

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

**GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP 1A
HASTALARINDA KEMİK METABOLİZMASI VE
SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf AYDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Figen GÜRAKAN

ANKARA

2005

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkılarından dolayı;
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi Çalışanları'na,
Çocuk Nöroloji Ünitesi'nden Prof. Dr. Meral Topçu ve Doç. Dr. Dilek
Yalnızoğlu'na, Çocuk Nöroloji Nörofizyoloji Laboratuvarı Çalışanları'na,
Psk. Emel Erdoğan Bakar'a
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlileri'ne,
Radyoloji Anabilim Dalı MRG Ünitesi Çalışanları'na
ve Tez Danışmanım Prof. Dr. Figen Gürakan'a
teşekkür ederim.

ÖZET

AYDEMİR Y, Glikojen Depo Hastalığı Tip Ia Hastalarında Kemik Metabolizması ve Santral Sinir Sisteminin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2005.

Glikojen Depo Hastalığı Tip Ia'da açlık hipoglisemisine bağlı oluşan metabolik bozukluklar sonucu bir çok sistem gibi kemik metabolizması ve santral sinir sistemi de etkilenmektedir. Çocukluk çağında bu konuda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda GDH tip Ia tanısı ile izlenen 23 hastanın kemik metabolizması ve SSS yönünden incelenmesi yapıldı. Kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı çocuklar alındı. Hasta grubu da kan glukoz, pH, HCO₃, kolesterol, trigliserid, ürik asit ve laktik asit düzeyleri ile hipoglisemi atak sayısı değerleri kullanılarak iyi ve kötü metabolik kontrole sahip olanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Kemik metabolizması incelemesi; kemik yaşı değerlendirmesi, kemik yapım-yıkım belirteçleri, DEXA yöntemi kullanılarak KMİ ve KMD ölçümleri ile yapıldı. Kemik yaşı tüm hastalarda -2 SD'dan geri olarak saptandı. Kemik yapım-yıkım belirteçleri sonuçları hastalarda kemik yapım-yıkım hızında artış olduğunu gösterdi. KMİ ve KMD değerleri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Her iki grupta değerleri etkileyen faktörler belirlenip bu faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra da farklılık devam ediyordu ($p<0,001$). KMİ ve KMD değerleri yönünden iyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında da anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). KMİ ve KMD değerleri iyi metabolik kontrole sahip hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında da karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). KMİ ve KMD ile laktat arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı ($p<0,05$). Hastalarda metabolik kontrolün sağlanamamasının kemik metabolizmasını olumsuz etkilediği görüldü. Santral sinir sistemi incelemesi; VEP, BAEP, MRG, EEG tetkikleri ve psikometrik değerlendirme testi ile yapıldı. VEP değerlendirmesinde beş hastada her iki, bir hastada sağ ve bir hastada sol gözde P1 latansında patolojik gecikme saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). BAEP değerlendirmesinde santral iletim yollarını değerlendirmede kullanılan I-V interpike latansı iki hastada

gecikmiş olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). EEG incelemesinde bir hastada epileptiform odak bulundu. MRG incelemesinde beş hastada patolojik bulgular saptandı. Psikometrik değerlendirme sonucunda üç hastada hafif, iki hastada sınırdan mental retardasyon saptanırken, beş hasta donuk-normal kategorisindeydi. SSS'ne ait incelemelerde; kötü metabolik kontrolü olan 12 hastanın 10'unda (%83,3) anormal sonuçlar bulundu.

Sonuç olarak GDH tip Ia hastalarında, özellikle de kötü metabolik kontrole sahip hasta grubunda; spontan kırık riskinin arttığı ve SSS'de klinik bulgu vermeyen (subklinik) bozukluklar olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: GDH tip Ia, kemik metabolizması, kemik mineral dansitesi, kemik mineral içeriği, santral sinir sistemi

ABSTRACT

AYDEMİR Y, Evaluation of Central Nervous System and Bone Metabolism in Patients with Glycogen Storage Disease Type Ia . Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2005.

In Glycogen Storage Disease (GSD) Type Ia, metabolic abnormalities secondary to fasting hypoglycemia affects bone metabolism and central nervous system (CNS) as well as many other organ systems. Only a few related studies are present in pediatric age group. In this study, bone metabolism and CNS are evaluated in 23 patients with GSD type Ia. Age and sex matched healthy children consisted the control group. Blood glucose, pH, HCO₃, cholesterol, triglyceride, uric acid, lactic acid level and number of hypoglycemia episodes parameters are used to divide patients in to two groups as those with poor and good metabolic control. Bone metabolism was evaluated by bone age determination, markers of bone turnover, and bone mineral content (BMC) and areal bone mineral density (BMD) values using “dual-energy x-ray absorptiometry” (DEXA). Bone age was delayed more than -2SD in all patients. Markers of bone turnover revealed increased bone turnover in these patients. Statistically significant difference was found between the BMC and BMD values of the patient and the control group ($p < 0,001$). After the factors affecting these values were determined and further statistical analysis were done for adjustment, difference was still significant ($p < 0,001$). There was also difference between BMC and BMD values of poor and good metabolic control patient groups ($p < 0,05$). BMC and BMD values of healthy control group and good metabolic control patient group were also compared. Difference was not statistically significant ($p > 0,05$). A negative correlation was found between BMC and BMD values and lactate levels ($p < 0,05$). We observed that poor metabolic control has adverse effects on bone metabolism. Evaluation of the CNS was done by visual evoked potential (VEP), brainstem auditory evoked potential (BAEP), magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG) techniques and psychomotor tests. Pathologically delayed P1 latencies were detected bilaterally in five patients, and unilaterally in two patients. Statistically significant difference was observed between the healthy control group and the patient group ($p < 0,05$). Difference between poor and good metabolic

control patient groups were not significant ($p>0,05$). In BAEP evaluation the I-V interpeak latencies used in examination of the central pathways were found to be delayed in two patients. Significant difference was observed between the patient and control groups ($p<0,05$). Difference between poor and good metabolic control patient groups were not significant ($p>0,05$). In EEG evaluation, epileptiform focus was observed in one patient. White matter abnormalities were detected in five patients by MRI evaluation. By psychomotor evaluation, three patients were found to be mildly mentally retarded, two patients were at borderline IQ, and five patients were dull-normal. In CNS evaluation; abnormal findings were found in ten of twelve patients with poor metabolic control.

In conclusion; GSD type Ia patients, especially those with poor metabolic control have increased risk for spontan fracture and subclinical abnormalities of CNS.

Key words: GSD type Ia, bone metabolism, bone mineral density, bone mineral content, central nervous system

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve tarihçe	3
2.2. Glikojen metabolizması	5
2.2.1. Glikojen sentezi	6
2.2.2. Glikojen yıkımı	6
2.3. GDH tip I	8
2.4. GDH tip Ia	9
2.4.1. Hipoglisemi	10
2.4.2. Laktikasidemi	11
2.4.3. Hiperürisemi	11
2.4.5. Hiperlipidemi	12
2.4.6. Hipofosfatemi	13
2.4.7. Böbrek tutulumu	14
2.4.8. Hepatik tümörler	15

2.4.9. Anemi	17
2.5. Kemik metabolizması	17
2.6. Santral sinir sistemi	25
2.7. Tanı	29
2.8. Tedavi	30
2.9. Genetik ve prenatal tanı	32
3. HASTALAR VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR	78
8. EK	99

KISALTMALAR

- SSS: Santral sinir sistemi
G6Faz: Glukoz-6-fosfataz
GDH: Glikojen depo hastalığı
G6F: Glukoz-6-fosfat
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
GFH: Glomerüler filtrasyon hızı
BT: Bilgisayarlı tomografi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
PTH: Paratiroid hormon
ALP: Alkalen fosfataz
KsALP: Kemik spesifik alkalen fosfataz
DPD: Deoksipridinolin
DEXA: “dual-energy x-ray absorptiometry”
KMİ: Kemik mineral içeriği
KMD: Kemik mineral dansitesi
TFR: Tübüler fosfor reabsorpsiyonu
VEP: Görsel uyarılma potansiyeli
BAEP: Beyin sapı uyarılma potansiyeli
EEG: Elektroensefalografi
USG: Ultrasonografi
NDB: Nazogastrik drip beslenme
ÇMN: Çiğ mısır nişastası
AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
GGT: γ -glutamil transferaz
BGVA: Boya göre vücut ağırlığı

TABLÖLAR

TABLO NO	TABLO ADI	SAYFA NO
TABLO 2.1	Glikojen depo hastalıklarının tipleri	4
TABLO 4.1	Hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki boy, vücut ağırlığı persentilleri ve boya göre vücut ağırlıkları	41
TABLO 4.2	Hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki laboratuvar değerleri	43
TABLO 4.3	Hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki metabolik kontrollerini laboratuvar değerleri	45
TABLO 4.4	Hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki laboratuvar ve fizik inceleme bulguları	46
TABLO 4.5	Hastaların son kontrollerindeki kemik metabolizmasına yönelik laboratuvar değerleri	48
TABLO 4.6	Hasta ve kontrol grupları arasında KMİ ve KMD değerlerinin karşılaştırılması	48
TABLO 4.7	İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında KMİ ve KMD değerlerinin karşılaştırılması	49
TABLO 4.8	İyi metabolik kontrole sahip hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında KMİ ve KMD değerlerinin karşılaştırılması	50
TABLO 4.9	Hasta ve kontrol grupları arasında VEP P1 latansı değerlerinin karşılaştırılması	52
TABLO 4.10	İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında VEP P1 latansı değerlerinin karşılaştırılması	52
TABLO 4.11	Hasta ve kontrol grupları arasında BAEP karşılaştırma	53
TABLO 4.12	İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında BAEP I-V intermik latansı değerlerinin karşılaştırılması	54
TABLO 4.13	Kötü metabolik kontrollü hastalarda SSS bulguları	57
TABLO 4.14	İyi metabolik kontrollü hastalarda SSS bulguları	58
TABLO 4.15	Hastaların SSS inceleme bulguları	58

ŞEKİLLER

ŞEKİL NO	ŞEKİL ADI	SAYFA NO
ŞEKİL 2.1	GDH'na neden olan enzim eksiklikleri ve buldukları dokular	5
ŞEKİL 2.2	G6Faz enzim sistemi ve glikojen metabolizması	7
ŞEKİL 2.3	G6Faz enzim sistemi	9
ŞEKİL 2.4	Glikojen Depo Hastalığı tip I'de görülen metabolik bozukluklar	13
ŞEKİL 4.1	Kötü metabolik kontrol grubundan bir hastanın patolojik kırıklarını gösteren direk grafilere	47
ŞEKİL 4.2.	KMİ ve KMD ile laktat arasındaki ilişki	51
ŞEKİL 4.3 a.	Normal VEP inceleme sonucu, b. Anormal VEP inceleme sonucu	53
ŞEKİL 4.4 a.	Normal BAEP inceleme sonucu,	
	b. Anormal BAEP inceleme sonucu	54
ŞEKİL 4.5.	Epileptiform odak saptanan hastanın EEG'si	55
ŞEKİL 4.6.	Kötü metabolik kontrol grubundan iki hastanın MRG bulguları	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glikojen depo hastalıkları (GDH) glikojen metabolizmasını etkileyen kalıtsal metabolik hastalıklardır. Glikojen sentez veya yıkımından sorumlu enzimlerin eksikliği sonucunda başta karaciğer ve kas dokusu olmak üzere enzimin bulunduğu dokularda glikojenin anormal birikimi ile oluşurlar¹.

Eksik olan enzim veya proteine ve etkilenen organa göre şimdiye kadar 12 tipi tanımlanan glikojen depo hastalıklarının büyük çoğunluğu otozomal resesif geçiş gösterir¹. Akriba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde otozomal resesif geçiş gösteren metabolik hastalıkların görülme olasılığı da daha fazla beklenmektedir². Glikojen depo hastalıkları tiplerinden bölgelere göre değişmekle birlikte en sık tip 1 görülmektedir³. GDH tip 1'in dört alt tipi vardır; tip Ia, Ib, Ic ve Id. Bunların da %80'den fazlasını tip Ia oluşturur⁴.

Yenidoğan döneminden itibaren semptomatik olabilen ve metabolik kontrolü sağlanamadığında morbiditesi yüksek olan GDH tip I'in seyrinde başta karaciğer ve kas dokusu olmak üzere birçok sistem etkilenmektedir. Hipoglisemi, hiperlaktikasidemi, hiperlipidemi ve hiperürisemi en karakteristik metabolik bozukluklardır⁵. Hastaların uzun dönem izlemlerinde, özellikle iyi metabolik kontrol sağlanamayanlarda taş bebek yüz görünümü, boy kısalığı, trunkal obesite, kas zayıflığı, cilt ksantomları, gut, kronik ishal, karaciğer adenomu, trombosit disfonksiyonu, böbrek yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, anemi, osteoporoz ve santral sinir sistemi komplikasyonları gelişir^{6,7,8,9,10,11,12}.

Erişkin GDH tip Ia hastalarında osteopeni ve buna bağlı semptomlar bilinen bir komplikasyon iken⁴⁷, çocukluk çağında bu konuda az sayıda çalışma vardır. Daha önce yapılan çalışmalarda; konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle kemik kortikal kalınlığı değerlendirilmiş ve osteoporoz gelişme riski gösterilmiştir⁹². Histopatolojik bir çalışmada GDH'ında, kemik matriksin mineralizasyonunda azalma ile karakterize osteomalazinin aksine, kemik kütlelerinde azalma ile karakterize osteoporoz olduğu gösterilmiştir⁹³. Sonraki yıllarda kemik mineral dansitesi ve kemik yapım-yıkım belirteçleri gibi yöntemlerle hastalarda osteoporozu yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmış ve özellikle iyi metabolik kontrol sağlanamayan hastalarda osteoporoz saptanmıştır.

Glikojen depo hastalığında görülen hipoglisemi ve diğer metabolik bozukluklar sonucu bir çok sistem gibi santral sinir sistemi (SSS) de etkilenmektedir. Şimdiye kadar yalnız bir çalışmada, tip I hastalarında SSS hasarı elektroensefalografi, uyarılma potansiyelleri, manyetik rezonans görüntüleme ve psikometrik değerlendirme testleri ile değerlendirilmiş ve tekrarlayan ağır hipoglisemi ataklarına ve kötü metabolik kontrol parametrelerine sahip hastalarda değişik SSS bozuklukları saptanmıştır¹².

Bu çalışmada glikojen depo hastalıkları içerisinde bizim serimizde de en sık saptanan tip Ia hastalarının uzun dönem izlemlerinde karşılaşılan osteoporoz, kemik metabolizması değişiklikleri ve santral sinir sistemi komplikasyonları yönünden incelenmesi planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE TARİHÇE:

Glikojen depo hastalığı ilk kez 1928 yılında van Creveld tarafından bir hastada çocukluk çağının karbonhidrat metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmıştır¹³. Daha sonra retrospektif olarak değerlendirildiğinde hastanın GDH tip III olduğu anlaşılmıştır. Von Gierke, 1929 yılında, bir kız çocuğunun otopsisinde karaciğer ve böbrekte çok miktarda glikojen depolanmasına bağlı büyümeyi göstermiştir¹⁴. Schoenheimer aynı hastanın karaciğerinde yaptığı biyokimyasal incelemelerde, biriken glikojenin glukoz rezidülerinden oluştuğunu ve normal karaciğerde bunun yıkılabileceğini saptamıştır¹⁵. Von Gierke ve Schoenheimer, hastalarında glikojen yıkımını sağlayan maddenin eksik olduğu sonucuna varmışlardır. 1952 yılında Gerty ve Carl Cori benzer kliniği olan hastaların karaciğer dokusunda glukoz-6-fosfataz (G6Faz) enziminin eksik olduğunu göstermişlerdir¹⁶. Böylece GDH tip I, enzim eksikliği gösterilen ilk metabolik hastalık olmuştur. 1950'li yılların sonlarına doğru aynı klinik ve biyokimyasal bozukluklara sahip ancak dondurulmuş karaciğer dokusunda G6Faz aktivitesi normal olan hastalar tanımlanmıştır¹⁷. 1968 yılında Senior ve Loridan bu hastaları GDH tip Ib olarak tanımlamışlardır¹⁸. 1978 yılında bu hastaların taze karaciğer dokularında enziminin eksikliği gösterilmiştir¹⁹. 1980 yılında Arion ve arkadaşları G6P için T1, fosfat, pirofosfat ve karbamilfosfat için T2 ve glukoz için T3 olarak adlandırdıkları spesifik transmembran taşıyıcı proteinlerin olduğunu öne sürmüşlerdir²⁰. 1983 yılında Nordlie ve arkadaşları mikrozomal zarda fosfat/pirofosfat ve karbamil fosfat taşıyan proteinin (T2) eksikliği sonucu oluşan tip Ic'yi tanımlamışlardır²¹. 1991 yılında Waddell ve arkadaşları ratlarda yaptıkları deneysel çalışmada glukoz taşıyıcı proteini 7 (GLUT7)'yi ve genini saptamışlardır²². Ancak daha sonra bu mutasyonun G6P taşıyıcı geninde olduğunu anlaşılması üzerine çalışmalarını geri çekmişlerdir²³. 1993 yılında Lei ve arkadaşları G6Faz genini ve GDH tip Ia'ya neden olan mutasyonlarını saptamışlardır²⁴. 1997 yılında Gerin ve arkadaşları G6P taşıyıcı (G6PT) genindeki mutasyonu saptamışlardır²⁵.

Glikojen depo hastalıkları (GDH) glikojen metabolizmasını etkileyen kalıtsal metabolik hastalıklardır. Glikojen sentez veya yıkımından sorumlu enzimlerin eksikliği sonucunda enzimin bulunduğu dokularda glikojenin anormal birikimi ile

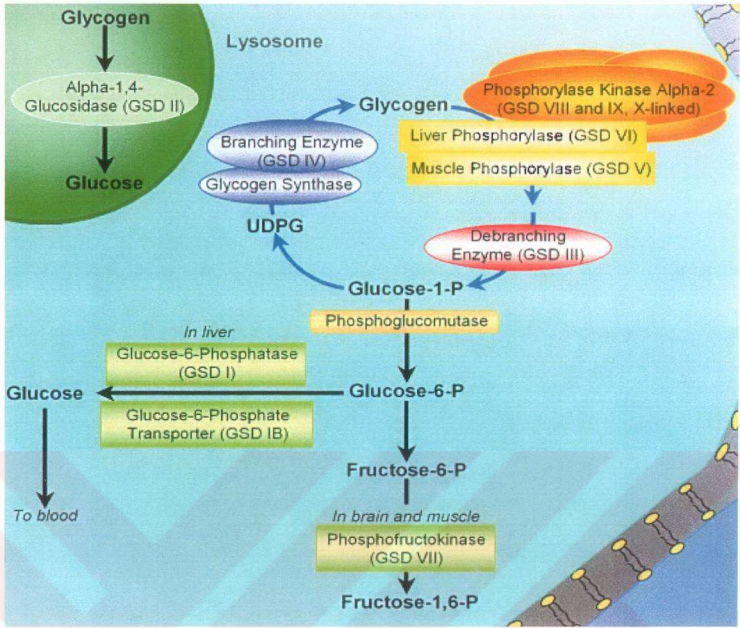
oluşurlar. Glikojenin büyük kısmını içeren karaciğer ve kas, en fazla etkilenen dokulardır¹.

Glikojen depo hastalığının şimdiye kadar 12 tipi bildirilmiştir. Eksik olan enzim veya protein ve etkilenen organa göre sınıflandırılan bu tiplerin klinik, biyokimyasal ve genetik olarak farklılık gösteren alt tipleri de tanımlanmıştır¹(Tablo 2.1.). GDH tip I, III, IV, VI, IX, XI ve 0 karaciğeri etkileyen tiplerdir. Tip II yaygın doku tutulumu gösterirken, tip V ve VII iskelet ve bazen kalp kasını etkiler (Şekil 2.1.).

GDH insidansı 20.000-25.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmiştir¹. Glikojen depo hastalarının % 80'ini tip I, III ve IX oluşturur. Bu üç tipin insidansı 30.000 doğumda bir olarak bildirilmektedir²⁶. En sık görülen tip Ia'nın insidansı ise 100.000-300.000 canlı doğumda birdir²⁷. Tip Ia görülme sıklığı tüm GDH tipleri içinde % 21 iken; karaciğer tutulumu ön planda olan tipler içerisindeki oranı % 26-34 arasında değişmektedir²².

Tip	Etkilenen enzim	Etkilenen doku
0	Glikojen sentetaz	Karaciğer
Ia	Glukoz-6-fosfataz	Karaciğer
Ib	Mikrozomal zar Glu-6-P taşıyıcısı	Karaciğer, lökositler
Ic	Mikrozomal zar fosfat taşıyıcısı	Karaciğer
II	Lizozomal asit alfa-glukosidaz	Lizozom içeren dokular
III	Amilo-1,6-glukosidaz (Debrancher enzimi)	Karaciğer, kas, kalp
IV	Amilo-1,4-1,6-trans-glukosidaz (Brancher enzimi)	Karaciğer, kas
V	Kas fosforilazı	Kas
VI	Karaciğer fosforilazı	Karaciğer
VII	Kas fosfofruktokinaz-1	Kas, eritrositler
VIa/VIII/ IX	Fosforilaz b kinaz	Karaciğer, kas, lökosit
XI	Glukoz taşıyıcısı-2	Karaciğer

Tablo 2.1: Glikojen Depo Hastalıkları'nın tipleri



Şekil 2.1. GDH'na neden olan enzim eksiklikleri ve buldukları dokular

2.2. GLİKOJEN METABOLİZMASI

Glukozun depo şekli olan glikojen 1800'lü yılların ortalarında Claude Bernard tarafından kimyasal ve fizyolojik özellikleri ile birlikte tanımlanmıştır²⁸.

Glikojen en fazla karaciğer ve kasta bulunur¹. Kas dokusu ağırlığının % 1-3'ü kadar glikojeni depolayabilirken; karaciğer %5-8'ini depolayabilir¹. Yaş karaciğer dokusunun 100 gramında normalde 5-6 gr glikojen vardır²⁹. Glikojenin bulunduğu dokulardaki fonksiyonu değişiktir. İskelet kasında kısa süreli yüksek enerji sağlarken; beyinde hipoksi veya hipoglisemi gibi acil durumlarda enerji kaynağı olarak kullanılır. Kan glukoz düzeyi yüksek iken karaciğerde depolanan glikojen; hipoglisemi durumunda kan glukozunu yükseltmek için yıkılır¹.

Glikojenin yapısındaki glukoz molekülleri α 1-4 glikozid bağları ile düz zincirler oluşturup, her 4-10 glukoz molekülünde α 1-6 bağları ile dallanma gösterirler¹. Glikojenin yapısına α 1-4 bağları %93; α 1-6 bağları ise %7 oranında

katılır²⁵. Karaciğer ve kasta bulunan glikojenin yapıları farklılık gösterir. Kas glikojeni 60.000 glukoz molekülü içeren küresel β partiküllerinden; karaciğer glikojeni ise β partiküllerinin bir araya gelmesi ile oluşan rozet şeklindeki α partiküllerinden oluşur¹. Glikojenin yapısında her bir β partikülüne kovalent bağla eklenmiş, 37 kDa ağırlığında “glikojenin” adı verilen bir protein bulunur. Bu proteinin 194 tirozin kısmına bir ya da iki glukoz molekülünün bağlanması, glikojen sentezinin ilk basamağını oluşturur. Daha sonra glikojenin proteini glukozil transferaz aktivitesi göstererek altı glukoz molekülünü yapısına katar ve glikojen sentezinin sekiz glukoz içeren ilk molekülünü oluşturur¹.

2.2.1. Glikojen Sentezi:

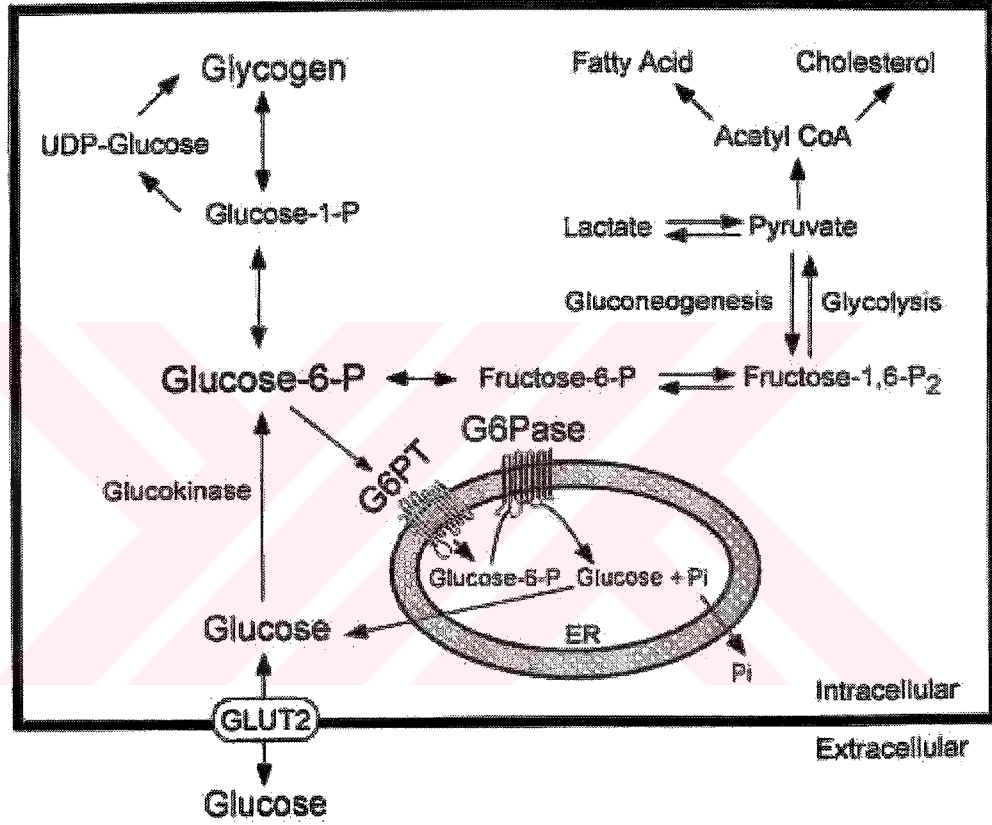
Karaciğere ulaşan egzojen glukoz, “glukokinaz” enzimi tarafından fosforile edilerek glukoz-6-fosfat (glu-6F)’a dönüşür²⁵. Hekzokinaz izoenzimi olan glukokinaz sadece karaciğer ve pankreas adacık hücrelerinde bulunur. Yüksek insülin düzeyi ve tokluk enzim aktivitesini artırırken, açlık azaltır¹. Glu-6P’nin bir kısmı da glukoneojenez yolu ile gliserol, laktik asit ve alaninden oluşur. Oluşan glu-6P glikojen sentezinde, pentoz fosfat yolunda veya glikolizde kullanılabilir²⁵(Şekil 2.2.).

Glu-6P, fosfoglukomutaz enzimi ile glukoz-1-fosfat (glu-1-P)’a çevrilir. Üridin difosfoglukoz (UDP-Glu) pirofosforilaz enzimi, üridin trifosfat (UTP)’ı kullanarak UDP-Glu ve pirofosfatı oluşturur. “Glikojen sentetaz” enzimi, UDP-Glu’un glukoz birimini glikojenin proteinine bağlı sekiz glukoz içeren moleküle α 1-4 glikozid bağı ile bağlar. “Branching enzimi” α 1-4 bağı ile bağlı en az altı glukozil ünitesini glikojen zincirinin uç kısmından alarak, aynı veya komşu zincir üzerine α 1-6 pozisyonunda bağlar. Bu dallanma glukozil ünitelerinin küresel bir molekül olarak paketlenmesine yardımcı olur¹.

2.2.2. Glikojen Yıkımı:

Glikojen yıkımında “fosforilaz kinaz” enzimi görev alır. Glikojenin terminal glukoz molekülünü glu-1-P olarak hidrolize eder. Dallanma noktasına dört glukoz birimi kalınca, kompleks yapısı olan “debrancher” enziminin glikozil transferaz kısmı, üç glukoz birimini α 1-4 glikozid bağı ile başka bir glikojen birimine taşır. Debrancher enziminin amilo-1,6-glukozidaz kısmı ise dördüncü glukoz birimini serbest glukoz olarak hidrolize eder¹. Glikojenin %90’ı glu-1P; %10’u ise serbest

glukoz olarak yıkılır. Oluşan glu-1P, fosfoglukomutaz enzimi ile glu-6-P'a çevrilir. Fosfat ile bağlı olan glukoz hücre dışına çıkamaz. Serbest glukoz, G6Faz enzimi bulunan karaciğer, böbrek ve barsak dokusunda oluşur. Enzim mikrozom içinde olduğundan, Glu-6-P'ın mikrozomal zardaki özel bir taşıyıcı proteinin yardımı ile sitoplazmadan mikrozomun içine taşınması gerekir²⁵(Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. G6Faz enzim sistemi ve glikojen metabolizması

Glikojen metabolizmasının hız kısıtlayıcı enzimleri glikojen sentetaz ve glikojen fosforilazdır. Her iki enzim de aktif veya inaktif formda bulunabilir. Bu enzimlerin aktivasyon durumları cAMP'e bağımlı fosforilasyon-defosforilasyon mekanizması ile kontrol edilir³⁰. Glikojen metabolizmasının hormonal kontrolünde insülin ve glukagon önemli rol oynar. Toklukta salınan insülin, glikojen sentetaz ve fosforilaz enzimlerinin defosforilasyonunu artırır, glikojen sentezini sağlar. Açlıkta düzeyi artan glukagon ve epinefrin ise kan glukozunu yükseltmek için glikojen sentetaz ve fosforilaz enzimlerinin fosforilasyonunu artırarak, glikojenin yıkımına neden olur¹.

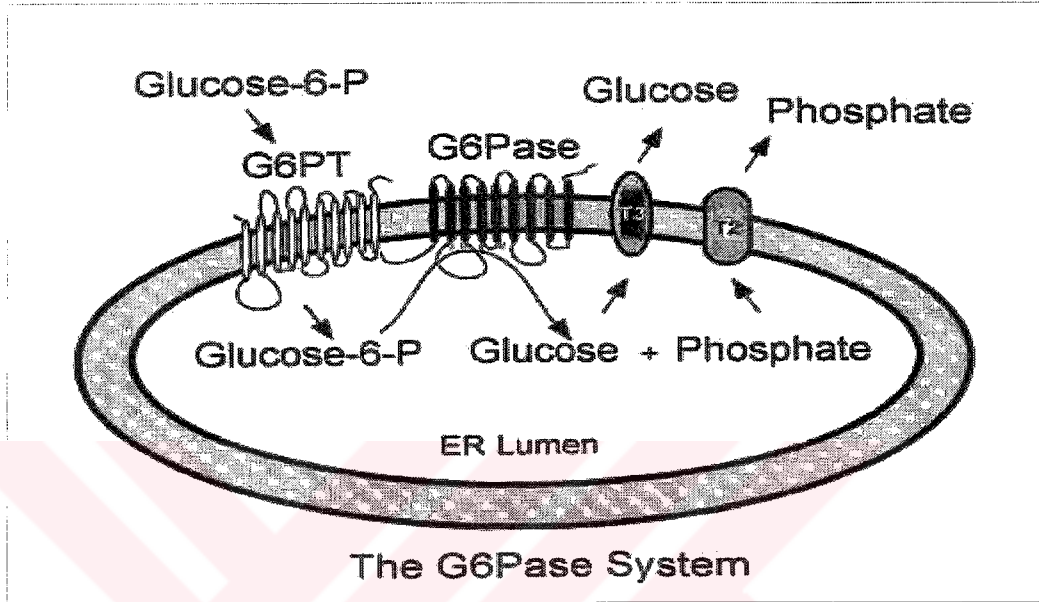
Glikojenin yıkımında rol alan diğerk bir enzim lizozomal asid- α -glukosidazdır. Bu yolla oluşan glukozun, endojen glukoz üretiminin %10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir. Yenidoğan döneminde, açlıkta endojen glukoz üretimi 6,07 mg/kg/dakika olup; altı yaşa kadar 7,1 mg/kg/dk'ya çıkar. Yetişkinlerde ise 2,23 mg/kg/dk'ya inmektedir³¹. Hepatik glikojen depoları yetişkinde 24 saat dayanırken; bebek ve çocuklarda yüksek glukoz ihtiyacı nedeniyle daha çabuk tükenmektedir²⁵.

2.3.GDH TİP I

İlk olarak 1929 yılında Von Gierke GDH tip I'i klinik olarak tanımladıktan sonra, Gerty ve Carl Cori 1952 yılında hastalarda G6Faz enzim aktivitesinin eksik olduğunu gösterdiler. Senior ve Loridan 1968 yılında, kliniği tip I ile uyumlu bazı hastaların dondurulmuş karaciğerk doku örneklerinde G6Faz enzim aktivitesinin normal olduğunu göstererek "glikojenozis tip Ib"yi tanımladılar. Lange ve arkadaşları da 1980 yılında mikrozomal zarda G6Faz taşıyıcı sistemindeki bozukluğun tip Ib'ye neden olduğunu gösterdiler¹. Daha sonra Nordlie ve arkadaşları 1983 yılında mikrozomal zarda fosfat/pirofosfat ve karbamil fosfat taşıyan proteinin (T2) eksikliği sonucu oluşan tip Ic'yi tanımladılar²².

G6Faz enzimi karaciğerk, böbrek ve pankreas β hücrelerinde yüksek düzeyde bulunur¹. Az miktarda ince barsak mukozası, adrenaller, beyin, dalak, testis, akciğerk ve safra kesesinde de bulunduğu gösterilmiřtir¹. Glukojenolitik ve glukoneojenik yolun terminal reaksiyonlarını katalize eden bu enzim; karaciğerk karbonhidrat metabolizmasında da kritik bir rol oynar. Glikojen metabolizmasında rol alan tüm enzimler sitoplazmada yer alırken; G6Faz enzim sisteminin aktif kısmı endoplazmik retikulumun (ER) lümeninde yer alır³². Substrat olan G6P ve ürünler olan glukoz ve fosfatın ER zarından geçebilmeleri için taşıyıcı proteinlere ihtiyaç vardır. G6Faz'ın katalitik alt ünitesi glu-6-P'ın glukoz ve fosfata hidrolize olmasını sağlar. Sağlam ve bozuk mikrozomlarda G6Faz aktivitesi eksikliği G6Faz'ın katalitik alt ünitesinde sorun olduğunu gösterir ve bu durumda oluşan hastalık GDH tip Ia olarak adlandırılır. G6Faz enzim aktivitesinin sağlam mikrozomlarda eksik olup bozuk mikrozomlarda normal olması ise taşıyıcı proteinlerde sorun olduğuna işaret eder. Glu-6-P'ı sitoplazmadan ER'a taşıyan glu-6-P taşıyıcı proteini eksikliğinde GDH tip Ib gelişir. Fosfatı ER'dan sitoplazmaya taşıyan fosfat/pirofosfat taşıyıcı proteini

eksikliğinde ise tip Ic gelişir. Ayrıca glukozu ER'dan sitoplazmaya taşıyan glukoz taşıyıcı proteini 7 (GLUT7) eksikliğinde GDH tip Id gelişeceği öne sürülmüş, ancak şimdiye kadar böyle bir hasta bildirilmemiştir²⁴(Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. G6Faz enzim sistemi

2.4. GDH TİP Ia

Yenidoğan döneminde hipoglisemi ve laktik asidoz ile bulgu verebilirken; bebeklik döneminde hipoglisemi, hepatomegali, karında şişlik, takipne, hipoglisemik nöbetler, büyüme geriliği ve hipotoni ile kendini gösterir¹. İshal atakları ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kolay morarma ve burun kanamaları görülebilir^{8,10}. Çocukluk döneminde belirgin hepatomegali, boy kısalığı, taş bebek yüz görünümü, zayıf ekstremite ile beraber gövdede obesite görülebilir. Hiperlipidemiye bağlı olarak, ekstremelerde ksantomlar¹, retinada paramaküler değişiklikler görülebilir³³. Hiperürisemiye bağlı gelişen gut püberteden önce nadiren görülür¹. Glukoz metabolizmasının düzenlenmesi dışındaki diğer karaciğer fonksiyonları normaldir ve bu hastalarda siroz gelişmez⁶. Hastalar ikinci dekattan sonra karsinoma dönüşme potansiyeli olan karaciğer adenomu geliştirebilirler³⁴. Hastaların çoğunda böbrekler simetrik olarak büyümüştür. Glomerüler hiperfiltrasyon ilk bulgu olabilir. Mikroalbuminüri ve proteinüri, tübül disfonksiyon gelişip; hipertansiyon ve sonuçta, son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir³⁵. Anemi, overde kist gelişimi,

pankreatit ve pulmoner hipertansiyon gelişebilir⁶. Hiperlipidemi nedeniyle ateroskleroz yönünden risk altındadırlar³⁶. Hastalarda osteoporoz ve değişen derecelerde santral sinir sistemi bozuklukları geliştiği bilinmektedir.

Hipoglisemi, hiperlaktikasidemi, hiperlipidemi ve hiperürisemi GDH tip Ia'nın en karakterisitk metabolik bozukluklarıdır¹(Şekil2.4.). İyi metabolik kontrol sağlanamayan hastalarda, uzun dönemde komplikasyonlar gelişmektedir.

2.4.1. Hipoglisemi: Açlık hipoglisemisi ve bunun sonucunda gelişen metabolik bozukluklar GDH tip Ia hastalarındaki ana sorunlardır. Karaciğerdeki G6Faz enzim aktivitesindeki eksikliğe bağlı olarak glukojenoliz ve glukoneogenezin son basamağı gerçekleşmemektedir. Buna bağlı olarak hastalar, açlık durumunda kan glukoz düzeyini normal sınırlarda tutamamaktadırlar. Hipoglisemik semptomlar 3-4 ay civarında, bebeklerde gece beslenmenin seyrekleştiği dönemde belirgin hale gelir¹. Genellikle sabaha karşı huzursuzluk, beslenme güçlüğü, kusma ve konvülsiyon görülür³⁷. Biyokimyasal olarak saptanan hipoglisemiye her zaman klinik semptomlar eşlik etmez. Hastalar kan glukoz düzeyleri 20 mg/dl'nin altına düştüğünde bile bulgu vermeyebilirler. Hastaların hipoglisemiye adaptasyonunun yüksek kan laktik asit düzeyi sayesinde olduğu düşünülmektedir. Laktik asit beyin metabolizması için alternatif bir enerji kaynağıdır³³. Endojen glukoz üretimi çocuklarda normalin yarısı iken, yetişkin hastalarda normalin 2/3'üne çıkmaktadır¹. Endojen glukoz üretimine rağmen açlıkta, egzersiz sırasında ve glukagon infüzyonu sonrasında hastalar kan glukoz düzeylerini artıramazlar. Yaşla birlikte endojen glukoz üretimindeki artışın mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Karaciğerde bulunan rezidüel G6Faz aktivitesi veya spesifik olmayan fosfatazların endojen glukoz üretimini sağladığı düşünülmüş, fakat gösterilememiştir¹. Yüksek glukagon düzeyine bağlı oluşan otofaji ve sonrasında lizozomal asit- α -glukosidaz enzim aktivitesinin bazal glukoz üretiminin %10'unu karşıladığı düşünülmekte, fakat kontrolü olmadığından endojen glukoz üretiminde ana mekanizma olarak kabul edilmemektedir. Glikojenden serbest glukoz üreten amilo-1,6-glukozidaz enzimi, karaciğer tarafından üretilen glukozun %8-10'unu sağlar. Bu yol, kanıtlanmamışsa da, endojen glukoz üretiminde rol oynayan en önemli mekanizma olarak kabul edilir^{1,33}. Hastalarda yaş arttıkça hipogliseminin azalmasında, endojen glukoz üretimindeki artışın yanında

hipoglisemiye bağlı oluşan kronik hipoinsülinizmin de etkili olduğu düşünölmektedir¹. Hastalarda glukoz tolerans testi sonuçları prediyabetik tipte bulunur. Düşük insülin cevabına bağlı, glukoz düzeyi uzun süre yüksek kalır²⁸. Kan insülin düzeyi normalin altında iken glukoz ve arginin infüzyonu sonrasında insülin cevabı da düşük bulunmuştur. Hipoglisemi ataklarının pankreasın insülin cevabını azaltarak hipoinsülinizme neden olduğu düşünölmektedir³⁸.

2.4.2. Laktikasidemi: Laktik asit normalde kas dokusunda ve eritrositlerde anaerobik yolla oluşur. Karaciğerde piruvata dönüşerek trisiklik asit döngüsü, yağ asidi sentezi veya glukoneogenezisde kullanılır. GDH tip I hastalarında glikojenolizis, glukoneogenez yoluyla ve glukokinaz enzimi ile fosforile edilerek üretilen glu-6-P karaciğerde birikir¹. Glu-6-P ile dengede olan fruktoz-6-P, fruktoz 2,6-bifosfatı arttırıp, fosfofruktokinaz enzimini aktive eder³⁹. Glikoliz artar ve glukozu çevrilemeyen glu-6-P glikolitik yolu izleyerek laktik asite dönüşür. G6Faz eksikliği sonucu laktik asit, glukoneogenezisde de kullanılamaz. Sonuçta kan laktik asit düzeyi normalin 4-8 katına kadar yükselir. Beraberinde pirüvik asit düzeyi de artar. Uzun süreli açlık veya enfeksiyon gibi durumlarda kan laktik asit miktarı çok fazla artarak ciddi metabolik asidoza neden olur^{1,33}. Galaktoz, fruktoz ve gliserol de glukozu çevrilemeyip kan laktik asit düzeyinin artmasına yardımcı olur¹. Hastalara glukoz verilmesi karaciğerde laktik asit oluşumunu baskılar. Kanda glukoz yükselirken, laktik asit seviyesi düşer. Bu cevap G6Faz eksikliği için tipiktir⁶. Uygun tedavi ile normoglisemi sağlanan hastalarda, kan laktat düzeyi her zaman normale dönmemekte; 27-45 mg/dl (N: 4,5-23 mg/dl) düzeyinde kalmaktadır. Bu durum serebral fonksiyonların korunması açısından önemlidir³³. Laktikasidemi ve metabolik asidozun enzim inhibisyonu yaparak, yenidoğan döneminde hiperamonemiye neden olabileceği bildirilmiřtir⁴⁰.

2.4.3. Hiperürisemi: Üretimin artması ve böbreklerden atılımın azalması sonucu gelişir¹. Hipoglisemi, glukagon düzeyini arttırıp, glikojen yıkımını ve glu-6-P oluşumunu sağlar. Yetersiz G6Faz aktivitesi nedeniyle azalan inorganik fosfat, ATP sentezinde de azalmaya neden olur. Biriken ADP ise hipoksantin, ksantin, inozin ve ürik asite yıkılır. Düşük ATP düzeyi pürin sentezini arttırır. Düzeyi normalden

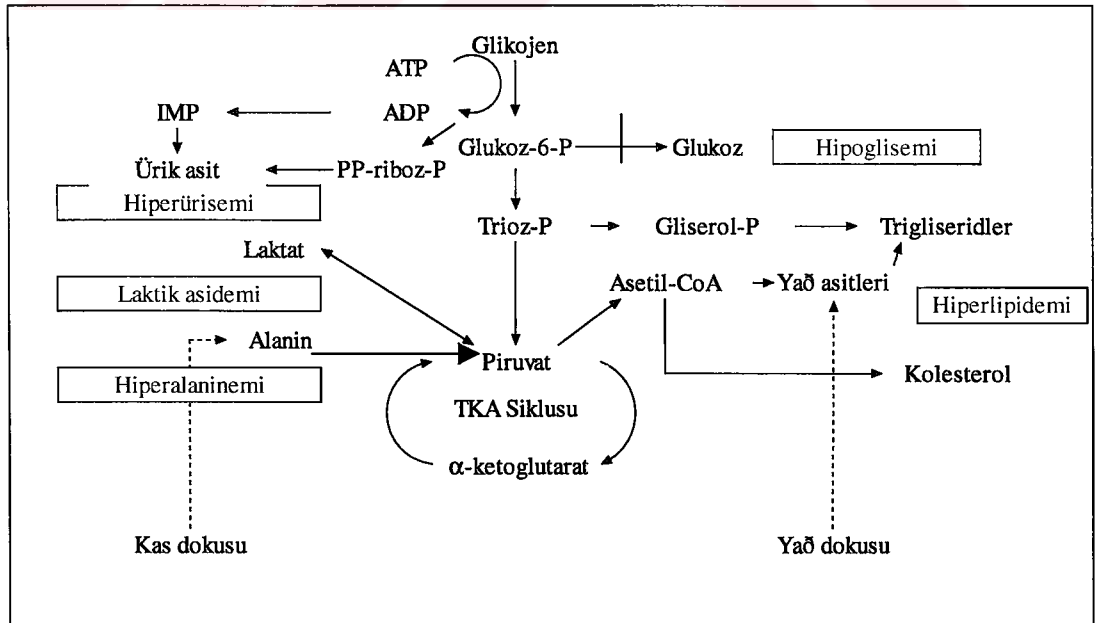
yüksek bulunan glutamin ve heksoz monofosfat şantının aktivitesinin artması ile oluşan riboz-5-fosfat, pürin sentezinde kullanılır. Ayrıca laktik asit ve ürik asit proksimal tübüllerden ortak bir taşıyıcı ile atılırlar. Laktik asit düzeyinin artması kompetitif inhibisyonla ürik asit atılımını azaltır ve kan ürik asit düzeyinin artmasına yardımcı olur. Hiperürisemi önlenmezse gut, böbrek taşları ve gut nefropatisi gibi komplikasyonlar görülebilir.

2.4.5. Hiperlipidemi: Anormal yağ depolanması, taş bebek yüz görünümüne, gövdede obeziteye ve karaciğerde büyümeye neden olur³³. Trigliserid seviyesi 6000 mg/dl'ye; kolesterol düzeyi ise 400-600 mg/dl'ye kadar yükselebilir. Ksantomlar tipik olarak puberte çağında, ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde görülür. Hiperlipidemi ile orantılı olarak ksantomlar erken dönemde de ortaya çıkabilir. GDH tip I'de artan hepatik glikoliz sonucu oluşan nikotinamid-adenin dinükleotid (NADH), nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH), asetil koenzim A (asetil KoA) ve gliserol-3-fosfat; yağ asidi, kolesterol ve trigliserid sentezini arttırırlar³⁸. Bunun yanında hipoglisemi sonucu periferik lipoliz de artar. Böylece kanda serbest yağ asitlerinin düzeyi yükselir. Diyet tedavisine rağmen hastaların çoğunda trigliserid yüksekliği devam eder. Bunda lipid sentezinin artması yanında hipoinsülinizme bağlı lipoprotein lipaz aktivitesinin ve periferik yağ asidi kullanımının azalması da rol oynar¹. Hiperlipidemiye rağmen hastalarda esansiyel yağ asidi eksikliği görülebilir. Esansiyel yağ asidi eksikliği klinik bulguya neden olmasa da büyüme geriliğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁴¹. Artmış pirüvat ve glukagon tarafından uyarılan pirüvat karboksilaz enzimi etkisiyle artan okzaloasetat, asetil-KoA ile sitratı oluşturur. Sitrat daha sonra malonil koenzim A'ya karboksile olacak olan sitozolik asetil KoA için kaynak oluşturur. Yüksek malonil koenzim A düzeyi, karnitin palmitoyl transferaz-I'i inhibe ederek, yağ asitlerinin mitokondriye alınmasını engelleyip, beta oksidasyonu önler⁴². Bu sayede hastalarda hipoglisemiye rağmen belirgin ketozis görülmez⁴³.

Hastalarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)-kolesterol artmış, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyi ise azalmıştır. Plazma apolipoprotein A-I ve A-II normal veya hafif düşük iken, apolipoprotein B, C-I, C-II, C-III ve E düzeyleri yüksektir. Koroner arter

hastalığı ve ateroskleroz gelişme riski yüksek görünen bu lipoprotein profiline rağmen, erken dönemde koroner arter hastalığı ve ateroskleroz bildirilen hasta sayısı çok azdır. Mason ve arkadaşları 1955 yılında, 10 yaşında progresif sağ kalp yetmezliğinden ölen GDH tip Ia'lı bir kız çocuğunun otopsisinde az miktarda ateromatöz plak olduğunu göstermişlerdir⁴⁴. Talente ve arkadaşları, 37 erişkin GDH tip Ia hastasından 35 yaşındaki iki hastada koroner arter hastalığı olduğunu bildirmişlerdir⁴⁵. Rake ve arkadaşları, 43 erişkin GDH tip Ia hastasından yalnız 46 yaşında ölen bir kadın hastada çok sayıda ateromatöz plak saptamışlardır⁴⁶. GDH tip Ia hastalarında görülen dislipidemiye karşı vasküler koruyucu mekanizmalar öne sürülmüştür. GDH tip Ia hastalarında çalışılan damar endotel fonksiyonları normal bulunmuştur⁴⁷. Bozulmuş trombosit agregasyonu¹⁰, antioksidan etkiye katkı olarak hiperürisemi⁴⁸, Apolipoprotein E yüksekliği⁴⁹, LDL'nin oksidasyona azalmış duyarlılığı⁵⁰ koruyucu faktörler olabilir.

2.4.6. Hipofosfatemi: Hipoglisemi ve asidoz atakları sırasında, G6Faz eksikliği nedeniyle karaciğer hücreleri yeterli inorganik fosfatı sağlayamaz. Fosfat ihtiyacı nedeniyle fosfat plazmadan hücre içine alınır. Sonuçta hipofosfatemi oluşur. Kullanıma bağlı hücre içi fosfatın da azalması ile ATP yerine ısı üretilir. Bazı hastalarda hipoglisemi ve asidoz sırasında görülen tekrarlayan ateş atakları bu şekilde açıklanmaktadır⁴³.



Şekil 2.4. Glikojen Depo Hastalığı tip I'de görülen metabolik bozukluklar

2.4.7. Böbrek tutulumu: GDH tip I hastalarında böbrekler bilateral büyüktür ve tip I'in tip III'den ayrılmasında yardımcı olur. G6Faz böbrek proksimal tübül hücrelerinde bulunur ve bu hücrelerde histolojik olarak glikojen depolanması gösterilmiştir³³.

Böbreklerin büyüklüğüne glikojen depolanması yanında artmış glomerüler filtrasyon hızı (hiperfiltrasyon) ve artmış renal kan akımı (hiperperfüzyon) da katkıda bulunur^{51,52}. G6Faz eksikliğine bağlı metabolizması bozulan böbrek tübül hücrelerinde oluşan enerji açığını kapatmak için böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nin arttığı düşünülmektedir⁵³. İlk dönemde semptomsuz başlayan hiperfiltrasyon daha sonra mikroalbuminüri ve ağır proteinüri ile kendini gösteren glomerüler hasara yol açar⁵⁴. Yüksek glukagon düzeyinin ve hiperlaktikacideminin hiperfiltrasyon oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir^{33,55}.

Böbrek hasarına bağlı bulgular genellikle geç dönemde görülmesine rağmen iki yaşında hipertansiyon ve proteinüri ile bulgu veren bir hasta bildirilmiştir⁵⁶. Böbrek tutulumu olan hastalarda geç dönemde proteinüri, hipertansiyon, hematüri, kreatinin klirensinin azalması ve progresif böbrek yetmezliğine bağlı ölüm görülebilir. GDH tip I hastalarında görülen böbrek tutulumu, insülin bağımlı diabetes mellitus hastalarında görülen böbrek tutulumu ile benzerlikler göstermektedir⁵⁷.

Histolojik olarak fokal segmental glomerülosklerozis, interstisiyel fibrozis, tübüler atrofi ve belirgin arteriyoskleroz görülür. Elektron mikroskopik incelemede, fokal mezenjial matrikste genişleme, tuft kollapsı ve hyalinozis yanında yama tarzında kronik inflamatuvar hücre birikimi ve interstisiyel fibrozis tespit edilir. Glomerüler bazal membranda ise düzensiz kalınlaşmalar ve lamelleşme ile glikojen depolanması görülür⁵⁸. Hastaların böbrek glomerül mezenjiumunda, tübüler epitel hücrelerinde ve interstisiumunda elektron mikroskopi ile lipid depolanmasının gösterilmesi, hiperlipideminin ilerleyici böbrek yetmezliği gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Uzun süren hiperürisemi, ürik asit taşlarının oluşmasına veya kronik interstisiyel nefrite (gut nefropatisi) yol açabilir. Taş oluşumunun önlenmesinde diürez yanında alkali tedavisi de önemlidir. Sodyum ürat monohidrat kristallerinin medüller interstisiyel dokuda birikip, inflamasyonu uyarması ve oluşan dev hücre reaksiyonu, interstisiyel fibrozise yol açıp gut nefropatisi ile sonuçlanır.

Hipertansiyon, proteinüri ve idrar konsantrasyon kapasitesinin azalması ile bulgu verir. Ksantin oksidaz inhibitörlerinin (Allopürinol) kullanımı ve metabolik kontrolün sağlanması ürik asit düzeyini normale döndürüp, gut nefropatisi ve taş oluşumu riskini azaltır⁵⁹.

Proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu, özellikle iyi metabolik kontrol sağlanamamış hastalarda idrarda bikarbonat kaybına bağlı oluşan proksimal renal tübüler asidoz, hiperfosfatüri, idrarda β_2 mikroglobülin artışı, glukozüri, proteinüri ve jeneralize aminoasidüri gibi bozukluklarla kendini gösterir. Hastalardaki proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu iyi metabolik kontrol ile düzelmektedir⁶⁰.

Distal tübüler fonksiyon bozukluğu, idrarın yeterince asidifiye edilememesi yanında hiperkalsiüri ve hipositatüriye neden olur. Buna bağlı olarak GDH tip I hastalarında kalsiyum içeren böbrek taşı oluşumu ve nefrokalsinozis görülür^{61,62}. Distal tübüler fonksiyon bozukluğu iyi metabolik kontrol sağlanan hastalarda bile görülmektedir⁶³.

Son dönem böbrek yetmezliği geliştiren hastaların erken yaşta etkin diyet tedavisi almadığının gösterilmesi¹¹ ve iyi metabolik kontrol sağlanamayan hastalarda idrar albümin ekskresyonunun fazla olduğunun gösterilmesi ile⁵⁸, etkili diyet tedavisi ile böbrek tutulumunun önlenebileceği veya geciktirilebileceği bilinmektedir. Böbrek tutulumuna bağlı proteinüri saptanan hastalarda, anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri kullanılmaktadır⁶⁴. ACE inhibitörlerinin, sistemik kan basıncı ve glomerüler basıncı azaltarak mikroalbuminüri ve proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir⁶⁵. GDH tip I hastalarında ACE inhibitörlerinin kullanımını destekleyen geniş serili ve uzun izlem süreli çalışmalar olmasa da, kullanımı bazı çalışmalarda önerilmiştir^{66,67}.

2.4.8. Hepatik tümörler: GDH tip I'de karaciğerde çok sayıda fokal anormallik tanımlanmıştır; adenom, hepatom, hepatoblastom, karsinom, fokal yağlı infiltrasyon, fokal nodüler hiperplazi ve peliozis hepatit⁶⁸ gibi.

Karaciğerde adenom, ilk kez Mason ve Anderson tarafından 1955 yılında GDH olan bir hastanın otopsisinde gösterilmiştir⁶⁹. Adenomlar sıklıkla 2. veya 3. dekatta görülmekle birlikte, 3 yaşındaki bir hastada da bildirilmiştir³³. Önceki çalışmalarda adenom prevalansı, çalışılan hasta grubunun yaşı ile orantılı olarak %22

ile %75 arasında bildirilmiştir⁸. GDH tip I'de görülen adenomların daha önce erkeklerde 2-3 kat daha sık görüldüğü belirtilirken, Avrupa GDH çalışma grubunun verilerine göre her iki cinste eşit olduğu belirtilmiştir. Histolojik yapıları, östrojene bağlı gelişen hepatik adenomlara benzerlik gösterir. Adenom dokusunda fibroz doku ile çevrili nodül, efferent venlerin bulunduğu portal alanlar, dar sinuzoidlerle ayrılmış tabaka şeklinde hepatositler gibi klasik histolojik bulguların yanında “Mallori cisimcikleri”, “nodül içinde nodül” gibi farklı ve prekanseroz olabilecek histolojik değişiklikler de görülebilir. Adenomlar basıya ve tümör içine kanamaya neden olabilirler.

Son zamanlarda karaciğerde gelişen adenomların yüksek miktarda hepsidin mRNA ürettikleri gösterilmiştir. Hepsidin bir peptid hormondur ve barsaklardan ve makrofajlardan demir salınımını kontrol ettiği düşünülmektedir. Adenomu olan GDH tip I hastalarında, adenomu olmayanlara göre daha sık demir tedavisine dirençli anemi görülmesi bu yolla açıklanabilir⁷⁰.

Adenomlar çoğunlukla iyi huyludur, fakat maliyn değişiklik gösterebilirler⁷¹. Hepatik adenomların gelişim mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte değişik mekanizmalar öne sürülmektedir. Değişmiş glukagon/insülin oranının ve buna katkı sağlayan epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF) ve vazopresin gibi büyüme faktörlerinin rolü olabileceği düşünülmüştür⁷⁴. Karaciğer hücresinde glikojen birikiminin prekanseröz bir durum olabileceği de düşünülmektedir. Yüksek malonil koenzim A düzeyi, karnitin palmitoyl transferaz-I'i inhibe ederek yağ asitlerinin mitokondriye alınmasını engelleyip, beta oksidasyonu önler ve yağ asitlerinin peroksizomlarda oksidasyonunu artırarak, hidrojen peroksit oluşumunu sağlar. Oluşan oksidatif stres gen ekspresyonu değişikliklerine ve mutasyon oluşumuna neden olur⁷². Oksidatif stres ayrıca fos, myc, p53 ve ras gibi proto-onkogenleri aktive edebilir⁷⁴.

Adenom gelişim patofizyolojisi kesin olarak bilinmese de, iyi metabolik kontrol sağlanan hastalarda adenom gelişiminin önlendiği ya da en azından oluşumlarda gerileme olduğu yönünde veriler bulunmaktadır. On üç hastalık bir çalışmada erken diyet tedavisi ile iyi metabolik kontrol sağlanan hastaların, 3. dekadlarının ilk yıllarına kadar adenom geliştirmedeği gösterilmiştir⁷³.

Lezyonların tespiti ve izlemi için düzenli aralıklarla ultrasonografi uygulanmalıdır⁷¹. Ultrasonografi ile lezyonun boyutlarında artış veya sınırlarında belirsizlik saptandığında bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmalıdır⁶. Serum α -fetoprotein ve karsino-embriyojenik antijen (CEA) tarama amaçlı kullanılabilir.

GDH tipI'de gelişen adenomlar izlenebilir veya gerektiğinde cerrahi girişim yapılabilir⁷¹. Soliter geniş adenomu olan hastalarda enükleasyon veya parsiyel karaciğer rezeksiyonu yapılabilir, fakat kalan dokuda adenom tekrarlayabilir⁷⁴. Karaciğer transplantasyonu, rezeksiyona uygun olmayan, diyet tedavisine cevapsız, bası, kanama gibi komplikasyonlar geliştiren adenomlu hastalarda ya da metastaz yapmamış karsinom geliştiren hastalarda düşünülmalıdır⁷⁵.

2.4.9. Anemi: Anemi GDH tip I hastalarında sıklıkla görülmektedir^{47,48}. Çoğu hastada mikrositik veya normositiktir ve özellikle erişkin hastalarda demir tedavisine dirençlidir. Primer bağırsak disfonksiyonu veya çığ mısır nişastası alımı ile bağırsaktan demir absorpsiyonunun azalmasına bağlı gelişebilir⁸. Karaciğerde gelişen adenomların yüksek miktarda hepsidin mRNA ürettikleri gösterilmiştir. Hepsidinin barsaklardan ve makrofajlardan demir salınımını kontrol ettiği düşünülmektedir. Adenomu olan GDH tip I hastalarında, adenomu olmayanlara göre daha sık demir tedavisine dirençli anemi görülmesi bununla açıklanabilir⁷⁴.

2.5. KEMİK METABOLİZMASI

Kemik gelişimi, çocukluk ve adolesan çağında devam eden, biyolojik bir süreçtir. Büyüyen bir çocukta kemikler, kıkırdak matrikse gereksinim göstermeyen intramembranöz kemikleşme ve yeniden şekillenme ile daha önce kalsifiye olmuş olan kıkırdak matriksin yerini alan enondral kemikleşme ile oluşur. İntramembranöz kemikleşme periost yüzeyinde gerçekleşerek enine büyümeyi sağlarken; enondral kemikleşme, uzun kemiklerin son kısımlarında bulunan epifizyal büyüme plaklarında gerçekleşerek uzunlamasına büyümeyi sağlar.

Kemikler, organik matriks (osteoid), mineraller (kalsiyum ve fosfat) ve üç tip hücreden (osteoblast, osteosit ve osteoklast) oluşur. Osteoblastlar, stromal kök hücrelerden gelişir ve kemik oluşumunda önemli görevleri vardır. Osteoblastlar, tip 1

kollajen ve osteokalsin gibi kemik matriks proteinlerinin üretilmesi, “transforming growth factor β ” (TGF- β), “bone morphogenetic proteins” (BMPs) ve “insulin-like growth factor I” (IGF-I) gibi büyüme faktörlerinin salgılanması ve yeni oluşmuş matriksin mineralizasyonunu sağlarlar. Osteoblastlar tarafından sentezlenen tip 1 kollajen molekülleri birbirlerine çapraz bağlarla bağlanıp, üç boyutlu helikal yapılar olan fibriller halinde ve diğer matriks komponentleri ile beraber, kalsiyum ve fosforun da üzerine hidroksiapatit kristalleri şeklinde çökebileceği bir ağ oluştururlar. Mineralizasyon, ekstraselüler sıvıda normal kalsiyum ve fosfor oranına ve osteoblastlardan sentezlenen alkalen fosfatazın aktivitesine bağlıdır. Osteositler, kemik matriksini sentezleyen ve daha sonra matriksin parçası haline gelen osteoblastlardan köken alır. Birbirleri ve kemik yüzeyi ile dendritik uzantılarla bağlantılıdır. Önceden kemik ve serum arasında hızlı mineral değişimini kontrol ettikleri düşünülürken, son zamanlardaki çalışmalarda böyle olmadığı anlaşılmıştır. Osteoklastlar, çok çekirdekli hücreler olmaları ve aynı zamanda monosit-makrofaj serisini de oluşturan, kemik iliğindeki multipotent kök hücreden köken almaları yönünden osteoblastlardan farklıdır. Osteoklastlar lizozomlar, çok sayıda mitokondri ve kemik rezorpsiyonunun gerçekleştiği özelleşmiş bir membran bölgesi içerir. Kemik rezorpsiyonu, osteoklastın özelleşmiş membran bölgesinden salgılanan hidrojen iyonlarının sağladığı asidik ortamda, proteolitik enzimlerle gerçekleşmektedir.

Kemik metabolizmasını etkileyen bir çok faktör vardır. Osteoblast ve osteoklastların aktivitesi, sistemik hormonların ve kemik hücrelerinden salgılanan sitokinlerin kontrolü altındadır. Sistemik hormonlardan paratiroid hormon (PTH), 1,25-dihidroksivitamin D ve kalsitonin primer olarak plazma kalsiyum düzeyini etkileyerek etki gösterirken; östrojenler, androjenler, glukokortikoidler, tiroid hormonları ve büyüme hormonu plazma kalsiyum düzeyini etkilemeden kemik hücrelerini etkilerler. Paratiroid hormonun sürekli uygulanması kemik rezorpsiyonunu artırırken, düşük dozlarda aralıklı uygulanması kemik yapımını uyarır. Paratiroid hormonun kemik üzerine etkileri, lokal faktörler ve 1,25-dihidroksivitamin D gibi sistemik hormonların etkisi altındadır. 1,25-dihidroksivitamin D plazma kalsiyum düzeyini arttırmak için osteoklastlar üzerine PTH ile sinerjistik etki gösteren, kemik rezorpsiyonunu sağlayan etkili bir

hormondur. Osteoblastlar üzerinde, osteokalsin ve alkalen fosfataz (ALP) sentezini arttıran uyarıcı etkileri de vardır. Kalsitonin, mononükleer prekürsör hücrelerden osteoklast oluşumunu önleyerek ve osteoklast üzerine direk etki ederek kemik rezorpsiyonunu önler. Glukortikoidler, osteoblast prekürsör hücrelerinin çoğalmasını önleyerek kemik oluşumunu engellerken; bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu önleyip, sekonder hiperparatiroidizme yol açarak kemik rezorpsiyonunu artırır. Tiroid hormonları hem büyüme hormonu sekresyonunu arttırarak dolaylı yoldan, hem de büyüme hormonundan bağımsız mekanizmalarla doğrudan kemik yapımını arttırarak etki gösterirler. Büyüme hormonu, osteoblastlar üzerine doğrudan etki edip, tip 1 prokollajen ve ALP sentezini arttırarak, uzunlamasına kemik büyümesini doza bağımlı olarak uyarır. Büyüme hormonu tedavisi alan bireylerde gözlenen kemik yıkım belirteçlerinin artışı nedeniyle, kemik rezorpsiyonunu arttırdığı da bilinmektedir. Büyüme hormonunun kemik yapımı ve yıkımı üzerine etkileri lokal olarak bulunan IGF-I aracılığı ile olmaktadır. Östrojen ve androjenlerin pubertal büyüme atağının gerçekleşmesinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Östrojen reseptörleri bir çok kemik hücresinde bulunurken, androjen reseptörleri osteoblastlar üzerinde bulunur. Her iki hormon da ALP, tip 1 kollajen, IL-6 ve TGF- β gibi osteoblast fonksiyonlarını gösteren maddelerin sentezini arttırarak etki gösterir.

Plazma fosfor düzeyinin düzenlenmesindeki en önemli mekanizma, tübüler fosfor reabsorpsiyonundaki değişikliklerdir. Fosforun %90'ından fazlası proksimal tübül hücrelerinden geri emilir. Plazma fosforunun geri emilimi, elektriksel ve kimyasal gradiente karşı gerçekleşen aktif transport ile olur. Diyetle alınan fosfor, PTH aktivitesi ve glukokortikoidler tübüler fosfor geri emilimini etkiler.

İnsanlarda uzun dönem asit yükü böbreklerden asit ekskresyonunda artışa neden olur. Asit yükünün devam etmesi sonucu böbreklerden asit ekskresyonu yetersiz kalmakta ve pozitif hidrojen iyon dengesi oluşmaktadır. Vücuttaki asit retansiyonu idrarda kalsiyum ve fosfor atılımını artırır. Bu, uzun dönem asit yükünün tamponlanmasında kemiklerinde görev aldığı gösterir. Asit üretimi normal fakat, böbreklerden atılımı azalmış olan kronik böbrek yetmezlikli hastaların serum bikarbonat düzeylerinin stabilizasyonunda kemiklerin tampon mekanizması önemli rol oynar⁷⁶. Kemikler potansiyel olarak mobilize olabilen geniş bir alkali tuz havuzuna sahiptir. Kemik karbonat içeriği, sodyum ve potasyum konsantrasyonu

asit yüklenen hayvanlarda azalmış bulunmuştur. Kemikler asit yükünün tamponlanması ile ekstraselüler bikarbonat konsantrasyonunun korunmasını sağlar ve metabolik asidozun ilerlemesini önler. Metabolik asidoz kemik mineral içeriğinde azalmaya, osteoklast bağımlı kemik yıkımında artışa ve osteoblast bağımlı kemik yapımında azalmaya neden olur⁷⁷. Metabolik asidozun kemik yapım ve yıkımını, ayrıca serum fosfor konsantrasyonunu azaltarak ve kemik metabolizmasını düzenleyici hormonların biyolojik aktivite veya serum konsantrasyonlarını değiştirerek etkilediği düşünülmektedir⁷⁸.

Çocukluk çağı ve adölesan döneminde kemik oluşumu ön plandadır ve bu kemik kitlesinde net bir artışa neden olur. Zirve kemik kitlesine pubertenin tamamlanmasından kısa bir süre sonra ulaşılır ve 30'lu yaşlara kadar stabil kalır.

Osteoporoz düşük kemik kitlesi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Osteoporoz insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Kalıtsal özellikler, yaş, menapoz, beslenme, kronik hastalıklar ve uygulanan değişik tedaviler osteoporoz için risk faktörüdürler. Kalıtsal özelliklerin zirve kemik kitlesinde %80 oranında etkili olduğu yapılan monozigotik ve dizigotik ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. Ağırılık bindiren fiziksel aktivitenin puberte öncesi ve sonrası dönemde kemik kitlesinde artışa neden olduğu bilinmektedir⁷⁹. Kalsiyum içeren ürünlerin diyetle alımı, kemik kitlesini arttıran önemli bir faktördür. Kalsiyumdan zengin diyetle beslenen veya kalsiyum desteği verilen prepubertal çocukların kemik kitlesi, kalsiyum desteği verilmeyen kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır^{80,81}. Östrojen ve androjenlerin kemik dansitesi üzerine etkileri, hipogonadizmi olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kemik dansitesi değerlerindeki olumlu yönde değişikliklerle gözlemlenmiştir⁸². Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolestatik karaciğer hastalıkları, solid organ ve kemik iliği nakli sonrası, kollajen doku hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, büyüme hormonu eksikliği, nöromusküler hastalıklar, kistik fibrozis, hipertiroidizm ve hiperparatiroidizm gibi kronik hastalıkların seyrinde kemik dansitesinde azalma gözlenebilmektedir. Bunda bir çok faktör rol oynasa da, uygunsuz beslenme ve pubertenin gecikmesi en önemli faktörlerdir.

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde bir çok yöntemden yararlanılır. Kemik yapım-yıkım belirteçleri, kemik yapımını ve yıkımını

değerlendirmede kullanılsalar da, hiçbir belirteç kemik yapımı veya yıkımı için tek başına spesifik değildir⁸³. Prokollajen tip I C-terminal propeptid (PICP) ve Prokollajen tip I N-terminal propeptid (PINP), prokollajenin kollajene dönüşümü sırasında dolaşıma geçen kemik yapım belirteçleridir⁸⁴. Kemik mineralizasyonunda önemli rol oynayan osteoblastların ekstraselüler yüzeyinde bulunan kemik spesifik alkalin fosfataz enzimi (KsALP), dolaşıma salınan bir diğer kemik yapım belirteçidir. Osteokalsin; osteoblastlar, odontoblastlar ve hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenen, küçük, hidroksiapetit bağlayan bir proteindir. Kalsiyum bağlama özelliğini sağlayan üç adet γ -karboksiglutamik asit rezidüsü içerir. Osteoblast fonksiyonu için spesifik bir belirteçtir ve serum düzeyi kemik yapım oranı ile korelasyon gösterir. Osteokalsin, serumda hızlı bir şekilde yıkılır. Serumda sağlam formu ve yıkım ürünlerinin aynı anda bulunması nedeni ile düzeyinin ölçülmesinde sorunlara neden olur⁸⁴. Bu nedenle spesifik bir belirleyici olarak kullanılmasında sorunlarla karşılaşılır. Kemik yıkım belirteçlerinin çoğu kollajen yıkım ürünlerinden oluşurken, sialoprotein ve tartrat rezistan asit fosfataz gibi kollajen yapıda olmayan belirteçler de vardır. Pridinolin (PYD) ve deoksiipridinolin (DPD), fibriler kollajenin ekstraselüler maturasyonu sırasında oluşur ve matür kollajenin yıkımı sırasında salınır. İdrar PYD ve DPD düzeyleri ölçümü, yeni sentezlenmiş kollajenin yıkımından ve beslenmeden bağımsızdır. PYD kırıkta, kemik, ligament ve damarlarda bulunurken; DPD yalnızca kemik ve dişte bulunur. İdrar PYD ve DPD'nin % 40'ı serbest halde bulunurken, % 60'ı protein bağlıdır. Matriks metalloproteazlar tarafından oluşturulan karboksi-terminal tip 1 kollajen telopeptid diğer bir kemik yıkım belirteçidir. Kemik yapım-yıkım belirteçleri biyolojik ve analitik çeşitlilikleri nedeniyle değişkenlikler gösterirler. Biyolojik varyasyonları, örnek toplama zamanlarının standardizasyonu ve tekrarlayan ölçümlerle en aza indirilebilir⁸⁵.

Kemik dansitesinin değerlendirilmesinde histolojik ve radyolojik yöntemlerden yararlanır. Yakın zamana kadar kemik kitlesi ve kemik döngüsünü ölçmenin en iyi yolu tetrasiklin ile çift-işaretleme yapılmasını takiben kemik biyopsisi olarak histomorfometrik çalışmalar ile kemik kitlesi ve yapım-yıkım hızlarının değerlendirilmesi idi⁸⁶.

Son zamanlardaki radyolojik yöntemlerdeki gelişmeler ve histomorfometrik yöntemlerin pahalı ve girişimsel olması nedeni ile yaygın olarak kullanılmamaktadır. Konvansiyonel direk grafiler daha çok hastalığın seyri, ağırlığı ve tutulumun yaygınlığının değerlendirilmesinde kullanılır. Kemik dansitesinin ölçülmesinde tek ve çift foton absorpsiyometre, kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT), kantitatif ultrasonografi ve “ dual-energy X-ray absorptiometry ” (DEXA) yöntemleri kullanılmaktadır. QCT, kotikal ve trabeküler kemik ayırımının yapılabildiği, kemik dansitesinin hacimsel olarak ölçülebildiği tek yöntemdir. Yüksek radyasyon verilmesi gerektiğinden çocuklarda tercih edilmemektedir. DEXA yöntemi düşük radyasyon dozu ve hızlı sonuç vermesi nedeni ile daha sık kullanılmaktadır⁸⁷. DEXA’da temel prensip vücuttan iki farklı foton enerjisine sahip X-ışınlarını geçirmektir. X-ışınlarının atenüasyon katsayısı, atom sayısı ve foton enerjisine bağlı olduğundan, iki farklı enerji düzeyinde transmisyon faktörünün ölçümü iki farklı dokunun alan dansitelerini (incelenen birim alandaki kitle) saptamaya yarar. DEXA taraması taranan bölgenin kemik mineral dansitesinin (KMD) piksel-piksel haritasını çıkartır. Kenar saptama algoritması ile kemiklerin sınırları ortaya çıkartılır ve bu alandaki KMD, kemik olarak tanımlanan bütün piksellerdeki KMD’lerin ortalaması alınarak rapor edilir⁸⁸. Kemik mineral içeriği (KMİ) ise KMD değeri taranan alan ile çarpılarak elde edilir. KMD değeri incelenen birim alandaki kemik mineral kitlesini göstermektedir. Klinik açıdan ölçümlerin değerlendirilebilmesi için hasta değerleri referans toplumla karşılaştırılmalıdır. Referans popülasyon değerleri aynı yaş, cins ve ırktan kişilerdeki KMD ortalama ve standart sapmasıdır. Referans popülasyon değerleri ile karşılaştırmada kullanılan skorlar vardır. T-skoru, ölçüm yapılan kişinin KMD’sinin genç erişkin ortalama KMD’sinden ne kadar farklı olduğunu standart sapma biriminde verir. Z-skoru ise, karşılaştırmada genç erişkin popülasyon ortalaması yerine, aynı yaştaki popülasyonun ortalama ve standart sapmasının kullanılması ile hesaplanır. Z-skorunun kullanılması çocuklarda daha sağlıklı bilgi verir⁸⁸.

Glikojen depo hastalığı tip Ia’da kemik metabolizması ile ilgili çocukluk çağında az sayıda çalışma vardır. Preger ve arkadaşları 1969 yılında GDH’ında, konvansiyonel yöntemlerle kemik kortikal kalınlığını değerlendirmişler ve osteoporoz gelişme riskini göstermişlerdir⁸⁸. Soejima ve arkadaşları 1985 yılında

yaptıkları bir histopatolojik çalışmada, GDH'ında, kemik matriksin mineralizasyonunda azalma ile karakterize osteomalazinin aksine, kemik kitlesinde azalma ile karakterize osteoporoz olduğunu göstermişlerdir⁸⁹. Daha sonra yapılan iki radyolojik çalışmada da hastalarda osteopeni, kemik maturasyonunda gerilik ve çok sayıda kırık saptanmıştır^{90,91}. Erişkin GDH tip Ia hastalarında osteopeni ve buna bağlı semptomlar bilinen bir komplikasyon iken⁴⁷, çocukluk çağında bu konuda az sayıda çalışma vardır. Lee ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada, beş prepubertal çocukta azalmış kemik mineral içeriğini göstermişlerdir⁹². Schwahn ve arkadaşları, 15 prepubertal ve adölesan hastada yaptıkları çalışmada kemik mineral içeriğini orta derecede düşük bulmuşlar ve 15 hastanın 12'sinde azalmış kas kuvveti saptayarak, bunun da GDH'larında osteoporozdan sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir⁹³. Rake ve arkadaşları, prepubertal yaş grubundaki hastalarında kemik mineral dansitesini (KMD) normal, adölesan ve erişkin yaş grubundaki hastalarında ise azalmış bulmuşlardır. Bu bulgunun hastalığın doğal seyrine mi bağlı olduğu yoksa, son yıllardaki beslenme ve farmakolojik alanlardaki gelişmelere paralel bir sonuç mu olduğunu belirleyememişlerdir. Çalışmalarında hastaların kısa dönem metabolik kontrolleri ile KMD'leri ve parametreleri arasında korelasyon gösterememişlerdir¹¹. Cabrera-Abreu ve arkadaşları, 14 GDH'sında KMD, kemik yapım ve yıkım belirteçleri sonuçlarını değerlendirmişler; hastalarının bir kısmında düşük veya çok düşük KMD sonuçları saptamışlar ve kemik yapım ve yıkım belirteçleri ile KMD arasında bir korelasyon bulamamışlardır⁹⁴.

Glikojen depo hastalığında görülen çok sayıda metabolik ve endokrin bozukluk nedeniyle kemik matriksi oluşumu ve kemik mineralizasyonu risk altındadır. Hastalarda bulunan hipoglisemi, kemik matriks proteinlerinin enzimatik olmayan glikozilasyonunu azaltarak veya uzun dönemde hipoinsülinizm oluşturarak kemik metabolizmasını etkiler. GDH tip Ia hastalarında kemik matriks oluşumunu, kemik kollajen ve matriks sentezini de etkilediği gösterilen^{81,95,96}, hiperlaktikasidemi, endojen glukokortikoid fazlalığı, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörünün değişmiş düzeyleri de etkiler^{1,97,6,98}. Seks hormonları özellikle puberte çağında, kemik oluşumunda önemli rol oynarlar. Pubertal büyüme patlaması, zirve kemik kitlesi oluşumunda kritik bir rol oynar ve puberte gecikmesi osteoporoz gelişimi için önemli bir risk faktörüdür⁹⁹. GDH tip Ia hastalarında seks

hormonu salgılanma bozukluğu ile ilişkili pubertal büyüme patlamasında anormallikler görülür^{48,100,101}. Utah paradigmasına göre kemik kitlesi ile kas gücü arasında bir ilişki vardır¹⁰². GDH tip I hastalarında, azalmış protein sentezi ve artmış protein yıkımı sonucu, kas gelişimi ve fonksiyonlarında azalma vardır⁸. Bu nedenle GDH tip I hastalarında kemiklerin biyomekanik güçlere, özellikle kas gücüne cevap olarak kortikal kalınlıklarını artırma yönünde uyum mekanizmaları etkilenmektedir. Kemik gelişimini olumsuz yönde etkileyen diğer bir faktör ise azalmış fiziksel aktivitedir. Bir çok kronik hastalıkta, hastaların fiziksel aktivitesinde azalma olduğu bilinmektedir. Diyetle yetersiz kalsiyum alımı veya bağırsaklardan azalmış kalsiyum emilimi kemik mineral oluşumunu etkiler. Lee ve arkadaşları, çalışmalarında hastalarında kalsiyum alımını düşük bulmuşlardır⁸⁴. GDH tip I hastalarında bağırsak fonksiyonlarındaki bozukluğun kalsiyum emilimi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir⁸. Goans ve arkadaşları erişkin GDH tip I hastalarında normal kemik gelişimini sağlamaya yönelik bağırsaklardan artmış kalsiyum emilimi olduğunu göstermişlerdir¹⁰³. Glikojen depo hastalarında kronik laktikasidemi sonucu da kemik mineralizasyonunda azalma oluşabilir. Geniş bir alkali tuz havuzuna sahip kemik dokusu uzun dönem asit yükünün tamponlanmasında önemli bir rol oynar^{104,105,106}. Bu mekanizmanın sonucu olarak kemiğin mineral içeriğinin azalması beklenmektedir. Asidoz, osteoblastik aktiviteyi inhibe, osteoklastik aktiviteyi ise aktive ederek kalsiyumun kemiklerden dolaşıma geçmesine neden olur⁹⁰. Lee ve arkadaşlarının GDH olan beş prepubertal çocukta kemik mineral içeriğini düşük bulmaları uzun dönem asit yükünün kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkilediği teorisini desteklemektedir⁸⁴. Laktikasidemi kalsiyum, fosfor ve magnezyumun tübüllerden geri emilimini de olumsuz yönde etkilemektedir^{107,108,109}. Rake ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarının üçte birinde hiperkalsiüri ve beşte birinde ise azalmış tübüler fosfor reabsorpsiyonu (TFR) saptamışlardır⁸⁶. Lee ve arkadaşları da hastalarının % 36'sında hiperkalsiüri saptamışlardır⁸⁴. Goans ve arkadaşları ise adölesan yaş grubundaki hastalarında idrar kalsiyum atılımında azalma olduğunu göstermişlerdir⁹⁷. GDH tip I hastalarında görülen azalmış TFR proksimal tübüler disfonksiyon sonucu oluşurken, hiperkalsiüri distal renal tübüler asidozun sonucunda ortaya çıkar^{63,64}.

2.6. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

Glikojen depo hastalığı tip I'deki ana sorunlar, açlık hipoglisemisi ve bunun sonucunda oluşan metabolik bozukluklardır. Glikojen depo hastalığında görülen hipoglisemi ve diğer metabolik bozukluklar sonucu bir çok sistem gibi santral sinir sistemi (SSS) de etkilenmektedir.

Santral sinir sisteminin fonksiyonlarını sürdürebilmesi için öncelikle uygun miktarlarda oksijen ve glukoz gereksinimi vardır. Erişkinlerde SSS, substrat olarak yalnızca glukozu okside edebilirken; çocuklarda glukozun dışında keton cisimcikleri, gliserol ve yağ asitlerini okside edebilir^{110,111}.

Glukoz, kan akımı ile SSS'ne ulaşır ve kan-beyin bariyerini geçerek nöronlar ve glia hücrelerine kolaylaştırılmış transport ile girerler. Şimdiye kadar kolaylaştırılmış transportu sağlayan glukoz taşıyıcılarından (GLUT) SSS'de görev alan altısı tanımlanmıştır. Bunlardan kan-beyin bariyerinde yer alan GLUT1 ve nöronlarda yer alan GLUT3 en önemlileridir¹¹². Kullanım oranına göre karşılaştırıldığında SSS'nin glukoz rezervi oldukça azdır ve bu nedenle hem normal hem de artmış gereksinim durumlarında sürekli glukoz transportu gerekmektedir. Son zamanlarda SSS'de özellikle astrositlerde az miktarda da olsa glikojen depolandığı gösterilmiştir¹¹³.

Kan glukoz düzeyi ile nörolojik semptomların şiddeti arasında sabit bir ilişki yoktur, çünkü nörolojik semptomlar; beyindeki glukoz düzeyi, doku enerji gereksinimi ve metabolik gereksinimlerini karşılayabilmek için beyin anaerobik glikoliz ve diğer substratları kullanma yeteneğine bağlıdır¹⁰⁵.

Hipoglisemiye bağlı SSS hasarında, yüzeysel kortikal tabakada, hipokampusta ve dentat girusta seçici nöronal nekroz meydana gelir. Beyindeki kortikal lezyonlardan en göze çarpanları insüler ve pariyeto-okspital korteks bölgesinde olanlardır¹¹⁴. Talamus ve nöronal olmayan yapılar, hipoglisemi ağır ve uzun süreli olmadıkça etkilenmemektedirler¹¹⁵. Hipoksiye göre hipoglisemi purkinje hücrelerini daha az etkilemektedir¹¹⁶. Ağır hipoglisemi atağından sonra bile enfarkt veya kanama genellikle görülmez. Hipokside olduğu gibi nöronların hasar ve ölümünde, uyarıcı nörotransmitterler önemli bir rol oynarlar¹¹⁷. Hipoglisemiye cevap olarak ekstraselüler sıvıya aspartatın salınması, buna karşılık hipokside glutamatın

salınması, her iki durumda farklı nöronal hasar dağılımının oluşmasında rol oynar. Asidozun bulunması hipoglisemik nöronal hasarı arttırır^{118,119}.

Hipoglisemi semptomları en erken, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, doğumdan bir saat sonra görülürken; diğer durumlarda genellikle üç saatten sonra ortaya çıkar¹²⁰. Bazı hastalarda kan glukoz düzeyleri 20-30 mg/dl arasında olduğunda hipoglisemik semptomlar görülürken, bazılarında 20'nin altına düştüğünde bile semptom görülmeyebilir¹²¹. Kan glukoz düzeyi 30 mg/dl'nin altına indiğinde ise plazma epinefrin seviyesindeki artışa bağlı olarak beyin kan akımında hızlı bir kompenzatuvar artış meydana gelir¹²².

Hipoglisemiye bağlı SSS hasarının değerlendirilmesinde uyarılma potansiyelleri, elektroretinografi, elektroensefalografi, manyetik rezonans görüntüleme ve psikometrik değerlendirme gibi farklı yöntemlerden yararlanır.

Uyarılma potansiyelleri, hipogliseminin SSS'ne etkilerinin saptanmasında önemli bilgiler verirler. Uyarılma potansiyelleri, dış bir uyaran verilmesi ile santral ve periferik sinir sisteminde ortaya çıkan elektriksel cevaplardır. Uyarıdan sonra milisaniyeler içerisinde alınan potansiyellerin amplitüdü Mikrovolt düzeyindedir. Tekrarlanan uyarılarla alınan potansiyellerin ortalaması bilgisayar yardımı ile alınıp amplifiye edilir.

Görsel uyarılma potansiyelleri (VEP), flaş veya patern (siyah beyaz kare) uyarımı ile görme yolları uyarılarak, oksipital kortekse konulan yüzeyel elektrotlarla elde edilebilmektedir. Çocukluk çağında kırma kusurlarında, katarakta, retinal patolojilerde, optik sinir patolojilerinde, periventriküler lökomalazide ve kortikal bozukluklarda kullanılmaktadır. Kiazma öncesi patolojilerde daha önemli bilgiler verir. Elektroretinografi ile birlikte kullanıldığında patolojinin yeri ile ilgili daha fazla bilgi edinilebilmektedir.

Beyin sapı uyarılma potansiyelleri (BAEP), davranış yöntemlerine dayanarak test edilemeyen hastalarda işitme ve beyin sapı işitme yollarının değerlendirilmesinde kullanılır. Verteks üzerine konulan bir elektrot aracılığı ile kaydedilen potansiyellerin ilk 10 msn içinde elde edilen latans, şekil ve iletim zamanları, periferik ve santral işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. İşitme kaybı riski taşıyan çocukların işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan en objektif yöntemdir.

Elektroretinografi (ERG), ışık uyarımı ile gözün retina tabakasından elde edilen elektriksel cevapların kaydedilmesi esasına dayanır. ERG ile rod ve kon disfonksiyonları (Leber'in konjenital amarozi), rod disfonksiyonları (retinitis pigmentosa) ve makülopatiler tanımlanabilmektedirler.

Kan glukoz düzeyi uyarılma potansiyelleri sonuçlarını etkilemektedir. Kern ve arkadaşları çalışmalarında, insüline bağlı hipoglisemi oluşturarak elde ettikleri BAEP sonuçlarında, I-III ve III-V latanslarında gecikme saptamışlardır¹²³. Sannita ve arkadaşları ise, kan glukoz düzeyleri 55-103 mg/dl arasında değişen hastalarında yaptıkları VEP çalışmasında; P100 latansında glukoz düzeyi ile birlikte artma ve en düşük ve en yüksek değerler ile P100 latansında %6,9 oranında fark tespit etmişlerdir¹²⁴. Koh ve arkadaşlarının çalışmasında da kan glukoz düzeyi 45 mg/dl'nin altına indiğinde anormal BAEP sonuçları elde edilmiştir¹²⁵. Görsel uyarılmış potansiyeller ise bu düzeylerde normal kalmıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) invazif olmayan, iyonize radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemidir. Genel olarak T1 ağırlıklı görüntüler yapısal anatomi hakkında daha iyi bilgiler verirken; T2 ağırlıklı görüntüler patolojilerin saptanmasında kullanılır. Bilgisayarlı tomografiye göre posterior fossa patolojileri hakkında daha fazla bilgi verir. Patolojilerin çevre doku ile ilişkileri, kanama ve ödem durumlarını da daha iyi tanımlar. Gri ve beyaz cevher ayırımının daha iyi yapılabilmesi nedeni ile demyelinizan hastalıkların tanı ve izleminde de daha avantajlıdır. Şimdiye kadar yapılan radyolojik çalışmalar daha çok yenidoğan döneminde görülen hipogliseminin SSS'ne üzerine etkileri konusunda yapılmıştır. Hipoglisemiye bağlı SSS hasarı, beş yenidoğanda MRG ile değerlendirilmiş ve özellikle pariyetal ve oksipital lobların kortikal ve subkortikal beyaz cevherlerinde yaygın değişiklikler saptanmıştır¹²⁶. Anderson ve arkadaşları özellikle oksipital loblarda kortekste incelleme saptamışlardır¹²⁷. Murakimi ve arkadaşlarının daha büyük çocuklardaki çalışmasında, anormal veya gecikmiş myelinizasyonu destekleyen, pariyeto-okspital periventriküler beyaz cevher değişiklikleri ve oksipital lobda belirgin kortikal incelleme gösterilmiştir¹²⁸. Zammarachi ve arkadaşları MRG ile pariyeto-okspital, periventriküler gri ve beyaz cevherde patolojik değişiklikleri saptamışlardır¹²⁹.

Elektroensefalografi (EEG), kortikal nöronlarda dendritlerin postsnaptik potansiyellerinden kaynaklandığı düşünülen elektriksel aktivitenin saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar yardımıyla kaydedilmesi esasına dayanır. EEG’de kaydedilen delta (1-3 / sn), teta (4-7 / sn), alfa (8-12 / sn) ve beta (13-20 / sn) gibi dalgalar frekanslarına göre sınıflandırılır. EEG, nöbet ve diğer paroksizmal hastalıklarda, beyin fonksiyonları veya davranışlardaki geçici değişikliklerde, SSS’nin dejeneratif hastalıklarında, SSS’ni etkileyen akut sorunlardan sonra prognozun belirlenmesinde ve beyin ölümünün tanımlanmasında kullanılan bir tanı yöntemidir. Hipoglisemi, EEG’de de bazı değişikliklere yol açmaktadır. Şimdiye kadar daha çok yenidoğan döneminde ve diyabetik hastalarda gelişen hipoglisemi ataklarında EEG değişiklikleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Pramming ve arkadaşları, kan glukoz düzeyi 54 mg/dl ve üzerinde olduğunda EEG’de hiçbir değişiklik gözlemlenmezken, 36 mg/dl’nin altına indiğinde ise alfa aktivitesinde azalma ve teta aktivitesinde artma ile karakterize kortikal nöronal disfonksiyon gözlemlenmişlerdir¹³⁰. Bjorgaas ve arkadaşları çalışmalarında, hipoglisemi atağı geçiren diyabetik çocuklarda frontosantral ve oksipital bölgelerde kontrol grubuna oranla bilateral artmış teta aktivitesi gözlemlenmişlerdir¹³¹. Cresto ve arkadaşları da hiperinsülinemik hipoglisemili hastaların uzun dönem izlemlerinde, kan glukoz düzeyleri normal olsa bile, öğrenme gücünün gibi mental fonksiyonlarda bozulma ve EEG kayıtlarında yavaş dalga aktivitesi saptamışlardır¹³².

Semptomatik hipoglisemi geliştiren bebeklerin nörolojik ve kognitif fonksiyonlarının uzun dönemde nasıl etkilendiklerinin öngörülmesi zordur. Semptomatik hipoglisemi geliştiren daha büyük çocuklarda, ilerleyici nörolojik fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği otonomik bulgular ön plandadır. Otonomik bulgular, artmış adrenalin etkisine bağlı olarak huzursuzluk, çarpıntı, terleme ve tremor şeklinde ortaya çıkar. Erken evrelerde başdönmesi, başağrısı, bulanık görme, uykuya eğilim ve aktivitede azalma görülür. Geçici kortikal körlük nadir olarak ortaya çıkar¹³³. Hipoglisemi süresi uzadığında, subkortikal ve diensefalik merkezler işlev göremez hale gelir ve en son beyin sapı etkilenir. Ağır hipoglisemik atak geçiren çocukların çoğunda jeneralize veya fokal nöbet görülür ve intravenöz glukoz tedavisine hızlı yanıt alınır. Uzun süreli hipoglisemiye maruz kalan veya tekrarlayan

hipoglisemi atakları geçiren çocuklarda tam düzelme söz konusu değildir. Hastaların yaklaşık yarısında mental retardasyon gelişir¹³⁴.

2.7. TANI

Glikojen depo hastalığı tip I'de öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile hasta değerlendirildikten sonra, karaciğer dokusunda glikojen depolanması olan vakalarda, azalmış G6Faz enzimi aktivitesi veya mikrozomal taşıyıcı proteinlerin eksikliği gösterilerek kesin tanı konulur¹. G6Faz geninin bulunması ve mutasyonların belirlenmesi ile moleküler genetik yöntemler de hastalığın tanı ve prenatal tanısında kullanılmaya başlanmıştır⁵.

GDH tip I'den şüphe edildiğinde kanda glukoz, laktik asit, kolesterol, trigliserid, ürik asit düzeyleri ve aninotransferaz aktivitelerine bakılmalıdır¹³⁵. Böbrek tutulumunu değerlendirmek için idrar albümin/kreatinin oranı ve mikroalbümin düzeyi bakılmalıdır^{56,136}. Tanıyı dolaylı yoldan desteklemek için galaktoz, fruktoz, gliserol, epinefrin ve glukagon yükleme testleri yapılabilir. Normalde bu maddelerin intravenöz infüzyonu sonrasında kan glukoz düzeyi yükselirken, tip I GDH'ında glukoz düzeyi düşer ve beraberinde laktik asit yüksekliği görülür. Yükleme testleri sonucunda yanlış pozitif sonuç olasılığı ve test sırasında hipoglisemi gelişme riski nedeni ile tanı için yeterli ve güvenilir değildir^{39,137}. Daha güvenli olan bir diğer test ise oral glukoz tolerans testi (OGTT)'dir. Tip I GDH'ında normalden farklı olarak OGTT'nin başlangıcında, açken görülen laktik asit yüksekliği, kan glukoz düzeyi arttıkça azalmaktadır. Laktik asit düzeyindeki bu değişiklik tip I için tipiktir¹³⁸.

G6Faz sistemi mikrozom yapısında yer alır. Mikrozomları bozulmamış taze karaciğer dokusunda enzim aktivitesi, transport proteinlerinin substrat taşımaları ile sağlanır. Tip I kliniği olan hastaların taze karaciğer biyopsi örneklerinde enzim aktivitesi azalmış bulunup, mikrozomların yapısı çeşitli deterjanlarla bozulduktan sonra aktivitenin gösterilmesi ile transport proteinlerinin eksikliği tanımlanmıştır¹³⁹. Karaciğer dokusunda mikrozomun sağlam olup olmadığı, GDH tipinin belirlenmesi için önemlidir. Manno-6-fosfat, yapısı bozuk mikrozom tarafından hidrolize edilir. Bu nedenle mannoz-6-fosfat kullanılarak mikrozomların bütünlüğü kontrol edilir. Hastalardan alınan taze veya dondurulmuş karaciğer biyopsi örneklerinde mannoz-6-

fosfataz, G6Faz ve pirofosfataz enzim aktiviteleri çalışılarak tip I GDH ve alt tiplerinin tanısı konur. Tip Ia'da taze ve dondurulmuş karaciğer biyopsi örneklerinde G6Faz enzim aktivitesi bulunmaz veya azalmıştır. Tip Ib'de ise yapısı bozuk mikrozoamlarda G6Faz aktivitesi normal iken, sağlam mikrozoamlarda aktivite tespit edilemez. Mikrozoamların her iki durumunda da pirofosfataz aktivitesi normaldir. Tip Ib, Ic ve Id'nin tanısı için enzim çalışması taze karaciğer dokusunda yapılmalıdır¹⁴⁰.

Karaciğer dokusunda artmış glikojen miktarının belirlenmesi de tanıya yardımcı olur¹⁴¹. Tip Ib hastalarının polimorfonükleer lökositlerinde 2-deoksiglukoz (2-DOG) alımının azaldığı gösterilmiş ve tanısal amaçlı kullanımı gündeme gelmiştir¹⁴². Klinikte tip I'den şüphelenilen, karaciğer glikojeni yüksek, dondurulmuş karaciğer dokusunda G6Faz aktivitesi normal bulunan hastalarda; tip Ia, tip Ib ayırıcı tanısının yapılmasında 2-DOG kullanılabilir¹⁴⁶. İşaretlenmiş fosfor atomu kullanılarak, Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopi ile enzimin hücre içi metabolizması izlenebilmektedir¹⁴². Ultrasonografi (USG) ile değerlendirilen tip I hastalarının % 41'inde karaciğerde ciddi parenkimal değişiklikler ve ekojenite artışı yanında 27 tip I hastasının 6'sında hepatik tümörler tespit edilmiştir. Hastalarda adenom gelişiminin izleminde USG önerilmektedir¹⁴³.

Karaciğer dokusunda klasik olarak bilinen histolojik değişiklikler; karaciğer hücrelerinin glikojen depolanması ile genişleyip, sinüzoidleri daraltması sonucu oluşan mozaik görünümü, nükleer hiperglikojenozis ve steatozistir. Fibrozis ise görülmez veya minimaldir¹⁴⁴. Karaciğer dokusundaki mozaik görünümü, tip I'le beraber diğer GDH tiplerinde de görülebilir. Şişman kişilerde ve kontrolü iyi yapılmayan diyabet hastalarında da mozaik görünümü tespit edilmiştir. Karaciğer dokusundaki histolojik değişiklikler GDH tipleri için özgül olmadığından, her karaciğer biyopsi örneğinde enzim çalışması yapılması önerilmektedir¹⁴⁵.

2.8. TEDAVİ

Tedavinin amacı, kan glukoz düzeyini normal tutarak, hipoglisemiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemektir. Kan glukozunu normal düzeyde tutabilmek için hastalarda kullanılan beslenme yöntemleri; gece nazogastrik drip besleme (NDB), gündüz sık besleme ve çiğ mısır nişastası (ÇMN)'dir⁴³. Günlük

toplam kalori dağılımının % 60-70 karbonhidrat, % 10-15 protein ve % 20-25 yağ içerecek şekilde ayarlanması önerilmektedir¹⁴³.

NDB verilirken enerji kaynağını glukoz ve glukoz polimerlerinin oluşturduğu formülalar kullanılır. Günlük enerji ihtiyacının % 30-40'ı, gece 8-10 saatlik süre içerisinde verilir⁴³. Glukoz miktarının bebeklik döneminde 8-10 mg/kg/dak; çocukluk çağında ise 5-7 mg/kg/dak hızında ayarlanması önerilmektedir¹. NDB son öğünde bir saat sonra başlanmalı ve bitiminden 15-30 dakika önce kahvaltı verilmelidir. Gün içerisinde hastanın 2-3 saat aralıklarla beslenmesi sağlanmalıdır¹⁴³. NDB verilen hastalarda büyüme açısından değişken sonuçlar alınırken, kan, lipid ve apolipoprotein düzeylerinde anlamlı bir düzelme olmamıştır¹⁴⁶.

Çocuk ve adölesanlarda glukoz ihtiyacı azaldığı için NDB'den ÇMN'na geçilebilir. ÇMN'den glukoz salınımı yavaş olduğu için hastalarda 6-8 saat süreyle normoglisemi sağlanabilmektedir¹⁴³. ÇMN'nın ortalama glisemik etkisinin 4,25 saat olduğunu gösteren çalışmalar vardır¹⁴⁷. Yenidoğan döneminde düşük olan pankreatik amilaz aktivitesi 2-4 yaş civarında normal düzeyine ulaşır. İki yaş altında ÇMN'nın etkisiz olacağı düşünülmeye rağmen¹⁴⁸, daha sonra yapılan çalışmalarla iki yaş altındaki hastalarda da ÇMN ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir¹⁴⁹. Önerilen ÇMN miktarı bir-üç yaş arası her 4 saatte bir 1,6 gr/kg ve büyük çocuklarda her 6 saatte bir 1,75-2,5 gr/kg'dır¹⁴³. Mısır nişastası suyla 1:2 oranında karıştırılır. İnsülin salınımını uyardığı için karışıma glukoz katılması önerilmez. Mısır nişastasını sıcak suyla hazırlamak veya pişirmek kan glukoz düzeyini hızla artırıp reaktif hipoglisemi gelişmesine neden olabilir. Hastaların daha kolay alabilmesi için süt veya yoğurt ile karıştırılabilir. Bağırsak distansiyonu, gaz ve ishal gibi yan etkiler geçicidir ve dozun yavaş artırılması ile önlenir.

Mısır nişastası gibi yavaş glukoz salan buğday ve pirinç yanında pişmiş pirinç, darı, yulaf, makarna, baklagiller ve mercimek gibi karbonhidrat kaynakları, daha hızlı glukoz sağlasalar da özellikle genç adölesan ve erişkinlerde diyet monotonluğunu önlemek için kullanılmaktadır¹⁴³. Pektin gibi lif içeren besinler ince bağırsakta glukoz emilimini yavaşlatarak kan glukozunun ani yükselmesini önlediğinden diyetle önerilmektedir. Yetişkin hastalarda bile gece beslenmenin devam etmesi gerektiği önerilmektedir¹⁵⁰. Fruktoz veya galaktoz içeren besinler kan şekerini yükseltmeyip, laktik asit oluşumuna neden olurlar. Meyve, meyve suyu ve

çay şekeri gibi besinler nişasta alımını da azalttıklarından kullanımları kısıtlanmalıdır⁴³. Diyet tedavisinin yeterli olup olmadığı kan glukoz düzeyi, kan laktat düzeyi, idrar laktat düzeyi ve idrar laktat/kreatinin oranı izlenerek anlaşılabilir¹⁴³.

Tip I hastalarında proteinürinin tedavisinde, protein alımının kısıtlanması ve ACE inhibitörleri önerilmektedir¹⁴³. Ürik asit yüksekliği için allopürinol ve idrar alkalizasyonu tedavileri uygulanabilir¹⁴³. Düşük yağ ve kolesterol içeren diyet verilmesine rağmen bir çok hastada hiperlipidemi düzelmemektedir. Hastalara günde 10 gr balık yağı (omega-3-yağ asidi) verilerek yapılan bir çalışmada üç aylık bir sürede hastaların LDL ve apolipoprotein B düzeylerinin azaldığı, HDL kolesterol ve apolipoprotein A₁ düzeylerinin arttığı gösterilmiştir¹⁵¹. Balık yağının bu hipolipidemik etkisi hücre zarının akıcılığını değiştirerek hepatik ve ekstra hepatik lipoprotein lipaz aktivitesini arttırmasına bağlanmıştır¹⁵⁶.

Diyet kısıtlaması yapıldığı için hastalara multivitamin verilmesi ve kalsiyum ile desteklenmeleri önerilmektedir⁴³.

Elektif cerrahi girişim düşünülen hastalarda kanama zamanı uzunsa bir haftalık NDB veya 24-48 saatlik intravenöz glukoz infüzyonu ile kanama zamanındaki uzama düzeltilebilir. Cerrahi girişim sırasında ringer laktat solusyonu laktik asit içerdiği için kullanılmamalıdır.

Hastalarda araya giren enfeksiyonlar beslenmeyi bozduğu için hipoglisemi ve hiperlaktikasidemi gelişme riskini arttırır. Bu nedenle enfeksiyon durumunda erken tedavi ile önlem alınmalıdır^{1,143}.

Ortotopik karaciğer transplantasyonu, medikal veya diyet tedavisine cevap alınamadığında ya da karaciğerde yer tutan malign lezyon varlığında uygulanabilir¹⁴³. İlk kez 1983 yılında dirençli hipoglisemisi olan bir vakada karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Hastada metabolik düzelme görülmüş ve bir yıllık izleminde komplikasyon bildirilmemiştir¹⁵². Transplant sonrası 9 yıla kadar sorunsuz izlenen hastalar vardır¹⁵³.

2.9. GENETİK VE PRENATAL TANI

Lei ve arkadaşları 1993'te G6Faz geninin 17. kromozom üzerinde lokalize olduğunu buldular ve geni klonladılar²⁵. Bu aşamadan sonra değişik etnik gruplardaki tip Ia hastalarının genlerindeki mutasyonlar belirlenmeye başlandı.

Beyaz ırkta R83C ve Q347X, Hispanikler'de 130X ve R83C, Çinliler'de ise R83H mutasyonları daha sık görülürken²⁵, İsrail Yahudileri'nde R83C, İsraili Müslüman Araplar'da ise V166G mutasyonu tanımlanmıştır. Japonlar'da saptanan G727T mutasyonu¹⁵⁴, Hong Kong Çinlileri'nde de gösterilmiştir¹⁵⁵. Türkiye'den tip Ia olan 12 hastada yapılan mutasyon analizi çalışmasında R83C mutasyon sıklığı %58,3 olarak saptanırken, W77R mutasyon sıklığı %41,7 olarak saptanmıştır¹⁵⁶. Türkiye'den bir başka çalışmada, tip Ia olan 11 hastada %63 oranında R83C mutasyonu saptanırken, yeni bir mutasyon olan R170Q tanımlanmıştır¹⁵⁷. Tip IaSP hastalarında R83C mutasyonu gösterilmiş, fakat tip Ib ve Ic'de G6Faz geninde mutasyon gösterilememiştir¹⁵⁸. G6Faz geninin tip Ib hastalarında normal olması hastalığın farklı bir genetik loküsten kaynaklandığını düşündürmüştü, yapılan bağlantı analizleri ile tip Ib geni 11q23 kromozomu üzerinde gösterilmiştir¹⁵⁹. Tip Ic geni de kromozom 11q23.3-24.2 bölgesinde yer almaktadır¹⁶⁰.

G6Faz enzimi fibroblast ve kan hücrelerinde bulunmadığından, prenatal tanı için amniyosentez ve koriyon villüs hücrelerinde enzim aktivitesinin çalışılması mümkün değildir. Fetal karaciğer biyopsisi de yüksek riskli ve invaziv bir yöntem olması nedeniyle prenatal tanı için tercih edilmez⁵. G6Faz geninde mutasyonların saptanmasından sonra amniyon mayi ve koriyon villüs hücrelerinde çeşitli moleküler yöntemler kullanılarak prenatal tanı yapılmaya başlanmıştır. Prenatal tanı yapılabilmesi ve taşıyıcıların belirlenebilmesi için indeks vaka ile anne-baba mutasyonlarının mutlaka gösterilmesi gereklidir¹⁶¹.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar: Mayıs 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi'ne başvuran; glikojen depo hastalığı tip Ia tanısı ile izlenen toplam 23 hasta çalışmaya alınarak; kemik metabolizması ve santral sinir sisteminin incelenmesi planlanmıştır.

Hastalardan 18'i öykü, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile GDH düşünülerek karaciğer biyopsisi yapılmış; histolojik bulguları uygun, doku glikojen miktarı artmış olanlarda G6Faz enzim aktivitesi çalışılarak azalmış bulunmuş ve GDH tip Ia tanısı almış hastalardı. Hastalardan ikisi dış merkezde klinik ve laboratuvar bulguları ile GDH düşünülerek karaciğer biyopsisi yapılan ancak doku glikojeni ve G6Faz enzim aktivitesi çalışılmayan hastalardı. İki hastaya daha önce karaciğer biyopsisi yapılmış, histolojik olarak GDH'a uyan fakat, doku glikojeni ve G6Faz enzim aktivitesi çalışılmamış ve tekrar biyopsi önerisi aileleri tarafından kabul edilmemişti. Bir hastada ise kardeşinde GDH tip Ia öyküsü olması nedeni ile biyopsi yapılmamıştı.

Hastaların dosya kayıtlarından başvuru anındaki yaşları, yakınmaları, anne-baba akrabalığı, ailede benzer hastalık öyküsü, perinatal dönem sorunları (özellikle prematürite, neonatal hipoglisemi ve konvülsiyon varlığı) fizik inceleme bulguları (özellikle karın şişliği, hepatomegali, taş bebek yüz görünümü, nörolojik bozukluklar, pubertal gelişim evreleri), tam kan sayımı ve biyokimyasal çalışmaları, karaciğer biyopsisi histolojik bulguları, karaciğer dokusunda glikojen miktarları ve G6Faz enzim düzeyleri ve başlanan tedavileri kaydedildi. Tanı anındaki ağırlık ve boy değerleri kullanılarak ağırlık ve boy persentilleri, boya göre vücut ağırlıkları ve vücut kütle indeksleri hesaplandı.

Hastaların çalışmanın yapıldığı son kontrollerinde de yaşları, yakınmaları (özellikle konvülsiyon, patolojik kırık ve daha önce saptanan hipoglisemi ve asidoz varlığı) ve izlem süreleri kaydedildi. Sistemik fizik incelemeleri yapılarak boy ve vücut ağırlıkları duyarlılığı 100 gram olan SECA® cihazı ile ölçüldü. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve ağırlık tablolarından yararlanılarak boy ve ağırlık persentilleri kaydedildi¹⁶². Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre boy ve vücut ağırlığı

için hazırlanan çizelgelerden Z skorları (standart sapma skorları) hesaplandı¹⁶⁵. Yaşa ve cinse göre 3 persentilin ve standart sapması -2'nin altında olan hastalarda boy kısalığı olduğu kabul edildi. Yine bu tablolar kullanılarak ağırlıkları ideal vücut ağırlıklarının (ölçülen boy değerinin 50 persentiline karşılık gelen yaşın 50 persentildeki vücut ağırlığı değeri) yüzdesi cinsinden ifade edildi ((Ölçülen vücut ağırlığı/İdeal ağırlık)X100). Bu değeri %90-110 arasında olanlar normal, %110-120 arasında olanlar fazla kilolu (overweight), %120'nin üzerinde olanlar şişman, %80-89 arasında olanlar ise hafif derecede malnütrisyon olarak değerlendirildi. Hastaların vücut kütle indeksleri “Ağırlık (kg) / Boy (m²)” formülü ile hesaplandı. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş çizelgelerden yararlanılarak 85. ile 95. persentil arası fazla kilolu, 95. persentil üzeri ise şişman olarak tanımlandı¹⁶³.

Hastaların pubertal evreleri Taner-Marshall yöntemine göre değerlendirildi^{164,165}.

Hastalar kan glukoz, pH, HCO₃, laktik asit, kolesterol, trigliserid, ürik asit değerleri, hipoglisemi ve asidoz atak sayıları göz önüne alınarak iyi ve kötü metabolik kontrol gruplarına ayrıldı^{5,11,12}. Hastalar hipoglisemisi, asidozu, laktik asit yüksekliği, hiperlipidemisi ve ürik asit yüksekliği olup olmasına göre değerlendirildiğinde, iyi metabolik kontrole sahip hasta grubunda 11, kötü metabolik kontrole sahip hasta grubunda ise 12 hasta belirlendi.

3.2. Tam kan sayımı: Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı değerleri dosya kayıtlarından kaydedildi. Son kontrollerinde tüm hastalara tam kan sayımı yapıldı. Hemogloblin değeri yaş ve cinse göre normal düzeyinden düşükse hasta anemik kabul edildi¹⁶⁶.

3.3. Biyokimyasal incelemeler: Hastaların tanı anındaki biyokimyasal değerleri dosya kayıtlarından kaydedildi. Son kontrollerinde tüm hastalarda biyokimyasal çalışmalar yapıldı. Aspartat aminotransferaz (AST) (normal: 8-40 IU/L), alanin aminotransferaz (ALT) (normal: 5-40 IU/L), γ -glutamil transferaz (GGT) (5-40 IU/L), kan üre azotu (BUN) (normal: 5-18 mg/dl), kreatinin (normal: 0,6-1,2 mg/dl), kreatin kinaz (normal: 30-170 IU/L) düzeyleri rutin biyokimyasal yöntemlerle (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) çalışıldı¹⁶⁷.

3.4. Metabolik kontrolü gösteren incelemeler: Hastaların tanı anındaki metabolik kontrolü gösteren değerleri 21 hastada dosya kayıtlarından kaydedildi. Son kontrollerinde tüm hastalarda aynı incelemeler yapıldı. Glukoz (normal: 45-110 mg/dl), kan pH (normal: 7,35-7,45), bikarbonat (HCO_3) (normal: 22-29 mmol/L), laktik asit (normal: 4,5-19,5 mg/dl), kolesterol (normal: <200 mg/dl), trigliserid (normal: <200 mg/dl), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) (normal: <130 mg/dl), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) (normal: <40 mg/dl), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) (normal: 45-65 mg/dl), ürik asit (1-5 yaş için normal: 1,7-5,8 mg/dl, 6-18 yaş için normal: 2,2-6,6 mg/dl) rutin biyokimyasal yöntemlerle (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) çalışıldı.

3.5. Kemik metabolizmasına yönelik incelemeler: Hastaların tümüne son kontrollerinde kemik metabolizmasına yönelik incelemeler yapıldı. Kalsiyum (normal: 8,8-10,8 mg/dl), fosfor (1-3 yaş için normal: 3,8-6,5 mg/dl, 4-11 yaş için normal: 3,7-5,6 mg/dl, 12-17 yaş için normal: 2,9-5,4 mg/dl), alkalen fosfataz (ALP) (4-6 yaş arası: <269 U/l, 7-12 yaş arası: <300 U/l, 13-17 yaş arası (erkek): <390 U/l, 13-17 yaş arası (kız): <187 U/l), magnezyum (normal: 1,58-2,30 mg/dl) düzeyleri rutin biyokimyasal yöntemlerle (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) çalışıldı¹⁷⁰.

Serum 25-hidroksikolekalsiferol (25-(OH) D_3), Paratiroidhormon (PTH) ve Kalsitonin: Tüm hastalarda “fully automated chemilluminescence” yöntemi ile IMMULITE 2000 cihazında (Diagnostic Products Corporation, CA, USA) ölçüldü. Normal değerler; 25-(OH) D_3 için 10-60 ug/L, PTH düzeyi için 12-65 pg/ml ve kalsitonin için <18,2 pg/ml olarak kabul edildi.

Serum kemik spesifik alkalen fosfataz (KsALP), Osteokalsin, Tip I kollajen propeptid düzeyi: Tüm hastalarda ELISA yöntemi kullanılarak, “MetraTM EIA kit” (Quidel, USA) ile ölçüldü. Normal değerler; KsALP için 15-40 U/L, Osteokalsin için 3,1-13,7 ng/ml ve Tip I kollajen propeptid için 0-10 yaş arası 135-470, 11-14 yaş arası 115-950 ve 15-18 yaş arası 120-550 ng/ml olarak kabul edildi.

Deoksipridinolin: Toplam 23 hastada sabah ilk idrar örneğinde “fully automated chemilluminescence” yöntemi ile IMMULITE 2000 cihazında (Diagnostic Products

Corporation, CA, USA) ölçüldü. Normal değer; erkekler için 2,3-5,4 kadınlar için 3-7,4 nM DPD olarak kabul edildi.

Kemik mineral dansitometrisi (KMD): Tüm hastalarda KMI, KMD değerleri ölçümleri dual enerji X-ışını absorpsiyometri (Hologic QDR 4500) yöntemi ile lumbal 1-4. vertebralardan yapıldı. KMI “gram” olarak, KMD ise KMI değerinin ölçüm alanına bölünmesi ile “g/cm²” olarak elde edildi.

Kemik yaşı değerlendirilmesi: Tüm hastalarda ön-arka pozisyonda çekilen sol el-bilek grafileri Greulich ve Pyle’a göre değerlendirildi¹⁶⁸.

İdrar kalsiyum, fosfor, kreatinin: Tüm hastalarda rutin biyokimyasal yöntemlerle (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) sabah ilk idrar örneğinde çalışıldı.

İdrar kalsiyum/kreatinin oranı: İdrar kalsiyum/kreatinin oranı, sabah ilk idrar örneğinde çalışılan kalsiyum değerinin kreatinin değerine bölünmesi ile belirlendi.

İdrar kalsiyum/kreatinin oranının yaşa göre normal değerleri; 0-6 ay arası: <0,86, 7-18 ay arası: <0,6, 19 ay-6 yaş arası: <0,42 ve >6 yaş: <0,22 olarak kabul edildi¹⁶⁹.

Tübüler fosfor reabsorpsiyonu: Tübüler fosfor reabsorpsiyonu (TFR), $(1 - (\text{idrar fosfor} \times \text{plazma kreatinin}) / (\text{idrar kreatinin} \times \text{plazma fosfor})) \times 100$ formülü ile hesaplandı. TFR’nin normal değeri >%85 olarak kabul edildi¹¹.

3.6. Santral sinir sistemi hasarının değerlendirilmesine yönelik tetkikler:

Görsel uyarılma potansiyelleri: Toplam 21 hastaya ısısı ve loşluğu ayarlanmış özel bir odada, hasta monitörden 30 cm uzakta oturur pozisyonda, her iki göze ayrı ayrı olacak şekilde saniyede iki uyarı verilerek yapıldı. Kafa derisine elektrot yapıştırılmadan önce alkol ile temizlendi, 10-20 internasyonal amplikasyon sistemine göre referans elektrot alın bölgesine, kaydedici elektrot oksipital bölgeye yerleştirildi. Gümüş/gümüş klorür disk elektrotlar özel bir yapıştırıcı ile kafaya yapıştırıldıktan sonra monitörden siyah-beyaz karelerle saniyede iki değişim yapacak şekilde uyarı verildi. Her göz diğeri kapalı olacak şekilde test edildi. Bilgisayar yardımıyla 10-100 Hz’lik dalga boyları arası potansiyeller kaydedildikten sonra cevapların ortalaması alındı. VEP dalgasının değerlendirilmesinde ilk pozitif dalga olan ve P1 olarak işaretlenen P100 değeri esas alındı ve latans olarak değerlendirildi.

Beyin sapı uyarılma potansiyelleri: Toplam 20 hastaya aynı oda ve pozisyonda uygulandı. Elektrotlar 10-20 internasyonal sistemine göre kulak arkası mastoid

çıkıntı üzerine ve vertekse yerleştirilip ve her iki kulak ayrı ayrı saniyede 10 uyarı verecek şekilde 1024 ve katları sayısında uyarıldı. Uyarılan kulağa 75 dB şiddetinde ses verildi. Yedi dalga kaydedilerek, değerlendirmede esas olarak santral iletim zamanı olan I-V intermik latansı kullanıldı.

Elektroensefalografi: Toplam 18 hastaya bir adet 8 kanallı, bir adet 21 kanallı Nihon-Kohden marka cihaz ile mono ve bipolar bağlantılı olarak 10-20 internasyonal sistemine uygun bağlanan elektrotlarla çekilen uyku ve uyanıklık traselerinde zemin aktivitesi, hemisferler arası asimetri, paroksizmal anomali ve epileptik aktivite değerlendirildi.

Manyetik rezonans görüntüleme: Toplam 15 hastada Magnetom (Siemens Inc, Germany) marka cihaz ile sagittal T1 (TR/TE; 550/15 msn), transvers T1 (TR/TE; 550/15 msn), transvers T2 (TR/TE; 4000/99 msn), koronal T2 (TR/TE; 4000/99 msn), ekoplanar gradilyant eko difüzyon (TR/TE; 2800/78 msn) ve ADC (apparent diffusion coefficient) haritalama ağırlıklı kesitler alınarak aynı radyolog tarafından değerlendirildi.

Psikometrik değerlendirme: Toplam 15 hastaya 2-6 yaş için Stanford-Binnet ve 6-16 yaş için WISC-R zeka ölçeği testleri kullanılarak uzman bir psikolog tarafından yapıldı¹⁷⁰. Stanford-Binnet zeka ölçeği yaşa göre düzenlenmiş bir takım alt testlerden oluşmaktadır. Her alt test o yaş dönemindeki çocuğun sözel ve performans becerilerini ölçmeye yönelik maddelerden oluşmuştur. Türkiye standardizasyonu yoktur. Hastalara dil gelişimi, görsel algılama ve organizasyon becerisi, verilen yeni bir görevi öğrenebilme kapasitesi, soyut zıt anlamlı ve benzer kavramlar arasında akıl yürütebilme becerisi, çizim becerisi, ince motor beceriler ve kısa süreli bellek alt testleri uygulandı.

WISC-R zeka ölçeği sözel ve performans olmak üzere iki bölüm halinde uygulanmaktadır. Her bölümde toplam altı test bulunmaktadır. Sözel bölüm genel bilgi, yargılama, aritmetik, benzerlikler, sayı dizileri ve sözcük dağarcığı alt testlerinden oluşmaktadır. Performans bölümü ise resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve labirent alt testlerinden oluşmaktadır. Bireyin bir alt testten aldığı puan, o alt testin her maddesine verilen puanların toplanması ile bulundu. Elde edilen ham puanları, çocuğun takvim yaşına uygun standart puanlara çevirebilmek için, 4 aylık yaş dilimlerine göre düzenlenmiş

olan tablolardan yararlanıldı. Sözel alt testlerden elde edilen standart puanların toplamı ile bireyin sözel puanı (SP), performans alt testlerden elde edilen standart puanların toplamı ile performans puanı (PP) elde edildi. Sözel ve performans puanların toplanmasıyla da toplam test puanı (TP) bulundu. Sözel, performans ve toplam zeka bölümlerinin puanlarının bulunmasında tablolar kullanıldı. Puan toplamlarında 50-70 arası hafif mental retarde, 70-80 arası sınırdaki mental retarde, 80-90 arası donuk-normal ve 90'nın üzeri normal olarak kabul edildi.

3.7. Sağlıklı kontrol grubu: Her hasta için yaşı ve cinsiyeti uyumlu, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri 10-97 persentil arasında olan 23 sağlıklı çocuğun DEXA yöntemi ile kemik mineral dansitesi ve kemik mineral içeriği ölçüldü. Her hasta için yaşı ve cinsiyeti uyumlu, herhangi bir kronik hastalığı olmayan 21 sağlıklı çocuğun VEP ve BAEP değerleri daha önce hastanemizde yapılan bir tez çalışmasından alındı¹⁷¹.

3.8. İstatistiksel yöntem: İstatistiksel analizler bilgisayar yardımı ile “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows sürüm 11.5” kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç “ortalama ± standart sapma” ve medyan olarak verilirken, nominal değerler için “%” olarak ifade edildi. Gruplar arasında ölçümle belirtilen değişkenler açısından fark olup olmadığı bağımsız gruplarda t-testi ve gerekli varsayımların sağlanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U-testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında niteliksel değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında fark olup olmadığının belirlenmesinde, değişkenler üzerinde etkili olan faktörlerin etkisini arındırmak için öncelikle bu faktörlerin doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi yapılarak, belirlenen bu faktörlere göre kovaryans analizinde düzeltme yapıp gruplar arasında fark olup olmadığı aynı analiz ile test edildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin test edilmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Aynı gruptaki sayı ile belirtilen değişkenlerin başlangıç ve son kontroldeki değerlerini karşılaştırmak için McNemar testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık “p” değeri <0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan 23 hastanın 18'i (%78,3) erkek, beşi (%21,7) kız olup, erkek/kız oranı 3,6 idi. Hastaların tanı aldıkları andaki yaşları 3 ay-13.3 yıl (ortalama 2.3 ± 3.2 yıl, ortanca 1.5 yıl) arasında değişiyordu. Hastalar 3 ay-15 yıl (ortalama 6.8 ± 4.2 yıl) süresince izlenmekteydi. Hastaların son kontroldeki yaşları ise 1.3-17 yıl (ortalama 9.1 ± 4.1 yıl) arasında değişmekteydi.

Hastaların 16'sında (%69.6) anne-baba arasında akrabalık mevcut olup; 13'ünde (%56.5) 1. dereceden, ikisinde (%8.7) 2. dereceden ve birinde (%4.3) 3. dereceden olduğu öğrenildi.

Hastaların geldikleri bölgelere göre ayrımı yapıldığı zaman, 11'inin (%47,8) İç Anadolu, sekizinin (%34,8) Akdeniz, ikisinin (%8,7) Karadeniz, birinin (%4,3) Doğu Anadolu Bölgesi'nden, bir (%4,3) hastanın da Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nden başvurduğu görüldü.

Hastaların başvuru yakınmaları incelendiğinde; tüm hastaların komplikasyonsuz bir gebelik sonrası zamanında doğdukları, dokuz (%42,8) hastanın karın şişliği, beş (%23,8) hastanın dış merkezden GDH ön tanısı ile sevk edildiği, dört (%19) hastanın GDH olan kardeş öyküsü olduğu, iki (%9,5) hastanın havale geçirme ve bir (%4,8) hastanın büyüme geriliği nedeni ile başvurduğu görüldü.

Hastaların başvuru anındaki fizik incelemesinde 21 hastanın tümünde hepatomegali, yedisinde (%33,3) taş bebek yüz görünümü ve ikisinde (%9,5) splenomegali olduğu görüldü. Karaciğer uzunluğu orta klavikular hatta, kosta kenarında ortalama $7,5 \pm 2,6$ cm (sınırlar; 4-13 cm) idi.

Hastaların son kontrollerindeki fizik incelemesinde ise 23 hastanın tümünde hepatomegali, dokuzunda (%39,1) taş bebek yüz görünümü ve ikisinde (%8,7) splenomegali olduğu saptandı. Karaciğer uzunluğu orta klavikular hatta, kosta kenarında ortalama $9,5 \pm 4,4$ cm (sınırlar; 2-15 cm) idi. Puberte evresi 5 olan bir hasta dışında tüm hastaların evre 1 olduğu görüldü.

Hastalardan 21'inin tanı anındaki antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde üçünün (%14,3) vücut ağırlığı, yedisinin (%33,3) ise boyu 3 persentilin altında idi. Boya göre vücut ağırlıkları ile değerlendirildiğinde 21

hastadan üçünde (%14,3) hafif malnütrisyon, üçünde (%14,3) fazla kilo ve üçünde (%14,3) ise şişmanlık saptandı.

Hastaların tümünün son kontrollerindeki antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde beşinin (%21,7) vücut ağırlığı, dokuzunun (%39,1) ise boyu 3 persentilin altında idi. Boya göre vücut ağırlıkları ile değerlendirildiğinde ikisinde (%8,7) hafif malnütrisyon, üçünde (%13,1) fazla kilo ve dokuzunda (%39,1) şişmanlık saptandı. Tanı anında hafif malnütrisyonu olan üç hastanın tümünde malnütrisyonun düzelerek hastaların normal BGVA değerlerine ulaştığı saptandı. Son kontrolde hafif malnütrisyon saptanan iki hastanın birinde daha önce malnütrisyonu olmadığı öğrenilirken, diğer hastanın ise dosya kayıtlarından değerlerine ulaşamadı. Hastaların tanı anındaki ve son kontrollerindeki vücut ağırlığı ve boy persentilleri ile BGVA dağılımları Tablo 4.1.'de görülmektedir.

Özellikler	Tanı anında (n=21) (%)	Son kontrolde(n=23) (%)
Ağırlık persentilleri		
<3 persentil	3 (14,3)	5 (21,7)
3-97 persentil	17 (80,9)	16 (69,6)
>97 persentil	1 (4,8)	2 (8,7)
Boy persentilleri		
<3 persentil	7 (33,3)	9 (39,1)
3-97 persentil	14 (66,7)	14 (60,9)
>97 persentil	0 (0)	0 (0)
Boya göre vücut ağırlığı		
%80-89	3 (14,3)	2 (8,7)
%90-109	12 (57,1)	9 (39,1)
%110-119	3 (14,3)	3 (13,1)
> %120	3 (14,3)	9 (39,1)

Tablo 4.1. Hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki boy, vücut ağırlığı persentilleri ve boya göre vücut ağırlıkları

Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde sekiz (%39,1) hastada anemi olduğu görüldü. Hastaların son kontroldeki tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde ise 13 (%56,5) hastada anemikti.

Hastaların tanı anındaki AST değerlerinin ortalaması $263,6 \pm 269,5$ IU/L (sınırlar; 33-1265 IU/L) iken, AST yüksekliği 21 (%100) hastada vardı. Son kontrolde AST değerlerinin ortalaması $135,6 \pm 116,2$ IU/L (sınırlar; 23-469 IU/L) iken, AST yüksekliği 17 (%73,9) hastada saptandı. AST düzeyinin altı (%26,1) hastada tamamen normale döndüğü, 11 (% 47,8) hastada azaldığı, beş (%21,7) hastada daha da yükseldiği ve iki (%8,7) hastada normalken yükseldiği görüldü.

Hastaların tanı anındaki ALT değerlerinin ortalaması $202,4 \pm 196,3$ IU/L (sınırlar; 18-922 IU/L) iken, ALT yüksekliği 21 (%100) hastada vardı. Son kontrolde ALT değerlerinin ortalaması $117,8 \pm 103$ IU/L (sınırlar; 20-325 IU/L) iken, ALT yüksekliği 15 (%65,2) hastada saptandı. ALT düzeyinin sekiz (34,8) hastada tamamen normale döndüğü, 10 (% 43,5) hastada azaldığı, üç (%13,1) hastada daha da yükseldiği ve iki (%8,7) hastada normalken yükseldiği görüldü.

Hastaların tanı anındaki GGT değerlerinin ortalaması $115,2 \pm 77,1$ IU/L (sınırlar; 13-248 IU/L) iken, GGT yüksekliği 16 (%76,2) hastada vardı. Son kontrolde GGT değerlerinin ortalaması $92,3 \pm 128,3$ IU/L (sınırlar; 10,8-639 IU/L) iken, GGT yüksekliği 14 (%60,9) hastada saptandı. GGT düzeyinin üç (%13,1) hastada tamamen normale döndüğü, dokuz (%39,1) hastada azaldığı, dört (%17,4) hastada daha da yükseldiği görüldü (Tablo 4.2.).

Hastaların son kontrollerindeki kreatin kinaz değerlerinin ortalaması $412,5 \pm 682,5$ IU/L (sınırlar; 11,9-2153 IU/L) iken, 7 (%30,4) hastada yüksek olduğu görüldü.

Hastaların son kontrollerinde BUN ve kreatinin değerlerinin hepsi normal sınırlardaydı.

Laboratuvar testi (Normal değerler)	Tanı anında (n=21)	Son kontrolde (n=23)
	Ortalama ± SD, (Dağılım)	Ortalama ± SD, (Dağılım)
Hemoglobin (g/dl)	10,9 ± 1,1 (8,6-13)	11,4 ± 1,9 (7,8-13,8)
AST (8-40 IU/L)	263,6 ± 269,5 (33-1265)	135,6 ± 116,2 (23-469)
ALT (5-40 IU/L)	202,4 ± 196,3 (18-922)	117,8 ± 103 (20-325)
GGT (5-40 IU/L)	115,2 ± 77,1 (13-248)	92,3 ± 128,3 (10,8-639)

Tablo 4.2. Hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki laboratuvar değerleri

Hastaların metabolik kontrollerinin değerlendirilmesinde kullanılan kan glukoz, pH, HCO₃, kolesterol, trigliserid, ürik asit ve laktik asit düzeyleri son kontrolde 23 hastada çalışıldı ve tanı anındaki değerleri ise dosya kayıtlarından 21 hastada elde edildi (Tablo 4.3.).

Hastaların tanı anındaki kan glukoz düzeylerinin ortalaması 71 ± 21 mg/dl (sınırlar; 29-112 mg/dl) iken, iki (%9,5) hastada glukoz düzeyinin düşük olduğu görüldü. Son kontrolde kan glukoz düzeylerinin ortalaması 71,9 ± 31,1 mg/dl (sınırlar; 16-135 mg/dl) iken, dört (%17,4) hastada glukoz düzeyi düşük saptandı.

Hastaların tanı anındaki kan pH düzeylerinin ortalaması 7,34 ± 0,05 (sınırlar; 7,20-7,43) iken, 10 (%47,6) hastada pH düzeyinin 7,35'in altında olduğu görüldü. Son kontrolde kan pH düzeylerinin ortalaması 7,35 ± 0,06 (sınırlar; 7,13-7,45) iken dokuz (%39,1) hastada pH düzeyi 7,35'in altında saptandı.

Hastaların tanı anındaki kan HCO₃ düzeylerinin ortalaması 17,5 ± 4,5 (sınırlar; 9,4-23,3) iken, 17 (%81) hastada HCO₃ düzeyinin 22'in altında olduğu görüldü. Son kontrolde kan HCO₃ düzeylerinin ortalaması 20,1 ± 5,2 (sınırlar; 7,7-27,3) iken 13 (%56,5) hastada HCO₃ düzeyi 22'nin altında saptandı.

Hastaların tanı anındaki kan kolesterol düzeylerinin ortalaması $238,4 \pm 129,1$ mg/dl (sınırlar; 98-601 mg/dl) iken 11 (%52,4) hastada kolesterol düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Son kontrolde kan kolesterol düzeylerinin ortalaması $251,6 \pm 102,3$ mg/dl (sınırlar; 135-546 mg/dl) iken, 12 (%52,2) hastada kolesterol düzeyi yüksek saptandı. Kolesterol düzeyinin üç (%13,1) hastada tamamen normale döndüğü, dört (%17,4) hastada azaldığı, dört (%17,4) hastada daha da yükseldiği ve dört (%17,4) hastada normalken yükseldiği görüldü.

Hastaların tanı anındaki kan trigliserid düzeylerinin ortalaması $743,6 \pm 1119,2$ mg/dl (sınırlar; 174-5466 mg/dl) iken 20 (%95,2) hastada trigliserid düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Son kontrolde kan trigliserid düzeylerinin ortalaması $550,5 \pm 483,4$ mg/dl (sınırlar; 53-1691 mg/dl) iken, 16 (%69,6) hastada trigliserid düzeyi yüksek saptandı. Trigliserid düzeyinin beş (%21,7) hastada tamamen normale döndüğü, altı (%26,1) hastada azaldığı, dokuz (%36,1) hastada daha da yükseldiği görüldü.

Hastaların son kontrollerindeki kan LDL düzeylerinin ortalaması $104,6 \pm 74,9$ mg/dl (sınırlar; 7,8-351 mg/dl) olup, altı (%26,1) hastada yüksekti. VLDL düzeylerinin ortalaması $109,3 \pm 96,9$ mg/dl (sınırlar; 10,6-338,2 mg/dl) olup, 16 (%69,5) hastada yüksekti. HDL düzeylerinin ortalaması ise $36 \pm 15,4$ mg/dl (sınırlar; 10-72 mg/dl) olup, 18 (%78,2) hastada düşüktü.

Hastaların tanı anındaki kan ürik asit düzeylerinin ortalaması $5,9 \pm 2,4$ mg/dl (sınırlar; 1,9-11,1 mg/dl) iken 11 (%52,4) hastada ürik asit düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Son kontrolde kan ürik asit düzeylerinin ortalaması $5,8 \pm 2,2$ mg/dl (sınırlar; 2,7-10,6 mg/dl) iken, yedi (%30,4) hastada ürik asit düzeyi yüksek saptandı. Ürik asit düzeyinin beş (%21,7) hastada tamamen normale döndüğü, üç (%13,1) hastada azaldığı ve üç (%13,1) hastada daha da yükseldiği görüldü.

Hastaların tanı anındaki kan laktik asit düzeylerinin ortalaması $46,2 \pm 33,6$ mg/dl (sınırlar; 10,4-126 mg/dl) iken 14 (%66,7) hastada laktik asit düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Son kontrolde kan laktik asit düzeylerinin ortalaması $52,1 \pm 43,9$ mg/dl (sınırlar; 5,8-164,2 mg/dl) iken, 17 (%73,9) hastada laktik asit düzeyi yüksek saptandı.

Laboratuvar testi (Normal değerler)	Tanı anında (n=21)	Son kontrolde (n=23)
	Ortalama±SD, (Dağılım)	Ortalama±SD, (Dağılım)
Glukoz (45-116 mg/dl)	71 ± 21 (29-112)	71,9 ± 31,1 (16-135)
pH (7,35-7,45)	7,34 ± 0,05 (7,20-7,43)	7,35 ± 0,06 (7,13-7,45)
HCO ₃ (22-29 mmol/l)	17,5 ± 4,5 (9,4-23,3)	20,1 ± 5,2 (7,7-27,3)
Kolesterol (<200 mg/dl)	238,4 ± 129,1 (98-601)	251,6 ± 102,3 (135-546)
Trigliserid (<200 mg/dl)	743,6 ± 1119,2 (174-5466)	550,5 ± 483,4 (53-1691)
LDL (<130 mg/dl)		104,6 ± 74,9 (7,8-351)
VLDL (<40 mg/dl)		109,3 ± 96,9 (10,6-338,2)
HDL (45-65 mg/dl)		36 ± 15,4 (10-72)
Ürik asit (1-5 yaş için: 1,7-5,8, 6-18 yaş için: 2,2-6,6 mg/dl)	5,9 ± 2,4 (1,9-11,1)	5,8 ± 2,2 (2,7-10,6)
Laktik asit (4,5-19,5 mg/dl)	46,2 ± 33,6 (10,4-126)	52,1 ± 43,9 (5,8-164,2)

Tablo 4.3. Hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki metabolik kontrollerini gösteren laboratuvar değerleri

Bulgular	Tanı anında (n=21) (%)	Son kontrolde n=23)(%)
Hepatomegali	21(100)	23(100)
Splenomegali	2(9,5)	2(8,7)
Boy kısalığı	7(33,3)	9(39,1)
Malnütrisyon	3(14,3)	2(8,7)
Anemi	8(39,1)	13(56,5)
AST yüksekliği	21(100)	17(73,9)
ALT yüksekliği	21(100)	15(65,2)
GGT yüksekliği	16(76,2)	14(60,9)
CK yüksekliği		7(30,4)
Hipoglisemi	2(9,5)	4(17,4)
Asidoz	10(47,6)	9(39,1)
Laktik asidoz	14(66,7)	17(73,9)
Hiperkolesterolemi	11(52,4)	12(52,2)
Hipertrigliseridemi	20(95,2)	16(69,6)
Hiperürisemi	11(52,4)	7(30,4)

Tablo 4.4. Hastaların tanı anında ve son kontrollerindeki laboratuvar ve fizik inceleme bulguları

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesine yönelik tüm incelemeler hastalara son kontrollerinde yapıldı (Tablo 4.5.).

Hastaların kemik metabolizmalarını etkileyebilecek prematurite, ilaç kullanma ve ek kronik hastalık öyküleri olmadığı öğrenildi.

Kalsiyum düzeylerinin ortalaması $10,6 \pm 0,6$ mg/dl (sınırlar; 9,6-11,8 mg/dl) iken, sekiz (%34,8) hastada yüksek saptandı. Fosfor düzeylerinin ortalaması $4,6 \pm 0,9$ mg/dl (sınırlar; 2,6-6,1 mg/dl) iken, iki (%8,7) hastada yüksek, üç (%13,1) hastada düşük saptandı. ALP düzeylerinin ortalaması $251,5 \pm 138,4$ U/l (sınırlar; 33,6-671 U/l) iken, altı (%26,1) hastada yüksek saptandı. Mg düzeylerinin ortalaması $2 \pm 0,3$ mg/dl (sınırlar; 1,5-2,9 mg/dl) iken, bir (%4,3) hastada yüksek, bir (%4,3) hastada düşük saptandı.

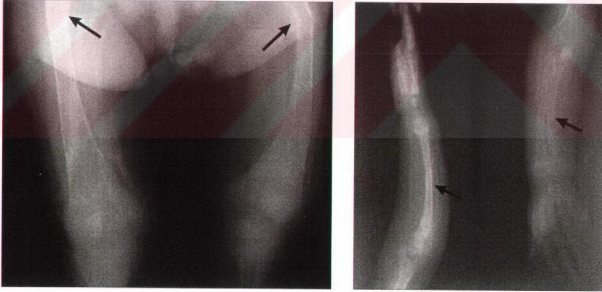
25-(OH) D₃ düzeylerinin ortalaması $26,6 \pm 19$ ug/L (sınırlar; 9,4-91,7 ug/L) iken, iki (%8,7) hastada yüksek, bir (%4,3) hastada düşük saptandı. PTH

düzeylerinin ortalaması $26,2 \pm 20,5$ pg/ml (sınırlar; 1,1-87,6 pg/ml) iken, bir (%4,3) hastada yüksek, altı (%26,1) hastada düşük saptandı. Kalsitonin düzeylerinin ortalaması $16,6 \pm 27,9$ pg/ml (sınırlar; 3-138 pg/ml) iken, beş (%21,7) hastada yüksek saptandı.

KsALP düzeylerinin ortalaması $116,3 \pm 41,8$ U/L (sınırlar; 33,6-170 U/L) iken, 22 (%95,7) hastada yüksek saptandı. Osteokalsin düzeylerinin ortalaması $16 \pm 7,5$ ng/ml (sınırlar; 4,8-32,4 ng/ml) iken, 17 (%73,9) hastada yüksek saptandı. Tip I kollajen propeptid düzeylerinin ortalaması $184,3 \pm 121,9$ ng/ml (sınırlar; 3-402 ng/ml) iken, sekiz (%34,8) hastada düşük saptandı. Deoksipridinolin düzeylerinin ortalaması $133,6 \pm 93,3$ nmol/ml (sınırlar; 14,4-410 nmol/ml) iken, tüm hastalarda yüksek saptandı.

Kemik yaşı ortalaması $6,4 \pm 3,7$ yıl (9 ay-14 yıl) iken, tüm hastalarda kronolojik yaşlarından -2SD geri olarak saptandı.

Kötü metabolik kontrol grubundan, yürüyemeyen ve ekstremitelerinde deformiteleri olan bir hastanın direk radyografileri değerlendirildiğinde yaygın osteopenisi, sağ ulna distal, sol femur distal ve sağ femur proksimal diafizinde patolojik kırıkları saptandı.



Şekil 4.1. Kötü metabolik kontrol grubundan bir hastanın patolojik kırıklarını gösteren direk grafileri

İdrar kalsiyum/kreatinin oranı sonuçları yaşa göre değerlendirildiğinde altı (%26,1) hastada hiperkalsiüri saptandı. Hiperkalsiüri olan hastaların üçünde serum kalsiyum düzeyleri de yüksekti.

Tübüler fosfor reabsorpsiyonu beş (%21,7) hastada %85 oranından düşük bulundu.

Laboratuvar testi	Ortalama±SD	Dağılım
Kalsiyum	10,6 ± 0,6	9,6-11,8
Fosfor	4,6 ± 0,9	2,6-6,1
ALP	251,5 ± 138,4	33,6-671
Mg	2 ± 0,3	1,5-2,9
25-(OH) D ₃	26,6 ± 19	9,4-91,7
PTH	26,2 ± 20,5	1,1-87,6
Kalsitonin	16,6 ± 27,9	3-138
KsALP	116,3 ± 41,8	33,6-170
Osteokalsin	16 ± 7,5	4,8-32,4
Tip I kollajen propeptid	184,3 ± 121,9	3-402
Deoksipridinolin	133,6 ± 93,3	14,4-410
İdrar kalsiyum/kreatinin	0,3 ± 0,4	0,1-1,5
TFR	90,5 ± 8,4	60-98

Tablo 4.5. Hastaların son kontrollerindeki kemik metabolizmasına yönelik laboratuvar değerleri

KMİ ve KMD değerleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Hasta grubunda KMİ ortalaması $15,5 \pm 9,7$ gr iken, kontrol grubunda $30,7 \pm 10,8$ gr olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0,001$). Hasta grubunda KMD ortalaması $0,47 \pm 0,14$ gr/cm² iken, kontrol grubunda $0,65 \pm 0,12$ gr/cm² olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0,001$)(Tablo 4.6.).

Kemik Mineral Ölçümleri	Hasta	Kontrol	p
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
KMİ	$15,5 \pm 9,7$	$30,7 \pm 10,8$	$<0,001$
KMD	$0,47 \pm 0,14$	$0,65 \pm 0,12$	$<0,001$

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grupları arasında KMİ ve KMD değerlerinin karşılaştırılması

İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık bulunmazken, boy, vücut ağırlığı ve puberte evreleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Her iki grupta KMİ ve KMD değerleri üzerine etkili faktörler doğrusal regresyon analizi ile belirlendi. KMİ ve KMD değerlerinin boy, vücut ağırlığı ve puberte ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. KMİ'yi hasta grubunda vücut ağırlığının, kontrol grubunda ise pubertenin etkilediği saptandı. KMD'yi hasta grubunda boy ve cinsiyetin, kontrol grubunda ise pubertenin etkilediği saptandı. Saptanan bu faktörlere göre kovaryans analizinde düzeltme yapılarak gruplar arasında fark olup olmadığı test edildiğinde ise aynı farklılık devam ediyordu ($p<0,001$).

KMİ ve KMD değerleri iyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında da karşılaştırıldı. İyi metabolik kontrole sahip hasta grubunda KMİ ortalaması $20,9 \pm 10,6$ gr iken, kötü metabolik kontrole sahip hasta grubunda $10,6 \pm 5,5$ gr olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,01$). İyi metabolik kontrole sahip hasta grubunda KMD ortalaması $0,54 \pm 0,14$ gr/cm² iken, kötü metabolik kontrole sahip hasta grubunda $0,41 \pm 0,12$ gr/cm² olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,05$)(Tablo 4.7.).

Kemik Mineral Ölçümleri	İyi metabolik kontrol	Kötü metabolik kontrol	p
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
KMİ	$20,9 \pm 10,6$	$10,6 \pm 5,5$	$<0,01$
KMD	$0,54 \pm 0,14$	$0,41 \pm 0,12$	$<0,05$

Tablo 4.7. İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında KMİ ve KMD değerlerinin karşılaştırılması

İki grup arasında yaş, vücut ağırlığı ve boy açısından anlamlı derecede fark vardı. KMİ'yi iyi metabolik kontrole sahip grupta yaşın, kötü metabolik kontrole sahip grupta ise vücut ağırlığının etkilediği saptandı. KMD'yi iyi metabolik kontrole sahip grupta boyun, kötü metabolik kontrole sahip grupta ise vücut ağırlığının

etkilediği saptandı. Saptanan bu faktörlere göre kovaryans analizinde düzeltme yapılarak gruplar arasında fark olup olmadığı test edildiğinde ise KMİ ve KMD değerleri gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$).

KMİ ve KMD değerleri iyi metabolik kontrole sahip hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında da karşılaştırıldı. İyi metabolik kontrole sahip hasta grubunda KMİ ortalaması $20,9 \pm 10,6$ gr iken, sağlıklı kontrol grubunda $30 \pm 11,2$ gr olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi. ($p=0,065$). İyi metabolik kontrole sahip grupta KMD ortalaması $0,54 \pm 0,14$ gr/cm² iken, sağlıklı kontrol grubunda $0,64 \pm 0,13$ gr/cm² olarak bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,07$).

İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık bulunmazken, boy ve puberte evreleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). KMİ'yi iyi metabolik kontrole sahip hasta grubunda boyun, sağlıklı kontrol grubunda ise pubertenin etkilediği saptandı. KMD'yi iyi metabolik kontrole sahip hasta grubunda boyun, kontrol grubunda ise pubertenin etkilediği saptandı. Saptanan bu faktörlere göre kovaryans analizinde düzeltme yapılarak gruplar arasında fark olup olmadığı test edildiğinde de KMİ ve KMD değerleri gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$).

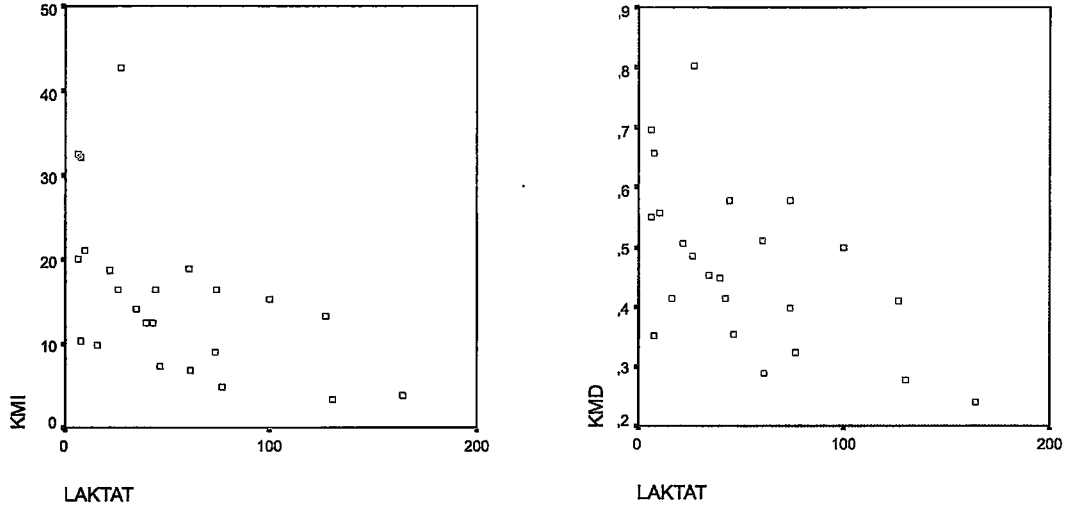
Kemik Mineral Ölçümleri	İyi metabolik kontrol	Sağlıklı kontrol	p
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
KMİ	$20,9 \pm 10,6$	$30 \pm 11,2$	$=0,065$
KMD	$0,54 \pm 0,14$	$0,64 \pm 0,13$	$=0,07$

Tablo 4.8. İyi metabolik kontrole sahip hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında KMİ ve KMD değerlerinin karşılaştırılması

KMİ ve KMD ile kalsiyum, fosfor, ALP, Mg, 25-(OH) D₃, PTH, kalsitonin, TFR, tip I kollajen propeptid, osteokalsin, KsALP ve deoksipridinolin arasında bir korelasyon saptanmadı ($p>0,5$).

Hipoglisemi atak sayısı ile KMİ arasında %42'lik negatif yönde korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$). Hipoglisemi atak sayısı ile KMD arasında %41'lik negatif

yönde ilişki saptanırken, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,055$). KMİ ve KMD ile laktat arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı ($p<0,5$).



Şekil 4.2. KMİ ve KMD ile laktat arasındaki ilişki

Hasta grubunda hiperkalsiürisi olanlar ve olmayanlar arasında KMİ ve KMD değerleri açısından fark saptanmadı ($p>0,5$).

SSS'nin değerlendirilmesine yönelik tüm incelemeler hastalara son kontrollerinde yapıldı.

Hastaların SSS'ini etkileyebilecek prematürite, travma ve ek bir akut veya kronik hastalıkları olmadığı öğrenildi. İki hasta yenidoğan döneminde konvülsiyon geçirmişti. Hastalar 1-35 arasında değişen sayıda, ortanca 10 hipoglisemi atağı geçirmişlerdi.

Görsel uyarılma potansiyelleri 21 hastaya uygulandı. P1 latansı ortalaması sağ gözde $115,9 \pm 17,5$ msn (sınırlar; 95,7-180,3 msn), sol gözde $115,7 \pm 14,9$ msn (sınırlar;100,2-182,1 msn) olarak bulundu. Sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Beş (%23,8) hastada her iki gözde, bir (%4,3) hastada sağ, bir (%4,3) hastada sol gözde P1 latansında patolojik gecikme saptandı. Bu yedi hastanın dördü kötü metabolik kontrole sahip hasta grubundaydı.

Görsel uyarılma potansiyelleri kontrol grubunda 21 çocuğa daha önceki bir çalışmada uygulanmıştı¹⁷². P1 latansı ortalaması sağ gözde $109,8 \pm 5,4$ msn (sınırlar; 99,6-118 msn), sol gözde $109,9 \pm 4,3$ msn (sınırlar;102-117msn) olarak bulunmuştu.

Sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştı ($p>0,05$). P1 latansı sonuçları kontrol grubunda tüm çocuklarda normal sınırlarda bulunmuştu.

Görsel uyarılma potansiyelleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında hem sağ, hem de sol göz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.9.).

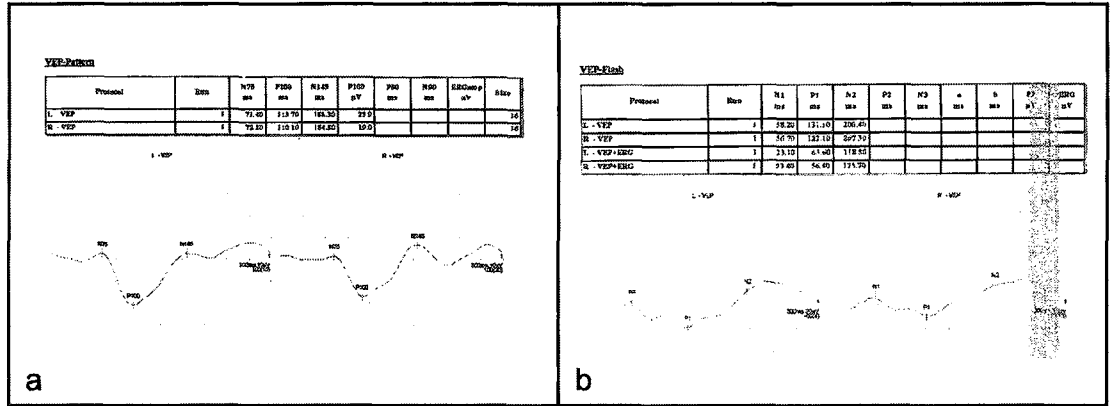
GRUP	Sağ göz P1 latansı	Sol göz P1 latansı	p
Hasta	122,1 ± 22,8	121,6 ± 19,2	>0,05
Kontrol	109,8 ± 5,4	109,9 ± 4,3	>0,05
p	<0,05	<0,05	

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol grupları arasında VEP P1 latansı değerlerinin karşılaştırılması

Görsel uyarılma potansiyelleri iyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta gruplarında da karşılaştırıldı. İyi metabolik kontrole sahip hasta grubunda P1 latansı ortalaması sağ gözde 118,8 ± 17 msn, sol gözde 117,6 ± 15 msn olarak bulundu. Sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Kötü metabolik kontrole sahip hasta grubunda P1 latansı ortalaması sağ gözde 125,7 ± 28,5 msn, sol gözde 126 ± 23,1 msn olarak bulundu. Sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Kötü metabolik kontrole sahip hasta grubunda sonuçlar daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında hem sağ hem de sol göz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

GRUP	Sağ göz P1 latansı	Sol göz P1 latansı	p
İyi metabolik kontrol	122,1 ± 22,8	121,6 ± 19,2	>0,05
Kötü metabolik kontrol	109,8 ± 5,4	109,9 ± 4,3	>0,05
p	>0,05	>0,05	

Tablo 4.10. İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında VEP P1 latansı değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.3. a. Normal VEP inceleme sonucu, b. Anormal VEP inceleme sonucu

Beyin sapı uyarılma potansiyelleri 20 hastaya uygulandı. Santral iletiyi değerlendirmede kullanılan I-V interpike latansı ortalaması sağ kulakta $4,4 \pm 0,5$ msn (sınırlar; 3,7-5,7 msn), sol kulakta $4,6 \pm 0,4$ msn (sınırlar; 3,9-5,6 msn) olarak bulundu. Sağ ve sol kulak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

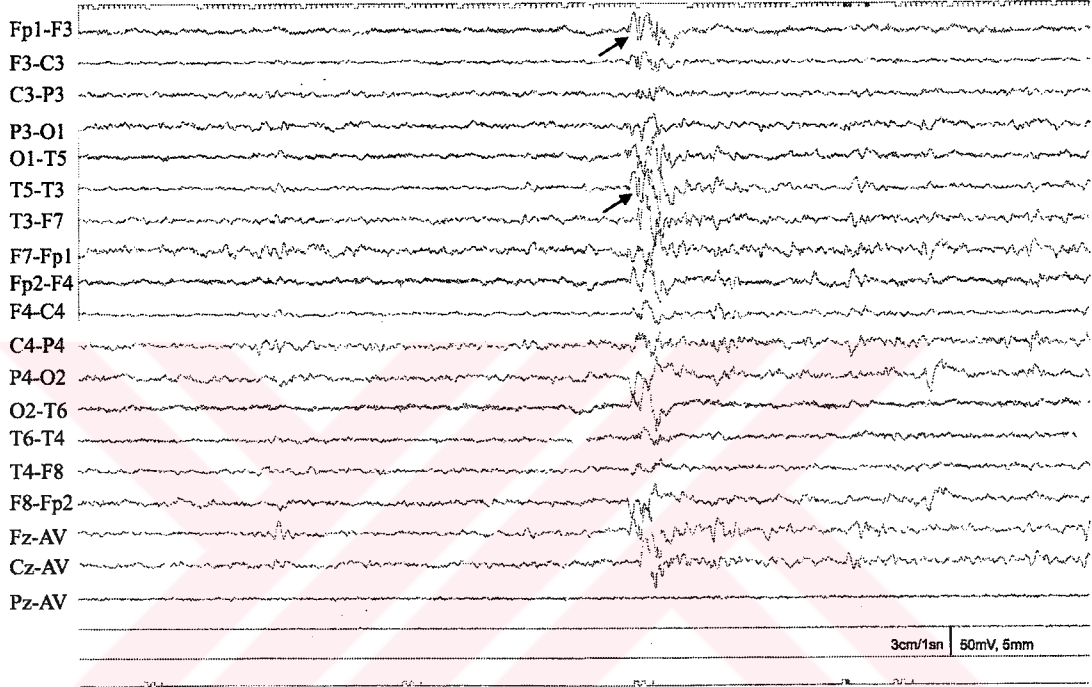
Beyin sapı uyarılma potansiyelleri kontrol grubunda 20 çocuğa uygulanmıştı. Santral iletiyi değerlendirmede kullanılan I-V interpike latansı ortalaması sağ kulakta $4,1 \pm 0,1$ msn (sınırlar; 3,8-4,2 msn), sol kulakta $4,0 \pm 0,1$ msn (sınırlar; 3,9-4,2 msn) olarak bulunmuştu. Sağ ve sol kulak arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştı ($p > 0,05$).

Beyin sapı uyarılma potansiyelleri hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında hem sağ, hem de sol kulak açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4.11.).

GRUP	Sağ kulak I-V interpike latansı	Sol kulak I-V interpike latansı	p
Hasta	$4,4 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,4$	$>0,05$
Kontrol	$4,1 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$	$>0,05$
p	$<0,01$	$<0,001$	

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grupları arasında BAEP I-V interpike latansı değerlerinin karşılaştırılması

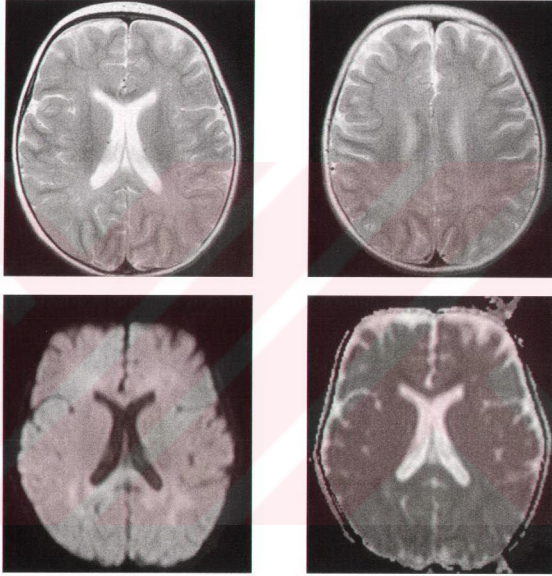
kontrollerinde yapıldı. Hastalardan 10'unda (%55,5) normalden farklı sonuçlar elde edildi. İki hastada zemin aktivite düzensizliği, dört hastada zemin aktivitesinde yavaşlama, beş hastada serebral hemisferler arasında asimetri ve bir hastada epileptiform odak saptandı. EEG bozukluğu saptanan 10 hastanın altısı kötü metabolik kontrole sahip hasta grubundaydı.



Şekil 4.5. Epileptiform odak saptanan hastanın EEG'si

Manyetik rezonans görüntüleme incelemesi hipoglisemiye bağlı SSS değişiklikleri yönünden değerlendirildi. Hasta grubundan 15 çocuğa MRG incelemesi son kontrollerinde yapıldı. Hastalardan beşinde (%33,3) normalden farklı sonuçlar elde edildi. Bir hastada T2A sekanslarda korpus kollozum spleniumu ve parasantral alan dışındaki tüm serebral beyaz cevherde diffüz sinyal artışı, difüzyon ağırlıklı görüntülerde korpus kollozum ve ventrikül komşuluğu ile daha dış zonda difüzyon kısıtlılığı, ana zonda ise artmış difüzyon, korteks ve beyaz cevher arasındaki hattın korunmasına bağlı T1A sekanslarda hipointensite, bir hastada T2A sekanslarda bilateral frontal bölge lateral ventrikül üst seviyesi ve supraventriküler düzeyde beyaz cevherde ve bilateral pariyetal bölgelerde daha az belirgin olmak üzere difüz intensite artışı, difüzyon ağırlıklı kesitlerde lezyonların bulunduğu

alanlarda difüzyon artışı, bir hastada T2A sekanslarda anterior ve posterior periventriküler beyaz cevherde yama tarzında hiperintens lezyonlar, bir hastada bilateral kaudat nükleuslarda milimetrik kistik lezyonlar ve T2A sekanslarda arka pariyetal bölgede mediyal ağırlıklı sinyal artışı ve bir hastada da T1A ve T2A sekanslarda bazal ganglialarda hiperintensite saptandı. MRG anormallikleri gösteren beş hastanın hepsi de kötü metabolik kontrole sahip hasta grubundaydı.



Şekil 4.6. Kötü metabolik kontrol grubundan iki hastanın MRG bulguları

Toplam 15 hastaya yaşına göre Stanford-Binnet veya WISC-R zeka ölçęęi testleri uzman bir psikolog tarafından yapıldı. Sözel zeka bölümü değerlendirmesinde 10 hastanın üçünde sınırdan mental retardasyon saptanırken, üç hasta donuk-normal kategorisindeydi. Performans zeka bölümünde ise 10 hastanın birinde hafif, üçünde sınırdan mental retardasyon saptanırken, iki hasta donuk-normal kategorisindeydi. Performans zeka bölümü, sözel zeka bölümüne oranla daha düşük bulundu. Toplamda 15 hastanın üçünde hafif, ikisinde sınırdan mental retardasyon

saptanırken, beş hasta donuk-normal kategorisindeydi. Toplam zeka bölümleri ortalaması ise donuk-normal kategorisine karşılık gelmekteydi. Sınırdan veya hafif mental retardasyon saptanan beş hastanın dördü kötü metabolik kontrole sahip hasta grubundaydı.

Mental retardasyonu olan ve kötü metabolik kontrole sahip üç hastada aynı zamanda EEG, MRG, VEP ve BAEP bozuklukları saptandı.

Hipoglisemi atak sayısı ile VEP, BAEP ve EEG incelemeleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Hipoglisemi atak sayısı ile MRG anormallikleri arasında %43'lük bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Hipoglisemi atak sayısı ile sözel, performans ve toplam zeka bölümleri puanları arasında korelasyon yoktu fakat, toplam zeka bölümü ile hipoglisemi atak sayısı arasında %50'lik sınırdan önemli korelasyon saptandı ($p<0,06$).

Hasta no	Yaş	VEP	BAEP	EEG	MRG	Psikometrik değerlendirme
1	12,5	N	N	A	N	DN
3	3,3	A	A	-	N	-
9	15	-	-	-	-	-
14	1,3	-	-	N	A	-
15	9,5	N	A	A	-	N
16	10	N	A	N	N	Hafif MR
18	4	N	N	-	-	DN
19	12,5	N	N	A	-	Hafif MR
20	12	N	N	A	A	-
21	8,3	A	A	A	A	Sınırdan MR
22	3,3	A	A	-	A	Hafif MR
23	7	A	A	A	A	-

A: Anormal, N: Normal - : Yapılmadı, DN: Donuk-normal.

Tablo 4.13. Kötü metabolik kontrollü hastalarda SSS bulguları

Hasta no	Yaş	VEP	BAEP	EEG	MRG	Psikometrik değerlendirme
2	10	N	N	A	N	DN
4	11,5	N	A	N	-	N
5	6,5	N	-	A	N	N
6	14	A	A	N	N	-
7	10,5	A	A	N	N	-
8	10,5	N	A	A	N	DN
10	3,5	A	N	N	-	N
11	7	N	N	N	N	Sınırdan MR
12	17	N	N	A	N	DN
13	8	N	A	N	-	-
17	13	N	A	-	-	-

Tablo 4.14. İyi metabolik kontrollü hastalarda SSS bulguları

SSS incelemeleri	n	%
VEP P1 latans gecikmesi	7/21	33,3
BAEP I-V interpike latans gecikmesi	12/20	60,0
EEG anormallikleri	10/18	55,5
MRG bulgusu	5/15	33,3
Psikometrik değerlendirme bulgusu	5/15	33,3

Tablo 4.15. Hastaların SSS inceleme bulguları

5. TARTIŞMA

Glikojen metabolizmasındaki kalıtsal metabolik bozukluklara bağılı oluşan GDH'nın dünyadaki insidansı 20.000-25.000 canlı doğumda bir olarak kabul edilmekle birlikte ülkemizdeki insidansı ile ilgili bir çalışma yoktur. Akraba evliliği oranı yüksek (%25,1) olan ülkemizde² otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalığın görülme sıklığı daha fazla beklenmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların %69,6'sında anne-baba arasında akrabalığın olması bu düşüneyi desteklemektedir. Ancak GDH için ülkemizin en büyük referans merkezlerinden biri olan ünitemizde şimdiye kadar 71 hastanın tanı almış olması hastalığın hekimlerimiz tarafından yeterince bilinmediğini ve bir çok hastanın tanı alamadığını düşündürmektedir.

Hastalar yenidoğan döneminde hepatomegali, hipoglisemi ve metabolik asidoz ile bulgu verebilirler¹⁷². Ancak semptomlar genellikle gece beslenmenin seyrekleştiği 3-4. aylardan sonra ortaya çıkmaktadır. Asemptomatik hastalar geç çocukluk döneminde yalnız hepatomegali ve büyüme geriliği ile de başvurabilirler²⁹. Hastaların %80'i bir yaşından önce tanı alır⁴⁶. Çalışmamızda yer alan hastaların ortalama tanı yaşı $2,3 \pm 3,2$ yaş (ortanca 1,5 yaş) olup, en küçük hastamız ailede GDH olması nedeni ile erken başvuran 3 aylık bir hasta iken, en büyük hastamız büyüme geriliği nedeni ile başvuran 13,3 yaşında bir hasta idi. Hastalarımızın %47,8'i bir yaşından önce tanı almıştı.

Bir çok seride erkek çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilen GDH⁴⁶, çalışmamızda da erkeklerde daha sık olup E/K oranı 3,6 olarak saptanmıştır.

Hastaneye başvuru yakınmaları karın şişliği, havale, hızlı nefes alıp verme, büyüme geriliği, tekrarlayan ishal atakları, kolay morarma ve burun kanamalarıdır¹. Çalışmamızda en sık başvuru nedeni karın şişliği (%42,8) idi. Karın şişliğine yol açan en önemli faktör glikojen depolanması ve yağlanmaya bağılı gelişen hepatomegalidir. Karaciğer büyüklüğü orta klavikular hatta, kosta kenarında ortalama $7,5 \pm 2,6$ cm (sınırlar; 4-13 cm) idi. Hepatomegalinin tüm hastalarda saptanması, aileler tarafından da kolayca dikkati çekecek derecede karın şişliğine neden olması hastalığın en çarpıcı bulgularından biri olduğunu göstermektedir. İkinci en sık başvuru nedeni ise ailede GDH öyküsü nedeni ile tarama amaçlı olan başvuru (%19) idi. GDH'nda indeks vaka tanımlandıktan sonra genetik çalışma yapılarak

mutasyonların saptanması ve aileye genetik danışma verilmesi, vakaların erken dönemde saptanması ve erken tedaviye başlanarak uzun dönem metabolik komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

GDH olan çocuklarda büyüme geriliği bilinen bir bulgudur¹. Büyüme geriliğinde kronik laktik asidemi, insülin/glukagon oranının tersine dönmesi, artmış protein katabolizması, azalmış protein sentezi, esansiyel yağ asidi eksikliği ve gecikmiş pubertenin katkısı olduğu düşünülmektedir^{1,31}. Büyüme geriliği değişik hasta gruplarında %46¹⁰³ ve %90'a⁴⁵ varan oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların başvuru anında %33,3'ünde, son kontrollerinde ise %39,1'inde büyüme geriliği saptandı. Yine başvuru anında %14,3 hastada, son kontrolde ise %8,7 hastada hafif malnütrisyon saptandı. Hastaların boya göre vücut ağırlıkları değerlendirildiğinde başvuru anında %28,6 hastanın, son kontrolde ise %52,2 hastanın fazla kilolu veya şişman oldukları gözlemlendi. Bu sonuçta hastaların boy kısalıklarının yanında artmış glikojen depolanmasına bağlı hepatomegalinin katkısı unutulmamalıdır. Hastaların antropometrik ölçümleri yakından izlenmeli, etkin diyet tedavisi ile mümkün olduğunca uygun büyümeleri sağlanmalıdır.

Anemi GDH tip I hastalarında sıklıkla görülmektedir^{47,48}. Çoğu hastada mikrositik veya normositiktir ve özellikle erişkin hastalarda demir tedavisine dirençlidir. Primer bağırsak disfonksiyonu veya çığ mısır nişastası alımı ile bağırsaktan demir absorpsiyonunun azalmasına bağlı geliştiği düşünülmektedir⁸. Talente ve arkadaşları tip Ia hastalarında %81 oranında anemi bildirmişler, fakat etiyojolojiye ait bilgi vermemişlerdir⁴⁵. Çalışmamızda ilk başvuru anında %39,1 hastada, son kontrolde ise %56,5 hastada anemi saptandı. Hastaların anemi yönünden izlenmesi ve destek tedavilerinin verilmesi önemlidir.

Serum transaminaz düzeyleri hepatoselüler hasarın duyarlı göstergeleridir¹⁷³. Klasik kitaplarda yer almasa da, tip Ia hastalarında hafif transaminaz yüksekliği (normalin 2-3 katı) bilinmektedir^{137,174}. Hastaların tanı anında %91,3'ünde AST, %91,3'ünde ALT ve %76,2'sinde GGT değerlerinin yüksek olduğu gözlenirken son kontrolde bu değerlerde anlamlı derecede düşme saptanmıştır (p<0,05). Her iki kontroldeki AST düzeyleri karşılaştırıldığında; %26,1 hastada tamamen normale döndüğü, % 47,8 hastada azaldığı, %21,7 hastada daha da yükseldiği ve %8,7 hastada normalken yükseldiği görülmekle birlikte, çalışma anında %73,9 hastada

yüksekti. Her iki kontroldeki ALT düzeyleri karşılaştırıldığında; %34,8 hastada tamamen normale döndüğü, % 43,5 hastada azaldığı, %13,1 hastada daha da yükseldiği ve %8,7 hastada normalden yükseldiği görülmekle birlikte, çalışma anında %65,2 hastada yüksekti. Her iki kontroldeki GGT düzeyleri karşılaştırıldığında ise; %13,1 hastada tamamen normale döndüğü, %39,1 hastada azaldığı, %17,4 hastada daha da yükseldiği görülmekle birlikte, çalışma anında %60,9 hastada yüksekti. Literatürden farklı olarak hastalarımızda transaminaz yüksekliği tanı anında ortalama 6,5 kat, son kontrolde ise 3,5 kat daha yüksekti¹³⁷. Yine literatürde GGT yüksekliği yeni bir bulgu olarak yalnız bir çalışmada belirtilmiş ve safra yolları hastalığı veya hafif kronik inflamasyonun belirtisi olarak yorumlanmıştır⁴⁵. Son kontrolde kreatin kinaz yüksekliği yedi hastada saptandı. GDH tip Ia'da kas tutulumu olmaması nedeniyle kreatin kinaz yüksekliği beklenmemektedir. Literatürde de GDH tip Ia'da kreatin kinaz yüksekliği ile ilgili bir veriye rastlanmadı. Kreatin kinaz düzeyi enjeksiyon, egzersiz veya travma sonucu hızla yükselebilir. Hastalarımızda kreatin kinazın bu nedenle mi, yoksa primer hastalıkları ile ilgili olarak mı yüksediğini saptayamadık.

GDH'nda hipoglisemi, hiperlaktikasidemi, hiperlipidemi ve hiperürisemi en karakteristik metabolik bozukluklardır¹. Hastaların metabolik kontrolü ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde değişik kriterler belirlenmeye çalışılmakla birlikte^{60,175}, kan glukoz, laktat düzeyleri, idrar laktat düzeyi ve idrar laktat/kreatinin oranı⁵ ve kan lipid düzeyi ile hipoglisemi atak sayısı^{11,12} en çok kabul edilenlerdir. Çalışmamızda hastaların metabolik durumlarını belirlemek, iyi ve kötü metabolik kontrole sahip olanları ayırmak için kan glukoz, pH, HCO₃, laktat, ürik asit, lipid düzeyleri ve hipoglisemi atak sayıları kullanıldı. Buna göre 12 hasta kötü metabolik kontrol grubunda yer alırken, 11 hasta iyi metabolik kontrol grubunda yer aldı.

Son kontrolde hastaların %17,4'ünde hipoglisemi saptandı. Hastaların dosya kayıtlarından ve öykülerinden 1-35 kez hipoglisemi atağı geçiren hastalar olduğu görüldü. Hastaların genellikle diyetlerine uymadıkları ve enfeksiyon geçirdikleri dönemlerde hipoglisemi atağı geçirdikleri öğrenildi. Son kontrolde hipoglisemi saptanan dört hastanın hepsi de diğer parametreler yönünden de kötü metabolik kontrol grubundaydı.

Laktik asidin artması ile tip Ia hastalarında ciddi metabolik asidozun olduğu bilinmektedir³¹. Özellikle diyet tedavisine uymayan hastalarda belirginleşen metabolik asidozun kas güçsüzlüğü, büyüme geriliği ve osteoporoz ile ilişkisi bilinmektedir. Son kontrolde hastaların %39,1'inde metabolik asidoz saptandı.

Artan hepatik glikoliz sonucu oluşan NADH, NADPH, asetil koenzim A ve gliserol-3-fosfat; yağ asidi, kolesterol ve trigliserid sentezini arttırırlar³⁸. Bunun yanında hipoglisemi sonucu periferik lipoliz de artar. Böylece kanda serbest yağ asitlerinin düzeyi yükselir. Bunda lipid sentezinin artması yanında hipoinsülinizme bağlı lipoprotein lipaz aktivitesinin ve periferik yağ asidi kullanımının azalması da rol oynar¹. Talente ve arkadaşları trigliserid yüksekliğini hastalarının tümünde ve kolesterol yüksekliğini ise %76 oranında bildirmişlerdir⁴⁵. Smit, hastalarının %85,3'ünde trigliserid ve %81,5'inde kolesterol yüksekliği bildirmiştir¹⁰³. Ünitimizde yapılan bir çalışmada 45 hastanın tümünde trigliserid ve %55,6'sında kolesterol düzeyleri yüksek saptanmıştır¹⁷⁶. Çalışmamızda tanı anında hastaların %52,4'ünde kolesterol düzeyinin, %95,2'sinde trigliserid düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Her iki kontroldeki kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında; %13,1 hastada normale döndüğü, %17,4 hastada azaldığı, %17,4 hastada daha da arttığı ve %17,4 hastada normalken yükseldiği görülmekle birlikte, çalışma anında %52,2 hastada yüksekti. Her iki kontroldeki trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında ise; %21,7 hastada normale döndüğü, %26,1 hastada azaldığı ve %36,1 hastada daha da yükseldiği görülmekle birlikte, çalışma anında %69,6 hastada yüksekti. Koroner arter hastalığı ve ateroskleroz gelişme riskini arttırması beklenen bu lipoprotein profiline rağmen, erken dönemde koroner arter hastalığı ve ateroskleroz bildirilen hasta sayısı çok azdır. GDH tip Ia hastalarında görülen dislipidemiye karşı bozulmuş trombosit agregasyonu¹⁰, antioksidan etkiye katkı sağlayan hiperürisemi⁴⁸, Apolipoprotein E yüksekliği⁴⁹ ve LDL'nin oksidasyona azalmış duyarlılığı⁵⁰ gibi vasküler koruyucu mekanizmalar öne sürülmüştür. Şimdiye kadar ünitimizde izlenen hastalarımızda koroner arter hastalığı veya ateroskleroz saptanmamıştır. GDH'nda hiperlipidemiye bağlı olarak oluşan ksantomlar genellikle puberte çağında görülür. Hiperlipideminin derecesine bağlı olarak daha erken dönemde de görülebilir. Hastalarımızdan hiç birinde ksantom saptanmadı.

GDH'nda hiperürisemi, yetersiz G6Faz aktivitesi nedeniyle azalan inorganik fosfatın, ATP sentezinde azalmaya neden olarak ADP birikimine yol açması ve biriken ADP'nin hipoksantin, ksantin, inozin ve ürik asite yıkılması ile üretim artışından, bunun yanında proksimal tübüllerden ortak bir taşıyıcı ile atıldığı laktik asitin artması sonucu kompetitif inhibisyonla böbreklerden atılımının azalmasından kaynaklandığı bilinmektedir¹. Talente ve arkadaşları hastalarında ürik asit yüksekliğini %89⁴⁵, Smit ve arkadaşları ise %54,3¹⁰³ oranında bildirmişlerdir. Ünitimizde yapılan bir çalışmada GDH'nda ürik asit yüksekliği %55,6 oranında saptanmıştır¹⁷⁷. Çalışmamızda tanı anında hastaların %52,4'ünde ürik asit yüksekliği olduğu görüldü. Hastaların %21,7'sinde normale döndüğü, %13,1'inde azaldığı ve %13,1'inde ürik asit düzeyinin arttığı görülürken, çalışma anında %30,4'ünde yükseklik devam ediyordu. Hastaların %21,7'si düzenli olarak ksantin oksidaz inhibitörü kullanıyordu. Ksantin oksidaz inhibitörü kullanan hastaların üçünde değerler normale dönerken, ikisinde yükseklik devam ediyordu. Hiperürisemiye bağlı gelişen gut, gut nefropatisi ve böbrek taşları hastalarımızda saptanmadı. Bunda hastalarımızdan bir kısmının düzenli ilaç kullanması ve yaşlarının küçük olması etken olabilir.

Normalde kas dokusunda ve eritrositlerde anaerobik yolla oluşan laktik asit, GDH'nda artmış G-6-F'in glikolitik yolu izleyerek laktik asite dönüşmesi ile fazla miktarda oluşur. G6Faz eksikliği nedeniyle glukoneogenezde kullanılamayan laktik asit kanda birikerek 4-8 katına kadar yükselir. Uzun süreli açlık ya da enfeksiyon durumlarında çok daha fazla artarak ciddi metabolik asidoza neden olur¹. Uygun tedavi ile normoglisemi sağlanan hastalarda kan laktat düzeyi her zaman normale dönmeyebilir. Bu serebral fonksiyonların korunması açısından önemlidir³³. Hastalarımızın tanı anında %66,7'sinde, son kontrolde ise %73,9'unda kan laktat düzeyi yüksekti.

Kronik hastalığı olan çocuklarda kemik metabolizmasında değişikliğe yol açacak bir çok risk faktörü vardır. GDH'da da kemik metabolizmasında görülen en sık değişiklikler, osteoporoz ve bunun getirmiş olduğu artmış kırık gelişme riskidir. GDH'da kemik metabolizmasındaki değişiklikler hipoglisemi, hiperlaktikasidemi, asidoz¹⁰⁷, endojen glukokortikoid fazlalığı, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörünün değişmiş düzeyleri^{1,6,100,101}, gecikmiş puberte¹⁰², azalmış kas

gücü⁸, azalmış fiziksel aktivite, diyetle yetersiz kalsiyum alımı⁸⁴, idrarla kalsiyum ve fosfor kaybı⁸⁶ nedeniyle olmaktadır. Bu nedenlerle GDH'da osteoporoz gelişme riski göz önünde bulundurularak hastalar bu yönden izleme alınmalıdır.

İleri yaşlarda osteoporoz gelişme riskinin en önemli belirleyicisi zirve kemik kütleleridir¹⁷⁷. Zirve kemik kütlelerine ulaşma yaşı tartışılmakla birlikte, en az %90'ı ilk 18 yılda kazanılmakta ve %25'i boy uzama hızının pik yaptığı dönemdeki iki yıllık periyot içerisinde olmaktadır⁸⁰. Bu nedenle çocukluk ve ergenlik çağı yaşam boyu kemik sağlığını etkileyebilecek önemli bir dönemdir. Kalıtsal özelliklerin zirve kemik kütlelerinin belirlenmesinde %80 oranında etkili olduğu yapılan monozigotik ve dizigotik ikiz çalışmalarında gösterilmiştir. Genetik potansiyelin tam olarak kullanılabilmesi endokrin fonksiyonlar, uygun beslenme, fiziksel aktivite ve diğer yaşam tarzı ile ilgili faktörlerin varlığında olasıdır¹⁷⁸.

Kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde bir çok yöntemden yararlanılır; kan ve idrarda kalsiyum, fosfor, magnezyum gibi minerallerin düzeyi, kan ve idrarda kemik yapım-yıkım belirteçlerinin düzeyi, histolojik yöntemler, direk radyografi ve DEXA gibi radyolojik yöntemler ve 25-(OH) D₃, PTH, kalsitonin gibi kemik metabolizması ile ilgili hormonların düzeyleri gibi.

Günümüzde çocuk ve erişkinlerde kemik mineralizasyonunu değerlendirmede düşük radyasyon dozu içermesi ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle en sık DEXA yöntemi kullanılmaktadır⁸⁸. KMI, bir anatomik bölgedeki mineralizasyonun gram olarak tahmini ölçümüdür. KMI ölçüm yapılan tüm bölgenin, alan veya derinlik farkına bakmaksızın toplam mineral içeriğini verir. Bu nedenle birim alan ya da hacim başına düşen mineral miktarını göstermez. Belirlenen anatomik bölgedeki KMI değerinin ölçüm yapılan alana bölünmesiyle alansal KMD (g/cm²) elde edilir. Bu değer de ölçüm bölgesindeki derinliği değerlendirmede ve hacimsel KMD miktarını (g/cm³) göstermediğinden gerçek mineralizasyonu tam olarak yansıtmaz.

Büyüme geriliği olan çocukların DEXA sonuçlarının yorumlanmasında zorluklar vardır. Daha geniş ve uzun olan kemikler daha kalın olacağından, ölçülen KMD değerleri de daha fazla olacaktır. Kısa boylu ve ince yapılı insanların kemik mineralizasyonu alansal KMD ile değerlendirildiğinde ise hatalı olarak daha az bulunacaktır. Bu tür anatomik farklılıklardan kaynaklanan hataları ortadan kaldırmak

için hacimsel KMD ile değerlendirme tercih edilmektedir¹⁷⁹. Trabeküler ve kortikal kemik ayırımını yapabilmesi, kemik dansitesini hacimsel olarak ölçebilmesi nedeniyle QCT, DEXA yöntemine üstün olsa da, yüksek radyasyon içermesi nedeniyle tercih edilmemektedir.

Klinik açıdan KMİ ve KMD ölçümlerinin değerlendirilebilmesi için referans topluluğun değerleri ile karşılaştırılması gerekir. Bu karşılaştırmada kullanılan skorlar vardır. T-skoru, ölçüm yapılan kişinin KMD değerinin genç erişkin KMD ortalama değerinden ne kadar farklı olduğunu standart sapma şeklinde verir. Z-skoru ise, karşılaştırmada genç erişkin topluluğun ortalaması yerine aynı yaştaki topluluğun ortalama değerlerinin kullanılması ile elde edilir. T-skoru DEXA ile ölçülen KMD sonuçlarının standardize edilmiş şekli olsa da çocuklarda kemik sağlığını değerlendirmede uygun bir yöntem değildir. Kemik kütlesi çocuklarda yaş, cins, kemik yaşı ve pubertal evreye göre değiştiğinden aynı yaş ve cinsteki sağlıklı kontrole göre hesaplanan Z-skoruna göre yorumlanmalıdır. Fakat, büyümesi ve kemik büyüklüğü etkilenmiş çocuklarda kemik mineralizasyonunun değerlendirilmesinde Z-skorunun kullanılması yanlış yorumlara yol açabilmektedir. Belirli bir topluluk için normal değerler belirlenmiş olsa da, herhangi bir hastalık nedeniyle büyümesi etkilenmiş çocuklarda kemik mineralizasyonu olduğundan daha azmış gibi görünecektir. Bu nedenle DEXA yöntemi ile yapılan ölçümlerin karşılaştırılmasında Z-skoru değerleri yerine gerçek KMİ ve tercihen KMD değerlerinin kullanılması daha uygundur¹⁸⁰. Çalışmamızda bu nedenle Z-skorlarının yerine KMİ ve KMD değerlerinin karşılaştırılması tercih edildi.

Erişkin GDH tip Ia hastalarında osteoporoz ve buna bağlı semptomlar bilinen komplikasyonlar iken⁴⁵, çocuklarda bu konuda az sayıda çalışma vardır. 1970'li yıllarda GDH'da, konvansiyonel radyolojik yöntemlerle osteopeni ve kemik maturasyonunda gerilik gösterildikten sonra bu konuda farklı yöntemlerle çalışmalar yapılmaya başlanmıştır^{89,91,92}. 1985 yılında yapılan bir histopatolojik çalışmada kemik kütlesinde azalma ile karakterize osteoporoz olduğu gösterilmiştir⁹⁰. Lee ve arkadaşları 1995 yılında "single photon x-ray absorptiometry" yöntemi ile beş prepubertal çocukta KMİ'ni azalmış olarak bulmuşlardır⁹³. Schwahn ve arkadaşları ise QCT yöntemi ile 15 prepubertal ve adolesan GDH'da orta derecede azalmış KMİ saptamışlardır⁹⁴. Şimdiye kadar çocukluk çağında DEXA yöntemi ile iki çalışma

yapılmıştır. Rake ve arkadaşları GDH'da yaptıkları çalışmada, KMD'ni prepubertal yaş grubunda normal bulurken, adolesan ve erişkin yaş grubunda ise azalmış bulmuşlardır. DEXA yöntemi ile yapılan diğer çalışmada ise 14 GDH'da düşük ve çok düşük KMD sonuçları saptanmıştır⁹⁶.

Bu çalışma çocukluk çağında GDH'da DEXA yöntemi kullanılarak KMI ve KMD'nin ölçüldüğü üçüncü çalışma olması yanında, en fazla hasta içeren çalışmadır. Kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsiyette, sağlıklı çocuklar alınmıştır. Hasta grubundaki çocuklarla aynı boy ve ağırlıkta kontrol grubu oluşturmak olanak dışıdır. Çünkü boy ve ağırlığın aynı olabilmesi için ya yaşlarının küçük olması ya da büyüme geriliklerinin olması gerekecektir ki, her iki durum da karşılaştırma yapılması için uygun değildir.

Çalışmamızda KMI ve KMD değerleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0,001$). Ölçüm sonuçlarını etkilediği saptanan boy, vücut ağırlığı, cinsiyet ve puberte evresine göre grup KMI ve KMD ortalamaları düzeltildikten sonra yapılan karşılaştırmada hasta ve kontrol grupları arasındaki fark devam ediyordu ($p<0,001$). KMI ve KMD değerleri, kötü metabolik kontrole sahip hasta grubunda iyi metabolik kontrole sahip hasta grubuna oranla daha düşük bulundu ($p<0,05$). Ölçüm sonuçlarını etkilediği saptanan yaş, vücut ağırlığı ve boya göre grup KMI ve KMD ortalamaları düzeltildikten sonra kötü metabolik kontrole sahip grupta sonuçlar yine düşük bulundu fakat, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Kemik yapım-yıkım belirteçleri, kemik metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılsalar da, hiçbir belirteç kemik yapımı veya yıkımı için tek başına spesifik değildir⁸⁴. Tip I kollajen propeptid, KsALP ve osteokalsin kemik yapım belirteçleri olarak kullanılırken, idrarda deoksidridinolin ise kemik yıkım belirteci olarak kullanılır. Kemik yapım-yıkım belirteçleri, biyolojik ve analitik çeşitlilikleri nedeniyle değişkenlikler gösterirler. Biyolojik varyasyonları örnek toplama zamanlarının standardizasyonu ve tekrarlayan ölçümlerle en aza indirilebilir⁸⁶. Çalışmamızda standardizasyonu sağlamak amacı ile örnekler tüm hastalardan sabah aynı saatte toplandı.

Çocukluk çağında GDH'da kemik yapım-yıkım belirteçleri ile yapılmış iki çalışma vardır. Schwahn ve arkadaşları 15 GDH'sında kemik yapım-yıkım

belirteçlerini çalışmışlar ve bir hasta dışında hepsinde normal bulmuşlardır⁹⁴. Cabrera ve arkadaşları da altı GDH'dan ikisinde kemik yıkım belirteçlerini yüksek bulmuşlardır⁹⁶.

Çalışmamızda KsALP hastaların %95,7'sinde, osteokalsin %73,9'unda yüksek saptanırken, diğer bir kemik yapım belirteci olan tip I kollajen propeptid hastaların %34,8'inde düşük saptandı. Buna karşılık kemik yıkım belirteci olarak kullanılan idrarda deoksiipridinolin düzeyi tüm hastalarda yüksek saptandı. Kemik yapım belirteçleri olan KsALP, osteokalsinin ve kemik yıkım belirteci olan deoksiipridinolinin birlikte artmış olması, hastalarımızda kemik yapım-yıkım hızında artış olduğunu göstermektedir. Hastalarımızda kemik yapım-yıkım hızının artmış ve KMİ ile KMD'nin azalmış bulunmasına rağmen, kemik yapım-yıkım belirteçleri ile KMİ ve KMD arasında korelasyon saptanmadı. Yapılan çalışmalarda kemik yapım-yıkım belirteçleri ile histomorfometrik parametreler arasında orta derecede bir korelasyon olduğu saptanmıştır⁸⁴. Bir çok belirteç diürenal varyasyon gösterip, puberte evresi ile düzeyleri belirgin olarak etkilenir. Bir çok belirteç için çocukluk çağı referans aralıkları tanımlanmış değildir. Bu nedenle kemik yapım-yıkım belirteçleri klinik ve radyolojik yöntemlerle birlikte değerlendirilmeli ve tanıdan çok tedavinin izlenmesinde kullanılmalıdır¹⁸¹.

Kemik metabolizmasını etkileyen bir çok hormon vardır. Bunlardan PTH, 25-(OH) D₃ ve kalsitonin primer olarak plazma kalsiyum düzeyini etkileyerek etki gösterirler. Osteoporozda bu hormonların değişmiş düzeyleri tanıda ve tedavinin izleminde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda 25-(OH) D₃ düzeyi iki hastada yüksek, bir hastada ise düşük bulundu. 25-(OH) D₃ düzeyi yüksek saptanan iki hasta da vitamin D destek tedavisi almaktaydı. PTH düzeyi ise bir hastada yüksek, altı hastada ise düşük bulundu. PTH düzeyi düşük saptanan altı hastanın da kalsiyum düzeyleri uyumlu şekilde yüksek saptandı. Kalsitonin ise beş hastada yüksek bulundu. Kalsitonin düzeyindeki yükseklik, kemik yıkım belirteçlerindeki artışa karşılık kompenzasyon olarak artmış osteoblastik aktivitenin göstergesi olarak yorumlandı.

GDH'da kalsiyum, fosfor ve magnezyumun tübüler geri emiliminin laktikasidemiden olumsuz etkilendiği bilinmektedir¹⁰⁹⁻¹¹¹. Çalışmamızda kalsiyum düzeyi sekiz hastada yüksek, fosfor düzeyi iki hastada yüksek, üç hastada düşük,

magnezyum düzeyi ise bir hastada yüksek ve bir hastada düşük saptandı. Hiperkalsiürinin GDH'da görülen kısmi distal renal tübüler asidoz sonucu geliştiği düşünülmektedir⁶¹. Lee ve arkadaşları çalışmalarında, prepubertal yaş grubundaki, KMİ azalmış GDH'da %36 oranında hiperkalsiüri saptamışlardır⁹³. Rake ve arkadaşları da hastalarının üçte birinde hiperkalsiüri saptamışlardır¹¹. Çalışmamızda ise, hastaların %26,1'inde hiperkalsiüri saptandı. Hiperkalsiürisi olan üç hastanın kalsiyum değerleri de yüksek saptandı. Hastalar, hiperkalsiürisi olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılıp KMİ ve KMD değerleri karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hiperkalsiürisi olan hastalarda diyetle kalsiyum alımının kısıtlanması önerilmekle¹⁸² birlikte, diğer yayınlarda kalsiyumdan kısıtlı diyet alanlarda osteopeni ve osteoporoz eğilim arttığından önerilmemektedir^{183,184}. GDH'da hiperkalsiüriye yönelik tedavi verilmesi konusunda bir çalışma olmadığı gibi verilen herhangi bir tedavinin veya kalsiyum desteğinin kemik mineralizasyonuna etkisi yönünde de bir çalışma yoktur. Her iki konunun da araştırılması gerekmektedir. Hastalarımızın %21,7'sinde TFR'nu azalmış bulundu. GDH'da azalmış TFR'nun proksimal tübüler disfonksiyon sonucu geliştiği düşünülmektedir⁶⁰. Rake ve arkadaşları hastalarının %20'sinde TFR'nu düşük saptamışlardır. Çalışmamızda TFR ile KMİ ve KMD arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Çocuklarda KMİ, KMD ve kemik yapım-yıkım belirteçlerinin düzeyi ile ilişkili sağlık riskine yönelik veriler yetersizdir. Çocukluk çağında osteoporozun tanımının henüz tam olarak yapılmamış olması, KMİ ve KMD'ndeki ne kadarlık bir azalmanın, kemik yapım-yıkım belirteçlerindeki ne kadarlık bir artışın önemli olduğu ve Türk toplumunun normal KMD değeri referans aralığı bilinmediği için GDH veya sağlıklı kontrol grubundaki çocuklarda osteoporoz olup olmadığı mutlak KMİ, KMD ve kemik yapım-yıkım belirteçleri değerleri ile açıklanamaz. Hastalarımızdaki KMİ ve KMD ölçüm sonuçlarının sağlıklı kontrol grubundan düşük olması, kemik yapım-yıkım belirteçlerinin artmış olması GDH'da kemik sağlığının olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Metabolik kontrolü kötü olan hasta grubunda patolojik kırıkları olan bir hastanın da olması bunu desteklemektedir. Sağlıklı çocuklarda diyetle yeterli kalsiyum ve D vitamini alınması ve egzersiz yapılması osteoporozdan korunmada yeterli olabilir. Buna karşılık kronik hastalığı olan çocuklarda osteoporozun

önlenmesi ve tedavisi konusunda bilinenler çok azdır. Büyüme geriliği olan kronik hasta çocuklarda kemik mineralizasyonu, antropometrik ölçümler ve puberte evrelerini içerecek şekilde bir veri tabanı oluşturulması gerekmektedir. Bu sayede hastaların kemik sağlığı daha doğru bir şekilde değerlendirilebilecektir. Ayrıca, GDH'da tanı konulduğu anda kemik mineralizasyon parametrelerinin belirlenmesi hastaların izlemlerinde karşılaştırma yapılmasına olanak vererek, daha doğru değerlendirme yapılmasını sağlayacaktır.

Bu yüzyılın ilk yarısında insülinin diyabet tedavisinde kullanıma girmesi ile hipoglisemi ve semptomları tanınmaya başlandı. Yüzyılın ikinci yarısında ise hipogliseminin erişkin hastalarda SSS üzerine olan etkileri tanımlandı. Günümüzde ise insülinin doz aşımında, insülin üreten tümörler ve bazı doğuştan metabolik hastalıklarda görülen hipoglisemi sonucu gelişen ölümler ve ciddi beyin hasarları bildirilmektedir¹⁸⁵. Glikojen Depo Hastalığı'nda da hipoglisemi atakları sonucunda bir çok sistem gibi SSS de etkilenmektedir.

SSS'nin fonksiyonlarını sürdürebilmesi için uygun miktarlarda oksijen ve glukoz gereksinimi vardır. Kullanım oranına göre karşılaştırıldığında SSS'nin glukoz rezervi oldukça azdır. Bu nedenle hem normal hem de artmış gereksinim durumlarında sürekli glukoz transportu gerekmektedir. Kan glukoz düzeyi ile nörolojik semptomların şiddeti arasında sabit bir ilişki yoktur. Nörolojik semptomlar; beyindeki glukoz düzeyi, doku enerji gereksinimi ve beynin anaerobik glikoliz ve diğer substratları kullanma yeteneğine bağlıdır. Erişkinlerde SSS substrat olarak yalnızca glukozu okside edebilirken, çocuklarda glukoz dışında keton cisimcikleri, gliserol ve yağ asitlerini okside edebilmektedir¹¹³. Hipoglisemiye bağlı SSS hasarında yüzeysel kortikal tabakada, hipokampusta ve dentat girusta seçici nöronal nekroz gelişir. Kortikal lezyonlardan en belirgin olanları insüler ve pariyeto-okspital korteks bölgesinde olanlardır¹¹⁶.

GDH'da hipoglisemi, gece beslenmenin seyrekleştiği 3-4 ay civarında belirgin hale gelir¹. Genellikle sabaha karşı huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve konvülsiyon görülür³⁷. Ancak hastalar yenidoğan döneminde de bulgu verebilirler. Biyokimyasal olarak saptanan hipoglisemiye her zaman klinik semptomlar eşlik etmez. Hastalar, kan glukoz düzeyleri 20 mg/dl'nin altına düştüğünde bile bulgu vermeyebilirler. Hastaların hipoglisemiye adaptasyonunda yüksek kan laktik asit

düzeşinin yanında, hipoglisemiye bağlı gelişen kronik hipoinsülinizmin de katkısı olduğu düşünölmektedir¹. Bu nedenlerle GDH'da sık hipoglisemi atakları görölmesine rağmen SSS komplikasyonları sık görölmez³⁷. GDH'da hipoglisemiye bağlı SSS komplikasyonları sıkça bildirilmemiş olsa da, hastalar hipogliseminin SSS üzerine olumsuz etkileri yönünden yakın izlenmelidir.

Şimdiye kadar daha çok yenidoğan döneminde çeşitli nedenlerle hipoglisemi geliştiren bebekler ve diyabetik hastalarda hipogliseminin SSS komplikasyonlarına yönelik çalışmalar yapılmıştır. GDH'da görölen tekrarlayan hipoglisemi ataklarının etkileri ile ilgili prospektif, çok yönlü yalnız bir çalışma bulunmaktadır¹².

Hipoglisemiye bağlı SSS hasarının değerlendirilmesinde uyarılma potansiyelleri, EEG, MRG ve psikometrik değerlendirme yöntemlerinden yararlanılır.

Görsel uyarılma potansiyelleri, çocukluk çağında retinal ve optik sinir patolojilerinde, periventriküler lökomalazide, kortikal bozukluklarda, görme yollarını etkileyen demyelinizan ve metabolik hastalıkların tanı ve izleminde kullanılmaktadır. Sannita ve arkadaşları, kan glukoz düzeyi 55-103 mg/dl arasında değişen hastalarında yaptıkları VEP çalışmasında; P1 latansında en düşük ve en yüksek değerler ile %6,9 oranında farklılık saptamışlardır¹²⁶. Koh ve arkadaşları ise, kan glukoz düzeyi 45 mg/dl'nin altına indiğinde anormal BAEP sonuçları elde ederken VEP sonuçlarını normal bulmuşlardır¹²⁷. Melis ve arkadaşları ise 13 GDH'da yaptıkları VEP çalışmasında dört hastada bilateral, bir hastada ise tek taraflı P1 latansında gecikme saptamışlardır¹². Çalışmamızda, 21 hastanın VEP sonuçları değerlendirildiğinde; sağ ve sol göz P1 latans ortalamaları arasında fark saptanmazken, beş hastada her iki gözde, bir hastada sağ, bir hastada sol gözde patolojik gecikme saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise hem sağ, hem de sol göz açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları ve iyi metabolik kontrole sahip hasta grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldığında ise fark saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmamızda hasta grubunda VEP değerlerinde anormal sonuçlar elde etmemize rağmen, iyi metabolik kontrole sahip hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark olmaması ve anormallik saptanan yedi hastanın dördünün kötü

metabolik kontrole sahip olması hastalarda metabolik kontrolün sağlanmasının önemini göstermektedir.

Beyin sapı uyarılma potansiyelleri, çocukluk çağında periferik ve santral işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan en objektif yöntemdir. Beyin sapında demiyelinizasyon ile giden hastalıkların tanı ve izleminde, işitme yollarındaki vasküler, neoplastik vb lezyonların saptanmasında ve beyin ölümü tanısının desteklenmesinde kullanılmaktadır. Kern ve arkadaşları hastalarında insüline bağlı hipoglisemi oluşturarak BAEP ile hastalarını değerlendirmişler ve I-III ve III-V intermik latanslarında gecikme saptamışlardır¹²⁵. Koh ve arkadaşları ise, kan glukoz düzeyi 45 mg/dl'nin altına indiğinde anormal BAEP sonuçları elde etmişlerdir¹²⁷. Melis ve arkadaşları 19 GDH'da yaptıkları BAEP çalışmasında iki hastada tamamen anormal sonuçlar elde ederken, bir hastada ise gecikmiş I-V intermik latansı saptamışlardır¹². Çalışmamızda, 20 hastanın BAEP sonuçları değerlendirildiğinde; sağ ve sol kulak I-V intermik latansları arasında fark saptanmazken, 12 hastada anormal sonuçlar saptandı. Santral iletim yollarını değerlendirmede kullanılan I-V intermik latansı ise iki hastada gecikmiş olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem sağ hem de sol kulak açısından aralarında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). İyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında ise fark saptanmadı ($p>0,05$). İyi metabolik kontrole sahip hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise fark bulundu ($p<0,01$).

Hipoglisemi EEG'de de bazı değişikliklere yol açmaktadır. Şimdiye kadar daha çok yenidoğan dönemi ve diyabetik çocuklarda gelişen hipoglisemi ataklarında oluşan EEG değişiklikleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Pramming ve arkadaşları kan glukoz düzeyi 54 mg/dl ve üzerinde olduğunda EEG'de hiçbir değişiklik gözlemlenmezken, 36 mg/dl'nin altına indiğinde alfa aktivitesinde azalma ve teta aktivitesinde artma ile karakterize nöronal disfonksiyon bulguları gözlemlenmişlerdir¹³². Bjorgaas ve arkadaşları ise hipoglisemi atağı geçiren diyabetik çocuklarda frontosantral ve oksipital bölgelerde bilateral artmış teta aktivitesi gözlemlenmişlerdir¹³³. Melis ve arkadaşları 19 GDH'nın beşinde anormal sonuçlar elde etmişlerdir. İki hastada oksipital diken dalga, iki hastada pariyeto-temporal yavaş ve keskin dalga aktivitesi ve bir hastada ise jeneralize diken dalga aktivitesi

saptamışlardır¹². Hastalarından ikisinde uygun diyet tedavisi ile iyi metabolik kontrol sağlamalarına rağmen ilaçlara dirençli epilepsi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, 18 hastaya EEG incelemesi yapılarak; iki hastada zemin aktivite düzensizliği, dört hastada zemin aktivitesinde yavaşlama, beş hastada hemisferler arasında asimetri ve bir hastada epileptiform anomali saptandı. Epileptiform anomali saptanan hastanın klinik olarak nöbet geçirme yakınması yoktu. Murakimi ve arkadaşları yenidoğan döneminde hipoglisemi öyküsü bulunan sekiz çocuk hasta ile yaptıkları çalışmalarında, altı hastada pariyeto-okspital beyaz cevher değişiklikleri yanında yedi hastada epilepsi olduğunu bildirmişlerdir¹³⁰. Carballo ve arkadaşları ise yenidoğan döneminde hipoglisemi ataklarından sonra semptomatik oksipital lob epilepsisi geliştiğini rapor etmişlerdir¹⁸⁶. Çalışmamızda sekiz hastada daha önce değişen sayılarda konvülsiyon geçirme öyküsü bulunsa da literatürden farklı olarak, hastalarımızın hiçbirinde dirençli epilepsi saptanmadı. Bunda, çalışmamızda yer alan hastalardan yalnızca ikisinin yenidoğan döneminde hipoglisemi atağı geçirmesi etkili olmuş olabilir.

Hipoglisemiye bağlı SSS etkilenen çocukların görüntüleme özellikleri benzerlikler göstermektedir. Literatürde daha çok yenidoğan döneminde ağır hipoglisemi saptanan hastalar ve erişkin hastaların MRG özellikleri ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Neonatal hipogliseminin MRG özellikleri Barkovich ve arkadaşları tarafından beş yenidoğanda, özellikle pariyetal ve oksipital lobları etkileyen, yaygın kortikal ve subkortikal beyaz cevher değişiklikleri olarak tanımlanmıştır¹²⁸. Anderson ve arkadaşları da üç hastada oksipital lob korteksinde jeneralize nöron kaybına bağlı incelmeye olduğu saptamışlardır¹²⁹. Murakimi ve arkadaşları ise neonatal hipoglisemi öyküsü olan, nörolojik olarak etkilenmiş daha büyük çocuklarda MRG’de pariyeto-okspital periventriküler beyaz cevher değişiklikleri olduğunu bildirmişlerdir¹³⁰. Kinnala ve arkadaşları 18 hastanın dördünde oksipital periventriküler beyaz cevherde yama tarzında hiperintens lezyonlar saptamışlardır. MRG bulgusu olmayan hastaları tekrar değerlendirdiklerinde hipoglisemilerinin hızlı ve uygun şekilde tedavi edildiğini saptamışlardır¹⁸⁷. Melis ve arkadaşları, 11’inde yenidoğan döneminde hipoglisemi öyküsü olan 14 GDH’ı MRG ile değerlendirmişler ve tüm hastalarında oksipital hornlarda dilatasyon ve/veya oksipital lob subkortikal beyaz cevherde hiperintensite

saptamışlardır. Hastalarından dördünde ise pariyetal lobda hiperintesite bulmuşlardır¹². Çalışmamızda beş hastada anormal MRG sonuçları saptandı. Beş hastanın hepsi de kötü metabolik kontrole sahipti. Bir hastada T2A sekanslarda korpus kollozum spleniumu ve parasantral alan dışındaki tüm serebral beyaz cevherde diffüz sinyal artışı, difüzyon ağırlıklı görüntülerde korpus kollozum ve ventrikül komşuluğu ile daha dış zonda difüzyon kısıtlılığı, ana zonda ise artmış difüzyon, bir hastada T2A sekanslarda bilateral frontal bölge lateral ventrikül üst seviyesi ve supraventriküler düzeyde beyaz cevherde ve bilateral pariyetal bölgelerde daha az belirgin olmak üzere difüz intensite artışı, difüzyon ağırlıklı kesitlerde lezyonların bulunduğu alanlarda difüzyon artışı, bir hastada T2A sekanslarda anterior ve posterior periventriküler beyaz cevherde yama tarzında hiperintens lezyonlar, bir hastada bilateral kaudat nükleuslarda milimetrik kistik lezyonlar ve T2A sekanslarda arka pariyetal bölgede mediyal ağırlıklı sinyal artışı ve bir hastada da T1A ve T2A sekanslarda bazal gangliyalarda hiperintensite saptandı. Hastalarımızda literatürde bildirilen şekilde oksipital lob tutulumundan çok, erişkinlerde hipoglisemi sonucu gelişen korteks, serebellum ve bazal ganglia tutulumu karakterinde yaygın beyaz cevher değişiklikleri şeklinde olduğu gözlemlendi^{188,189}. Bunda, hastalarımızın yenidoğan döneminde ağır hipoglisemi atağı geçirmemiş olmalarının etkili olduğu düşünüldü. Ancak, hastalarımızın MRG’de benzer bulgularının olması, GDH’da görülen tekrarlayan hipoglisemi ataklarının bu şekilde de bulgu verebileceğini düşündürmüştür. GDH’da tekrarlayan hipoglisemi ataklarının MRG değişiklikleri ile ilgili fazla çalışma olmaması nedeniyle, yeni çalışmalar yapılarak ortak bulguların belirlenmesi gerekmektedir.

GDH’da sık hipoglisemi atakları görülmesine rağmen mental retardasyon sık görülmez³⁷. Rake ve arkadaşları, Avrupa’daki merkezlerden topladıkları verilerle yaptıkları çalışmalarında, 288 GDH’nın %3’ünde ağır mental retardasyon, %18’inde ise sınırda mental retardasyon saptamışlardır⁴⁶. Talente ve arkadaşları da, 37 erişkin GDH’dan birinde mental retardasyon saptamışlardır⁴⁵. Ancak bu iki çalışma da hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi sonucu elde edilmiş verilerden ulaşılan sonuçları göstermektedir. Melis ve arkadaşları ise 18 GDH’nın 15’inde psikometrik değerlendirme sonuçlarını normal bulurken, 3 hastada sınırda mental

retardasyon saptamışlardır. Hastaların performans test bölümünün sonuçlarını sözel bölüme oranla daha düşük bulmuşlardır¹². Çalışmamızda 15 hastaya yaşlarına göre Stanford-Binnet veya WISC-R zeka ölçeği testleri uygulandı. Sözel zeka bölümü değerlendirmesinde 10 hastanın üçünde sınırda mental retardasyon saptanırken, üç hasta donuk-normal kategorisindeydi. Performans zeka bölümünde ise 10 hastanın birinde hafif, üçünde sınırda mental retardasyon saptanırken, iki hasta donuk-normal kategorisindeydi. Performans zeka bölümü, sözel zeka bölümüne oranla daha düşük bulundu. Toplamda 15 hastanın üçünde hafif, ikisinde sınırda mental retardasyon saptanırken, beş hasta donuk-normal kategorisindeydi. Toplam zeka bölümleri ortalaması ise donuk-normal kategorisine karşılık gelmekteydi. Hafif veya sınırda mental retardasyon saptanan beş hastanın dördünün kötü metabolik kontrole sahip olması, hastalarda iyi metabolik kontrol sağlanmasının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Hastalarımızdaki uyarılma potansiyelleri, EEG, MRG ve psikometrik değerlendirme sonuçlarındaki anormallikler GDH'da SSS'nin olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Hipoglisemi ataklarının sık görülmesine rağmen SSS komplikasyonlarının aynı oranda sık olmaması, hastalarımızın yenidoğan döneminden çok, gece sık beslenmenin azaldığı 3-4 aylık dönemde hipoglisemiye maruz kalmaları ve beslenme veya diğer tedavilerle hipogliseminin hızlı düzeltilerek uzun süre hipoglisemik kalmamaları ile açıklanabilir. Çalışmamızda hastaların tekrarlayan hipoglisemi atakları nedeniyle her zaman klinik olarak bulgu vermeyen nörolojik bozuklukları olduğu saptandı. Hastaların bir kısmında birden fazla nörolojik bozukluk saptanması ve bu hastaların kötü metabolik kontrole sahip olması hastalığın seyrinde açlık hipoglisemisinin ve buna bağlı gelişen metabolik bozuklukların önlenmesinin önemini göstermektedir. İyi metabolik kontrolü olan hastalarda da SSS bulgularının yüksek oranda görülmesi az sayıda da olsa geçirdikleri hipoglisemi ataklarının sekeli olarak yorumlanabilir. Bu nedenle benzer subklinik nörolojik disfonksiyonların önceden saptanması ve önlemlerin alınması için hastaların VEP, BAEP, EEG, MRG ve psikometrik testlerle değerlendirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; Mayıs 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi'ne başvuran, glikojen depo hastalığı tip Ia tanısı ile izlenen toplam 23 hastanın kemik metabolizması ve santral sinir sisteminin incelenmesi yapılarak, sonuçları sağlıklı kontrol ve iyi-kötü metabolik konrole sahip hasta grupları arasında karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

1. Hastaların 18'i (%78,3) erkek olup, erkek/kız oranı 3,6 idi. Tanı yaşları ortalama $6,8 \pm 4,2$ yıl (3 ay-13,3 yıl), çalışma anındaki yaş ortalaması $9,1 \pm 4,1$ yıl (1,3-17 yıl) idi. Hastalarımızın %47,8'i bir yaşından önce tanı almıştı.
2. Hastaların 16'sında (%69,6) anne-baba arasında akrabalık mevcuttu.
3. Hastaların en çok İç Anadolu Bölgesi'nden (%47,8) başvurduğu görüldü.
4. Hastaların en sık başvuru nedenleri karın şişliği (%42,8) ve GDH olan kardeş öyküsü (%19) bulunması idi.
5. Başvuru anındaki fizik incelemede hastaların tümünde hepatomegali ve ikisinde (%9,5) splenomegali saptanırken, çalışma sırasında tüm hastalarda hepatomegali ve iki (%8,7) hastada splenomegali saptandı.
6. Başvuru anında hastaların üçünde (%14,3), çalışma anında ikisinde (%8,7) hafif malnütrisyon saptandı.
7. Tanı anında yedi (%33,3), çalışma anında dokuz (%39,1) hastanın boyu 3 persentilin altında bulundu.
8. Tam kan sayımı sonuçları değerlendirildiğinde tanı anında sekiz (%39,1), son kontrolde 13 (%56,5) hastada anemi saptandı.
9. Tanı anında ve son kontrolde transaminazların yüksek olduğu ve izlem sırasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü. Literatürden farklı olarak GGT düzeyleri tanı anında ve son kontrolde anlamlı derecede yüksek saptandı.
10. Kreatin kinaz düzeyi yedi (%30,4) hastada yüksek bulundu. Bunun hastalığın bulgusu mu, yoksa ikincil nedenlerden mi kaynaklandığı belirlenemedi.
11. Metabolik kontrolün değerlendirilmesinde kan glukoz, pH, HCO₃, kolesterol, trigliserid, ürik asit ve laktik asit düzeyleri ile hipoglisemi atak sayısı

kullanıldı. Bu sonuçlara göre 12 hasta kötü metabolik kontrol grubunda yer alırken, 11 hasta iyi metabolik kontrol grubundaydı.

12. Kemik yaşı tüm hastalarda -2 SD'dan geri olarak saptandı.
13. Kemik yapım-yıkım belirteçleri sonuçları hastalarda kemik yapım-yıkım hızında artış olduğunu gösterdi.
14. KMİ ve KMD değerleri hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). Her iki grupta değerleri etkileyen faktörler belirlenip bu faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra da farklılık devam ediyordu ($p<0,001$).
15. KMİ ve KMD değerleri iyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında da karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0,05$). Her iki grupta değerleri etkileyen faktörlere göre düzeltme yapıldıktan sonra bu istatistiksel fark ortadan kalktı ($p>0,05$).
16. KMİ ve KMD değerleri iyi metabolik kontrole sahip hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında da karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
17. Hipoglisemi atak sayısı ile KMİ arasında %42'lik negatif yönde korelasyon olduğu görüldü ($p<0,05$).
18. KMİ ve KMD ile laktat arasında negatif yönde bir korelasyon saptandı ($p<0,05$).
19. VEP değerlendirmesinde beş hastada her iki, bir hastada sağ ve bir hastada sol gözde P1 latansında patolojik gecikme saptandı. Kontrol grubunda sonuçlar tüm çocuklarda normaldi. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
20. VEP değerleri iyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında da karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
21. BAEP değerlendirmesinde 12 hastada anormal sonuçlar bulundu. Santral iletim yollarını değerlendirmede kullanılan I-V intermik latansı iki hastada gecikmiş olarak bulundu. Kontrol grubunda sonuçlar tüm çocuklarda normaldi. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).
22. BAEP değerleri iyi ve kötü metabolik kontrole sahip hasta grupları arasında da karşılaştırıldı. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

23. On sekiz hastaya yapılan EEG incelemesi sonucunda %55 oranında bozukluk görüldü. Bir hastada epileptiform odak saptandı.
24. On beş hastaya yapılan MRG incelemesinde %33,3 hastada patolojik bulgular saptandı.
25. Psikometrik değerlendirme sonucunda üç hastada hafif, iki hastada sınırda mental retardasyon saptanırken, beş hasta donuk-normal kategorisindeydi.
26. Hipoglisemi atak sayısı ile MRG bulguları arasında %43'lük bir ilişki bulundu ($p<0,05$).
27. SSS bulguları birlikte değerlendirildiğinde, kötü metabolik kontrolü olan 12 hastanın 10'unda (%83,3) VEP, BAEP, EEG, MRG ve psikometrik değerlendirme incelemelerinden en az birinde etkilenme olduğu anlaşıldı. Hastaların üçünde tüm bu tetkiklerde bozukluk vardı.
28. İyi metabolik kontrolü olan 11 hastanın 10'unda (%90,9) VEP, BAEP, EEG, MRG ve psikometrik değerlendirme incelemelerinden en az birinde etkilenme olduğu anlaşıldı. Hastaların tümünde MRG incelemesi normaldi.
29. İyi metabolik kontrolün sağlıklı bir kemik yapı için gerekli olduğu sonucuna varıldı.
30. Metabolik kontrolü iyi olan hastalarda bile değişik düzeylerde nörolojik etkilenme olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Chen Y-T, Burchell A. Glikogen Storage Diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (7th ed). New York: McGraw-Hill; 1995: 935-965.
2. Tunçbilek E. Ülkemizde akraba evliliklerinin demografik özellikleri. *Katkı* 1991; 12: 113-124.
3. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Inborn errors of metabolism. In: Pediatric Clinical Gastroenterology (4th ed). USA: Mosby-Year Book, Inc, 1995: 812-876.
4. Wong LC. Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ia by direct mutation detection. *Prenat Diagn* 1996; 16: 105-108.
5. Fernandes J, Smit GPA. The Glycogen-storage diseases. In: Fernandes J, Saudubray JM, Berghe G van den (eds). Inborn metabolic diseases (3rd ed). Berlin: Springer Verlag; 2000:85-101.
6. Chen YT. Glycogen Storage Diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). The metabolic and molecular basis of inherited disease (8th ed). New York: McGraw-Hill; 2001: 1521-1551.
7. Visser G, Rake JP, Kokke FTM, Nikkels PGJ, Sauer PJJ, Smit GPA. Intestinal function in glycogen storage disease type 1. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25:261-267.
8. Lee P. Hepatic tumours in glycogen storage disease type I. *BIMDG Spring*;1999:32-37.
9. Corby DG, Putnam CW, Grene HL. Impaired platelet function in glucose-6-phosphatase deficiency. *J Pediatr* 1974; 85: 71-76.

10. Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1998; 318: 7-11.
11. Rake JP, Visser G, Huismans D, Huitema S, van der Veer E, et al. Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: a cross-sectional and longitudinal study. *J Inher Metab Dis*. 2003; 26: 371-384.
12. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2004; 144: 637-642.
13. Creveld S van. Over een bijzondere stoornis in de koolhydraatstofwisseling in den kinderleeftijd. *Nederl Maandschr Geneesk* 1928; 8: 349-359.
14. Gierke E von. Hepato-nephromegalia glycogenica (Glykogenspeicherkrankheit der leber und nieren). *Beitr z Path Anat u z allg Path* 1929; 82: 497-513.
15. Schoenheimer R. Ueber eine eigenartige Stoerung des Kohlenhydratstoffwechsels. *Zeitschr Fysiol Chem* 1929; 182:148.
16. Cori GT, Cori CF. Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease. *J Biol Chem* 1952; 199: 661-667.
17. Lowe CU, Doary BH, Sokal JE, Sarcione EJ. Carbohydrate metabolism in glycogen storage disease and the mode of action of insulin. *Mod Probl Paediatr* 1959; 4: 157-162.
18. Senior B, Loridan L. Functional differentiation of glycogenoses of the liver with respect to the use of glycerol. *N Engl J Med* 1968; 279: 965-970.

19. Narisawa K, Igarashi Y, Otomo H, Tada K. A new variant of glycogen storage disease type I. Probably due to a defect in the glucose-6-phosphatase transport system. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 83: 1360-1364.
20. Arion WJ, Lange AJ, Walls HE, Ballas LM. Evidence for the participation of independent translocases for phosphate and glucose-6-phosphate in the microsomal glucose-6-phosphatase system. *J Biol Chem* 1980; 255: 10396-10406.
21. Nordlie RC, Sukalski KA, Munoz JM, Baldwin JJ. Type Ic, A novel glycogenosis. Underlying mechanism. *J Biol Chem* 1983; 258: 9739-9744.
22. Waddell I, Scott H, Grant A, Burchell A. Identification and characterisation of a rat microsomal glucose transport protein. Glucose-6-phosphatase T3? *Biochem J* 1991; 285: 173-177.
23. Burchell A. A reevaluation of GLUT7. *Biochem J* 1998; 331: 973.
24. Lei KJ, Chen YT, Chen H, Wong LJC, Liu JL et al. Genetic basis of glycogen storage disease type Ia: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 766-771.
25. Gerin I, Veiga-da-Cunha M, Achoury Y, Collet JF, Van Schaftingen E. Sequence of a putative glucose-6-phosphate translocase mutated in glycogen storage disease type Ib. *FEBS Lett* 1997; 419: 235-238.
26. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Inborn errors of metabolism. In: *Pediatric Clinical Gastroenterology* (4th ed). USA: Mosby-Year Book, Inc, 1995: 812-876.
27. Parvari R, Moses S, HersHKovitz E, Carmi R, Bashan N. Characterization of the mutations in the glucose-6-phosphatase gene in Israeli patients with glycogen storage disease type Ia: R83C in six Jews

and a novel V166G mutation in a Muslim Arab. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 21-27.

28. Bernard C. Nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux. Baillière, Paris 1853.
29. Collins JE, Leonard JV. Hepatic glycogen storage disease. *Br J Hosp Med* 1987; 38: 168-174.
30. van den Berghe. The role of the liver in metabolic homeostasis: Implications for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14: 407-420.
31. Moses SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 155-174.
32. Pan C, Kei K, Annabi B, Hemrika W, Chou J: Transmembrane topology of glucose-6-phosphatase. *J Biol Chem* 1998; 273: 6144-6148.
33. Fine RN, Wilson WA, Donnell GN. Retinal changes in glycogen storage disease type I. *Am J Dis Child* 1968; 115: 328-331.
34. Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (suppl 1): 63-70.
35. Lee PJ, Dalton RN, Shah V, Hindmarsh PC, Leonard JV. Glomerular and tubular function in glycogen storage disease. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 705-710.
36. Levy E, Thibault L, Roy C, Bendayan M, Lepage G: Circulating lipids and lipoproteins in glycogen storage disease type I with nocturnal intragastric feeding. *J Lipid Res* 1998; 29: 215-221.

37. Nyhan WL, Özand PT. Glycogenosis type Ia/ Von Gierke disease/ Glucose-6-phosphatase deficiency. In: Nyhan WL, Özand PT (eds). Atlas of Metabolic Disease (1st ed). London, Chapman & Hall Medical; 1998: 330-340.
38. Lockwood DH, Merime TJ, Edgar PJ, et al. Insulin secretion in type I glycogen storage disease. Diabetes 1969; 18: 755-758.
39. Hers H-G: Mechanisms of blood glucose homeostasis. J Inher Metab Dis 1990; 13: 395-399.
40. Tuncer M, Yalçın H, Özalp I, Çağlar M. Hyperammonemia associated with glycogen storage disease type I. Turk J Pediatr 1982; 24: 53-57.
41. Parker PH, Ballew M, Greene HL. Nutritional management of glycogen storage disease. Annu Rev Nutr 1993; 13: 442-451.
42. McGarry J, Foster D: Regulation of hepatic fatty acid oxidation and keton body production. Annu Rev Biochem 1980; 49: 395-401.
43. Dosman J, Crawhall J, Klassen G, Mamer O, Neumann P: Urinary excretion of C6-C10 dicarboxylic acids in glycogen storage diseases types I and III. Clin Chim Acta 1974; 51: 236-242.
44. Mason HH, Andersen DH. Glycogen disease of the liver (Von Gierke's disease) with hepatomata. Pediatrics 1955; 16: 785-800.
45. Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L et al. Glycogen storage disease in adults. Ann Intern Med 1994; 120: 218-226.
46. Rake JP, Visser G, Labrune Ph, Leonard JV. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of European Study on Glycogen Storage Disease type I (ESGSD I). Eur J Pediatr 2002; 161 (Suppl 1): 20-34.

47. Lee PJ, Celermajer DS, Robinson J, McCarthy SN, Bettteridge DJ, Leonard JV. Hyperlipidaemia does not impair vascular endothelial function in glycogen storage disease type Ia. *Atherosclerosis* 1994; 110: 95-100.
48. Wittenstein B, Klein M, Finckh B, Ullrich K, Kohlschütter A. Plasma antioxidants in paediatric patients with glycogen storage disease, diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 11084-11103.
49. Trioche P, Francoual J, Capel L, Odievre M, Lindenbaum A, Labrune P. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentrations in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 107-112.
50. Bandsma RHJ, Rake JP, Visser G, Neese RA, Hellerstein MK, van Duyvenvoorde W, Princen HMG. Increased lipogenesis and resistance of lipoproteins to oxidative modification in two patients with glycogen storage disease type Ia. *J Pediatr* 2000; 140: 256-260.
51. Reitsma-Bierens W, Smit G, Troelstra JA. Renal function and kidney size in glycogen storage disease type I. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 236-238.
52. Hanh-Ullrich H, Sciuk J, Bartenstein P, Kreysing P, Ullrich K. Effective renal plasma flow in patients with glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 674-676.
53. Lee PJ, Leonard JV. The hepatic glycogen storage disease-problems beyond childhood. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 462-472.
54. Baker L, Dahlem S, Goldfarb S, et al. Hyperfiltration and renal disease in glycogen storage disease, type I. *Kidney Int* 1989; 35: 1345-1350.

55. Wolfsdorf JI, Laffel LM, Crigler JF. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 559-568.
56. Jonas AJ, Verani RR, Howell RR, Conley SB. Hypertension in a child with type Ia glycogen storage disease. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 264-266.
57. Mundy HR, Lee PJ. Glycogenosis type I and diabetes mellitus: a common mechanism for renal dysfunction? *Med Hypotheses* 2002; 59: 110-114.
58. Obara K, Sarro T, Sato H, Ogawa M, Igarashi Y, Yoshinaga K. Renal histology in two adult patients with type I glycogen storage disease. *Clin Nephrol* 1993; 39: 59-64.
59. Reitsma-Bierens W. Renal complications in glycogen storage disease type I. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (Suppl 1): 60-62.
60. Chen YT, Scheinman JI, Park HK, Coleman RA, Roe CR. Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med* 1990; 323: 590-593.
61. Restaino I, Kaplan B, Stanley C, Baker L. Nephrolithiasis, hypocitraturia and a distal renal tubular acidification defect in type I glycogen storage disease. *J Pediatr* 1993; 122: 392-396.
62. Fick JJA, Beek FJA. Echogenic kidneys and medullary calcium deposition in a young child with glycogen storage disease type Ia. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 72-73.
63. Weinstein DA, Somers MJ, Wolfsdorf JI. Decrease urinary citrate excretion in a type I glycogen storage disease. *J Pediatr* 2001; 138: 378-382.

64. Preston RA. Renoprotective effects of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 1999; 12: 19-32.
65. Gansewoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. ACE inhibitors and proteinuria. *Pharm World Sci* 1996; 18: 204-210.
66. Ozen H, Ciliv G, Kocak N, Saltik IN, Yuce A, Gurakan F. Short-term effect of captopril on microalbuminuria in children with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23: 459-463.
67. Pela I, Donati MA, Zammarchi E. Effect of ramipril in a patient with glycogen storage disease type I and nephrotic-range proteinuria. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 681-682.
68. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002; 161(suppl 1): 46-49.
69. Mason HH, Andersen DH. Glycogen disease of the liver (von Gierke's disease) with hepatomata: case report with metabolic studies. *Pediatrics* 1955; 16: 785-799.
70. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JL, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2003; 100: 3776-3781.
71. Bianchi L. Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (Suppl 1): 63-70.
72. Ockner RK, Kaikaus RM, BassNM. Fatty-acid metabolism and the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: review and hypothesis. *Hepatology* 1993; 18: 669-676.
73. Däublin G, Schwahn B, Wendel U. Type I glycogen storage disease: favorable outcome on a strict management regimen avoiding increased

- lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 2002; 161 (Suppl 1): 40-45.
74. Matern D, Starzi TE, Arnaout W, Barnard J, Bynon JS, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (Suppl 2): 43-48.
 75. Faivre L, Houssin D, Valayer J, Brouard J, Hadchouel M, Bernard O. Long-term outcome of liver transplantation in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 723-732.
 76. Litzow JR, Lemann J Jr, Lennon EJ. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest* 1967; 46: 280-286.
 77. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: 442-448.
 78. Krapf R, Vetsch R, Vetsch W, Hulter HN. Chronic metabolic acidosis increases the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in humans by stimulating its production rate: critical role of acidosis-induced renal hypophosphatemia. *J Clin Invest* 1992; 90: 2456-2463.
 79. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PRE, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accural in growing children: The university of Saskatchewan bone mineral accural study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1672-1679.
 80. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.

81. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99: 1287-1294.
82. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 776-783.
83. Blumsohn A, Eastell R. The performance and utility of biochemical markers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice? *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 449-459.
84. Gundberg CM, Nishimoto SK. Vitamin K dependent proteins of bone and cartilage. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP (eds). *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. San Diego: Academic Press, 1999: 43-58.
85. Vesper H, Demers L, Eastell R, Garnero P, Kleerekoper M, Robins S. Assessment on factors contributing to preanalytical variability of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline. *Clin Chem* 2002; 48: 220-235.
86. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 595-602.
87. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88: 795-798.
88. Preger L, Sanders GW, Gold RH, Steinbach HL, Pitman P. Roentgenographic skeletal changes in the glycogen storage disease. *AJR* 1969; 107:840-847.
89. Soejima K, Landing BH, Roe TF, Swanson VL. Pathologic studies of the osteoporosis of Von Gierke's disease (glycogenosis 1a). *Pediatr Pathol* 1985; 3: 307-319.

90. Miller JH, Stanley P, Gates GF. Radiography of glycogen storage diseases. *Am J Roentgenol* 1979; 132: 379-387.
91. Miller TT, Norton KI, Rosh JR. Case report 765. Von Gierke's disease. *Skeletal Radiol* 1993; 22: 200-202.
92. Lee PJ, Patel JS, Fewtrell M, Leonard JV, Bishop NJ. Bone mineralisation in type I glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 483-487.
93. Schwahn B, Rauch F, Wendel U, Schönau E. Low bone mass in glycogen storage disease type I is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. *J Pediatr* 2002; 141: 350-356.
94. Cabrera-Abreu J, Crabtree JN, Elias E, Fraser W, Cramb R, Alger S. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *J Inherit Metab Dis* 2004; 27: 1-9.
95. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 1991; 42:17-24.
96. Inzucchi SE, Robbins RJ. Effects of growth hormone on human bone biology. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 691-694.
97. Dunger DB, Holder AT, Leonard JV, Okae J, Preece MA. Growth and endocrine changes in the hepatic glycogenoses. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 226-230.
98. Wolfsdorf JL, Rudlin CR, Crigler JF. Physical growth and development of children with type I glycogen storage disease: comparison of the effects of long-term use of dextrose and uncooked cornstarch. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 1051-1057.

99. Bachrach L. Bone acquisition in childhood and adolescence. In: Marcus R (eds). Osteoporosis. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994: 69-106.
100. Kirschner BS, Baker AL, Thorp FK. Growth in adulthood after liver transplantation for glycogen storage disease type I. Gastroenterology 1991; 101: 238-241.
101. Smit GPA. The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia. Eur J Pediatr 1993; 152 (Suppl 1): 52-55.
102. Frost HM, Schonau E. The “muscle-bone unit” in children and adolescents: a 2000 overview. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13: 571-590.
103. Goans RE, Weiss GH, Vieira NE, Sidbury JB, Abrams SA, Yergey AL. Calcium kinetics in glycogen storage disease type Ia. Calcif Tissue Int 1996; 59:449-453.
104. Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. Kidney Int 1991; 39: 9-26.
105. Kraut JA, Coburn JW. Bone, acid and osteoporosis. N Engl J Med 1994; 330: 1821-1822.
106. Kraut JA. The role of metabolic acidosis in the pathogenesis of renal osteodystrophy. Adv Ren Replace Ther 1995; 2: 40-51.
107. Franch HA, Mitch WE. Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 78-81.
108. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. Kidney Int 1997; 52: 1180-1195.

109. Wiederkehr M, Krapf R. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 127-132.
110. Kraus H, Schlenker S, Schwedesky D. Developmental changes of cerebral ketone body utilization in human infants: Hoppe-Seyler's. *Z Physiol Chem* 1974; 355: 164-170.
111. Levitsky LL, Paton JB, Fisher DE. Cerebral utilization of alternative substrates to glucose: an explanation for asymptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatr Res* 1973; 7: 418-425.
112. Vanucci SJ, Maher F, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia* 1997; 21: 2-21.
113. Eyre JA, Stuart AG, Forsyth RJ, Heaviside D, Bartlett K. Glucose export from the brain in man: evidence for a role of astrocytic glycogen as a reservoir of glucose for neural metabolism. *Brain Res* 1994; 635: 349-352.
114. Fujioka M, et al. Specific changes in human brain after hypoglycemic injury. *Stroke* 1997; 28: 584-587.
115. Auer RN, Siesjö BK. Hypoglycemia: brain neurochemistry and neuropathology. *Baillière Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 611-625.
116. Auer R, Beneviste H. Hypoxia and related conditions. In: Graham DI, Lantos PL(eds). *Greenfields neuropathology* (6th ed). New York: Oxford University Pres; 1997: 263-314.
117. Auer RN. Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke* 1986; 17: 699-708.
118. Kristián T, Gidö G, Siesjö BK. The influence of acidosis on hypoglycemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 78-87.

119. Bachelard H, et al. Studies on metabolic regulation using NMR spectroscopy. *Dev Neurosci* 1993; 15: 207-215.
120. Raivio KO. Neonatal hypoglycemia. *Acta Paediatr Scand* 1968; 57: 540-546.
121. Guthrie R, van Leeuwen GV. The frequency of asymptomatic hypoglycemia in high risk newborn infants. *Pediatrics* 1970; 46: 933-936.
122. Pryds O, Chirstensen NJ, Friis-Hansen B. Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycemic, preterm neonates. *Pediatrics* 1990; 85: 172-176.
123. Kern W, Kerner W, Pietrowsky R, et al: Effects of insulin and hypoglycemia on the auditory brain stem response in humans . *J Neurophysiol* 1994; 72: 678-683.
124. Sannita WG, Fatone M, Garbarino S, et al: Effects of physiological changes of serum glucose on the pattern-VEP of healthy volunteers . *Physiol Behav* 1995; 58: 1021-1026.
125. Koh THHG, et al. Neural dysfunction during hypoglycemia. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1353-1358.
126. Barkovich JA, Ali F, Rowley HA, et al. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 523-528.
127. Anderson JM, Milner RDG, Strich S. Effects of neonatal hypoglycemia on the nervous system: a pathologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30: 295-310.
128. Murakimi Y, Yamashita Y, Matsuishi T, et al. Cranial MRI of neurologically impaired children suffered from neonatal hypoglycemia. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 23-27.

129. Zammarachi E, Filippi L, Fonda C, et al. Different neurologic outcomes in two patients with neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia. *Childs Nerv Syst* 1996; 12: 413-416.
130. Pramming et al. Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1988; 296: 665-667.
131. Bjorgaas SG, et al. Quantitative EEG in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycemia: a controlled, blind study. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 398-402.
132. J C Cresto, J P Abdenur, I Bergada, R Martino. Long term follow up of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 440-444.
133. Garty BZ, Dinari G, Nitzan M. Transient acute cortical blindness associated with hypoglycemia. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 169-170.
134. Haworth JC, Coodin FJ. Idiopathic spontaneous hypoglycemia in children: report of seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 1960; 25: 748-765.
135. Wakid N, Bitar J, Alam C. Glycogen storage disease type I: Laboratory data and diagnosis. *Clin Chem* 1987; 33: 2008-2010.
136. Chen Y-T. Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 71-76.
137. Leonard JV, Thompson GN. Techniques for studying hepatic metabolism in vivo. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 546-553.
138. Fernandes J, Chen T. Glycogen Storage Diseases. In: Fernandes J, Saudubray M, van den Berghe G (eds). *Inborn Metabolic Diseases* (2nd ed). Berlin: Springer-Verlag; 1995: 71-85.

139. Arion WJ, Canfield WK. Glucose-6-phosphatase and type I glycogen storage disease: some critical considerations. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (suppl 1): 431-436.
140. Burchell A, Gibb L. Diagnosis of type Ib and Ic glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 305-307.
141. Shin YS. Diagnosis of glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis* 1990; 13: 419-434.
142. Bashan N, Potashnik R, Philip M, Shin YS, Moses SW. A method for the diagnosis of glycogen storage disease type Ib using polymorphonuclear leukocytes. *J Inher Metab Dis* 1989; 12 (Suppl 2): 346-348.
143. Lee P, Mather S, Owens C, Leonard J, Dick-Mireaux C. Hepatic ultrasound findings in the glycogen storage diseases. *Br J Radiol* 1994; 67: 1062-1066.
144. Göğüş S, Koçak N, Ciliv G, Karabulut E, Akçaören Z, Kale G, Çağlar M. Histologic Features of the Liver in Type Ia Glycogen Storage Disease: Comparative Study between Different Age Groups and Consecutive Biopsies. *Pediatr Devalop Pathol* 2002; 5: 299-304.
145. Jevon GP, Finegold MJ. Reliability of histological criteria in glycogen storage disease of the liver. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 709-721.
146. Fernandes J, Alaupovic P, Wit JM. Gastric drip feeding in patients with glycogen storage disease type I: Its effect on growth and plasma lipids and apolipoproteins. *Pediatr Res* 1989; 25: 327-331.
147. Lee PJ, Dixon MA, Leonard JV. Uncooked cornstarch-efficacy in type I glycogenosis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 546-547.

148. Chen Y-T, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 171-175.
149. Hayde M, Widhalm K. Effects of cornstarch treatment in very young children with type I glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 630-633.
150. Wolfsdorf JI, Crigler JF. Biochemical evidence for the requirement of continuous glucose therapy in young adults with type I glycogen storage disease. *J Inher Metab Dis* 1994; 17: 234-241.
151. Levy E, Thibault L, Turgeon J, et al. Beneficial effects of fish-oil supplements on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase in patients with glycogen storage disease type I. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 922-929.
152. Malatack JJ, Iwatsuki S, Gartner JC, et al. Liver transplantation for type I glycogen storage disease. *Lancet* 1983; 1: 1073-1075.
153. Selby R, Starzl TE, Yunis E, et al. Liver transplantation for type I and type IV glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (Suppl 1): 71-76.
154. Okubo M, Aoyama Y, Kishimoto M, Shishiba Y, Murase T. Identification a point mutation (G727T) in the glucose-6-phosphatase gene in Japanese patients with glycogen storage disease type Ia, and carrier screening in healthy volunteers. *Clin Genet* 1997; 51: 179-183.
155. Lam CW, But WM, Shek CC, et al. Glucose-6-phosphatase gene (727G-T) splicing mutation is prevalent in Hong Kong Chinese patients with glycogen storage disease type Ia. *Clin Genet* 1998; 53: 184-190.
156. Terzioğlu M, Emre S, Özen H, Saltık IN, Koçak N, Ciliv G, Yüce A, Gürakan F. Glucose-6-phosphatase gene mutations in Turkish patients

- with glycogen storage disease type Ia. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 881-882.
157. Hüner G, Podskarbi T, Schütz M, et al. Molecular aspects of glycogen storage disease type Ia in Turkish patients: A novel mutation in the glucose-6-phosphatase gene. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 445-446.
158. Lei KJ, Shelly LL, Lin B, et al. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene are associated with glycogen storage disease type Ia and IaSP but not Ib and Ic. *J Clin Invest* 1995; 95: 240-243.
159. Annabi B, Hiraiwa H, Mansfield BC, et al. The gene for glycogen storage disease type Ib maps to chromosome 11q23. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 400-405.
160. Fenske CD, Jeffery S, Weber JL, Houlston RS, Leonard JV, Lee PJ. Localisation of the gene for glycogen storage disease type Ic by homozygosity mapping to 11q. *J Med Genet* 1998; 35: 269-272.
161. Parvari R, HersHKovitz E, Carmi R, Moses S. Prenatal diagnosis of glycogen storage disease type Ia by single stranded conformation polymorphism (SSCP). *Prenat Diagn* 1996; 16: 862-865.
162. www.cdc.gov/growthchart.
163. Hammer LD, Kremer HC, Wilson DM, et al. Standardized percentile curves of body mass index for children and adolescents. *AJDC* 1991; 145: 259-263.
164. Marshall WA, Taner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
165. Marshall WA, Taner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.

166. Dalman PR. Normal hematologic values in children. In Rudolph A (ed): Pediatrics (16th ed). New York, Appleton-Century-Crofts 1977: 1111.
167. Nicholson JF, Pesce MA. Laboratory medicine and reference tables. In: Berhman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed). Philadelphia: WB Saunders Co; 2000: 2181-2224.
168. Greulich WW, Pyle SI. Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Pres; 1959.
169. Sargent JD, et al. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr 1993; 123: 393-397.
170. Üstündağ İ. Klasik fenilketonürlü hastalarda nörofizyolojik çalışmalar: zeka testi, EEG, ve evok potansiyel bulgularının değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 1990.
171. Wechsler D. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children. New York, 1974.
172. Hufton BR, Wharton BA. Glycogen storage disease (type I) presenting in the neonatal period. Arch Dis Child 1982; 57: 309-319.
173. Johnston DE. Special considerations in interpreting liver function tests. Am Fam Physician 1999; 59: 2223-2230.
174. Koçak N, Özsoylu Ş, Ciliv G. Tip I Von Gierke Glikojenozis (45 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1989; 32: 209-214.
175. Fernandes J, Berger R. Urinary excretion of lactate, 2-oxoglutarate, citrate, and glycerol in patients with glycogenosis type I. Pediatr Res 1987; 21: 279-282.

176. Saltık İN. Glikojen Depo Hastalığı Tip Ia (Karaciğer dokusunda glikojen miktar tayini ve glukoz-6-fosfataz enzim çalışması yapılan 45 hastanın klinik, laboratuvar, histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi ve izlemleri). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 1998.
177. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements http://consensus.nih.gov/cons/111/111_intro.html, 2000; 17(1): 1-45.
178. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; 49: 143-173.
179. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17: 75-85.
180. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, et al. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data. Potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999; 135: 182-188.
181. Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in Pediatrics. *Pediatrics in Review* 2001; 22; 56-64.
182. Audran M, Legrand E. Hypercalciuria. *Joint Bone Spine* 2000; 67: 509-515.
183. Pumarino H. Osteoporosis in a man with idiopathic hypercalciuria, renal variety, treated with a hypocalcic diet. *Rev Med Chil* 1990; 118: 437-440.
184. Reusz G. Idiopathic hypercalciuria in childhood. *Orv Hetil* 1998; 139: 2957-2962.

185. Hawdon JM. Hypoglycaemia and the neonatal brain. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (suppl 1): 9-12.
186. Caraballo RH, Sakr D, Mozzi M, et al. Symptomatic occipital lobe epilepsy following neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 24-29.
187. Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, et al. Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 1999; 103: 724-729.
188. Baker AB. Cerebral lesions in hypoglycemia, II: some possibilities of irrevocable damage from insulin shock. *Arch Pathol* 1938; 26: 765-776.
189. Lawrence RD, Meyer A, Nevin S. The pathological changes in the brain in fatal hypoglycaemia. *Q J Med* 1942; 11: 181-201.

8.EK

	Dosya no	Cinsiyet*	Puberte	KMI	KMD	Yaş	VA	Boy
1	2280280	2	1	16,34	0,578	12,5	31,3	136
2	1640079	2	1	16,34	0,485	10	33,5	129
3	2492648	2	1	8,91	0,398	3,3	19	96
4	2276372	2	1	20,96	0,558	11,5	42,5	137
5	2008743	1	1	10,2	0,35	6,5	24,5	110
6	1863178	2	1	32,18	0,657	14	58	156
7	1089339	2	1	20,09	0,55	10,5	36,5	135
8	1072618	1	1	18,78	0,506	10,5	32	143
9	2627431	2	1	15,22	0,5	15	31	131
10	2630458	2	1	9,72	0,414	3,5	22	105
11	2604847	2	1	12,42	0,413	7	22	114
12	2036058	2	5	42,68	0,803	17	54	165
13	1465802	2	1	14,02	0,453	8	27,5	126
14	2643993	2	1	3,25	0,277	1,3	8,4	73
15	1001068	1	1	13,22	0,408	9,5	24,5	123
16	2678989	2	1	16,34	0,578	10	26	116
17	2255683	2	1	32,4	0,696	13	66	150
18	2455021	2	1	7,25	0,354	4	19	97
19	2295824	2	1	18,93	0,51	12,5	33	130
20	2280233	1	1	6,73	0,288	12	20,5	108
21	1473289	2	1	12,42	0,449	8,3	27	115
22	2489156	2	1	4,87	0,324	3,3	10	78
23	1841747	1	1	3,75	0,239	7	12,8	80
24	Kontrol	2	3	36,19	0,68	12,5	39	153
25	Kontrol	2	1	24,62	0,636	10	33	136
26	Kontrol	2	1	23	0,53	3,3	13	93
27	Kontrol	2	2	21,19	0,468	11,5	31	145
28	Kontrol	1	1	23,7	0,58	7	26	129
29	Kontrol	2	4	57,29	0,89	14,2	65	168
30	Kontrol	2	1	23,8	0,66	10,5	36	139
31	Kontrol	1	2	28,89	0,692	10,5	50	140
32	Kontrol	2	5	47,34	0,853	15	53	173
33	Kontrol	2	1	34,63	0,762	3,5	14	92
34	Kontrol	2	1	18,72	0,469	7,5	23	127
35	Kontrol	2	4	39,44	0,762	16,3	64	174
36	Kontrol	2	1	22,52	0,566	7,5	22	126
37	Kontrol	2	1	27,77	0,49	1,5	11,5	82
38	Kontrol	1	1	26,75	0,652	9,5	28	135
39	Kontrol	2	1	35,98	0,669	9,7	37	137
40	Kontrol	2	1	34,76	0,592	13,5	44	162
41	Kontrol	2	1	36,64	0,765	4	16	104
42	Kontrol	2	4	53,57	0,849	13,3	56	179
43	Kontrol	1	3	30,77	0,748	11,5	45	156
44	Kontrol	2	1	17,92	0,52	9	24	130
45	Kontrol	2	1	22,52	0,566	3,3	15	95
46	Kontrol	1	1	19,39	0,547	7,5	22	123

(*: 1: Kız 2: Erkek)

	Dosya no	EEG*	MRG*	VEP sağ	VEP sol	BAEP sağ	BAEP sol	Hipoglisemi atak sayısı	Konvülsiyon sayısı
1	2280280	2	1	110,1	113,7	4,2	4,68	6	0
2	1640079	2	1	112,5	110,1	4,14	4,6	3	1
3	2492648		1	111,9	126	4,74	4	20	5
4	2276372	1		114	118,2	4,08	4,88	4	0
5	2008743	2	1	108,6	110,7			2	0
6	1863178	1	1	120	115,8	4,36	4,12	2	0
7	1089339	1	1	123,9	123,3	4,24	4,28	3	1
8	1072618	2	1	113,1	109,5	4,9	5,2	8	0
9	2627431							25	20
10	2630458	1		165,9	160,2	4,34	4,72	2	0
11	2604847	1	1	104,1	105,9	4,9	4,66	2	0
12	2036058	2	1	107,1	110,4	5,66	5,56	1	0
13	1465802	1		125,7	111,9	4,78	4,76	5	0
14	2643993	1	2					12	3
15	1001068	2		122,7	122,1	4,76	4,28	10	0
16	2678989	1	1	107,4	110,7	3,84	4,22	12	0
17	2255683			112,5	117,6	4,04	4,84	4	0
18	2455021			95,7	100,2	4,12	4,48	8	0
19	2295824	2		115,5	116,1	4,58	4,38	21	0
20	2280233	2	2	116,1	114	3,72	4,52	5	0
21	1473289	2	2	122,1	131,1	3,88	3,94	15	3
22	2489156		2	180,3	182,1	4,8	5,08	16	2
23	1841747	2	2	174,9	144	4,38	4,22	35	5
24	Kontrol			111	109	4,2	4,18		
25	Kontrol			111	109	4,16	4,12		
26	Kontrol			103	105	4	3,92		
27	Kontrol			110	112	4,12	4,15		
28	Kontrol			114	112				
29	Kontrol			116	117	4,18	4,12		
30	Kontrol			111	110	4,08	4,02		
31	Kontrol			114	112	4,2	4		
32	Kontrol			103	105	4	3,96		
33	Kontrol			100	102	3,84	4,04		
34	Kontrol			118	117	4,17	4,15		
35	Kontrol			106	109	4,2	4,04		
36	Kontrol			114	112	4	4,2		
37	Kontrol			110	109	3,88	3,92		
38	Kontrol			115	115	4,22	4,18		
39	Kontrol			99,6	105	4	3,96		
40	Kontrol			114	113	4,02	4,04		
41	Kontrol			113	112	3,94	3,88		
42	Kontrol			109	108	4,2	4,08		
43	Kontrol			102	102	4	3,92		
44	Kontrol			112	114	4,02	4,06		

(*: 1: Normal, 2: Anormal)