

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI DEĞERLENDİRMELERİ

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Erhan BERK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Değerlendirmeleri

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Erhan BERK

yaz
yayınları

2025

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Değerlendirmeleri

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Erhan BERK

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8508-03-1

Ekim 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Çocukluk Çağı Baş Ağrıları	1
<i>Erhan BERK</i>	
Çocuklarda Vitamin B12 ve Kardiyak Etkileri	10
<i>Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU</i>	
Fenilketonürlü Çocuklarda Büyüme ve Beslenme Durumu: Literatür ve Geniş Türk Kohortundan Elde Edilen Bulguların Entegrasyonu.....	27
<i>Neryal TAHTA, Turgay COŞKUN</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞ AĞRILARI

Erhan BERK¹

1. GİRİŞ

Baş ağrıları çocukluk çağı periyodunda acil klinikleri ve polikliniklerde sık görülen önemli bir başvuru oranını oluşturmaktadır. Çocukluk çağına baş ağrıları nörolojik bozuklukların yanında bazı sistemik hastalıkların bir parçası olan bir durum olabilir. Genel olarak toplumlarda çocuklarda en sık görülen semptomlardan bir tanesi baş ağrısıdır. Yapılan bir araştırmada baş ağrısı sıklığı okul çağı çocuklarının %58,4; tüm çocukluk çağına ise %26,6 ve %93,3 aralığında olduğu saptanmıştır (1,2). Ülkemizde yapılan bir araştırma da baş ağrısı ilköğretim çağı çocuklarında %10,4, ortaöğretim ve lise düzeyindeki çocuklarda %17,8 tespit edilmiştir(3).

Çocukluk dönemi baş ağrılarında öncelikle primer ve sekonder baş ağrısı ayırımı yapılmalıdır. Çünkü primer baş ağrısı çocuklarda %34,1 sıklığında, sekonder baş ağrısı %4,4 oranında görülmektedir(3). Baş ağrısının çok yaygın olması, çocukların günlük yaşamını ve eğitim başarılarını etkilemesi ve daha da önemlisi ailede ciddi tedirginlik oluşturmaları nedeniyle ile üzerinde önemle durulmalıdır. Şehirleşmenin artması teknolojik gelişmesi ile birlikte günlük hayatta yaşanan değişiklikler çocuklarda baş ağrısı şikayeti ile başvurularda artışa neden olmuştur(4). Görülme sıklığı günümüzde artarak yükselen çocukluk çağı baş ağrılarının araştırılması ve tedavisi

¹ Dr. Öğrt. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. erhan.berk@ozal.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5558-6489.

giderek önem kazanmıştır. Bu nedenlerden dolayı çocukluk dönemi baş ağrıları üzerine çalışmalar önem kazanmıştır.

2. BAŞ AĞRILARININ SINIFLANDIRILMASI, TEDAVİSİ VE KORUNMA

Çocuklarda baş ağrısı olan çocukta değerlendirmeye ayrıntılı öykü ile başlamalı, özenle yapılan sistemik ve nörolojik muayene ile baş ağrısı tipinin belirlenmesinde çok önemlidir. Baş ağrısının tipinin belirlenmesinde laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, öykü, baş ağrısının şekli, fizik ve nörolojik inceleme ile belirlenir. Çocukluk çağı baş ağrılarının değerlendirilmesinde ana amaç primer veya sekonder baş ağrısı ayırımının yapılarak tanı ve tedavi planlamasının yapılmasıdır. Primer baş ağrılarında etyolojide bir sebep yokken sekonder baş ağrılarında altta metabolik, organik veya yapısal bir neden bulunmaktadır. Çocuklarda primer baş ağrısı sıklığı %34,1 sekonder baş ağrısının %4,4 oranında olduğu gösterilmiştir(3). Primer baş ağrılarının önemli bir kısmını migren veya gerilim tipi baş ağrıları gibi baş ağrıları oluşturmaktadır (4). Yapılacak ayrıntılı inceleme ve nörolojik muayene sekonder nedenlerin saptanmasında yardımcı olur. Ayrıca ailelerin kaygılarını yatıştırmada önemli rol oynar(5).

İlk defa veya şiddetli başlayan akut baş ağrısı, baş ağrısının görülme sıklık ve şiddetinde artış, bilinç değişikliği olması, papil ödem, anormal göz hareketleri veya taraf gösteren lokalize edilebilen nörolojik bulguların saptanması önemli bulgulardır. Ayrıca ateş, kilo kaybetme, döküntü, eklemlerde ağrı gibi sistemik belirti ve bulguların varlığı, uykudan uyandıran baş ağrısı, baş ağrısına kusmanın eşlik ettiği baş ağrılarında altta yatan bir patoloji mutlaka araştırılmalıdır.

Baş ağrısı şikayeti ile hastane başvurularda akut ve kronik baş ağrıları büyük bir oranı oluşturmaktadır. Tanı ve

tedaviyi kolaylaştırmak amacı ile baş ağrılarını dört ana başlık halinde incelemek ve sınıflamak mümkündür: 1) akut 2) akut, tekrarlayıcı 3) kronik ilerleyici 4) kronik ilerleyici olmayan (6). Akut tekrarlayıcı veya kronik ilerleyici olmayan baş ağrıları genellikle primer baş ağrılarına bağlı olsa da belirli durumlarda sekonder nedenler göz ardı edilmemelidir. Kronik ilerleyici baş ağrıları en korkulan baş ağrısı nedeni olup ayrıntılı araştırılmalıdır. Tek akut baş ağrısı sıklıkla benign olup çoğunlukla bir viral enfeksiyon veya primer baş ağrısı nedeni tarafından tetiklenebilirse de ciddi nedenlerin de akut baş ağrısına neden olabileceği unutulmamalıdır.(6)

2.1. Primer Baş Ağrıları

2.1.1. Migren

Migren çocukluk periyodunun en çok görülen primer baş ağrısı nedenidir. Migren tanısı görüntülemeye gerek kalmaksızın öykü ve muayene ile konmaktadır. Aurasız migren sıklığı çocukluk çağında auralı migrene göre daha yüksektir. Migren ağrısı tek veya çift taraflı olabilir ve sıklıkla frontal ve temporal yerleşimlidir ve zonklayıcı karakterdedir. İzole oksipital bölgede başağrısı çok nadir gözlenir, bu durumda mutlaka farklı etyolojiler araştırılmalıdır. Erişkin ve çocuklarda patofizyoloji benzer olup nöral ve vasküler karmaşık etkileşimlere dayanmaktadır. Migrende genetik bileşen çok güçlü olsa da kalıtım şekli karmaşıktır. Değişik aile bireylerinde çok farklı klinik bulgular olabilmektedir. Genetik nedenler gibi çevresel nedenler de migren patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Migren başağrısı erişkinlere göre çocuklarda daha kısa sürmektedir. Fotofobi veya fonofobiye bağlı olarak çocuk sessiz ve karanlık bir yer aramaktadır. İştahsızlık, bulantı ve kusma sık olup uyku ile şikayetler gerilemektedir. Ağrıyı tetikleyen nedenler stres, yorgunluk, uykusuzluk, hastalık, açlık ve dehidratasyondur.(7)

Aura çocukluk çağı migreninde sık karşılaşılan bir semptom olmamakla beraber genellikle yarım saat önce başlamakta ve 5-20 dakika sürmektedir. Auralar sıklıkla görsel olup skotom, geçici bulanık görme, zig-zag çizgileri, ı ışık parıldamaları şeklinde iken şekilleri gerçek boyutundan büyük veya küçük görme veya hareket etmeyen cisimleri sanki hareket ediyormuş gibi görme gibi daha da karmaşık olabilir. Diğer auralar duyuşal şikayetler, konfüzyon, güçsüzlük, amnezi veya afazi şeklinde olabilir. Migrende auralar tamamen geri dönüşümlü olup, tekrarlayıcıdır ve genellikle 30 dakikadan kısa sürmektedir. Çocuk yaş gurubunda görülen baş ağrısı olmadan görülen periyodik, paroksizmal migren eşdeğeri sendromlar ise sıklık kusma, paroksizmal vertigo, abdominal migren ve benign paroksizmal tortikollistir.

2.1.2. Gerilim Tipi Baş Ağrısı

Gerilim tipi baş ağrıları çocuklarda sık rastlanan bir baş ağrısı tipidir. Migrene göre ağrı şiddeti daha azdır, bir saat veya günlerce sürebilir ve sıklıkla sıkıştırıcı tiptedir. Baş ağrısına genellikle boyun ve omuz kısmında olan kas ağrısı ve gerginlik eşlik eder. Stres gibi tetikleyici faktörlerin ve altta yatan depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların öyküde saptanması çok önemlidir.

2.1.3. Diğer Primer Baş Ağrıları

Migren ve gerilim tipi baş ağrısında kullanılan tedaviler bu ağrılarda etkili olmadığından tanınması çok önemlidir. Bu grupta küme baş ağrısı, paroksizmal hemikrani ve kısa süreli konjunktival kızarma ve yaşarma ile birlikte olan tek taraflı nöraljiform baş ağrısı atakları bulunmaktadır. Bu paroksizmal baş ağrılarına tek taraflı göz kızarıklığı, gözde yaşarma, nazal konjesyon, burunda akıntısı, göz kapağında şişlik, miyozis, pitozis ve ağrının olduğu bölgede terleme gibi yakınmalar eşlik etmektedir. Nadir görülen bir baş ağrısı tipi de trigeminal sinir

ilk dalında olan (orbita, temporal ve parietal alan) düzensiz aralıklarla gelen ve kısa süren birincil bıçak saplanır tarzda olan baş ağrısıdır.

2.2. Sekonder Baş Ağrıları

Sekonder baş ağrıları alta yatan bir nedene bağlı olarak gelişir. Diğer bir değişle organik baş ağrılarıdır. Çocukluk çağında en sık sekonder baş ağrısı nedenleri enfeksiyonlar (ekstrakraniyal veya intrakraniyal), travma, vasküler bozukluklar, hidrosetali, tümörler, madde kullanımı, metabolik hastalıklar ve hipoksi, kafa tası ile ilişkilendirilen patolojiler (sinüs, boğaz, göz, orta kulak, vs.) ve epileptik bozukluklardır.

2.3. Baş Ağrısında Korunma ve Tedavi

Tedaviden önce baş ağrısının primer veya sekonder olduğunun ayrımı önemlidir. Sekonder baş ağrıının tedavisi nedene yönelik olarak planlanmalıdır. Primer baş ağrısı koruması ve tedavisinde baş ağrıları konusunda eğitim ve ailenin endişesinin giderilmesi gereklidir. Ağrı şiddetinin, sıklığının, süresinin ve tetikleyicilerinin belirlenmesi, önleyici tedavi gerekip gerekmediğine karar verilmesi ve tedavi yanıtının gözlenebilmesi açısından tutulan baş ağrısı günlüğü yararlıdır. Tetikleyici nedenler arasında stres, açlık ve öğün atlama, uyku düzeninde bozulma, aşırı egzersiz, seyahat, enfeksiyonlar, kokular, monosodyum glutamat içeren hazır gıdalar, kafein içeren içecekler, çikolata, kola, dondurma, peynir ve çerez olabilir. Tedavi dört ana başlıkta değerlendirilir: Yaşam şeklideğişikliği, Akut baş ağrısı tedavisi, Tamamlayıcı tedavi, Önleyici tedavi (8)

2.3.1. Yaşam Şekli Değişikliği

Baş ağrısını tetikleyen veya arttıran tüm alışkanlıklar tespit edilmeli ve baş ağrısını tetikleyebilecekler değiştirilmelidir. Bu değişiklikler yeterli ve düzenli uyku,

elektronik aletlerin gece yatak odasından uzaklaştırılması, düzenli ve yeterli beslenme (kahvaltı dahil), kafein gibi ağrıyı provoke edebilecek içecek ve yiyeceklerin alımını kısıtlanması, yeterli miktarda sıvı alımı, stresten uzak durma veya stresi yönetebilme ve düzenli egzersizi içermelidir. Baş ağrısına eşlik edebilecek anksiyete, depresyon ve engellenemeyen stres faktörleri varsa çocuk ve ergen psikiyatri uzmanlarından destek alınmalıdır.(6)

2.3.2. Akut Baş Ağrısı Tedavisi

Her atak için geçerlidir, hafif şiddetteki ağrılar tedavi gerektirmeyebilir. Gürültüsüz ve hafif ışık olan bir odada uyku iyi bir tedavi yöntemidir. İlaçlar mümkün olduğunca atağın başladığı erken dönemde verilmelidir. Analjezik kötü kullanımına bağlı başağrısını engellemek için fazla ağrı kesici kullanımı kısıtlanmalıdır. İbuprofen, asetaminofen ve naproksen genellikle akut tedavide etkinliği kanıtlanmış ilaçlardır. Bu ilaçların etki etmemesi durumunda çocuklarda güvenilirlik ve etkinlikleri hakkında yeterli bilgi olmamakla birlikte triptanların da 7 denenebileceği bildirilmektedir. Antiemetikler, belirgin bulantı ve kusması olan hastalarda yukarıdaki tedaviye ek olarak verilebilir. Tek bir kez kusması olan veya kustuktan sonra baş ağrısı geçen hastalarda önerilmez. Tablo 4'te akut tedavide verilebilecek ilaçlar, dozları ve yan etkileri belirtilmiştir (8)

2.3.3. Tamamlayıcı Tedavi

Tamamlayıcı tedaviler, özellikle kronik veya tekrarlayıcı episodik baş ağrılarında yararlıdır. Başarılı olan biyodavranışsal teknikler arasında “biofeedback” tedavisi, rahatlatma teknikleri, hipnoz, akupunktur, başa çıkma mekanizmaları açısından eğitim, uygun fizik tedavi veya mesaj tedavisi bulunmaktadır.(9)

2.3.4. Önleyici Tedavi

Önleyici tedavi uygulanacak hastanın ayda dört veya daha çok baş ağrısı olan, günlük yaşam aktiviteleri veya yaşam kalitesi etkilenen (okula gidememe gibi) hastalarda önerilir. Burada kullanılan ilaçlar, istenmeyen etkileri nedeni ile düşük dozda başlanır ve ihtiyaç halinde dozları arttırılır. Ağrıda anlamlı bir azalma görülmesi bazen 8-12 haftayı bulabilir. Bu konuda hasta ve ailesi bilgilendirilmelidir. Yan etkilere dikkat edilerek tedaviye küçük çocuklarda en az 6-8 hafta, büyük çocuklarda minimum 4-6 ay veya okul durumuna göre devam edilmelidir. Tedavinin başarısı, ağrı şiddetindeki tolere edilebilir azalma ile beraber ağrı sıklığını yarı yarıya azaltmak olarak öngörülmelidir. Bu dönemde hastanın tuttuğu ağrı günlüğü bilgi verici olacaktır. Önleyici tedavide ilaç seçimi migren ve gerilim tipi birlikteyse ve uyku sorunu varsa amitriptilin, kilo fazlalığı varsa topiramat, iştahsızsa siproheptadin veya valproat, ilaç kötü kullanımı varsa valproat, psikiyatrik eş hastalıklar veya depresyon varsa antidepresanlar şeklinde yapılabilir.

3. SONUÇ

Çocukluk döneminde baş ağrısı yakınması oldukça sıktır. Öncelikle ayrıntılı bir anamnez alınması, fizik ve nörolojik muayenelerinin dikkatle yapılması, eğer gerek duyuluyorsa laboratuvar tetkiklerin istenmesi, primer ve sekonder baş ağrısı ayrımının yapılarak tedavinin buna göre düzenlenmesi gerekmektedir. Primer baş ağrılarında tedavi kadar koruyucu önlemlerin de önemi akılda tutulmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Özge A. Çocukta Migren. In: Dervent A, Ayta S, Çoker Ö, Uludüz D (eds). Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehber Kitabı. 2015. 1. baskı, Türk Nöroloji Derneği, 2015:133- 7.
2. Dooley JM, Gordon KE, Wood EP. Self-reported headache frequency in Canadian adolescents: Validation and follow-up. Headache. 2005;45:127- 31.
3. Aytaçoğlu H, Özge A, Kostekçi İ, Taşdelen B, Öksüz N, Toros F. The Effects of Daily Variables on Primary Headache Disorders in High-School Children; A Proposal For A Cut-off Value For Study/Leisure Time Regarding Headache Types. Journal of Neurological Sciences. 2011;28:453- 64.
4. Özge A, Termine C, Antonaci F, Natriashvili S, Guidetti V, Wöber- Bingöl C. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part I: Diagnosis. J Headache Pain. 2011;12: 13-23.
5. Özge A, Bugdaycı R, Şaşmaz T, Kaleağası H, Kurt O, Karakelle A, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: A school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. Cephalalgia. 2002;22:791– 8.
6. Sema H, Uluç Y, Nihal OD. Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Klavuzları. 2014 Türkiye milli pediatri derneği ve Türkiye çocuk nöroloji derneği ortak klavuzu. 2014; 1-12
7. Şenbil N, Aysun S. Çocukluk çağı baş ağrıları. Çocuk Nörolojisi. Ankara, 2010; 335-344.
8. Babineau SE, Green MW. Headaches in children. Continuum (Minneapolis). 2012;18:853-868.

9. Termine C, Ozge A, Antonaci F, Natriashvili S, Guidetti V, Wöber-Bingöl C. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part II: therapeutic management. J Headache Pain. 2011;12:25-34.

ÇOCUKLARDA VİTAMİN B12 VE KARDİYAK ETKİLERİ

Pınar DERVİŞOĞLU ÇAVDAROĞLU¹

1. GİRİŞ

B12 vitamini suda çözünen, insan vücudu için koenzim işlevi gören temel bir vitamindir ve kritik biyolojik süreçlerde rol alır. Başlıca işlevleri arasında metilasyon döngüsü, DNA sentezi, yağ asidi ve enerji metabolizması ve sinir sistemi üzerinde ki etkileri sayılabilir. Diğer bir ifade ile B12 vitamini hem genetik materyalin doğru replikasyonu hem de sinir sistemi bütünlüğü için zorunludur. Bu nedenle, yetersizlik sadece hematolojik değil, aynı zamanda nörolojik ve metabolik bozukluklara da yol açar. Çocukluk çağı büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu dönemdir. Bu nedenle de B12 sinir sistemi olgunlaşması, hücre bölünmesi ve enerji metabolizması için kritik öneme sahiptir. Yetersizlik, erişkine göre daha hızlı ve kalıcı etkiler bırakabilir (Froese, Fowler ve Baumgartner, 2019) Çocuklarda kalp hastalıkları daha fazla doğumsal kalp hastalıkları olarak karşımıza çıkar ve sıklığı %0,8'dir (Liu ve ark., 2019). B12 vitaminin eksikliği edinsel kalp hastalıklarında rol oynayabileceği gibi, intrauterin dönemden itibaren de konjenital kalp hastalıklarının etyolojisinde yer alabilir. Bu bölümde vitamin B12 nin fizyolojisini, çocuklardaki etkilerini ve kardiyovasküler sistem üzerindeki rolünden bahsedilecektir.

¹ Doç Dr, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, pdervisoglu@sakarya.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5726-0362.

2. VİTAMİN B12 FİZYOLOJİSİ

B12 vitamini, DNA sentezi, hücrel enerji üretimi ve nörolojik fonksiyonlar için gerekli olan suda çözünen bir vitamindir. Benzersiz emilim yolu, karmaşık taşıma mekanizmaları ve kritik koenzim rolleri, fizyolojisini diğer vitaminlerden farklı kılar. Eksikliği, hematolojik ve nörolojik bozukluklara yol açabilir, bu da fizyolojik süreçlerini anlamının önemini vurgular. B12 vitamini mide asidi ve pepsin tarafından midedeki gıda proteinlerinden salınır, daha sonra haptokorin'e bağlanır. Duodenumda, pankreas enzimleri B12'yi serbest bırakarak intrinsek faktöre (IF) bağlanmasına izin verir. B12 vitamini-IF kompleksi, ileumdaki mukoza reseptörleri tarafından alınır. Reseptörün tam yapısı araştırılmaktadır; kubilin ve amnionless proteinlerinden oluştuğu düşünülmektedir ve bu bileşenleri yansıtmak için “cubam” olarak adlandırılmıştır. Dolaşıma girdikten sonra, B12 hücrel alım için esas olarak transkobalamin II'ye bağlanır ve daha küçük bir fraksiyon haptokorin 6'ya bağlanır (Kozyraki ve Cases, 2013; Simonenko, Bogdanova ve Kuldyushev, 2024). Hücrelerin içinde, B12 iki temel enzim için bir kofaktör görevi görür: metiyonin sentaz (DNA metilasyonu ve homosistein metabolizmasında rol oynar) ve metilmalonil-CoA mutaz (mitokondriyal enerji üretimi ve yağ asidi metabolizması için önemlidir). Bu yollardaki bozulma, bozulmuş DNA sentezine, epigenetik değişikliklere ve mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açabilir (Mathew ve diğerleri, 2024:25) (Guéant ve ark., 2013). Vücut, günlük yaklaşık %0,1'lik kayıplarla, çoğunlukla karaciğerde 3-5 mg B12 depolar. B12 safrada atılır ve enterohepatik dolaşım yoluyla yeniden emilir; fazlalık idrar ve dışkıda kaybolur. Bu verimli geri dönüşüm, eksiklik semptomlarının alım durduktan sonra gelişmesinin yıllar alabileceği anlamına gelir (O'Leary ve Samman, 2010; Halczuk, Kaźmierczak Barańska, Karwowski, Karmańska ve Cieślak, 2023).

2.1. Vitamin B12 Emilimi;

2.1.1. Mide

- Besinle alınan B12 proteinden pepsin ve mide asidiyle ayrılır.
- Tükürük kaynaklı R-bağlayıcı B12'ye bağlanır.

2.1.2. Duodenum

- Pankreas enzimleri haptokorini parçalar, B12 serbestleşir.
- İntrinsik faktör ile kompleks oluşur.

2.1.3. Terminal ileum

- Cubilin–amnionless reseptörü IF–B12 kompleksini alır.
- Az miktar ($\%<1$) pasif difüzyonla emilebilir.

2.1.4. Kan dolaşımı

- ATP-bağlı taşıyıcılarla kana geçer.
- Transkobalamin-2 aracılığıyla dokulara taşınır.

2.1.5. Hücre içi

- Aktif formları metilkobalamin ve adenosilkobalamine dönüştürülür (Şekil 1).

B12 Vitamininin Emilimi



Şekil 1. Vitamin B12'nin emilimi.

3. DİYET VE VİTAMİN B12

B12 vitamini esas olarak hayvansal besinlerde bulunur; özellikle ıstiridye ve karaciğer bu vitaminin en yoğun kaynaklarıdır. Et, süt ürünleri ve yumurta da önemli miktarlarda B12 içerir. Doğal hâliyle bitkisel gıdalarda B12 yer almaz, yalnızca takviye edilmiş ürünler bu açıdan istisna olabilir (Stabler, 2020). Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin verilerine göre günlük B12 gereksinimi bebeklerde yaklaşık 0,4 mikrogramdan başlayarak yetişkinlerde 2,4 mikrograma kadar yükselir; gebelik ve emzirme sürecinde ise bu ihtiyaç bir miktar artar. Düzenli olarak hayvansal gıda tüketen bireyler genellikle yeterli B12 alırken, vegan veya sıkı vejetaryen beslenen kişilerin ek takviye

kullanmaları ya da B12 ile zenginleştirilmiş gıdaları tercih etmeleri önerilir (Allen, 2010).

3.1. Vitamin B12 eksikliğinin nedenleri şöyle sıralanabilir

3.1.1. Mide Kaynaklı (İntrinsik Faktör Üretim Bozukluğu)

- Pernisiyöz anemi: İntrinsik faktör veya paryetal hücrelere otoantikör.
- Gastrektomi ve/veya bariatrik cerrahi: Mide dokusunun çıkarılması.
- Kronik gastrit / otoimmün metaplastik atrofik gastrit: Asit ve IF üretiminde azalma.

3.1.2. İnce Bağırsak (Terminal İleum) Sorunları

- Malabsorpsiyon sendromu
- İleum rezeksiyonu veya bypass
- Crohn hastalığı, çölyak hastalığı
- Bakteriyel aşırı çoğalma, blind loop
- Balık tenyası (Dibothriocephalus latus) enfestasyonu

3.1.3. Pankreasla İlgili

- Pankreatit
- Pankreas yetmezliği

3.1.4. Diyetle İlgili

- Vegan veya katı vejetaryen beslenme
- B12 eksik anneden emzirilen bebek
- Gebelik/laktasyonda hayvansal protein kısıtlılığı

3.1.5. Emilim/Metabolizma Engelleyicileri (İlaç ve Kimyasal)

- Metformin (biguanid), neomisin
- Proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör antagonistleri
- Azot oksit anestezisi veya eğlence amaçlı kullanımı

3.1.6. Genetik / Kalıtsal

- Transkobalamin II eksikliği
- Imerslund–Gräsbeck sendromu (CUBN veya AMN gen defekti)
- Juvenil kobalamin eksikliği
- Hücrel B12 metabolizması bozuklukları

Çocukluk çağında B12 vitamini yetersizliğinin düşünüldüğünden daha yaygındır. Bebeklerde bu eksiklik; büyüme eğrisinde sapma, iştahsızlık, huzursuzluk, halsizlik ve çeşitli nörolojik bulgular gibi özgül olmayan belirtilerle kendini gösterebilir. Yenidoğanın B12 depoları büyük ölçüde annenin gebelik sırasındaki vitamin durumuna bağlıdır ve annede eksiklik varsa bebekteki karaciğer rezervleri yetersiz kalabilir; bu da genellikle 3–4. aydan itibaren belirti verebilir. Yaşamın ilk yıllarında gelişen B12 eksikliği, merkezi sinir sistemi üzerinde geri dönüşü olmayan etkiler bırakabileceğinden erken tanı ve tedavi hayati önem taşır (Green, 2017).

4. VİTAMİN B12 SİSTEMİK ETKİLERİ

Çocuklarda B12 vitamini eksikliği, hızla büyüyen dokular ve gelişmekte olan organ sistemleri üzerinde çok yönlü ve derin etkiler oluşturur.

Başlıca sistemler ve ayrıntıları şöyledir:

4.1. Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemi: Vitamin B12, miyelin sentezinde ve nöronal metilasyon süreçlerinde rol oynar. Eksikliğinde gelişimsel gecikme, motor ve dil gelişiminde gerilik, irritabilite, hipotonisite, dengesizlik, kognitif yavaşlama ve bazen nöbetlere yol açabilir. Uzun süreli eksiklik, geri dönüşsüz nörolojik hasar (spastisite, entellektüel yetersizlik gibi) bırakabilir.

Periferik sinir sistemi: Duyu bozukluğu, parestezi, reflekslerde azalma, polinöropati görülebilir. Miyelin kaybına bağlı kas güçsüzlüğü ve yürüme zorlukları gelişebilir (Mathew ve ark.2014).

4.2. Hematopoetik Sistem

DNA sentez bozukluğuna neden olur. Folat ile birlikte B12, timidin üretimi için gereklidir. Eksiklik hücre bölünmesini yavaşlatır ve megaloblastik anemiye neden olur. Laboratuvar bulguları olarak, makrositoz, lökopeni, trombositopeni görülebilir. Klinik bulgular arasında halsizlik, solukluk, çarpıntı ve büyüme geriliği sıralanabilir. Ağır olgularda hemolitik anemi ve ikincil kardiyak yetersizlik gelişebilir (Sobczyńska-Malefora, Delvin, McCaddon, Ahmed ve Harrington, 2021).

4.3. Gastrointestinal Sistem

Büyüme geriliğiyle birlikte iştahsızlık, kilo kaybı ve malabsorpsiyon bulguları görülebilir. Glossit (parlak kırmızı, ağrılı dil), aftöz lezyonlar ve hafif ishal sık rastlanır (Ghosh ve diğerleri, 2016).

4.4. Kas-İskelet Sistemi

Enerji metabolizması yavaşlar; kas tonusu azalır, motor gelişim gecikir. Uzamış eksiklik kemik iliği ve kas dokusunda trofik bozukluklara neden olabilir.

4.5. Bağışıklık Sistemi

Lökopeni ve lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir. Hücrel immün yanıt zayıflar (Mikkelsen ve Apostolopoulos, 2019).

5. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

B12 eksikliği, homosistein metabolizmasını bozar ve damar endoteline zarar vererek çocukluk çağında bile aterosklerotik değişiklik riskini artırabilir. Anemiye bağlı olarak dokulara oksijen taşınması azalır; kalp debisi artar, taşikardi ve konjestif kalp yetersizliği görülebilir. Kardiyovasküler sistem üzerinde ki etkilerini daha detaylı inceleyecek olursak şunları söyleyebiliriz. Çocuklarda B12 vitamini eksikliği ile kalp hastalığı ve kardiyometabolik riskler arasında anlamlı ilişkiler gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. B12 vitamini eksikliği, çocuklarda kalp sağlığını olumsuz etkileyebilecek çeşitli biyobelirteçlerde ve kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulmalara yol açabilir. B12 vitamini, kardiyovasküler sistemin sağlığı açısından yalnızca anemiyle ilişkili değildir; metilasyon döngüsü, homosistein metabolizması ve miyokard oksijenlenmesi üzerinden doğrudan ve dolaylı birçok etki gösterir. Çocuklarda bu etkiler büyüme ve gelişme dönemi nedeniyle özellikle önemlidir (Guéant ve ark., 2013).

5.1. Hiperhomosisteinemi ve Endotel Hasarı

B12 vitamini, metionin sentaz enziminin önemli bir kofaktörüdür. Bu enzim, homosisteini metionine dönüştürerek metilasyon döngüsünü sürdürür ve homosistein düzeylerinin normal kalmasını sağlar. B12 yetersizliği metionin sentaz aktivitesini yavaşlatır. Bu da homosistein birikimine yol açar (Monasso ve ark., 2021).

5.2. Endotel Üzerine Etkiler

Yüksek homosistein endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin artmasına, nitrik oksit üretiminde azalmaya ve oksidatif strese neden olur. Bu durum damar iç yüzeyinde inflamasyon, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar elastikiyetinin bozulmasıyla sonuçlanır. Endotel bariyerinin zayıflaması, trombosit yapışkanlığını ve pıhtı oluşumunu kolaylaştırır. Çocukluk döneminde başlayan bu süreç; erken aterosklerotik plak oluşumuna, damar sertliğine, uzun vadede koroner arter hastalığı, inme ve diğer kardiyovasküler olayların riskinin artmasına zemin hazırlar (Domínguez-López ve ark., 2023).

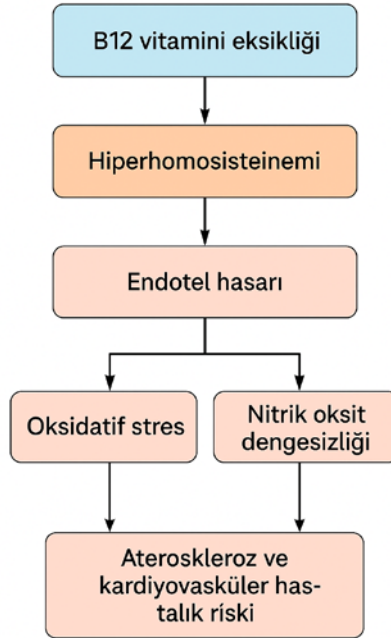
5.3. Klinik Önemi

Çocuklukta bile hiperhomosisteinemi tespit edilen olgularda endotel fonksiyon testleri bozulmuş bulunmuştur. B12 replasmanı ile homosistein düzeyleri hızla normale döner, böylece ileride gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilir. Hiperhomosisteinemi, kalp ve damar sağlığını birçok yoldan olumsuz etkileyen karmaşık bir süreçtir. Kandaki homosistein düzeyinin yükselmesi, öncelikle damar iç yüzeyini kaplayan endotel hücrelerinde oksidatif stres ve nitrik oksit üretiminde azalma ile sonuçlanır. Nitrik oksit, damarların gevşemesi ve sağlıklı kan akımı için kritik bir moleküldür; bu nedenle azaldığında damar elastikiyeti bozulur, kan basıncı artar ve endotel disfonksiyonu gelişir. Artan oksidatif stres ve inflamasyon, damar duvarında kolesterol ve lipoprotein birikimini kolaylaştırarak aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırır (Şekil 2). Yüksek homosistein aynı zamanda pıhtılaşma mekanizmalarını uyarır, doğal antikoagülan sistemleri baskılar ve trombositlerin daha kolay kümelenmesine yol açar; bu da koroner arterlerde tromboz riskini belirgin biçimde artırır. Sonuç olarak, koroner damarların daralması ve tıkanması myokarda giden oksijen akışını kısıtlayarak miyokard enfarktüsü

riskini yükseltir. Uzun dönemde tekrarlayan küçük damar tıkanmaları ve beslenme bozukluğu, kalp kasında yapısal değişikliklere ve ritim bozukluklarına zemin hazırlar (Liu ve ark., 2022). Bu nedenle, özellikle B12 vitamini veya folat eksikliğine bağlı gelişen hiperhomosisteineminin erken tanınması ve düzeltilmesi, çocukluk çağından itibaren kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından büyük önem taşır.

5.4. Megaloblastik Anemi ve Miyokard Yüğü

B12 eksikliğine bağlı DNA sentez bozukluğu, makrositik-megaloblastik anemiye neden olur. Azalan hemoglobin, doku hipoksisi ve kardiyak debi artışa neden olur. Uzamış veya ağır anemide, taşikardi, üfürüm, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomegali gelişebilir. Özellikle süt çocuklarında miyokard rezervi düşük olduğundan bu tablo daha çabuk gelişebilir.



Şekil 2. Hiperhomosisteinemi ateroskleroz yolağı

5.5. Otonom Sinir Sistemi ve İleti

Miyelin sentezindeki bozulma, kalbin otonom sinir kontrolünü etkileyebilir. Sinüs taşikardisi, nadiren iletim blokları veya QT değişiklikleri bildirilmektedir. Yetişkin grubunda B12 vitamini eksikliği ile ilgili bir çalışmada B12 eksikliği olanlarda sol ventrikül EF'nin önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuştur (Liu ve ark., 2022). B12 vitamini eksikliği olan hastalarda küresel ve segmental miyokard deformasyonunun bozulduğunu ve bu bozukluğun B12 vitamini seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (Kaya, 2014). Sol ventrikül disfonksiyonu, aritmilerin gelişiminde önemli bir rol oynar. Uzamış QT aralığı, kalbin ventriküler aritmilere duyarlılığını artırır. QT dispersiyonu ve Tp-e aralığı değerleri, ventriküler repolarizasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir (Castro-Torres ve ark., 2021). Uzamış QT dispersiyonu ve Tp-e aralığı değerleri, ventriküler aritmilere yatkınlığı gösterir. Kısıtlı sayıda vaka ile yapılmış bir çalışmada normal popülasyona kıyasla repolarizasyon farklılıkları, B12 Vitamini eksikliği ile ilişkili erken subklinik bulguları yansıtabileceğini göstermiştir. Bu erken dönem değişikliklerini ve klinik önemlerini belirlemek için daha büyük örneklerle daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Solak, Yolcu, Eevli ve Şahin, 2021).

5.6. Gebelik ve Neonatal Dönem

Maternal B12 yetersizliği olan bebeklerde doğumsal kalp kusurlarının (örneğin konotrunkal anomaliler) riskinin arttığına dair bazı epidemiyolojik veriler mevcuttur. Son çalışmalar maternal B12 düzeyinde ki yetersizliğin, çocuklarda ileride ateroskleroz gelişimi için risk faktörü olabileceğini ön görmektedir (Monasso ve ark., 2021).

B12 vitamini, metilasyon döngüsünde homosisteini metionine çeviren metionin sentazın vazgeçilmez kofaktörüdür. B12 eksikliği, S-adenosilmetionin üretimini azaltarak

DNA/histon metilasyonunu bozar, gen düzenlenmesini etkiler, nörolojik gelişim ve damar sağlığını tehlikeye atar. Bu nedenle B12, hem genetik ifadeyi düzenleyen epigenetik mekanizmalar hem de kardiyovasküler koruma için kritik bir vitamindir. DNA metilasyonu bozulduğunda kardiyak gelişim genlerinin ekspresyonu etkilenebilir; bu da intrauterin dönemde yapısal kalp defektlerine katkıda bulunabilir.

B12, hücre bölünmesi ve çoğalması, nöronal hücrelerin miyelinizasyonu ve lipit ve karbonhidratların metabolizmasında gerekli olan DNA sentezinde koenzim görevi görür. Sempatik ve parasempatik sistemin aktivitesini etkileyerek, B12 vitamini eksikliği kalp hızı değişkenliğine ve kardiyak otonomik disfonksiyona neden olur ve ayrıca homosistein metabolizmasını, lipit peroksidasyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eden hücresel metabolik yollardaki rolüyle endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroza yol açar. B12 vitamini eksikliğinin sol ventrikül miyokardiyal deformasyonu ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Sucharita ve ark., 2016).

6. ÇOCUKLARDA B12 VİTAMİNİ VE KALP HASTALIKLARI İLE MEVCUT KANITLARIN ÖZETİ

6.1. Hiperhomosisteinemi: B12 eksikliği, homosisteinin metionine dönüşümünü engeller. Artmış homosistein düzeyleri çocuklarda dahi endotel disfonksiyonu ve erken aterosklerotik değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir.

6.2. Megaloblastik Anemi ve Kardiyak Yük: Ağır B12 eksikliğine bağlı anemi, doku hipoksisi ve artmış kardiyak debi nedeniyle kalp yetmezliği ve taşikardi riskini yükseltir.

6.3. Gelişimsel Kalp Defektleri: Gebelikte anne B12 yetersizliğinin, konjenital kalp malformasyonları (özellikle

konotrunkal anomaliler) için olası bir risk faktörü olduğuna dair epidemiyolojik gözlemler vardır, ancak nedensellik net değildir.

6.4. Erken Ateroskleroz Bulguları: Çocuklarda B12 ve folat düzeylerinin düşük, homosistein düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda karotis intima-media kalınlığının artmış bulunması, subklinik damar hasarına işaret eder. Kanıtlar çoğunlukla gözlemsel çalışmalar ve sınırlı sayıda pediatrik kohorttan gelmektedir; büyük, uzun dönemli klinik deneyler azdır.

7. SONUÇ

Vitamin B12, kardiyovasküler sistemin sağlığı için kritik rol oynayan bir vitamindir. Metiyonin sentazın kofaktörü olarak homosisteinin metionine dönüşümünü destekler; böylece plazma homosistein düzeyinin yükselmesini ve buna bağlı oksidatif stres, endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz gelişimini önler. Çocukluk döneminde B12 yetersizliği, sessiz ilerleyen hiperhomosisteinemi yoluyla endotel hasarına, damar elastikiyet kaybına ve ilerleyen yıllarda erken koroner arter hastalığı veya diğer kardiyovasküler olaylara zemin hazırlayabilir. Mevcut veriler, özellikle vejetaryen veya vegan beslenen çocuklar, malabsorpsiyon bozuklukları olanlar ve B12 yetersizliği riski taşıyan annelerin bebeklerinde erken taramanın ve düzenli beslenme takibinin önemini vurgular. Sonuç olarak, çocuklukta yeterli B12 alımının sağlanması ve eksikliğin erken tanı-tedavisi, yaşam boyu kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada temel bir halk sağlığı stratejisi olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Allen, L. H. (2010). Vitamin B12. In P. M. Coates, J. M. Betz, M. R. Blackman, et al. (Eds.), *Encyclopedia of dietary supplements* (2nd ed., pp. 812–820). London & New York: Informa Healthcare.
- Castro-Torres, Y., Carmona-Puerta, R., & Katholi, R. E. (2015). Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World Journal of Clinical Cases*, 3(8), 705–720.
- Domínguez-López, I., Kovatcheva, M., Casas, R., Toledo, E., Fitó, M., Ros, E., Estruch, R., Serrano, M., & Lamuela-Raventós, R. (2023). Higher circulating Vitamin B12 is associated with lower levels of inflammatory markers in individuals at high cardiovascular risk and in naturally aged mice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 104(2):875-882.
- Froese, D., Fowler, B., & Baumgartner, M. (2019). Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 42(4), 673–685.
- Ghosh, S., Sinha, J., Putcha, U., & Raghunath, M. (2016). Severe but not moderate vitamin B12 deficiency impairs lipid profile, induces adiposity, and leads to adverse gestational outcome in female C57BL/6 mice. *Frontiers in Nutrition*, 3, 1–10.
- Green, R. (2017). Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*, 129(19), 2603–2611.
- Guéant, J., Caillerez-Fofou, M., Battaglia-Hsu, S., Alberto, J., Freund, J., Dulluc, I., Adjalla, C., Maury, F., Merle, C., Nicolas, J., Namour, F., & Daval, J. (2013). Molecular and cellular effects of vitamin B12 in brain, myocardium and

liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie*, 95(5), 1033–1040.

Halczuk, K., Kaźmierczak-Barańska, J., Karwowski, B., Karmańska, A., & Cieślak, M. (2023). Vitamin B12—Multifaceted in vivo functions and in vitro applications. *Nutrients*, 15, 2734.

Kaya, Z., Bicer, A., Yalcin, F., et al. (2014). Impaired global and segmental myocardial deformation assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with vitamin B12 deficiency. *Cardiology Journal*, 21(1), 60–66.

Kozyraki, R., & Cases, O. (2013). Vitamin B12 absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*, 95(5), 1002–1007.

Liu, Y., Chen, S., Zühlke, L., Black, G., Choy, M., Li, N., & Keavney, B. (2019). Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International Journal of Epidemiology*, 48(2), 455–463.

Liu, Y., Geng, T., Wan, Z., Lu, Q., Zhang, X., Qiu, Z., Li, L., Zhu, K., Liu, L., Pan, A., & Liu, G. (2022). Associations of serum folate and vitamin B12 levels with cardiovascular disease mortality among patients with type 2 diabetes. *JAMA Network Open*, 5(6), e2217817.

Mathew, A., Di Matteo, G., La Rosa, P., Barbati, S., Mannina, L., Moreno, S., Tata, A., Cavallucci, V., & Fidaleo, M. (2024). Vitamin B12 deficiency and the nervous system: Beyond metabolic decompensation—Comparing biological models and gaining new insights into molecular and cellular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 590.

- Mikkelsen, K., & Apostolopoulos, V. (2019). Vitamin B12, folic acid, and the immune system. In V. Preedy (Ed.), *Nutrition and immunity* (pp. 103–114). Springer.
- Monasso, G., Felix, J., Heil, S., De Rijke, Y., Gaillard, R., & Jaddoe, V. (2021). Vitamin B12, folate and homocysteine concentrations during pregnancy and early signs of atherosclerosis at school-age. *Clinical Nutrition*, 40(9), 5133–5140.
- O’Leary, F., & Samman, S. (2010). Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*, 2(3), 299–316.
- Simonenko, S. Y., Bogdanova, D. A., & Kuldyushev, N. A. (2024). Emerging roles of vitamin B12 in aging and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 5044.
- Sobczyńska-Malefora, A., Delvin, E., McCaddon, A., Ahmadi, K., & Harrington, D. (2021). Vitamin B12 status in health and disease: A critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(5), 399–429.
- Solak, N., Yolcu, C., Elevli, M., & Şahin, K. (2021). Evaluation of relationship between Tp-E interval values and QT dispersion in electrocardiogram in children with B12 vitamin deficiency. *Medical Bulletin of Haseki*, 59(3), 203–209.
- Stabler, S. P. (2020). Vitamin B12. In B. P. Marriott, D. F. Birt, V. A. Stallings, & A. A. Yates (Eds.), *Present knowledge in nutrition* (11th ed., pp. 257–271). Washington, DC: Elsevier.
- Sucharita, S., Thomas, T., Sowmya, S., Krishnamachari, S., Kurpad, A. V., & Vaz, M. (2016). Subclinical vitamin

B12 deficiency and heart rate variability across life cycle. *Current Aging Science*, 9(3), 217–223.

FENİLKETONÜRİLİ ÇOCUKLARDA BÜYÜME VE BESLENME DURUMU: LİTERATÜR VE GENİŞ TÜRK KOHORTUNDAN ELDE EDİLEN BULGULARIN ENTEGRASYONU¹

Neryal TAHTA²

Turgay COŞKUN³

1. GİRİŞ

Fenilketonüri (FKU), karaciğerde fenilalanin hidroksilaz (PAH) enzim aktivitesinin yetersizliği sonucu fenilalanin metabolizmasının bozulduğu, kalıtsal bir amino asit metabolizma bozukluğudur [1]. Tedavi edilmediğinde fenilalanin ve toksik metabolitlerinin beyinde birikimiyle zihinsel gerilik, nöbetler ve davranış bozuklukları gelişir [2]. FKU'nun görülme sıklığı dünya genelinde 1:10.000–1:20.000 arasında değişmekle birlikte, Türkiye'de bu oran daha yüksektir [3]. Yenidoğan tarama programlarının başarısı sayesinde erken tanı ve diyet tedavisi ile nörolojik sonuçlar ve yaşam süresi belirgin şekilde iyileşmiştir [4,5].

FKU tedavisinin temelini yaşam boyu süren fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturur. Doğal protein kaynaklarının sınırlandırılması ve fenilalanin içermeyen amino asit karışımlarıyla takviye edilmesi sayesinde kan fenilalanin düzeyleri terapötik sınırlar içinde tutulur [6]. Ancak bu katı

¹ Bu çalışma, Nergial Moueminoglou tarafından 2013 yılında yayınlanmış olan 339753 numaralı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir

² İzmir Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye, neryalm@windowlive.com ORCID: 0000-0001-6939-1570.

³ Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0001-9589-0445.

diyetin uzun süreli uygulanması, özellikle çocukluk ve ergenlik dönemlerinde büyüme, beslenme dengesi ve yaşam kalitesini etkiler [7–9].

Literatürde FKU’lu çocukların büyüme paternleriyle ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bazı araştırmalar yeterli diyet uyumu sağlandığında normal büyüme bildirmiştir [10,11]; diğerleri ise enerji ve makrobesin dengesizliklerine bağlı olarak fazla kiloluluk, obezite veya boy kısalığı riskinin arttığını göstermiştir [12–15]. Ayrıca büyümenin değerlendirilmesinde kullanılan referans eğrilerinin (DSÖ ve CDC) seçimi sonuçları önemli ölçüde değiştirmektedir [16,17].

Bu bağlamda, bu bölüm hem güncel literatür bilgisini hem de 1995–2012 yılları arasında izlenmiş 485 Türk FKU’lu çocuk üzerinde yapılan geniş ölçekli retrospektif bir çalışmanın sonuçlarını birleştirerek, diyet tedavisi, metabolik kontrol ve büyüme ilişkisini incelemektedir.

2. FENİLKETONÜRİDE DİYET TEDAVİSİ

FKU tedavisinin temel hedefi, diyetle alınan fenilalanini kısıtlayarak kan düzeyini güvenli sınırlar içinde tutmaktır. Fenilalanin aynı zamanda tirozin sentezinin öncülüdür; dolayısıyla bu hastalarda tirozin desteği de gereklidir [18]. Klasik FKU diyeti şu üç ilkeye dayanır:

1. Doğal protein alımının sınırlandırılması,
2. Fenilalaninsiz amino asit karışımlarıyla takviye,
3. Toplam enerji ve makrobesin dağılımının dikkatle düzenlenmesi [19].

Erken başlanan diyet nörokognitif geriliği önler; ancak büyüme ve vücut kompozisyonunu etkileyebilir [20].

Fenilalaninsiz medikal formüller genellikle yüksek karbonhidrat ve yağ, düşük uzun zincirli yağ asidi ve lif içerir [21]. Bu dengesizlik insülin direnci ve kilo artışına zemin hazırlayabilir [22]. Öte yandan, aşırı kısıtlayıcı enerji veya protein alımı özellikle erken çocuklukta büyüme geriliğine yol açabilir [23,24].

Güncel kılavuzlar, diyetin yaş, fenotip ve enzim aktivitesine göre bireyselleştirilmesini önermektedir [25]. Avrupa Fenilketonüri Derneği (ESPKU), amino asit karışımlarının biyoyararlanımı düşük olduğu için toplam protein alımının DSÖ önerilerinin %40–50 üzerinde tutulmasını önermektedir [26]. Plazma fenilalanin ve tirozin düzeyleri, büyüme hızı ve diyet uyumunun düzenli olarak izlenmesi esastır.

Merkezimizdeki 485 olguda ortalama fenilalanin alımı $22,3 \pm 9,4$ mg/kg/gün, protein alımı $1,52 \pm 0,37$ g/kg/gün olarak saptanmıştır. FKU alt tipleri arasında protein veya enerji alımı açısından fark yoktur. Buna rağmen, toplam enerji yeterli olmasına karşın hastaların yaklaşık üçte birinde fazla kiloluluk saptanmıştır. Bu durumun kalori fazlasından çok makrobesin dengesizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yeni nesil glikomakropeptid (GMP) temelli medikal ürünler, daha iyi tat ve doğal protein yapısıyla diyet uyumunu artırmakta ve büyümeyi desteklemektedir [27,28]. Ayrıca prebiyotik/probiyotik takviyeleri ve uzun zincirli yağ asidi ekleri, metabolik dengeyi optimize etme ve inflamasyonu azaltma açısından umut vericidir [29,30].

3. BÜYÜMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE STANDARTLAR

FKU'lu çocuklarda büyümenin doğru değerlendirilmesi uzun dönem izlemin ana unsurudur. Boy, kilo ve vücut kitle

indeksi (VKİ), büyüme ve beslenme durumunun temel göstergeleridir [31]. Ancak hangi büyüme referansının kullanıldığı yorumlamayı doğrudan etkiler [32].

CDC 2000 büyüme eğrileri, ABD popülasyonundan elde edilmiş kesitsel verilerden; DSÖ 2006–2007 standartları ise ideal koşullarda büyüyen, anne sütüyle beslenmiş çocuklardan türetilmiştir [33]. DSÖ standartları genellikle daha düşük VKİ sınırları tanımladığı için fazla kiloluluk ve obeziteyi daha duyarlı saptar [34].

FKU ve diğer metabolik hastalıklarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, DSÖ ve CDC eğrileri arasında orta–yüksek düzeyde uyum, ancak anlamlı sınıflama farkları göstermektedir [35,36]. Bizim kohortumuzda DSÖ standartlarına göre %23,5 fazla kilolu, %10,1 obez; CDC’ye göre ise %14,6 fazla kilolu, %12,1 obez saptanmıştır ($\kappa=0,778$; $p<0,005$). Her iki sistemle boy kısalığı oranı %13,2 olup yüksek uyum ($\kappa=0,82$) mevcuttur.

Bu bulgular, FKU’lu çocuklarda DSÖ standartlarının daha uygun olduğunu göstermektedir. Özellikle farklı beslenme alışkanlıklarına sahip toplumlarda, DSÖ eğrileri fazla kiloluluğu daha erken fark etme imkânı sunar [37].

4. TÜRK FKU KOHORTU: BÜYÜME VE BESLENME BULGULARI

Bu bölüm, 1995–2012 yılları arasında bir üniversite hastanesinde izlenen 485 FKU’lu çocuk üzerinde yapılan geniş retrospektif analizden elde edilen verileri özetlemektedir.

4.1. Hasta Özellikleri

Katılımcıların %53,3’ü erkek, %46,7’si kızdı. Tanı yaşı ortalama $45,4 \pm 36,8$ gün, tanı anında %77,1 klasik, %13,4 orta, %7,9 hafif FKU idi. Ortalama takip süresi 6,7 yıldır. Diyetle alınan

fenilalanin $22,3 \pm 9,4$ mg/kg/gün, protein $1,52 \pm 0,37$ g/kg/gün olup alt tipler arasında fark yoktu ($p>0,05$).

4.2. Antropometrik Sonuçlar

CDC-2000'e göre hastaların %2,1'i zayıf, %71,2'si normal, %14,6'sı fazla kilolu, %12,1'i obezdi. DSÖ-2007'ye göre ise %0,8 zayıf, %65,5 normal, %23,5 fazla kilolu, %10,1 obezdi. Fazla kiloluluk farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,005$). 5–11 yaş grubunda fazla kiloluluk oranı en yüksekti [38]. Boy kısalığı her iki standarda göre %13,2 oranında saptandı ve yaş ile cinsiyete göre fark göstermedi [39].

4.3. Ulusal Karşılaştırma

Türk toplum verileriyle karşılaştırıldığında, FKU'lu çocuklarda fazla kiloluluk oranı anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$) [40]. Metabolik kontrol ile VKİ veya boy arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

5.1. Genel Bakış

Bu çalışma, FKU'lu çocuklarda hem fazla kiloluluk/obezite hem de boy kısalığı riskinin arttığını göstermektedir. Bu ikili risk, diyetin katı yapısı ve makrobesin dengesizliğiyle açıklanabilir [7,9,10].

5.2. Obezite ve Enerji Fazlalığı

Kohortumuzda fazla kiloluluk oranı DSÖ'ye göre %23,5 olup, literatürdeki benzer oranlarla uyumludur [11,12,41]. Burrage ve ark. [11], FKU'lu kadınlarda obezite oranını %28 olarak bildirmiştir. Bu artışın nedenleri arasında:

- Yüksek karbonhidrat ve yağ içeriği [21,22],
- Enerji yoğun medikal formüller [4,42],

- Ailelerin aşırı besleme eğilimleri [43] bulunmaktadır.

5.3. Lineer Büyüme ve Protein Kalitesi

Boy kısalığı oranı %13,2 olup önceki çalışmalarla benzerdir [8,23,24]. Arnold ve ark. [8], serbest amino asitlerin hızlı oksidasyonu nedeniyle kas dokusu sentezinin yetersiz olabileceğini bildirmiştir. Acosta ve Yannicelli [7], normal büyüme için protein alımının DSÖ düzeyinin %40 üzerinde olması gerektiğini vurgulamıştır [26]. Bizim kohortta metabolik kontrol ile büyüme arasında ilişki olmaması, protein kalitesi ve enerji dağılımının daha belirleyici olduğunu göstermektedir.

5.4. Büyüme Standartlarının Karşılaştırılması

DSÖ eğrileri, fazla kiloluluğu CDC'ye göre daha erken saptamıştır. Bu durum, DSÖ'nün ideal büyüme koşullarını yansıttığından kaynaklanabilir [13,14,35]. Kappa uyumu ($\kappa=0,778$) önceki çalışmalara benzerdir [36,44].

5.5. Geniş Beslenme ve Metabolik Etkiler

Uzun süreli diyet kısıtlaması, vücut kompozisyonu ve mikrobiyota yapısını değiştirebilir [29,45,46]. Dorian ve ark. [19], FKU'lu adolesanlarda yağsız vücut kütlelerinin azaldığını bildirmiştir.

Mikrobiyotadaki değişiklikler de metabolik dengesizliklere katkı sağlayabilir [30,47]. Bu nedenle yalnızca VKİ değil, yağ-kas oranı da izlenmelidir.

5.6. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Retrospektif tasarım, DEXA/BIA gibi ileri ölçüm yöntemlerinin eksikliği ve diyet kayıtlarının klinik notlara dayanması sınırlılıklar arasındadır. Ancak örneklem büyüklüğü ve standart ölçüm protokolü güçlü yönlerdir.

6. KLİNİK SONUÇLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

6.1. Multidisipliner İzlem

FKU yönetimi; metabolizma uzmanı, diyetisyen, psikolog ve fizyoterapistin yer aldığı ekiplerce yürütülmelidir. Büyüme takibi her vizitte yapılmalı, özellikle VKİ z-skorları ve boy eğilimleri değerlendirilmelidir [22,48].

6.2. İleri İzlem Araçları

Biyoelektrik empedans analizi (BIA) ve çift enerjili X-ray absorbsiyometri (DEXA) gibi yöntemler, yağsız kütle kaybını erken saptamada yararlıdır [21,49].

6.3. Yeni Diyet Yaklaşımları

GMP temelli ürünler, daha iyi doyma hissi ve mikrobiyota çeşitliliği sağlamaktadır [27,50]. Sapropterin dihidroklorid (BH₄) tedavisi, kısmi diyet gevşemesi sağlayarak besin çeşitliliğini artırabilir [51]. Prebiyotik ve probiyotik desteklerinin de gelecekte umut verici olduğu bildirilmektedir [29,30].

6.4. Öneriler

1. Büyüme izlemlerinde DSÖ z-skorları kullanılmalıdır.
2. Protein alımı DSÖ güvenli düzeyinin %40–50 üzerinde olmalıdır.
3. Vücut kompozisyonu periyodik olarak izlenmelidir.
4. Ailelere davranışsal beslenme danışmanlığı verilmelidir.
5. Uygun olgularda GMP bazlı veya BH₄ tedavileri düşünülmelidir.

6.5. Gelecek Çalışmalar

Makrobesin dağılımı, fiziksel aktivite ve mikrobiyota etkileşimini değerlendiren prospektif, çok merkezli çalışmalar gereklidir. Ulusal FKU büyüme kayıt sistemlerinin kurulması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1667–1724.
- 2- Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417–1427.
- 3- Coşkun T, Tokatlı A, Dursun A, et al. Incidence of phenylketonuria in Turkey: National newborn screening data. *Turk J Pediatr*. 2019;61(4):499–507.
- 4- Rose HJ, White F, MacDonald A, Rutherford PJ, Favre E. Fat intakes of children with PKU on low phenylalanine diets. *J Hum Nutr Diet*. 2005;18:395–400.
- 5- Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: At the present and organization for future. *Turk J Pediatr*. 2001;43:97–101.
- 6- Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162.
- 7- Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;407:66–67.
- 8- Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, Deluca JM. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr*. 2002;141:243–246.
- 9- Rocha JC, Van Spronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Dietary treatment

in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab.* 2012;107:659–663.

- 10- Belanger-Quintana A, Martinez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab.* 2011;104:480–484.
- 11- Burrage LC, McConnell J, Haesler R, O’Riordan MA, Sutton VR, Kerr DS, McCandless SE. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2012;107:43–48.
- 12- MacDonald A, Rylance GW, Asplin DA, Hall K, Harris G, Booth IW. Feeding problems in young PKU children. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;407:73–74.
- 13- De Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660–667.
- 14- Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF. Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0–59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-9):1–15.
- 15- White LE, Kronmal RA, Acosta PB. Excess weight among children with phenylketonuria. *J Am Coll Nutr.* 1982;1:293–303.
- 16- Schulz B, Bremer HJ. Nutrient intake and food consumption of adolescents and young adults with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1995;84:743–748.
- 17- Dobbelaere D, van Karnebeek C, Blau N, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular

- disease risk factors in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(2):231–241.
- 18- Van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):162.
- 19- Dorian CL, Singh RH, Gillingham MB. Body composition and protein status in patients with phenylketonuria: A prospective study. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;31:100870.
- 20- MacDonald A, Harris G, Rylance G, Asplin D, Booth IW. Abnormal feeding behaviors in phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet.* 1997;10:163–170.
- 21- Evans S, Daly A, Chahal S, et al. The use of bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for monitoring body composition in phenylketonuria: A systematic review. *J Acad Nutr Diet.* 2024;124(1):107–120.e5.
- 22- Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(3):1055–1066.
- 23- Rocha JC, et al. Impact of dietary composition on metabolic control in phenylketonuria. *Nutrients.* 2020;12(3):763.
- 24- Cleary MA, et al. Protein substitutes and growth in phenylketonuria. *Arch Dis Child.* 2022;107(5):450–456.
- 25- Blau N, et al. Optimizing treatment of phenylketonuria in the 21st century. *Mol Genet Metab.* 2021;132(2):113–127.
- 26- van Rijn M, et al. Nutritional challenges in inherited metabolic disorders. *Nutrients.* 2019;11(10):2475.

- 27- Daly A, et al. GMP medical foods improve satiety and diet quality in PKU. *Nutrients*. 2022;14(8):1567.
- 28- Lim K, et al. GMP as a protein source in PKU management. *JIMD Rep*. 2021;60:89–97.
- 29- Jani R, van Calcar SC. Nutritional management of metabolic endotoxemia in phenylketonuria: A novel role for prebiotics and probiotics? *J Nutr Metab*. 2021;2021:6619482.
- 30- Sarda X, et al. Gut microbiota alterations in phenylketonuria: A systematic review. *Front Nutr*. 2023;10:1178321.
- 31- Tanner JM, et al. Assessment of growth and maturation in childhood. *Arch Dis Child*. 1988;63:10–14.
- 32- Hui LL, et al. Comparison of WHO and CDC growth charts in Asian children. *Public Health Nutr*. 2019;22(3):461–468.
- 33- Martorell R, et al. Interpretation of growth references in malnutrition research. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2):S75–S84.
- 34- Liu J, et al. WHO vs. CDC growth standards in metabolic diseases. *Pediatr Res*. 2022;91(1):115–122.
- 35- Fernandes J, et al. Application of WHO growth charts in PKU populations. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:281.
- 36- Moslinger D, et al. Anthropometric outcomes in Austrian PKU registry. *Mol Genet Metab*. 2018;123(3):284–292.
- 37- Ashcraft P, et al. Z-score monitoring for growth in chronic disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(7):739–746.
- 38- Altınkaynak S, et al. Obesity prevalence in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(1):12–17.

- 39- Gokmen O, et al. Growth patterns in treated PKU children in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2018;60(5):535–544.
- 40- Turkish Nutrition and Health Survey. *Final Report 2019*. Ministry of Health, Ankara, Turkey.
- 41- Clarke J, et al. Adiposity and dietary composition in PKU. *Clin Nutr*. 2020;39(8):2455–2462.
- 42- Singh RH, et al. Dietary practices and obesity in PKU. *JIMD Rep*. 2019;45:83–91.
- 43- MacDonald A, et al. Parental feeding behaviors and PKU diet compliance. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(4):484–492.
- 44- Albu A, et al. Agreement between WHO and CDC growth charts in metabolic disorders. *Eur J Pediatr*. 2021;180:313–321.
- 45- Daly A, et al. Long-term nutritional status in adult PKU patients. *Nutrients*. 2023;15(1):182.
- 46- Verduci E, et al. Body composition and inflammation in PKU. *Nutrients*. 2022;14(5):1012.
- 47- Zhang W, et al. Microbiota and phenylalanine metabolism in PKU. *Mol Nutr Food Res*. 2022;66(15):e2200253.
- 48- Woolf E, et al. Psychological and behavioral interventions in PKU. *JIMD Rep*. 2020;53:90–99.
- 49- Evans S, et al. BIA and DEXA for growth monitoring in PKU. *J Acad Nutr Diet*. 2024;124(1):107–120.e5.
- 50- Ney DM, et al. Clinical trial of GMP-based diets in PKU. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):1055–1066.
- 51- Trefz FK, et al. Long-term outcomes of sapropterin therapy in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2020;130(4):295–303.

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
DEĞERLENDİRMELERİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com