

Rubinstein-Taybi Sendromunda Tıbbi Beslenme Tedavisi

Nutritional Management in Rubinstein-Taybi Syndrome

Emre MANİSALI¹, Eslem KARSLI², Fatma ÇELİK³

ÖZ

Rubinstein-Taybi Sendromu, büyük ve geniş el ve ayak başparmakları, yüz dismorfisi, bodurluk ve zihinsel gelişim geriliği gibi çeşitli fenotipik özelliklerle karakterize bir konjenital anomalidir. Bu sendrom, CREBBP ve EP300 genlerinde mutasyon meydana gelmesi sonucu oluşmaktadır. Genlerdeki çeşitli translokasyon veya delesyonlar sonucunda bu hastalığa sahip çocukların göz, diş ve çene yapısı, kalp, böbrek ve akciğer gibi organlarında çoklu defektler ve fonksiyon kayıpları görülmektedir. Ayrıca, Rubinstein-Taybi Sendromlu çocuklar lösemi ve beyin tümörleri açısından risk altında bulunmaktadır. Tanı mekanizmaları kesin olmamakla beraber teşhis için fenotipik özelliklerden faydalanılmaktadır.

Bu çocuklarda fazla kilo ve obezite yaygın olarak görülmektedir. Ancak bu sendroma özgü herhangi bir özel beslenme planı bulunmamaktadır. Temel beslenme protokolü, semptomları önlemeye yöneliktir. Bu derlemenin amacı; Rubinstein-Taybi Sendromunun gelişimi, patofizyolojisi, klinik özellikleri, beslenme durumu ve tıbbi beslenme tedavisini literatür eşliğinde tartışmaktır.

Anahtar Kelimeler: Beslenme, Genetik, Rubinstein-Taybi Sendromu

ABSTRACT

Rubinstein-Taybi Syndrome is a congenital anomaly characterized by various phenotypic features such as broad thumbs and toes, facial dysmorphia, stunting and mental retardation. This syndrome is caused by mutations in the CREBBP and EP300 genes. As a result of various translocations or deletions in genes, multiple defects and loss of function are seen in organs such as eyes, teeth and jaw structure, heart, kidney and lung in children with this disease. Also, children with Rubinstein-Taybi Syndrome are at risk for leukemia and brain tumors. Although the diagnostic mechanisms are not certain, phenotypic features are used for diagnosis.

Overweight and obesity are common in these children. However, there is no specific nutrition plan to this syndrome. The basic nutritional protocol is aimed at preventing symptoms. The aim of this review is to discuss the development, pathophysiology, clinical features, nutritional status and medical nutrition therapy of Rubinstein-Taybi Syndrome in the light of the literature.

Keywords: Nutrition, Genetics, Rubinstein-Taybi Syndrome

¹ Öğr. Gör., Emre MANİSALI, Beslenme, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, emanisali@biruni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7342-4854

² Dyt., Eslem KARSLI, Beslenme, Biruni Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü, eslemkrsli@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5286-4113

³ Prof. Dr., Fatma ÇELİK, Beslenme, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, fcelik@biruni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7553-8687

İletişim / Corresponding Author: Emre MANİSALI
e-posta/e-mail: emanisali@biruni.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 26.09.2023
Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2024

GİRİŞ

Rubinstein-Taybi sendromu (RTS), bilinen eski adıyla başparmak sendromu, nadir görülen bir nörogelişimsel genetik anomalidir. Global olarak insidansının 1/100.000 ve 1/125.000 doğum arasında olduğu tahmin edilmektedir. Genetik aktarımı otozomal dominanttır ve birkaç ailesel vaka bildirilmiş olmasına rağmen vakaların büyük çoğunluğu (~%99) sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Etiyolojik olarak CREBBP ve EP300 genlerinde patolojik varyantlar görülmesi sonucu oluşmaktadır. RTS tanısı hala klinik değerlendirmeye dayanmaktadır; bununla birlikte, kromozom 16p 13.3 üzerindeki CREB bağlayıcı protein gen alanının sitogenetik ve moleküler çalışmaları, vakaların %10-20'sinde tanının doğrulanmasına yardımcı olmaktadır. Hastalık fenotipik olarak iyi tanımlansa da doğum sonrası büyüme geriliği, karakteristik fasiyal dismorf, büyük başparmaklar veya halluks ve entelektüel eksiklik ile de karakterizedir.¹

Pediatrist J. H. Rubinstein ve Radyolog H. Taybi'nin 1963 yılına kadar büyük başparmaklar, halluks, küçük yüz yapısı ve zihinsel engelli yedi (2 kız 5 erkek) çocuğu rapor etmesine kadar bu hastalık nispeten bilinmemektedir. O zamandan beri, bu sendrom açıkça embriyonik gelişimin ciddi bir anormalliği olarak tanımlanmıştır.²

Antenatal Anomaliler ve Gebelik

Rubinstein-Taybi Sendromunun gebelik esnasında tanısı neredeyse hiç konmamaktadır. Gebelik sırasında çok az antenatal belirti olduğundan çok nadiren bahsedilmektedir. Gebelikte fetusta orta derecede intrauterin büyüme geriliği, annede ise polihidramniyoz görülebilmektedir. Literatürde, EP300'de patojenite taşıyan çocukların annelerinde daha yüksek preeklampsisi (%23) ve hipertansiyon (%33) insidansı olduğunu bildirilmiştir.³ Üç boyutlu USG ile tipik yüz özelliklerinin saptanmasının iyileştirilebileceği gibi, anormal ekstremitelerin ana tanı kriteri olmaya halen devam ettiği ve beyin anomalilerinin, özellikle serebellar hipoplazi ve safra kesesi

anomalilerinin (%22'sinde) antenatal belirteçler olarak görüldüğü bildirilmiştir.¹

Patofizyoloji

RTS'li bireylerin fenotipik özellikleri normal bireylere göre değişiklik göstermektedir. Bu bireylerde palpebral fissürler, belirgin hipertelorizm, uzun kirpikler, yay şeklinde kaşlar, alae nasi'nin altına doğru uzanan çıkıntılı burun, malpozisyonlu kulaklar, atipik gülümseme, yüksek kemerli damak, hipoplastik maxilla, geniş falanx ve hallux temel bulgulardır.⁴

Bu sendromun patognomonik kriterleri yoktur ancak kardinal belirtilerle ilişkili geniş bir fenotipik spektrumu vardır. Tablo 1'de literatürde bildirilen CREBBP ve EP300 genlerinde meydana gelen mutasyon veya delesyona bağlı olarak görülen fenotipik belirtiler verilmiştir.¹

Tablo 1. Literatürde Bildirilen EP300 Mutasyonu Taşıyan RTS Bireyleri İle CREBBP Mutasyonu Taşıyan RTS Bireylerindeki Ana Fenotipik Özelliklerin Özeti¹

Fenotipik Özellikler	CREBBP (n= 422)		EP300 (n = 74)	
	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)	Sayı
Intrauterin				
Büyüme Geriliği	25	55/220	43.1	25/58
Preeklampsisi	3.4	2/59	25	16/64
Postnatal				
Büyüme Geriliği	62.3	203/326	59.7	43/72
Mikrosefali	52.7	129/245	82.4	61/74
Hipertrikoz	76.4	123/161	47.4	27/57
Yüz Dismorfizmi				
Kemerli Kaşlar	85.6	119/139	65.6	42/64
Uzun Kirpikler	88.6	109/123	83.6	51/61
Aşağı Eğimli Palpebral Fissürler	81.1	258/318	51.6	33/64
Gaga Burun	81.7	272/333	37.5	24/64
Alae Nasi'nin Altındaki Columella	87.4	228/261	82.8	53/64
Yüksek Kemerli Damak	79.8	197/247	56.1	32/57
Mikrognati	64.2	149/232	40.6	26/64

Tablo 1. (Devamı)

Atipik Gülümseme	94.9	112/118	36.8	21/57
Düşük Kulaklar	51.1	112/219	23.4	15/64
Geniş Başparmaklar	92.3	373/404	59.5	44/74
Açılı Başparmaklar	56.4	184/326	4.8	3/63
Zihinsel Engel Durumu	82.2	287/349	84.9	62/73
Ağır	35.9	33/92	7.3	3/41
Orta	47.8	44/92	26.8	11/41
Hafif	14.1	13/92	65.9	27/41
Otizm/Davranış Sorunları	49.4	78/158	21.3	13/61
Kardiyovasküler Anomaliler	34.5	99/287	29	20/69
İdrar Yolu Anomalileri	37.4	61/163	26.3	15/57

Klinik Özellikler

RTS'li bireylerde yaygın olarak ortaya çıkan bir dizi tıbbi sorun vardır. Bunlar arasında; gastroözofageal reflü, beslenme güçlükleri, konstipasyon, hipotoni, doğuştan kalp hastalığı, böbrek anomalileri, anestezi sorunları, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, iyi veya kötü huylu tümör oluşumu, dental sorunlar, oftalmolojik sorunlar, ortopedik sorunlar, gelişimsel gerilik ve zekâ geriliği yer alabilir.⁵

RTS'li pediatrik vakaların %24-38'inde kardiyak anomaliler mevcuttur. Bu anomaliler genellikle atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, aort koarktasyonu, pulmonik stenoz, biküspid aort kapağı, psödotrunkus, aort stenozu, dektrokardi, vasküler halkalar ve iletim sorunlarını kapsamaktadır. RTS'li bireylerin 3 yaşından itibaren düzenli olarak kardiyolog tarafından görülmesi gerekmektedir. Bireylerde obstrüktif uyku apnesi varlığı, hipertansiyona neden olabileceğinden bu hastalar için polisomnografi düşünülmelidir. Ayrıca kardiyolojik açıdan risk altında olan bireylere subakut bakteriyel endokardit ihtimaline karşın profilaksik tedavi başlatılması gerektiği bildirilmiştir.⁴

RTS'li bireylerin %67'sinde diş anormallikleri görülmektedir. Bu bireylerin % 15-36'sında diş çürükleri vardır. Bu nedenle 1 yaşından itibaren her 6 ayda bir diş hekimi

muayenesi gerekmektedir. RTS'li bireylerde yaygın bulgular arasında çapraşık ve yanlış konumlanmış dişler, dar bir damak veya çene boyutu uyumsuzluğuna bağlı sekonder ön ve arka çapraz kapanışlar, natal dişler, diş eti iltihabı, hipodontia ve hiperdontia mevcuttur.⁴ Ek olarak, maloklüzyon ve nadir bir diş anomalisi olan talon tüberküleri de görülen diş bozuklukları arasındadır.⁶

Dermatolojik sorunlar RTS'li bireylerde bildirilen bir diğer klinik özelliktir. En sık görülen dermatolojik bulgular arasında hemanjiyomlar, hipertrikoz, brakionişisi ve keloid oluşumu eğilimi yer almaktadır. Pilomatrikomaların RTS ile ilişkisini açıklayan az sayıda vaka vardır ve bu ilişkinin şansa bağlı olup olmadığı net değildir.⁷ Literatürün yakın tarihli bir incelemesine göre, şimdiye kadar dokuz vaka bildirilmiştir ve bunlardan beşi çoklu lezyonları içermektedir.⁸

RTS'li çocuklarda odyologlar tarafından neonatal dönemde ABR (Auditory Brainstem Response) uygulanmalıdır. Bu çocuklarda hafif derecede işitme kaybı olabileceğinden (%24), endişeler (otitis media, ebeveyn endişesi veya geç konuşma endişesi) ortaya çıkarsa, işitme testleri daha sık yapılmalıdır. Genel popülasyona kıyasla RTS'li çocuklarda orta kulak hastalığı daha yaygın (%50) ve daha şiddetli (perforasyon riski) olduğundan, tekrarlayan veya dirençli otitis media için hastalar, pediatrik Kulak Burun Boğaz uzmanına yönlendirilmelidir.⁴

Endokrinolojik inceleme semptomlara göre yapılmalıdır. Glikoz metabolizması ile ilgili (hiper- ve hipo-glisemi/diyabet) vaka raporları bildirilmiş⁹, RTS'li Semptomatik olan yenidoğanlarda serum glukozunun tükendiği görülmüştür. Ayrıca, RTS'li bireylerde tiroid ve indirekt büyüme hormonu ölçümlerinin (IGF-1) genellikle normal olduğu ifade edilirken dışarıdan verilecek olan büyüme hormonunun gerekli olup olmadığı, etkinliği veya güvenliği ile ilgili veriler henüz mevcut değildir.⁴

RTS'li çocuklarda respiratuvar problemler görülebilmektedir. Hipotoniye bağlı olarak hava yolu anatomisi ve obezite nedeniyle uyku sırasında üst solunum yolu tıkanıklığı

olabilir. Anestezi sırasında RTS'li çocuklarda aspirasyon riski artabilmektedir. Kraniofasiyal anomalileri olan çocukların anormal polisomnografi sonuçları genel popülasyondaki %1-3'e kıyasla %20-30 olarak bulunmuştur.⁴ Horlama, solunum durması, gece terlemesi, anormal uyku pozisyonları (dik uyuma) ve huzursuz uykunun; bir gecelik polisomnografi için düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir. Genel popülasyona göre, 3-4 yaşlarında uyku apnesi zirve yapar. Tonsillektomi bazı çocuklarda yardımcı olmuştur. Ancak bu işlem; RTS'li bireylerde hava yolu ve anestezi sorunları nedeniyle dikkatli yapılmalıdır. Ses kısıklığı veya stridor atakları ile başvuran RTS'li çocuklarda sık üst solunum yolu enfeksiyonu, çok sayıda pnömoni veya hırıltılı solunum görülebilmektedir.⁴

RTS'li çocukların %52'sinde böbrek anomalileri vardır. Bu anomalilerden bazılarında hidronefroz, duplikasyonlar, vezikoüretal reflü, idrar yolu enfeksiyonları, taşlar ve nefrotik sendrom örnek verilebilir. Dolayısıyla yine bu çocuklarda temel bir renal ultrason muayenesi gerekmektedir. RTS'li erkek çocukların önemli bir kısmında testislerin inişi tamamlanmamış veya gecikmiştir (%78-100) ve orchiopexy gerektirmektedir. Konstipasyon %40-74 oranında¹⁰ görüldüğü için idrar yolu enfeksiyonları ve vezikoüretal reflü ile ilgili zorluklara neden olmakta, bu sebeple de konstipasyon agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu çocuklarda ergenliğin başlangıç yaşı 11-13 (ortalama 12.2) ve menarş yaşı ise 11-19 (ortalama 13.6) aralığındadır.⁴

Büyük başparmaklar dışında; sindaktili ve polidaktili bu çocuklarda görülen diğer iskelet anomalileridir. Serçe parmakta ise klinodaktiliye rastlanabilir. Bu bireylerin %74'ünde kemik yaşı gecikmiştir. Bir diğer ifadeyle yaşitlarına göre kemik gelişimi geridedir. Eklemlerde gevşeklik, patella dislokasyonu, skolyoz ve büyük foramen magnum ile karakterizedir. Ayrıca, servikal vertebral anormallikler (C1-C2 instabilitesi) açısından yüksek risk rapor edilirken, kraniovertebral bileşkede servikal

miyelopatiye neden olabilen olası stenoz (darlık) bildirilmiştir.^{10, 11}

RTS'li çocuklarda bazı davranışsal bulgular mevcuttur. Bunlar, hiperaktivite, gürültü intoleransı, dikkat ve motor güçlükler, uyumsuzluk ve kendine zarar verme gibi olağandışı davranışları içermektedir. Davranışsal fenotip yaşa bağlıdır ve ergenlik döneminden yetişkinliğe doğru; anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, duygu durum dengesizliği ve otizm spektrum bozukluğu gibi davranışların ortaya çıkmasıyla değişmektedir.^{1, 10}

Rubinstein-Taybi sendromlu vakalarda görülen zihinsel engellilik düzeyi çoğu bireyde benzer oranda bulunmaktadır. Bu çocuklarda IQ puanı 25 ile 79 arasında değişmektedir. Vakaların %90'ında konuşma başlangıcı geçtir. Bu sendromda akıcı akıl yürütmenin IQ'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. EP300 mutasyonu olanlarda, CREBBP mutasyonu olanlara kıyasla genel olarak daha hafif bir zihinsel engel mevcuttur. Hatta normal zihinsel yeterliliğe sahiplerdir. Genellikle 2-3 yaş civarında yürüme becerisi hipotoni kaynaklı geç olduğu bildirilmiştir.¹

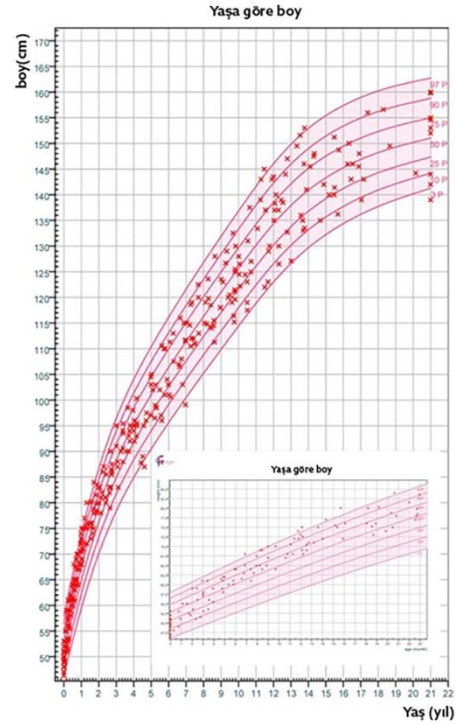
Bu hastalarda beslenme güçlüğü, gastroözofageal reflü (GÖRH) (%68), konstipasyon (%40-74) ve Hirschsprung hastalığı gibi gastrointestinal semptomlar yaygın görülmektedir. Erkenden fark edilmez ve yönetilmezse, bu semptomlar gelişme geriliği ve yemek borusu darlıkları gibi ikincil komplikasyonlara yol açabilmektedir.¹² Beslenme sorunları ve GÖRH ile ilişkili solunum sorunları yaygın olduğundan, RTS'li çocuklarda agresif tıbbi değerlendirme ve GÖRH tedavisi elzemdir. Dirençli vakaların pediatrik gastroenteroloğa sevk edilmesi önerilmektedir. Bazı çocuklara cerrahi müdahale gerekmiştir. Konstipasyon diyet ve tıbbi manipülasyon ile agresif bir şekilde tıbbi olarak yönetilmelidir. Bazı vakalarda özofagus patolojisi (striktürler, post-krikoid ağlar, vasküler halkalar) olup disfaji gelişen RTS'li ergenler olduğu bildirilmiştir.^{4, 10}

Tüm bunlara bağlı olarak gastroenterolojik semptomları olan bebek, çocukluk ve yetişkinler için aşırı besleme önerilmemektedir. Beslenme sorunlarını

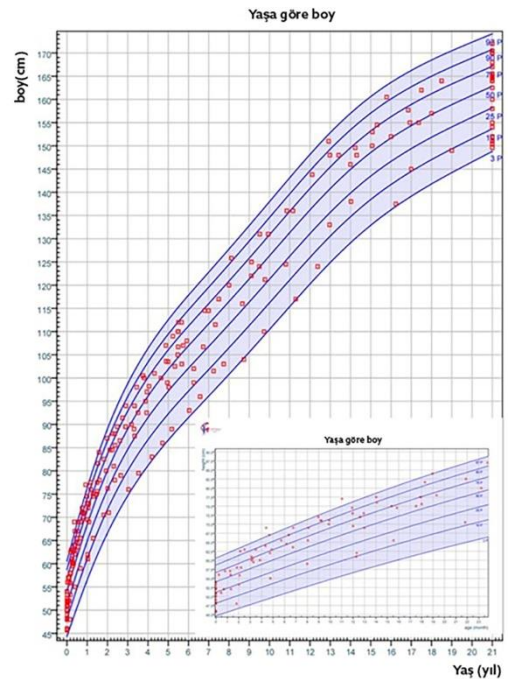
önlemek adına, boya göre ağırlık veya obeziteye bağlı artan beden kütle indeksi (BKİ)'nin takibinin önemi vurgulanmıştır. Ek olarak RTS'li bireylerde özel diyetleri destekleyecek hiçbir veri bulunamamıştır.⁴

RTS'li bebekler, beslenme güçlükleri (%71-80), oral-motor koordinasyon güçlükleri (%35 zayıf meme ucu kavraması, %34 yutma güçlükleri) ve gelişme geriliği (%34) için başlatılan müdahalelerle yakından izlenmelidir. Hipotoni nedeniyle beslenme üzerindeki etkiler de yetersiz enerji alımına yol açabilmektedir.⁴ Bazı çocuklar, oral-motorlarda aşırı duyarlılığa sahip olduğundan besinleri ilerletmede zorluk yaşamaktadırlar. Bu nedenle optimum besin alımının sağlanabilmesi için RTS'li bebeklere emzirme ve beslenme için uygun pozisyon teşvik edilmelidir. Beşik pozisyonunun bu bebeklerdeki semptomları hafiflettiği vurgulanmaktadır.¹³

RTS'li çocuklarda rahim içi büyüme ve doğum ölçümleri (vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi) klasik olarak 50. persentil civarında görünmektedir. Doğumda ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi sırasıyla erkek bebeklerde 3.300 kg, 49.7 cm ve 34.2 cm, kız bebeklerde 2.970 kg, 48.6 cm ve 32.2 cm'dir.^{1, 10} 2014 yılında boy uzunluğu, vücut ağırlığı, baş çevresi ve ayrıca BKİ için yeni spesifik büyüme eğrileri düzenlenmiştir. 0-24 ay ve 0-21 yaş arası RTS'li kız ve erkek çocuklarının yaşa göre boy persentil değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.¹⁷ Büyüme eğrileri değerleri doğum sonrası ilk dönemde normalin alt sınırlarına yaklaşmaktadır. Bunun temel sebebi ise GÖRH kaynaklı beslenme eksikliğidir. Erkeklerde çocuklukta, kızlarda ise ergenlikte ağırlık artışı veya obezite görülme riski vardır. Ortalama yetişkin kadın ağırlığı 61.43 ± 14.89 kg ve ortalama BKİ 26.64 ± 5.5 kg/m² iken erkeklerde ortalama ağırlık 60.67 ± 13.63 kg ve ortalama BKİ 21.90 ± 3.45 kg/m² olarak bildirilmiştir. Bu sebeple risk kadınlarda daha yüksek görünmektedir.^{1, 10}



Şekil 1. 0-24 Ay Ve 0-21 Yaş Arası RTS'li Kız Çocuklarının Yaşa Göre Boy Uzunluğu Persentil Değerleri



Şekil 2. 0-24 Ay Ve 0-21 Yaş Arası RTS'li Erkek Çocuklarının Yaşa Göre Boy Uzunluğu Persentil Değerleri

Beslenme Durumu

RTS'li çocukların genelinde görülen temel beslenme problemleri besin tüketme zorlukları, gastroözofageal reflü ve konstipasyondur. RTS'li çocukların

%93'ünde beslenme güçlükleri saptanmıştır.² Bebeklikteki zorluklar arasında; zayıf emme, kolay yorulma, boğulma ve öğürme, aşırı duyarlılık, dokunsal savunuculuk ve süttten katı bebek mamasına zayıf geçiş sayılabilmektedir. Emzirmeyi deneyen RTS'li bebeklerin anneleri, bebeklerinde, düşük ağırlık kazanımı, zayıf meme kavrama, gelişme geriliği, yutma güçlüğü, bebek yorgunluğu ve GÖRH bildirmiştir.^{2, 9} Pnömoniler ve bazı tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve reflü ile ilişkili tekrarlayan aspirasyonların RTS'li bebeklerdeki ölümlerin önemli bir kısmını kapsadığı vurgulanmıştır. Kusma olmadan da belirgin GÖRH geliştiği bildirilmiştir. GÖRH ayrıca özofajit, özofagus stenozu, hematemez, demir eksikliği anemisi, sinirlilik, epigastrik ağrı, kronik öksürük, hırıltı, reaktif hava yolu hastalığı, pulmoner fibroz, ses kısıklığı ve gelişme geriliğine neden olabilmektedir. Bazı vakalarda eozinofilik özofajit bulunmuştur. Uzun süreli özofajitin, özofagus adenokarsinomu gelişiminde nedensel bir faktör olduğuna dair artan kanıtlar vardır. Çocukluk ve ergenlik döneminde RTS'li bireylerin yaklaşık %20'sinde bireyin bodurluğuna bağlı obezite kaydedilmiştir.²

Tıbbi Beslenme Tedavisi

RTS'li bebeklerin beslenme problemlerinin yönetilmesinde çeşitli tedaviler denenmektedir. Özellikle GÖRH ve özofajitten yakıman bebek ve çocuklarda formula seçimi, besleme teknikleri, yoğunlaştırılmış besinler, tütün dumanından kaçınma ve doğru emzirme pozisyonu verme ile ilgili basit tavsiyeler, önemli sayıda bebekte semptomları iyileştirmektedir. Gecikmiş mide boşalması, GÖRH ve özofajit için medikal tedaviler denenmektedir. Ancak ilaçların ileri vadedeki yan etkileri veya pediatrik gruptaki dozlarında tartışmalar mevcuttur.²

Nütrisyonel veya tıbbi önlemler kontraendike ise gastrotomi tüpü yerleştirme ile Nissen fundoplikasyonu uygulaması gibi cerrahi prosedürler denenmektedir. GÖRH için fundoplikasyonun komplikasyonları arasında fundoplikasyonun mediastenine prolaps, bağırsak tıkanıklığı ve özofagus

darlığı gibi semptomlar görülebilmektedir. Ayrıca, uzun süreli takipte, komplikasyonlar arasında gaz, şişkinlik, kusamama, yavaş yeme alışkanlıkları ve katı besin kaynaklı boğulma olduğu bildirilmiştir.²

RTS'li bireylerde reflü veya özofajitin etiyojisi henüz kesinleşmemiştir. Zihinsel engellilik bildirilen bireylerde GÖRH prevalansının %50 olduğu ve bu hastaların %70'inde özofajit, %14'ünde Barrett özofagusu olduğu bildirilmiştir. Yalnızca, şiddetli GÖRH riskini artıran faktörler arasında skolyoz, ciddi duruş bozukluğu ve inatçı nöbetler olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle RTS'li bireylerdeki yaklaşım, reflü semptomlarını önlemeye yönelik olmaktadır.^{2, 12}

Beslendikten sonra bebek veya çocuğun supin pozisyonda yatırılması (oturma pozisyonu karın içi basıncını dolayısıyla reflüyü artırmaktadır, pron pozisyon reflü miktarını azaltabilse de ani bebek ölümü sendromu endişesi nedeniyle önerilmemektedir), ticari olarak yoğunlaştırılmış formüllerin kullanılması, medikal tedavilerin denenmesi (prokinetik ajanların rutin kullanımını destekleyen hiçbir veri yoktur), özofajitten şüpheleniliyorsa H2 antagonistleri veya proton pompası inhibitörleri kullanılması reflü için yaygın öneriler arasındadır. Nissen veya Thal fundoplikasyonlarının reflü cerrahisinde en yaygın kullanılan teknikler olduğu bildirilmiştir. Gastrik boşalma gecikirse veya diğer motilite bozuklukları mevcutsa, metoklopramid veya düşük doz eritromisin kullanılması tercih edilmiştir. Ayrıca, reflüsü olan bebeklerde kullanılan Sisaprid, kardiyak aritmilerle ilgili endişeler nedeniyle sınırlandırılmıştır.²

Pre-operatif süreçte çok sık görülen demir eksikliği anemisi ve hipoalbuminemi düzeltmek ve pozitif nitrojen dengesini ve ağırlık kazanımını desteklemek amacıyla kısa süreli nazojunal beslenme uygulanabilir. Ancak, uzun vadede tüple ilişkili komplikasyonlardan dolayı fundoplikasyon bir seçenek olarak görülmezse, cerrahi olarak yerleştirilmiş bir jejunostominin yeterli

beslenme desteği sağlayacağı vurgulanmıştır.²

Nissen fundoplikasyonu sonrası beslenme önerileri sırasıyla; berrak açık sıvı diyet, iki ay süresince yumuşak veya yarı katı diyet, az az sık sık beslenme, besinleri iyice çiğneme, kuru ekmek, et, köfte veya tavukgöğsü gibi kuru besinlerin tüketilmemesi ve iki ayın sonunda her seferinde yeni bir besine başlanması gibidir.¹⁴

European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)'a göre GÖRH'lü bir bebeğin uzun süreli hipokalik veya berrak sıvı alımı asla uygun değildir. Bebeklerde uygulanan ilk beslenme önerisi formulanın; protein hidrolizatı veya amino asit bazlı bir formülle değiştirilmesi gerektirir.¹⁵

RTS'deki diğer bir sorun olan konstipasyon için ana beslenme tedavisi; fiziksel aktivite, diyet lifi ve sıvı şeklindedir. Üç yaşından sonra küçük çocuklarda 5g×yaş/gün diyet lifi alımı önerilmektedir. Stasse-Wolthuis ve ark.¹⁶ Çalışmalarında, diyet lifi kaynağı olarak meyve ve sebzeler

kullanıldığında eklenen lifin gramı başına 1,9 gr ve karabuğday kepeği için eklenen lifin gramı başına dışkı ağırlığındaki ortalama artışın 4,1 gr olduğunu göstermiştir. Konstipasyon, gelişimsel yetersizliği olan çocuklarda sık görülen bir sorundur. Özellikle batın içi hipotoni kaynaklı görülebileceği bildirilmiştir. Diyet lifi alımını günde 17-21 gr'a çıkarmak konstipasyon sorununu hafifletmekte ve hareketsiz hastalarda laksatif kullanımını önemli ölçüde azaltmaktadır.^{2, 15}

EP300 varyantında meydana gelen RTS'de hiperinsülinizm mekanizması net değildir. Hem CREBBP hem de EP300 genlerinin normal pankreatik adacık hücresi gelişimi, beta hücre fonksiyonu ve hayatta kalma için gerekli olduğu bildirilmiştir. Ancak, pankreasın adacık hücrelerinde EP300 veya CREBBP bulunmayan ratlarda, alfa ve beta hücre kütesinin azaldığı ve hipoinsülinemi geliştiği görülmüştür. Dolayısıyla RTS'de yeterli düzeyde diyet lifi ile beslenme, yalnızca konstipasyon sorunu için değil aynı zamanda kan glukozunun regülasyonu için de elzem görünmektedir.⁹

SONUÇ VE ÖNERİLER

Rubinstein-Taybi Sendromu, pluriformatif sendromlar olarak adlandırılan, popülasyondaki düşük prevalansı ve insidansı nedeniyle nadir sayılan hastalık grubundandır. Bu sendromun etiyojisi, patofizyolojisi veya klinik bulguları kısmen tanımlanmıştır. Dolayısıyla, tanı ve önleme süreci için daha geniş

çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalığın tıbbi beslenme tedavisi yalnızca semptomları iyileştirmeye yöneliktir. Hastalığa özgü koruyucu veya tedavi edici bir beslenme uygulaması henüz bulunamamıştır. Sonuç olarak, bu hastalık için erken tanı çalışmaları ve adjuvan nütrisyonel tedavi düşünölmelidir.

KAYNAKLAR

1. Van Gils, J, Magdinier, F, Fergelot, P, and Lacombe, D. (2021). "Rubinstein-Taybi Syndrome: a Model of Epigenetic Disorder". *Genes*, 12 (7), 968.
2. Ekvall, S, Ekvall, S.W and Ekvall, V.K. (Eds.). (2005). "Pediatric Nutrition in Chronic Diseases and Developmental Disorders: Prevention, Assessment, and Treatment". Oxford University Press.
3. Fergelot, P, Van Belzen, M, Van Gils, J, Afenjar, A, Armour, C.M, Arveiler, B and Hennekam, R.C. (2016). "Phenotype and Genotype in 52 Patients with Rubinstein-Taybi Syndrome Caused by EP300 Mutations". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170 (12), 3069-3082.
4. Wiley, S, Swayne, S, Rubinstein, J.H, Lanphear, N.E and Stevens, C.A. (2003). "Rubinstein-Taybi Syndrome Medical Guidelines". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 119A (2), 101-110. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10009>

5. Awan, N, Pearson, E, Shelley, L, Greenhill, C, Tarver, J and Waite, J. (2022). "The Behavioral Phenotype of Rubinstein-Taybi Syndrome: A Scoping Review of The Literature". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 188 (9), 2536-2554.
6. Münevveroglu, A.P ve Akgöl, B.B. (2012). "Rubinstein-Taybi Syndrome: A Case Report". *Case Reports in Dentistry*, 2012, 483867. <https://doi.org/10.1155/2012/483867>
7. Bueno, A.L.A, de Souza, M.E.V, Graziadio, C and Kiszewski, A.E. (2020). "Multiple Pilomatricomas in Twins with Rubinstein-Taybi Syndrome". *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95, 619-622.
8. Ciriacks, K, Knabel, D and Waite, M.B. (2020). "Syndromes Associated With Multiple Pilomatricomas: When Should Clinicians Be Concerned?". *Pediatric Dermatology*, 37 (1), 9-17.

9. Wild, K.T, Nomakuchi, T.T, Sheppard, S.E, Leavens, K.F, De León, D.D and Zackai, E.H. (2021). "Hyperinsulinism in An Individual with An EP300 Variant of Rubinstein-Taybi Syndrome". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 185 (4), 1251-1255.
10. Milani, D, Manzoni, F.M.P, Pezzani, L, Ajmone, P, Gervasini, C, Menni, F and Esposito, S. (2015). "Rubinstein-Taybi Syndrome: Clinical Features, Genetic Basis, Diagnosis, and Management". *Italian Journal of Pediatrics*, 41 (1), 1-9.
11. Hutchinson, D.T and Sullivan, R. (2015). "Rubinstein-Taybi Syndrome". *Journal of Hand Surgery*, 40 (8), 1711-1712.
12. Kumar, P and Thota, P.N. (2020). "Barrett's Esophagus in Rubinstein-Taybi Syndrome". *Cureus*, 12 (11), e11709. <https://doi.org/10.7759/cureus.11709>
13. Moe, J.K, Holland, M.D and Johnson, R.K. (1998). "Breastfeeding Practices of Infants with Rubinstein-Taybi Syndrome". *Journal of Human Lactation*, 14 (4), 311-315.
14. Soldavini, J. (2019). "Krause's Food & The Nutrition Care Process". *Journal of Nutrition Education and Behavior*, 51 (10), 1225.
15. Romano, C, Van Wynckel, M, Hulst, J, Broekaert, I, Bronsky, J, Dall'Oglio, L and Gottrand, F. (2017). "European Society For Paediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition Guidelines For The Evaluation and Treatment of Gastrointestinal And Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment". *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65 (2), 242-264.
16. Stasse-Wolthuis, M, Albers, H.F, Van Jeveren, J.G, Wil de Jong, J, Hautvast, J.G, Hermus, R.J, Katan, M.B, Brydon, W.G and Eastwood, M.A. (1980). "Influence of Dietary Fiber From Vegetables and Fruits, Bran or Citrus Pectin on Serum Lipids, Fecal Lipids, And Colonic Function". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 33 (8), 1745-1756. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.8.1745>
17. Beets, L, Rodríguez-Fonseca, C and Hennekam, R.C. (2014). "Growth Charts For Individuals with Rubinstein-Taybi Syndrome". *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164 (9), 2300-2309