

Çocukluk ve Adolesan Çağı Adrenolökodistrofisinde Beslenme Tedavisinin Etkinliği

The Efficacy of Nutrition Therapy in Childhood and Adolescence Adrenoleukodystrophy

Aslıhan Demir¹, Ayşegül Çakmak², Gülden Köksal²

¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu araştırma, çocukluk ve adolesan çağı adrenolökodistrofisinde (ALD) beslenme tedavisinin hastaların plazma çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA) düzeyleri üzerine etkisinin olup olmadığını saptamak amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür. **Bireyler ve Yöntem:** Bu araştırma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı tarafından izlenen, yaşları 5-15 yıl arasında değişen, tedavi edilmekte olan ALD'li 4 çocuk üzerinde 2 ay süre ile yürütülmüştür. Hastalara uygulanan diyet tedavisinde Lorenzo'nun yağı (enerjinin %20'si olacak şekilde) ve gliserol trioleat (GTO) yağı (enerjinin %10-15'i olacak şekilde) kullanılmış, C26:0 yağ asidi kısıtlı (<3 mg) ve doymuş yağların yasak olduğu bir diyet düzenlenmiştir. Hastalara elzem yağ asidi olarak omega-3 yağ asidi desteği (2g/gün) verilmiştir. Bireylerin araştırma süresince 2 haftada bir, günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Araştırma başında ve sonunda bireylerin plazma çok uzun zincirli yağ asitleri (VLCFA) düzeyleri ölçülmüştür. **Bulgular:** Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma süresince aldıkları 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 ($p>0.05$). Çalışmaya katılan 3 bireyin plazma C26:0 ve C24:0 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş gözlenmiştir ($p>0.05$). 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 ($p>0.05$). Hastaların önerilen Lorenzo'nun yağı miktarlarına uyumu ile plazma çok uzun zincirli yağ asitlerindeki değişim arasındaki ilişki incelenmiş, pozitif belirgin korelasyon olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). **Sonuç:** Çocukluk ve adolesan çağı adrenolökodistrofide diyet tedavisinin etkin olabileceği saptanmıştır. Enerjinin %20'si Lorenzo'nun yağından, %10-15'i GTO yağı ve diyet yağından gelmek üzere, <3 mg/gün C26:0 içeren beslenme tedavisi hastalara önerilebilir.

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

ABSTRACT

Aim: This research has been planned and conducted in the purpose of defining whether nutrition therapy of children and adolescents with adrenoleukodystrophy (ALD) has an effect on blood very long chain fatty acid level (VLCFA) level of the patients. **Subjects and Methods:** This research was conducted on 4 children with adrenoleukodystrophy whose ages range between 5-15 years and who have been treated and followed for 2 months by Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital, Department of Pediatric Neurology. 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 used, C26:0 fatty acid (<3 mg) was limited and banned saturated fats were eliminated. The patients were given omega-3 fatty acid supplement (2 g/day). During the research, the daily food consumption of the patients were recorded once for 2 weeks. VLCFA plasma levels of the individuals were assessed at the beginning and at the end of the research. **Results:** Statistically significant changes ($p<0.05$) were found 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 was not any significant change in protein intake ($p>0.05$). Plasma C26:0 levels of the 3 individuals were decreased. No statistically significant difference ($p>0.05$) was seen between C26:0 levels. A decrease was also observed in plasma C24:0 levels of the 3 individuals. No statistically significant difference ($p>0.05$) were seen between plasma C24:0 and C22:0 levels before and after the treatment. The ratios of C26:0/C22:0 and C24:0/C22:0 before and after the treatment and also no statistical significant difference ($p>0.05$) was seen. The correlation between the adaptation of the patients to proposed Lorenzo's oil amount and the change in plasma very long chain fatty acids was examined. Despite the positive significant correlation, no statistical significant relationship ($p>0.05$) was found. **Conclusion:** It has been determined that diet therapy could be effective in the treatment of childhood and adolescent period adrenoleukodystrophy. A diet therapy including <3 mg/day C26:0, as the 20% of the energy coming from Lorenzo's Oil, 10-15% coming from GTO and diet oil, could be recommended.

Keywords: Adrenoleukodystrophy, Lorenzo's Oil, glycerol trioleate oil

İletişim/Correspondence:

Uzm. Dyt. Aslıhan Demir

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Zuhuratbaba, İstanbul, Türkiye

E-posta: dytaslihandemir@gmail.com

Geliş tarihi/received: 23.05.2013

Kabul tarihi/accepted: 16.08.2013

GİRİŞ

Adrenolökodistrofi (ALD), adrenal yetersizlik ve nörolojik bozukluklarla karakterize, çok uzun zincirli yağların bozulmuş β -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). Normal olarak vücutta bulunan VLCFA'lar sinir liflerinin çevresini izole ederler. Diyet kaynaklı olarak vücuda alınabildiği gibi kısa zincirli yağ asitlerinin elongasyonu ile vücutta üretilmektedir. 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 göstermektedir (3). ALD'nin klinik formları, pre veya asemptomatik ALD, çocukluk çağı ALD, adolesan ALD, adrenomyeloneuropati (AMN) ve sadece Addison formlarıdır (4). X-ALD'nin çocukluk formu nörolojik semptomlar geliştikten yaklaşık 2 yıl sonra uzun dönem komaya (bitkisel hayata) yol açmaktadır. Bu koşullarda yaşam süresi 10 yıl olabilmektedir (3). Çocukluk çağı ALD'de davranış ve öğrenme bozuklukları görülmekte, çoğunlukla uyarıcı ilaç tedavisine yanıt verebilen dikkat eksikliği veya hiperaktivite ile tanı konulabilmektedir. Bu davranışlar aylarca veya daha da uzun sürebilmektedir. Bu bulguları da okul başarısının azalması (dikkat eksikliği, el yazısı becerilerinde kötüleşme ve okul başarısında azalma), konuşulanları anlamada (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 adrenal yetmezlik için replasman tedavisi, kemik iliği transplantasyonu (KİT), hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HCT), immunosupresyon-plazmaferez ve diyet tedavisini içermektedir. Diyet tedavisinde C26:0'dan kısıtlı diyet, Lorenzo'nun yağı (LO),

yemek pişirmede gliserol trioleat yağı (GTO) ve elzem yağ asidi desteği kullanılmaktadır (6). LO 4:1 oranında GTO ve gliserol trierusatın (GTE) karışımıdır. X-ALD'de LO'nun kullanımının tarihsel bir geçmişi bulunmaktadır. LO ilk kez X-ALD'li bir hasta olan Lorenzo Odone'un anne ve babası Augusto ve Michaela Odone tarafından kullanılmaya başlanmıştır (7). Diyetle günlük toplam enerji alımının %20'sinin LO'dan gelmesi önerilmektedir (6). LO ile yapılan diyet tedavisinin özellikle asemptomatik ALD hastalarında plazma VLCFA düzeylerini normale getirdiği gösterilmiştir (8). LO pişirmeye dayanıklı bir yağ olmadığı için hastaların diyetinde yemek pişirme yağı olarak GTO yağı kullanılmaktadır (6). Çalışmalar ALD'de diyet tedavisinin nörolojik olarak asemptomatik hastalarda VLCFA düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir, ancak semptomatik hastalarda veriler tartışmalıdır (7-14).

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

BİREYLER ve YÖNTEM

Bu araştırma hekim tarafından ALD tanısı almış, yaşları 5-15 yıl arasında olan, Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı tarafından izlenen 4 çocuk üzerinde Mart-Aralık 2012 tarihleri arasında yapılmıştır. ALD dışında herhangi bir sağlık sorunu bulunan çocuklar (down sendromu) çalışmaya dahil edilmemiştir. Çocuklara enerjinin %20'si LO'dan, %10-15'i de GTO yağı içeren bir diyet uygulanmış, 2 ay süresi ile izlenen çocukların antropometrik ölçümleri ve kan VLCFA parametreleri değerlendirilmiştir.

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. Tüketilen besinlerin ortalama enerji ve besin

ögesi değerleri BEBİS 6 programı kullanılarak hesaplanmıştır. Bireylerin günlük enerji gereksinimleri yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığına dayanan Schofield formülleri kullanılarak hesaplanmıştır (15). Diyet enerjisinin %20'si LO'dan, %10-15'i de GTO yağı ve besinlerin içindeki yağlardan gelecek şekilde ayarlanmış, LO'nun çocuğa özgü alınması gereken miktarı günde 3 doz olacak şekilde verilmiştir. Hastalara elzem yağ asidi olarak omega-3 yağ asidi desteği (2 g/gün) verilmiştir. Araştırma kapsamına alınan tüm çocukların anne ve babalarına özel beslenme eğitimi verilmiş ve bu beslenme eğitiminin çocuğa özgü olarak nasıl uygulanacağı öğretilmiştir. Çalışmanın başlangıcında ve sonunda bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu ölçümlerinin yanı sıra kan VLCFA parametrelerine (C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0, C26:0/C24:0) bakılmıştır. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Klinik Patoloji Laboratuvarları'nda

testi uygulanarak bulunmuştur (16). Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 16 istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Bireylerin yaş ortalamaları 10.5±4.2 yıl (en az=5, en fazla=15 yıl), çalışma sırasında izlem süreleri ise 81±13.7 (en az=72, en fazla=101 gün) gündür. Çalışmaya alınan bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sonrası alınan vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve beden kütle indekslerinin (BKİ) WHO'nun 2007 yılında yayınladığı (www.who.int/childgrowth/en/) persentil tablosuna göre değerlendirilmesi Tablo 1'de verilmiştir. İlk hastanın çalışma öncesi ve sonrası BKİ değerlerinin 95-97. persentiller arasında, ikinci hastanın 15-50. persentiller arasında, üçüncü hastanın 50-85. persentiller arasında ve dördüncü hastanın 5-15. persentiller arasında olduğu bulunmuştur.

Tablo 1. Bireylerin çalışma öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları, boy uzunlukları ve beden kütle indekslerinin persentillere göre değerlendirilmesi

Hasta no	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	Değer	BKİ(kg/m ²)	
					Persentil*
1	Önce	39.10	138	20.50	95. – 97.
	Sonra	39.10	139	20.20	
2	Önce	30.35	140	15.50	15. – 50.
	Sonra	30.95	140	15.80	
3	Önce	19.00	109	16.00	50. – 85.
	Sonra	20.00	110	16.50	
4	Önce	48.70	166	17.70	5. – 15.
	Sonra	48.50	168	17.10	

*Çalışma öncesi ve sonrası persentil değerleri

gaz kromatografisi/kütle spektrometresi (GC/MS) yöntemi ile 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. Araştırmaya katılan bireylerin tümüne ve ailelerine onam formu imzalatılmıştır.

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 ve 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

Araştırma kapsamındaki bireylerin çalışma öncesi, çalışma süresince alınan ve çalışmada alınması önerilen enerji miktarları Tablo 2'de, protein miktarları Tablo 3'te, yağ miktarları Tablo 4'te, C26:0 yağ asidi miktarları ise Tablo 5'te verilmiştir.

Bireylerin çalışma süresince enerji alımlarında çalışma öncesine göre artış vardır. Çalışma süresince bireyler önerilen enerjinin ortalama %67.5±7.3'ünü (ortanca= %69.4) almışlardır. Bireylerin çalışma öncesinde ve sırasında aldıkları günlük enerji bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (p<0.05).

Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma süresince aldıkları günlük protein miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır

Tablo 2. Bireylere çalışmada önerilen ve çalışma öncesi, süresince aldıkları günlük enerji miktarları

Hasta no	Çalışma öncesi alınan enerji (kcal) ¹	Çalışmada önerilen enerji (kcal)	Çalışma sırasında alınan ortalama enerji (kcal) ²	Önerilen enerji alımı (%)
1	731.7	2024.0	1409.5	69.6
2	1047.6	2024.0	1401	69.2
3	959.6	1622.0	1201.1	74.1
4	805.7	2397.0	1368.9	57.1
Ortanca	882.7	1823.0	1385.0	69.4

^{1,2} Eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılmıştır. T= -5,261 p=0.01

(p>0.05). Çalışma sırasında bireyler önerilen proteinin ortalama %78.4±17.3'ünü (ortanca= %82.9) diyetle almışlardır.

Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma süresince aldıkları günlük yağ miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış

Bireylerin çalışma sırasında LO alımlarında çalışma öncesine göre artış vardır. Çalışma sırasında bireyler önerilen yağın ortalama %77.5±32.01'ini almışlardır. Bireylerin çalışma sırasında GTO alımları incelendiğinde önerilen yağın ortalama %34.38±23.24'ünü aldıkları izlenmiştir.

Tablo 3. Bireylere çalışmada önerilen ve çalışma öncesi, süresince aldıkları günlük protein miktarları

Hasta no	Çalışma öncesi alınan protein (g) ¹	Çalışmada önerilen protein (g)	Çalışma sırasında alınan ortalama protein (g) ²	Önerilen protein alımı (%)
1	27.5	86.0	78.4	91.2
2	76.3	86.0	64.1	74.5
3	53.8	62.0	57.3	92.4
4	18.8	96.0	53.3	55.5
Ortanca	40.65	86.0	60.7	82.9

^{1,2} Eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılmıştır. T= -2,216 p=0.113

bulunmuştur (p<0.05). Bireylerin çalışma sırasında yağ alımlarında artış vardır. Çalışma sırasında bireyler önerilen yağın ortalama %64.6±11.58'ini (ortanca= %63.1) almışlardır.

Bireylerin çalışma sırasında C26:0 alımlarında artış vardır. Bireylerin beslenme programlarında önerilen C26:0 yağ asidi miktarından fazlasını aldıkları görülmektedir. Çalışma sırasında bireyler önerilen C26:0 yağ asidinin ortalama %152.85±19.54'ünü (ortanca= %144.75) almışlardır. Bireylerin çalışma öncesi ve çalışma süresince aldıkları günlük C26:0 yağ asidi miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (p<0.01).

Araştırma kapsamındaki bireylerin çalışma öncesi ve sonrasında plazma C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Dört bireyin çalışma öncesi C26:0, C24:0, C22:0, C26:0/C22:0, C24:0/C22:0 değerleri sırasıyla 2.96±1.16 µmol/L, 39.47±14.51 µmol/L, 29.22±8.31 µmol/L, 0.10±0.01 ve 1.33±0.13 ve çalışma sonrası ise 2.06±0.91 µmol/L, 38.49±12.73 µmol/L, 28.79±6.82 µmol/L, 0.68 ± 0.28 ve 1.31±0.19'dur (Tablo 6).

ALD'de biriken en önemli VLCFA C26:0'dır. C26:0 düzeyindeki azalma hastalığın ilerlemesinin engellenmesi açısından önemli bir göstergedir. Çalışmaya katılan 4 hastanın plazma

Tablo 4. Bireylere çalışmada önerilen ve çalışma öncesi, süresince aldıkları günlük yağ miktarları

Hasta no	Çalışma öncesi alınan toplam yağ (g) ¹	Çalışmada önerilen toplam yağ (g)	Çalışma sırasında alınan ortalama yağ (g) ²	Önerilen yağ alımı (%)
1	30.4	90.1	50.1	55.6
2	12.8	90.2	49.0	54.3
3	12.6	63.9	45.1	70.6
4	36.25	91.0	71.0	78.0
Ortanca	21.6	90.15	49.55	63.1

^{1,2} Eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılmıştır. T= -4.900 p=0.016

Tablo 5. Bireylere çalışmada önerilen ve çalışma öncesi, süresince aldıkları günlük C26:0 yağ asidi miktarları

Hasta no	Çalışma öncesi alınan C26:0 (mg) ¹	Çalışmada önerilen C26:0 (mg)	Çalışma sırasında alınan ortalama C26:0 (mg) ²	Önerilen C26:0 alımı (%)
1	1.54	2.25	3.15	140.0
2	1.56	2.25	3.22	143.1
3	1.79	1.55	2.82	181.9
4	1.88	2.65	3.88	146.4
Ortanca	1.68	2.25	3.19	144.75

^{1,2} Eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanılmıştır. T= -11,767 p=0.001

C26:0 düzeyleri azalmıştır. Ancak bu azalma istatistiksel olarak önemli değildir (p>0.05).

Ortalama 81±13.7 gün izlenen 4 hastanın 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 örneklerde t testi kullanılarak değerlendirilmiş ve bu değerler arasında da anlamlı bir artış veya azalma bulunmamıştır (p>0.05). Araştırmaya katılan bireylerin çalışmada tüketilmesi önerilen LO'ya uyum oranları (önerilen LO'nun tüketilme

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 (15).

ALD ve onun yetişkin formu olan AMN, tanı ve ayırıcı tanı bakımından oldukça güçlüklerle karşılaşılan hastalıklardır. Türkiye'de ve dünyada yayınlanan olgu raporlarında da bu konu üzerinde durulmuştur (17-20). Kocaeli Üniversitesi'nde ALD belirtileri gösteren bir çocuk hastaya 3 yıl sonra tanı konulabilmiştir (21). X-ALD'nin

Tablo 6. Bireylerin çalışma öncesi ve sonrası biyokimyasal bulguları (n=4)

Plazma	Çalışma öncesi					Çalışma sonrası					p	z
	n	\bar{x}	S	En düşük	En yüksek	n	\bar{x}	S	En düşük	En yüksek		
C26:0 (µmol/L)	5	2.96	1.16	1.58	4.31	5	2.06	0.91	0.83	2.87	0.144	-1.461
C24:0 (µmol/L)	5	39.47	14.51	23.23	54.59	5	38.49	12.73	20.89	48.06	0.465	-0.730
C22:0 (µmol/L)	5	29.22	8.31	19.07	37.90	5	28.79	6.82	19.83	35.66	0.715	-0.365
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
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

oranları) ile plazmadaki VLCFA'larında ki değişim arasındaki ilişkiye bakıldığında, özellikle plazma C26:0, C22:0 ve C24:0 değerlerinde belirgin pozitif korelasyon olmasına karşılık, diyetle önerilen LO'nun alım 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

çocuklukta görülen şekli nörolojik belirtiler geliştikten yaklaşık 2 yıl sonra uzun dönem komaya (bitkisel hayat) yol açmaktadır. Bu zor koşullarda çocuk 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 diyetle LO, yemek pişirmede GTO yağı, yağ ve C26:0'dan kısıtlı diyetten oluşan bir beslenme tedavisi planlanmıştır (6). Bu çalışmada uygulanan bu beslenme tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir.

LO tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ortalama yaşları 8 olan 5 ALD hastası 20 ay süre ile izlenmiştir (10). 89 ALD'li erkek çocuk (ortalama 4.7 ± 4.1 yaş) ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada ise hastalar plazma yağ asitleri ve klinik durum açısından 6.9 ± 2.7 yıl izlenmiştir (13). Bu çalışmada süre kısıtlı olup yaş ortalaması 10.5 ± 4.2 yıl olan 4 hasta, ortalama 81.7 ± 13.7 gün boyunca izlenmiştir ve çalışma sonrasında da bu hastalar izlenmeye devam edilmiştir. ALD'li hastalar ile yapılan çalışmaların daha uzun izlem süreleri ile olması daha etkili olacaktır.

Bu çalışmada hastaların yaşları, boy uzunlukları 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 almaları önerilen enerjinin ortalama $\%67.5 \pm 7.3$ 'ünü almışlardır. 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 2). Beslenme programı düzenlenmeden önce enerji gereksinmelerine göre beslenemeyen çocuklar çalışma ile birlikte bunu büyük ölçüde sağlamışlardır. Çalışma süresince bireyler önerilen proteinin ortalama $\%78.4 \pm 17.3$ 'ünü almışlardır. Çalışma süresince bireylerin aldıkları günlük protein miktarları bakımından çalışma öncesinde alınana göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte bir artış gözlenmiştir ($p > 0.05$) (Tablo 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 $\%64.6 \pm 11.58$ 'ini

almışlardır. 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). Uygulanan beslenme programında LO ve GTO yağlarının kullanılması alınan 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'nun $\%152.85 \pm 19.54$ 'ünü almışlardır (Tablo 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. Diyetle LO alımı 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 düzeylerinin 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 (10). Bu çalışmada uygulanan beslenme programının en önemli ögesi olan LO alımları incelendiğinde çalışma sırasında bireylerin önerilen yağın ortalama $\%77.5 \pm 32.01$ 'ini aldıkları izlenmiştir. Hastalar diyetle uyum göstermişlerdir.

Çalışma sırasında bireyler önerilen GTO yağının ortalama $\%34.38 \pm 23.24$ 'ünü almışlardır. Hastaların GTO'nun organoleptik özelliklerini sevmemesinden dolayı besinlerin pişirilmesinde yağ kullanılmayan yöntemleri tercih ettikleri bu nedenle de GTO alımlarının hedeflenenin altında kaldığı görülmüştür.

Çalışmaya katılan 3 bireyin 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 6).

n 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 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) 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 (22). 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). Seksen dokuz erkek çocukla yapılan bir çalışmada (ortalama 4.7 ± 4.1 yaş) LO ile tedavi yapılmış ve günlük yağ alımlarında kısıtlama uygulanmıştır. Plazma yağ asitleri ve klinik durum 6.9 ± 2.7 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada, LO, MRI'daki anormalliklerin azalması ile ilişkili bulunmuştur (14). Bu çalışmada ALD'de diyet tedavisinin yalnızca kan VLCFA düzeyleri üzerine etkileri incelenmiştir. Nörolojik muayene bulguları ve MRI bulguları üzerine etkisini görebilmek için uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Bu çalışmada, özellikle plazma C26:0, C22:0 ve C24:0 değerlerinde belirgin negatif korelasyon olmasına karşın diyetle önerilen LO'nun alım yüzdesi ile plazma çok uzun zincirli yağ asidi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışmada 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.

Sonuç olarak, çocukluk ve adolesan çağı ALD'sinde, özellikle asemptomatik hastalarda, enerjinin %20'si LO'dan, %10-15'i GTO'dan gelecek şekilde, <3 mg C26:0 yağ asidi içeren diyet tedavisi önerilmektedir. Beslenme tedavisi ortaya çıkmış semptomların geriye dönüşünü sağlayamamakta ancak kan VLCFA düzeylerini azaltarak yeni semptom oluşumunu engelleyebilmektedir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. David RB, Bodensteiner JB, Mandelbaum DE, Olson B. Clinical Pediatric Neurology. 1st ed. New York, Demos Medical; 2009.
2. X-linked Adrenoleukodystrophy Database. Erişim: 09 Eylül 2012. Ağ sitesi: <http://www.x-ald.nl>
3. University of Maryland Medical Center. Erişim: 09 Eylül 2012. Ağ sitesi: <http://www.umm.edu/ency/article/001182trt.htm>
4. Van Geel BM, Assies J, Wanders RJA, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;63:4-14.
5. Steinberg SJ, Moser AB, Raymond GV. X-Linked Adrenoleukodystrophy (Elektronik Sürüm). Seattle: Gene Reviews. 1993-2012.
6. Özenoğlu A, Köksal G. Adrenoleukodistrofi. Katkı Pediatri Dergisi 1999;20(4):563-576.
7. Moser HW, Moser AB, Hollandsworth K, Brereton NH, Raymond G. "Lorenzo's Oil" therapy for X-linked adrenoleukodystrophy: Rationale and current assessment of efficacy. J Mol Neurosci 2011;33:105-113.
8. Geel BM, Assies J, Haverkort EB, Koelman JHTM, Verbeeten BJr, Wanders RJA, et al. Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil". J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:290-299.
9. Bandolier 1994-2007. Erişim: 09 Eylül 2012, Ağ sitesi: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/neuro/lorenz.html>
10. Suzuki Y, Imamura A, Shimosawa N, Kondo N. The clinical course of childhood and adolescent adrenoleukodystrophy before and after Lorenzo's oil. Brain Dev 2001;23:30-33.
11. Deon M, Garcia MP, Sitta A, Barschak AG, Coelho DM, Schimit GO, et al. Hexacosanoic and docosaenoic acids plasma levels in patients with cerebral childhood and asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: Lorenzo's oil effect. Metab Brain Dis 2008;23:43-49.
12. Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau MC, Rocchiccioli F, Cartier N, Jambaque I, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids ("Lorenzo's Oil") as

- treatment for adrenomyeloneuropathy. *N Engl J Med* 1993;329:745-752.
13. Moser HW. Treatment of X-linked adrenoleukodystrophy with Lorenzo's oil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:279-280.
 14. Moser HW, Raymond GV, Lu S, Muenz LR, Moser AB, Xu J. Ve diğeri. Follow-up of 89 Asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol* 2005;62:1073-1080.
 15. Kaplan A, Zemel B, Neiswender K, Stallings V. Resting energy expenditure in clinical pediatrics: measured versus predicted equations. *J Pediatr* 1995;127:200-5.
 16. Shapiro SS, Wilk MB. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika* 1965;52:591-611.
 17. Banik N, Ray SK. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology Brain and Spinal Cord Trauma*. New York: Springer. 2009.
 18. Öner AF, Özer R, Anlar Ö, Aslan Ş, Güven MB, Ceylan A. Adrenplökodistrofi (Addison-Schilder Hastalığı): İki erkek kardeş sunumu. *Van Tıp Dergisi* 1999;6(2):43-46.
 19. Dickey W, Lyttle JA, Sawhney BB, Kennedy L. Case report adrenomyeloneuropathy. *Ulster Med J* 1987;56(2):149-151.
 20. Yıldız BO, Gedik O. Adrenoleukodystrophy: Two case reports and a review of the literature. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2000;1:37-40.
 21. Yıldız Ö, Memik NÇ, Kara B, Ardiç H, Ağaoğlu B. Çocukluk çağı serebral tip adrenolökodistrofi'de tanı ve ayırıcı tanı zorlukları: Bir olgu sunumu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011;48:261-264.
 22. Uziel G, Bertini E, Bardelli P, Rimoldi M, Gambetti M. Experience on therapy of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991;13:274-279.