



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİSİ ve  
METABOLİZMA HASTALIKLARI  
BİLİM DALI**

**GLİKOJEN DEPO TANILI HASTALARIMIZDAKİ KLİNİK VE  
LABORATUAR BULGULARI İLE BİYOPSİ VE  
ENZİM TAYİNİ SONUÇLARI**

**Dr. H. Neslihan ÖNENLİ-MUNGAN**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL**

**ADANA - 2010**

## TEŞEKKÜR

Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Hastalıkları yan dal uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan tüm Pediatri hocalarıma, Prof. Dr. Güler ÖZER'e, tez danışmanım ve ağabeyim Prof. Dr. Bilgin YÜKSEL'e, arkadaşım Prof. Dr. Ali Kemal TOPLOĞLU'na, yaşamım ve eğitimim süresince bana hep güç veren, yolumu aydınlatan ve her zaman yanımda hissettiğim canım babama, anneme, eşime ve oğluma sonsuz teşekkürlerimle...

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ .....	III
ŞEKİL LİSTESİ .....	IV
KISALTMA LİSTESİ .....	V
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELELER .....	VI
ABSCTRACT and KEY WORDS .....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Glikojen Depo Hastalığının Tanımı .....	3
2.2. Glikojen Depo Hastalıklarının Sınıflandırması .....	3
2.2.1. Karaciğer Glikojenozları .....	4
2.2.1.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip I .....	5
2.2.1.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip III .....	9
2.2.1.3. Glikojen Depo Hastalığı Tip IV (Dal kırıcı enzim eksikliği) .....	11
2.2.1.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip VI (Glikojen Fosforilaz eksikliği) .....	12
2.2.1.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip IX (Fosforilaz Kinaz eksikliği) .....	13
2.2.1.6. Glikojen Depo Hastalığı Tip 0 (Glikojen Sentetaz eksikliği) .....	13
2.2.2. Kas Glikojenazları .....	14
2.2.2.1. Glikojen Depo Hastalığı tip V (Miyofosforilaz eksikliği) .....	14
2.2.2.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip VII (Fosfofrüktokinaz eksikliği) .....	15
2.2.2.3. Fosfogliserat Kinaz Eksikliği .....	15
2.2.2.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip X (Fosfogliserat mutaz eksikliği) .....	16
2.2.2.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip XII (Aldolaz A eksikliği) .....	16
2.2.2.6. Glikojen Depo Hastalığı Tip XIII ( $\beta$ -Enolaz eksikliği) .....	16
2.2.2.7. Glikojen Depo Hastalığı Tip XI (Laktat Dehidrogenaz eksikliği) .....	16
2.2.2.8. Kas Glikojen Depo Hastalığı Tip 0 (Glikojen Sentetaz eksikliği) .....	16
2.2.3. Jeneralize Glikojenozlar ve İlgili Durumlar .....	16
2.2.3.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip II (Asit maltaz eksikliği) .....	16
2.2.3.2. Danon Hastalığı .....	17
2.2.3.3. Lafora Hastalığı .....	17
2.3. Sıklık .....	19
2.4. Glikojen Metabolizması .....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER .....	20
3.1. Çalışma Kapsamına Alınan Olgular .....	20
3.2. Çalışma Verilerinin Toplanması .....	20
3.3. Fizik Muayene .....	20
3.4. Laboratuvar Tetkikleri .....	20
3.5. Görüntüleme Yöntemleri .....	21
3.5.1. Ekokardiyografi (EKO) .....	21
3.5.2. Karın Ultrasonografisi (USG) .....	21
3.6. İstatiksel Analiz .....	21
4. BULGULAR .....	22
5. TARTIŞMA .....	25
5.1. Demografik Özellikler .....	25
5.2. Semptom Dağılımı .....	25
5.3. Laboratuvar Bulguları .....	25
5.4. Glikojen Depo Hastalıklarının Sıklığı ve Tip Dağılımı .....	25
5.5. Glikojen Depo Hastalıklarında Genetik Özellikler .....	26
5.6. Glikojen Depo Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımı .....	26
5.7. Glikojen Depo Hastalıklarında Komplikasyonlar ve Prognoz .....	27
6. SONUÇLAR .....	28
KAYNAKLAR .....	29
ÖZGEÇMİŞ .....	32

## TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Glikojen depo hastalığı tip I'de tedavi hedefleri .....	9
Tablo 2. Glikojen depo hastalıklarının eksik enzim, tutulan doku ve major klinik bulgularına göre sınıflaması .....	18
Tablo 3. Olguların demografik özellikleri .....	22
Tablo 4. Olguların semptom dağılımları.....	22
Tablo 5. Olguların laboratuvar bulguları.....	23
Tablo 6. Biyopsi ve enzim çalışması sonuçları.....	23

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Glikojen yapımı ve yıkımı.....	4
Şekil 2. Glukoz -6- fosfataz enzimi ve von Gierke hastalığında enzim defektin yeri .....	5
Şekil 3. Glikojenin alfa 1.4 ve 1.6 bağları.....	9
Şekil 4. Glikojen metabolizması.....	19

## KISALTMA LİSTESİ

<b>AKŞ</b>	: Açlık Kan Şekeri
<b>ALT</b>	: Alanin Amino Transferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Amino Transferaz
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz
<b>CKMB</b>	: Kreatin Kinaz Kardiyak Bandı
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>GDH</b>	: Glikojen depo hastalığı
<b>Hba1c</b>	: Hemogloblin A1C
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>Max</b>	: Maksimum
<b>Min</b>	: Minimum
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER

### **Glikojen Depo Hastalığı Tanılı Hastalarımızdaki Klinik ve Laboratuvar Bulguları ile Biyopsi ve Enzim Tayini Sonuçları**

**Amaç:** Glikojen depo hastalığı, glikojen yıkımında görevli enzimlerden birinin eksikliği sonucunda ortaya çıkan, genellikle karaciğer, kalp ve iskelet kasının beraber veya ayrı ayrı tutulduğu kalıtsal bir depo hastalığı grubudur. Bu çalışmada Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında klinik, laboratuvar ve biyopsi ile glikojen depo hastalığı tanısı alan olguların enzim çalışması ile tanılarının doğrulanması ve tiplendirilme yapılabilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda 1980–2008 yılları arasında glikojen depo hastalığı tanısı ile izlenen olguların klinik, laboratuvar ve biyopsi sonuçları incelendi. Ayrıca 28 hastada enzim tayini yapılarak sonuçları diğer bulgularla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** 1980 ile 2008 yılları arasında izlenen 78 olgudan 39'unun verilerine ulaşılabildi. Olguların 33'ünde (% 85) hepatomegali, 19'unda (% 48) splenomegali, 20'sinde (% 51)taşbebek yüzü, 21'inde büyüme geriliği (% 53), 7'sinde egzersiz intoleransı (% 17), 5'inde miyopati (% 13), 4'ünde kardiyomiyopati (% 10) mevcuttu. 15 hastada (% 38) siroz veya presiroz saptandı. Olguların 27'sinde biyopsi ile glikojen depo hastalığı ile uyumlu bulgular saptanırken, 28 hastada enzim çalışması yapılabildi. Enzim analizi yapılan hastaların 3'ü tip I (% 7,6), 12'si tip III (% 30) ve 7'si tip IV (% 17,9) glikojen depo hastalığı ile uyumlu bulunurken, 4'ünde (% 10,2) tip tayini yapılamadı. Biyopsi sonucu glikojen depo hastalığı ile uyumlu gelen 16 hastanın enzim analizi ile tanıları desteklendi.

**Sonuç:** Hastaların semptomlarının ve laboratuvar bulgularının literatürle uyumlu olduğu gözlemlendi. Enzim tayini ile hastalarımızda beklediğimizin aksine en sık görülen glikojen depo hastalığının tip III olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Kalıtsal metabolik hastalık, glikojen depo hastalığı, hepatomegali, hepatik yetmezlik, hiperlipidemi, miyopati

## ABSTRACT and KEY WORDS

### **Clinical and laboratory findings including histopathological and enzymatic analysis in a group of children with glycogen storage disorders**

**Aim:** Glycogen storage disorders are a group of inherited metabolic conditions due to variety of deficiencies in the breakdown pathway of the glycogen. Depending on the type liver, heart, or skeletal muscle singly or in combination may be involved. This study was undertaken to determine the specific type of glycogen storage diseases by enzymatic analysis in a group of patients previously diagnosed with glycogen storage diseases based on clinical and histopathological findings.

**Materials and Methods:** All patients previously diagnosed with glycogen storage diseases at the Pediatric Endocrinology and Metabolism Clinic of the Çukurova University, Faculty of Medicine between 1980 and 2008 were reviewed with respect to their clinical, laboratory, and histopathological findings. Enzymatic analyses for glycogen storage diseases were performed in 28 of the patients.

**Results:** Out of 78 patients, preliminarily diagnosed with glycogen storage diseases were able to locate 39 with full data. These have the following clinical findings: hepatomegaly in 33 (85 %), splenomegaly in 19 (48 %), doll face in 20 (51 %), growth failure in 21 (53 %), intolerance to exercise in 7 (17 %), myopathy in 5 (13 %), and cardiomyopathy in 4 (10 %). Twenty-seven patients had histopathological evidence of glycogen storage diseases including 15 of cirrhosis or pre-cirrhosis. Enzymatic analyses revealed the type of glycogen storage diseases as type I in 3 (7,6 %), type III in 12 (30 %), and type IV in 7 (17,9 %) while in 4 cases (10,2 %) type of the glycogen storage diseases could not be determined.

**Conclusion:** Overall clinical and laboratory findings of our patients were consistent with those in the literature. Remarkably we found an unexpectedly high rate of type III in our cohort.

**Key Words:** Inborn error of metabolism, glycogen storage diseases, hepatomegaly, hepatic failure, hyperlipidemia, myopathy

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glikojen depo hastalıkları (GDH) dokularda glikojen birikimi ile karakterize karbonhidrat metabolizmasının geniş bir grup kalıtsal metabolik hastalığıdır. <sup>1</sup> Farklı klinik tablolara neden olabilen heterojen bir hastalık grubudur. İlk olarak 1921 yılında von Gierke tarafından klasik ve en çok bilinen formu tanımlanmıştır. Schoenheimer bu ilk hastada normalden farklı bir yapıdaki glikojeni izole etmiştir. İn vitro olarak hastanın karaciğer örneğinden aldığı glikojenin sağlıklı bir karaciğerde normal degradasyona uğraması bir enzim eksikliğinin bu duruma yol açtığı düşüncesini uyandırmıştır. Cori von Gierke'li hastaların karaciğerlerinde glukoz-6-fosfataz enzimin eksik olduğunu göstermiştir. Hipoglisemi, masif hepatomegali, kısa boy, uzamış kanama zamanı, ketozis, hiperlipidemi, laktik asidemi, hiperürisemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve geç komplikasyon olarak gut hepatik adenom, osteoporoz ve renal tübüler asidoza yol açabilen hepatik tutulumla giden formları, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve ölüme yol açabilen kardiyak tutulumla giden formları ve egzersiz intoleransı, miyopati, kramplar ve çabuk yorulma ve kas güçsüzlüğüne neden olabilen iskelet kaslarının tutulduğu formları ve bunların bir arada olabildiği jeneralize formları vardır. <sup>1,2,3</sup>

Tanıda; klinik bulgular ve yakınmaların yanı sıra laboratuvar bulguları, etkilenen dokudan alınan biyopside anormal bir formda glikojen depolanmasının gösterilmesi uygulanan metotlardır. Altın standart ise enzim tayini ve eğer mümkünse prenatal tanı olanağı da sağlayabilen mutasyon analizidir. <sup>1,4,5</sup>

Akraba evliliklerinin sıklığı nedeniyle tüm kalıtsal hastalıkların yoğun olarak görüldüğü bölgemizde otozomal resesif olarak kalıtılan glikojen depo hastalıkları da görülmektedir. Biz de bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde ve Çocuk Kliniğinde takibe alınan, öykü, aile öyküsü, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları ve bazılarında biyopsi ile glikojen depo hastalığı düşünülen 39 hastada enzim ve/veya mutasyon analizi ile tiplendirme yapmayı amaçladık. Bu şekilde, hem klinik, laboratuvar ve biyopsi sonuçları ile düşünülen glikojen depo hastalığı tipi doğrulanabilecek, klinik tanı ile paralellikler gösterebilecek, hem de akraba evliliğinin yoğun olduğu bölgemizde sık görülen tipler

konusunda fikir sahibi olunabilecekti. Bu işlem için hasta dosyalarından elde edilen adres ve/veya telefonlara ulaşılarak yaşayan hastalar geri çağrıldı. Tüm klinik, laboratuvar ve biyopsi sonuçları kaydedildi. Daha sonra yaşı küçük olanların ailelerinden, büyük hastaların ise kendilerinden izin alınarak enzim analizi için kan örnekleri yurt dışında özel bir merkeze gönderildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Glikojen Depo Hastalığının Tanımı

Glikojen depo hastalıkları glikojen metabolizmasını etkileyen kalıtsal bir grup hastalıktır. Glikojen depo hastalığının her bir tipinde glikojenin sentezi veya degradasyonunda rol oynayan proteinlerden birinde sorun vardır. Bu nedenle glikojenin yapı ve/veya miktarında sorunlar ortaya çıkmaktadır. Sınıflama ve numaralandırma enzimatik defektin tanımlandığı kronolojik sıraya göre yapılmıştır.<sup>2</sup>

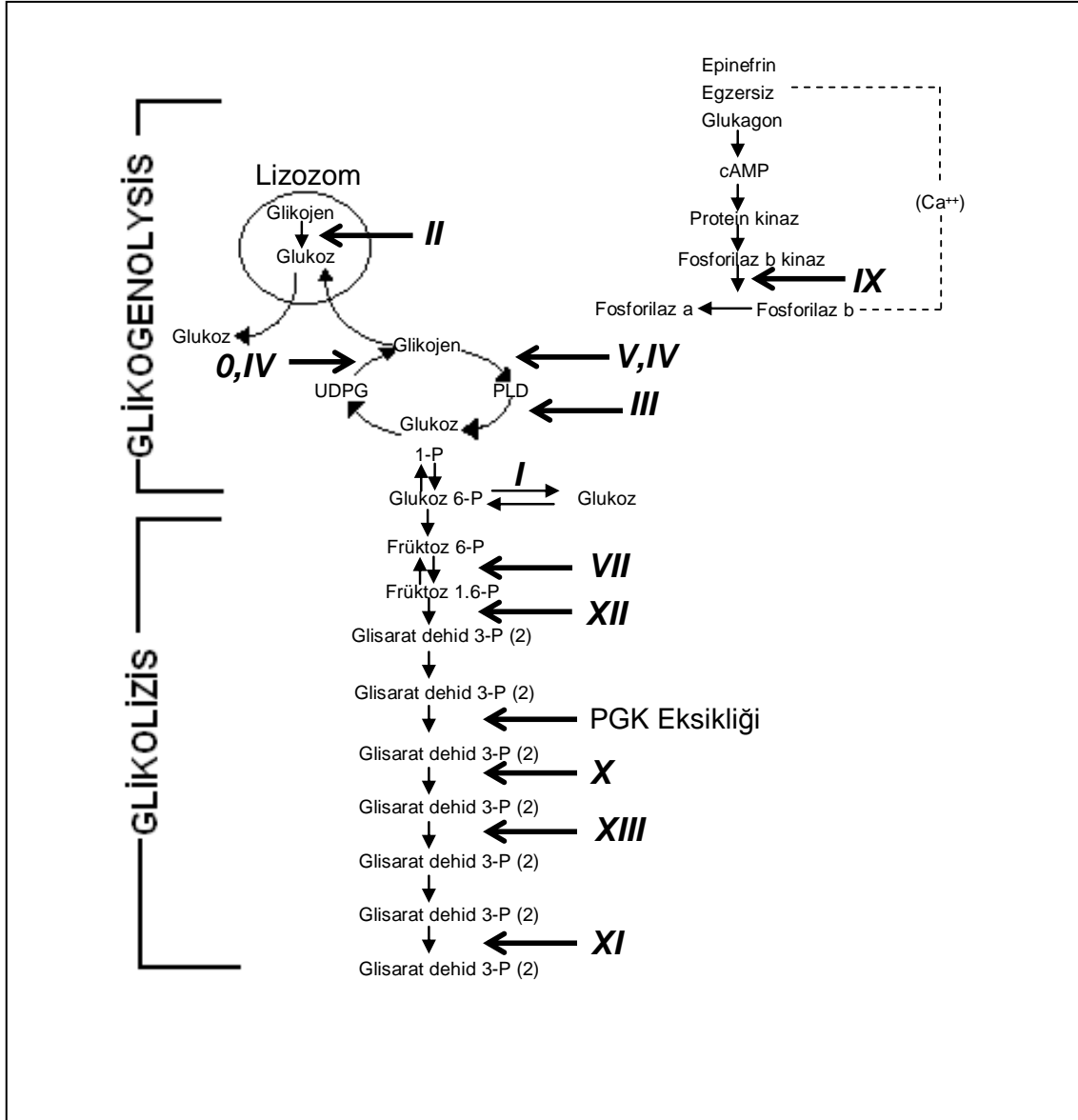
En çok etkilenen doku ve organlar kas ve karaciğerdir. Glüköz dengesinin sağlanmasında karaciğerdeki karbonhidrat metabolizması temel rollerden birine sahip olduğu için, karaciğerin tutulduğu formlarda hepatomegali ve hipoglisemi en temel ve ilk ortaya çıkan bulgular olmaktadır.

Kasta ise glikojenin temel görevi kas kontraksiyonu için gerekli adenosin trifosfatın (ATP) oluşumunda substrat olmaktır. Bu nedenle kas tutulumu ile giden glikojen depo hastalıklarında kramplar, egzersiz intoleransı, kas zayıflığı ve güçsüzlük önde gelen klinik bulgular olmaktadır.<sup>1,2,3</sup>

### 2.2. Glikojen Depo Hastalıklarının Sınıflandırması

Bazı tiplerinde birbirinin içine geçiş olsa da glikojen depo hastalıkları 3 ana grupta sınıflandırılmaktadır. Bunlar; karaciğer tutulumuna neden olanlar, kas tutulumu yapanlar ve jeneralize formlardır. Glikojen depo hastalıkları tanı aldıkları kronolojiye göre Romen rakamlarıyla numaralandırılmaktadır. Ayrıca isimleri eksik enzim veya ilk tanımlayan otöre göre de verilmektedir.<sup>1,2,3</sup>

1. Karaciğer glikojenozları
2. Kas glikojenozları
3. Jeneralize glikojenozlar



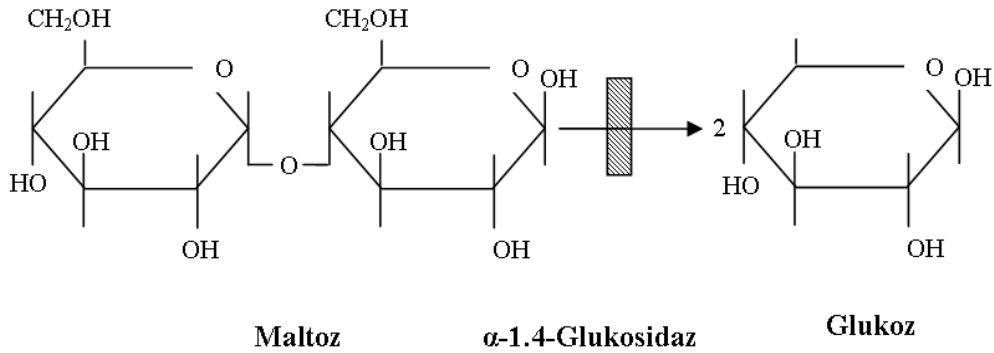
Şekil 1. Glikojen yapımı ve yıkımı

### 2.2.1. Karaciğer Glikojenozları

Karaciğeri etkileyen GDH'ları tip I, tip III'ün hepatik formu, tip IV, tip VI, tip IX'un hepatik formu ve tip 0'dır. GDH'ı tip I, III, VI ve IX çocukluk çağında benzer semptomlarla prezente olurlar. Bu semptomlar hipoglisemi, ciddi hepatomegali ve büyüme geriliğidir. Bu dört tip içinde GDH tip I en ağır olanıdır.<sup>1,6,7</sup> Çünkü sadece glikojen yıkımı değil, glukoneogenez de bozulmuştur. GDH tip III olan birçok hasta hepatopati, miyopati ve sıklıkla kardiyomiyopatiyi içeren bir sendrom şeklinde karşımıza çıkar. GDH'ı tip IV süt çocukluğu veya çocukluk döneminde karaciğer yetmezliği, siroz ve son dönem karaciğer hastalığına neden olur. GDH tip VI ve GDH

tip IX'un hepatic formu daha hafif seyirli olanlardır. Açlık hipoglisemisine eğilim vardır. Karaciğer boyutları yaşla normale dönebilir ve genelde normal bir erişkin boya ulaşılabilir. GDH tip 0 süt çocuğu ve küçük çocuklar açlık hipoglisemisi ve ketozisle aynı zamanda şaşırtıcı olarak postprandiyal hiperglisemi ve laktik asit yüksekliği ile bulgu verir.<sup>2</sup>

### 2.2.1.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip I



Şekil 2. Glukoz-6-fosfataz enzimi ve von Gierke hastalığında enzim defektin yeri

GDH I von Gierke tarafından ilk tanımlanan glikojen depo hastalığıdır. Tip I a'da glukoz-6-fosfataz enziminde, tip I b'de endoplazmik retikulumda bulunan glukoz-6-fosfat translokaz enziminde eksiklik söz konusudur. Tip I c'de fosfat translokaz enzim eksikliği ve tip I d'de glukoz taşıyıcı protein eksikliği mevcuttur.<sup>2</sup>

a) Klinik bulgular, **karın şişliği**, trunkal obesite, yuvarlak, taş bebek yüzü, hipotrofik kaslar ve büyüme geriliği en sık klinik bulgulardır. Hipoglisemi ve laktik asidoz az beslenme, araya giren infeksiyon, öğün atlama sırasında aşıkâr hale gelmektedir. Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olsa bile artış hafif olup, siroza ilerleme görülmemektedir. Yaşamın ikinci veya üçüncü dekadında adenom gelişebilmektedir. Dalak büyüklüğü tip I'a da beklenmez, ancak tip I b'de olabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı sık ve kolay kanamalar görülebilir. Özellikle burun kanamaları hastaya sorun yaratabilir. Ağır hipertrigliseridemi olgularda ciltte ksantomlar görülebilir. Hiperürisemili hastalarda ise gut artriti gelişebilir. Bir grup hastada ise diare veya gevşek gaita bildirilmektedir.

GDH tip I'li olguların yaklaşık beşte biri tip I b'dir. Bu grupta 1 yaş öncesi nötropeni gelişmektedir. Nötropenili hastalarda ayrıca nütrofil fonksiyon bozukluğu olabilmektedir. Fonksiyon bozukluğu azalmış motilite ve migrasyon ile bozulmuş metabolik aktivite nedeniyledir. Bu grupta sık ve ağır alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu iltihapları ve derin yerleşimli apseler görülebilmektedir. GDH tip I b'li hastaların % 75'inden fazlasında inflamatuvar barsak hastalığı, perianal enfeksiyonlar ve inatçı ishaller olmaktadır.<sup>1,2,3,7,8</sup>

b) Tedavi, amaç mümkün olduğunca hipoglisemiye önlemek ve bu şekilde hipoglisemiye sekonder gelişebilecek metabolik sorunların önüne geçmektir. Diyetle karbonhidrattan zengin ve sık gece ve gündüz beslenmeleri olmalıdır. Bunun için uykuda ailelerin de uygulayabileceği devamlı nokturnal gastrik drip beslenme yapılabilir. Bu işlem özellikle küçük süt çocuklarında uygulanabilir. Maltodekstrinden zengin glukoz veya glukoz polimerleri içeren, laktoz ve sukroz içermeyen formül veya solüsyonlar bu amaçla kullanılabilir. Drip beslenme kesildikten 15 dakika sonra ağızdan beslenmeye geçilebilir. Nazogastrik tüp veya gastrostomi bu işlem için kullanılabilir. Tip I b'de enfeksiyon riski nedeniyle gastrostomi kontrendikedir.<sup>2,3,9,10</sup>

1984'de çığ mısır nişastası bu hasta grubunda diyet tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.<sup>11</sup> Bu yolla gündüz öğünler arası açılabilmiş ve daha iyi metabolik kontrol sağlanmıştır. Gece içinde drip beslenme alternatif olabilmektedir. Teorik olarak bir yaş öncesi pankreatik amilaz yetersiz olabileceğinden çığ mısır nişastasına başlanılmamalıdır. Başlangıç dozu 0.25 g/kg olup, yan etkiler gözlenerek kademeli artış sağlanmalıdır. En sık yan etkiler gaz ve distansiyon, gevşek gayta olup, geçicidir. Nişasta suyla 1: 2 oranında dilüe edilebilir. Gece beslenmesi için kullanıldığında insulin salgısını uyaracağı için şeker ilavesinden kaçınılmalıdır. Drip beslenme ile çığ mısır nişastasının biyoyararlanımları gece beslenmesinde aşağı yukarı eşittir.<sup>2,3,7</sup>

Glukoz ihtiyacı yaşla değişmektedir. Yeni doğanda 8–9 mg/kg/dakikadan başlayıp erişkinde 2–3 mg/kg/dak'a düşmektedir. İnfeksiyonlar sırasında kusma, iştahsızlık ve ishal de olabileceği, ateş nedeniyle glukoz metabolizması hızlanacağı için ana ve ara öğünler yerine glukoz polimerli içeceklere ihtiyaç doğacaktır. Bu da yarar sağlamazsa 24 saat nazogastrikle drip beslenme uygulanmalıdır. Hastaneye yatış söz konusuysa intravenöz glukoz verilebilir. Diyetteki galaktoz ve fruktoz için bir görüş birliği yoktur. Bu şekerlerin kullanımı ile meydana gelen laktatın hipoglisemi sırasında

beyinde enerji kaynağı olması, süt ürünleri ve meyvelerin önemli vitamin ve mineral kaynakları olmaları galaktoz ve fruktoz kullanımı için gerekçeler olmakla birlikte, kısıtlamanın laktik asit düzeyini arttırmadığı için yaşam süresini uzattığını savunan çalışmalar da vardır.<sup>2,12,13,14</sup>

Diyet planı dengeli yapılmalı. WHO'nun yaş ve cins için belirlediği ölçütler esas alınmalı ve esansiyel gıdalar mutlaka verilmelidir. Özellikle süt alımı kısıtlandığından kalsiyum ve vitamin D eksikliği yönünden dikkatli olunmalıdır. Ayrıca artmış karbonhidrat metabolizması için yeterli vitamin B1 desteği de yapılmalıdır.

Elektif operasyonlar öncesi, kanama zamanı normal hale getirilmeli, operasyondan 24–48 saat önce intra venöz glukoz infüzyonuna başlanmalıdır. Bu dönemde ve operasyon sırasında kan şekeri ve laktat düzeyleri dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

c) Farmakolojik tedavi, hiperürisemi saptandığında gut ve urat nefropatisini önlemek için bir ksantin-oksidadaz inhibitörü olan allopurinol başlanmalıdır.

Persistan mikroalbuminuri varsa uzun etkili bir anjiyotensin konverting enzim inhibitörü tedaviye eklenmelidir.

Pankreatik atakları ve safra taşlarını önlemek kalıcı ve çok yüksek olan trigliserid düzeylerini düşürmek amacıyla için nikotinic asit ve fibratlar kullanılmaktadır. Balık yağı, serum trigliserid düzeylerini düşürmede etkisi kısa süreli ve kolesterol düzeylerine etkisi olmadığı için önerilmemektedir. Aksine lipoprotein oksidasyonunu artırarak ateroskleroz eğilimi tetiklemektedir.<sup>15,16</sup>

Büyüme hormonunun tedavide yeri yoktur. Çalışmalar final boy üzerine etkili olmadığını göstermiştir. Östrojen ve testesteron tedavileri de final boy üzerine etkisizdir.

Antibiyotik profilaksisi ancak sık infeksiyon riski taşıyan tip Ib'li hastalar için düşünülebilir. Özellikle beyaz küre sayısı  $< 500/\text{mm}^3$  ise kotrimaksazol profilaksisi önerilmektedir.<sup>2,7</sup>

d) İzlem, komplikasyonlar, prognoz, mutlaka düzenli kan şekeri takipleri gereklidir. Aralıklı idrar laktatı ölçümleri yapılmalıdır. Ayrıca serum ürik asit, trigliserid ve kolesterol düzeyleri ile kan gazı tetkiki her hastane kontrolünde yapılmalıdır. Yoğun diyet tedavisi metabolik ve endokrin kontrolün sağlanmasını ve morbidite ve mortalitenin azalmasını temin etmektedir. Hipoglisemi atakları önlenirse mental motor

gelişim etkilenmez. Ancak artan yaşla beraber genellikle tüm organ komplikasyonlarının ortaya çıkışı artmaktadır. Proksimal ve distal tübüler ve glomerüler fonksiyonlar da risk altındadır. Kötü metabolik kontrol proksimal tübüler fonksiyon bozukluğuna yol açmakta ancak erken dönemde düzenli beslenme ile reversibl özellik taşımaktadır.<sup>17,18</sup>

Ancak optimal metabolik kontrolde bile renal tübüler fonksiyon bozukluğu gelişebilmekte ve hiperkalsüri ile hipositratüriye neden olabilmektedir. Periyodik ultrasonografi bu nedenle önerilmektedir. Progresif renal etkiler ilk yaşın sonlarına doğru bile başlayabilmekte ve yaşamın ikinci veya üçüncü dekanında mikroalbuminüri görülebilmektedir. Son dönem böbrek hastalığı 30 ile 50'li yaşlarda belirgin olmaktadır.

Tek veya multipl karaciğer adenomları da 20'li veya 30'lu yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Ancak yıllarca aynı boyutunu koruyabildiği de bildirilmektedir. Adenomlar mekanik sorunlara, kanamaya neden olabilmekte veya karsinoma dönüşebilmektedir.<sup>2,19</sup> Bu nedenle yıllık ultrasonografi (USG) takipleri, gerekirse manyetik rezonans inceleme ve komputere tomografi önerilmektedir. Ek olarak serum  $\alpha$ -fetoprotein ve karsino embriyjenik antikor düzeyleri de bakılmalıdır. Tedavisi konservatif veya cerrahidir. Osteopeni hem azalmış kemik matriks oluşumu hem de azalmış mineralizasyon nedeniyle gelişmektedir. Bu durum artmış kırık riski ile beraberdir.<sup>2,17,18</sup>

Anemi her yaşta karşımıza çıkabilir. Ancak adölesan ve erişkin hastada daha sıktır. Genellikle demir tedavisine dirençlidir.

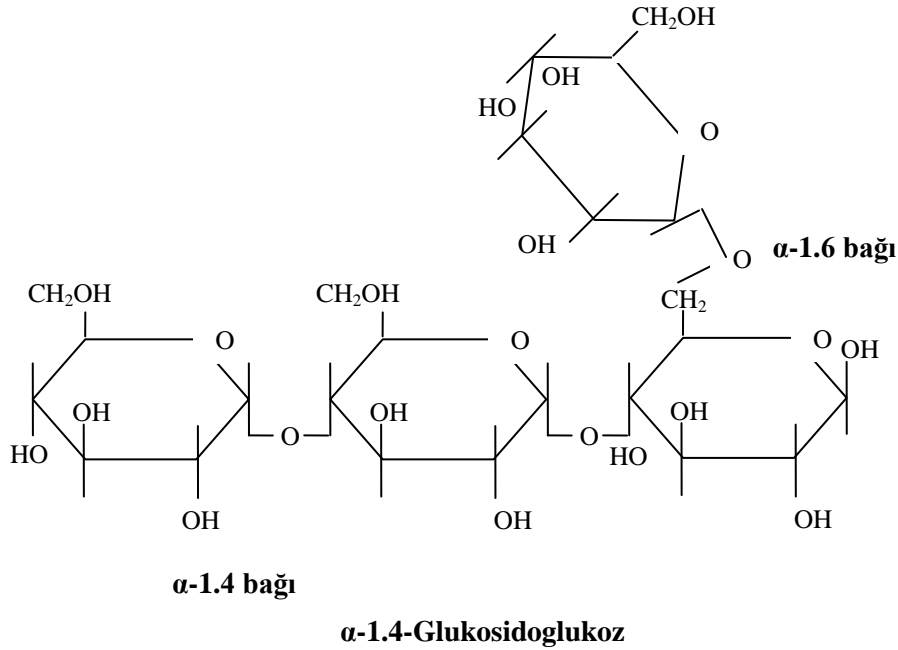
Polikistik over sendromu, adölesan ve erişkin kadınlarda olabilir. Fizyopatolojisi tam çözülememiştir.

Ağır hiperlipidemiden kardiyovasküler morbidite ve mortalite etkilenmemez. Sekonder progresif renal hastalık bunda etkilidir. Pulmoner hipertansiyon ve progresif kalp yetmezliği ileri yaşta ortaya çıkabilir.<sup>2,3</sup>

**Tablo.1 Glikojen depo hastalığı tip I'de tedavi hedefleri**

1. Öğün öncesi kan şekeri > 3,5 – 4,0 mmol
2. İdrar laktat/kreatinin < 0.06 mmol/mmol
3. Serum ürik asit düzeyleri yaşa göre normalin üst sınırında
4. Venöz kanda baz açığı > -3 mmol/L ve $\text{HCO}_3^- > 20$ mmol/L
5. Serum trigliserid düzeyi < 6,0 nmol
6. Normal fekal alfa-1-antitripsin düzeyi (tip I b)
7. BMİ < +2,0 SDS
BMİ: 0 --- + 2,0 SDS büyüme döneminde

### 2.2.1.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip III



**Şekil 3. Glikojenin alfa 1.4 ve 1.6 bağları**

Glikojenden glukozun ortaya çıkışı için hem fosforilaz enzimine hem de glikojen dallandırıcı enzime ihtiyaç duyulmaktadır. GDH tip III'ün diğer adı Cori veya Forbes hastalığıdır. Otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Anormal yapıda bir glikojenin birikimine neden olmaktadır. Biriken madde fosforilaz limit dekstrin olarak adlandırılmaktadır. Farklı subtipleri vardır. Karaciğer, kas, kalp, lökositler ve fibroblast kültüründe enzim gösterilebilir. Hem hepatik hem de miyopatik ve sıklıkla

kardiyomiyopatik semptomlara neden olabilmektedir (GDH tip III a). Hastaların % 15'i GDH tip III b'dir. Glukosidaz enzim eksikliği olanlar tip III c, transferaz eksikliği olanlar tip III d olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar çok nadir formlardır.<sup>2,21,22,23</sup>

a) Klinik bulgular, hepatik prezentasyon, hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi ve hiperlipidemi çocukluk çağının en tipik semptomları olup, tip III'ün tip I GDH ile karışmasına neden olmaktadır. Splenomegali olabilmektedir. Ancak tip I GDH'dan farkı böbreklerde büyüme olmaması ve renal fonksiyonların normal olmasıdır. Yaşla beraber birçok GDH tip III'lü hastada klinik bulgularda düzelme hatta puberte civarında kaybolma beklenebilir.

Miyopatik prezentasyon, çocukluk çağında belirgin değildir. Bazen hipotoni ve motor becerilerde gecikme şeklinde bulgu verebilir. Kas tutulum bulguları genellikle erişkin dönemde hepatik bulgular kaybolduktan uzun süre sonra ortaya çıkmaktadır. Distal miyopati, el ve ayak intrinsik kaslarında atrofi genellikle hatalı olarak motor nöron hastalığı veya periferik nöropati tanılarına yönlendirilmesine neden olmaktadır.<sup>2</sup> Jeneralize form solunum kaslarını da tutabilmektedir. Biyopsi vaküoler miyopati bulguları vermektedir. Myoglobini ve kramplar nadirdir. Kas lizozomlarında anormal formda glikojen birikiminin gösterilmesi tanıyı sağlar. Miyopati tüm hastalarda idiyopatik hipertrofik kardiyomiyopati benzeri bir kalp tutulumu kuraldır. Nadiren semptomatiktir.<sup>2,3,7</sup>

b) Metabolik sorunlar, bifonksiyonel bir enzimdir. İki katalitik aktivitesi vardır; oligo-1.4 → 1.4 glukotransferaz ve amilo-1.6 glukosidaz. Süt ve büyük çocukluk döneminde açlık hipoglisemisi, ketozis ve hiperlipidemi beklenir. Serum transaminaz düzeyleri çocuklukta genellikle yüksek iken erişkinde normal değerlere dönerler. GDH tip I'nin aksine kan laktat düzeyi normaldir. Kreatinin kinaz (CK) yüksekliği kas tutulumunu işaret ederken, normal değerler miyopatiyi ekarte ettirmez.

c) Genetik, geni 1. kromozomu üzerindedir (1p21). 48 farklı mutasyon tanımlanmıştır. Genotip fenotip ilişkisi yoktur.<sup>21,22</sup>

d) Tanı, lökosit, eritrosit ve/veya fibroblastlarda enzim çalışması ile tanı konulmaktadır. Lökositlerde DNA çakışması bunu desteklemektedir. Prenatal tanı indeks olguda mutasyon saptanabildiğinde mümkündür. Koryon villus veya amniyon hücre kültüründe yapılabilir.

e) Tedavi, amaç hipoglisemiye önlemek ve hiperlipidemiye düzeltmektir. Diyet yaklaşımı GDH tip I a ile aynıdır. Ancak hipoglisemi riski daha düşük olduğundan genellikle gece gastrik drip beslenme ihtiyacı olmadan gece geç saatte çiğ mısır nişastası şeklinde beslenme desteği ile sorunları çözülmektedir. GDH tip III'de tip I'nin aksine diyetle fruktoz ve galaktoz kısıtlamasına ihtiyaç yoktur. Çünkü renal disfonksiyon beklenmez.

f) Komplikasyonlar ve prognoz, artan yaşla beraber hem klinik hem de biyokimyasal anormallikler azalarak kaybolur. Büyüme normale gelir ve puberte sonrasında hepatomegali olmaz. İleri yaşta karaciğer fibrozisi siroza dönüşebilir. % 25 hastada karaciğerde adenom gelişebilir ve hepatosellüler karsinomaya dönüşebilir. Riski düşüktür. Bu durumlarda transplant önerilir. GDH tip III b'nin hepatik formunda genellikle prognoz iyidir. Tip III a'da ise progresif miyopati ve kardiyomiyopati nedeniyle prognoz tip III b kadar yüz güldürücü değildir. Miyopati ve kardiyomiyopatinin etkili bir tedavisi yoktur.<sup>1,2,3,7,24</sup>

#### **2.2.1.3. Glikojen Depo Hastalığı Tip IV (Dal kırıcı enzim eksikliği)**

GDH tip IV veya Andersen hastalığı glikojen dal kırıcı enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. Eksikliği amilopektin benzeri bir yapıda glikojen oluşumuna neden olur. Klasik formundaki hastalarda progresif karaciğer hastalığı yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Progresif olmayan non-klasik form (hepatik varyant) daha nadir ancak daha selim seyirlidir. Karaciğer dışında nöromusküler tutulumunda olduğu formlar da vardır.

a) Klinik prezentasyon, erken çocukluk döneminde hepatomegali, kilo alamama ve siroza neden olur. Siroz progresif seyirle portal hipertansiyon, asit ve özefagus varislerine yol açar. Bazı hastalarda hepatosellüler karsinom gelişebilir. Yaşam beklentisi azdır. Transplant yapılmayan olgularda 4–5 yaş civarı ölüm kaçınılmazdır.<sup>2</sup> Progresif olmayan formda hepatomegali ve bazen karaciğer fonksiyon bozukluğu olur. Biyopside fibrozis olsada bu durum ilerleyici değildir. Kalp veya iskelet kası tutulmaz. Büyüme normaldir.

Nöromusküler form, başlangıç yaşına göre dört gruba bölünür. Neonatal form, çok çok nadir olup, fetal akinezi, atrogripozis multipleks konjenita gibi anomaliler, hidrops fetalis ve perinatal ölümle seyreder. Konjenital formu hipotoni, kardiyomiyopati

ve erken süt çocuğu döneminde ölüme neden olur. Üçüncü form çocuklukta miyopati veya kardiyomiyopati yapar. Son form ise erişkinde miyopati veya multisistemik hastalığa neden olur.

b) Metabolik sorunlar, hipoglisemi nadirdir. Ancak klasik formunda görülür veya siroz sonrasında beklenir. Klinik ve biyokimyasal bulgular siroz yapan diğer hastalıklardan farklı değildir. Karaciğer enzimleri artar ve pıhtılaşma fonksiyonları bozulur.

c) Genetik, geni 3. kromozom üzerindedir (3p14). Az sayıda mutasyon tanımlanmıştır (R 515C, F 257L), R 524X, Y 329S).<sup>25</sup>

d) Tanı, kas veya karaciğer biyopsisi ile konulur. Büyük, PAS(+) diastaza dirençli depo granüller tipik histopatolojik bulgusudur. Elektron mikroskopi ile amilopektin birikimi gösterilebilir. Enzim eksikliği; karaciğer, kas, fibroblast veya lökositlerde gösterilebilir. Prenatal tanı indeks olguda mutasyon tesbitine bağlıdır.

e) Tedavi, spesifik bir diyet tedavisi yoktur. Sık beslenme ve gece yarısı beslenmeleriyle normoglisemi sağlanmaya çalışılır. Etkili tek tedavi karaciğer naklidir.

f) Komplikasyonlar ve prognoz, transplant yapılan 13 olguda iyi prognoz bildirilmiştir. Prognoz ayrıca amilopektinin karaciğer dışı dokularda birikimine de bağlıdır. Kardiyak tutulumda risk çok artmaktadır. Progresif olmayan karaciğer formunda kırklı yaşların ortalarına kadar yaşam süresi bildirilmektedir.<sup>2,3,7</sup>

#### **2.2.1.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip VI (Glikojen Fosforilaz eksikliği)**

GDH tip VI veya Hers hastalığı otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Eksik enzim glikojen fosforilazın karaciğer izoformudur.

a) Klinik bulgular, GDH tip VI nadirdir. Ancak genelde benign seyirlidir. Klinik bulgular GDH tip IX'dan ayırt edilemez. Hepatomegali ve büyüme geriliğine yol açar. Kalp ve iskelet kasları tutulmaz. Hepatomegali yaşla gerileyip, puberte civarında kaybolur.

b) Metabolik sorunlar, hipoglisemiye eğilim GDH tip I veya III kadar ağır değildir. Genellikle uzamış açlık sonrasıdır. Hiperlipidemi ve ketozis hafiftir. Laktik asit ve ürik asit normal sınırlardadır.

c) Genetik, üç izoforma neden olan üç farklı geni vardır. Karaciğer izoformunun geni 14. kromozom üzerindedir (14q21-q22) ve mutasyonları tanımlanmıştır.

- d) Tanı, karaciğerde enzim aktivitesinin gösterilmesi esasına dayanmaktadır.
- e) Tedavi, semptomatiktir. Hipogliseminin önlenmesi, yüksek karbonhidrat içeren diyet, sık beslenme esasına dayanır. Gece geç saatte beslenmeye ihtiyacı pek yoktur.

#### **2.2.1.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip IX (Fosforilaz Kinaz eksikliği)**

GDH tip IX en sık görülen glikojen depo hastalığıdır. Kalıtım şekli ve klinik bulgularına göre 6 subtipi vardır. (1) X-bağlı karaciğer glikojenezisi (XLG veya GDH IX a) en sık görülen tiptir; (2) kombine kas ve karaciğer FKE (GDH IX b); (3) otozomal karaciğer FKE (GDH IXc); (4) X'e bağlı kas glikojenezisi (GDH IXd); (5) otozomal resesif FKE (GDH IX e); ve (6) kalp FKE (GDH IX f).<sup>2,7,26</sup>

a) Klinik bulgular, hepatik prezentasyon, ana klinik semptomlar glikojen depolanmasına bağlı hepatomegali, büyüme geriliği, karaciğer enzimlerinde yükselme ve hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemidir. Semptomatik hipoglisemi ve ketozis ancak genç hastalarda uzun açlık sonrası olabilir. Benign seyirlidir. Yaşla beraber klinik ve biyokimyasal sorunlar azalarak pubertede çoğu hastada kaybolur. Miyopatik prezentasyon, McArdle hafif formlarına benzer. Egzersiz intoleransı, kramplar ve tekrarlayan miyoglobinuri genç erişkinlerdeki semptomlardır. Nadiren süt çocukluğu döneminde güçsüzlük ve solunum zorluğuna yol açar.

b) Genetik, X kromozomu üzerindeki iki farklı gen  $\alpha$  subünitin iki farklı izoformunu kodlarlar (PHKA2 ve PHKA1).  $\beta$  subünitin geni PHKB'dir.

c) Tanı, çok ayrıntılı mutasyon analizlerine ihtiyaç vardır.

d) Tedavi ve prognoz, hepatik formun tedavisi semptomatiktir. Yüksek karbonhidrat içeren diyetle beslenme ile hipogliseminin önlenmesi esasına dayanır. Geç gece beslenmesine genç hastalar dışında ihtiyaç yoktur. Büyüme paternleri tipiktir. Önce büyüme geriliği, ardından hızlanma ve puberte sonunda normal boya erişme şeklinde seyreder. Prognoz hepatik formlarda daha iyidir.<sup>2</sup>

#### **2.2.1.6. Glikojen Depo Hastalığı Tip 0 (Glikojen Sentetaz eksikliği)**

a) Klinik bulgular, nadirdir. İlk bulgusu açlık hipoglisemisidir. Süt çocukluğu ve erken çocuklukta görülür. Semptomatiktir. Tekrarlayan hipoglisemiler nörolojik

sorunlara neden olur. Hipoglisemi özellikle sabah öğün öncesi görülür ve mental-motor retardasyonun nedenidir. Karaciğer büyüklüğü normal ancak steatoz vardır.<sup>2,7</sup>

b) Metabolik sorunlar, eksik olan glikojen sentezinde anahtar rol oynayan bir enzimdir. Ketonemi ve hipoglisemi kuraldır. Kan laktat düzeyleri düşüktür ve hiperlipidemi hafiftir. Postprandiyal hiperglisemi ve artmış kan laktatı karakteristiktir.

c) Genetik, geni kromozom 12p12.2 üzerindedir ve sayısız mutasyon tanımlanmıştır.

d) Tanı, glikozüri ve ketonuriye yol açtığı için yanlışlıkla diyabet tanısı alabilirler. Tanı enzim eksikliğinin karaciğer biyopsisi ile gösterilmesi ve DNA analizine dayanır.

e) Tedavi ve prognoz, tedavi semptomatiktir. Sık ve zengin karbonhidrat ile beslenme ve gece geç saat beslenmesi ile hipogliseminin önüne geçilmeye çalışılır. Çoğunlukla bu sağlandığında mortalite düşüktür. Yaşla beraber açlığa tolerans artar.<sup>2</sup>

### **2.2.2. Kas Glikojenazları**

İstirahatte kaslar yağ asitlerini yakar. Submaksimal egzersizde ek olarak karaciğerdeki glikolizden elde edilen kan glukozu enerji kaynağı olarak kullanılır. Yoğun egzersiz sırasında ise enerjinin ana kaynağı anaerobik glikolizis ile elde edilen enerjidir.

#### **2.2.2.1. Glikojen Depo Hastalığı tip V (Miyofosforilaz eksikliği)**

a) Klinik bulgular, 1951 yılında McArdle tarafından tanımlanmış, egzersiz intoleransı, miyalji, eklem sertliği veya kas zayıflığı ile karakterize, istirahatle bulguların düzelebildiği bir GDH'ı formudur. İki tip egzersiz semptomları çok alevlendirir. Birisi duran bir arabayı itmek gibi izometrik egzersizler, diğeri ise karda yürümek gibi daha az yoğun ancak kuvvet gerektiren egzersizlerdir. Bunlar çoğunlukla ağrılı kramplara, kontraktürlerle kaslarda sakımlara neden olur. Hastaların yarısında myoglobininuri olur ve akut böbrek yetmezliği riski doğurur. Elektromyografi normal, nonspesifik miyopatik tutulum bulguları verebilir. Serum kreatinin fosfokinaz (CK) düzeyleri yüksektir. Varyantlarından birisi de fatal infantil miyopatidir.<sup>2</sup>

b) Metabolik sorunlar, eksik enzimin üç izoformu vardır. Beyin/kalp, karaciğer ve kası tutan formlardır. Her birinin geni farklıdır.

c) Genetik, otozomal resesif geçiş gösterir. Geni 11 kromozom üzerindedir (11g 13). Kırkın üzerinde mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen R 49X'dir (%81). Genotip fenotip ilişkisi yoktur.

d) Tanı, n kol iskemik egzersiz testi uygulanır. Ağrılı ve spesifik değildir. Anteratif formu non-iskemik ön kol testidir. Kas biyopsisinde glikojen depolanması gösterilebilir. Histokimyasal olarak pozitif fosforilaz boyası tanısal değer taşır. Ancak hemen egzersiz sonrası yapılan biyopsi örneğinde gösterilebilmelidir. DNA analizi tanıyı doğrular.

e) Tedavi, spesifik tedavisi yoktur. Oral sukroz yararlı olabilir

### **2.2.2.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip VII (Fosfofrüktokinaz eksikliği)**

a) Klinik bulgular, ilk olarak Tarui tarafından tanımlanmış, McArdle benzemez bir durumdur.<sup>2,7</sup> Ayırıcı tanıyı bazı laboratuvar bulguları sağlar. Artmış bilirubin konsantrasyonu ve retikülosit sayımı ile giden kompanse bir hemoliz vardır. Bu nedenle tanı kas bulguları ve hemolitik anemi birlikteliğinde düşünülebilir. Aynı zellikleri taşıyan diğer bir kas glikojenezisi de fosfogliserat kinaz eksikliğidir. İki klinik varyantı vardır. Biri erişkinde devamlı bir kuvvet azlığı ve yorgunlukla giden formu, diğerisi de çocuklarda hem kas yorgunluğu hem de genel bulgularla (nöbetler, kortikal körlük, korneal opasiteler veya kardiyomiyopati) giden formudur. Genetik yapıları farklıdır.<sup>2</sup>

b) Metabolik sorunlar ve genetik, enzim tetramerik yapıdadır.  otozomal genin kontrolü altındadır. Kas subuniti 12. kromozom, karaciğer subuniti 21. kromozom ve trombosit subuniti 10. kromozom üzerindedir. On beşten fazla mutasyon vardır.<sup>2</sup>

c) Tanı, PAS(+) diastazla solan normal yapıda glikojen kas biyopsilerinde gösterilebilir. Ayrıca çok miktarda poliglukozan birikimi de vardır. Elektron mikroskopi tanıda destekleyicidir. Ayırıcı tanıda Lafora hastalığı dşnlmelidir.<sup>27</sup>

d) Tedavi, spesifik bir tedavisi yoktur. McArdle'nin aksine hastalar sukrozdan uzak tutulmalıdır. Aerobik egzersiz yararlı olabilir.

### **2.2.2.3. Fosfogliserat Kinaz Eksikliği**

Geni Xg13 kromozomu üzerindedir. Spermatogenik hücreler hariç tüm vücut hücrelerinde bulunur. Hemolitik anemi, nöbetler, mental retardasyon, strok, egzersiz intoleransı, kramp ve myoglobiniri gibi farklı sistem bulgularına neden olabilmesi

farklı mutasyonlar nedeniyle değişik dokuların tutulmasına bağlıdır. McArdle'den farklı biyopsilerde kasda glikojen birikiminin daha az olmasıdır.<sup>2,7</sup>

#### **2.2.2.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip X (Fosfogliserat mutaz eksikliği)**

Otozomal resesif olarak kalıtılır. Kası beyin ve ikisinde tutabilen hibrid formf olan bir enzimdir. Klinik tablo; egzersiz intoleransı, ağır egzersiz sonrası kramplar ve bunu izleyen miyoglobinuri şeklindedir. Heterozigot olgular sıktır. Kasda hafif bir glikojen depolanması gösterilebilir. Dört farklı mutasyon tanımlanmıştır.<sup>2</sup>

#### **2.2.2.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip XII (Aldolaz A eksikliği)**

Otozomal resesif olarak kalıtılır. Enzimin iskelet kası ve eritrositi tutan farklı izomerleri vardır. Geni 16.kromozom üzerindedir. Bugüne kadar egzersiz intoleransı epizodları ve kas güçsüzlüğü olan tek bir çocuk olgu gösterilmiştir.<sup>2</sup>

#### **2.2.2.6. Glikojen Depo Hastalığı Tip XIII ( $\beta$ -Enolaz eksikliği)**

Otozomal resesif olarak kalıtılan, enziminin üç farklı izomerin olduğu, geninin 17.kromozom üzerinde bulunduğu bir hastalıktır. Egzersiz intoleransı, miyalji ve süregen bir CK yüksekliğine neden olur.<sup>1,2</sup>

#### **2.2.2.7. Glikojen Depo Hastalığı Tip XI (Laktat Dehidrogenaz eksikliği)**

Otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. Miyoglobinuri, CK düzeylerinde yükselme ve düşük/normal LDH düzeylerine neden olur.<sup>1,2</sup>

#### **2.2.2.8. Kas Glikojen Depo Hastalığı Tip 0 (Glikojen Sentetaz eksikliği)**

En yeni tanımlanan tiplerden biridir. Hipertrofik kardiyomyopati ve miyopatiye neden olur.<sup>1,2</sup>

### **2.2.3. Jeneralize Glikojenozlar ve İlgili Durumlar**

#### **2.2.3.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip II (Asit maltaz eksikliği)**

Tüm dokularda enzim eksikliği söz konusudur.

a) Klinik bulgular, üç farklı fenotip tanımlanmıştır. İnfantil, juvenil ve erişkin form. İnfantil form generalize olup, 1 yaş civarında fatal seyir gösterir. Tanı için ağır

hipotoni (kas kaynaklı), reflekslerde azalma, büyük dil yol gösterir. Kalp çok büyüktür. Elektrokardiyografide (EKG) dev QRS kompleksleri ile kısa PR aralığı tipik bulgudur.<sup>28,29</sup> Karaciğer normal büyüklüktedir. Ancak kardiyak dekompenzasyon sırasında büyür. Serebral gelişim normaldir. Ölüm hızla gelir. Juvenil form süt çocukluğu veya çocuklukta bulgu verir. Motor gerilik, proksimal, trunkal ve solunum kaslarında güçsüzlükle, bazen Duchenne muskuler distrofiye benzer psödohipertrofiye neden olur. Kalp tutulmaz, miyopati ilerleyerek solunum yetmezliği ile 20- 30'lu yaşlarda ölüme neden olur.

b) Metabolik Sorunlar, glikojen tüm dokuların lizozomlarında birikir. Ancak kalp ve kas daha fazla tutulur. Karaciğer enzimleri, CK artar.

c) Genetik, geni 17.kromozom üzerindedir (17q25). Seksenden fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bir miktar genotip/fenotip ilişkisi vardır. Prenatal tanı mümkündür.

d)Tanı, infantil formda tipik EKG bulguları yol gösterir. Kas biyopsisi hem intralizozomal hemde serbest glikojen depolamasını ortaya koyar. Elektromiyelografide hem miyopatik özellikler hemde fibrilasyon paterni özellikle paraspinal kaslarda daha belirgin olarak izlenir. Kesin tanı için kas ve fibroblastlarda enzim tayini yapılmalıdır.

e)Tedavi, destek amaçlıdır. Solunum desteği, yüksek oranda karbonhidrat içeren diyetler ve aerobik egzersizi kapsar. Enzim tedavisi uygulanan olgularda iyi sonuçlar bildirilmiştir.<sup>1,2,7</sup>

### **2.2.3.2. Danon Hastalığı**

Danon hastalığı, diğer adıyla GDH tip II b veya psödopompe hastalığı X'e bağlı dominant kalıttır. Eksik enzim lizozomal membran protein 2'dir. Hastalık kliniği 10'lu yaşların başında başlar. Kardiyak ve kas tutulumu vardır. Asid maltaz aktivitesi normaldir. Kas biyopsisinde vaküoler miyopati, glikojen depolanması ve sitoplazmik yıkılım ürünleri görülür. Bazı hastalar mental retarde olabilir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Geni Xg 28 üzerindedir.<sup>1,2</sup>

### **2.2.3.3. Lafora Hastalığı**

Miyoklonik epilepsi ve demansla karakterize bir kliniği vardır. Adölesanda başlar ve hızlı ve progresif bir seyirle 20–30 yaş öncesi ölüme sonuçlanır. Tipik patolojik bulgu lafora cisimcikleridir. Yuvarlak, bazofilik, PAS(+) intrasellüler

inklüzyonlar olup sadece nöronal perikaryada ve özellikle serebral korteks, substantia nigra, talamus, globus pallidus ve dentat nukleusta görülür. Retina, kalp, cilt, karaciğer ve kasta bu cisimlere rastlanabilir. Geni 6.kromozom üzerindedir (6q24) ve otuz kadar mutasyon tanımlanmıştır.

**Tablo 2. Glikojen depo hastalıklarının eksik enzim, tutulan doku ve major klinik bulgularına göre sınıflaması**

<b>GDH tipi</b>	<b>Defektif enzim veya taşıyıcı</b>	<b>Tutulan doku</b>	<b>Major klinik bulgular</b>
<b>KC</b>			
Von Gierke Ia	Glukoz-6-fosfataz	KC, böbrek	Hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi, laktik asidemi, hiperlipidemi
Ib	Glukoz-6-fosfataz translokaz	KC, böbrek, lökosit	Tip I a'daki bulgular, nötropeni, sık enfeksiyon
III Cori, Forbes	Dallandırıcı enzim ve sub tipleri	KC, kas	Hepatomegali (kardiyo)miyopati, kısa boy, hipoglisemi
IV Andersen	Dallandırıcı enzim	KC	Hepato(spleno)megali, siroz, daha nadir nöromusküler formlar
VI Hers	KC fosforilaz	KC	Hepatomegali, kısa boy, hipoglisemi
IX	Fosforilaz kinaz ve sub tipleri	KC ve/veya kas	Hepatomegali, kısa boy (miyopati), hipoglisemi
0	Glikojen sentetaz	KC	Hipoglisemi
<b>Kas</b>			
V Mc Ardle	Miyofosforilaz	Kas	Miyalji, egzersiz intoleransı, güçsüzlük
VII Tauri	Fosfofrüktokinaz ve varyantları	Kas, eritrositler	Miyopati, hemolitik anemi, multisistem tutulum (nöbetler, kardiyomiyopati)
-	Fosfogliserat kinaz	Kas, eritrositler, MSS	Egzersiz intoleransı, hemolitik anemi, konvülsiyonlar
X	Fosfogliserat mutaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
XI	Laktat dehidrogenaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar, cilt lezyonları
XII	Aldolaz A	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
XIII	B-Enolaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
<b>Jeneralize</b>			
II Pompe	Lizozomal A-glukosidaz	Jeneralize tüm lizozomlarda	Hipotoni, kardiyo-miyopati infantil, juvenil, erişkin formları
Ib Psödo Pompe Danon	Lizozomal membran proteini 2	Kalp, kas	Kardiyo-miyopati
Lafora	Enzim defekti bilinmiyor	Tüm organlarda poliglukozan granüller	Miyoklonik epilepsi, demans konvülsiyonlar

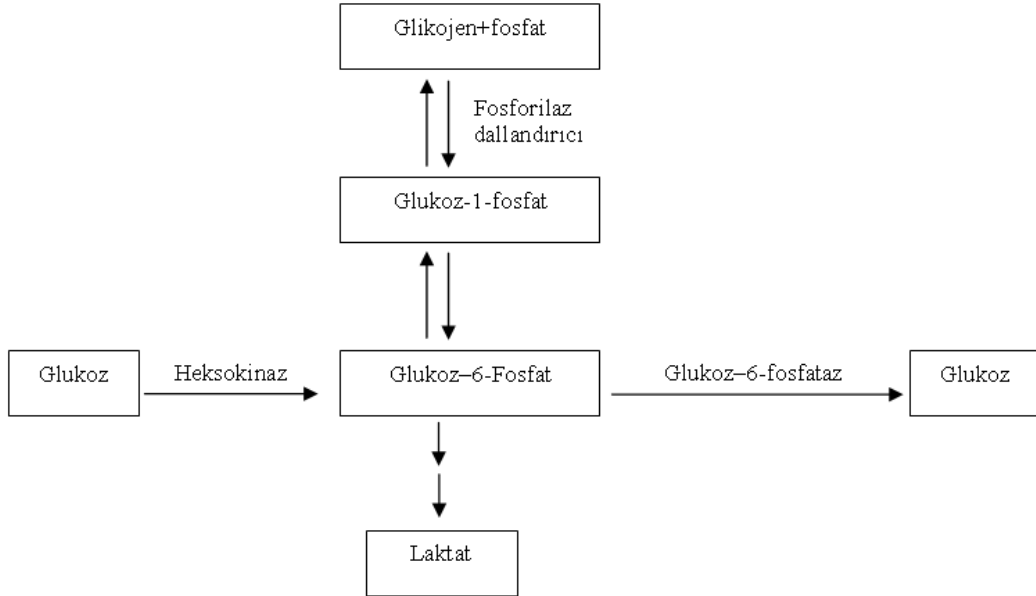
### 2.3. Sıklık

Glikojen depo hastalıklarının sıklığını tam olarak bildirmek zor olsa da, birkaç çalışmada toplam insidansın 20000–43000 canlı doğumda bir olduğu ve en sık görülen formun tip IX olduğu bildirilmektedir. Bazı kaynaklarda GDH tip I'nin GDH'nın en sık tipi olduğu rapor edilmekle birlikte son yıllarda yapılan iki geniş çalışmada GDH tip I, GDH tip III ve tip IV insidanslarının birbirine yakın olduğu bildirilmiş ve toplamda bu üç alt tipin tüm GDH'nın % 80'ni oluşturduğu gösterilmiştir.

### 2.4. Glikojen Metabolizması

Glikojen glukoz birimlerinden oluşan bir makro moleküldür. Tüm dokularda bulunmakla beraber yoğun olarak karaciğer ve kasta vardır. Bu yerlerde bir enerji deposu olarak görev yapmakta ve glukoz ve glikolitik yol ara ürünleri sağlamaktadır. Glikojenin sentez ve yıkımında hormonların yönettiği birçok enzim görev yapmaktadır.

2



Şekil 4. Glikojen metabolizması

### 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışma Kapsamına Alınan Olgular

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda 1980–2008 yılları arasında glikojen depo hastalığı tanısı ile izlenen olgular alındı. 1980 ile 2008 yılları arasında izlenen 78 olgudan 39'unun verilerine ulaşılabildi.

Çalışmaya yaşları 2–180 ay arasında değişen, 16'sı kız, 23'ü erkek toplam 39 çocuk aile ve kendilerinin sözlü aydınlatılmış onamları alınarak dâhil edildi.

#### 3.2. Çalışma Verilerinin Toplanması

Çalışma verilerinin toplanması; fizik muayene bulguları ve antropometrik ölçümlerin yapılması, laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemlerinin (USG, EKO) uygulanması, biyopsi sonuçlarının alınması ve enzim analizi sonuçlarının alınması aşamalarıyla gerçekleştirildi.

#### 3.3. Fizik Muayene

Tüm olguların rutin fizik muayene yapıldı.

Hepatomegali: Karaciğer alt kenarının midklaviküler hatta sağ kosta hattını 2 cm aşması hepatomegali olarak kabul edildi.

#### 3.4. Laboratuvar Tetkikleri

Kan örnekleri için olgulardan sabah venöz yolla alındı. Alınan bu kanlar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, VLDL ( çok düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol, trigliserid, hemoglobin A1C (HbA1C), aspartat amino transferaz (SGOT), alanin amino transferaz (SGPT) ve ürik asit değerleri çalışıldı.

• Serum transaminazları, SGOT ve SGPT ölçümü Roche modüler sistem/integra 800 cihazı ve kiti (Germany) ile IFCC yöntemiyle bakıldı. ALT ve AST  $\geq$  40 IU/L olması anormal serum aminotransferaz değerleri olarak kabul edildi.

- Serum lipid profili, total kolesterol, HDL, LDL ve VLDL ölçümü Roche modular sistem/integra 800 cihazı ve kiti (Germany) ile enzim kalorimetrik yöntemle ölçüldü. Trigliserid ise Roche modular sistem/integra 800 cihazı ve kiti (Germany) ile GPO/PAP yöntemiyle ölçüldü.

- Serum Glukoz ölçümü, Roche modular sistem/integra 800 cihazı ve kiti (Germany) ile hegzokinaz yöntemiyle yapıldı.

### **3.5. Görüntüleme Yöntemleri**

#### **3.5.1. Ekokardiyografi (EKO)**

Çalışmaya alınan kardiyak tutulumu olan hastalar kardiyomiyopati ve kalp fonksiyonları açısından Çocuk Kardiyoloji Bölümüne aynı çocuk kardiyoloğu tarafından Sonos 7500, (Philips) Ultrasonografi cihazı ile 3–8 MHz'lik konveks probe ile değerlendirildi. Hastalarda diyastol ve sistol sonu duvar kalınlıkları, kalp kapakçıkları ve ejeksiyon fraksiyonlarına bakıldı.

#### **3.5.2. Karın Ultrasonografisi (USG)**

Ultrasonografi görüntülemesine başlamadan önce hastalar karanlık, normal ısıdaki bir odada 10–15 dakika uzandı. Karaciğer incelemesi aynı radyolog tarafından, logic 5 pro (general electric medical systems, Fransa) doppler ultrason cihazı ile yapıldı. Hasta supin veya gerekirse yan yatar pozisyonda iken 5–5,5 MHz'lik konveks probe ile optimal frekans kullanılarak parankim ekojenitesi değerlendirildi.

### **3.6. İstatiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlendi. Verilerin sunumu dağılımı normal olan sürekli değişkenler için  $\text{ort} \pm \text{SS}$ , dağılımı normal olmayan sürekli değişkenler için medyan (min-max) ve ort ve % değerleri kullanılarak yapıldı.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 31,9 ay olan (2–180 ay) olan, 16'sı (% 41) kız, 23'ü (% 59) erkek toplam 39 çocuk alındı. Hastalarımızın tanı yaşı ortalama  $26 \pm 8$  ay idi.

**Tablo 3. Olguların demografik özellikleri**

Demografik Özellikler	N	%
Cinsiyet - Kız	16	41
- Erkek	23	59
Başvuru yaşı (ay)	31.9 (2–180)	
Akrabalık	27	69
Aile Öyküsü	18	46

**Tablo 4. Olguların semptom dağılımları**

Semptom	N	%
Hepatomegali	33	85
Taşbebek yüzü	20	51
Büyüme geriliği	21	53
Egzersiz intoleransı	7	17
Miyopati	5	13
Kardiyomiyopati	4	10
Siroz/presiroz	15	38
Renal tübüler hastalık	2	5

Hastalarımızda en sık başvuru yakınması % 85 oranıyla karın şişliği idi.

**Tablo 5. Olguların laboratuvar bulguları**

<b>HbA1c (%)</b>	<b>4.7 (3,6–5,8)</b>
<b>AST (IU/L)</b>	<b>609.9 (43–5693)</b>
<b>ALT (IU/L)</b>	<b>284 (15–1060)</b>
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	<b>232 (71–836)</b>
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	<b>494 (163–1635)</b>
<b>Ürik asit (mg/dl)</b>	<b>5.2 (1,3–14,9)</b>

**Tablo 6. Biyopsi ve enzim çalışması sonuçları**

<b>Glikojen Depo Hastalığı Tipleri</b>	<b>Uyumlu biyopsi</b>	<b>Yapılamamış</b>
<b>GDH tip I</b>	<b>3</b>	<b>-</b>
<b>GDH tip III</b>	<b>8</b>	<b>4</b>
<b>GDH tip IV</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
<b>GDH tip VI</b>	<b>1</b>	<b>-</b>
<b>Tiplendirilemeyen</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Enzim çalışması yapılamamış</b>	<b>8</b>	

Hasta grubumuzda da enzim çalışması ile olgularımızın yaklaşık üçte birinin GDH tip III olduğu saptandı. İkinci sırada birbirine yakın oranlarda GDH tip I ve GDH tip IV olduğu bulundu.

Biz GDH tip I'li hastalarımızın izlemleri sürecinde hiç adenoma rastlamadık. Hastaları bu açıdan yaş ve biyokimyasal markerlarına göre altı ay ile bir yılda bir karın ultrasonografisi ve kan alfa fetoprotein ve karsinoembriyöjenik antikor düzeyleri ile izledik. GDH tip I ve GDH tip III'lü olgularımızın % 67'sinde renal tübüler asidoz geliştiğini saptadık. Ancak tip GDH tip I, GDH tip III ve GDH tip IV ve GDH tip VI'lı hiç bir hastada böbrek yetmezliği gelişmedi.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Demografik Özellikler

Saltık ve arkadaşlarının Türk çocuklarında glikojen depo hastalığı tip I a sıklığı ve klinik özelliklerini araştırdığı bir çalışmada 27'si erkek 45 hasta incelenmiş, % 45'inde karaciğer tutulumu olduğu, tanı yaşlarının % 71 oranında 2 yaş öncesi olduğu saptanmıştır. En sık başvuru yakınmaları % 57,8 oranıyla karın şişliği olarak bulunmuştur. <sup>6</sup> Benzer şekilde bizim hastalarımızda da tanı yaşı ortalama  $26 \pm 8$  ay, en sık başvuru yakınması % 85 oranıyla karın şişliği idi.

### 5.2. Semptom Dağılımı

Saltık ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hastalarda fizik muayenede hepatomegali saptanmıştır. Tanı anında hastaların % 40'ında büyüme geriliği bulunmuştur. <sup>6</sup> Hastalarımızın % 53'ünde başvuru sırasında büyüme geriliği vardı. Bu bulgu hepatomegaliden sonraki en sık fizik muayene bulgusuydu.

### 5.3. Laboratuvar Bulguları

Saltık ve arkadaşlarının çalışmasında laboratuvar bulgusu olarak trigliserid yüksekliği % 97,8 ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk % 95,6 oranlarında saptanmıştır. <sup>6</sup> Biz karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğu ve trigliserid yüksekliğini tüm (% 100) hastalarımızda saptadık.

### 5.4. Glikojen Depo Hastalıklarının Sıklığı ve Tip Dağılımı

Glikojen depo hastalıklarının sıklığını tam olarak bildirmek zor olsa da, birkaç çalışmada toplam insidansın 20000–43000 canlı doğumda bir olduğu ve en sık görülen formun tip IX olduğu bildirilmiştir. Bazı kaynaklarda GDH tip I'nin GDH'nin en sık tipi olduğu rapor edilmekle birlikte son yıllarda yapılan iki geniş çalışmada GDH tip I, GDH tip III ve GDH tip IV insidanslarının birbirine yakın olduğu ve toplamda bu üç alt tipin tüm GDH'nin % 80'ni oluşturduğu rapor edilmiştir. Bizim hasta grubumuzda da enzim çalışması ile olgularımızın yaklaşık üçte birinin GDH tip III olduğu saptandı. Bu bulgu bölgemizde tip I GDH oranının daha yüksek olduğu düşüncesini değiştirecektir.

### **5.5. Glikojen Depo Hastalıklarında Genetik Özellikler**

Yoriko glikojen depo hastalığı tip III tanısı alan, içinde Türklerin de olduğu farklı ülkelerden gelen 9 hastada genetik heterojeniteyi incelemiş ve farklı genetik orijinin farklı mutasyonlarla beraber seyrettiğini göstermiştir.<sup>20</sup>

Hüner ve grubunun çalışmasında glikojen depo hastalığı tip I a'lı 11 Türk çocuğunda R83C mutasyonunun % 63,6 oranıyla en yüksek sıklıkta görülen mutasyon olduğu, ilginç olarak hiç bir hastada Avrupa'da sık görülen Q347X mutasyonunun olmadığı bildirilmiştir.<sup>30,31</sup> Biz de hastalarımızın daha sonraki takiplerinde genetik çalışma yapmayı planladık.

### **5.6. Glikojen Depo Hastalıklarında Tedavi Yaklaşımı**

GDH'lığın tedavisinde kompleks bir karbonhidrat olan çığ mısır nişastasının yeri vazgeçilmezdir. Özellikle uzun süren bir normoglisemi sağlaması, oral beslenebilen altı aylıktan büyük çocuklar için gündüz ve sıklıkla da gece beslenmesinin olmazsa olmaz öğelerinden biri haline gelmesini sağlamıştır. Correla ve arkadaşları da GDH tip I a ve I b tanılı 12 hastada klasik ve modifiye mısır nişastası protokollerini uygulamışlar ve sonuçları karşılaştırmışlardır. Sonuçta gece 22.00'da verilen 100 gr mısır nişastasının daha uzun bir normoglisemi sağladığını ve gece uykusunu bölmediği için aile ve çocuğa rahatlık sağladığını rapor etmişlerdir.<sup>13</sup> Ancak yeni bir protokol oluşturmadan önce bu konuyu destekleyen başka çalışmalara da ihtiyaç vardır. Biz hasta grubumuzda yaş, ağırlık, aile eğitimi ve beslenme tercihlerine göre değişmekle beraber 2–4 saatte bir beslenme önermekteyiz. Ayrıca günde 2–6 kez çığ mısır nişastası vermekteyiz. Özellikle yedi yaş öncesi gece 24.00 ve 03.00'de beslenmelerini sağlamaya çalışmaktayız. Enfeksiyon ve stres dönemleri dışında hipoglisemi ataklarını bu şekilde önleyebilmekteyiz. Enfeksiyon, operasyon, gastroenterit ve travma durumlarında ise hastaneye yatış ve intra venöz yüksek konsantrasyonda glukozlu mayi ile nazogastrik beslenme protokollerini veya gerektiğinde total parenteral nutrisyonu kullanmaktayız. Tüm bu girişimsel yaklaşımları hasta ağızdan almaya başlar başlamaz kademeli olarak azaltıp normal beslenme şemasına geçmekteyiz.

### **5.7. Glikojen Depo Hastalıklarında Komplikasyonlar ve Prognoz**

Glikojen depo hastalığında adenom geliştiğinde tedavide bir seçenek de karaciğer transplantasyonudur. Reddy SK'nın çalışmasında GDH tip I a'lı hastalarda gelişen adenomatöz doku tamamıyla çıkarıldığında altta yatan enzimatik defektinde düzeltilebildiği gösterilmiştir.<sup>19</sup> Ancak karaciğer transplantasyonu gelişmiş olan renal disfonksiyonu olumlu yönde etkileyememiştir. Biz tip I'li hastalarımızın izlemleri sürecinde hiç adenoma rastlamadık. Hastaları bu açıdan yaş ve biyokimyasal markerlarına göre altı ay ile bir yılda bir karın ultrasonografisi ve kan alfa fetoprotein ve karsino embriyogenik antikor düzeyleri ile izledik. GDH tip I ve GDH tip III'lü olgularımızın % 67'sinde renal tübüler asidoz geliştiğini saptadık. Ancak GDH tip I, GDH tip III, GDH tip IV ve GDH tip VI 'lı hiç bir hastada takiplerde böbrek yetmezliği saptanmadı.

## 6. SONUÇLAR

1. Erken süt çocukluğu döneminden itibaren, asemptomatik hepatomegali, hipoglisemi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile gelen hastaların, diğer nedenlerin yanı sıra glikojen depo hastalığı yönünden de değerlendirilmeleri gerekli olduğuna inanıyoruz. Bu şekilde erken dönemde başlanan beslenme önerileriyle, bazı glikojen depo hastalığı tiplerinde yaşam kalite ve süresinin iyileştirilebilmesi mümkün olacaktır.
2. Hastalarımızda GDH komplikasyonlarından renal tübüler asidozu % 67 oranında saptadık. Hiçbir hastada böbrek yetmezliği gelişmedi.
3. Hiçbir hastada karaciğerde adenom görülmedi.
4. Bölgemizde tip III glikojen depo hastalığının yoğun görülmesi ve akraba evliliğinin fazla olması nedeniyle hem hasta tespiti, hem de prenatal tanı açısından ayrıntılı genetik çalışmaların yapılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. **Chen, Y.-T.** Glycogen storage disease. In: **Scriver CR, Beaudet AL, Valle D WS, Sly, Childs, Kinzler, Vogelstein.** *The Metabolic Bases and Molecular Bases of Inherited Diseases* 8 th ed. Philadelphia: Mcgrav-Hill, **2001**: 1521–1552
2. **Smit APG, Rake JP, Akman HO, DiMauro S.** The glycogen storage diseases and related disorders. In: **Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G, Walter JH.** *Inborn Metabolic Diseases* 4 th ed. Germany: Springer, **2006**: 101–116
3. **Nyhan WL, Özand PT.** Disorders of carbohydrate metabolism. In: **Nyhan WL, Özand PT.** *Atlas of Metabolic Diseases 1st ed.* Spain: Chapman Hall; **1998**: 321–356
4. **Moses SW.** Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* **2002**; 161: 2–9
5. **Hermans MMP, Kros MA, Smeitnk JAM, van der Ploeg AT, Kleijer WJ, Reuser AJJ.** Glycogen storage disease type II: Genetic and biochemical analysis of novel mutations in infantile patients from Turkish ancestry. *Human Mutation* **1998**; 11: 209–215
6. **Saltik IN, Ozen H, Ciliv G, Koçak N, Yüce A, Gürakan F, Dinler G.** Glycogen storage disease type I a: Frequency and clinical course in Turkish children. *Indian J Pediatr* **2000**; 67(7): 497–501
7. **Özen H.** Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol* **2007**; 13; 13(18): 2541–2553
8. **Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT.** Glycogen storage disease type I: Diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr* **2002**: 161(Suppl 1): S10-S19
9. **Collins JE, Bartiett K, Leonard JV, Aaynsley-Green A.** Glucose production rates in type 1 glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis.* **1990**; 13: 195–206
10. **Daublin G, Schwahn B, Wendel U.** Type I glycogen storage disease: Favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* **2002**: 161(Suppl 1): S40-S45
11. **Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB.** Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J Med* **1984**: 310: 171–175
12. **Smit GP, Ververs MT, Belderok B, Van Rijn M, Berger R, Fernandes J.** Complex carbohydrates in the dietary management of patients with glycogenesis caused by glucose-6-phosphatase deficiency. *Am J Clin Nutr* **1988**: 48: 95–97
13. **Correia EC, Bhattacharya K, Lee PJ, Shuster JJ, Theriaque DW, Shankar MN, Smit GPA, Weinstein DA.** Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types I a and I b. *American Journal of Clinical Nutrition* **2008**: 88(5): 1272–1276

14. **Koeberi DD, Kishnani PS, Bali D, Chen YT.** Emerging therapies for glycogen storage disease type I. **2009**; *Trends in Endocrinology & Metabolism* **2009**; 20; 252–258
15. **Bandsma RH, Smit GP, Kipers F.** Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 2002; 161(suppl 1): S65-S69
16. **Grene HL, Swift LL, Knapp HR.** Hyperlipidemia and fatty acid composition in patients treated for type Ia glycogen storage disease. *J Pediatr* **1991**; 119; 398–403
17. **Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP.** Guidelines for management of glycogen storage disease type I-European study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* **2002**; 161(Suppl 1): S112-S119
18. **Visser G, Rake JP, Labrune P, et al.** Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type I b. European study on glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* **2002**; 161(Suppl 1): S120-S123
19. **Reddry SK, Austin SL, Spencer-Manzon M, Koeberi DD, Clary BM, Desai DM, Smith AD, Kishnani PS.** Liver transplantation for glycogen storage disease type I a. *J Hepatol* **2009**; 51(3); 483–490
20. **Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, Aoyama Y, Embara T, Murase T, Odawara M, Podskarbi T, Shin YS, Okubo M.** Molecular analysis of the AGL gene: Heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *Journal of Human Genetics* **2006**; 51; 958–963
21. **Aoyama Y, Endo Y, Ebara T, Murase T, Shin YS, Podskarbi T, Ozer I, Demirkol M, Gökçay G, Okubo M.** Novel AGL mutation in a Turkish patient with glycogen storage disease type III a. *Japan Pediatric Society* **2010**; 145–147
22. **Aoyama Y, Ozer I, Demirkol M, Ebara T, Murase T, Podskarbi T, Shin YS, Gokçay G, Okubo M.** Molecular features of 23 patients with glycogen storage disease type III in Turkey: A novel mutation p. R1147G associated with isolated glucosidase deficiency, along with 9 AGL mutations. *Journal of Human Genetics* **2009**; 54; 681–686
23. **Ucar SK, Coker M, Sözmen E, Simsek DG and Darcan S:** A monocentric pilot study of an antioxidative defense and hsCRP in pediatric patients with glycogen storage disease type I a and III. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease* **2009**; 19; 383–390
24. **Ucar SK, Coker M, Sözmen E, Goksan S, Darcan S:** An association among iron, copper, zinc and selenium, and antioxidative status in dyslipidemic pediatric patients with glycogen storage disease types I a and III. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* **2010**; 24: 42–45
25. **Li SC, Chen CM, Goldstein JL, Wu JY, Lemyre E, Burrow TA, Kang PB, Chen YT, Bali DS.** Glycogen storage disease type IV: Novel mutations and molecular characterization of a heterogeneous disorder. *J Inher Metab Dis* **2009**; 10.1007: 10545–009–9026–5

26. **Şimşek E, Savaş-Erdeve S, Sakamoto O, Doğancı T, Dalla Y.** A novel mutation of the GLUT2 gene in a Turkish patient with Fanconi-Bickel Syndrome. *Turk J Pediatr* **2009**; 51(2): 166–168
27. **Emmioğlu TF, Tumer L, Okur I, Olguntürk R, Hasanoglu A, Gonul I, Dalgic B.** Multisystem involvement in a patient due to accumulation of amylopectin-like material with diminished branching enzyme activity. *JIMD Short Report* **2008**: 10.1007: 0545–008–0819–8
28. **Gerald FCox.** Diagnostic approaches to pediatric cardiomyopathy of metabolic genetic etiologies and their relation to therapy. *Prog Pediatr Cardiol* **2007**: 24(1); 15–25
29. **Chen LR, Chen CA, Chiu SN, Chien YH, Lee NC, Lin MT, Hwu WL, Wang JK, Wu MH.** Reversal of cardiac dysfunction after enzyme replacement in patients with infantile-onset Pompe disease. *The Journal of Pediatrics* **2009**: 155; 271–275
30. **Rake JP, ten Berge AM, Visser G, et al.** Glycogen storage disease type I a: Recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flow chart. *Eur J Pediatr* **2000**: 159: 322–330
31. **Hüner G, Podskarbi t, Schütz M, Baykal T, Şarbat G, Shin YS, Demirkol M.** Molecular aspects of glycogen storage disease type I a in Turkish patients: A novel mutation in the glucose–6-phosphatase gene. *J Inherit Metab Dis* **1998** (21):445–446

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Halise Neslihan Önenli-Mungan  
**Doğum Tarihi –Yeri** : 21.08.1964- Gaziantep  
**Medeni Durumu** : Evli  
**Adres** : Hastaneler Kavşağı, Bülent Angın Bulvarı, Sümer Mahallesi, S. Elitaş Apt. 1/7 Adana  
**Telefon** : (0322) 3886060 \ 0505 348 96 95  
**E-posta** : mungan@cu.edu.tr  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Görev Yerleri** : Seydişehir 1 no’lu Sağlık Ocağı/Konya, Reşatbey Sağlık Ocağı/Adana, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
**Yabancı Dil** : İngilizce, Almanca