

# Herediter Fruktoz İntoleransında Beslenme

Burak TURHAN, Mendane SAKA

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

## GİRİŞ

Besinler yoluyla alınan karbonhidratlar başlıca; nişasta, sükroz ve laktozdur. Nişasta; amiloz ve amilopektin adı verilen iki glikoz polimerinden meydana gelir. Sofra şekeri de denilen sükroz; glukoz ve fruktozun birleşmesiyle meydana gelen bir disakkarittir. Laktoz ise glukoz ve galaktozun birleşmesiyle meydana gelen diğer bir disakkarit formudur. İntestinal mukozadan karbonhidratlar sadece monomerik formlarda emilebilirler. Bu nedenle karbonhidrat metabolizmasındaki temel amaç; kompleks yapıdaki şekerleri, monosakkaritlere dönüştürmektir. Oligosakkaritler ve disakkaritler, ince barsak mukozasında bulunan enzimlerle hidrolize edilir. Oluşan monosakkaritler jejunumdan emilir ve portal venöz sisteme geçer. Disakkaridaz eksikliği, diyetle alınan disakkaritlerin hidrolizi için gerekli olan enzimlerin mutlak veya relatif aktivite azlığıdır. Disakkaritlerin barsak lümeninde tam olarak absorbe olamaması, bazı patofizyolojik olaylara ve buna ek olarak bazı semptomlara yol açmaktadır (1).

## Yaygın Bir Besin Olan Şekerin Orjini ve Yaygınlığı

Anne sütünün tatlı olmasının sebebi yüksek laktoz içeriğidir. Bu durum insanların şekerli besin ve içecek tercihlerinin ana nedeni olabilir. Doğal bal, mağaralardaki çizimlerden de anlaşıldığı üzere Neolitik toplumlar için nadiren bulunan bir besin ögesidir. Bu besin ögesi insanlık için fruktozun ilk kaynağını oluşturmuştur. Bal arısı antik Mısırlılar tarafından tanınmış ve

MÖ 2.000'li yıllarda arıcılık faaliyetleri Ortadoğu'da başlamıştır. İskenderiyeli ve Venedikli tüccarlar şeker kamışını Kuzey Afrika'dan Avrupa'ya getirene kadar (13. yüzyıla tekabül eder) bal, temel tatlandırıcı olarak kalmıştır. Şeker kamışı yetiştiriciliğinin kökeni Hindistan'da MÖ 3.000'lere kadar gider. Bu durum Büyük İskender'in Hindistan üzerine yaptığı seferde Nearchos adında bir asker tarafından MÖ 510'da bildirilmiştir. Nearchos'un şeker kamışını tanıması tam olarak şu şekildedir 'Arıların yardımı olmadan bal yapan bir kamış'.

Şekerin ekstrasyon işlemlerinin antik çağlara kadar uzanmasına karşın, Hindistan'da ham haliyle düşük kaliteli bir biçimde kullanılan yaygın bir besin maddesidir. Şekerin Batı Avrupa'da kullanımı; kolonizasyon, kölelik ve 18. yüzyıldaki sanayi devrimiyle birlikte katlanarak büyümüştür. İngiltere'de 1.700'lü yıllarda kişi başına günlük şeker tüketimi 4.5 gram iken, 1.800'lü yıllarda 37 grama ve son olarak 1968'de 140 grama kadar çıkmıştır.

Şeker pancarı Avrupa kıtasında ilk kez Napolyon döneminde Fransa'da şeker kaynağı olarak kullanılmaya başlanmıştır ve 1969'da dünyada şeker üretiminin %70'inin kaynağını oluşturmuştur. Bu değerlendirmeler şekerin bir besin maddesi olarak nasıl ortaya çıktığını ve özellikle son yüzyılda batı toplumlarının beslenmeleri üzerine nasıl ciddi etkisi olduğunu ortaya koymaktadır (2-4).

## FRUKTOZ

Fruktoz meyvelerde bulunan ve sükrözün yapısına katılan önemli bir karbonhidrat monomeridir. Fruktoz tüketimi, son yıllarda tatlılık derecesi yüksek besinlerin tüketiminin artmasına bağlı olarak artmıştır. Modern dünyanın en büyük sağlık sorunlarından olan ve hızla artmakta olan çocukluk ve adolesan dönem kronik hastalıklarının oluşumunda; kullanımı giderek artan yüksek fruktozlu mısır şurubu kaynaklı fruktozlu yapılan besin maddelerinin olduğu düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda yüksek fruktozlu besinlerin, yüksek enerji alımı ve düşük fiziksel aktivite ile birlikte; hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite ve böbrek hastalıkları gibi kronik hastalıkların gelişiminde bir çok rol oynadığı düşünülmektedir (5).

## FRUKTOZUN KAYNAKLARI

### Beslenme

D-Fruktoz, batı toplumlarında diyetin ana enerji kaynaklarından biridir. Basit şeker ya da sükröz olarak günlük ortalama 50-100 gram olarak tüketilmektedir. Fruktoz ve sükröz; yağlı tohumlarda, sebze, meyvelerde bulunur. Ayrıca bal da monosakakrit haliyle bol miktarda fruktoz içerir. Sükröz, şekerin süt dışındaki kaynaklarından (şeker pancarı ve şeker kamışı) elde edilen başlıca formudur. Sükröz İngiltere'de total enerjinin %15'ini tek başına karşılamakta ve ortalama tüketimi günlük 100 grama kadar çıkmaktadır. Sükröz, ince barsak membranından salınan sükröz ve izomaltaz enzimleri ile fruktoz ile glikoza parçalanır. Ayrıca ince barsak membranında sorbitol dehidrogenaz tarafından, diyabetik besinler ve bazı sebze meyvelerde bulunan polioller ile sorbitol de fruktoza dönüşmektedir (3,6).

### Tıbbi

Sükröz ve kısmen sorbitol, özellikle yenidoğanlar ve çocuklar için üretilen tabletler ve ilaçların tüketicileri tarafından daha kabul edilebilir ürünler olması için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Diyabetli hastalarda fruktoz metabolizmasının, insülin bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu durum fruktozun iyi bir parenteral besin ögesi olmasına sebep olmaktadır. Ayrıca fruktoz, sorbitol ve invert şeker ketoasidozis tedavisinde parenteral beslenme ürünü olarak savunulmaktadır. 1970'lerden bu yana birçok ülkede fruktoz infüzyonu teh-

likeli olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle Avrupa ülkelerinde hiperürisemi ve laktik asidemi dışında klinik kullanım dışında bırakılmıştır. Parenteral beslenmede fruktoz, sorbitol ve invert şeker; kalıtsal intoleransı olan hastalar için hayati risk teşkil etmesine rağmen bu ürünlerin kullanımının iatrojenik ölümlere sebebiyet verdiği belirtilmiştir (3,7,8).

## BESİNSEL FRUKTOZUN ASİMİLASYONU

Diyet fruktozu kolaylaştırılmış difüzyon işlemi ile barsak lümeninden alınır. Mukozal sükröz, izomaltaz ile barsak lümeninde sükröz hidroliz edilir ve fruktoz serbest bırakılır. Sorbitol, sorbitol dehidrogenaz aksiyonu ile fruktoza dönüştürülür. GLUT 5 (glukoz taşıyıcı), insan barsağında apikal mikrovilluslar zarından yüksek afiniteli fruktoz taşımaya aracılık eder (9). Mukozal fruktoz alımından sonra GLUT 2 mukozal epitel hücrelerin bazolateral zarında mevcut bulunan serbest fruktozu portal sisteme taşımaya aracılık eder (10).

Özelleşmiş bir enzim olan fruktokinaz karaciğerde, ince barsak mukozasının bir kısmında ve renal tubülün proksimal epitelinde, hızla bir karbonu fosforilize eder. Bu birleşmeyle fruktoz-1-fosfattan karbonhidrat metabolizmasının ara basamaklarında karbon kaynağı olarak kullanılan 3 karbonlu şeker elde edilir. Güncel atomik manyetik rezonans çalışmalarında <sup>13</sup>C ile etiketlenmiş diyet fruktozu kullanılarak, fruktozun yaklaşık olarak %50'si klasik aldolaz B yolu kullanılarak, karaciğer ve ince barsakta glikoza dönüştürüldüğü tespit edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda fosfat triozun endojen havuzlarında <sup>13</sup>C ün çokça <sup>12</sup>C ile dilüe olduğu tahmin edilmektedir (11,12). Mevcut fruktozun glikoza dönüşümü büyük çoğunlukla fruktozun metabolizması ve ekzojen kaynaklardan fosforlanması için özelleşmiş aldolaz B aktivitesi tarafından meydana getirilen trioz fosfat yoluyla olur (13,14).

## HEREDİTER FRUKTOZ İNTOLERANSI

Hereditör fruktoz intoleransı (HFI) en önemli fruktoz metabolizması bozukluklarından biridir (15,16). Karaciğer (17), ince barsak (18) ve böbrekteki (19,20) fruktoaldolaz B eksikliğinden kaynaklanır ve otozomal resesif bir özellik olarak aktarılır. Semptomları; sadece fruktoz, sükröz ve sorbitol alımından sonra ortaya çıkar. Semptomların şiddeti oral alınan ya da enjekte edilen şeker miktarı ve şekere maruz kalınan süreyle bağlantılıdır. Fruktoz içeren şeker alımı akut olarak;

bulantı, kusma, terleme, hipoglisemi, titreme, baş dönmesi, dikkat bozukluğu, koma, konvülsiyon ve bazen ölüme bile yol açabilmektedir. Eşlik eden kimsiyal bulgular ise; serum fosforunda azalma, magnezyum ve urat artışı, ve serum potasyumunda değişikliklerdir (16,21). Küçük miktarlarda tekrarlanan alım, büyüme geriliği, kusma, hepatomegali, sarılık, ödem, ascit, kanama ve çocuklarda yüksek oranlarda ölüm görülmesine sebep olmaktadır (22).

Hastalık tanısı ancak yeni doğana şekerin tanıtılmasından sonra koyulabilir. Emzirmenin ve anne sütünün popüleşmesi ve şekerli formulların kullanılabilirliğinin azalması tanı konulmasını geciktirmektedir (23).

### **Klinik Özellikler**

Herediter fruktoz intoleransı (HFI) ilk kez 1956 yılında genç bir kadında semptomatik hipoglisemi ile birlikte raporlanmıştır. Bozukluk genellikle bebeklerde süttten kesilme sırasında veya mamalara geçiş sırasında kendini belli etmektedir. Hastaların tamamen sağlıklı kalması ve uzun süreli açlıklara dayanabilmesi; fruktoz, sorbitol ve sükröz sağlayan besinleri tüketmemesiyle doğrudan ilişkilidir. Anne sütü tatlı tadına karşın laktoz içerir ve HFI'lı çocuklar için süttten kesilmeye ya da şekerli besinler/meyveler tanıtılana kadar iyi bir besindir. Meyve suları ve ilaçlar da dahil olmak üzere şeker içeren ürünler tipik semptomatik belirtileri tetikler. Kusma, diyare, ağrı ve abdominal semptomlar ortaya çıkar. Semptomatik hipoglisemi bebeklerde titreme, solgunluk akut olarak bilinç bozukluklarına yol açabilir. Her yaşta devam eden ağır fruktoz kontrolü; hipoglisemi, sarılık ve siroz, metabolik asidoz, renal tübüler hastalık, Fanconi benzeri sendrom, hemorajik diyatezi, ve en son olarak ölüme yol açabilir. Fruktozu ve diğer zararlı şeker formlarını diyetten çıkarmak ve ailenin semptomları tetikleyecek yiyecekleri tanınması, dramatik bir iyileşme ve daha uzun yaşama ile yakından ilişkilidir.

HFI'lı çocuklarda süttten kesilme dönemi doğal olarak güç bir süreçtir. Pavlov'un kuramına benzer olarak çocuklarda doğal bir koruyucu davranış gelişir. Çocuklar, abdominal semptomları tetikleyecek besinlere karşı belirgin bir isteksizliğe sahiptir. Bu isteksizlik tatlı gıdaların yanı sıra; fındık, meyve ve sebzelere karşı bile olabilir. Çocukların semptomları tetikleyecek besinlere karşı sahip olduğu bu isteksizlik kalıcıdır. Genellikle çocukluk döneminde tüm kaynaklardan alınan toplam fruktoz tüketimi günlük 5 gramın altına dü-

şürülür. Sınırlandırılmış besinlere gazlı içecekler ve sükröz ihtiva eden besinler de dahildir. Bu ilke HFI'na sahip çocukların beslenmesini oluşturur. Bunun sonucunda diş çürükleri HFI'lı çocuk ve yetişkin hastalarda ciddi oranda azdır. HFI'na sahip hastaların bir kısmının fruktoz ve zararlı şeker formlarına karşı olan isteksizliğine rağmen bir kısmında bu isteksizlik yoktur. Zaman zaman fruktoz alımını sınırlama ve gelişen kronik zehirlenme sendromunu engellemek mümkün olmayabilir. Bu zehirlenme; büyüme geriliği, kronik karaciğer hastalığı ve renal tubular asidozis sonucu oluşan raşitizm ile karakterizedir. HFI hastalarında hayat boyunca dikkatsiz beslenme, hipoglisemik ataklara ve genel sağlık sorunlarına yol açar. Hasta çocukların bu durumu çocuklar ile aileleri ve kardeşleri arasında duygusal zorluklar yaşanmasına sebep olabilir. Bilinen en uzun yaşayan hastanın hastalığı, 8 aylıkken ve tamamen sağlıklıyken tespit edilmiş olup bu hasta 78 yaşına kadar yaşamıştır.

HFI hastalarında, fruktozun metabolize edilememesiyle fonksiyonel bozukluklar ve doku hasarı ortaya çıkar. Ancak aniden bir organ yetmezliğine yol açmaz. Diyetten zararlı şekerin çıkarılmasının ardından hızlı bir toparlanma süreci görülür. Pratikte şeker kısıtlaması hasta kişinin sahip olduğu her bir kilogram başına 40 mg fruktoz olacak şekilde yapılır (4).

### **Herediter Fruktoz İntoleransının Patofizyolojisi**

HFI'lı hastalarda fruktozun kronik alımı, hepatosit zararı ve intralobüler olarak periportal fibroz ile ilişkilidir. Ağır olarak kullanımı devam eden fruktoz siroz gelişimine yol açabilir. Fruktozun ciddi düzeyde alımı, kanama ile birlikte akut hepatorenal yetmezliğe sebep olur. Histolojik inceleme, yaygın hepatik nekrozunu gösterir. Hastalarda nadiren, uzun sürede edinilmiş renal tübüler asidoz görülür. HFI nefrokalsinozis ile ilişkilidir (3).

Enzimatik defekt 1961'de Hers ve Joassin (24) tarafından tespit edilmiştir. Sonuçlara göre hastalık, karaciğerde fruktoz-1-fosfat-aldolaz enzim aktivitesi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Enzim aktivitesi hastalarda %10'dan daha fazla oranda azdır. Çünkü karaciğerde aldolaz B miktarı fazla olduğu için, fruktoz-1,6-bisfosfat aldolaz aktivitesi azalır. Karaciğerde aldolaz A miktarı da aldolaz B miktarı gibi çoktur fakat mekanizmada daha az etkilidir. HFI'lı kişilerin doku biyopsilerinden alınan sonuçlara göre fruktoz 1,6 bifosfatın, fruktoz-1 fosfat aldolaz aktivitesine oranı 6'dan fazladır (3).

Syugusch ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışma herediter HFI hastalarına fruktoz verilmesi hipoglisemi ile sonuçlanmıştır. Bu mekanizma glukagon, gliserol ve dihidrosiketonlar için dirençlidir, fakat galaktoz infüzyonu bu mekanizmayı uyarır. Aynı çalışmanın bir diğer sonucuna göre fosfoglukomutaz ve galaktokinaz artışı, fruktozla mücadele sırasında zararsızdır. Hipofosfotami; hipermağnezemi, hiperürisemi ve laktik asidemi ile birlikte gelişir (3).

Vücuda giren fruktozun fosforilasyonu hızlıdır. Fruktoz-1 fosfat aldolaz aktivitesi yokluğunda, intraselüler havuzlarda inorganik fosfat tüketir. HFI'lı hastalarda manyetik rezonans kullanılarak yapılan spektroskopik ölçümler, karaciğer inorganik fosfatının paranteral infüzyon sırasında %80 oranında ayrıldığını göstermiştir. HFI'lı hastalarda ve deney hayvanlarında fruktozla mücadele sırasında, glikojenoliz engellenir ve glukoneogenez bozulur. Bu etkiler karaciğerde fosforilazın bozulmuş aktivasyonu ve eşzamanlı olarak fruktoz-1,6-bisfosfat oluşumu yönünde aldolaz A'nın inhibasyonu sonucunda gözlenir (3).

Glukagon veya glikoneojenik metabolitlerin infüzyonu tarafından fosforilaz uyarılmasına karşı direnç fruktozla mücadele sırasında neden hipofosfatemi ve hipoglisemi oluştuğunu açıklar. Aldolaz B'nin fruktoz-1 fosfatı dönüştürme aktivitesinin yokluğunda hücre içinde yüksek konsantrasyonda fruktoz-1 fosfat birikimi olur ve inhibe fruktokinaz ile karaciğerde fruktoz metabolizması daha da sınırlanmış olur. Serbest inorganik fosfat oranında azalma, adenozin deaminaz inhibisyonuna ve ksantin oksidaz yolunda pürin nükleotidlerinin bozulması hipokstantin ve ürik asit oluşuma neden olur. ATP içeriğindeki pürin nükleotidinin %60'a varan bozulması, hücrenin enerji yükünü azaltır ve hiperürisemi ile birlikte geçici hipermağnezemiye yol açar (3).

Fruktoz yüklemesinin ikincil etkileri fruktozemi ve fruktozüriyi kapsar. Bu durum periferik kandaki serbest fruktoz konsantrasyonun 2 Mm'ü aşmasıyla başlar. Fruktozun sindirimine rağmen metabolik yol kapalıdır. Sadece küçük miktardalarda fruktoz ürine karışabilir. Çalışmalar kandaki serbest fruktozun %80-90, yağ dokusu ve kas tarafından alındığını göstermiştir. HFI hastalarında renal tübüldeki fonksiyonel defektler hastalarda ortaya çıkan elektrolit bozukluklarına katkı yapar. Bu durum metabolik kemik hastalığına ve büyüme gelişmede durmaya neden olur (3).

Yoğun araştırmalara rağmen, HFI hastalarında fruktozun enteral ya da parenteral alınmasıyla oluşan karın ağrısının oluşumu açıklanamamıştır. Ancak bu ağrının, kontrol infüzyonuna verilen hipoglisemi ve hipofosfotami gibi metabolik bozukluklarla birlikte tanınması önemlidir. Genetik testlerin gelişmesine kadar, fruktoz aktivitesi tespiti için ince barsak mukozasından ve bazen de böbrekten alınan biyopsi örnekleri kullanılmıştır (3).

### **Aldolaz B**

Aldolaz B, 'fruktoz bifosfat aldolazın' yapısal olarak 3 farklı formundan biri olup büyük çoğunluğu karaciğerden olmak üzere böbrek ve ince barsak mukozasından da sentezlenen bir enzimdir. Aldolaz A, enzimin glikolitik ve en yaygın bulunan formudur. Enzim kaslarda sadece aldolaz A şeklinde bulunur. Aldolaz C ise karakteristik olarak beyinde meydana gelen formudur. Aldolaz B, fruktoz-1-fosfatın trizolara dönüşümünü sağlamak gibi özelliklere sahiptir. Aldolaz B, hormonal ve diyetssel kontrole tabidir. Aldolaz B seviyeleri karbonhidrat açısından zengin beslenme ile uyarılmakta ve maksimal enzimatik seviye beslenmeden 18 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Fruktoz-1-fosfat, aldolaz B aktivitesiyle D-gliseraldehid ve dihidrosiaseton fosfata ayrılır. Daha sonra, D-gliseraldehit özelleşmiş enzim triokinaz ile fosforilize edilerek gliseraldehit-3-fosfat ortaya çıkar. Böylece gliseraldehit-3-fosfat da krebs siklusuna girer ya da dihidrosiaseton fosfat ile yoğunlaşarak fruktoz-1,6-bifosfat oluşturur. Fruktoz-1,6-bifosfat glukoneogenez yönünde glikoz kaynağı olarak kullanılır. Fruktoz-1,6-bifosfat önemli bir glikolitik ara ürün olarak da kullanılmaktadır. (3)

### **Fruktoz İntoleransında Aldolaz B'nin Moleküler Analizi**

Aldolaz B için izozim-spesifik antikorlar kullanılarak yapılan deneylerde HFI'lı hastalardan biyopsi ile elde edilen dokularda immünoreaktif protein varlığı tespit edilmiştir. Daha sonra Western blot analizi HFI hastalarında dokudaki aldolaz B'nin moleküler formlarının belirgin immünoreaktivitesinin orantısız bir şekilde azaldığını ortaya çıkarmıştır. Bu eksiklikten aldolaz etkinliğini düzenleyici bir mutasyonun sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır. Bunu takiben, aldolaz B'nin görüntülü titrasyon analizi, HFI hastalarının karaciğer ekstrelerinde spesifik olan aldolaz B antikorlarını göstermiştir. Ancak antikorlar tarafından aldolaz B'nin tanınması, HFI'lı hastalarda tamamen bozulmuştur. Bu deneyler birçok hastada, HFI'nın genetik defektinin, katalitik olarak bozulmuş enzim sentezi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (3).

Tolan, Penhoet ve arkadaşlarının (26) çalışmaları insan aldolaz B geninin 14 kb büyüklüğünde ve 9 ekson içeren 9q kromozomunda yer aldığını göstermektedir. Aynı kökenli RNA 364 amino asitlik bir proteini kodlamaktadır (3).

Aldolaz B geni ilk kez laboratuvarında HFI olan bir hastada klonlanmıştır. Bu hasta, 3 hasta çocuğa sahiptir ve çocukların anneleri aldolaz B geni açısından heterozigottur. Önceki çalışmalar bu mutasyon sonucu karaciğerde %2'den daha az fruktoz bifosfat aldolaz aktivitesine izin verildiğini belirlemiştir. Bu azalmış aktivite immünojenik aktiviteyi azaltmış fakat izoelektrik açıdan değiştirmemiştir. Aldolaz B'nin 5. eksonunda tanımlanan bir hatalı mutasyon, G-C değişimine sebep olur. Bu mutasyon prolin tarafından proteinde 149 farklı eşleşmeye sebep olur ve böylece prolin tarafından proteinin 149 pozisyonunda farklı eşleşmeler ortaya çıkar. Böylece, A149P yeniden dizayn edilir. Mutasyon, polimeraz zincir reaksiyonlarını kullanarak; endonükleaz, AHA 2 ve onun izomerlerinin kısıtlanması için enzim tarafından bölünmüş DNA'daki 5. eksonu büyütür, yeni bir tanıma dizisi üretir. Hasta ve yavrularının A149P için homozigot olduğu gösterilmiştir. The A149P allelinin baskın olması, Avrupa kökenli HFI hastalarında teşhis için amaca uygundur. Ayrıca HFI ile birlikte insan aldolaz B'indeki mutasyonlar, bugün laboratuvarlarda belirlenmiştir. Laboratuvarlarda tespit edilen 2. mutasyon A174D'de belirlenmiştir. A174D, 5. eksonda yaygındır ve C-A dönüşüme sebep olur. Bu dönüşüm aspartik asit tarafından alaninde 174 farklı eşleşme ile sonuçlanır. 9. eksonda başka bir mutasyon gerçekleşir. N334K'de G-C dönüşümüne sebep olur. 334 pozisyonunda lizinin asparjin yerine ikamesiyle sonuçlanır. Son mutasyon Belgrad, Sırbistan orjinli olup eski Yugoslavya sınırları içinde sık görülür. Ekson 9'da hatalı ve nadir görülen bir başka mutasyon A337V'de gerçekleşir. Diğer nadir görülen mutasyonlar, RNA'da işlem eksikliğine, aktivite bozukluğuna, aldolaz stabilitesine hasar verici olarak tanımlanmıştır. Bu mutasyonların çoğu sporadik olarak ortaya çıkmaktadır ve muhtemelen tek soy sınırlıdır (3).

### Hastalığın Sıklığı

HFI'nın İsviçre'de tahmin edilen sıklığı her 20.000 doğumda 1'dir. Bu hastaların çoğunun ebeveynlerinin akraba olması ve homozigot-heterozigot evliliklerinde çok sayıda vaka raporlanması mutasyona uğramış aldolaz B geninin popülasyonda oldukça yaygın olduğunu düşündürmektedir. Tahmin edilen heterozigot sıklığı 1/70 iken, mutant aldolaz B prevalansı gen havuzunun %1'ini oluşturmaktadır. İsviçre için yapılan hasta-

lık prevalansı tahminine rağmen, son 5 yılda tutulan kayıtlara göre HFI sıklığı 100.000'de 1 olarak saptanmıştır (3).

Steinmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalığın prevalansı 1/20.000 olarak ifade edilmiştir (27).

Tüm semptomlara rağmen yetişkinliğe kadar hayatını tanımadan sürdürmüş hastaların varlığı gibi durumlar düşünüldüğünde, tespit edilen vaka sayısından daha fazla sayıda vaka olduğu kabul edilmelidir (3).

### BESİN-GEN ETKİLEŞİMİ

Bugüne kadar birçok gen için birçok çalışmada kalıtım ile çevre arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Her ne kadar HFI'da hastalığın şiddeti, aldolaz B'deki mutasyon dışında başka bir etkenle ilgili gibi görünmese de, çocuğun süttten kesildiği yaş, annenin gebelik sayısı, gebelik süresince annenin beslenme şekli gibi çevresel etkenler de etkilidir. Bu durumda kalıtsal faktörler üzerinde, davranış ve beslenme biçiminin karşılıklı etkisi söz konusudur. HFI olan hastalar genellikle, zararlı şeker ihtiva etsin etmesin tüm tatlı besinleri reddederler (3).

Tek bir kalıtsal defektin enzimatik anormalliklere yol açmasıyla ortaya çıkan HFI, bu açıdan bakıldığında basit bir hastalıktır fakat, hastaların yaptıkları kişisel beslenme tercihleri komplikasyonları çok karmaşık bir biçimde etkilemektedir. Bu tercihler sosyal ve ekonomik faktörlere sıkı sıkıya bağlıdır. Bilinen hiçbir mekanizma aldolaz B mutasyonlarının popülasyondaki prevalansını açıklamak için yeterli olmamıştır. Heterozigot gene sahip olmanın ortaya çıkmış hiçbir semptomu ya da avantajı yoktur. Fakat hastalık geni açısından homozigot olanlar, C vitamini ve folik asidin beslenme yetersizliklerini karşılama da ağız ve diş sağlığı açısından avantaj elde edebilirler (3).

### SONUÇ

HFI besin gen etkileşimlerini içeren bir paradigmadır. Bu durum, fruktoz metabolizması için özelleşmiş bir enzim olan aldolaz B'nin karaciğer, ince barsak ve böbrekte kalıtsal olarak eksik olduğu kişilerde fruktoz içeren besin maddesini tüketmesinden sonra ortaya çıkmaktadır. Fruktoz ve fruktoz ihtiva eden ürünün alınması hastalığın teşhisinin yapılmasını sağlamaktadır. Devam eden fruktoz ya da fruktoz ihtiva eden ürün alımı hastalığı pekiştirmektedir. Bu ürünlerin diyetten çıkarılması ile hastalık kaçınılabilir hale gelmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Turhan V, Doğru T, Çetin C, Saka M. Laktoz intoleransı ve fruktoz malabsorpsiyonu: olgu bildiri. *T Klin J Gastroenterohepatol* 1999;10
2. Cox, T. M. (1990) Fructose intolerance: heredity and the environment. In *Genetics and Human Nutrition* (Randle, P. J., Bell, J. I., and Scott, J. eds) pp. 81-92, John Libbey, London
3. Holland, B., Welch, A. A., Unwin, I. D., Buss, D. H., Paul, A. A., and Souggate, D. A. T. (1991) *The Composition of Foods*, 5th Ed, Royal Society of Chemistry, Cambridge, England
4. Timothy M. Cox. Aldolase B and fructose intolerance. Department of medicine, University of Cambridge, Addenbrook's Hospital, Cambridge CB2 2QQ U.K.
5. Johnson R.J, Segal M.S, Sautin Y, Nakagawa T, Feig D.I, Kang D.H, Gersch M.S, Benner S, Sanchez-Lozada L.G. 2007. Potential role of sugar in the epidemic of hypertension obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 86: 899-906
6. Gitzelmann, R., Steinmann, B., and Van den Berghe, G. (1989) Disorders of fructose metabolism. In *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (Scriver, C. R., Beaudet, A. L., Sly, W. S., and Valle, D., eds) 6th Ed, pp. 399-424, McGraw-Hill, New York
7. Cox, T. M. (1993) Iatrogenic deaths in hereditary fructose intolerance. *Arch. Dis. Childhood* 69, 413-415
8. Ali, M., Rosien, U., and Cox, T. M. (1993) DNA diagnosis of fatal fructose intolerance from archival tissue. *Q J. Med.* 86, 25-30
9. Barrant, C. F., Takeda, J., Brot-Laroche, E., Bell, G. I., and Davidson, N. O. (1992) Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT 5. *J Biol Chem.* 267, 14523-14526
10. Orci, L., Thorens, B., Ravazzola, M., and Lodish, H. F. (1989) Localization of the pancreatic beta cell glucose transporter to specific plasma membrane domains. *Science* 245, 295-297
11. Hers, H. -G., and Kusaka, T. (1953) Le mtabolisme du fructose-1-phosphate dans le foie. *Biochim. Biophys. Acta* 11, 427-437
12. Hue, L., and Hers, H. -G. (1972) The conversion of [4-3H] fructose and of [4-3H] glucose to liver glycogen in the mouse. An investigation of the glyceraldehyde metabolic crossroads. *Eur. j Biochem.* 10, 268-275
13. Gopher, A., Vaisman, N., Mmdcl, H., and Lapidot, A. (1990) Determination of fructose metabolic pathways in normal and fructose-intolerant children: a <sup>13</sup>C-NMR study using [U-<sup>13</sup>C] fructose. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 5449-5453
14. Bismut, H., Hers, H. -G., and Van Shaftingen, E. (1993) Conversion of fructose to glucose in the rabbit small intestine. A reappraisal of the direct pathway. *Eur. j Biochem.* 213, 721-726
15. Baerlocher K, Gitzelmann R, Steinmann B. Clinical and genetic studies of disorders in fructose metabolism. In: *Inherited disorders of carbohydrate metabolism* (ed. by D. Burman, J.B. Holton, C.A. Pennock), p. 163-190. MTP Press, Lancaster 1980
16. Froches E.R. Essential fructosuria, hereditary fructose intolerance and fructose-1,6-diphosphatase deficiency. In: *The metabolic basis of inherited disease*, 4th ed. (ed. by J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson), p. 121-136, McGraw-Hill, New York 1978.
17. Hers H.G, Joassin G.: Anomalie de l'aldolase hepatique dans l'intolerance au fructose. *Enzyme, biol. clin.* 1, 4-14 (1961)
18. Streb H, Posselt H.G, Wolter K, Bender S.W.: Aldolase activities of the small intestinal mucosa in malabsorption states and hereditary fructose intolerance. *Europ. J Pediatr.* (in press) (1981)
19. Gitzelmann R., Baerlocher K.; Prader A.: Hereditäre Strungen im Fructose und Galaktose stoffwechsel, *Mscrh. Kinderheilk.* 121. 174-180(1973)
20. Morris R.C. jr, Uekhi I., Loh D., Eanes R.Z., McLin P.: Absence of renal fructose-1-phosphate aldolase activity in hereditary fructose intolerance. *Nature(Lond.)* 214, 920-921 (1967).
21. Steinmann B, Baerlocher K, Gitzelmann R.: Hereditäre Strungen des Fruktoses welches, Belastungsproben mit Fruktose, sorbitol und dihydroxyaceton. *Nutr. Metabol* 18 (Suppl 1.) 115-132. 1975
22. Baerlocher K., Gitzelmann R., Steinmann B., Gitzelmann-Cumarasamy N.: Hereditary fructose intolerance in early childhood: a major diagnostic challenge. Survey of 20 symptomatic cases. *Helv. paediat. Acta* 33. 465-487 (1987)
23. Baerlocher K., Gitzelmann R., Steinmann B., Gitzelmann-Cumarasamy N.: Hereditary fructose intolerance in early childhood: a major diagnostic challenge. Survey of 20 symptomatic cases. *Helv. paediat. Acta* 33. 465-487 (1987)
24. Hens, H.-G., and Joassin, G. (1961) Anomalie de l'aldolase hepatique dans l'intolerance au fructose. *Enzymol. Biol. Clin.* 1, 4-14
25. Sygusch, J., Beaudry, D., and Allaire, M. (1987) Molecular architecture of rabbit skeletal muscle aldolase at 2.7-Å resolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 7846-7850
26. Rotman, W. H., Tolan, D. R., and Penhoet, E. E. (1984) Complete amino acid sequence for human aldolase B derived from cDNA and genomic clones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 2738-2742
27. Steinmann B., Gitzelmann R. The diagnosis of hereditary fructose intolerance. Division of Metabolism, Department of Pediatrics, University of Zurich, Switzerland. *Helv. paediat. Acta* 36, 297-316(1981)