

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI FONKSİYONEL GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM HASTALIKLARINDA KONJENİTAL SÜKRAZ
İZOMALTAZ EKSİKLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FİRDEVS KAVAS DEMİRCİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. TUĞBA GÜRSOY KOCA**

DENİZLİ - 2024

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI FONKSİYONEL GASTROİNTESTİNAL
SİSTEM HASTALIKLARINDA KONJENİTAL SÜKRAZ
İZOMALTAZ EKSİKLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FİRDEVS KAVAS DEMİRCİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. TUĞBA GÜRSOY KOCA**

DENİZLİ - 2024

TEŞEKKÜR

Tez sürecim ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana hep destek olan ve yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Tuğba GÜRSOY KOCA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve beraber çalışmaktan onur duyduğum, üzerimde emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık sürecinde tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman, asistan, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmeme vesile olan, her zaman sevgisini ve maddi manevi desteğini eksik etmeyen canım annem Hesna KAVAS'a, rahmetli babama, abime, ablama, amcama ve tüm aile bireylerime,

En büyük destekçim, bu yolu beraber yürüdüğüm, tüm zorlukları ve güzellikleri paylaşmaktan keyif aldığım hayat arkadaşım ve meslektaşım Dr. Mahmut DEMİRCİ'ye, bu yolculuğun en zorlu ama en tatlı destekçileri canımın parçaları Zeynep Ahsen, Mehmet Hamza ve Amine Sare'ye teşekkür ederim.

Dr. Firdevs KAVAS DEMİRCİ

Denizli 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET.....	XII
ABSTRACT	XV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Karbonhidratların Genel Özellikleri.....	5
2.1.1. Disakkaritler	5
2.2. Karbonhidrazların Sentezi.....	5
2.3. Karbonhidratların Sindirimi ve Emilimi.....	6
2.4. Karbonhidratların Sindirim Bozuklukları	7
2.4.1. Disakkarit İntoleransı.....	8
2.4.1.1. Konjenital Sükraz İzomaltaz Eksikliği	9
Tanım.....	9
Epidemiyoloji.....	11
Genetik.....	11
Patofizyoloji	12
Klinik.....	17
KSİE ve FGIH ilişkisi	18
Tanı.....	19
Tedavi.....	22
2.5. Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.....	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4.İSTATİSTİK.....	37
5.BULGULAR.....	38
6.TARTIŞMA	57

7.SONUÇLAR	65
8.KAYNAKLAR	67
EKLER	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkale fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
AÖS	: Alt özofagus sfinkteri
BUN	: Kan üre düzeyi
ÇİYKÖ	: Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği
DNA	: Deoksiriboz nükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EGD	: Özofagogastroduodenoskopi
ER	: Endoplazmik retikulum
FAP-NOS	: Başka türlü adlandırılmayan fonksiyonel karın ağrısı
FGİH	: Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları
g	: Gram
GÖR	: Gastroözofageal reflü
g/kg	: gram/kilogram
HDL	: Yüksek dansiteli lipoproteinler
HGMD	: The human gene mutation database/ insan gen mutasyonu veri tabanı
IU	: Uluslararası birim
İBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
İBS	: İrritabil barsak sendromu
İBS-D	: İshal baskın İBS
İBS-C	: Kabızlık baskın İBS
İBS-M	: İshal ve kabızlık beraber olan miks tip İBS
IgA	: İmmunglobulin A

IgE	: İmmunglobulin E
kb	: Kilo baz çifti
kg	: Kilogram
KSİE	: Konjenital sükröz izomaltaz eksikliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoproteinler
MCV	: Ortalama korpüsküler hacim
ml	: Mililitre
NRS	: Numeric Rating Scala/ Sayısal oranlama ölçeği
PedsQL	: Pediatric Quality of Life Inventory
pH	: Power of hydrogen
Ppm	: Parts per million
Sİ	: Sükröz-izomaltaz
SİE	: Sükröz-izomaltaz eksikliği
SDS	: Standart deviasyon skoru
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKI	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoproteinler
VUS	: Önemi bilinmeyen varyant
WBC	: Lökosit
13C	: Karbon-13
% CGO	: Glikoz oksidasyonunun ortalama yüzdesi

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Karbonhidratların emilimi	7
Şekil 2. Sükraz izomaltaz enzim geni	11
Şekil 3. Sİ enzim sentezi.....	13
Şekil 4. Sağlıklı ve KSİE hastalarında karbonhidrat sindirimini sonuçları	14
Şekil 5. Sİ varyantlarının üç ana biyosentetik fenotipe göre sınıflandırılması	16
Şekil 6. Hasta algoritması	38
Grafik 1. İBS Dağılımı.....	41
Şekil 7. İndeks vaka aile taraması.....	56

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Karbonhidrat sindiriminde fırçamsı kenar disakkaridazlarının rolü	6
Tablo 2. Sekonder sükröz-izomaltaz eksikliği nedenleri.....	10
Tablo 3. Konjenital sükröz-izomaltaz eksikliği fenotipleri.....	15
Tablo 4. Sİ varyantlarının biyokimyasal ve fonksiyonel özelliklerine genel bakış ..	17
Tablo 5. Sükrözden zengin yiyecekler	22
Tablo 6. Nişastadan zengin yiyecekler	22
Tablo 7. Sükröz ve nişasta oranı düşük yiyecekler	24
Tablo 8. Yenidoğan ve süt çocuklarında FGİH.....	25
Tablo 9. Çocuk ve adolesanlarda FGİH	30
Tablo 10. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri	39
Tablo 11. Hastaların malnütrisyon sınıflaması.....	39
Tablo 12. Hastaların başvuru yakınmaları.....	40
Tablo 13. Yakınmalara göre mutasyonlar	40
Tablo 14. Roma IV kriterlerine göre FGİH tanıları	41
Tablo 15. SİE pozitif ve SİE negatif hastaların FGİH tanıları	42
Tablo 16. Mutasyon saptanan hastaların başvuru yakınmaları	42
Tablo 17: Mutasyon saptanan hastaların FGİH tanıları	43
Tablo 18. Çalışmada tespit edilen mutasyonlar.....	43
Tablo 19. Mutasyon saptanan hastaların klinik özellikleri, mutasyon tipleri ve tedavi alma durumları	44
Tablo 20. Mutasyon saptanan hastaların başvuru yakınmalarına göre sınıflandırılması	45
Tablo 21. Mutasyon saptanan hastaların NRS ölçeğine göre yakınma şiddeti	45
Tablo 22. Mutasyon saptanan hastaların yakınma şiddetine göre diğer parametrelerle karşılaştırılması	46
Tablo 23. Mutasyon saptanan hastaların yakınma şiddetine göre yakınma süresi....	47
Tablo 24. Kaçınılan besin, diyet uyumu, diyete yanıt.....	48
Tablo 25. Besinlerden kaçınma davranışı gösteren mutasyon saptanan hastaların FGİH tanıları	48

Tablo 26. Akrabalık ilişkisi, ailede benzer hastalık ve böbrek taşı öyküsü	49
Tablo 27. Endoskopi yapılan hastaların yakınmalarına göre dağılımı	50
Tablo 28. Tedavi alan hastaların ve ebeveynlerin PedsQL sonuçları	52
Tablo 29. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası PedsQL sonuçlarının karşılaştırılması	53
Tablo 30. Tedavi alan hastaların ebeveynlerinin tedavi öncesi ve sonrası PedsQL sonuçlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 31. Erişkin katılımcıların demografik özellikleri	54
Tablo 32. Mutasyonu saptanan hastaların aile taraması sonuçları	55

ÖZET

Çocukluk Çağı Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Konjenital Sükraz İzomaltaz Eksikliğinin Değerlendirilmesi

Dr. Firdevs KAVAS DEMİRCİ

Disakkaridazlar, bağırsak fırçamsı kenarda bulunan hidrolaz enzimleridir. Sükraz, sükrozun glikoz ve fruktoza parçalanmasından sorumludur. Sükroz, şeftali ve muz gibi taze meyvelerde, kurabiye ve çikolata gibi tatlılarda bulunur. Disakkaridaz enzimlerin herhangi birindeki eksiklik, bu gıdaların tolere edilememesine neden olarak, dispepsi, şişkinlik ve karın ağrısına yol açabilir. Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıkları (FGİH) biyokimyasal ve yapısal anormalliklerle açıklanamayan, sıklıkla motor, somatik, otonom ve duygusal gelişime bağlı kronik ve tekrarlayıcı semptomları içeren bir hastalık grubudur. Konjenital veya primer sükraz izomaltaz eksikliği (KSİE), sükraz-izomaltaz (Sİ) genindeki mutasyonların neden olduğu kalıtsal bir enzim eksikliği olup, otozomal resesif geçişlidir, homozigot veya heterozigot mutasyonlar tanımlanmıştır. Gen fonksiyonunun çeşitli yönlerini etkileyen geniş bir enzimatik aktivite ve klinik yelpazeye sahip çoklu fenotiplerle sonuçlanan 40'tan fazla patojenik mutasyon tanımlanmıştır. Önceki çalışmalarda KSİE'nin sıklığı Avrupa'da %0,05-0,2 iken günümüzde %2-9 arasındadır. Gerçek prevalansı ise, terminolojideki farklılıklar, belirsiz performans özelliklerine sahip çeşitli tanı yöntemleri, geniş fenotipik değişkenliğe sahip çoklu genomik anormalliklerin varlığı, yakınmaların diğer gastrointestinal bozukluklarla örtüşmesi ve epidemiyolojik verilerin eksikliği gibi nedenlerden dolayı net bilinmemektedir. Disakkaridaz eksikliklerini teşhis etmek için nefes testleri, genetik testler ve enzimin çeşitli formülasyonlarının oral olarak denenmesi gibi yöntemler kullanılmıştır. Tanıda altın standart endoskopik biyopsi örneğinde disakkaridaz düzeyi bakmaktır. Ancak invaziv bir işlemdir. Güncel tanı yöntemi ise sükraz izomaltaz gen mutasyon ekzon analizi yapmaktır.

Çalışmamızın amacı, FGİH semptomları ile başvuran hastalarda KSİE sıklığını değerlendirmek, mutasyonu pozitif saptanan hastalarda klinik yakınmaları değerlendirmek, tedavi başlanan hastalarda tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmektir.

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde yapılan tek merkezli, kesitsel ve prospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza Mayıs 2022-Ocak 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine FGİH semptomları ile başvuran 0 -18 yaş hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başvuru yakınmaları kaydedildi ve Roma IV kriterlerine göre FGİH tanıları belirlendi. Öykü, fizik muayene, kan ve dışkı tetkikleri yapılarak enfeksiyöz ishal, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, besin alerjileri gibi hastalıklar dışlandı. Altta yatan organik etyolojiyi değerlendirmek için yapılan tetkikler sırasında EDTA'lı tüpe 2 ml kan ayrılarak tüm hastalarda KSİE mutasyon analizi çalışıldı. Mutasyonu pozitif saptanan, FGİH'e yönelik tedaviden fayda görmeyen, sükroz kısıtlı diyet uygulayıp diyetten fayda gören hastalar için Sağlık Bakanlığı'na ilaç (Sakrosidaz) başvurusu yapıldı. Başvurusu onaylanan hastalara sakrosidaz enzim replasman tedavisi başlandı. Tedaviye yanıtı değerlendirmek adına tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 2. haftada Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği 4.0 (ÇİYKÖ-Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL 4.0) (Ek-1) uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen 290 hastanın tamamında mutasyon analizi çalışılmış olup 17 (%5,9) hastada KSİE mutasyonu tespit edildi. Toplam 290 hastadan 119 (%41)'u karın ağrısı yakınması ile başvurdu. En sık başvuru yakınması karın ağrısıydı. Roma IV kriterlerine göre 110 (%37,9) hasta fonksiyonel karın ağrısı, 59 (%20,3) hasta irritable bağırsak sendromu (İBS), 42 (%14,5) hasta fonksiyonel dispepsi, 35 (%12,1) hasta fonksiyonel ishal, 20 (%6,9) hasta fonksiyonel kusma tanıları aldı. Karın ağrısı yakınması ile başvuran 119 hastadan 7 (%5,8)'sinde; ishal yakınması ile başvuran 35 hastanın 2 (%5,7)'sinde; İBS semptomlarıyla başvuran 59 hastadan 6 (%10,1)'sında; kusma yakınmasıyla başvuran 21 hastadan 1 (%4,7)'inde mutasyon tespit edildi. Mutasyonların hepsi heterozigot mutasyon olup homozigot mutasyon saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 34 (%11,7)'üne üst gastrointestinal (GİS) endoskopi yapıldı. Bu hastalardan 3'ünde mutasyon saptandı. Mutasyon saptanan toplam 17 hastadan 5'ine sakrosidaz enzim tedavisi başlandı. Tedavi öncesi ve tedaviden 2 hafta sonra PedsQL 4.0 Yaşam Kalite Ölçeği uygulandı. Tedavi alan tüm hastaların toplam skorlarında iyileşme olduğu gözlemlendi.

Disakkaridaz eksiklikleri çocuklarda düşünülenden daha yaygındır. FGİH yakınmaları ile başvuran hastalarda mutlaka KSİE akılda tutulmalıdır. Karın ağrısı, hazımsızlık veya ishal yakınmaları nedeniyle endoskopi yapılan pediatrik hastalar için enzim testinin dahil edilmesine yönelik kılavuzlar, uygulamada bir değişikliğe ve zamanında tanıya olanak sağlayabilir. Gelecekte bu eksikliklerden sorumlu çeşitli mutasyonları keşfetmek için genetik testler daha yaygın olarak kullanılabilir. İşlevsel bozuklukları olan hastaların teşhis edilmesi ve ardından tedavi gereksinimini belirlemek için bir protokol geliştirmek adına daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: konjenital sükröz izomaltaz eksikliği, disakkaridaz eksikliği, fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları, PedsQL, karın ağrısı

ABSTRACT

Evaluation of Congenital Sucrase Isomaltase Deficiency in Childhood Functional Gastrointestinal System Diseases

Dr. Firdevs KAVAS DEMİRÇİ

Disaccharidases are hydrolase enzymes located in the intestinal brush border. Sucrase is responsible for the breakdown of sucrose into glucose and fructose. Sucrose is found in fresh fruits such as peaches and bananas and in sweets such as cookies and chocolate. Deficiencies in any of the disaccharidase enzymes can cause intolerance to these foods, leading to dyspepsia, bloating, and abdominal pain. Functional Gastrointestinal System Disorders (FGID) are a group of diseases that cannot be explained by biochemical and structural abnormalities and frequently include chronic and recurrent symptoms related to motor, somatic, autonomic, and emotional development. Congenital (Primary) Sucrase Isomaltase Deficiency (CSIE) is an inherited enzyme deficiency caused by mutations in the sucrase isomaltase (SI) gene. It is inherited as an autosomal recessive; homozygous or heterozygous mutations have been identified. More than 40 pathogenic mutations have been identified, affecting various aspects of gene function, resulting in multiple phenotypes with a wide range of enzymatic activities and clinical spectrum. While the frequency of CSIE was previously 0.05-0.2% in Europe, it is now known to be 2-9%. The true prevalence of CSIE is not clearly known due to differences in terminology, various diagnostic methods with unclear performance characteristics, the presence of multiple genomic abnormalities with wide phenotypic variability, overlap of complaints with other gastrointestinal disorders, and lack of epidemiological data. Methods such as breath tests, genetic testing, and oral testing of various formulations of the enzyme have been used to diagnose disaccharidase deficiencies. The gold standard in diagnosis is to check the disaccharidase level in the endoscopic biopsy sample. However, this is an invasive procedure. The current diagnostic method is to perform sucrase isomaltase gene mutation exon analysis.

The aim of our study is to evaluate the frequency of CSIE in patients presenting with FGID symptoms, to assess the clinical complaints in patients with positive mutations,

and to evaluate the effect of treatment on the quality of life in patients for whom treatment is initiated.

Patients aged 0 to 18 years who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine Hospital Pediatric Gastroenterology outpatient clinic with FGID symptoms between May 2022 and January 2023 were included in our study. Our study is a single-center, cross-sectional, and prospective study conducted at Pamukkale University Pediatric Gastroenterology outpatient clinic. The presenting complaints of all patients included in the study were recorded, and FGID diagnoses were determined according to the Rome IV criteria. Diseases such as infectious diarrhea, celiac disease, inflammatory bowel disease, and food allergies were excluded by performing history, physical examination, blood, and stool tests. During the examinations to evaluate the underlying organic etiology, 2 ml of blood was allocated to the EDTA tube, and CSIE mutation analysis was performed in all patients. An application for medication (Sacrosidase) was made to the Ministry of Health for patients whose mutation was detected positive, who did not benefit from treatment for FGID, and who followed a sucrose-restricted diet and benefited from the diet. Sacrosidase enzyme replacement therapy was started in patients whose applications were approved. In order to evaluate the response to treatment, the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0) (Appendix-1) was applied before the treatment and at the 2nd week after the treatment.

Mutation analysis was performed on all 290 patients included in the study, revealing CSIE mutation in 17 (5.9%) patients. Among the cohort, 119 (41%) patients presented with abdominal pain, which emerged as the most common complaint. According to the Rome IV criteria, diagnoses comprised 110 (37.9%) patients with functional abdominal pain, 59 (20.3%) with Irritable Bowel Syndrome (IBS), 42 (14.5%) with functional dyspepsia, 35 (12.1%) with functional diarrhea, and 20 (6.9%) with functional vomiting. Mutations were detected in 7 (5.8%) of the 119 patients presenting with abdominal pain, 2 (5.7%) of the 35 patients with diarrhea, and 6 (10.1%) of the 59 patients with IBS symptoms. Additionally, 1 (4.7%) mutation was found among the 21 patients presenting with vomiting. Heterozygous mutations were detected in all positive cases, with no instances of homozygosity

observed. Endoscopy was performed in 34 (11.7%) patients, with positive mutation detected in 3 of these cases. Sacrosidase enzyme treatment was initiated in 5 of the 17 positive patients. The PedsQL 4.0 Quality of Life Scale was administered before and 2 weeks after treatment, revealing an improvement in total scores across all patients.

Disaccharidase deficiencies are more prevalent in children than previously believed. CSIE should be considered in patients presenting with FGID complaints. Guidelines advocating for enzyme testing inclusion in the pediatric endoscopy procedure for abdominal pain, indigestion, or diarrhea may alter practice and facilitate early diagnosis. Future utilization of genetic testing may unveil diverse mutations responsible for these deficiencies. Further research is imperative to establish a diagnostic protocol for identifying patients with functional impairments and determining subsequent treatment needs.

Keywords: Congenital sucrase isomaltase deficiency, disaccharidase deficiency, functional gastrointestinal system diseases, PedsQL, stomach ache

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Disakkaridazlar, bağırsak fırçamsı kenarda bulunan ve disakkaritlerin monosakkaritlere parçalanmasından sorumlu olan glikozit hidrolaz enzimleridir. Bu enzimlerin konjenital veya kazanılmış bir eksikliği, ince bağırsakta aşırı karbonhidrat substratı ile sonuçlanır. Bu da ozmotik yükün ve buna bağlı olarak lümen sıvısının artışına yol açar. Aşırı fermente olabilen substrat ayrıca ince bağırsakta gaz üretimini arttırır. Ortaya çıkan ince bağırsak şişkinliği, fonksiyonel dispepsi ve irritabl bağırsak sendromu olduğu düşünülen hastalarda erken tokluk hissine ve özellikle visseral aşırı duyarlılığı olan hastalarda karın ağrısına yol açabilir (1).

Sükraz, sükrozun glikoz ve fruktoza parçalanmasından sorumludur ve nişasta oligomerinin glikoza sindiriminde önemli bir rol oynar. Sükroz, Batı diyetinde yaygındır, şeftali ve muz gibi taze meyveler de dahil olmak üzere çeşitli yiyeceklerde ve birçok popüler içeceğin yanı sıra kurabiye ve çikolata gibi tatlılarda bulunur. Sükraz ile maltaz ve izomaltaz enzimleri de şeker sindirimine yardımcı olur. Bu enzimlerin herhangi birindeki eksiklikler, bu gıdalara karşı toleranssızlığa neden olarak, dispepsi, şişkinlik ve fonksiyonel gastrointestinal semptomları taklit edebilen karın ağrısına yol açabilir.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar biyokimyasal ve yapısal anormalliklerle açıklanamayan, sıklıkla motor, somatik, otonom ve duygusal gelişime bağlı olan, kronik ve tekrarlayıcı semptomları içeren bir hastalık grubudur (2). Her yaş grubunda görülebilir. FGİH tanısı semptomlara dayalı olarak Roma IV kriterlerine göre konur (3).

Disakkaridaz eksikliklerinin aslında FGİH'in bir alt kümesi ile ilişkili olduğuna ve bu eksikliklerin tespit edilmesi durumunda etkilenen hastalar için daha iyi tedavi sonuçlarına yol açabileceğine inanılmaktadır. Çocukluk çağı disakkaridaz eksikliğinde, karın ağrısı, ishal, bulantı ve dispepsi sık görülen yakınmalardır. Bazı çalışmalar kabızlığın da sık görülen başvuru yakınmalarından olduğunu göstermiştir.

Bu nedenle fonksiyonel gastrointestinal sistem yakınmaları ile gelen çocukları değerlendirirken disakkaridaz eksikliği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Disakkaridaz eksiklikleri konjenital veya edinilmiş olabilir, bu hastaların tanısında ve sonraki yönetiminde kafa karışıklığına yol açabilmektedir.

Konjenital sükröz izomaltaz eksikliği, ilk olarak 1960 yılında tanımlanan, sükröz-izomaltaz genindeki mutasyonların neden olduğu kalıtsal bir enzim eksikliğidir (4). Sükröz izomaltaz geni 165 milyon baz çiftinden oluşan büyük bir gendir ve 3. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. Otozomal resesif homozigot veya heterozigot mutasyonlar tanımlanmıştır. Gen fonksiyonunun çeşitli yönlerini etkileyen geniş bir enzimatik aktivite ve klinik yelpazeye sahip çoklu fenotiplerle sonuçlanan 40'dan fazla patojenik mutasyon tanımlanmıştır (5).

Sükröz-izomaltaz enzimi her biri aktif bölge içeren iki polipeptit zincirden oluşan bir dimerdir. Bu kompleks, enterositler gelişmesini tamamlarken sentezlenir ve hücrenin apikal membranının yapısal bir parçasını oluşturur.

Konjenital sükröz izomaltaz eksikliği prevalansı popülasyona göre değişmekle beraber günümüze kadar artış göstermiştir. Önceki çalışmalarda sıklığı Avrupa'da %0,05-0,2 iken son çalışmalarda %2-9 olarak bildirilmiştir (6). Özellikle Grönland, Alaska ve Kanada'nın yerli popülasyonlarında, yaklaşık 20 kişiden 1'inde genetik mutasyona sahip olduğu için çok daha yaygın olduğu düşünülmektedir. KSİE'nin gerçek prevalansı, bir dizi faktörden dolayı muhtemelen hafife alınmaktadır ki bunlar; terminolojideki farklılıklar, belirsiz performans özelliklerine sahip çeşitli tanı yöntemleri, geniş fenotipik değişkenliğe sahip çoklu genomik anormalliklerin varlığı, yakınmaların diğer gastrointestinal bozukluklarla örtüşmesi ve epidemiyolojik verilerin eksikliği olarak sayılabilir. (4).

Fonksiyonel gastrointestinal hastalık yakınmaları ile başvuran hastaların KSİE açısından test edilmesi için kılavuzların gözden geçirilmesi gerektiği ve özellikle inatçı semptomları olan hastalarda göz önünde bulundurulması gerektiği açıktır. Örneğin KSİE ishal, şişkinlik ve karın ağrısı gibi İBS'ye benzer semptomlarla kendini gösterebilir. Henstrom ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, sekiz Kafkas hastasının Sİ genindeki genetik varyasyonları araştırmış ve 1887 İBS

vakasında ve kontrol grubunda KSİE mutasyonlarını taramıştır. İBS'li hastaların Sİ geninde genetik varyasyonlara sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada KSİE mutasyonunun heterozigot taşıyıcılarının, neredeyse iki kat artmış İBS riskine sahip olduğu bulunmuştur (7). Garcia-Etxebarria ve arkadaşları, 2207 erişkin İBS hastasının genotipini incelemiş ve bir referans popülasyonla karşılaştırıldığında, en nadir sükröz-izomaltaz patojenik varyantlarının İBS hastalarında tanımlandığını ve bu varyantların İBS riskini artırdığını göstermiştir (8).

Disakkaridaz eksikliklerini teşhis etmek için çeşitli yöntemler vardır. Nefes testleri, genetik testler ve enzimin çeşitli formülasyonlarının oral olarak denenmesi gibi yöntemler kullanılmıştır. Tanıda altın standart endoskopik biyopsi örneğinde disakkaridaz düzeyi bakmaktır. Ancak bu, invaziv bir işlemdir ve dünyada sayılı merkezlerde uygulanabilen bir yöntemdir. Güncel tanı yöntemi ise bilinen sükröz izomaltaz mutasyonlarının olduğu ekzon analizi yapmaktır. Henstrom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, genetik testin, İBS'li hastalarda sükröz-izomaltaz genindeki mutasyonları belirlemede daha az invaziv ve umut verici bir yöntem olabileceği ve bu nedenle bu hasta alt grubunda tedaviye özel bir yaklaşıma izin verdiği öne sürülmüştür (7, 8).

Sonuç olarak disakkaridaz eksikliklerinin çocuklarda önceden düşünülenenden daha yaygın olduğu ve laktaz ve sükröz eksiklikleri gibi birçok disakkaridaz eksikliğinin bir arada bulunabileceği gösterilmiştir. KSİE'nin değişken klinik varyasyonları, teşhisi genç yaşlara ve hatta yetişkinliğe kadar geciktirebilir. Genetik testler ve nefes testi gibi daha az invaziv çalışmalar, gerçek prevalansı aydınlatmaya yardımcı olabilir. Mevcut kanıtlara rağmen, birçok pediatrik gastroenterolog bu eksiklikleri test etmemektedir ve bu da potansiyel olarak tanı ve tedavide gecikmeye yol açmaktadır. Karın ağrısı, hazımsızlık veya ishal için endoskopi yapılan bazı pediatrik hastalar için enzim testinin dahil edilmesine yönelik kılavuzlar, uygulamada bir değişikliğe ve zamanında tanıya yol açabilir. Gelecekte bu eksikliklerden sorumlu çeşitli mutasyonları keşfetmek için genetik testler daha yaygın olarak kullanılabilir. İşlevsel bozuklukları olan hastaların teşhis edilmesi ve ardından tedavi gereksinimini belirlemek için bir protokol geliştirmek adına daha

fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu hasta grubunda odaklanmış bir tedavi yaklaşımı, daha iyi sonuçlara ve yaşam kalitesinin artmasına neden olabilir. şu anda, diyet kısıtlaması olsun ya da olmasın, enzim replasmanının kullanımı, tedavi için en etkili yöntemdir ve faydalarını doğrulamak için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi ocuk Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve Roma IV kriterlerine göre FGİH tanısı konulan hastalarda KSİE sıklığını, genetik mutasyon analizi pozitif saptanan hastalarda genotip-fenotip ilişkisini ve mutasyon saptanan hastalarda tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonhidratların Genel Özellikleri

Karbonhidratlar karbon, hidrojen ve oksijen atomlarından oluşan ürünlerdir. Taşıdıkları basit şeker sayısına göre monosakkaritler, disakkaritler, oligosakkaritler, polisakkaritler olarak sınıflandırılırlar.

-Monosakkaritler: Tek karbonhidrat ünitesi taşırlar (glukoz, fruktoz, galaktoz).

-Disakkaritler: İki monosakkarit ünitesi taşırlar (maltoz, sükroz, laktoz).

-Oligosakkaritler: 3-10 adet monosakkarit ünitesi taşırlar.

-Polisakkaritler: 10'dan fazla sayıda monosakkarit ünitesi taşırlar (9).

2.1.1. Disakkaritler

İki monosakkarit ünitesinden, 1 molekül su ayrılmasıyla oluşan karbonhidratlara, disakkaritler denir. İki monosakkarit arasındaki bağ, kovalent bir bağlıdır ve "glikozidik bağ" olarak isimlendirilir.

Maltoz: 2 adet glukozun α -(1,4) glikozidik bağıyla bağlanması sonucu oluşur.

Laktoz: Süt şekeri olarak da adlandırılmaktadır. Glukoz ile galaktozun β -(1,4) glikozidik bağıyla bağlanması sonucu oluşur.

Sükroz: Çay şekeri olarak da bilinir. Glukoz ve fruktozun α -(1,2) glikozidik bağ ile bağlanmasıyla oluşur (10).

İzomaltoz: Nişasta ve glikojenin dallanma bölgelerinde bulunur. 2 molekül glukozun α -(1,6) glikozidik bağla bağlanması sonucu meydana gelir.

2.2. Karbonhidrazların Sentezi

Fırçamsı kenar hidrolazları, endoplazmik retikulumun sitoplazmik yüzeyine bağlı polizomlarda sentez edilir. Sentezlenen proteinler golgi aygıtına geçer, burada glikozilasyona uğrar ve daha sonra golgi vezikülleri içerisinde fırçamsı kenar membranına taşınır (11).

Başlıca 4 fırçamsı kenar hidrolazı; Sükraz-İzomaltaz, Maltaz-Glukoamilaz, Trehalaz ve Laktaz Florizin Hidrolaz (LPH)'dir. Sükraz α -(1,4) glikozidik bağlarını hidrolize eder, izomaltaz α -(1,6) glikozidik bağlarını hidrolize eder. Maltaz-Glukoamilaz kompleksi, α -(1,4) glikozidik bağlarını hidrolize ederek Sİ aktivitesiyle örtüşür. Maltaz aktivitesinin yaklaşık %80'i Sİ tarafından karşılanırken, %20 si Maltaz-Glukoamilaz kompleksi tarafından karşılanır (Tablo 1) (12).

Tablo 1. Karbonhidrat sindiriminde fırçamsı kenar disakkaridazlarının rolü (12)
(Tablo [12] numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir)

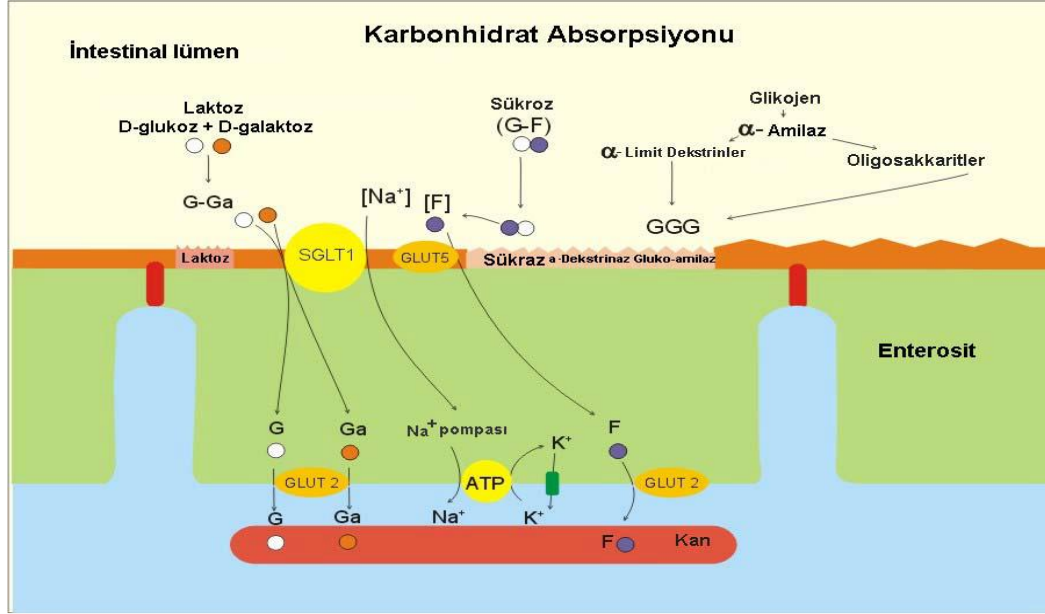
Enzim	Kimyasal Bağ	Substrat	Ürün
Laktaz	β -(1-4) galaktozidaz (β -glukozidaz)	Laktöz	Glukoz, Galaktöz
Sükraz	α -(1-4) glukozidaz	Sükroz, Maltoz	Glukoz, Fruktöz
Glukoamilaz	α -(1-4) glukozidaz	Maltoz, Maltotrioz	Glukoz
İzomaltaz	α -(1-6) glukozidaz	Maltoz, İzomaltoz	Glukoz

2.3. Karbonhidratların Sindirimi ve Emilimi

Diyetle alınan karbonhidratların %60 kadarını oluşturan nişasta bir polisakkarittir. Amiloz ve amilopektin denen iki glukoz polimerinden oluşur. Amiloz, α -(1,4) glikozidik bağla bağlı glukoz moleküllerinin düz bir zincir şeklinde sıralanması ile oluşur. Tükürük ve pankreas α -amilazı, iç α -(1,4) bağlarını yıkar, fakat en dış bağları hidrolize edemez. Bu yüzden son ürünler, maltoz ve diğer oligosakkaritlerdir. Oluşan bu ürünler, intestinal mukozal maltazlar (glukoamilaz ve izomaltaz) tarafından glukoz moleküllerine hidroliz edilir. Amilopektin, amilozdan daha kompleks bir yapıya sahiptir; α -(1,4) düz zincirine ilaveten, zincir boyunca ortalama her 25 glukoz ünitesinde bir α -(1,6) dallanma noktaları içerir.

Besinlerle alınan sükroz ve laktöz disakkaritlerinin yanı sıra, tükürük ve pankreas α -amilazının ürünleri, intestinal villus hücrelerinin fırçamsı kenar membranında bulunan enzimler tarafından hidroliz edilir. Bu enzimler (karbonhidrazlar) glikozillenmiş protein yapısındadır ve fırçamsı kenar membranının lipit tabakasıyla ilişkilidir.

Karbonhidratların sindirimi sonucu ortaya çıkan glukoz ve galaktoz aynı sodyum-bağımlı ko-transporter ile taşınır (Şekil 1). Fruktoz taşınması ise daha yavaştır ve sodyuma bağımlı olmayan bir transporter ile gerçekleştirilir (9, 11).



Şekil 1. Karbonhidratların emilimi (9)

2.4. Karbonhidratların Sindirim Bozuklukları

Karbonhidratlar, insan diyetinin önemli bir kısmını teşkil etmektedir. Batı ülkelerinde erişkinler için günlük karbonhidrat alımı yaklaşık 350 g kadardır. Bunun %60'ını nişasta, %30'unu sükroz ve geri kalanını da diğer karbonhidrat bileşikleri oluşturur (9).

Karbonhidrat intoleransı, monosakkaritlerden, disakkaritlerden ya da polisakkaritlerden kaynaklanabilir. Bu durumların çoğu primer olarak görülmekle birlikte, bazıları altta yatan intestinal bir hastalığa sekonder olarak ortaya çıkar (13).

Nişastanın sindirimi ağızda başlar. Pankreatik α -amilaz, nişastanın sindiriminden sorumlu temel enzimdir. Tükürük amilazı gebeliğin ikinci yarısında fetusta tespit edilir. İntestinal glukoamilaz seviyeleri, bir aylık infantlarda 5 yaşındaki çocuklarınkine yakın düzeydedir. Pankreatik α -amilazın ise hayatın ilk 4-6. aylarında aktivitesi çok düşüktür veya yoktur (14). Pankreatik α -amilaz aktivitesindeki normal gelişimsel gecikmeden dolayı bebeklerde; şiddetli mukozal

hasar olduğu zaman, herhangi bir yaş grubunda ve Sİ eksikliği olan infantlarda, nişasta intoleransı görülebilir (14, 15).

2.4.1. Disakkarit İntoleransı

Disakkaritler, normalde ince bağırsağın proksimal parçasında tamamen yıkılır ve ortaya çıkan monosakkaritler hızla absorbe edilir (16).

Disakkaridazlar olarak sınıflandırılan, sükröz-izomaltaz, maltaz-glukoamilaz ve laktaz florizin hidrolaz enzimleri ince bağırsaktaki enterositlerin apikal yüzeylerinde lokalize olan membrana bağlı glikoprotein yapılı enzimlerdir (16, 17).

Yetersiz disakkaridaz seviyeleri, disakkarit intoleransının başlıca sebebidir ve konjenital ya da kazanılmış nedenlerle ortaya çıkabilir. Ayrıca, ince bağırsağın kısalması ya da geçiş hızının artmasına bağlı olarak disakkaritlerin enzimlere yeterince maruz kalamaması durumunda da disakkarit intoleransı görülebilir (18).

Disakkarit intoleransı ile ilişkili yakınmalar sulu ishal, bulantı, şişkinlik, gerginlik, gurultu, gaz birikmesi ve kramplardır. Sindirilememiş disakkaritler, osmotik etki ile bağırsak sıvı sekresyonunda önemli bir artış meydana getirirler ve bu durum, intestinal motiliteyi uyararak, geçiş zamanını kısaltır (19). Bu etkiler, malabsorbsiyon, irritable bağırsak sendromu gibi durumlarla ilişkili olduğu zaman daha belirgindir (20, 21).

Sindirilememiş disakkaritler, ince bağırsağın distaline ve kolona ulaştıkları zaman, enterik bakteriler tarafından hidrojen, karbondioksit ve organik asitlere fermente edilir. Bu durum osmolariteyi daha da artırır ve pH'yı düşürür. Bakteriyel fermantasyon sonucu oluşan başlıca kısa zincirli yağ asitleri asetat, propiyonat ve bütirattır. Bunlar, tüm kısa zincirli yağ asitlerinin %80'inden fazlasını oluşturur. Kolayca absorbe edilebildiklerinden dolayı hem osmotik yükü hem de kalori kaybını azaltırlar (21). Disakkarit sindirimi ve emilimindeki bozukluğun şiddetli olduğu durumlarda, absorbe edilebilecek olandan daha fazla kısa zincirli yağ asidi oluşur ve bunlar dışkı ile kaybedileceğinden dolayı dışkı pH'sı oldukça düşer. Asidik pH bakterilerin emilmemiş karbohidratları fermente etme yeteneğini baskılar ve böylece karbohidratlar dışkıda belirlenebilir (20, 21).

Disakkaridaz eksiklikleri primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır.

Primer tip, genetik olarak belirlenebilir. Enzim eksikliği genellikle izoledir. Disakkarit intoleransı, hayat boyu sürer ve intestinal dokunun yapısı normaldir.

Sekonder (kazanılmış) disakkaridaz eksikliği ise genellikle geçicidir ve tüm disakkaridaz enzimlerinde genel bir azalma vardır. Histolojik incelemede, altta yatan hastalığın yol açtığı mukozal değişiklikler görülebilir (20, 21).

Disakkaridaz eksikliğinde intolerans belirtileri, emilememiş şekerlerden kaynaklanır. Bu yüzden sorumlu olduğu düşünülen karbonhidratın alınması ile yakınmaların ortaya çıkması ya da bu karbonhidratın diyetten çıkarılması ile yakınmaların düzelmesi tanıda önemli bir belirteçtir. Dışkı pH 'sının 5.5'tan az olması, dışkıda redüktan madde bulunması ve hidrojen nefes testi (laktoz ya da sükroz alımından sonra nefeste hidrojen gazı ölçülmesi) tanıyı doğrular. Ayrıca proksimal ince bağırsak biyopsi örneklerinde enzim aktivitesine bakılması gibi daha ileri tetkikler de yapılabilir. Sonuç olarak, disakkaridaz eksikliği tanısı, tek bir tanısal test sonucuna dayanılarak değil, hastanın genel klinik ve laboratuvar değerlendirmesi ile konulmalıdır (20, 21).

2.4.1.1. Primer (Konjenital) Sükraz-İzomaltaz Eksikliği

Tanım

Konjenital (primer) sükraz-izomaltaz eksikliği, ilk olarak 1960 yılında tanımlanan, sükraz-izomaltaz genindeki mutasyonların neden olduğu kalıtsal bir enzim eksikliğidir (4). Sükraz izomaltaz enzimi, diyetle alınan karbonhidratların %60'ından fazlasını oluşturan sükroz ve nişastanın parçalanmasında anahtar rol oynar.

Sükraz-izomaltaz enzim kompleksi, intestinal fırçamsı kenar membranında bulunan glikoprotein yapısında bir integral membran proteindir. Sükraz ve izomaltaz denilen iki alt üniteden oluşur (22). Sükraz esas olarak α -(1,2) ve α -(1,4) glikozidik bağları parçalar ve sükroz ile nişastanın terminal sindiriminden sorumludur. İzomaltaz ise α -(1,6) glikozidik bağlarını yıkar (22).

Sükraz-izomaltaz enziminin önemli bir yapısal özelliği, membrana yakın kısımda O-glikozillenmiş bir sap bölgesi içermesidir. Bu kısa bölgenin zengin O-glikozilasyonu, rijidite ve infleksibilitiyi sağlar. Bu sayede Sİ'nin membran yüzeyinde pankreatik sekresyonlar tarafından sindirilmekten korunması sağlanır ve intestinal lümendeki ömrü uzar (22).

Konjenital sükraz izomaltaz eksikliği olan hastalar, resesif homozigot veya bileşik heterozigot mutasyonlara bağlı olarak Sİ geninin 2 kusurlu kopyasını barındırır, bu da intestinal fırça kenarında sükraz-izomaltazın yokluğuna veya azalmış aktivitesine ve karbonhidrat sindirim bozukluğunun klinik semptomlarına yol açar (4).

Sekonder Sükraz İzomaltaz Eksikliği

Sekonder sükraz-izomaltaz eksikliği (SİE) formları azalan enzim aktivitesi, villöz atrofi, enfeksiyon ve/veya hızlı geçiş gibi çeşitli etiyolojilerle ilişkili genel bağırsak hasarından kaynaklanabilir (Tablo 2). Sekonder SİE'nin klinik etkisi, altta yatan bozukluk çözüldükçe enzimatik aktivitenin normale dönmesiyle geçici olabilir (4).

Tablo 2. Sekonder sükraz-izomaltaz eksikliği nedenleri

Potansiyel Sebep	Hastalıklar
Villöz atrofi veya değişim	Çölyak hastalığı Nontropikal sprue Kemoterapi ve radyasyon enteropatisi Crohn hastalığı Alerjik enteropati İmmün yetmezlik Malnütrisyon
Enfeksiyon	Akut gastroenterit Giardiazis Tropikal sprue HIV enteropatisi Disbiyozis
Hızlı geçiş	Hızlı gastrik boşalma Kronik nonspesifik ishal Crohn hastalığı Ülseratif kolit, Crohn koliti, Lenfositik kolit, Kollejenoz kolit Dumping sendromu

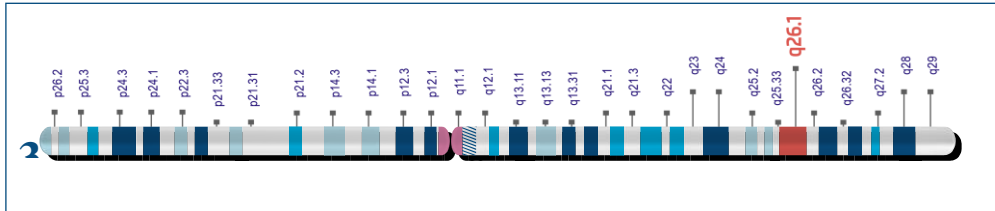
Epidemiyoloji

Primer enzimatik eksiklikler arasında sükröz-izomaltaz eksikliği oldukça yaygındır. Bu bozukluğun insidansı Avrupa’da önceden %0,05-0,2 iken şu an %2-9 olarak bilinmektedir. KSİE prevalansının Afrika ve Hispanik kökenli popülasyonlarda daha düşük olduğu bildirilmektedir. Grönland’ın yerli halkı balıkla beslendikleri için KSİE pek bilinmiyordu. Geçen yüzyılın ikinci yarısında yüksek oranda şeker ve nişasta içeren Batı diyetinin beslenme rutinine girmesiyle vaka sayıları artmaya başladı ve yakın zamanda Grönland’da KSİE prevalansı %5-10 saptandı. (6, 23).

Sükröz izomaltaz varyantlarının heterozigot taşıyıcılarının da semptomlar yaşadığını gösteren yeni çalışmalar, KSİE'nin bir zamanlar tahmin edilenden daha yaygın olduğunu ortaya çıkarmıştır (4). KSİE'nin gerçek prevalansı, terminolojideki farklılıklar, belirsiz performans özelliklerine sahip çeşitli tanı yöntemleri, geniş fenotipik değişkenliğe sahip çoklu genomik anormalliklerin varlığı, yakınmaların diğer gastrointestinal bozukluklarla örtüşmesi ve epidemiyolojik verilerin eksikliği gibi bir dizi faktörden dolayı muhtemelen hafife alınmaktadır (4).

Genetik

Sükröz-izomaltaz geni 165 milyon baz çiftinden oluşan büyük bir genidir. 3. kromozomun uzun kolunda (3q26.1) yerleşmiştir. Yaklaşık 100 kb boyutundadır, 48 eksondan oluşur ve 1827 amino asitlik bir proteini kodlar (Şekil 2). Otozomal resesif homozigot veya heterozigot mutasyonlar tanımlanmıştır. Gen fonksiyonunun çeşitli yönlerini etkileyen geniş bir enzimatik aktivite ve klinik yelpazeye sahip çoklu fenotiplerle sonuçlanan 40’ tan fazla patojenik mutasyon tanımlanmıştır (5).



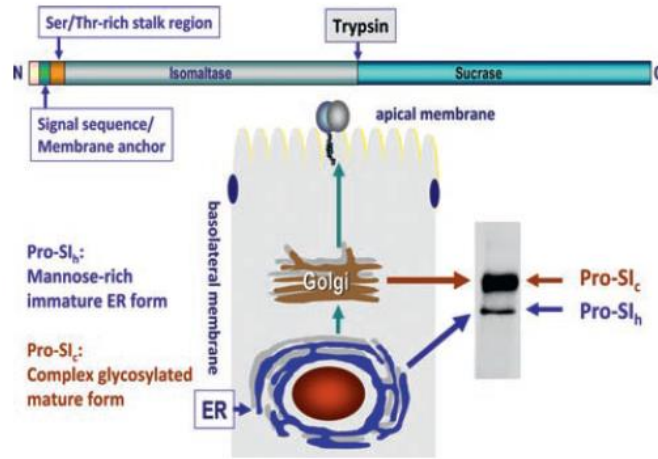
Şekil 2. Sükröz izomaltaz enzim geni

Sükraz izomaltaz genindeki varyantlar, Sİ proteininin hücresel taşınmasını, işlenmesini ve/veya işleyişini etkileyen amino asit değişimlerine neden olabilir. Sİ geninde çok sayıda mutasyon tanımlanmış olsa da, KSİE ile ilişkili klinik semptomların çoğundan dört varyant sorumludur (Gly1073Asp, Val577Gly, Phe1745Cys ve Arg1124X) (24).

Patofizyoloji

Sükrozu meydana getiren bir glikoz ve bir fruktoz molekülünün arasındaki glikozidik bağ, membrana bağlı Sİ enzimi tarafından hidrolize edilir. Sİ enzimi yalnızca ince bağırsak mikrovillus zarında eksprese edilen ve diyetdeki sükroz ve nişastanın terminal sindiriminden sorumlu olan tip II integral membran glikoproteinidir (25). Glikoprotein, oldukça homolog olan ve aynı genden türetildiği düşünülen 2 alt birimden oluşur (25). Bu 2 alt birim birbirleriyle güçlü kovalent olmayan iyonik etkileşimlerle bağlıdır (25). Sİ 3. kromozom üzerinde bulunan bir gen tarafından, kaba endoplazmik retikulumda, yüksek molekül ağırlıklı, mannoz açısından zengin, her iki alt birimi 210 kDa olan tek bir prekürsör molekül, Pro-SI olarak sentez edilir (25).

Sükraz izomaltaz enziminin bağırsak lümeninde hidrolitik işlevini yerine getirebilmesi için hücre içi olarak işlenmesi ve epitel hücrelerinin fırça kenar yüzeyine uygun şekilde taşınması gerekir (26). Pro-Sİ Endoplazmik retikulumda (ER) N-glikozile edilir ve daha sonra N ve O kompleksinin glikozile edildiği Golgi aygıtına taşınır (26) (Şekil 3). Golgi aygıtına nispeten yavaş bir hızda taşınır ve ER çıkışından önce homodimer oluşturmaz (25). Bu modifikasyonların her ikisi de katlanmada, fonksiyonel kapasitenin kazanılmasında ve daha sonra Sİ moleküllerinin fırça kenar yüzeyine uygun şekilde sınıflandırılmasında çok önemli bir role sahiptir (26). Apikal membranda Pro-Sİ, luminal pankreas proteazları tarafından 2 aktif alt birimine, sükraz ve izomaltaza bölünür (25). Sonraki süreç, uygun O glikozilasyonun esasen gerekli olduğu trans-Golgi ağında, Sİ moleküllerinin, kolesterol ve sfingolipidle zenginleştirilmiş membran alanları ile ilişkilendirilmesi aracılığıyla gerçekleştirilir (26).



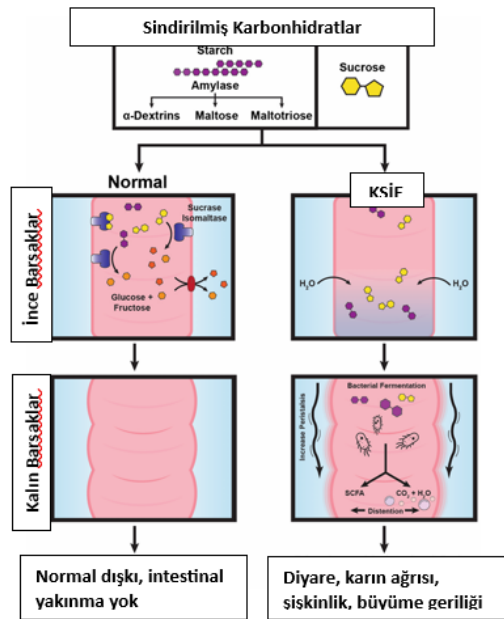
Şekil 3. Sİ enzim sentezi (25)

Sükraz izomaltaz enzim kompleksi, bağırsaktaki sükraz aktivitesinin neredeyse tamamından ve maltaz aktivitesinin yaklaşık %60 ila %80'inden sorumludur (4). Disakkaridaz aktiviteleri, proksimal duodenumda daha düşük değerler, jejunum orta kesiminde pik ve ileumda azalan aktiviteler ile ince bağırsakta değişiklik gösterir (4).

Konjenital sükraz izomaltaz eksikliği, 3.kromozom üzerindeki Sİ genindeki tek nükleotid polimorfizmi ile ortaya çıkar ve proteinde tek amino asit değişimine yol açar (26). Sağlam glikozilasyon ve katlanma, doğru hücre içi trafik, lipid raflarıyla ilişki ve hücre yüzeyine apikal dağıtım dahil olmak üzere Sİ'nin düzgün işleyişine yönelik gereksinimler birbirleriyle doğrudan veya dolaylı olarak ilişkilidir (26).

Konjenital sükraz izomaltaz eksikliğinin oluşumunda ve ciddiyetinde belirleyici faktör, genin yalnızca bir alelinin veya her ikisinin de mutasyonlardan etkilenip etkilenmediğidir. Başlangıçta bildirilen genetik dizileme ile karakterize edilen KSİE vakaları çoğunlukla homozigot veya bileşik heterozigot kalıtım modellerini göstermektedir. Son yıllarda, gen diziliminin geliştirilmesi birçok yeni KSİE vakasının tanımlanmasına yol açmıştır; bunların arasında yalnızca bir aleli etkilenen basit heterozigot denekler de mevcuttur (24). Hastalığın klinik gidişatı mutasyon tipine bağlı olarak, hafiften şiddetliye kadar değişen bir semptom yelpazesi oluşturabilir.

Sükraz izomaltaz enziminin eksikliği sükröz, maltoz, kısa glikoz oligomerleri ve dallanmış dekstrinlerin hidrolize edilmesinde bozulmaya yol açar. Sükraz-izomaltaz olmadığında veya eksik olduğunda, bağırsak lümeni ve kolondaki emilmemiş karbonhidratlara bağlı olarak artan ozmotik yük, lümene su ve elektrolit akışına neden olur, böylece ince bağırsak geçişini hızlandırarak bağırsak hareketliliğini etkiler ve kronik ishale yol açar (26). Aynı zamanda emilmeyen karbonhidratlar distal ince bağırsağa ve kolona girerek fermente edilirler ve kısa zincirli yağ asitlerinin ve hidrojen, metan ve hidrojen sülfid gibi gazların aşırı üretimine yol açarlar (4). Bu da karında şişkinliğe, kramplara, ağrıya, aşırı gaza neden olabilir (4) (Şekil 4). Hızlandırılmış geçiş, nişasta ve monosakaritlerin sindirim bozukluğunun derecesini daha da artırır ve aynı zamanda diğer besin maddelerinin emilimini de etkileyerek hastalarda yetersiz beslenme ve gelişme geriliği riskine yol açar (26). Bununla birlikte, hastaların semptomları oldukça değişken olabilir ve bunlar Sİ aktivitesinin miktarına, ince bağırsaktan geçiş hızına, kolonda fermente olan bakterilerin metabolik aktivitesine, sindirilen karbonhidrat miktarına, mide boşalma derecesine, diğer rezidüel bağırsak disakkaridazlarının derecesine, kolonun emme kapasitesine ve motilite ve visseral hipersensitiviteye eşlik eden herhangi bir anormalliğin varlığına bağlıdır (26).



Şekil 4. Sağlıklı ve KSİE hastalarında karbonhidrat sindiriminin sonuçları (27)

Sükraz izomaltaz mutasyonları, Sİ'nin hücre içi lokalizasyonuna ve fonksiyonuna göre, biyokimyasal, hücrel ve fonksiyonel analizler sonucunda yedi fenotip halinde sınıflandırılmıştır (25).

Fenotip I ve II, ER (I) veya ER-Golgi ara bölmesinde ve cis-Golgi bölmelerinde (II) bloke edilen mutasyonları içerir. Normal bir trafik ancak enzimatik fonksiyonun bulunmaması, fenotip III'ün mutasyonlarını karakterize eder. Fenotip IV'te gruplanan Sİ mutantları, mikrovillar membranlarda sıralama kusurları gösterir, fenotip V ve VI'ninkiler hücre içi olarak ayrılır. Fenotip VII, değişen katlanma, artan devir hızı ve kısmi eksik sıralama ile karakterize edilir (25) (Tablo 3).

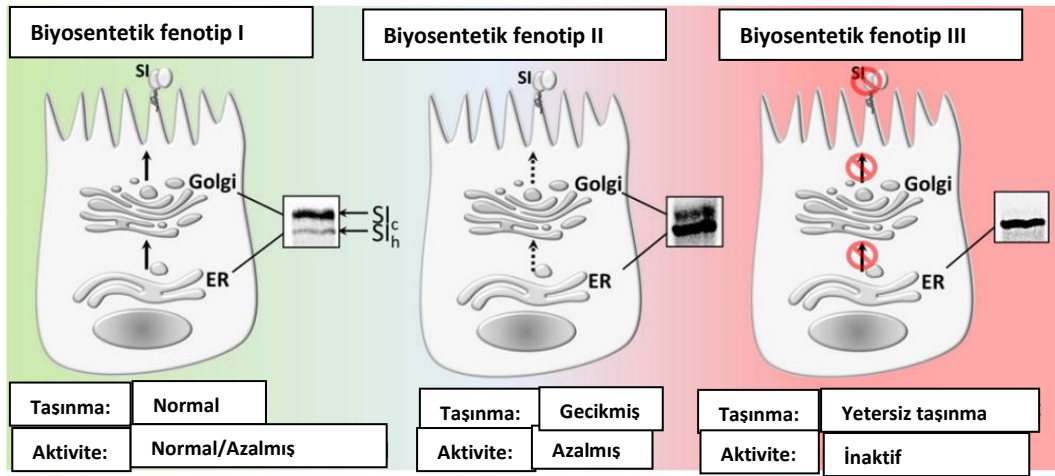
Tablo 3. Konjenital sükraz-izomaltaz eksikliği fenotipleri (25)
(Tablo [25] numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir)

Fenotip	Hücre lokalizasyonu	Enzimatik aktivite
I	ER	Tamamen İnaktif
II	ER ve Golgi aygıtı	Tamamen İnaktif
III	Fırçamsı kenar membranı	Tamamen İnaktif
IV	Apikal ve bazolateral membran	Sükraz ve İzomaltaz aktif
V	İntraselüler boşluk	İzomaltaz aktif, Sükraz inaktif
VI	İntraselüler boşluk	Sükraz ve İzomaltaz aktif
VII	ER, apikal ve bazolateral membran	Azalmış Sükraz aktivitesi ve inaktif İzomaltaz

Avrupa'da tahmini sıklığı %83 olan en yaygın KSİE mutasyonları Gly1073Asp, Val577Gly, Phe1745Cys ve Arg1124X'dir, ER'de hücre içi olarak bloke edilir ve fenotip I'e aittir.

Gericke ve arkadaşları tarafından yapılan, Sİ mutasyonlarını fonksiyonel sonuçlarına göre sınıflandırmayı amaçlayan bir çalışmada, 13 adet Sİ mutant DNA'sı

eksprese edilmiştir. Ortaya çıkan Sİ mutantlarının moleküler patojenitesi, bunların biyosentezi, hücresel lokalizasyonu, yapısı ve enzimatik fonksiyonları değerlendirilmiş ve bu mutasyonlar için üç biyosentetik fenotip tanımlanmıştır (28). İlk biyosentetik fenotip hücre içi olarak taşınan ve değişen seviyelerde enzimatik aktiviteye sahip mutantları, ikinci fenotip gecikmiş olgunlaşma ve trafik kinetiğine ve azalmış enzimatik aktiviteye sahip mutantları, üçüncü fenotip ise tamamen taşıma açısından yetersiz ve işlevsel olarak aktif olmayan mutantları içermektedir (28) S(Şekil 5) (Tablo 4).



Şekil 5. Sİ varyantlarının üç ana biyosentetik fenotipe göre sınıflandırılması. Bu modelde Sİ mutantları in vitro moleküler ve fonksiyonel özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (28).

Birinci mutant grubu W105C, F139Y, D536V ve Q930R'yi içerir. Bu mutantlar büyük yapısal değişiklikler ortaya çıkarmazlar ve salgı yolu boyunca uygun şekilde taşınırlar, ancak hücre yüzeyine taşınması şart değildir. Normal olgunlaşma her zaman normal aktivite seviyeleriyle ilişkili değildir (28). İkinci grup Q307Y ve C1531Y'yi içerir ve olgunlaşmanın gecikmesi ve sindirim kapasitelerinin azalmasıyla karakterize edilir (28). Üçüncü grup L741P, S594P, R1544C, T1606I, W931R, W931X ve R1124X'ten oluşmakta ve in vitro Sİ fonksiyonu üzerinde en şiddetli etkiyi oluşturmaktadır. Bu gruptaki mutantların ana özellikleri, ER'deki hücre içi blokajlarının yanı sıra sükröz ve izomaltaz aktivitelerinin tamamen kaybıyla birlikte fonksiyonel olarak eksik olmalarıdır (28) (Tablo 4).

Tablo 4. Sİ varyantlarının biyokimyasal ve fonksiyonel özelliklerine genel bakış. (Tablo (28) numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir)

	Sİ mutasyonu	Mutasyon baskın enzim	İzomaltaz aktivitesi (%)	Sükraz aktivitesi (%)
Biyosentetik Fenotip I	W105C	Trefoil 1	61	30
	F139Y	İzomaltaz	66	47
	Q930R	İzomaltaz	98	102
	D536V	İzomaltaz	1	58
Biyosentetik Fenotip II	C1531Y	Sükraz	109	7
	Q307Y	İzomaltaz	2	22
Biyosentetik Fenotip III	T1606I	Sükraz	76	19
	R1544C	Sükraz	71	3
	S594P	İzomaltaz	4	4
	W931R	İzomaltaz	11	11
	L741P	İzomaltaz	6	6
	W931X	İzomaltaz	0	0
	R1124X	Sükraz	0	0

Klinik

Tanı koymada önemli bir adım, hastaların klinik özelliklerini ve beslenme ile ilişkili yakınmalarını iyi tanımaktır (25). KSİE'nin klasik semptomları arasında şiddetli ve sulu ishal, gelişme geriliği, karın ağrısı ve şişkinlik, gaz, küçük bebeklerde diaper dermatit ve ara sıra kusma yer alır. Bazen kas hipotonisi de gözlenmiştir. Bu semptomlar tipik olarak bebeklerin ek gıdaya geçmesiyle birlikte bebek maması, meyveler, bisküviler, krakerlerde bulunan sükröz ve nişastaya maruz kalmasıyla ortaya çıkar (1). KSİE'li 65 hastadan oluşan bir vaka serisinde ishal en sık tanımlanan semptom olduğu ve bunu şişkinlik/gaz, karın ağrısı ve irritabilite takip ettiği bildirilmiştir (1). Karbonhidrat malabsorpsiyonu ile ilişkili ishal, çocuklarda (özellikle bebeklerde) erişkinlerdekinden daha şiddetli olma eğilimindedir (21).

Klinik bulguların şiddeti, Sİ gen mutasyonlarının tipinin yanı sıra bunların homozigot veya heterozigot kombinasyonlarına bağlı olarak önemli ölçüde değişir (7, 8). Heterozigot mutasyona sahip olan hastaların sıklıkla semptomatik olduğu ancak homozigot akrabalara göre genellikle daha az şiddetli semptomlar görüldüğü bildirilmiştir (24). Klinik bulguları etkileyebilecek faktörler arasında tüketilen şeker ve nişasta miktarı ve hastanın yaşı yer alır. Çocuklar ince bağırsaklarının daha kısa ve geçiş sürelerinin daha hızlı olması, kolonlarının aşırı sıvı ve elektrolitleri absorbe etme kapasitelerinin az olması nedeniyle semptomlara daha duyarlı olabilirler (1, 29).

Karbonhidratların yanlış sindirilmesi aynı zamanda diğer besin maddelerinin emilimini de etkileyebilir ve bağırsak fonksiyonunun hormonal düzenlenmesini etkileyebilir.

Semptomlar genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıksa da giderek artan raporlar KSİE'nin, yaşamın ilerleyen dönemlerinde spesifik olmayan ishal tanısı alan çocuklarda veya sıklıkla ishalin baskın olduğu İBS tanısı olan ergenlerde veya yetişkinlerde ortaya çıkabileceğini göstermektedir (1, 8, 30). KSİE'nin karakteristik klinik özellikleri yaşam boyu süren, sık görülen ve yemekten sonra ortaya çıkan semptomları içerir. Sükroz nefes testi pozitif olan ve SİE'ni düşündüren 132 yetişkinin katıldığı bir çalışmada, hastaların %75'inden fazlası karın ağrısı, gaz ve şişkinlik yaşadığını bildirmiş ve yarısından fazlasının 2 yıldan uzun süredir bu semptomları yaşadığı saptanmıştır. Bu semptomların hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olduğu; hastaların yarısından fazlasında semptomlarının gıdadan kaçınmaya ve duygusal sıkıntıya yol açtığı bildirilmiştir (31).

KSİE ve FGİH İlişkisi

Sükroz batı diyetinde yaygındır ve şeftali ve muz gibi taze meyveler, kurabiye ve çikolata gibi tatlılar ve birçok popüler içecek ve yiyeceklerde bulunur. İzomaltaz enzimi sükraz-izomaltazın bir parçası olarak sükrazla birlikte çalışır. Maltoz karamelize gıdalarda bulunur ve nişasta içeren gıdaların bir ürünüdür. İnce bağırsağı kaplayan hücreler tarafından üretilen maltaz tarafından parçalanır. Bu enzimlerin herhangi birindeki eksiklik, günlük gıdalara karşı intoleransa yol açarak pediatrik popülasyonda fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların semptomlarını taklit edebilen dispepsi, şişkinlik ve karın ağrısına yol açabilir (32).

Disakkaridaz eksikliği olan pediatrik hastalarda en sık tanımlanan semptom karın ağrısıdır (%94), bunu ishal (%46) ve bulantı/hazımsızlık (%40) takip eder (32). Çalışmalar ayrıca kabızlığın yaygın bir başvuru yakınması olduğunu da göstermiştir (1). Bu nedenle, FGİH ile uyumlu semptomları olan bir çocuğu değerlendirirken disakkaridaz eksikliği olası bir tanı olarak düşünülmelidir.

Sükraz izomaltaz polimorfizmleri, İBS'ye yönelik yaygın diyet yaklaşımlarına yanıtızlıkla ilişkilendirilmiştir (33). Olağan diyet ve tıbbi tedavilere yanıt vermeyen İBS semptomları olan hastalarda SİE 'nin dikkate alınması gerektiği görölmektedir.

Tanı

KSİE tanısı genellikle hastanın klinik geçmişine, özellikle yemeklerle ilişkili semptomların şekline dikkat edilmesiyle akla gelir. Semptomlar bebeklik döneminde şiddetli ishalden ergenlerde kronik, spesifik olmayan ishal, gaz ve şişkinliğe; dispeptik ve İBS semptomları bildiren erişkinlere kadar değişkenlik gösterebilir (30). Disakkaridaz eksikliği tanısını desteklemek için çok sayıda test vardır, ancak altın standart duodenal biyopsi örneklerinde disakkaridaz düzeyi bakmaktır (1, 34). Çok sayıda test seçeneği olmasına rağmen KSİE için en uygun teşhis stratejisinin ne olduğu belirsizliğini korumaktadır. Tanı testlerinin kendi içinde avantajları ve sınırlamaları mevcuttur.

Disakkaridaz Tahlilleri

Karbonhidrat metabolizmasıyla ilişkili bağırsak bozukluklarının teşhisinde altın standart, disakkaridaz aktiviteleri açısından analiz edilen endoskopik ince bağırsak biyopsileridir (1, 26). Sİ aktivitesi ince bağırsağın tüm uzunluğu boyunca mevcut olmasına rağmen, en yüksek aktivitesi jejunumda meydana gelir (27). Sükraz-izomaltaz dağılımını göz önüne alındığında, vater ampullasının distalinden 2 ila 4 biyopsi alınmalı ve formalin içermeyen bir kaba (Eppendorf tüpü) yerleştirelmalıdır. Toplanan örneklerin bulunduğu kaplar hemen buza yerleştirelmalı ve disakkaridaz tahlili yapılanaya kadar -20° C ila -70° C'de saklanmalıdır (4).

KSİE için genel tanı kriterleri, sükraz aktivitesinin yokluğu veya belirgin şekilde azalması durumunda, hiç aktivite olmamasından tam aktiviteye kadar değişen izomaltaz aktivitesini, azalmış maltaz aktivitesini ve normal ince bağırsak morfolojisini içerir (1). Bağırsak biyopsi örneğinin histolojik incelemesi, ikincil SİE vakalarını konjenital eksikliklerden ayırmaya yardımcı olabilir (26). Birincil bozukluklarda, azalmış enzimatik aktivitelerle birlikte normal bağırsak morfolojisi beklenirken, ikincil bozukluklar sıklıkla bozulmuş bağırsak morfolojisiyle birlikte görülür (26).

Her ne kadar KSİE tanısı için disakkaridaz tahlili standart olmaya devam etse de en yaygın kullanılan yöntem olan Dahlqvist yöntemi, uygun şekilde eğitilmiş personel ve özel bir laboratuvar gerektirir. Ek olarak bu test yanlış işlenmiş biyopsi örnekleri, distal duodenum yerine proksimalden alınan örnekler ve/veya enzimlerin fırçamsı kenarda düzensiz dağılımı nedeniyle %27'lik bir oran ile yanlış pozitif sonuç verebilir (1).

Nefes Testleri

Nefes testi kolondaki bakteriyel karbonhidrat metabolizmasına dayanır. Karbonhidrat metabolizma sonucu üretilen hidrojen gazı, kolon mukozası tarafından absorbe edilir ve daha sonra solunum yoluyla atılır. Test öncesi hastaya belli oranlarda sükrözlu solüsyonlar verilir ve sonrasında ardışık nefes ölçümleri yapılır.

Hidrojen-metan nefes testi, karbonhidrat sindirim bozukluklarının değerlendirilmesinde yıllardır kullanılmaktadır (35). Bu test, hastalar ince bağırsakta karbonhidratları sindiremediğinde, kötü emilen karbonhidratların bağırsak florası tarafından fermente edileceği ve dolaşıma yayılan ve sonunda nefesle atılan hidrojen ve/veya metan üreteceği önermesine dayanmaktadır. Kuzey Amerika Konsensüs Kılavuzlarına göre, hidrojen başlangıçtan en az 20 ppm'lik bir artış, karbonhidrat sindirim bozukluğu için pozitif kabul edilirken, metan için en az 10 ppm'lik bir artış pozitif kabul edilir (35). Bu test noninvaziv olmasına rağmen KSİE'ye özgü değildir ve dumping sendromu, bakteriyel aşırı çoğalma, yakın zamanda antibiyotik kullanımı gibi bir dizi faktör nedeniyle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar oluşabilir (1, 6). Ayrıca hastaların 2 g/kg sükröz alması gerektiği göz önüne alındığında, test KSİE'li hastalarda ciddi semptomlara neden olabilir (1).

Nefes testi için izotop etiketli karbonhidratların kullanımı 1970'lerde ortaya çıktı ve hidrojen-metan nefes testinden daha spesifik bir metottur (6). Karbon-13 (13C), sükrözde doğal olarak oluşan stabil bir karbon izotopudur ve sükröz çözeltisi içtikten sonra nefesle dışarı verilen 13-CO₂ miktarını ölçerek bireyin sükrözu sindirme ve absorbe etme yeteneğini takip etmeyi mümkün kılar. 13C-sükröz nefes testinin yararlılığını değerlendiren bir çalışmada, mukozal doku biyopsi örnekleriyle KSİE olduğu doğrulanmış 10 hasta ve normal sükröz seviyeleri ve normal histolojiye

sahip 10 kontrol hastası prospektif olarak değerlendirilmiştir (6). Deneklere ardışık günlerde oral ¹³C-glikoz ve ¹³C-sükroz yüklemeleri yapıp, ardından nefes toplama ve ¹³-CO₂ ölçümü yapılmıştır. Sükroz sindirimi ve oksidasyonun sonuçları, glikoz oksidasyonunun ortalama yüzdesi (% CGO) olarak ifade edilmiştir; bunun biyopsi ile belirlenen duodenal sükraz aktivitesi ile %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile korele olduğu bulunmuştur. Düşük dozda sükroz çözeltisi (0,02 g/kg) kullanılması göz önüne alındığında, KSİE'li hastalar, hidrojen-metan nefes testinde tipik olarak gözlemlenen ishal, şişkinlik veya kramp semptomları olmadan testi iyi tolere etmiştir (6). Bu ümit verici sonuçlara rağmen, ¹³ C-sükroz nefes testinin kullanımını doğrulamak ve klinik uygulamada nasıl ve ne zaman kullanılması gerektiği konusunda bilgi vermek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Genetik Testler

DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte, genetik bir hastalığın doğrulanmasına yönelik daha az invaziv prosedürler, neden olan genin içinde bulunduğu mutasyonların tespitini kolaylaştırır (24). KSİE tanısında genetik testlerin rolüne artan bir ilgi vardır ve yaygın olarak bilinen ve yeni Sİ varyantlarını tanımlamak için hem yeni nesil hem de tüm ekzom dizilimi kullanılmaktadır (27). Sİ ekzon genetik dizilimi KSİE 'den sorumlu homozigot ve bileşik heterozigot mutasyonları tanımlayabilse de, tüm mutasyonlar henüz tanımlanmadığından normal bir test KSİE 'yi dışlamaz (29). Günümüzde KSİE'nin endemik olduğu Alaska'da, sağlık otoritesi tanı ve tedavi kılavuzunda KSİE tanısı için direkt Sİ genetik dizilim testlerini önermektedir.

Diğer Tanısal Yaklaşımlar

Sükroz deneme testi, hastanın 4 yemek kaşığı çözünmüş basit şeker içeren 120 ml suyu içtikten sonra 4 ila 8 saatlik bir süre boyunca semptomların (şişkinlik, gaz, ishal) varlığının izlenmesini içeren basit bir testtir (29). Bu yöntem teorik olarak hassas olmasına rağmen henüz doğrulanmamıştır ve ciddi KSİE hastalarında önemli semptomlara neden olması muhtemeldir.

KSİE tanısını desteklemede yardımcı olabilecek ancak henüz doğrulanmamış diğer yaklaşımlar arasında 2 haftalık bir enzim (sakrozidaz) replasman tedavisi

denemesi, düşük sükrözlu bir diyetin denenmesi ve idrar disakkaritlerinin ölçümü yer alır (1, 29).

Tedavi

Tarihsel olarak KSİE için birincil tedavi seçeneği, hastanın gereksinimlerine göre uyarlanmış yaşam boyu sükröz ve nişasta kısıtlı diyetlerin uygulanması olmuştur (1, 26). KSİE'li tüm hastaların sükröz intoleransı olduğu göz önüne alındığında, nişasta alımı değiştirilmeden önce sükrözsüz bir diyet uygulanmalıdır. Sükröz içermeyen bir diyetle başladıktan sonra semptomlar devam ederse nişasta tüketiminin azaltılması gerekebilir. Sükröz içeren yiyecekler Tablo 5'te, nişastadan zengin yiyecekler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5. Sükrözden zengin yiyecekler

Meyveler	Elma, kayısı, kavun, hurma, ananas, mango, şeftali, Hindistan cevizi
Sebzeler	Pancar, havuç, nohut, mısır, tatlı patates
Tatlılar / Atıştırmalıklar	Mısır gevreği, granola bar, kek, puding, kurabiye, hamur işi, pasta, reçel, jöle
Şekerler	Kahverengi şeker, sofr şeker, akçaağaç şurubu, şeker kamışı suyu, pekmez

Tablo 6. Nişastadan zengin yiyecekler

Sebzeler (patates, bezelye, mısır, Lima fasulyesi)
Tahıllar (pirinç, yulaf ezmesi)
Ekmek, makarna, kraker
Baklagiller (mercimek, barbunya fasulyesi, nohut, siyah fasulye)
Dekstrinler
Maltodekstrinler
Glukoz polimerleri

Nişasta toleransını iyileştirmeye yönelik stratejiler, tükürük amilazına maruz kalmayı en üst düzeye çıkarmak için gıdaları yavaşça çiğnemeyi ve gastrointestinal sistem boyunca amilaza maruz kalma süresini uzatmak için daha fazla lif içeriğine sahip nişastaları (örneğin yulaf, arpa, kahverengi pirinç, tam tahıllı un) yemeyi içerir (4).

Diyet kısıtlaması süreci son derece karmaşıktır ve tipik olarak birkaç hafta boyunca diyetteki sükröz ve nişastanın elimine edilmesini ve ardından bu maddelerin diyetle kademeli olarak yeniden dahil edilmesini içerir. Bu eleme ve yeniden verme süreci, önemli miktarda zaman ve çabanın yanı sıra hastalar, doktorlar ve uygun şekilde eğitilmiş kayıtlı diyetisyenler arasındaki iş birliğini gerektirir. Genel olarak, bu yöntemle hastalar için oldukça zorlayıcı olabilir. Diyet kısıtlaması ile tedavi edilen çocuklarda yapılan çeşitli takip çalışmaları, hastaların yalnızca %10'unun sürekli olarak asemptomatik kaldığını, %60-75'inin ishal, gaz, ve karın ağrısı, %20'sinin bulantı yakınmalarının olduğunu göstermektedir (27). Birçok çalışma, çocukların yalnızca yarısının reçete edilen diyetle uyduğunu göstermektedir (1).

KSİE tedavisi, sükröz kısıtlayıcı diyetin serbestleştirilmesine olanak tanıyan enzim replasman tedavisinin (sakrosidaz) mevcudiyeti ile önemli ölçüde iyileşmiştir (1). Ekmek mayasından (*Saccharomyces cerevisiae*) türetilen sakrosidaz etken maddeli ilaç, 8500 IU enzim/ml içeren bir çözelti halinde mevcuttur (4). Sükrözu hidrolize eden bir betafruktofuranosid fruktohidrolaz olarak işlev görür. KSİE hastalarında yapılan birçok çalışmada, oral sükröz yüklemesinin ardından sakrosidaz tedavisinin karın rahatsızlığını ve ishali azalttığı, ayrıca nefes testi sırasında hidrojen atılımını iyileştirdiği bulunmuştur (36, 37).

KSİE 'li 28 çocuğun katıldığı randomize çift kör bir çalışmada, sükröz içermeyen, düşük nişastalı bir diyetin sürdürüldüğü başlangıç döneminin ardından çeşitli konsantrasyonlarda enzim verilmiştir. 10 günlük tedavi periyodunun sonunda, tam dozda sakrosidaz kullanan hastaların %81'i, kısıtlamasız bir diyet tüketirken asemptomatik kalmayı başarmıştır (38). Ancak sakrosidaz, eksik izomaltazın yerini alamadığı için bazı hastalarda diyetle nişastanın kısıtlanması hala gerekli olabilir.

Sakrosidaz genellikle her öğün veya atıştırma ile birlikte alınır. Doz ayarlaması kiloya göre yapılır; 15 kg'ın altındaki çocuklarda 1 ml ve 15 kg'ın üzerindeki çocuklarda 2 ml önerilir. Çözelti enzim canlılığını korumak için buzdolabında saklanmalı, sıcak veya asitli içeceklere karıştırılmamalı, karıştırıldıktan sonra ısıtılmamalıdır. Maya veya maya ürünlerine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilere verilmemelidir. Ek olarak, sükröz hidrolizi yoluyla kan şekeri düzeylerini

yükseltebileceğinden, diyabeti kötü kontrol edilen kişilerde sakrosidazdan kaçınılmalı veya çok dikkatli kullanılmalıdır.

KSİE hakkında bilgi sahibi kayıtlı bir diyetisyene erişim, hastalara ve ailelerine diyet kısıtlamalarının uygulanmasında rehberlik etmesi ve sakrosidaz ile kombinasyon halinde uygun gıdaları güvenli bir şekilde sunması için gereklidir. Sükroz ve nişastadan fakir yiyecekler Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Sükroz ve nişasta oranı düşük yiyecekler

Süt ürünleri	İnek sütü, krem peynir, sert peynirler, süzme peynir, yoğurt, ekşi krema
Et ürünleri	Sığır eti, kümes hayvanları, domuz eti, kuzu eti
Sebzeler	Enginar, kuşkonmaz, bambu filizi, dolmalık biber, Çin lahanası, brokoli, Brüksel lahanası, lahana, karnabahar, kereviz, kara lahana, salatalık, patlıcan, taze fasulye, marul, fasulye filizi, hardal yeşilliği, mantar, turp, şalgam, kabak, ıspanak, domates
Meyveler	Avokado, böğürtlen, yaban mersini, ahududu, kiraz, kızılıncık, kuş üzümü, incir, üzüm, kivi, limon, zeytin, papaya, armut, nar, kuru erik, çilek
Yağlar, tohumlar, yemişler	Zeytinyağı, tereyağı, bitkisel yağlar, badem yağı, Brezilya cevizi, keten, yer fıstığı
Tatlandırıcı	Granüle dekstroz veya fruktoz

Normal bağırsak florası veya mikrobiyota, patojenik mikroorganizmalara karşı etkili bir bariyer sağlar. Bu sağlıklı mikrofloranın bozulması, patojenik enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir ve bu da bağırsak fırça kenar membranını etkileyebilir ve dolayısıyla Sİ işlevini olumsuz yönde etkileyebilir. Prebiyotiklerin ve probiyotiklerin alımı, sağlıklı bir bağırsak mikroflorasının korunmasını veya yeniden kurulmasını destekler [26].

2.5. Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar yapısal veya biyokimyasal anormalliklerle açıklanmayan, genellikle yaşa bağlı, kronik veya tekrarlayan semptomları içeren bir hastalık grubudur (39). Bu bozuklukların en sık görüleni iritabl bağırsak sendromudur (23).

FGİH'in arkasındaki patofizyoloji tam olarak bilinmemektedir ancak genel kamu multifaktöriyel olduğu yönündedir. Genetik yatkınlık, bozulmuş ağrı-regülasyon sistemi, iç organ aşırı duyarlılığı, düşük dereceli inflamasyon, psikolojik faktörler, ailenin stres durumu ve baş etme yöntemleri, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler veya hormonal profil ve çevresel faktörler bu multifaktöriyel etiolojide yer alabilmektedir (23).

Klinisyenler için tanıyı kolaylaştırmak amacıyla Roma IV kriterleri oluşturulmuştur ve bu kriterler FGİH'leri semptomatolojiye göre karakterize eder (40). FGİH'lerin tanıları genellikle karbonhidrat sindirimi değerlendirilmeden konur; dolayısıyla fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar ve karbonhidrat intoleransı vakalarındaki semptomlar kolaylıkla karıştırılabilir (40).

FGİH 2016 yılında yayınlanan Roma IV kriterlerine göre, yenidoğan ve süt çocuklarında görülenler ve çocuk ve adolesanlarda görülenler olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

Yenidoğan ve Süt Çocuklarında FGİH

Yenidoğan ve süt çocuklarında görülen FGİH sıklığı %27 ile %38 arasında değişmektedir. En yaygın görülen FGİH bebek regürjitasyonu ve fonksiyonel kabızlıktır (3) (Tablo 8).

Tablo 8. Yenidoğan ve süt çocuklarında FGİH

• Bebek regürjitasyonu
• Ruminasyon sendromu
• Siklik kusma sendromu
• İnfantil kolik
• Fonksiyonel ishal
• İnfantil diskezi
• Fonksiyonel kabızlık

Bebek Regürjitasyon

Mide içeriğinin istemsiz olarak yemek borusuna, ağza ve/veya buruna geri dönmesine gastroözofageal reflü (GÖR) adı verilir. Regürjitasyon ise alt özofageal sfinkterin gevşemesi sonucu mide içeriğinin farenkse veya ağza gelmesi ya da ağız yoluyla dışarı çıkmasıdır. Genellikle eforsuz gerçekleşir ve fişkırır tarzda değildir.

Regürjitasyon bebeklerin normal gelişiminin bir parçasıdır ve komplikasyona neden olmayan regürjitasyon patolojik değildir. Bebek regürjitasyonu, yaşamın ilk yılında bebeklerde en sık görülen FGİH'dir ve bu yaş grubunda sıklığı %8-26 arasındadır (3). Regürjitasyon her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, 4 ay civarında zirveye ulaşır ve çoğunlukla 7. ayda kendiliğinden düzelmektedir (39).

Tanı kriterleri; 3 hafta ile 12 ay arasındaki sağlıklı bebeklerde aşağıdakilerin her ikisini de içermelidir:

1. 3 hafta veya daha uzun süre günde 2 veya daha fazla kez regürjitasyon olması
2. Öğürme, hematemez, aspirasyon, apne, gelişme geriliği, yutma güçlüğü veya anormal duruşun olmaması

Tedavideki hedef, bakım verenleri rahatlatma, semptomları hafifletme ve komplikasyonlardan kaçınma yönünde olmalıdır. Medikal tedavi önerilmemektedir. Koruyucu önlemler arasında beslenmeyi düzenlemek, beslenme sonrasında pozisyon vermek ve kıvam arttırıcı kullanmak bulunmaktadır (3).

Ruminasyon Sendromu

Herhangi bir zorlama olmadan, genellikle tekrarlayıcı olarak, beslenme sonrasında mide içeriğinin alışkanlıkla ve istemli olarak regürjitasyon ile ağza gelmesi ve ağızdan atılması veya yeniden çiğnenerek yutulması ile karakterizedir (3). Bulantı veya öğürme eşlik etmez. Oldukça nadir olup uzun süredir devam eden sosyal yoksunluk bağlamında ortaya çıkan, kendi kendini uyarıcı bir davranış olarak kabul edilmiştir (39).

Tanı kriterleri; aşağıdakilerden tümünü en az iki ay süreyle içermelidir:

1. Karın kasları, diyafram ve dilin tekrarlayan kasılmaları

2. Ağızdan çıkarılan ya da yeniden çiğnenen ve tekrar yutulan mide içeriğinin çaba harcamadan regürjitasyonu
3. Sayılanlardan üç ya da daha fazlasının olması; bulguların 3-8 ay arasında başlaması, GÖR hastalığı ve regürjitasyon tedavisine yanıt vermemesi, bebeğin rahatsızlık duymaması, uyku sırasında ve bebek çevredeki bireylerle etkileşime girdiği zaman gerçekleşmemesidir.

Siklik Kusma Sendromu

Siklik kusma sendromu, saatler veya günler süren stereotipik, tekrarlayan kusma atakları ve haftalar veya aylar süren semptomsuz aralık dönemleri ile karakterizedir. Bebeklikten yetişkinliğe kadar görülebilir ve 2 ila 7 yaş arasında en yüksek prevalansa sahiptir (3).

Tanı kriterleri aşağıdakilerden tümünü içermelidir:

1. Altı aylık bir dönemde, birkaç saatten birkaç güne kadar süren, öğürmenin olduğu ya da olmadığı, iki ya da daha fazla aralıksız paroksizmal kusma atakları olmalıdır.
2. Her hastanın atakları kendine özgüdür.
3. Ataklar haftalar ya da aylara bölünür ve kusma atakları arasında hasta tamamen sağlıklıdır.

Tedavinin amacı atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak ve atak anlarında ev veya hastane ortamında kullanılabilecek bir tedavi protokolü oluşturmaktır. Atakları tetikleyen durumlar tanımlanmalı; bu durumlar düzeltilmeli veya bu durumlardan kaçınılmalıdır (3).

İnfanıl Kolik

Altta yatan organik bir rahatsızlığı bulunmayan ve yeterli kilo alımı olan 1 ila 4 aylık bir bebeğin inatçı, yatıştırılmayan ve açıklanamayan karakterdeki ağlamaları infanıl kolik olarak adlandırılmaktadır. Davranışsal bir fenomen olarak düşünülebilir. Ağlama görünürde bir neden yokken meydana gelir ve bu, ebeveynler için üzücü ve endişe verici bir durumdur. Bebeğe gelişme geriliği, ateş ya da hastalık bulgusu yoktur (3).

Bebek koliğinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak bunun merkezi sinir sistemindeki yolların bozulması, psikososyal nedenler, inek sütü alerjisi, gastroözofageal reflü veya gastrointestinal sistemin motilite bozuklukları gibi çeşitli faktörlerden kaynaklandığı öne sürülmektedir (3). Geçtiğimiz yıllarda, bebek kolik patofizyolojisinde mikrobiyomun rolüne olan ilgi hızla artmıştır.

Fonksiyonel İshal

Fonksiyonel ishali olan çocuklarda sık sık biçimsiz dışkı olmasına rağmen, kalori alımı yeterli olduğu sürece gelişme geriliği olmaz. Çocuk sık, gevşek dışkılarından rahatsız olmaz ve çocuk okul çağına geldiğinde kendiliğinden düzelir, tedavi gerektirmez (3).

Aşırı beslenme, aşırı meyve suyu tüketimi, aşırı karbonhidrat alımı, düşük yağ alımı ve aşırı sorbitol alımı gibi diyet faktörlerinin fonksiyonel ishalin patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (3).

Tanı kriterleri aşağıdakilerin tümünü içermelidir:

1. Günde dört kez ya da daha fazla ağrısız, tekrarlayıcı, şekilsiz ve bol miktarda dışkılama olması
2. Belirtilerin 4 haftadan uzun sürmesi
3. 6 ay ila 60 ay arasında başlangıç
4. Kalori alımı yeterliyse gelişme geriliği olmaması

İnfanıl Diskezi

İnfanıl diskezi, <9 aylık her gün yumuşak dışkısı olan bir bebekte dışkılama öncesinde ıkınma, çığlık atma, ağlama ve yüzün kızarması veya morarması ile karakterizedir. Dışkılama başarılı olabilir veya olmayabilir. Belirtiler genellikle 10-20 dakika sürer (3). Çoğunlukla yaşamın ilk ayında başlar ve 3-4 hafta sonra kendiliğinde düzelir (39).

Altta yatan mekanizmanın, artan karın içi basıncı ile pelvik taban kaslarının gevşemesini koordine edememe ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kolayca kabızlıkla karıştırılabilir ve bu iki bozukluğu birbirinden ayırmak önemlidir (3).

Fonksiyonel Kabızlık

Genellikle korku nedeniyle hoş olmayan dışkılamadan kaçınmaya çalışan bir çocuğun tekrar tekrar istemli olarak dışkıyı tutma girişimlerinin sonucunda fonksiyonel kabızlık meydana gelir (39). Bu, istemli dışkı tutmanın dışkıdan su emiliminin artmasına ve dolayısıyla daha sert dışkılara ve doğası gereği daha zor ve ağrılı dışkılamaya yol açtığı bir kısır döngüye yol açabilir (3). Süt çocukluğu ve oyun çocukluğu dönemindeki fonksiyonel kabızlık prevalansı %5 ile %27 arasında değişmektedir (3).

Tanı kriterleri; 4 yaşına kadar olan bebeklerde aşağıdakilerden en az 2 tanesinin en az 1 ay boyunca mevcut olması gerekir:

1. Haftada 2 veya daha az dışkılama
2. Aşırı dışkı birikmesi öyküsü
3. Ağrılı veya sert dışkılama
4. Büyük çaplı dışkılama
5. Rektumda büyük bir dışkı kitlesinin varlığı

Tuvalet eğitimi olan çocuklarda aşağıdaki ek kriterler kullanılabilir:

6. Haftada en az 1 kez inkontinans öyküsü
7. Tuvaleti tıkayabilecek kadar büyük çaplı dışkılama öyküsü

Çocuk ve Adolesanlarda FGİH

Çocuk ve adolesanlarda görülen FGİH ise fonksiyonel bulantı ve kusma hastalıkları (siklik kusma sendromu, fonksiyonel bulantı ve fonksiyonel kusma, ruminasyon sendromu, aerofaji), fonksiyonel karın ağrısı hastalıkları (fonksiyonel dispepsi, İBS, abdominal migren, nedeni bulunamayan karın ağrısı), fonksiyonel dışkılama hastalıkları (fonksiyonel kabızlık, retansiyona neden olmayan dışkı inkontinansı) olarak tanımlanmıştır (41) (Tablo 9).

Tablo 9. Çocuk ve adolesanlarda FGİH

Fonksiyonel bulantı ve kusma bozuklukları <ul style="list-style-type: none">• Siklik kusma sendromu• Fonksiyonel bulantı ve fonksiyonel kusma• Ruminasyon sendromu• Aerofaji
Fonksiyonel karın ağrısı bozuklukları <ul style="list-style-type: none">• Fonksiyonel dispepsi• İrritabl bağırsak sendromu• Abdominal migren• Başka türlü adlandırılmayan fonksiyonel karın ağrısı
Fonksiyonel dışkılama bozuklukları <ul style="list-style-type: none">• Fonksiyonel kabızlık• Geçici fekal inkontinans

Fonksiyonel Bulantı ve Fonksiyonel Kusma

Fonksiyonel bulantı için tanı kriterlerinde son 2 aydır aşağıdaki semptomların olması gerekir (41);

1. Haftada en az iki kez ortaya çıkan ve genellikle yemekle ilgili olmayan, rahatsız edici mide bulantısı
2. Kusma ile ilişkili değildir
3. Bulantı başka bir durumla açıklanamamıştır

Fonksiyonel kusma için tanı kriterleri aşağıdakilerin tümünü içermelidir (41);

1. Haftada 1 veya daha fazla kusma atağı olması
2. Kendi kendine kusma, yeme bozukluğu veya ruminasyon kriterlerinin bulunmaması
3. Kusmanın başka bir tıbbi durumla tam olarak açıklanamaması

Aerofaji

Aşırı hava yutma olarak tanımlanır. Hava yutma aşırı olduğunda, gaz gastrointestinal lümeni doldurur ve muhtemelen lümen şişkinliğinin bir sonucu olarak aşırı geğirme, karın şişkinliği, gaz ve ağrıya neden olur. Bu yakınmaların en az 2 ay boyunca devam etmesi gereklidir (41).

Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi altta yatan farklı patofizyolojik bozukluklarla ilişkili heterojen bir hastalıktır. Hipotezler arasında mide motor fonksiyonundaki anormallikler, merkezi veya periferik duyarlılaşmaya bağlı visseral aşırı duyarlılık, düşük dereceli inflamasyon ve genetik yatkınlık yer alır. Midenin yemeğe tepki olarak gevşeme yeteneğinin azaldığı gösterilmiştir (41).

Tanı kriterleri yemek sonrası dolgunluk, erken doyma, dışkılama ile ilişkili olmayan epigastrik ağrı ve yanma gibi semptomların bir veya daha fazlasını, en az 2 ay boyunca, ayda en az 4 gün içermelidir.

İrritable Bağırsak Sendromu

İrritable bağırsak sendromu, beyin bağırsak ekseninin kronik fonksiyonel bir gastrointestinal bozukluğudur. İrritabil bağırsak sendromu, dünya çapında insanların %11'ini etkilemektedir (30).

İBS'nin patofizyolojisi, son yıllarda artan tanınmaya rağmen hala yeterince anlaşılmamıştır (30). Visseral aşırı duyarlılık çocuğun psikolojik sıkıntısıyla (kaygı, depresyon, dürtüsellik, öfke) ilişkili olabilir. Artmış mukozal proinflamatuvar sitokinler gösterilmiştir ve akut enfeksiyöz gastroenteritin bir sonucu olarak indüklenebilir. Bağırsak mikrobiyomunda değişiklikler gösterilmiştir, ancak bu değişikliklerin İBS ve semptomlarının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir. İBS'li çocuklarda artan kişisel stres, anksiyete, depresyon ve duygusal sorunlar görülebilir. Yaşamın erken dönemlerindeki travmatik olaylar, örneğin ameliyat olmak, İBS gelişimi için yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (41). Yaşam kalitesi kaybıyla birlikte İBS ile ilişkili önemli bir morbidite vardır. İBS'li hastalarda sıklıkla yemekle ilişkili semptomlar görülür ve hastalar spesifik tetikleyici gıdaları tanıyabilirler (30).

Disakkaridaz eksikliği ve İBS'nin gaz, şişkinlik, karın ağrısı ve ishal gibi semptomlarının önemli ölçüde örtüşmesi nedeniyle, bu semptomlarla başvuran bireylerde disakkaridaz eksikliğinin dikkate alınması gerekmektedir (30). Tanı için

dikkatli bir öykü ve fizik muayene gerekir. Mevcut alarm semptomlarının sayısı arttıkça, organik bir hastalık olasılığı da artar (41).

Pediyatrik İBS, Roma IV kriterleri ile baskın olan dışkı düzenine göre alt tiplere ayrılır; bu tipler İshal baskın İBS (İBS-D), kabızlık baskın İBS (İBS-C), ishal ve kabızlık beraber olan miks tip İBS (İBS-M) ve sınıflandırılmayan İBS'dir (41).

Tanı kriterleri, yakınmaların en az 2 ay boyunca devam etmesi gerekir.

1. Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasıyla ilişkili olarak ayda en az 4 gün karın ağrısı olması
 - a) Dışkılama ile ilgili
 - b) Dışkı sıklığında değişiklik
 - c) Dışkı görünümünde değişiklik
2. Kabızlığı olan çocuklarda, kabızlığın geçmesiyle ağrı düzelmez (ağrının geçtiği çocuklarda irritabl bağırsak sendromu değil, fonksiyonel kabızlık vardır)
3. Semptomların başka bir tıbbi durumla açıklanamaması

Fonksiyonel kabızlık ile kabızlık baskın İBS arasındaki fark açıklığa kavuşturulmuştur. Kabızlığı olan çocukların %75 kadarı ağrıdan yakınmaktadır ve çalışmalar İBS hastalarına sıklıkla fonksiyonel kabızlık tanısı konulduğunu göstermiştir. Kabızlığı ve karın ağrısı olan hastalara başlangıçta yalnızca kabızlık tedavisi önerilmektedir. Kabızlık tedavisi ile karın ağrısı düzeliyorsa hastada fonksiyonel kabızlık vardır. Ağrı tek başına uygun kabızlık tedavisiyle çözülmezse, hastada muhtemelen kabızlıkla birlikte İBS vardır (41).

Abdominal Migren

Abdominal migren sıklığı %1 ile %23 arasında değişmektedir (41).

Tanı kriterleri en az 6 ay boyunca, aşağıdaki durumların tümünü en az iki kez içermelidir;

1. Bir saat veya daha uzun süren yoğun, akut peri umbilikal, paroksizmal karın ağrısı atakları (en şiddetli ve sıkıntı verici semptom olmalıdır)
2. Ataklar haftalardan aylara kadar yayılabilir
3. Ağrının günlük aktiviteleri etkilemesi

4. Her hastada bireysel semptomlar olması
5. Ağrı; anoreksiya, mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, fotofobi, solgunluk semptomlarından 2 veya daha fazlasıyla ilişkilidir
6. Semptomların başka bir tıbbi durumla açıklanamaması

Abdominal migren, siklik kusma sendromu ve migren baş ağrısı muhtemelen ortak patofizyolojik mekanizmalara sahiptir ve epizodik, kendi kendini sınırlayan ve stereotipik olmalarının yanında ataklar arasında semptomsuz aralıklar vardır (41).

Başka Türü Adlandırılmayan Fonksiyonel Karın Ağrısı (FAP-NOS)

İBS, fonksiyonel dispepsi veya abdominal migren kriterlerini karşılamayan çocuklar için, başka türlü tanımlanamayan fonksiyonel karın ağrısı (FAP-NOS) terimi kullanılmaktadır. Yemek yeme, adet görme gibi yalnızca fizyolojik olaylar sırasında ortaya çıkmayan, epizodik veya sürekli karın ağrısıdır ve ayda en az 4 kez tekrarlamalıdır.

Çalışmalar, bir hastada birden fazla fonksiyonel karın ağrısı tipinin örtüşebileceğini göstermektedir. İlkokul çocuklarının ortalama %35 ila %38'i her hafta karın ağrısı bildirmektedir. Bu çocukların yalnızca üçte biri Roma IV kriterlerindeki fonksiyonel karın ağrısı hastalıklarından herhangi birini karşılamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde yapılan tek merkezli, kesitsel ve prospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza Mayıs 2022 - Ocak 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine FGİH semptomları ile başvuran 0 -18 yaş hastalar alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başvuru yakınmaları kaydedildi ve Roma IV kriterlerine göre FGİH tanıları belirlendi. Öykü, fizik muayene, kan ve dışkı tetkikleri yapılarak enfeksiyöz ishal, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, besin alerjileri gibi hastalıklar dışlandı. Altta yatan organik etyolojiyi değerlendirilmek için yapılan tetkikler sırasında EDTA'lı tüpe 2 ml kan ayrılarak tüm hastalarda KSİE mutasyon analizi çalışıldı.

Sükraz izomaltaz gen mutasyon analizleri, geni kodlayan ekzon ve ekzon-intron bölgelerinin dizilemesiyle gerçekleştirildi. Periferik kan hücrelerinden standart tekniklerle genomik DNA izole edildi ve Sİ geninin kodlayıcı ekzonlarını ve ekzon-intron sınırlarını çoğaltmak için FAST SI NGS Sekanslama Kiti (Multigen, Türkiye) kullanılarak amplikon bazlı hedef zenginleştirme işlemi uygulandı. Tüm PCR ürünleri, Nextera XT numune hazırlama kiti ve Mid-Output kartuşu (Illumina, San Diego, ABD) kullanılarak Illumina MiniSeq (San Diego, ABD) sisteminde dizildi. Tüm sıralama sonuçları IGV yazılımında görselleştirildi ve HGMD (The Human Gene Mutation Database/insan gen mutasyonu veri tabanı), ClinVar, Varsome, Franklin ve GnomAD yazılımı ve veri tabanları kullanılarak analiz edildi.

Mutasyon saptanan hastaların demografik özellikleri, gastrointestinal semptomları, yakınmalarının başlama zamanı, sıklığı, dışkılama özellikleri, beslenme özellikleri, kaçınılan besin olup olmadığı, laboratuvar bulguları ve antropometrik ölçümleri, endoskopi yapılanların sonuçları kaydedildi.

Laboratuvar tetkikleri Hemogram, Glukoz, Üre, Kreatinin, AST, ALT, ALP, Na, K, Ca, Fosfor, serbest T4, TSH, Açlık Lipitleri, B12, Folik asit, Demir, Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin, D vitamini, Doku Transglutaminaz IgA, Total IgA,

Total IgE, dışkı pH, dışkıda redükten madde incelemesi, dışkı mikroskopisini içermekteydi.

Antropometrik ölçümler (vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı, boy) alındı. DSÖ'ye göre 5 yaş ve altındaki hastaların boya göre ağırlık SDS skorları hesaplandı. 5 yaş üzerinde VKİ SDS skoru hesaplandı. SDS skoru -1 üzerinde olanlar normal, -1 ile -2 arasında olanlar hafif akut malnütre, -2 ile -3 arasında olan hastalar orta akut malnütre ve <-3 olanlar ağır akut malnütre olarak değerlendirildi.

Mutasyon saptanan hastalar yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirildi. Hastaların yakınmalarının şiddetini değerlendirmek için sayısal puanlama ölçeği (Numeric Rating Scala, NRS) kullanıldı. Ölçekte "0-ağrı yok" ve "10-olabilecek en şiddetli ağrı" olarak tanımlanmaktadır. Bu ölçek sayı saymayı bilen ve sayı arttıkça ağrı yoğunluğunun arttığını yorumlayabilen 8 yaş üstü hastalarda kullanıldı. Sekiz yaş altındaki hastalar için ölçeği numaralandırmada ebeveyn desteği istendi. <4 hafif ağrı \geq 4-7 orta ağrı, \geq 8-10 şiddetli ağrı olarak kabul edilmektedir (42).

Mutasyonu saptanan hastalara sükröz kısıtlı diyet önerildi. Sonraki poliklinik kontrolünde NRS ölçeğine göre yakınmalarındaki değişim sorgulandı. Şiddetli yakınmaları olup sükröz kısıtlı diyet uyguladıktan sonra NRS ölçeğine göre yakınmalarında azalma olan ve diyetten fayda gören hastalar için Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na ilaç (Sakrosidaz) başvurusu yapıldı. Sakrosidaz etken maddeli ilaç kullanım başvurusu bakanlık tarafından onaylanan hastalara enzim replasman tedavisi başlandı. Doz ayarlaması kiloya göre yapıldı; 15 kg'ın altındaki çocuklarda 1 ml ve 15 kg'ın üzerindeki hastalarda 2 ml her öğün veya atıştırma ile birlikte verildi. Çözeltinin enzim canlılığını korumak için buzdolabında saklanması, sıcak veya asitli içeceklere karıştırılmaması, karıştırıldıktan sonra ısıtılmaması önerildi.

Tedaviye yanıtı değerlendirmek adına tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 2. haftada Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği 4.0 (ÇİYKÖ-Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL 4.0) (Ek-1) uygulandı. PedsQL 4.0 Yaşam Kalite Ölçeği sağlıklı veya akut ya da kronik hastalığı olan çocuklarda DSÖ tarafından belirlenen temel

fiziksel sağlık, duygusal sağlık ve sosyal sağlık bileşenlerini okul işlevselliğiyle birlikte değerlendiren bir ölçektir (43). Bu ölçek fiziksel işlevselliği ölçen 8, duygusal işlevselliği ölçen 5, sosyal işlevselliği ölçen 5, okuldaki işlevselliği değerlendiren 5 madde içeren toplam 23 madde ve 4 alt ölçekten oluşmaktadır (43). Ölçekteki yönergede maddelerde bahsedilen konunun ebeveyn veya çocuk tarafından son bir ayda ne kadar sorun olduğunun belirlenmesi istenmektedir. Cevaplar 5’li sıralı ölçekle verilmektedir (0=hiçbir zaman, 1=nadiren, 2=bazen, 3=sıklıkla, 4=hemen her zaman) (43). Maddeler 0-100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır. Puanlar toplanıp doldurulan madde sayısına bölünerek toplam puan elde edilmektedir. Toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır (43). Çocuklar için 5-7 yaş, 8-12 yaş ve 13-18 yaş için ayrı, ebeveynler için ise, 2-4 yaş, 5-7 yaş, 8-12 yaş ve 13-18 yaş için ayrı formları vardır. Tüm formlarda tamamen aynı maddeler olup, sadece çocuğun gelişim evresine uygun maddeler ve çocuğun anlayabileceği dil ile 3. şahıs kullanılarak kurulmuş cümleler bakımından farklılık vardır.

“Çocukluk Çağı Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Konjenital Sükraz İzomaltaz Eksikliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 17.05.2022 tarih ve 08 sayılı kurul toplantısında kurul kararı ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Roma IV kriterlerine göre FGİH ile uyumlu olan çocuklar
- 0-18 yaş arası çocuklar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Sekonder sükraz izomaltaz aktivite azlığı (Çölyak, İBH), Giardiazis, enfeksiyöz ishaller, allerjik enteropati, immün yetmezlik) olabilecek çocuklar
- Gastrointestinal sistemi etkileyebilecek majör anomalisi olan çocuklar
- Gastrointestinal sistemi cerrahisi yapılan çocuklar
- Gastrointestinal sistemi etkileyebilecek nörolojik problemi olan çocuklar

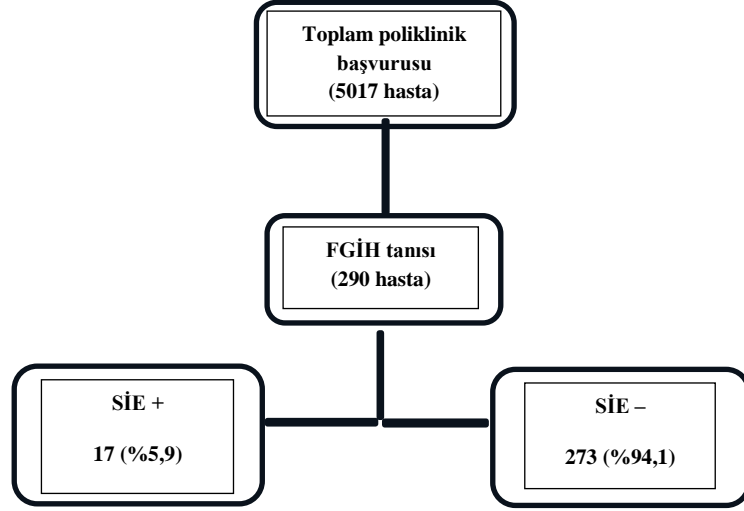
4. İSTATİSTİK

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (IQR: 25.-75. yüzdellikler), en küçük-en büyük değerler ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile incelenmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde parametrik test varsayımları sağlandığında Bağımsız gruplarda t testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Bağımlı grup incelemelerinde parametrik test varsayımları sağlandığında Bağımlı gruplarda t testi ve parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelenmiştir. Tüm incelemelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca çocuk gastroenteroloji polikliniğine 5017 hasta başvurdu. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve Roma IV kriterlerine göre FGİH tanısı alan 290 hastada Sİ gen mutasyonu çalışıldı. Hastaların 17 (%5,9)'sinde KSİE mutasyonu tespit edildi (Şekil 6).



Şekil 6. Hasta algoritması

Çalışmaya katılan 290 hastanın 156 (%53,8)'sı kız, 134 (%46,2)'ü erkekti. Hastaların ortalama yaşı $9,3 \pm 5,2$ yıl (standart sapma) saptandı. Mutasyon saptanan 17 hastanın 12 (%70,6)'si kız, 5 (%29,4)'i erkekti, ortalama yaşı $10,9 \pm 5,1$ yıl saptandı. Mutasyon saptanan ve saptanmayan hastaların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri Tablo 10'da özetlendi. Mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalar arasında cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı SDS skoru, boy SDS skoru ve VKİ SDS skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri

		SİE +	SİE -	p
Cinsiyet	Kız(N)	12 (%70,6)	144 (%52,7)	0,152*
	Erkek(N)	5 (%29,4)	129 (%47,3)	
	Toplam(N)	17	273	
Yaş	A.O ± S.S	10,882 ± 5,11	9,205 ± 5,145	0,192φ
	Med(IQR)	11 (7 - 15)	9 (5 - 14)	
	min - maks	2 - 18	1 - 18	
Vücut Ağırlığı SDS skoru	A.O ± S.S	0,077 ± 2,064	-0,338 ± 1,551	0,296ω
	Med(IQR)	-0,67 (-1,6 - 1,21)	-0,39 (-1,3 - 0,6)	
Boy SDS skoru	A.O ± S.S	-0,091 ± 1,403	-0,217 ± 1,336	0,884ω
	Med(IQR)	-0,14 (-1,26 - 0,84)	-0,24 (-0,91 - 0,63)	
Vücut Kitle İndeksi SDS skoru	A.O ± S.S	-0,049 ± 1,774	-0,322 ± 1,548	0,485ω
	Med(IQR)	-0,61 (-1,465 - 1,37)	-0,19 (-1,29 - 0,67)	

p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; N: kişi sayısı; %: yüzde; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med(IQR): ortanca(25.-75. Yüzdeler); min-maks: en küçük-en büyük değerler
*: kk: ki-kare testi, Φ: bağımsız gruplarda t testi, Ω: z: Mann Whitney U testi

DSÖ'ye göre 5 yaş ve öncesi için boya göre ağırlık SDS skoruna, 5 yaş sonrası için VKİ SDS skoruna bakıldığında 100 hastada malnütrisyon tespit edildi. Bunlardan 67 hasta hafif malnütrisyon (SDS skoru -1 ile -2 arasında), 22 hasta orta malnütrisyon (SDS skoru -2 ile -3 arasında), 11 hasta ağır malnütrisyon (SDS skoru <-3) kabul edildi. SİE pozitif ve negatif olan hastaların malnütrisyon incelemelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Malnütrisyon sınıflaması Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11. Hastaların malnütrisyon sınıflaması

		SİE + (N/%)	SİE - (N/%)	p
Malnütrisyon		8 (%47,1)	92 (%33,7)	0,367φ
	hafif malnütrisyon	6 (%35,3)	61 (%22,3)	
	orta malnütrisyon	2 (%11,8)	20 (%7,3)	
	ağır malnütrisyon	0 (%0)	11 (%4)	
Normal		9 (%52,9)	181 (%66,3)	
Toplam		17 (% 5,9)	273 (%94,1)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; N: kişi sayısı; %: yüzde;
Φ: kk: ki-kare testi

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde 290 hastadan 119 (%41)'u karın ağrısı yakınması ile başvurdu. En sık başvuru yakınması karın ağrısıydı. 33 (%11,4) hasta karın ağrısı ve ishal yakınmasıyla, 20 (%6,9) hasta karın ağrısı, ishal ve kabızlık yakınmasıyla, 6 (%2,1) hasta karın ağrısı ve kabızlık yakınmasıyla başvurdu. 38 (%13,1) hasta dispeptik yakınmalar ile, 35 (%12,1) hasta ishal

yakınması ile, 21 (%7,2) hasta kusma yakınması ile, 8 (%2,8) hasta kabızlık, 5 (%1,7) hasta bulantı, 2 (%0,7) hasta infantil kolik, 2 (%0,7) hasta aerofaji yakınmaları ile başvurdu. Hastaların başvuru yakınmaları Tablo 12’de gösterildi.

Tablo 12. Hastaların başvuru yakınmaları

		N:290	%
Başvuru Yakınmaları	Bulantı	5	1,7
	Geğirme	2	,7
	Huzursuzluk	2	,7
	İshal	35	12,1
	Kabızlık	8	2,8
	Karın Ağrısı	119	41,0
	Karın Ağrısı+İshal	33	11,4
	Karın Ağrısı+İshal+Kabızlık	20	6,9
	Karın Ağrısı+Kabızlık	6	2,1
	Kusma	21	7,2
	Şişkinlik Hissi	38	13,1

N:sayı %:yüzde

Karın ağrısı yakınması ile başvuran 119 hastadan 7 (%5,8)’sinde; İBS semptomlarıyla başvuran 59 hastadan 6 (%10,1)’sında; ishal yakınması ile başvuran 35 hastanın 2 (%5,7)’sinde; kusma yakınmasıyla başvuran 21 hastadan 1 (%4,7)’inde SİE ile ilişkili mutasyon tespit edildi. Mutasyon saptanan hasta sayısının düşük olması nedeniyle negatif grupla başvuru yakınmaları açısından istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (Tablo 13).

Tablo 13. Yakınmalara göre mutasyonlar

		SİE + (N/%)	SİE – (N/%)	p
Başvuru Yakınması	Bulantı	0 (%0)	5 (%1,8)	
	Geğirme	0 (%0)	2 (%0,7)	
	Huzursuzluk	0 (%0)	2 (%0,7)	
	İshal	2 (%11,8)	33 (%12,1)	
	Kabızlık	0 (%0)	8 (%2,9)	
	Karın Ağrısı	7 (%41,2)	112 (%41)	-
	Karın Ağrısı+İshal	2 (%11,8)	31 (%11,4)	
	Karın Ağrısı+İshal+Kabızlık	4 (%23,5)	16 (%5,9)	
	Karın Ağrısı+Kabızlık	0 (%0)	6 (%2,2)	
	Kusma	1 (%5,9)	20 (%7,3)	
	Şişkinlik Hissi	0 (%0)	38 (%13,9)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; N: kişi sayısı; %: yüzde

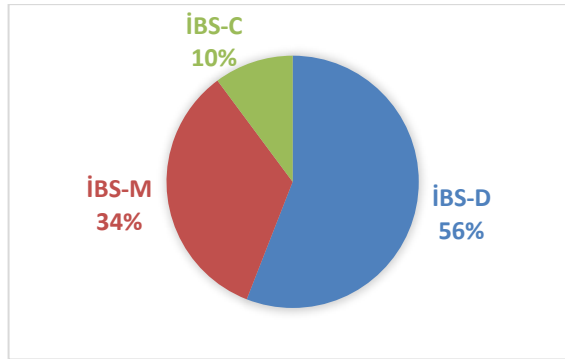
Roma IV kriterlerine göre 110 (%37,9) hasta fonksiyonel karın ağrısı, 59 (%20,3) hasta İBS, 42 (%14,5) hasta fonksiyonel dispepsi, 35 (%12,1) hasta fonksiyonel ishal, 20 (%6,9) hasta fonksiyonel kusma, 8 (%2,8) hasta fonksiyonel kabızlık, 5 (%1,7) hasta abdominal migren, 5 (%1,7) hasta fonksiyonel bulantı, 2 (%0,7) hasta aerofaji, 2 (%0,7) hasta infantil kolik tanıları aldı. Roma IV kriterlerine göre FGİH tanıları Tablo 14’de gösterildi.

Tablo 14. Roma IV kriterlerine göre FGİH tanıları

	N:290	%
Abdominal Migren	5	1,7
Aerofaji	2	,7
Fonksiyonel Bulantı	5	1,7
Fonksiyonel Dispepsi	42	14,5
Fonksiyonel İshal	35	12,1
Fonksiyonel Kabızlık	8	2,8
Fonksiyonel Karın Ağrısı	110	37,9
Fonksiyonel Kusma	20	6,9
İBS	59	20,3
İnfantil Kolik	2	,7
Siklik Kusma	1	,3

N:sayı %:yüzde

Roma IV kriterlerine göre İBS düşünülen hastalardan 33 (%56) hasta ishal baskın tip İBS (İBS-D), 20 (%34) hasta ishal ve kabızlık baskın tip İBS (İBS-M), 6 (%10) hasta kabızlık baskın Tip İBS (İBS-C) ile uyumlu bulundu.



Grafik 1: İBS Dağılımı

(İBS-D:İshal baskın tip İBS, İBS-C: Kabızlık baskın tip İBS, İBS-M: İshal ve kabızlık baskın tip İBS)

Mutasyon saptanan hastalar Roma IV kriterlerine göre en sık İBS tanısı alırken, mutasyon saptanmayan hastalar en sık fonksiyonel karın ağrısı tanısı aldı. Mutasyon

saptanan hasta sayısının düşük olması nedeniyle mutasyon saptanmayan grupla arasında FGİH tanıları açısından istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (Tablo 15).

Tablo 15. SİE pozitif ve SİE negatif hastaların FGİH tanıları

	SİE + (N/%)	SİE – (N/%)	P
Abdominal Migren	2 (%11,8)	3 (%1,1)	
Aerofaji	0 (%0)	2 (%0,7)	
Fonksiyonel Bulantı	0 (%0)	5 (%1,8)	
Fonksiyonel Dispepsi	4 (%23,5)	38 (%13,9)	
Fonksiyonel İshal	2 (%11,8)	33 (%12,1)	
Fonksiyonel Kabızlık	0 (%0)	8 (%2,9)	
Fonksiyonel Karın Ağrısı	1 (%5,9)	109 (%39,9)	-
Fonksiyonel Kusma	1 (%5,9)	19 (%7)	
İBS	6 (%35,3)	53 (%19,4)	
İnfanıl Kolik	0 (%0)	2 (%0,7)	
Siklik Kusma	0 (%0)	1 (%0,4)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; N: kişi sayısı; %: yüzde

KSİE mutasyonu saptanan hastalardan 7'si karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Bunlardan 4'üne karın ağrısının yanında ishal ve kabızlık, 2'sine ishal eşlik etmekteydi. 2 hasta ishal, 1 hasta kusma yakınması ile başvurdu. Roma IV tanı kriterlerine göre 6 hasta İBS, 4 hasta fonksiyonel dispepsi, 2 hasta fonksiyonel ishal, 2 hasta abdominal migren, 1 hasta fonksiyonel kusma, 1 hasta fonksiyonel karın ağrısı tanıları aldı. Mutasyon saptanan hastalardan bir tanesinin yakınması yoktu, kardeşinde mutasyon saptanması nedeniyle aile taraması yapıldı ve mutasyon saptandı. Mutasyon saptanan hastaların başvuru yakınmaları ve FGİH tanıları Tablo 16 ve Tablo 17'de gösterildi.

Tablo 16. Mutasyon saptanan hastaların başvuru yakınmaları

	N:17	%
İshal	2	11,8
Karın Ağrısı	7	41,2
SİE + hastaların başvuru yakınmaları		
Karın Ağrısı+İshal	2	11,8
Karın Ağrısı+İshal+Kabızlık	4	23,5
Kusma	1	5,9
Yok	1	5,9

N: kişi sayısı; %: yüzde

Tablo 17: Mutasyon saptanan hastaların FGİH tanıları

	N:17	%
Abdominal Migren	2	11,8
Fonksiyonel Dispepsi	4	23,5
Fonksiyonel İshal	2	11,8
Fonksiyonel Karın Ağrısı	1	5,9
Fonksiyonel Kusma	1	5,9
İBS	6	35,3
Yok	1	5,9

N: kişi sayısı; %: yüzde

Mutasyonu saptanan hastaların hepsinde heterozigot mutasyon saptanmış olup homozigot mutasyon saptanmadı. Tespit edilen mutasyonlar Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Çalışmada tespit edilen mutasyonlar

Mutasyon	Kalıtım Şekli	Pediyatrik Hastalar	Erişkin Katılımcılar
Y975H	Heterozigot	3 hasta (2 kardeş)	2 kişi
T964T	Heterozigot	3 hasta (2 kardeş)	8 kişi (3 Homozigot)
c.4841+1G>A	Heterozigot	2 hasta	1 kişi
V371M	Heterozigot	1 hasta	2 kişi
Y1650X	Heterozigot	2 hasta (2 kardeş)	1 kişi
D1028A	Heterozigot	2 hasta (2 kardeş)	1 kişi
V1651I	Heterozigot	2 hasta	1 kişi
Y1525Y	Heterozigot	1 hasta	
V1188I	Heterozigot	1 hasta	

Mutasyonu tespit edilen hastaları değerlendirdiğimizde, Y975H mutasyonu tespit edilen 2 kardeş ishal yakınmasıyla başvurmuşken aynı mutasyona sahip başka bir hasta karın ağrısı yakınmasıyla başvurdu. Y1650X mutasyonu tespit edilen 2 kardeşten birisi İBS tanısı alırken diğerinin hiçbir yakınması yoktu. T964T mutasyonu tespit edilen 3 hasta da İBS tanısı aldı. Bu 3 hastaya da tedavi başlandı. c.4841+1G>A mutasyonu saptanan 2 hasta da karın ağrısı yakınmasıyla başvurdu ve fonksiyonel dispepsi tanısı aldı. D1028A mutasyonu tespit edilen 2 hasta da karın ağrısı yakınması ile başvurdu. Birisi abdominal migren, diğeri fonksiyonel dispepsi

tanısı aldı. V1651I mutasyonu tespit edilen 2 hastadan birisi karın ağrısı birisi kusma yakınması ile başvurdu. D1028A ve V1651I mutasyonu tespit edilen 4 hastada büyüme geriliği mevcuttu. Bir hasta orta, 3 hastada hafif malnütriyon mevcuttu. SİE pozitif hastaların klinik özellikleri, başvuru yakınmaları ve bunların mutasyon tipleriyle ilişkileri Tablo 19 ve 20’de özetlenmiştir.

Tablo 19. Mutasyon tespit edilen hastaların klinik özellikleri, mutasyon tipleri ve tedavi alma durumları

	YAŞ	BÜYÜME GERİLİĞİ	BAŞVURU YAKINMASI	FGİH TANI	MUTASYON TİPİ	ENDOSKOPI	TEDAVİ
V1	2	-	İSHAL	FONKSİYONEL İSHAL	Y975H	-	-
V2	2	-	İSHAL	FONKSİYONEL İSHAL	Y975H	-	-
V3	9	-	KARIN AĞRISI+ İSHAL+KABIZLIK	İBS-M	T964T	-	+
V4	15	-	KARIN AĞRISI+ İSHAL	İBS-D	T964T	-	+
V5	10	-	KARIN AĞRISI	FONKSİYONEL DİSPEPSİ	c.4841+1G>A	-	-
V6	18	-	KARIN AĞRISI+ İSHAL+KABIZLIK	İBS-M	V371M	-	+
V7	15	-	KARIN AĞRISI+ İSHAL+KABIZLIK	İBS-M	Y1650X	+	-
V8	6	+	YOK	YOK	Y1650X	-	-
V9	17	+	KARIN AĞRISI+ İSHAL+KABIZLIK	İBS-M	T964T	+	+
V10	18	+	KARIN AĞRISI	ABDOMİNAL MİGREN	D1028A	+	+
V11	14	+	KARIN AĞRISI	FONKSİYONEL DİSPEPSİ	D1028A	-	-
V12	14	-	KARIN AĞRISI	ABDOMİNAL MİGREN	Y975H	-	-
V13	7	+	KARIN AĞRISI	FONKSİYONEL DİSPEPSİ	c.4841+1G>A	-	-
V14	7	+	KARIN AĞRISI	FONKSİYONEL DİSPEPSİ	V1651I	-	-
V15	8	+	KUSMA	FONKSİYONEL KUSMA	V1651I	-	-
V16	12	+	KARIN AĞRISI	FONKSİYONEL KARIN AĞRISI	Y1525Y	-	-
V17	11	-	KARIN AĞRISI+ İSHAL	İBS-D	V1188I	-	-

(Not: Aynı renkler aynı mutasyonu göstermektedir)

Tablo 20. Mutasyon saptanan hastaların başvuru yakınmalarına göre sınıflandırılması

	KARIN AĞRISI	İSHAL	DİSPEPTİK YAKINMALAR	KABIZLIK	BÜYÜME GERİLİĞİ	MUTASYON TİPİ	ENDOSKOPİ	TEDAVİ
V1	-	+	-	-	-	Y975H	-	-
V2	-	+	-	-	-	Y975H	-	-
V3	+	+		+	-	T964T	-	+
V4	+	+	-	-	-	T964T	-	+
V5	+	-	+	-	-	c.4841+1G>A	-	-
V6	+	+	-	+	-	V371M	-	+
V7	+	+	-	+		Y1650X	+	-
V8	-	-	-	-	+	Y1650X	-	-
V9	+	+	-	+	+	T964T	+	+
V10	+	-	-	-	+	D1028A	+	+
V11	+	-	+	-	+	D1028A	-	-
V12	+	-	-	-	-	Y975H	-	-
V13	+	-	+	-	+	c.4841+1G>A	-	-
V14	+	-	+	-	+	V1651I	-	-
V15	-	-	-	-	+	V1651I	-	-
V16	+	-	-	-	+	Y1525Y	-	-
V17	+	+	-	-	-	V1188I	-	-

(Not: Aynı renkler aynı mutasyonu göstermektedir)

Mutasyonu saptanan hastaların NRS ölçeğine göre yakınma şiddetleri Tablo 21’de belirtildi. Hastaların 8 (%47,1)’inin yakınma şiddeti ciddi düzeydeydi. Hastaların 3’ünün yakınmaları hafif, 5’inin orta düzeydeydi. Aile taramasından mutasyon saptanan 1 hastanın yakınması yoktu.

Tablo 21. Mutasyon saptanan hastaların NRS ölçeğine göre yakınma şiddeti

	N=17	%	
Yakınma Şiddeti	Yok	1	5,9%
	Hafif	3	17,6%
	Orta	5	29,4%
	Ciddi	8	47,1%

N: kişi sayısı; %: yüzde

Mutasyonu saptanan hastaların yakınma şiddetine göre diğer parametreleri karşılaştırdığımızda, yakınma süresi incelendiğinde ciddi yakınması olanların yakınma sürelerinin, hafif ve orta yakınması olan kişilere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Ciddi yakınması olanların diyet uyumunun ve diyet cevabının, hafif ve orta yakınması olan kişilere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Okul devamsızlığına bakıldığında ciddi yakınması olanların okul devamsızlığının hafif ve orta yakınması olan kişilere göre anlamlı şekilde yüksek

olduğu görüldü. Okul devamsızlığı yapan hastaların hepsinin yakınması ciddi düzeydeydi. Ciddi yakınması olanların kabızlık ve karın ağrısı varlığının hafif ve orta yakınması olan kişilere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Ailede benzer hastalık, ailede böbrek taşı, ishal, kusma incelemelerinde ise yakınma şiddetine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 22).

Tablo 22. Mutasyon saptanan hastaların yakınma şiddetine göre diğer parametrelerle karşılaştırılması

		Yakınma şiddeti			p
		yok ve hafif	orta	ciddi	
Yakınma süresi	A.O ± S.S	4,25 ± 4,35	12,2 ± 13,86	47,63 ± 56,84	0,012* ω
	Med(IQR)	4,5 (0,25 - 8)	6 (3,5 - 24)	24 (18 - 63)	
	min - maks	0 - 8	1 - 36	9 - 180	
Diyet uyumu	yok	4 (%40)	4 (%40)	2 (%20)	0,011* φ
	var	0 (%0)	1 (%14,3)	6 (%85,7)	
Diyet cevabı	yok	4 (%40)	4 (%40)	2 (%20)	0,011* φ
	var	0 (%0)	1 (%14,3)	6 (%85,7)	
Okul devamsızlığı	yok	4 (%30,8)	5 (%38,5)	4 (%30,8)	0,024* φ
	var	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	
Ailede benzer hastalık	yok	3 (%30)	3 (%30)	4 (%40)	0,699 φ
	var	1 (%14,3)	2 (%28,6)	4 (%57,1)	
Ailede böbrek taşı	yok	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%25)	0,194 φ
	var	1 (%11,1)	2 (%22,2)	6 (%66,7)	
İshal	yok	2 (%22,2)	3 (%33,3)	4 (%44,4)	0,931 φ
	var	2 (%25)	2 (%25)	4 (%50)	
Kabızlık	yok	4 (%30,8)	5 (%38,5)	4 (%30,8)	0,024* φ
	var	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	
Kusma	yok	4 (%25)	5 (%31,3)	7 (%43,8)	0,454 φ
	var	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	
Karın ağrısı	yok	3 (%75)	0 (%0)	1 (%25)	0,018* φ
	var	1 (%7,7)	5 (%38,5)	7 (%53,8)	

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; n: kişi sayısı; %: yüzde; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med(IQR): ortanca(25.-75. Yüzdellikler); min-maks: en küçük-en büyük değerler;

φ : kk: ki-kare testi

ω : kw: Kruskal Wallis varyans analizi

Hastalardan 2'si tanı anında 2 yaşındayken 15 hasta 7-18 yaş aralığındaydı. Yakınmaların başlama yaşı en düşük 1,5 yaş (V1, V2), en yüksek 16 yaş (V6) olarak tespit edildi. Yakınma süresi en uzun olan hastanın (V9), 15 yıldır ishal, kabızlık döngüsü şeklinde yakınmalarının olduğu gözlemlendi. Yakınma süresi en kısa olan 2 hastanın 1 aydır dispeptik yakınmaları vardı (V5, V13) (Tablo 23).

Tablo 23. Mutasyon saptanan hastalarda yakınma şiddetine göre yakınma süreleri

Yakınma şiddeti	Hasta	Tanı yaşı	Yakınma süresi (ay)
Hafif (17,6%)	V1	2	8,00
	V2	2	8,00
	V5	10	1,00
Orta (29,4%)	V4	15	6,00
	V11	14	12,00
	V13	7	1,00
	V14	7	36,00
	V17	11	6,00
Ciddi (47,1%)	V3	9	24,00
	V6	18	18,00
	V7	15	18,00
	V9	17	180,00
	V10	18	36,00
	V12	14	9,00
	V15	8	72,00
	V16	12	24,00

%%: yüzde

Mutasyon saptanan hastaların hepsine şükroz kısıtlı diyet önerildi. Hastaların 7'si (%41,1) diyete uyum gösterdi. Diyet sonrası ilk poliklinik kontrolünde tüm hastaların yakınmaları NRS ölçeğine göre tekrar sorgulandı ve diyete uyan tüm hastaların yakınmalarında azalma olduğu saptandı.

Mutasyon saptanan hastalara tüketmekten kaçındığı bir besinin olup olmadığı soruldu, olumlu yanıt veren hastaların hepsinin kaçındığı besinler şükroz içermektedir. Besinlerden kaçınma davranışı gösteren hastaların hepsi Roma IV kriterlerine göre İBS tanısı ile uyumluydu (Tablo 25). Besinlerden kaçınma davranışı gösteren tüm hastalar diyete uyum sağladı ve diyete yanıt olumlu yöndeydi. Kaçınma davranışı gösteren hastaların hepsinin yakınmaları NRS ye göre orta veya ciddi düzeydeydi (Tablo 24).

Tablo 24. Kaçınılan besin, diyet uyumu, diyete yanıt

	Kaçınılan Besin	Diyet uyumu	Diyet cevabı	NRS'ye göre yakınma şiddeti
V1	-	-		Hafif
V2	-	-		Hafif
V3	-	+	+	Ciddi
V4	pekmez, şekerli atıştırmalıklar	+	+	Orta
V5	-	-		Hafif
V6	şekerli atıştırmalıklar	+	+	Ciddi
V7	kavun	+	+	Ciddi
V8	-	-		Yok
V9	şekerli ve sütü ürünler	+	+	Ciddi
V10	-	+	+	Ciddi
V11	-	-		Hafif
V12	-	+	+	Ciddi
V13	-	-		Orta
V14	-	-		Orta
V15	-	-		Ciddi
V16	-	-		Ciddi
V17	-	-		Orta

Tablo 25. Besinlerden kaçınma davranışı gösteren mutasyon saptanan hastaların FGİH tanıları

Hasta	FGİH Tanısı	Kaçınılan Besin
V4	İBS-D	Pekmez, şekerli atıştırmalıklar
V6	İBS-M	Şekerli atıştırmalıklar
V7	İBS-M	Kavun
V9	İBS-M	Şekerli ve sütü ürünler

Mutasyon saptanan hastalardan sadece bir hastanın anne baba arasında akrabalık ilişkisi mevcuttu (Tablo 26). Mutasyon saptanan hastaların ailesinde benzer yakınma oranı %41,1 (7 hasta) bulundu. Mutasyon saptanan hastalardan 9'unda (%52,9) ailede böbrek taşı öyküsü olduğu tespit edildi. Ailesinde benzer yakınmaları olan tüm hastaların aynı zamanda böbrek taşı öyküsü de mevcuttu (Tablo 26).

Tablo 26. Akrabalık ilişkisi, ailede benzer hastalık ve böbrek taşı öyküsü

Hasta	Akrabalık	Ailede benzer yakınma	Ailede böbrek taşı
V8	,00	1,00	1,00
V17	,00	,00	,00
V7	,00	,00	1,00
V1	,00	,00	,00
V2	,00	,00	,00
V11	,00	1,00	1,00
V14	,00	,00	,00
V15	1,00	,00	,00
V13	,00	,00	,00
V4	,00	1,00	1,00
V5	,00	,00	,00
V9	,00	1,00	1,00
V3	,00	1,00	1,00
V10	,00	1,00	1,00
V12	,00	,00	1,00
V16	,00	,00	,00
V6	,00	1,00	1,00

Mutasyon saptanan hastaların laboratuvar değerlerinde (WBC, total nötrofil sayısı, total lenfosit sayısı, platelet, hemoglobin, MCV, Glukoz, Üre, serum kreatinin, BUN, AST, ALT, ALP, Albümin, total protein, Na, K, Ca, Fosfor, serbest T4, TSH, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, Vitamin B12, Folik asit, Demir, Demir Bağlama Kapasitesi, Ferritin, 25 hidroksi vitamin D3, Doku Transglutaminaz IgA, Total IgA, Total IgE, tam idrar tahlili, dışkı pH, dışkıda redüktan madde incelemesi, dışkı mikroskopisi) patoloji saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 34 (%11,7)'üne endoskopi yapıldı. Bu hastalardan 3'ünde mutasyon saptandı. 2 hasta Roma IV kriterlerine göre İBS-M, 1 hasta abdominal migren tanılar ile uyumluydu.

Karın ağrısı ile başvuran 11 hastaya endoskopi yapılmış olup 1 hastada mutasyon saptandı. Bu hastada Roma IV kriterlerine göre abdominal migren tanısı düşünüldü. Bu hastanın endoskopi sonrası patolojisinde kronik antral gastrit tespit edildi. Diğer hastalardan 7'sinin endoskopisinde kronik antral gastrit, 1 hastada

eozinofilik özofajit, 1 hastada kronik enflamasyon, 1 hastada geçirilmiş ülser tespit edildi.

İBS benzeri yakınmalar ile başvuran 8 hastaya endoskopi yapıldı. 2 hastada mutasyon saptandı. Bu hastalardan birisi Roma IV kriterlerine göre İBS-M ile uyumluydu ve endoskopi sonucu kronik granüloamatöz yangı ve kronik gastrit tespit edildi. Diğer hasta da Roma IV kriterlerine göre İBS-M ile uyumluydu ve endoskopi sonucu kronik aktif antral gastrit tespit edildi. Bu hastanın aynı zamanda helicobakter pilori pozitifliği tespit edilmiş olup tedavisi düzenlendi. Diğer hastaların endoskopilerinde kolit, gastrit ve enflamasyon tespit edildi.

Dispeptik yakınmalarla başvuran 12 hastaya endoskopi yapılmış olup hiçbir hastada mutasyon saptanmadı. 1 hastada AÖS yetersizliği, diğer hastalarda gastrit tespit edildi. İshal yakınması ile başvuran 1 hastaya endoskopi yapılmış olup kronik gastrit, tespit edildi, bu hastada mutasyon saptanmadı. Bulantı, kusma yakınmaları ile başvuran 2 hastaya endoskopi yapıldı, ikisinde de kronik gastrit tespit edildi, mutasyon saptanmadı. Endoskopi yapılan hastaların değerlendirmesi Tablo 27’de özetlendi.

Tablo 27. Endoskopi yapılan hastaların yakınmalarına göre dağılımı

Başvuru Yakınmaları	Hasta Sayısı (N/%)	SİE + saptananlar	SİE + Hastaların FGİH Tanıları
DİSPEPTİK YAKINMALAR	12 (%35,3)	-	Fonksiyonel Dispepsi
KARIN AĞRISI	11 (%32,3)	1	Abdominal Migren
İBS SEMPTOMLARI	8 (%23,5)	2	İBS
İSHAL	1 (%2,9)	-	Fonksiyonel İshal
BULANTI-KUSMA	2 (%5,9)	-	Fonksiyonel Bulantı-Kusma

N: kişi sayısı; %: yüzde

Mutasyon saptanan hastalardan 5'ine sakrosidaz enzim tedavisi başlandı. Tedavi öncesi ve tedaviden 2 hafta sonra PedsQL 4.0 Yaşam Kalite Ölçeği uygulandı. Bütün hastaların toplam skorlarında iyileşme olduğu gözlemlendi. Toplam skorda en iyi iyileşme %63,7 oranı ile V3 vakasına aitti, en düşük iyileşme %2,6 oranı ile V4 vakasına aitti (Tablo 28). Ancak duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik ve okuldaki işlevsellik puanlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği görüldü. Fiziksel işlevsellik ve toplam skorlara bakıldığında ise tedavi sonrası puanların tedavi öncesine göre anlamlı şekilde yükseldiği görüldü (Tablo 29).

Peds QL ölçeğinin ebeveynlerden elde edilen değerleri incelendiğinde, tüm toplam skorlarda iyileşme gözlemlendi. Ebeveyn toplam skorunda en iyi iyileşme %15,7 oranı ile V9 vakasına aitti, en düşük iyileşme %6,6 oranı ile V4 vakasına aitti (Tablo 28). Ancak sosyal işlevsellik ve okuldaki işlevsellik puanlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği görüldü. Fiziksel işlevsellik, duygusal işlevsellik ve toplam skorlara bakıldığında ise tedavi sonrası puanların tedavi öncesine göre anlamlı şekilde yükseldiği görüldü (Tablo 30).

Tablo 28. Tedavi alan hastaların ve ebeveynlerin PedsQL sonuçları

Hastalar	Ölçekler		Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	% Fark
V3	Fiziksel İşlevsellik	Hasta	53,125	87,5	%64,7
		Ebeveyn	71,87	90,625	%26,1
	Duygusal İşlevsellik	Hasta	30	65	%116,6
		Ebeveyn	90	95	%5,5
	Sosyal İşlevsellik	Hasta	75	95	%26,7
		Ebeveyn	90	90	%0
	Okuldaki İşlevsellik	Hasta	45	85	%88,9
		Ebeveyn	65	75	%15,4
Toplam Skor	Hasta	203,1	332,5	%63,7	
	Ebeveyn	316,8	350,6	%10,6	
V4	Fiziksel İşlevsellik	Hasta	84,3	93,75	%11,2
		Ebeveyn	90,60	93,75	%3,5
	Duygusal İşlevsellik	Hasta	100	100	%0
		Ebeveyn	80	90	%12,5
	Sosyal İşlevsellik	Hasta	95	95	%0
		Ebeveyn	100	100	%0
	Okuldaki İşlevsellik	Hasta	80	85	%6,2
		Ebeveyn	80	90	%12,5
Toplam Skor	Hasta	359,3	368,7	%2,6	
	Ebeveyn	350,6	373,7	%6,6	
V6	Fiziksel İşlevsellik	Hasta	62,5	65,6	%4,9
		Ebeveyn	53,1	65,6	%23,5
	Duygusal İşlevsellik	Hasta	20	25	%25
		Ebeveyn	25	50	%100
	Sosyal İşlevsellik	Hasta	35	45	%28,5
		Ebeveyn	50	50	%0
	Okuldaki İşlevsellik	Hasta	100	100	%0
		Ebeveyn	100	100	%0
Toplam Skor	Hasta	217,5	235,6	%8,3	
	Ebeveyn	228,1	265,6	%16,4	
V9	Fiziksel İşlevsellik	Hasta	93,75	96,87	%3,3
		Ebeveyn	93,75	100	%6,7
	Duygusal İşlevsellik	Hasta	50	65	%30
		Ebeveyn	40	55	%37,5
	Sosyal İşlevsellik	Hasta	85	85	%0
		Ebeveyn	100	100	%0
	Okuldaki İşlevsellik	Hasta	50	65	%30
		Ebeveyn	60	85	%41,7
Toplam Skor	Hasta	278,7	311,8	%11,9	
	Ebeveyn	293,7	340	%15,7	
V10	Fiziksel İşlevsellik	Hasta	62,5	68,75	%10
		Ebeveyn	53,1	59,3	%11,7
	Duygusal İşlevsellik	Hasta	25	25	%0
		Ebeveyn	20	25	%25
	Sosyal İşlevsellik	Hasta	100	100	%0
		Ebeveyn	100	100	%0
	Okuldaki İşlevsellik	Hasta	70	100	%42,8
		Ebeveyn	60	80	%33,3
Toplam Skor	Hasta	257,5	293,7	%14	
	Ebeveyn	233,1	264,3	%13,4	

Tablo 29. Tedavi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası PedsQL sonuçlarının karşılaştırılması

	Tö	Ts	p	fark
Fiziksel İşlevsellik tö hasta	71,24 ± 17,02	82,49 ± 14,43	0,043* (z=-2,023)	18,82 ± 25,86
	62,5 (57,81 - 89,03)	87,5 (67,18 - 95,31)		10 (4,1 - 37,95)
	53,13 - 93,75	65,6 - 96,87		3,3 - 64,7
Duygusal İşlevsellik tö hasta	45 ± 32,79	56 ± 31,7	0,109 (z=-1,604)	34,32 ± 48,04
	30 (22,5 - 75)	65 (25 - 82,5)		25 (0 - 73,3)
	20 - 100	25 - 100		0 - 116,6
Sosyal İşlevsellik tö hasta	78 ± 25,88	84 ± 22,47	0,18 (z=-1,342)	11,04 ± 15,13
	85 (55 - 97,5)	95 (65 - 97,5)		0 (0 - 27,6)
	35 - 100	45 - 100		0 - 28,5
Okuldaki İşlevsellik tö hasta	69 ± 22,47	87 ± 14,4	0,068 (z=-1,826)	33,58 ± 35,48
	70 (47,5 - 90)	85 (75 - 100)		30 (3,1 - 65,85)
	45 - 100	65 - 100		0 - 88,9
Toplam Skor tö hasta	263,22 ± 61,66	308,46 ± 49,36	0,043* (z=-2,023)	20,1 ± 24,75
	257,5 (210,3 - 319)	311,8 (264,65 - 350,6)		11,9 (5,45 - 38,85)
	203,1 - 359,3	235,6 - 368,7		2,6 - 63,7

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; n: kişi sayısı; %: yüzde; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med(IQR): ortanca(25.-75. Yüzdellikler); min-maks: en küçük-en büyük değerler;

z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi.

Tö: tedavi öncesi, Ts: tedavi sonrası

Tablo 30. Tedavi alan hastaların ebeveynlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası PedsQL sonuçlarının karşılaştırılması

	Tö	Ts	p	fark
Fiziksel İşlevsellik tö ebeveyn	72,48 ± 19,57	81,86 ± 18,17	0,043* (z=-2,023)	14,3 ± 10,06
	71,87 (53,1 - 92,18)	90,63 (62,45 - 96,88)		11,7 (5,1 - 24,8)
	53,1 - 93,75	59,3 - 100		3,5 - 26,1
Duygusal İşlevsellik tö ebeveyn	51 ± 32,09	63 ± 29,28	0,042* (z=-2,032)	36,1 ± 37,75
	40 (22,5 - 85)	55 (37,5 - 92,5)		25 (9 - 68,75)
	20 - 90	25 - 95		5,5 - 100
Sosyal İşlevsellik tö ebeveyn	88 ± 21,68	88 ± 21,68	1 (z=0)	0 ± 0
	100 (70 - 100)	100 (70 - 100)		0 (0 - 0)
	50 - 100	50 - 100		0 - 0
Okuldaki İşlevsellik tö ebeveyn	73 ± 17,18	86 ± 9,62	0,066 (z=-1,841)	20,58 ± 16,76
	65 (60 - 90)	85 (77,5 - 95)		15,4 (6,25 - 37,5)
	60 - 100	75 - 100		0 - 41,7
Toplam Skor tö ebeveyn	284,46 ± 53,2	318,84 ± 50,68	0,043* (z=-2,023)	12,54 ± 4,02
	293,7 (230,6 - 333,7)	340 (264,95 - 362,15)		13,4 (8,6 - 16,05)
	228,1 - 350,6	264,3 - 373,7		6,6 - 16,4

*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; n: kişi sayısı; %: yüzde; A.O: aritmetik ortalama; S.S: standart sapma; Med(IQR): ortanca(25.-75. Yüzdellikler); min-maks: en küçük-en büyük değerler; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi.

Tö: tedavi öncesi, Ts: tedavi sonrası

Mutasyon saptanan hastaların aile taramasında 25 erişkinde mutasyon analizi çalışıldı. Erişkin katılımcıların 13 (%52)'ü kadın, 12 (%48)'si erkekti. Ortalama yaş $40,96 \pm 11,74$ yıl hesaplandı. Mutasyon saptanan 15 erişkin katılımcının 10 (%66,6)'u kadın, 5 (%33,3)'i erkekti. Mutasyon saptanan erişkinlerde ortalama yaş $43,8 \pm 8,62$ yıl hesaplandı (Tablo 31).

Tablo 31. Erişkin katılımcıların demografik özellikleri

	Tüm Erişkinler N:25	Mutasyonu Pozitif Olan Erişkinler N:15
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	13/12	10/5
Ortalama Yaş (yıl) Ort +/- SS	$40,96 \pm 11,74$	$43,8 \pm 8,62$

Toplam 25 erişkin katılımcıdan 15 (%60)'inde mutasyon tespit edildi. Bunlardan 12 erişkin katılımcının mutasyonu heterozigotken, aynı aileden 3 erişkin kardeşte homozigot mutasyon tespit edildi. 1 erişkin katılımcıda (V12'nin ebeveyni) 2 farklı heterozigot mutasyon tespit edildi (Tablo 32).

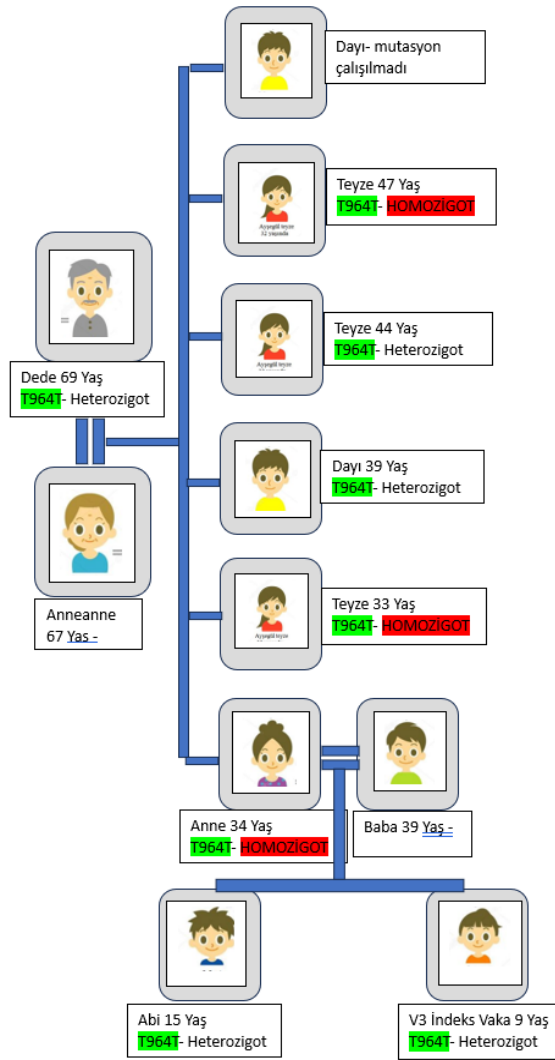
Tablo 32. Mutasyon saptanan hastaların aile taraması sonuçları

	Mutasyon	Heterozigot/ Homozigot	Yakınma	Aile taraması	Mutasyon	Heterozigot/ Homozigot	Yakınma	
V1	Y975H	+/-	ishal	Anne	-			
				Baba	+	Y975H	+/-	
V2	Y975H	+/-	ishal	Anne	-			
				Baba	+	Y975H	+/-	Dispeptik yakınmalar
V3	T964T	+/-	Karın ağrısı, ishal, kabızlık	Anne	+	T964T	-/+	Dispeptik yakınmalar
				Baba	-			
				Abi (V4)	+	T964T	+/-	Karın ağrısı, ishal
V5	c.4841+1 G>A	+/-	Karın ağrısı	Anne	+	c.4841+1 G>A	+/-	YOK
				Baba	-			
V6	V371M	+/-	Karın ağrısı, ishal, kabızlık	Anne	+	V371M	+/-	YOK
				Baba	-			
				Abi	+	V371M	+/-	YOK
V7	Y1650X	+/-	Karın ağrısı, ishal, kabızlık	Anne	+	Y1650X	+/-	Dispeptik yakınmalar
				Kar- deş (V8)	+	Y1650X	+/-	YOK
V9	T964T	+/-	Karın ağrısı, ishal, kabızlık	Anne	+	T964T	+/-	Karın ağrısı, ishal, kabızlık
				Baba	-			
V10	D1028A	+/-	Karın ağrısı	Anne	-			
				Baba	+	D1028A	+/-	YOK
				Abi	-			
V11	D1028A	+/-	Karın ağrısı	Kar- deş (V11)	+	D1028A	+/-	Karın ağrısı
V12	Y975H	+/-	Karın ağrısı	Anne	+	Y975H, V1651I	+/-	Karın ağrısı
V13	c.4841+1 G>A	+/-	Karın ağrısı	-				
V14	V1651I	+/-	Karın ağrısı	-				
V15	V1651I	+/-	Kusma	-				
V16	Y1525Y	+/-	Karın ağrısı	-				
V17	V1188I	+/-	Karın ağrısı, ishal	-				

(Not: Aynı renkler aynı mutasyonu göstermektedir)

Mutasyonu T964T heterozigot saptanan V9 hastanın aile taramasında annede T964T heterozigot mutasyon tespit edilmiştir ve annenin yıllar önce İBS tanısı aldığı öğrenilmiştir. Aynı mutasyona sahip 3 pediatrik hasta ve 1 erişkin hasta İBS tanısı almıştır.

Mutasyonu T964T heterozigot saptanan V3 hastanın aile taramasında annede T964T homozigot mutasyon tespit edilmesi üzerine homozigot annenin aile taraması yapıldı. Bu aileden toplam 10 erişkin hasta tarandı, 3 erişkin hastada T964T homozigot mutasyon, 4 erişkin hastada T964T heterozigot mutasyon tespit edildi (Şekil 9). Bu ailede dispeptik yakınmalar ve bazı erişkinlerde ek olarak kabızlık yakınması olduğu öğrenildi.



Şekil 7: İndeks vaka aile taraması

6. TARTIŞMA

Konjenital sükröz izomaltaz eksikliği, Sİ genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal resesif geçişli nadir görülen kalıtsal bir karbonhidrat malabsorbsiyon bozukluğudur (4). Yüksek fenotipik çeşitlilik, genetik heterojenite ve diğer bağırsak hastalıklarıyla ortak semptomlar, KSİE'nin tahmin edilenden daha yaygın olduğunu düşündürmektedir.

Çocukluk çağı disakkaridaz eksiklerinde karın ağrısı, ishal, bulantı ve dispepsi sık görülen yakınmalardır. KSİE'de ishal, şişkinlik ve karın ağrısı gibi benzer semptomlarla kendini gösterebilir. KSİE'ye neden olan farklı genetik mutasyonlar, değişken sükröz-izomaltaz enzim aktivitesi, tüketilen karbonhidrat miktarı, hastanın yaşı nedeniyle değişen mide boşalması ve ince bağırsak geçiş süresi klinik yakınmaların çeşitliliğine neden olmaktadır.

FGİH'ler ise biyokimyasal ve yapısal olarak açıklanamayan, yaşa bağlı olarak değişebilen kronik veya tekrarlayıcı semptomların çeşitli kombinasyonlarından oluşan hastalıklar grubudur (39). Karın ağrısı, ishal, kabızlık, şişkinlik, dışkı sıklığı ve kıvamında değişiklik gibi pek çok semptomla ortaya çıkabilir. Tanı Roma IV kriterlerine göre konur ve genellikle karbonhidrat sindirimi değerlendirilmeden konur; dolayısıyla fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar ve karbonhidrat intoleransı vakalarındaki semptomlar kolaylıkla karıştırılabilir. İki hastalık grubunun benzer yakınmalarla ortaya çıkması, KSİE'nin çok bilinen bir hastalık olmaması nedeniyle ön tanı olarak ilk etapta düşünülmemesi, fonksiyonel gastrointestinal sistem semptomlarıyla başvuran hastalarda, tanıda gözden kaçmasına ya da yanlış tanı almasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, FGİH ile uyumlu semptomları olan bir çocuğu değerlendirirken disakkaridaz eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Altı aydan uzun süredir ishal, şişkinlik, mide bulantısı, erken doyma ve/veya karın ağrısı gibi semptomları olan 18 yaş üstü 132 hastanın SİE prevalansı açısından değerlendirdiği 1966 yılında yapılan bir çalışmada, bu hastaların %17'sinde (N=22) SİE'yi düşündüren pozitif sükröz nefes testi elde edilmiştir ve hastaların yarısından fazlasına (%65) daha önce İBS-D tanısı konduğu gözlenmiştir (31).

KSİE insidansı Avrupa'da önceden %0,05-0,2 iken şu an %2-9 olarak bilinmektedir. Ancak KSİE'nin Türk toplumundaki gerçek prevalansı bilinmemektedir. Türkiye'de bu konu ile ilgili şüana kadar yapılmış bir vaka sunumu (44), dört KSİE vakasından oluşan bir vaka serisi rapor edilmiştir (45). 2023 yılında ülkemizde yapılan ilk çalışmada Roma IV kriterlerine göre nonspesifik kronik ishal kabul edilen 94 pediatrik hastadan 11'inde (%11,7) SİE mutasyonu pozitif saptanmıştır (46). Yine ülkemizde 2024 yılında kronik ishali olan 146 hastanın retrospektif tarandığı başka bir çalışmada 10 (%6,8) hastada SİE mutasyonu pozitif saptanmıştır (47). Çalışmamızda Roma IV kriterlerine göre FGİH ile uyumlu 290 hastada SİE mutasyonu tarandı ve sıklığı %5,9 (N=17) saptandı. Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel ishal olarak kabul ettiğimiz 35 hastadan 2'sinde (%5,7) mutasyon pozitif saptandı. Bu oranlar Avrupa'daki prevalansla ve ülkemizde yapılan kronik ishelli olguların tarandığı restrospektif çalışmayla uyumlu bulundu.

Literatürde İBS semptomları, kronik ishal ya da karın ağrısı ile başvuran hastalarda benzer çalışmalar yapılmıştır. FGİH yakınmalarından karın ağrısı ve ishal yakınmasını baz alan pediatrik ve genç erişkin hastaları kapsayan bir çalışmada, düşük sükröz aktivitesi olan hastalarda, orta-normal veya yüksek-normal sükröz aktivitesine sahip olanlara kıyasla daha yüksek oranda patojenik Sİ varyantı bulunmuştur (%29,0'a karşı %6,4 ve %2,0) (48). Bu çalışma, konjenital sükröz-izomaltaz eksikliğinin heterozigot patojenik varyantlarının FGİH'ler olarak ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Ancak tüm FGİH alt gruplarının tarandığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız Türkiye'deki FGİH tanılı çocuklar arasında KSİE sıklığını belirlemek amaçlı yapılan en kapsamlı çalışmadır. Ülkemizde bu konuda az sayıda çalışma olmasının nedeni KSİE hastalığının yeterince tanınmaması ve ayırıcı tanıda akla gelmemesi ile ilgili olabilir.

Literatür incelendiğinde, cinsiyet bildirmeyen vakalar olmakla birlikte, KSİE sıklığının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Türkiye'de 2023 yılında yapılan ilk çalışmada 94 hastanın 11'inde SİE mutasyonu pozitif saptanmış olup, kız/erkek oranı 4/7 olarak bulunmuştur (46). Çalışmamızda ise mutasyon saptanan 17 hastanın kız/erkek oranı 12/5 olarak bulundu.

KSİE'nin klasik semptomları arasında şiddetli ve sulu ishal, gelişme geriliği, karın ağrısı ve şişkinlik, gaz, küçük bebeklerde diaper dermatit ve ara sıra kusma yer alır. Disakkaridaz eksikliği olan pediatrik hastalarda en sık tanımlanan semptom karın ağrısıdır (%94), bunu ishal (%46) ve bulantı/hazımsızlık (%40) takip eder (32). Bizim çalışmamızda mutasyonu pozitif saptanan hastalarda en sık semptom karın ağrısı (%41,2), ikinci sıklıkta İBS semptomları (%35,3) ve üçüncü sıklıkta ishal yakınmaları (%11,8) oldu. El-Chammas ve arkadaşlarının, karın ağrısı ile başvuran ve disakkaridaz aktivitesini test etmek için biyopsi yapılan 203 pediatrik hastayı değerlendirdiği çalışmada hastaların büyük bir kısmında (%49) en az bir disakkaridaz eksikliği saptamıştır. Ek olarak, %36,5'inin düşük laktaz aktivitesine ve %21'inin düşük sükröz aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. Bu da karın ağrısı ile disakkaridaz eksiklikleri arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Ancak El-Chammas ve ark. Yaptığı çalışmada epigastrik ağrı, kusma ve ishal gibi klinik özellikler ile testte belirlenen spesifik disakkaridaz eksikliği arasında bir korelasyon saptanmamıştır (49).

İBS tekrarlayan karın ağrısı, şişkinlik ve dışkı şeklinde veya sıklığında değişikliklerle karakterize kronik, fonksiyonel bir gastrointestinal rahatsızlıktır ve KSİE'nin semptomlarının çoğu ile örtüşmektedir. KSİE'ye benzer şekilde birçok İBS hastası da belirli gıdaların ve karbonhidratların tüketilmesinin ardından semptomlarının alevlendiğini bildirmektedir.

İBS ve KSİE arasındaki semptomlar ve potansiyel tetikleyici gıdalar arasındaki önemli benzerlikler tanısal karışıklığa yol açabilir. Pilot bir çalışmada, karın ağrısı, ishal ve/veya şişkinlik semptomlarına dayanarak İBS-D veya İBS-M tanısı alan ve özofagogastroduodenoskopi (EGD) ile duodenal biyopsi uygulanan 31 hastanın 11'inde (%35) disakkaridaz testiyle SİE bulunmuştur (30). Sİ polimorfizmleri ile İBS arasındaki potansiyel ilişki üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır ve çeşitli Sİ varyantlarının artan İBS riskiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (7, 8). 1031 İBS vakasını kapsayan bir çalışmada, İBS'li hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında genetik Sİ mutasyonuna sahip olma olasılığı 1,84 oranında bulunmuştur (7). 2207 İBS hastasını kapsayan daha büyük bir çalışmada, İBS-D hastalarının %4,2'sinin Sİ patojenik varyantları taşıdığı bulunmuştur (8).

Çalışmamızda Roma IV kriterlerine göre İBS tanısıyla uyumlu hastaların %10,1'inde Sİ mutasyonu saptandı. Bu oran İBS tanı kriterlerini karşılayan hastalarda SİE'nin akılda tutulması gerektiğini düşündürmektedir.

Türkiye'de yapılan ilk çalışmada mutasyonu saptanan 11 hastanın hepsinde ishal (%100) mevcuttu, %81'inde büyüme geriliği, %65'inde gaz şişkinlik, %55'inde karın ağrısı mevcuttu (46). Ülkemizde yapılan 2. çalışmada ise hastaların en sık semptomu ishal (%100), sonra sırasıyla yetersiz kilo alımı (%58), büyüme gecikmesi (%44), karın ağrısı (%40), şişkinlik (%20) olarak bulunmuştur (47). İki çalışmada da büyüme geriliğinin büyük oranda tespit edildiğini gözlemliyoruz. Biz çalışmamızda 290 hastanın 100'ünde (%34,4) büyüme geriliği tespit ettik. Mutasyonu saptanan 17 hastanın ise 8'inde (%47) büyüme geriliği mevcuttu. Karın ağrısından sonra en sık bulgu büyüme geriliğiydi. Bu sonuçlara bakarak KSİE tanısı geciktiğinde, uzun vadede hastalarda büyüme geriliği gelişeceği çıkarımı yapılabilir ve bu literatürle uyumludur.

Tanıda altın standart endoskopik biyopsi örneğinde disakkaridaz düzeyi bakmaktır. Ancak invaziv bir işlemdir ve dünyada sayılı merkezlerde uygulanabilen bir yöntemdir. Disakkaridaz eksikliklerinin çocuklarda düşünülenenden daha yaygın olduğu ve laktaz ve sükröz eksiklikleri gibi birçok disakkaridaz eksikliğinin bir arada bulunabileceği gösterilmiştir. Cohen ve ark. (2018) üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve disakkaridaz testi yapılan 938 hastada, laktaz eksikliğinden sonra en sık görülen durumun sükröz eksikliği (%7,3) olduğunu bulmuşlardır. Laktaz eksikliği olan tüm hastaların %39'unda aynı zamanda sükröz eksikliği ve sükröz eksikliği olan tüm hastaların %67'sinde ayrıca laktaz eksikliği olduğunu saptamışlardır. Dört enzimin tamamının test edildiği hastaların 24'ünde (%9,9) pan-disakkaridaz eksikliği tespit edilmiştir (50). Semptomatik çocuklarda yapılan retrospektif bir çalışmada, 27.875 mukozal biyopsi doku örneklerinin disakkaridaz eksikliği araştırıldığında, %45'inde en az 1 disakkaridaz eksikliği, %9,3'ünde sükröz ve maltaz eksikliği olduğu bildirilmiştir (51). Özofagogastroduodenoskopi uygulanan çocukların incelendiği başka bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur; laktaz, sükröz ve maltaz eksikliklerinin genel prevalansı sırasıyla %39,2, %9,0 ve %9,1 olarak kaydedilmiştir (34). Bu çalışmalardan yola çıkarak gastrointestinal semptomlar nedeniyle endoskopi

yapılan seçilmiş pediatrik hastalarda alınan biyopsi örneklerinde disakkaridaz enzim düzeyi çalışılması tanının zamanında konmasını sağlayacaktır. Bu da hem hastaların tekrarlayan sağlık kuruluşu başvurularının ve gereksiz tetkiklerin önüne geçecek hem de doğru tanı almasını sağlayacaktır.

KSİE için güncel tanı yöntemi sükröz izomaltaz enzim proteinini kodlayan Sİ mutasyonlarını tarama testidir. DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte, genetik bir hastalığın doğrulanmasına yönelik daha az invaziv prosedürler, mutasyonların tespitini kolaylaştırmaktadır. KSİE tanısında genetik testlerin rolüne de artan bir ilgi vardır ve yaygın olarak bilinen ve yeni Sİ varyantlarını tanımlamak için hem yeni nesil hem de tüm ekzom dizileme kullanılmaktadır. Türkiye'de biyopsi materyalinde disakkaridaz enzim düzeyi veya aktivitesi ölçülemediği için biz de çalışmamızda tüm hastalarımıza yeni nesil dizileme analizi uyguladık.

Mevcut bilgiler KSİE'nin homozigot veya bileşik heterozigot özellikler olarak kalıtılacağını ortaya koymuştur (25). KSİE'nin patogenezinin çok faktörlü bir olaylar ağı olduğu öne sürülmektedir. Sİ'nin biyosentezi, hücre içi iletişimi, lipid raf birleşimi, karbonhidrat sindirim kapasitesinin düzenlenmesinde en önemli unsurları oluşturur. Bileşik heterozigotlukta mutasyonların birbirleri üzerindeki varsayılan düzenleyici etkisinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bileşik heterozigot deneklerde Sİ aktivitelerindeki geniş farklılıklara açıklama sunan bir diğer faktör, disakkaridazların mozaik ekspresyon modelidir. Sİ'nin yapısındaki veya işlevindeki herhangi bir anormallik, bu enzimin gen ekspresyonunun bağırsak epitelinin farklı bölgelerinde azalmasına neden olabilir ve bu da sonuçta bağırsağın karbonhidrat sindirim kapasitesinin azalmasıyla ilişkilidir (28).

Gericke'nin çalışmasına göre mutasyonların üç gruba sınıflandırılması, enzimatik aktivitelerdeki değişikliklere ve ardından çeşitli KSİE vakalarında şiddetli, orta veya hafif semptomlara yol açan altta yatan patomekanizmalara bir açıklama sağlayabilir. Fenotip III'e ait bileşik heterozigot mutasyonların ortaya çıkardığı KSİE vakalarındaki ciddiyet seviyesinin en yüksek olması beklenirken, fenotip III'ün bir mutasyonunun fenotip I'den bir mutasyonla kombinasyonu daha hafif bir form oluşturabilir (28). Bu çalışma, homozigot ve bileşik heterozigot kalıtım modelinin

ışığında, enzimatik aktivite dereceleri ve muhtemelen klinik şiddetleri bakımından değişen heterojen KSİE formlarının varlığını desteklemektedir (28).

KSİE'nin oluşumunda ve ciddiyetinde belirleyici faktör, genin yalnızca bir alelinin veya her ikisinin de mutasyonlardan etkilenip etkilenmediğidir. Başlangıçta bildirilen genetik dizileme ile karakterize edilen KSİE vakaları çoğunlukla homozigot veya bileşik heterozigot kalıtım modellerini göstermektedir. Son yıllarda, gen diziliminin geliştirilmesi birçok yeni KSİE vakasının tanımlanmasına yol açmıştır; bunların arasında yalnızca bir aleli etkilenen basit heterozigot denekler de mevcuttur.

Literatürde birçok fenotiple ortaya çıkan 40'tan fazla patojenik mutasyon tanımlanmıştır. G1073D, V577G, P1745C ve R1124X KSİE ile ilişkili en sık görülen dört varyanttır (24). Bizim çalışmamızda sık görülen bu mutasyonlardan hiçbirisine rastlanmadı. Tüm pediatrik hastalarda heterozigot mutasyon saptanmış olup T964T heterozigot mutasyonuna sahip 3 pediatrik hasta ve 1 ebeveyn İBS tansıyla uyumluydu. Ancak indeks vakanın aile taramasında tespit edilen aynı mutasyona sahip 7 erişkin bireyin dispeptik yakınmalarının olduğu gözlemlendi.

Tespit edilen mutasyonların klinik yansımalarını değerlendirecek olursak Y975H heterozigot mutasyonu tespit edilen 3 hastadan ikisi ikiz eşi kardeşti (V1, V2) ve ikisi de ishal yakınmasıyla başvurmuştu. Yakınmaları NRS skoruna göre hafif düzeydeydi. Diğer hasta (V12) ise karın ağrısı yakınmasıyla başvurmuştu ve NRS skoruna göre yakınması ciddi düzeydeydi. T964T heterozigot mutasyonu tespit edilen 3 hasta da İBS semptomları ile başvurmuştu (V3 ve V4 kardeş, V9) ve üçünün de yakınma şiddeti NRS skoruna göre orta ve ciddi düzeydeydi.

c.4841+1G heterozigot mutasyonu tespit edilen 2 hasta da dispeptik yakınmalar tarif etmekteydi (V5, V13). Y165X0 heterozigot mutasyonu tespit edilen 2 kardeşten birisi İBS semptomlarıyla başvurmuştu ve yakınmaları ciddi düzeydeydi, diğer kardeşin ise hiçbir semptomu yoktu (V7, V8). D1028A heterozigot mutasyonu tespit edilen 2 kardeş (V10, V11) karın ağrısı yakınmasıyla başvurmuştu. Bunlardan birisinin yakınmaları ciddi düzeydeydi ve abdominal migren tanımıyla uyumluyken,

diğerinin yakınmaları hafif düzeydeydi ve fonksiyonel dispepsi tanımıyla uyumluydu.

V1651I heterozigot mutasyonu tespit edilen 2 hastadan (V14, V15) birisinin karın ağrısı birisinin kusma semptomu vardı, ikisinin semptom ciddiyeti de orta ve ağır düzeydeydi. Çalışmamızda genotip fenotip ilişkisi değerlendirildiğinde aynı mutasyonların çok farklı semptomlarla ortaya çıkabildiğini gözlemledik. Aynı ailede aynı mutasyona sahip 2 kardeşin farklı klinik semptomlar göstermesi genetik heterojenitenin yanısıra, değişken sükröz-izomaltaz enzim aktivitesi, tüketilen karbonhidrat miktarı, kişiye göre değişken mide boşalması ve ince bağırsak geçiş süresi gibi birçok faktörün de etkili olduğunu düşündürmektedir.

Semptomlarını kontrol altına almak veya azaltmak amacıyla sıklıkla gıdadan kaçınma rejimleri uygulayan birçok İBS hastası için bilinen tetikleyiciler diyetteki karbonhidratlardır. 2007 yılında yapıılan bir çalışmada, İBS hasta eğitim anketini tamamlayan 1242 İBS hastasının %52'sinin, İBS'nin sindirim enzimlerinin eksikliğinden kaynaklandığına inandığı gösterilmiştir (7). Bizim çalışmamızda mutasyonu pozitif saptanan 17 hastadan 4'ünün sükröz içeren besinlerden kaçınma davranışı mevcuttu, bu hastaların hepsi Roma IV kriterlerine göre İBS tanısı ile uyumluydu. Sükröz içerikli besinlerden kaçınma davranışı gösteren hastaların hepsinin önerilen sükröz kısıtlı beslenmeye uyması, yakınmalarının ciddi olduğunu göstermektedir. Bu hastalar NRS skalasına göre yakınmalarını orta ve ciddi olarak tanımlamışlardır. Diyete uyan bu hastaların yakınmaları NRS skalasına göre azalmıştır ancak tamamen ortadan kalkmamıştır. Diyet kısıtlaması ile tedavi edilen çocuklarda yapılan çeşitli takip çalışmaları, hastaların yalnızca %10 'unun sürekli olarak asemptomatik kaldığını, %60-75 'inde ise hala ishal, gaz, ve karın ağrısı olduğunu ve yaklaşık %20 'sinin hala bulantıdan yakındığını gösteriyor (27).

Enzim replasmanının kullanımı, diyet kısıtlaması olsun ya da olmasın şu anda tedavi için en etkili yöntemdir. Çalışmamızda toplam 5 hastamıza Sakrosidaz enzim replasman tedavisi verilebildi. Bu hastalarımıza tedavi öncesi ve tedavi sonrasında uyguladığımız PedsQL ölçeğine göre hepsinin yaşam kalitesinde iyileşme tespit ettik. Buradan sakrosidaz enzim replasman tedavisinin etkili bir yöntem olduğu ve yaşam kalitesine önemli ölçüde iyileşme sağladığı sonucuna varabiliriz.

KSİE 'nin nefrokalsinoz, böbrek taşı, metabolik asidoz ve hiperkalsemi ile ilişkili olduğu da rapor edilmiştir (25). Bizim çalışmamızda mutasyonu saptanan 17 hastadan 9'unun ailesinde böbrek taşı öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz mutasyonları HGMD veri tabanına göre incelediğimizde Y975H mutasyonu KSİE için HGMD'de tanımlıdır. Y1650X, c.4841+1G>A mutasyonu HGMD'ye göre olası patojenik olarak kabul edilmiştir. T964T, D1028A, V1651I, V371M, Y1525Y, V1188I mutasyonları HGMD'ye göre klinik önemi bilinmeyen varyant (VUS) olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda tespit edilen bu mutasyonlar çok değişken klinik bulgularla karşımıza çıkmıştır. Ülkemizde KSİE ile ilgili klinik farkındalık ve bu konuda yapılacak çalışmalar arttıkça, tespit edilen mutasyonlar ve bu mutasyonların klinik yansımaları daha iyi analiz edilebilecek ve genotip-fenotip ilişkisine daha çok katkıda bulunulacaktır.

7. SONUÇLAR

Sİ eksikliği, karbonhidratların sindirim bozukluğu ve malabsorbsiyonunun önemli ancak gözden kaçan bir nedendir. Artan klinik ve genetik kanıtlar, bir zamanlar nadir olduğuna inanılan KSİE'nin tahmin edilenden daha yaygın olduğunu gösteriyor.

Geniş fenotipik değişkenlik ve kronik ishalin diğer nedenleri ile ortak semptomlar göz önüne alındığında, KSİE'li birçok hastaya yanlış teşhis konmuş olması muhtemeldir. Buna göre klinisyenler, özellikle İBS tanısı alan, yaşam boyu, sık ve yemek sonrası gastrointestinal semptomlar yaşayan, standart İBS tedavilerine dirençli olan her yaştaki hasta grubunda KSİE olasılığı akılda tutulmalıdır.

Duodenal biyopsi ve disakkaridaz tahlili KSİE tanısı için altın standart olmayı sürdürürken, nefes testi, sükröz yükleme testi ve enzim replasman tedavisi denemesi gibi daha az invaziv ancak geçerliliği zayıf yöntemlerle desteklenebilir. Ancak güncel tanı yöntemlerinde Sİ gen mutasyonlarına yönelik genetik testler ilerledikçe, SİE 'nin gerçek prevalansına dair bilgilerimiz daha net hale gelecektir.

KSİE tanısı konduktan sonra semptomlar düşük sükröz ve nişasta diyetinin sürdürülmesi yoluyla iyileştirilebilir, ancak hastaların böyle bir diyetle uyması zordur. KSİE tedavisi, hastaların semptomlarını daha az kısıtlayıcı diyet rejimleriyle kontrol etmelerine olanak tanıyan enzim replasman tedavisinin kullanıma sunulmasıyla önemli ölçüde iyileşmiştir. Sakrosidaz enzim replasman tedavisine ulaşım ülkemizde kolay olmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda tedavi sonrası hastaların yakınmalarının azaldığı ya da kaybolduğu gösterilmektedir. Hastalığa dair farkındalık arttıkça tanı oranlarının artacağını, beraberinde tedaviye ulaşım kolaylığını getireceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak disakkaridaz eksiklikleri çocuklarda düşünülenenden daha yaygındır. FGİH yakınmaları ile başvuran hastalarda mutlaka KSİE akılda tutulmalıdır. Karın ağrısı, hazımsızlık veya ishal yakınmaları nedeniyle endoskopi yapılan pediatrik hastalar için enzim testinin dahil edilmesine yönelik kılavuzlar, uygulamada bir değişikliğe ve zamanında tanıya yol açabilir. Gelecekte bu eksikliklerden sorumlu çeşitli mutasyonları keşfetmek için genetik testler daha

yaygın olarak kullanılabilir. İşlevsel bozuklukları olan hastaların teşhis edilmesi ve ardından tedavi gereksinimini belirlemek için bir protokol geliştirmek adına daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Treem WR. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55:S7-S13.
2. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Tamini J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1519-26.
3. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2017;20(1):1-13.
4. Chey WD, Cash B, Lembo A, Patel DB, Scarlata K. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: What, when, and how. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;16(10):5.
5. Zhou J, Zhao Y, Qian X, Cheng Y, Cai H, Chen M, Zhou S. Two novel mutations in the SI gene associated with congenital sucrase-isomaltase deficiency: a case report in China. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:731716.
6. Robayo-Torres CC, Opekun AR, Quezada-Calvillo R, Villa X, Smith EO, Navarrete M, et al. 13C-breath tests for sucrose digestion in congenital sucrase isomaltase-deficient and sacrosidase-supplemented patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):412-8.
7. Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech E-M, von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018;67(2):263-70.
8. Garcia-Etxebarria K, Zheng T, Bonfiglio F, Bujanda L, Dlugosz A, Lindberg G, et al. Increased prevalence of rare sucrase-isomaltase pathogenic variants in irritable bowel syndrome patients. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2018;16(10):1673-6.
9. Yiğit C, Bakan E. Laktöz İntoleransı Bulunan Kişilerde Laktaz (-13910 T/C Ve-22018 A/G) Gen polimorfizimlerinin belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Erzurum. 2010.
10. Disakkaridler BN. Oligosakkaridler ve Polisakkaridler. Onat T, Emerk K, Sönmez EY İnsan Biyokimyası Ankara. 2006:290-8.
11. Champe P, Harvey R, Ferrier D. Lippincott's illustrated Biochemistry. Ulukaya E. Biyokimya Ankara Nobel Kitab Evi. 2007:95-141.
12. Treem WR. Congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1995;21(1):1-14.

13. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. Harper's Biochemistry, Dikmen N, Özgünen T. Harper'ın Biyokimyası, İstanbul Barış kitabevi; 1998.
14. Sibley E. Carbohydrate intolerance. *Current opinion in gastroenterology*. 2004;20(2):162-7.
15. Naim HY, Sterchi E, Lentze M. Biosynthesis of the human sucrase-isomaltase complex. Differential O-glycosylation of the sucrase subunit correlates with its position within the enzyme complex. *Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(15):7242-53.
16. Naim H, Sterchi E, Lentze M. Biosynthesis and maturation of lactase-phlorizin hydrolase in the human small intestinal epithelial cells. *Biochemical Journal*. 1987;241(2):427-34.
17. Hauri H-P, Sterchi EE, Bienz D, Fransen J, Marxer A. Expression and intracellular transport of microvillus membrane hydrolases in human intestinal epithelial cells. *The Journal of cell biology*. 1985;101(3):838-51.
18. Launiala K. The effect of unabsorbed sucrose and mannitol on the small intestinal flow rate and mean transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1968;3(6):665-71.
19. Houghton L, Atkinson W, Whitaker R, Whorwell P, Rimmer M. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003;52(5):663-70.
20. Wackerbauer R, Schmidt T. Symbolic dynamics of jejunal motility in the irritable bowel. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 1999;9(3):805-11.
21. Cummings JH, Englyst HN. Fermentation in the human large intestine and the available substrates. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1987;45(5):1243-55.
22. Hauri H-P, Quaroni A, Isselbacher KJ. Biogenesis of intestinal plasma membrane: posttranslational route and cleavage of sucrase—isomaltase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1979;76(10):5183-6.
23. Ohlsson B. Theories behind the effect of starch-and sucrose-reduced diets on gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome. *Molecular medicine reports*. 2021;24(4):1-7.
24. Uhrich S, Wu Z, Huang J-Y, Scott CR. Four mutations in the SI gene are responsible for the majority of clinical symptoms of CSID. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55:S34-S5.

25. Naim HY, Heine M, Zimmer K-P. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55:S13-S20.
26. Gericke B, Amiri M, Naim HY. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Molecular and cellular pediatrics*. 2016;3:1-6.
27. Lenhart A, Chey WD, Eswaran S. Sucrase-Isomaltase Deficiency: Hiding in Plain Sight? *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2021;19:500-8.
28. Gericke B, Amiri M, Scott CR, Naim HY. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(3):817-26.
29. Cohen SA. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Molecular and cellular pediatrics*. 2016;3:1-4.
30. Kim SB, Calmet FH, Garrido J, Garcia-Buitrago MT, Moshiree B. Sucrase-isomaltase deficiency as a potential masquerader in irritable bowel syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2020;65:534-40.
31. Simmer S, Chey WD, Eswaran SL, Ranagan J, Petrucelli S. Mo1966-Is Sucrase-Isomaltase Deficiency an Under-Recognized Cause of IBS-D Symptoms? *Gastroenterology*. 2018;154(6):S-867.
32. Puertolas MV, Fifi AC. The role of disaccharidase deficiencies in functional abdominal pain disorders—a narrative review. *Nutrients*. 2018;10(12):1835.
33. Zheng T, Eswaran S, Photenhauer AL, Merchant JL, Chey WD, D'Amato M. Reduced efficacy of low FODMAPs diet in patients with IBS-D carrying sucrase-isomaltase (SI) hypomorphic variants. *Gut*. 2020;69(2):397-8.
34. Daileida T, Baek P, Sutter ME, Thakkar K. Disaccharidase activity in children undergoing esophagogastroduodenoscopy: a systematic review. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016;7(2):283.
35. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(5):775.
36. Harms H-K, Bertele-Harms R-M, Bruer-Kleis D. Enzyme-substitution therapy with the yeast *Saccharomyces cerevisiae* in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(21):1306-9.

37. Treem WR, Ahsan N, Sullivan B, Rossi T, Holmes R, Fitzgerald J, et al. Evaluation of liquid yeast-derived sucrase enzyme replacement in patients with sucrase-isomaltase deficiency. *Gastroenterology*. 1993;105(4):1061-8.
38. Treem WR, McAdams L, Stanford L, Kastoff G, Justinich C, Hyams J. Sacrosidase therapy for congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(2):137-42.
39. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts ISJ, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443-55. e2.
40. Kwon YH. Disaccharidase Deficiency as a Cause of Unexplained Functional Gastrointestinal Disorder. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2020;26(3):295.
41. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-68. e2.
42. Zieliński J, Morawska-Kochman M, Zatoński T. Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(3):365-74.
43. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical care*. 2001;800-12.
44. Şahan YÖ, Ecevit ÇÖ, Baran M, Sezak M, Aydoğdu S. Süt Çocukluğu Döneminde Tanısal Sorun Oluşturan Kronik İshal Nedeni: Sükröz-İzomaltaz Eksikliği Klinik Tanılı Bir Olgu.
45. Karakoyun M, Kilicoglu E, Sahan Y, Baran M, Unal F, Aydogdu S. Our cases with sucrase isomaltase deficiency. *J Gastrointest Dig Syst*. 2015;5(354):2.
46. Taskin DG, Civan HA, Sarı EE, Altuntaş C, Ersoy M, Tuncel T, et al. Prevalence of congenital sucrase-isomaltase deficiency in Turkey may be much higher than the estimates. *Journal of Genetics*. 2023;102(1):31.
47. Barut D, Kıran Taşçı E, Kunay B, Güven B, Aksoy B, Çağan Appak Y, et al. Congenital sucrase–isomaltase deficiency in Türkiye; a single center experience. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2024:1-5.
48. Deb C, Champion S, Derrick V, Ruiz V, Abomoelak B, Avdella A, et al. Sucrase-isomaltase gene variants in patients with abnormal sucrase activity and

functional gastrointestinal disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021;72(1):29-35.

49. El-Chammas K, Williams SE, Miranda A. Disaccharidase deficiencies in children with chronic abdominal pain. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017;41(3):463-9.
50. Cohen SA, Oloyede H, Gold BD, Mohammed A, Elser HE. Clinical characteristics of disaccharidase deficiencies among children undergoing upper endoscopy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018;66:S56-S60.
51. Nichols Jr BL, Adams B, Roach CM, Ma C-X, Baker SS. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55:S28-S30.

EKLER

EK 1. PedsQL 4.0 Yaşam Kalite Ölçeği

8-12 yaş ve 13-18 yaş çocuklar için soru formu

Pediyatrik Yaşam Kalitesi Soru Formu

Version 4.0 - Turkish

AÇIKLAMALAR

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek şeylerin listesini bulacaksın. Lütfen, bunların her birinin **geçen BİR ay içinde** senin için **ne ölçüde sorun** olduğunu, şu rakamlardan birini daire içine alarak bize söyle:

Hiçbir zaman sorun olmuyorsa 0'ı

Hemen hemen hiçbir zaman sorun olmuyorsa 1'i

Bazen sorun oluyorsa 2'yi

Sıklıkla sorun oluyorsa 3'ü,

Hemen hemen her zaman sorun oluyorsa 4'ü daire içine al

Yanıtların doğrusu veya yanlışı yoktur.

Eğer sorulardan birini anlamazsan, lütfen yardım iste.

Geçtiğimiz **BİR ay içinde**, aşağıdakiler, senin için ne kadar **sorun** oldu?

SAGLIĞIM VE FAALİYETLERİM (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. Benim için bir 100 metreden fazla yürümek zordur	0	1	2	3	4
2. Benim için koşmak zordur	0	1	2	3	4
3. Benim için spor veya egzersiz yapmak zordur	0	1	2	3	4
4. Benim için ağır bir şey kaldırmak zordur	0	1	2	3	4
5. Benim için kendi başıma banyo veya duş yapmak zordur	0	1	2	3	4
6. Benim için gündelik ev işlerine yardım etmek zordur	0	1	2	3	4
7. Ağrılarım olur	0	1	2	3	4
8. Enerjim yetersizdir	0	1	2	3	4

DUYGULARIM (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. Korkarım	0	1	2	3	4
2. Kendimi üzgün hissederim	0	1	2	3	4
3. Kendimi kızgın hissederim	0	1	2	3	4
4. Zor uyurum	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağından endişe ederim	0	1	2	3	4

BASKALARIYLA GEÇİNMEM (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. Öteki ergenlerle iyi geçinmede zorluklarım oluyor	0	1	2	3	4
2. Öteki ergenler benimle arkadaş olmak istemiyor	0	1	2	3	4
3. Öteki ergenler benimle alay ediyor	0	1	2	3	4
4. Benim yaşımdaki öteki ergenlerin yaptığı şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Benim için yaşlılarıma ayak uydurmak zordur	0	1	2	3	4
OKUL (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. Sınıf içinde dikkatimi toplamakta güçlük çekerim	0	1	2	3	4
2. Unuttuğum şeyler olur.	0	1	2	3	4
3. Okul ödevlerimi veya görevlerimi yetiştirmekte güçlük çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemem	0	1	2	3	4
5. Doktora veya hastaneye gitmek zorunda kaldığım için okula gidemem	0	1	2	3	4

5-7 yaş çocuklar için soru formu

Görüşmeci için açıklamalar:

Sana bazı çocuklar için sorun olabilecek bazı şeylerle ilgili birkaç soru soracağım.

Bunlardan herhangi birinin senin için ne ölçüde sorun oluşturduğunu bana söyler misin?




Çocuğa resmi gösterin ve okurken cevapları işaret edin.

Senin için hiçbir zaman sorun olmuyorsa, gülen yüzü göster

Senin için bazen sorun oluyorsa, ortadaki yüzü göster

Senin için hemen her zaman sorun oluyorsa, somurtkan yüzü göster

Şimdi sana her bir soruyu okuyacağım. Her birinin senin için ne kadar sorun olduğunu göstermek için resimleri işaret et. Önce bir deneme yapalım bakalım.

	Hiçbir zaman	Bazen	Hemen her zaman
Senin için parmak şıklatmak zordur mudur			

Çocuğun soruyu doğru cevaplayıp cevaplamadığını belirlemek için çocuktan parmaklarını şıklatmasını göstermesini isteyin. Çocuk yaptığından farklı bir cevap gösterirse soruyu tekrar edin.

Son birkaç hafta boyunca nasıl olduğunu bir düşün. Şimdi lütfen her bir cümleyi dikkatle dinle ve bunun senin için ne kadar sorun olduğunu bana söyle.

Soruyu okuduktan sonra resmi işaret edin. Eğer çocuk çekiniyorsa veya nasıl cevap vereceğini bilmiyor gibi duruyorsa bir taraftan parmağınızla resimleri gösterirken aynı zamanda cevap şıklarını da çocuğa okuyun.

BEDENSEL İSLEVSELLİK (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Bazen	Hemen her zaman
1. Senin için yürümek zor mudur	0	2	4
2. Senin için koşmak zor mudur	0	2	4
3. Senin için spor ya da egzersiz yapmak zor mudur	0	2	4
4. Senin için büyük şeyleri kaldırmak zor mudur	0	2	4
5. Senin için banyo veya duş yapmak zor mudur	0	2	4
6. Senin için (oyuncaklarını toplamak gibi) gündelik işleri yapmak zor mudur	0	2	4
7. Ağrıyan bir yerin var mı (<i>Neresi?</i> _____)			
8. Hiç kendini oyun oynayamayacak kadar yorgun hissedermisin			

Söylediklerimi hatırla ve aşağıdakilerin son birkaç haftada senin için ne kadar sorun olduğunu bana söyle:

DUYGUSAL İSLEVSELLİK (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Bazen	Hemen her zaman
1. Korku hissedermisin	0	2	4
2. Üzüntü hissedermisin	0	2	4
3. Kendini kızgın hissedermisin	0	2	4
4. Uyuma güçlüğü var mı	0	2	4
5. Sana ne olacak diye endişelenir misin	0	2	4

TOPLUMSAL İSLEVSELLİK (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Bazen	Hemen her zaman
1. Diğer çocuklarla geçinmek senin için zor mu	0	2	4
2. Diğer çocuklar seninle oynamak istemediklerini söylüyor mu	0	2	4
3. Diğer çocuklar seninle alay ediyor mu	0	2	4
4. Diğer çocuklar senin yapamadığın şeyleri yapabiliyor mu	0	2	4
5. Diğer çocuklarla oynarken onlara ayak uydurmak senin için zor mu	0	2	4

OKULDAKI İSLEVSSELLİK (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Bazen	Hemen her zaman
1. Okulda derse dikkatini vermek senin için zor mu	0	2	4
2. Unuttuğun şeyler oluyor mu	0	2	4
3. Okulda verilen ödev veya görevleri yetiştirmek zor geliyor mu	0	2	4
4. Kendini iyi hissetmediğin için okula gitmediğin oluyor mu	0	2	4
5. Doktora veya hastaneye gitmek zorunda olduğun için okula gidemediğin oluyor mu	0	2	4

Bu senin için ne kadar sorun olur?

Hiçbir zaman

Bazen

Hemen her zaman



Hastaların ebeveynleri için soru formu

PedsQL™

Pediatric Yaşam Kalitesi Soru Formu

Version 4.0 Turkish (Turkey)

AÇIKLAMALAR

Bir sonraki sayfada **çocuğunuz** için sorun olabilecek şeylerin listesini bulacaksınız. Lütfen, bunların her birinin **geçen BİR ay içinde çocuğunuz için ne ölçüde sorun olduğunu**, şu rakamları daire içine alarak belirtiniz:

Hiçbir zaman sorun olmuyorsa **0**'ı

Hemen hemen hiçbir zaman sorun olmuyorsa **1**'i

Bazen sorun oluyorsa **2**'yi

Sıklıkla sorun oluyorsa **3**'ü

Hemen hemen her zaman sorun oluyorsa **4**'ü işaretleyin

Yanıtların doğrusu veya yanlışı yoktur.

Eğer sorulardan birini anlamazsanız, lütfen yardım isteyin.

*Geçtiğimiz **BİR ay** içinde, çocuğunuzun aşağıdakilerle ilgili ne kadar sorunu oldu?*

BEDENSEL İSLEVSSELLİK (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. 100 metreden fazla yürüme	0	1	2	3	4
2. Koşma	0	1	2	3	4
3. Spor faaliyetine veya egzersize katılma	0	1	2	3	4
4. Ağır şeyler kaldırma	0	1	2	3	4
5. Kendi başına banyo veya duş yapma	0	1	2	3	4
6. Evde gündelik işleri yapma	0	1	2	3	4
7. Ağrılarının olması	0	1	2	3	4
8. Enerjisinin düşük olması	0	1	2	3	4

DUYGUSAL İŞLEVSELLİK (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. Korku hissetme	0	1	2	3	4
2. Üzüntü hissetme	0	1	2	3	4
3. Kızgınlık hissetme	0	1	2	3	4
4. Uyumada güçlük çekme	0	1	2	3	4
5. Ona ne olacağından endişelenme	0	1	2	3	4

TOPLUMSAL İŞLEVSELLİK (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. Öteki ergenlerle iyi geçinme	0	1	2	3	4
2. Öteki çocukların onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Diğer ergenler tarafından alaya alınma	0	1	2	3	4
4. Kendi yaşındaki diğer ergenlerin yapabildiği şeyleri yapamama	0	1	2	3	4
5. Diğer ergenlere ayak uydurma	0	1	2	3	4
OKULDAKI İŞLEVSELLİK (...ile ilgili sorunlar)	Hiçbir zaman	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Sıklıkla	Hemen hemen her zaman
1. Sınıf içinde dikkatini verme	0	1	2	3	4
2. Bir şeyleri unutma	0	1	2	3	4
3. Okul ödevlerini yetiştirme	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmeme nedeniyle okula gidememe	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gitme nedeniyle okula gidememe	0	1	2	3	4