üzüm suyu	0.014
Şeftali	0.028
Elma püresi	0.040
Elma, kuru, pişirilmiş	0.042
Elma, kabuksuz	0.045
Mantar, taze, pişirilmiş	0.055
Havuç, kabuksuz	0.061
Çilek, taze	0.064
Kavun, taze	0.066
Domates, kabuksuz	0.071
Meyve kokteyli, konserve	0.076
Vişne, taze, kabuksuz	0.077
Patlıcan, taze, kabuksuz, pişmiş	0.088
Turp, taze, kabuksuz, pişirilmiş	0.088
Şeftali, taze, kabuklu	0.091
Yeşil biber, taze	0.092
Çilek, çekirdekli	0.094
Mor erik, taze, kabuksuz	0.160
Karpuz	0.160
Yeşil fasulye, kılçıklı, dondurulmuş, pişirilmiş	0.240

---

Domates, taze, derili ve kabuklu	0.290
Yeşil üzüm, taze, kabuklu	0.310
Yaban mersini, taze	0.330
Marul göbeği	0.370
Şeker pancarı, konserve, kabuklu	0.380
Dereotlu salatalık turşusu, kabuklu	0.410
Kayısı, kuru, pişirilmiş	0.710
Muz	0.780
Portakal suyu, dondurulup hazırlanmış	0.940
Lahana, taze, çiğ	2.19
<b>Süt ürünleri</b>	
Vanilyalı puding, yağsız süttten yapılmış	0.011
Süt, yağsız	0.050
Süzme peynir	0.120
Peynir, az yağlı	0.320
Yoğurt	1.76
<b>Yağlar</b>	
Orta zincirli trigliserit yağı	0.450
Mayonez	5.25
Safran yağı	5.57
Hindistancevizi yağı	5.99
Mısır yağı	31.3
Fıstık yağı	208.4
<b>İçecekler</b>	
Kola	0.000
Votka	0.002
Beyaz şarap	0.005
Çay	0.007
Kahve	0.010
Bira	0.011

Duyn, M. A. V., Moser, A. E., Brown, F. R., Sacktor, N., Liu, A., Moser, H. W. (1984). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 40, 277-284.