



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARINDA OKSİDATİF STRESİN
GÖSTERGESİ OLAN DİNAMİK TİYOL/DİSÜLFİT
HOMEOSTAZININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. JEYHUN BAKHTIYARZADA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AYŞE ÇİĞDEM AKTUĞLU ZEYBEK

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Eğitimimde ve uzmanlık tezimin yapımında engin bilgisini, hoşgörüsünü ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK'e

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet ARVAS'a

Uzmanlık eğitimime ve mesleki bilgime katkılarından dolayı Anabilim Dalı'mızın tüm değerli öğretim üyesi hocalarına;

Çalışmamı yaparken dikkatli ve özverili çalışmasıyla tezimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Funda ÖZTUNÇ ve Doç. Dr. Reyhan DEDEOĞLU'na,

Birlikte çalıştığım uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sürecinde, her zaman destek olan arkadaşım Dr. Khayal MİRZAYEV'e

Beni yetiştiren, eğiten, sahip olduğum tüm güzellikleri, birikimleri ve kazanımlarımı borçlu olduğum aileme, annem, ablalarım ve attığım her adımda desteğini hissettiğim, özlemle andığım canım babama,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Jeyhun Bakhtiyarzada

İstanbul 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Glikojen Depo Hastalıkları.....	3
2.1.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip I.....	5
2.1.1.1. Tarihçe.....	5
2.1.1.2. Patogenez ve tiplendirme.....	5
2.1.1.3. Epidemiyoloji ve genetik.....	6
2.1.1.4. Klinik özellikler.....	6
2.1.1.5. GDH tip Ib.....	11
2.1.1.6. Tanı.....	11
2.1.1.7. Tedavi.....	12
2.1.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip III.....	14
2.1.2.1. Genel tanım.....	14
2.1.2.2. Patogenez ve klinik bulgular.....	14
2.1.2.3. Tanı.....	16
2.1.2.4. Tedavi.....	16
2.1.3. Glikojen Depo Hastalığı Tip IX.....	17
2.1.3.1. X'e bağlı karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği.....	18
2.1.3.2. Otozomal karaciğer ve kas fosforilaz kinaz eksikliği.....	18
2.1.3.3. Otozomal karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği.....	18
2.1.3.4. X'e bağlı kas fosforilaz kinaz eksikliği.....	19

2.1.3.5. Otozomal dominant kalp fosforilaz kinaz eksikliği.....	19
2.2. Oksidatif Stres.....	19
2.2.1. Serbest radikaller.....	20
2.2.2. Oksidatif hasar mekanizmaları.....	20
2.2.3. Antioksidan savunma sistemleri.....	22
2.2.4. Doğumsal metabolizma hastalıklarında oksidatif stres.....	23
2.2.5. Oksidatif stres değerlendirmesi ve Dinamik tiyol/disülfit metabolizması.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışma Grubu.....	28
3.2. Demografik ve Klinik Bilgiler.....	28
3.3. Ekokardiyografik değerlendirme.....	29
3.4. Tiyol/disülfit parametrelerinin ölçümü.....	29
3.5. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Ekokardiyografik inceleme bulguları.....	34
4.2. Laboratuvar bulgular.....	34
4.3. Tiyol/Disülfit homeostazı.....	38
4.3.1. Hasta ve kontrol grubu arasında tiyol/disülfit düzeylerinin karşılaştırılması ..	38
4.3.2. GDH tipleri ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfit düzeylerinin karşılaştırılması.....	41
4.3.3. Hastaların metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfit düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
4.3.4. GDH tipleri arasında tiyol/disülfit düzeylerinin karşılaştırılması.....	50
4.3.5. Ekokardiyografi bulguları ile tiyol/disülfit düzeylerinin karşılaştırılması.....	51
4.3.6. Karın ultrasonografisi ve kemik dansitometrisi sonuçları ile tiyol/disülfit düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
4.3.7. Hastaların tam kan sayımı ve kan biyokimyası verilerinin tiyol/disülfit düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi.....	54
4.3.8. Kötü metabolik kontrollü hastaların laboratuvar değerlerinin tiyol/disülfit düzeyleri ile karşılaştırılması.....	56
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ.....	72
7. KAYNAKLAR.....	74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun Natif Tiyol ve Total Tiyol düzeylerinin karşılaştırması.....	39
Şekil 2. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun Disülfid (SS) düzeylerinin karşılaştırması.....	39
Şekil 3. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun %SS/Natif tiyol oranlarının karşılaştırması	40
Şekil 4. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun %SS/Total tiyol oranlarının karşılaştırması.....	40
Şekil 5. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun %SSNatif/Total tiyol oranlarının karşılaştırması.....	41
Şekil 6. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile Natif tiyol ve Total Tiyol düzeylerinin karşılaştırması	48
Şekil 7. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile Disülfid (SS) düzeylerinin karşılaştırması.....	48
Şekil 8. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile %SS/Natif tiyol oranlarının karşılaştırması.....	49
Şekil 9. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile %SS/Total tiyol oranlarının karşılaştırması.....	49
Şekil 10. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile %Natif/Total tiyol oranlarının karşılaştırması.....	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Enzim defektlerinin fenotip ile ilişkisi	4
Tablo 2. GDH tip Ia hastalarında biyokimyasal hedefler	14
Tablo 3. PHK eksikliği	18
Tablo 4. Antioksidanların sınıflanması	23
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	31
Tablo 6. Glikojen depo hastalarının gruplandırılması	32
Tablo 7. Glikojen depo hastalarının Boy SDS ve Kilo SDS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	32
Tablo 8. Hastaların metabolik kontrol durumu	33
Tablo 9. Hastaların laboratuvar sonuçlarının ortalama ve ortanca değerleri	35
Tablo 10. GDH tiplerinin kan laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması	38
Tablo 12. GDH tip Ia ile kontrol grup arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo 13. GDH tip Ib ile kontrol grup arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 14. GDH tip III ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması	42
Tablo 15. GDH tip IX ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 16. Hastaların metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 17. Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia hastaları ile kontrol grubun tiyol/disülfid sonuçlarının karşılaştırılması	45
Tablo 18. Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaları ile kontrol grubun tiyol/disülfid sonuçlarının karşılaştırılması	45
Tablo 19. Kötü metabolik kontrollü GDH tip III hastaları ile kontrol grubun tiyol/disülfid sonuçlarının karşılaştırılması	46

Tablo 20. GDH tip Ia hastalarının metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında karşılaştırma.....	46
Tablo 21. GDH tip Ib hastalarının metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında karşılaştırma.....	47
Tablo 22. GDH tip III hastalarının metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında karşılaştırma.....	47
Tablo 23. GDH tipleri arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 24. Kötü metabolik kontrollü GDH tipleri arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 25. Ekokardiyografi bulguları ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 26. Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve Epikardiyal yağ doku kalınlığı (EYDK) ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında karşılaştırma.....	52
Tablo 27. Splenomegali ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 28. Böbrek tutulumu ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 29. Kemik mineral dansitometrisi ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 30. Hastaların laboratuvar kan değerlerinin tiyol/disülfid düzeyleri ile karşılaştırılması.....	55
Tablo 31. Kötü metabolik kontrollü hastaların tam kan sayımı değerleri ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırması.....	57
Tablo 32. Kötü metabolik kontrollü hastaların laboratuvar kan değerleri ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması.....	60

KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AGL	: Amilo-alfa-1,6-glükosidaz, 4-alfa-glukotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CPK	: Kreatin fosfokinaz
CRP	: C-reaktif protein
DEXA	: Dual enerji X ışını absorptiyometrisi
EYDK	: Epikardiyal yağ doku kalınlığı
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GDE	: Glikojen “debrancher” enzim
GDH	: Glikojen Depo Hastalıkları
G6Paz	: Glukoz-6-fosfataz
G6PT	: Glukoz-6-fosfat translokaz
HCC	: Hepatoselüler karsinom
MDA	: Malondialdehit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PHK	: Fosforilaz kinaz
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SDS	: Standart deviasyon skoru
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SVK	: Sol ventrikül kitlesi
SVKİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
TAS	: Tüm antioksidan statüs
TOS	: Tüm oksidan statüs
TRAP	: Toplam radikal yakalama yeteneği
vWF	: von Willebrand faktörü

ÖZET

Giriş: Glikojen Depo Hastalıkları (GDH), glikojen metabolizması ve/veya glikoneogenez yollarındaki bozukluk sonucu gelişen ve dokularda glikojen birikimine neden olan kalıtsal heterojen hastalık grubudur. Genel prevalansının yaklaşık 1:20000 canlı doğum olduğu bilinen GDH'nın 12'den fazla tipi tanımlanmıştır. Tutulan organlara ve klinik belirtilere göre karaciğer ve kas glikojenezleri olarak iki ana gruba ayrılabilir (1-3). Canlı organizmalarda serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar oksidatif stres ve bozulmuş tiyol/disülfid dengesinin birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir (4-13).

Amaç: Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği tarafından izlenen GDH hastalarında, serum tiyol/disülfid dengesini inceleyerek oksidatif stres varlığının araştırması, tiyol/disülfid dengesi ile biyokimyasal parametreler ve organ hasarı bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği tarafından GDH hastalığı tanısı ile izlenen 30 hasta (19 kız, 11 erkek) ile 30 sağlıklı gönüllü çocuk (18 kız, 12 erkek) kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hastaların 10'u (%33,3) GDH tip Ia, 6'sı (%20) GDH tip Ib, 9'u (%30) GDH tip III ve 5'i (%16,7) GDH tip IX tanısı ile izlenmekte idi. Hasta ve kontrol gruplarında natif tiyol, total tiyol ve disülfid kan düzeyleri ile natif tiyol/total tiyol, disülfid/natif tiyol ve disülfid/total tiyol oranları araştırıldı. Hastaların rutin poliklinik muayenesinde istenilen kan sayımı, biyokimyasal incelemeleri (üre, kreatinin, ALT, AST, ürik asit, glukoz, CK, kan yağları), kan gazı (pH, laktat) ve akut faz belirteçleri (C-reaktif protein, sedimentasyon), karın ultrasonografik ve ekokardiyografik görüntüleme bulguları, kemik dansitometre ölçüm sonuçları ile tiyol/disülfid dengesi arasındaki kolelasyon incelendi. Tüm GDH alt tipleri kendi aralarında metabolik kontrol derecelerine göre tiyol/disülfid dengesi açısından kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmamızda GDH hastaları ile kontrol grubun tiyol/disülfid parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak, GDH alt grupları ile kontrol grubu kıyaslandığında GDH tip III hastalarında total tiyol düzeyinin kontrol gruba

göre anlamlı düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,016$). Kötü metabolik kontrollü GDH hastalarında iyi metabolik kontrollü hastalara göre natif tiyol düzeylerinin anlamlı düşük olduğu belirlenirken ($p=0,036$), glikojen depo hastalıklarının alt tipleri incelendiğinde kötü metabolik kontrollü GDH tip III hastalarının total tiyol düzeylerinin kontrol gruba göre anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0,015$). Splenomegali olan GDH hastalarında splenomegalisi olmayan hastalara göre total tiyol ve natif tiyol düzeylerinde anlamlı düşük olarak belirlendi ($p=0,008$ ve $p=0,009$). Hastaların nötrofil sayısı ile natif tiyol arasında, CK düzeyi ile total tiyol ve disülfid arasında negatif korelasyon saptandı. Trombosit düzeyi ile disülfid/natif tiyol ve disülfid/total tiyol oranları arasında pozitif korelasyon, laktat düzeyi ile disülfid, laktat ve trigliserid düzeyleri ile disülfid/natif tiyol, yine laktat ve trigliserid düzeyleri ile disülfid/total tiyol oranı arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Laktat ve trigliserid düzeyleri ile natif/total tiyol oranı arasında negatif korelasyon olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışma, Glikojen Depo Hastalıklarında oksidatif stresin bir göstergesi olarak tiyol/disülfid homeostazını değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda tüm glikojen depo hastalıkları bir arada değerlendirildiğinde GDH hastaları ile kontrol grup arasında tiyol/disülfid dengesi açısından fark olmadığı gözlemlendi. Ancak gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde GDH tip III hastalarında, diğer GDH tiplerinden farklı olarak, total tiyol düzeyinin düşük olduğu ve tiyol/disülfid dengesinin anlamlı şekilde bozulduğu belirlendi. Kötü metabolik kontrollü hastalarda natif tiyol düzeyinin düşük saptanması, kötü metabolik kontrolün oksidatif stresi arttırabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres, homeostaz, glikojen depo hastalıkları, metabolik kontrol

ABSTRACT

INTRODUCTION: Glycogen Storage Disease (GSD) is a group of hereditary heterogeneous diseases that develops as a result of impaired glycogen metabolism and / or glycogenogenesis pathways and cause glycogen accumulation in tissues. More than 12 types of GSD have been described, with a general prevalence of approximately 1:20,000 live births. It is classified as liver and muscle glycogenosis according to the organs and clinical symptoms (1-3). Oxidative stress is defined as the deterioration of the balance between free radicals and antioxidants with sweeping action in favor of oxidants in living organisms. Recent studies have shown that oxidative stress and impaired thiol / disulfide balance are involved in the pathogenesis of many diseases (162-171).

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the presence of oxidative stress by investigating serum thiol / disulfide balance and to evaluate the relationship between thiol / disulfide balance and biochemical parameters and organ damage findings in GSD patients followed up by Cerrahpaşa Medical Faculty Pediatric Outpatient Clinic.

MATERIALS AND METHODS: Thirty patients (19 females, 11 males) and 30 healthy volunteers (18 females, 12 males) followed up by Istanbul University Cerrahpaşa Medical School, Pediatric Nutrition and Metabolic Diseases Polyclinic with the diagnosis of GSD disease were included in the study. GSD type Ia 10 (33.3%), GSD type Ib 6 (20%), GSD type III 9 (30%) and GSD type IX 5 (16.7%) were determined. Native thiol, total thiol and disulfide blood levels and the ratio of native thiol / total thiol, disulfite / native thiol and disulfite / total thiol were investigated in patient and control groups. The correlation between thiol/disulfide balance and complete blood count, biochemical tests (urea, creatinine, SGOT, SGPT, uric acid, glucose, CK, lipid panel), blood gas values (pH, lactate) and acute phase markers (C-reactive protein, sedimentation), abdominal ultrasound findings, echocardiographic findings, bone density were evaluated. All GSD subtypes were compared in terms of thiol/disulfide balance among themselves according to the metabolic control.

RESULTS: In our study, no significant difference was found between thiol/disulfide parameters of GSD patients and control group ($p > 0.05$). However, when the GSD subgroups and control groups were compared, total thiol levels were

significantly lower in GSD type III patients compared to the control group ($p = 0.016$). On the other hand, the native thiol levels were significantly lower in patients with poorly controlled metabolic disease ($p = 0.036$). When the subtypes of GSDs were examined, total thiol levels were found to be significantly lower in GSD type III patients with poor control than the control group ($p = 0.015$). Total thiol and native thiol levels were significantly lower in patients with splenomegaly compared with the patients without splenomegaly ($p = 0.008$ and $p = 0.009$). Negative correlation was detected between neutrophil count and native thiol level; CK level and total thiol and disulfide levels. Positive correlation was detected between platelet level and disulfide/native thiol and disulfite/total thiol ratios; between lactate and disulfide, between lactate level and disulfite/native thiol ratio, triglyceride and disulfite/native thiol ratio; lactate and disulfite/total thiol ratio and finally triglyceride level and disulfite/total thiol ratio. There was a negative correlation between lactate and triglyceride levels and total/total thiol ratio.

CONCLUSION: This is the first study to evaluate thiol / disulfide homeostasis as an indicator of oxidative stress in GSDs. In our study, when all GSDs were evaluated together, it was observed that there was no difference in terms of thiol/disulfide balance between GSD patients and control group. However, when the groups were evaluated separately, it was determined that total thiol level was lower and thiol / disulfide balance was significantly impaired in GSD type III patients, unlike other GSD subtypes. Low levels of native thiol in patients with poor metabolic control suggested that poor metabolic control could increase oxidative stress.

Key Words: Oxidative stress, homeostasis, glycogen storage diseases, metabolic control.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glikojen depo hastalıkları, glikojen *yıkım* yollarındaki enzimatik eksiklik ya da bozuk taşıma sistemi sonucu ortaya çıkan doğumsal metabolizma hastalıklarıdır. Karaciğerde ve kaslarda gözlenen glikojen *sentezi* bozuklukları da bu grup hastalıklar arasında yer almaktadır (Glikojen depo tip 0 ve IV).

GDH'ler, enzimatik defektlerin belirlendiği tarihsel sıraya göre sayısal olarak sınıflandırılmaktadır. Günümüzde on ikiden daha fazla sayıda glikojenoz tanımlanmıştır. GDH'ler ayrıca klinik olarak tutulan organlara göre de (hepatik glikojenozlar, kas ve kardiyak glikojenozlar, beyin glikojenozları) sınıflandırılabilir (1-3).

Karaciğer ve kas dokusu, en yüksek glikojen depolarına sahip olmaları nedeni ile glikojen depo hastalıklarında en yaygın ve ciddi olarak etkilenen dokulardır. Karaciğerde yer alan glikojenin ana görevi kan glukoz düzeylerini sabit düzeylerde tutmak olduğu için karaciğeri etkileyen GDH alt tiplerinde genellikle açlık hipoglisemisi ve hepatomegali gözlenmektedir. Kaslardaki glikojenin rolü ise kas kontraksiyonu için yeterli ATP üretimi için substrat sağlamaktır. Kas glikojenozları kendi içinde iki gruba bölünmektedir. İlk grup glikolizdeki bir blokaja bağlı gelişen kas-enerji bozukluğu iken, ikinci grup ilerleyici iskelet miyopatisi ve/veya kardiyomiyopati ile karakterizedir (3).

GDH'ler, birkaçı dışında, otozomal resesif kalıtım gözlenir. Kas fosforilaz kinaz (GDH tip IXd) ve karaciğer fosforilaz kinaz (GDH tip IXa) eksikliğine bağlı olanlar X'e bağlı kalıtım gösterirler (3)

Canlı dokularda sürekli kontrollü bir şekilde reaktif oksijen türleri (ROT) ve antioksidanlar üretilmektedir. Doku bütünlüğünün ve fonksiyonlarının normal düzeylerde sürdürülebilmesi için aşırı miktarda üretilen ROT'ler, antioksidan savunma mekanizmaları ile nötralize edilirler. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize etmede yetersiz kalırsa oksidan/antioksidan arasındaki denge oksidanların lehine bozulur. Bu dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak ifade edilen doku hasarına yol açmaktadır. Oksidatif stres hücre membranlarında hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA'da yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar (14-19). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, oksidatif stresin GDH'lerde çeşitli organ hasarlarının ortaya çıkmasında rol oynayan mekanizmaların arasında yer alabileceğini göstermektedir (20-22).

Tiyol/disülfid oranı oksidatif stresin yeni biyobelirteçleri arasında yer almaktadır. Dinamik tiyol/disülfid homeostazı, antioksidan korumanın sağlanmasında, detoksifikasyon mekanizmalarında, sinyal iletiminde, apoptoziste, enzimatik aktivitelerin, transkripsiyon faktörlerinin ve hücre sinyal mekanizmalarının regülasyonunda kritik öneme sahiptir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, kronik böbrek yetmezliği, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi ve multipl skleroz gibi pek çok hastalıkta bozulmuş tiyol/disülfid dengesi ve oksidatif streste artış saptanmıştır (23,24).

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniği tarafından glikojen depo hastalığı tanısı ile izlenen hastalarda oksidan ve antioksidan dengenin yeni bir oksidatif stres belirteci olan serum tiyol/disülfid düzeyi çalışılarak değerlendirilmesi, bu düzeylerin sağlıklı çocuk kontrol grubuyla karşılaştırılması; oksidatif stres ile metabolik kontrol, çeşitli organ tutulumları ve uzun dönem komplikasyonların gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI

Glikojen, yapısal olarak çok sayıda D-glukozdan oluşmuş dallanmış yapı gösteren bir homopolisakkariddir. Hayvanlarda glukozun depolanma şeklidir. Vücutta başlıca glikojen depoları karaciğer ve kaslarda bulunur. Glukoz molekülleri alfa-1,4 glikozid bağı ile bağlanarak düz yapı oluştururken, her 4-10 birimde bir alfa-1,6 bağı ile dallanmalar yaparak glikojenin karmaşık yapısını oluştururlar.

Glikojen depo hastalıkları (GDH) glikojenin yıkım ya da sentezine katılan çeşitli enzimler veya taşıyıcı proteinlerin eksiklikleri sonucu gelişen kalıtsal metabolizma hastalıklarıdır. Bu grup hastalıkta glikojen nitelik, nicelik veya her iki açıdan anormal olarak birikir (25). İlk hasta 1928'de Snappes ve van Creveld tarafından bildirilmiştir (26).

GDH tipleri, enzim eksikliğinin tarihsel tanımlama sırasına göre numaralandırılmıştır. On ikiden fazla glikojenoz türü vardır. GDH'ler organ tutulumu ve klinik bulgulara göre olarak da karaciğer, kas ve beyin glikojenozları olarak gruplandırılabilir. Karaciğer ve kas aşırı glikojen birikimine uğrayan ve en ciddi etkilenen organlardır (1,2,25,27).

Karaciğer karbonhidrat metabolizması, plazma glukoz homeostazından sorumlu olduğu için, bu organı etkileyen GDH'lerin en belirgin özellikleri hepatomegali ve hipoglisemidir. GDH tip I, III, IV ve IX bu grupta yer alır. Bazı tipler (III, IV, IX) karaciğer sirozuna neden olabilir.

Kas glikojeninin rolü ise sadece kas kasılması sırasında ATP sağlamak olduğundan, kası etkileyen GDH'lerin en belirgin özellikleri egzersize dayanıksızlık, egzersiz sırasında kas krampları ve ilerleyici kas güçsüzlüğüdür (1,2,25,27).

Glikojen depo hastalıkları her yaşta bulgu verebilir. Erken çocukluk döneminde en sık rastlanan GDH tipleri karaciğer glikojen sentaz eksikliği (GDH tip 0), glukoz 6-fosfataz eksikliği (GDH tip I), lizozomal asit alfa-glukosidaz eksikliği (GDH tip II), 'debrancher' dal kırıcı enzim eksikliği (GDH tip III) ve karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği (GDH tip IX) dir. Miyofosforilaz eksikliği (GDH tip V, McArdle hastalığı) ergen ve erişkinlerde en sık görülen tip olarak bildirilmektedir (1-3).

Tüm GDH formlarının görülme sıklığı 1/20.000-1/25.000 arasında değişmektedir ve en yaygın olanı GDH tip IX'dur (25,27).

Tablo 1. Enzim defektlerinin fenotip ile ilişkisi (28).

Sıra	Enzim defekti	Gen	Eponim	Ana fenotipler
Tip 0a	Karaciğer glikojen sentaz	<i>GYS2</i>		Ketotik hipoglisemi
Tip 0b	Kas glikojen sentaz	<i>GYS1</i>		Kardiyak ve iskelet miyopatisi
Tip Ia	Glukoz-6- fosfataz α	<i>GSPC</i>	Von Gierke	Hipoglisemi, hepatomegali, laktik asidoz
Tip Ib	Glukoz-6-fosfat transporter	<i>SLC37A4</i>		Nötrofil disfonksiyonu, enterokolit
Tip II	Lizozomal α -1,4-glükosidaz	<i>GAA</i>	Pompe	Kalp ve iskelet miyopatisi
Tip III	Glikojen debrancher	<i>AGL</i>	Cori	Hipoglisemi, hepatomegali
Tip IV	Glikojen brancher	<i>GBE1</i>	Andersen	Siroz, miyopati / kardiyomiyopati, yetişkin poliglukosan vücut hastalığı
Tip V	Kas glikojen fosforilaz	<i>PYGM</i>	McArdle	İskelet miyopatisi
Tip VI	Karaciğer glikojen fosforilaz	<i>PYGL</i>	Hers	Hepatomegali, hipoglisemi, büyüme geriliği
Tip VII	Kas fosfofruktokinaz	<i>PFKM</i>	Tauri	İskelet miyopatisi
Tip IXa	Fosforilaz kinaz (çeşitli alt birimler)	<i>PHKA2</i>		Hepatomegali, hipoglisemi, büyüme geriliği
Tip IXb		<i>PHKB</i>		
Tip IXc		<i>PHKG2</i>		
Tip IXd		<i>PHKA1</i>		İskelet miyopatisi
Tip X	Kas fosfogliserat mutaz	<i>PGAM2</i>		İskelet miyopatisi
Tip XI	GLUT2	<i>SLC2A2</i>	Fanconi-Bickel	Hepatomegali, hipoglisemi, büyüme geriliği, renal tübüler asidoz
Tip XII	Aldolase A	<i>ALDOA</i>		İskelet miyopatisi ve anemi
Tip XIII	β -enolaz	<i>ENO3</i>		İskelet miyopatisi
Tip XIV	Fosfoglukomutaz	<i>PGM1</i>		Miyopati
Tip XV	Kas glikojenin eksikliği	<i>GYG1</i>		Kas ve iskelet miyopatisi
	AMP ile aktifleşen proteinkinaz	<i>PRKAG2</i>		Fetal konjenital kardiyomiyopati, WPW sendromu
	Lizozomal membran ilişkili protein 2	<i>LAMP2</i>	Danon	Kardiyomiyopati, iskelet miyopatisi, makulopati, zeka geriliği
	Lafora hastalığı, laforin eksikliği	<i>EPM2A&E</i> <i>PM2B</i>		Epilepsi, zeka geriliği

2.1.1. GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP I

2.1.1.1. Tarihçe

GDH tip I, 1929 yılında von Gierke tarafından, karaciğer ve böbreklerinde aşırı glikojen birikimi olan iki çocuğun otopsi raporlarını inceledikten sonra “*Hepatonephromegalia glycogenica*” olarak tanımlanmıştır (29). 1952’de Cori ve ark, altı benzer hastayı rapor etmiş ve hastalığa neden olan glukoz-6-fosfataz (G6Paz) enzim eksikliğini tanımlamışlardır. Hastaların ikisinde enzim eksikliği saptanmış, ancak diğer dört hastada enzim aktivitesinin normal belirlenmesi nedeni ile araştırmacılar hepatik GDH’lerin heterojen hastalık grubu olduğunu ileri sürmüşler (30). 1978’de Narisawa ve ark, GDH tanımlı dört hastada normal enzim aktivitesi olduğunu ve bunun enzim taşıyıcısı glukoz-6-fosfat translokaz (G6PT) eksikliğinden kaynaklandığını bildirmiş ve GDH tip Ib’yi tanımlamışlardır (31).

2.1.1.2. Patojenez ve tiplendirme

Glukoz-6-fosfatın hidrolizi ve taşınması için hidrolitik enzim ve taşıyıcı proteinlere ihtiyaç vardır. GDH tip I bu yollardaki kusurlara bağlı gelişir.

G6Paz, endoplazmik retikulum zarında bulunan çok parçalı bir enzim kompleksidir. Kan şekerinin düzenlenmesinde rol alan bu enzim hem glukolizde, hem glukoneogenezde glukoz üretiminden sorumlu aşamayı katalizleyen anahtar enzimdir. Enzimin ya da bu enzimin mikrozomal taşıma proteinlerindeki eksiklik, karaciğer, böbrek ve bağırsak mukozasında glikojen birikimine, karaciğerde ayrıca yağ depolanmasına neden olur (32).

- GDH tip Ia’da glukoz-6-fosfataz enziminin aktivitesi eksiktir. G6Paz temel olarak karaciğer ve böbreklerde eksprese edilir.
- GDH tip Ib (G6P taşıyıcı eksikliği), glukoz-6-fosfat translokaz proteinindeki kusurdan kaynaklanır (32). Translokaz her yerde eksprese edilir ve hem G6P taşıyıcısı hem de bir fosfat antiport görevi yapar (33). Ayrıca nötrofil farklılaşması ve immünomodülasyonda da işlev görür (34,35).

Her iki tipte de karaciğerde G6P’ın glukoz dönüşümünün bozulması nedeniyle hem glikojenoliz, hem de glukoneogenez ile glukoz üretimi yetersizdir, açlıkta kolaylıkla hipoglisemi gelişir. Hastaların kan glukozunun normal düzeylerde tutulabilmesi tamamen ekzojen glukoz bağımlıdır ve hastalar sık beslenmeye gereksinim duyarlar (27,36)

2.1.1.3. Epidemiyoloji ve genetik

GDH tip I, otozomal resesif geçişli, Kafkasya ırkı, Aşkenazi Yahudileri, Hispanikler ve Asyalılar da dahil birçok toplulukta gözlenebilen panetnik bir hastalıktır (37-48). Hastalığın genel insidansı ~1/100.000 olarak bildirilmektedir (49).

G6Paz'ın (tip Ia) yapısal geni *G6PC* kromozom 17q21.31'de, glukoz-6-fosfat translokazın (tip Ib) yapısal geni *SLC37A4* ise kromozom 11q23'de bulunur. Her iki genin homozigot veya birleşik heterozigot mutasyonları hastalığa neden olur. GDH tip Ia, GDH tip I tanılı vakaların %80'nini oluşturur (28).

Hem *G6PC* geninde, hem de *SLC37A4* geninde bilinen birçok patojenik mutasyon saptanmıştır. Bununla birlikte, bazı etnik gruplara özgü ortak mutasyonlar olarak bilinenler hastalık allellerinin ~% 90'nı oluşturur (37-40).

G6PC geninde 100'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (39,50). GDH tip Ia hastalarında sık görülen mutasyonlar:

- c.247C>T (R83C) ve c.1039C>T (Q347X), Kafkasyalılarda bulunan en fazla mutasyonlardır (45,51).
- c.379_380dupTA (p.Tyr128Thrfs) ve c.247C>T (R83C), Hispaniklerde en sık saptanan mutasyonlardır (45,51).
- c.648G>T (L216L) ve c.248G>A (R83H), Çin popülasyonundaki en yaygın mutasyonlardır (39, 45, 51,52).
- c.247C>T (R83C), Aşkenazi Yahudi popülasyonundaki mutasyonların %98'ni oluşturur (41).

GDH tip Ib hastalarında, *SLC37A4* geninde 100'den fazla mutasyon tespit edilmiştir (53). Çoğu nonsense ve missense mutasyonlar olmakla birlikte önemli sayıda delesyon ve splicing mutasyonlar da bildirilmiştir;

- c.1015G>T (G339C) ve c.1042_1043delCT, Kafkasyalılarda en yaygın mutasyonlardır (41, 45).
- c.352T>C (W118R), Japon popülasyonundaki mutant allellerin %50'ni oluşturur (45, 52).

2.1.1.4. Klinik özellikler

GDH tip Ia'nın semptomları hastanın yaşına göre değişir. Yenidoğan döneminde hipoglisemi ve laktik asidoz, 3-6 aylıkken hepatomegali nedeniyle karın şişliği ve/ya da hipoglisemik konvülsiyonlar gözlenir. Fizik bakıda taş bebek yüzü, büyüme geriliği, kısa

boy, hepatomegali ve nefromegali nedeniyle karın şişliği saptanır. Biyokimyasal incelemelerde hipoglisemi, hiperlipidemi, hiperlaktatemi, hiperürisemi ve hipertrigliseridemi saptanabilir. GDH tip Ib hastalarında bu bulgulara ek olarak nötropeni ve bozulmuş nötrofil fonksiyonuna bağlı tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, oral ve mukozal ülserler gözlenir (36). Seyrek olarak nötropeni olmaksızın tip Ib ve nötropeni ile birlikte tip Ia olguları bildirilmiştir (54,55).

Tedavi edilmeyen hastalarda genellikle yuvarlak yüzlü, dolgun yanaklı ve kuşingoid görünüm saptanır. Boy kısalığı gelişir. Kognitif gelişim, yineleyen hipoglisemik ataklardan kaynaklanan serebral hasar gelişmediği sürece, normaldir. Bebeklik döneminde beslenmenin 3-4.saatinde kan şekeri <40 mg/dl (<2.2 mmol/l)'in altına düşebilir. Uzun süreli açlık sonucu ciddi laktik ve metabolik asidoz gelişebilir (36).

Hipoglisemi ve hiperlaktatemi: Hastalarda başlıca metabolik sorunlar hipoglisemi, laktik asidoz, hiperlipidemi ve hiperürisemidir. Etkilenen bebekler ve küçük çocuklarda açlık toleransının düşük olması nedeni ile yemekten birkaç saat sonra hipoglisemi ve laktik asidoz gelişebilir (56). Glikojenin piruvata yıkımında sorun olmadığı için piruvattan elde edilen laktat alternatif yakıt olarak ve özellikle beynin enerji gereksinimini karşılamak için kullanılır. Hipoglisemiye bağlı serebral bulguların olmaması, hastaların asemptomatik olması ve zihinsel gelişimin normal olması bu mekanizma ile açıklanmaktadır. Hastalar hipoglisemiye adapte olmuş gibi görünmektedirler (1,27).

Özellikle yenidoğan bebekler sık aralıklarla beslendikleri sürece çoğu zaman asemptomatiktir. Buna karşılık bazı hastalarda doğumdan hemen sonra semptomatik hipoglisemi ortaya çıkabilir. Hipoglisemi, tipik olarak gece uyku sırasında, beslenme aralıkları arttığında ya da üst solunum yolu enfeksiyonu gibi hastalıklar sırasında ortaya çıkabilir (36). Hipogliseminin hafif olduğu, bu nedenle erişkin dönemde karaciğer adenomu ve hiperürisemi tespit edilene kadar tanının geciktiği olgular bildirilmiştir (57).

Diğer GDH'lardan farklı olarak, hipoglisemiye rağmen hastalarda paradoks bir şekilde göreceli bir hipoketoz vardır, serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki konsantrasyonunun belirgin artmasına karşın, artan malonil koA düzeyinin CPT-1'i inhibe etmesi sonucunda serbest yağ asitleri mitokondri içerisine girememekte ve keton cisimcikleri sentezlenememektedir. Bu nedenle hipoglisemi sırasında kan β -hidroksibutirat düzeyi sadece hafif derecede artabilmektedir (58, 59).

Hastalarda laktik asidoz nedeniyle pnömonini taklit edebilecek hiperpne atakları gelişebilir (36).

Hipoglisemi şiddeti yaşla birlikte azalsa da, yetersiz tedavi ve kötü metabolik kontrollü hastalarda büyüme geriliği, puberte gecikmesi başta olmak üzere birçok komplikasyon ortaya çıkar. İyi metabolik kontrol ile normal büyüme elde edilebilmektedir (60).

Hiperlipidemi: Artan laktat ve piruvatın, asetil-koenzim A'ya çevrilmesi nedeniyle yağ asidi ve kolesterol sentezi artar. Lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma da hiperlipidemiye katkıda bulunur. Hastalarda lipid metabolizmasındaki bozukluklar tip IV hiperlipidemiye benzer. VLDL, HDL ve LDL artar, apolipoprotein profilinde apo B, C ve E'nin yüksek, apo A ve D'nin ise düşük veya normal olması beklenir (1,2,27,61,62).

Hiperlipidemi, hastalarda erken dönemde ateroskleroz ve uzun dönemde iskemik inme için önemli risk oluşturmaktadır (36,62). Ciddi hiperlipidemili bazı hastalarda, özellikle ağır ve persistan hipertrigliseridemiye (>1000 mg/dl) bağlı akut pankreatit gelişebilir (25). Aşırı trigliserid artışı sonucu plazma süt görünümünde olabilir, ksantom ve pankreatite yol açabilir. Ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde ve kalçalarda erüptif ksantomlar gözlenebilir. Günümüzde tüm bu bulgular erken tanı ve iyi metabolik kontrol sonucunda nadir olarak görülmektedir (63).

Hiperürisemi: Hiperürisemi ve gut artriti GDH tip Ia hastalarında iyi bilinen komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Nadiren puberte öncesi gut gelişir (45). Hiperürisemiye purin üretiminin *de novo* artması ve laktik asidin ürik asit renal klirensini azaltması neden olmaktadır (27).

Böbrek hastalığı: Böbrek hastalığı böbreklerde glikojen birikimine bağlıdır. Renal fonksiyon bozukluğunun erken döneminde glomerüler hiperfiltrasyon, renal kan akımında artma, mikroalbuminüri ve tubuler proteinüri gelişebilir. 20 yaş üzerindeki GDH tip I hastalarında proteinüriye sık rastlanır (28,36). GDH tip I hastalarının çoğunda ultrasonografi ile kolayca görülebilen nefromegali vardır (64,65). Histolojik incelemede fokal segmental glomerüloskleroz ve interstisyel fibroz saptanabilir (66, 67).

Hiperlaktatüri nedeniyle idrarın pH'sının asitleşmesi, hiperkalsiüri ve hiperürik asidüri sonuçta böbrek taşı ve nefrokalsinozis oluşumunu uyarır (28,68,69). Bazı hastalarda renal fonksiyon iyice bozularak böbrek yetersizliğine ilerler, diyaliz ve böbrek nakli gerekebilir (1,2,27).

İdrar sitrat atılımı az olanlarda oral sitrat takviyesi, hiperkalsiüride tiyazid diüretikleri ve proteinüride ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü kullanılması ve iyi metabolik kontrol ile böbrek hastalığının ilerlemesi geciktirilebilir (28). Buna karşılık hiperlipideminin böbrek hastalığının ciddiyeti ile korele olduğu ve ACE

inhibitörlerinin etkinliğini etkilediği bildirilmiştir. Ayrıca hiperürisemi de gut hastalığı ile birlikte böbrek hastalığı gelişme riskini artırabildiği gösterilmiştir. Hastalarda plazma ürik asit düzeyi düzenli olarak izlenmeli ve hiperürisemi allopurinol ile tedavi edilmelidir (28).

İyi metabolik kontrol ile tübüler fonksiyon bozukluğunun geri dönüşümlü olduğu gözlenmiştir (64,70).

Karaciğer hastalığı: GDH tip I hastalarında karaciğer histolojisi glikojen ve yağla şişmiş hepatositlerle karakterizedir. Siroz gelişmez. Belirgin hepatomegaliye karşın karaciğer transaminaz düzeyleri genellikle normal veya hafif yüksektir (1).

GDH tip I tanılı hastalarda benign hepatoselüler adenom yaygın olarak görülür. Buna neden olarak hipoglisemiye yanıt olarak salınan hepatotropik hormonların karaciğer hücrelerini uyarması gösterilmektedir. Adenomlar genellikle asemptomatiktir fakat büyük adenomlar karın ağrısına ve rüptüre olarak kanamaya neden olabilir. İyi metabolik kontrollü hastalarda adenomlar gerileyebilir (71). Adenomlu vakaların yaklaşık %10'nda malign transformasyon görülebilir (72). American College of Medical Genetics and Genomics tarafından puberte sonrası hepatic adenomların izlemi için kriterler geliştirilmiş olup bunlar şöyle özetlenmiştir (36):

- Altı ayda bir kan karaciğer transaminazları, albümin, bilirubin, kreatinin, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı, alfa fetoprotein (AFP) ve koryonik embriyonik antijen (CEA) seviyeleri ölçülmelidir.
- Hepatoselüler karsinom (HCC) vakalarında serum AFP ve CEA normal olabilir ve malign transformasyon için güvenilir marker değildir.
- Başlangıçta ve daha sonra her 1-2 yılda bir karın ultrasonografi yapılmalıdır.
- Ultrason incelemesinde adenom tespit edilmesi halinde kontrastlı karın tomografisi çekilmeli ya da manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır.

Ciddi adenomların tedavisinde peruktan etanol enjeksiyonları, radyofrekans ablasyon ve kısmi karaciğer eksizyonu kullanılabilir. Çoklu ve hızlı büyüyen adenomu olan hastalarda, ayrıca metastatik yayılımı olmayan hepatoselüler karsinom vakalarında karaciğer nakli düşünülmelidir. Başarılı karaciğer nakli sonrası hastaların çoğunda açlık toleransı ve metabolik dengesizlikler iyileşir, normal büyüme sağlanabilir (1,27,28,72-76).

Hematolojik Bulgular: Hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonlarda anemi gözlenebilir. Bu durum kronik böbrek hastalığı, beslenme yetersizlikleri, karaciğer adenomlarının kanaması, GDH tip Ib'li hastalarda enterokolit ve diğer faktörlerden

kaynaklanabilmektedir. İyi metabolik kontrollü hastalarda anemi ender olarak gözlenir (36,77).

GDH tip I hastalarında metabolik bozukluklara ikincil trombosit agregasyon ve adhezyon bozukluğu sonucu sık morarma, tekrarlayan burun ve diş eti kanaması, menoraji gibi pıhtılaşma anomalileri gelişebilir. Bazı olgularda vWF (von Willebrand faktörü) disfonksiyonu gösterilmiştir. İyi metabolik kontrol ile pıhtılaşma bozuklukları düzelebilmektedir (24,78-80).

Kemik hastalığı: GDH tip I hastalarında D vitamin eksikliği giderek daha fazla bildirilmekte olup hastalarda rutin serum D vitamin düzeyi kontrolü yapılması ve eksikliğin tedavi edilmesi önerilmektedir (56, 81-85).

GDH tip Ia ve GDH tip Ib'li erişkin hastaların yarısından fazlasında osteoporoz görülmektedir. Yine erişkin hastalarda kırık sıklığı arttığı bildirilmektedir. Kronik laktik asidoz kemiklerden kalsiyum resorpsiyonu ve hiperkalsiüriye neden olarak kemiklerin dekalsifikasyonuna katkıda bulunmaktadır. İyi metabolik kontrollü hastaların puberte sonrası her 2 yılda bir, diğer hastaların ise yılda bir kemik dansitometrisi ile izlenmesi önerilmektedir (25,28,73,86).

Gastrointestinal hastalık: GDH tip Ib hastalarında histolojisi Crohn hastalığına benzer inflamatuvar bağırsak hastalığı sık görülür. Granülosit koloni uyarıcı faktörler (G-CSF) ve 5-amino-salisilik asit (5-ASA) kronik inflamatuvar bağırsak hastalığında düzelve sağlamaktadır. G-CSF ve 5-ASA tedavisine yanıt alınamadığında adalimumab etkin tedavi seçeneğidir. GDH tip I tanılı birçok hastada pankreatit bildirilmiştir ve hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (28).

Kardiyovasküler hastalık: Özellikle kötü metabolik kontrollü hastalarda geç çocukluk ve erişkin dönemde böbrek hastalığına ikincil sistemik hipertansiyon gelişimi siktir. Öte yandan hiperlipidemi erken dönem ateroskleroza neden olabilmektedir. İyi metabolik kontrol lipid seviyelerini düşürür, ancak statin veya diğer lipid düşürücü ilaçların kullanımı ile ilgili bir kılavuz henüz bulunmamaktadır (28).

Hastalarda ileri yaşlarda sık görülen pulmoner hipertansiyon açısından 10 yaşından itibaren ekokardiyografi ile tarama yapılmasının uygun olacağı bildirilmektedir. Bu tarama her üç yılda bir veya klinik olarak gerekli görülürse daha erken yapılmalıdır (36).

Endokrin hastalık: Yetersiz tedavi alan ve kötü metabolik kontrollü hastalarda boy kısalığı sık görülür (45). Puberte genellikle gecikir ve adet döngüsü sıklıkla düzensiz

olabilir (87). Polikistik over ve menoraji görülür, ancak bu durumun doğurganlık üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir (88-90).

2.1.1.5. GDH TİP Ib

Tip Ia ve tip Ib'de tüm bulgular benzerdir. Ancak tip Ib'de ek olarak nötrojeni ve nötrofil fonksiyon bozukluğu sonucu tekrarlayan ve yineleyen bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Ağız içi ve bağırsak mukozasında sık olarak ülserler gelişir. Mukozanın bütünlüğünün bozulması tekrarlayan ishallere neden olur. Kronik enflamatuvar bağırsak hastalığı gelişebilir (91).

G-CSF ile tedavi bir yandan nötrofil sayısını ve nötrofil işlev bozukluğunu düzeltirken diğer yandan ciddi enfeksiyon ve enterokoliti iyileştirir. Bununla birlikte, uzun süreli G-CSF tedavisinin hastalarda splenomegali ve akut miyeloid lösemi geliştirme etkisinin olduğu bildirilmektedir (92).

GDH tip Ib hastalarında G-CSF tedavisinin sadece aşağıdaki durumlarda kullanılması önerilmektedir (28):

- Nötrofil sayısı $0,2 \times 10^9/L$ 'nin altında olması;
- Yaşamı tehdit eden ve intravenöz antibiyotik gerektiren ciddi enfeksiyon varlığı;
- Kolonoskopi ve biyopsi ile raporlanan ciddi enterokolit varlığı;
- Hastane yatışı gerektiren ciddi ishallere

GDH tip Ib hastalarında E vitamini takviyesinin nötrofil sayısını arttırdığı ve enfeksiyon sıklığının azalttığı bildirilmiştir (93).

2.1.1.6. TANI

Tanı, klinik bulgular, hastalığa özgü laboratuvar bulgular, karaciğer biyopsi dokusunda enzim analizi ve moleküler analiz ile konulabilmektedir (25). Laboratuvar incelemelerinde hipoglisemi sırasında glukagon ve epinefrin uygulaması kan glukoz düzeyini yükseltmezken, laktat düzeyini anlamlı olarak yükseltir. Hastalarda uzamış açlık testinin uygulanması hipoglisemi riski nedeniyle önerilmez (25,27). Karaciğer biyopsisi yapılırsa, histolojide büyük lipid vakuelleri, sitoplazmik glikojen birikimi ve fibrozisin olmadığı gösterilir (28).

Mutasyon analizinin hızlı ve noninvazif bir yöntem olması nedeni ile günümüzde tanıda karaciğer dokusunda enzim aktivitesi ölçümü nadiren kullanılmaktadır. G6P'azın

(tip Ia) yapısal geni *G6PC* 17q21.31 kromozomunda, G6P translokazın (tip Ib) yapısal geni *SLC37A4* ise 11q23 kromozomunda bulunmaktadır (25,27,94).

Prenatal tanıda mutasyon analizi kullanılmaktadır (28).

2.1.1.7. TEDAVİ

GDH tanılı hastalar, Beslenme ve Metabolizma uzmanı, diyetisyen, hemşire ve sosyal hizmet uzmanı tarafından oluşturulan bir ekip tarafından izlenmelidir. Ayrıca olası komplikasyonlar açısından gerekli görüldüğünde hastaların gastroenteroloji, hepatoloji, nefroloji, endokrinoloji ve hematoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi önem taşımaktadır (95).

GDH tip I'de tedavinin amacı glukoz düzeylerinin fizyolojik düzeyde tutulmasıdır. Hastalarda tekrarlayan hipoglisemi, laktik asidoz, hepatomegali, hipertrigliseridemi, hiperürisemi ve sonuçta gelişim geriliğine neden olur. Bu nedenle açlıktan kaçınmak GDH tip I'de tedavi önceliğini oluşturur (36). GDH tip I'in yönetiminde sağlanması önerilen biyokimyasal hedefler tablo 2'de gösterilmiştir (56).

Hastalarda tıbbi beslenme tedavisi ile kan glukozunun normal düzeyde tutulması, hipoglisemi ve ikincil metabolik bozuklukların önlenmesi ile hastalığa bağlı morbiditenin azaltılması amaçlanır. Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde gece boyunca nazogastrik sonda veya gastrotomi yoluyla damla-damla beslenme uygulanır. Süt çocuğunda 8-10 mg/kg/dk, büyük çocuklarda 5-7 mg/kg/dk olacak şekilde glukoz veya glukoz polimeri veya elementer formula verilebilir. İnfüzyon pompası ile sürekli beslenme sırasında pompa bozukluğu veya sondanın bağlantısının kesilmesi hipoglisemiye neden olabileceğinden bu hastalarda beslenmenin devamlılığı açısından çok dikkatli olunmalıdır (27).

GDH tedavisinde kan şekerinin kontrolü amacı ile çığ mısır nişastası kullanılması 1980'lerin başından bu yana uygulanmaktadır (96). Mısır nişastası tedavisinin başlanma yaşı ile ilgili fikir birliği yoktur. 1 yaşından önce amilaz enzim aktivitesinin yeterli olmaması nedeni ile mısır nişastası tedavide kullanılmamaktadır (36). Geç süt çocukluğu döneminden başlayarak gün boyunca yavaş glukoz salınımıyla kan şekerini uzun süre normal düzeyde sağlayan çığ mısır nişastası kullanılabilir (96). Çığ mısır nişastası ile uzun süreli tedavi sonucunda GDH tip I hastalarında büyümeyi arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (96-98).

Çığ mısır nişastası 2 yaşın altındaki süt çocuklarında her 4 saatte bir 1.6 gr/kg/gün, daha büyük çocuklarda 1.6-2.5 gr/kg/gün dozda 6 saatte bir verilebilir. Genç erişkinlere

yatmadan önce tek doz çiğ mısır nişastası verilmesi 6 saatlik normoglisemiye sağlayabilmektedir.

Hastaların tıbbi beslenme tedavisinde hastanın besinlerden aldığı kalori dağılımı yaklaşık %65-70 karbonhidrat, %10-15 protein, %20-25 yağ olarak düzenlenmesi önerilmektedir. Kas tipi glikojenozlarda protein miktarının toplam kalorisinin %15-20'sine çıkarılması önerilmektedir (36,99-101).

G6Paz eksikliği, fruktoz ve galaktoz gibi şekerlerin glukoz-6-fosfata dönüşmesini engeller ve bu şekerlerin tüketimi hastalığın biyokimyasal dengesizliğini artırır (102,103). Diyetten bu iki şekerin çıkarılması ile ilgili fikir birliği olmasa da, sükröz ve laktoz içeren yiyeceklerin sınırlı kullanılması önerilmektedir (101). Bununla birlikte meyve, meyve suyu ve süt alımını sınırlandırmak, hastaların yetersiz besin alımına neden olabilir. Bu nedenle bu tip tıbbi beslenme tedavisi uygulanan GDH tip I'li hastalarda mineral ve multivitamin desteği, özellikle kalsiyum ve D vitamini takviyesi çok önem taşımaktadır (104).

Hiperüriseminin tedavi edileceği konusunda fikir birliği yoktur. Sürekli ürik asit yüksekliği varlığında ya da tekrarlayan gut atakları olan hastalarda ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol serum ürik asit düzeyini düşürmek için kullanılabilir (36).

Hiperlipidemi tedavisinde, hiperkolesterolemi tedavisinde beta-hidroksi-beta-metilglutaril-koenzim A (*HMG-CoA*) redüktaz inhibitörleri ve hipertrigliseridemi tedavisinde fibratlar yardımcı olabilmektedir. Ayrıca orta zincirli yağ asitleri ile zenginleştirilmiş mama ile diyet uygulaması, yağ asit oksidasyonunu iyileştirerek ve glikolizi azaltarak trigliserit ve laktik asit düzeyinde azalmaya yardımcı olabilmektedir (105). Kalıcı laktik asidoz durumunda idrarı alkalize eden ve nefrokalsinozis riskini azaltan oral sitrat veya bikarbonat tedavisi kullanılabilir (68).

Böbrek tutulumunun değerlendirilmesinde yıllık olarak böbrek ultrasonografisi yapılmalıdır. Kan üre azotu, kreatinin, tam idrar tahlili ve idrarda mikroalbümin düzeyi, çocuklarda yıllık, erişkin hastalarda altı ayda bir kontrol edilmelidir (36).

GDH tip Ib hastalarında granülosit ve G-CSF kullanımı, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalığında düzelme sağlar. Bu hastalarda E vitaminin nötrofil sayısını artırarak enfeksiyon sıklığı ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (27,106)

Büyüme hormonu tedavisi, karaciğer adenomlarının gelişiminde veya sayısında artmaya neden olması, ayrıca son boy yüksekliğini etkilememesi nedenleri ile önerilmemektedir (36,56).

Kötü metabolik kontrol veya malign transformasyon riski taşıyan çoklu karaciğer adenomlu hastalarda karaciğer nakli önerilmektedir. Transplantasyon sonrası hipoglisemi ve diğer metabolik bozuklukların düzeldiği ve boyun uzadığı gösterilmiştir (107).

Tablo 2. GDH tip Ia hastalarında biyokimyasal hedefler (56).

Hedef	Parametreler
1	Preprandiyal kan glukozu > 3.5-4.0 mmol/l (>63-72 mg/dl)
2	İdrar laktat/kreatinin oranı <0.06 mmol/mmol
3	Laboratuvar ve yaşa göre üst sınırdaki serum ürik asit düzeyi
4	Venöz baz açığı > -5 mmol/l ve venöz kan HCO ₃ >20 mmol/l
5	Serum trigliserid düzeyi <6 mmol/l (<531 mg/dl)
6	Dışkıda α -1-antitripsin düzeyinin normal olması (GDH tip Ib)
7	Beden kitle indeksinin 0.0 ve +2.0 SDS arasında olması

2.1.2. GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP III

2.1.2.1. GENEL TANIM

Glikojen Depo Tip III (GDH tip III), glikojen dallarını yıkan “debrancher” (amilo-alfa-1,6-glukozidaz, 4-alfa- glükotransferaz) enzim eksikliği sonucu gelişen, otozomal resesif geçişli bir glikojen depo hastalığıdır. Hastalık hem hepatik glikojenozdur, hem de çoğu vakada miyopatik değişiklikler gözlenir (27,28).

1952’de Barbara Illingworth ve Gerty Cori, Gilbert Forbes’in takip ettiği hastaların karaciğer ve kas dokularında anormal çok kısa dış zincirli glikojen “limit dekstrin” adı verilen birikiminini keşfetmesinin ardından, 1956 yılında GDH tip III hastalığı tanımlanmıştır. Eksik olan enzime, glikojen “debrancher” enzim (GDE=Amilo-1,6-glukozidaz), hastalığa da “limit dekstrinoz”, “Cori” veya “Forbes” hastalığı adları verildi (108).

2.1.2.2. PATOGENEZ VE KLİNİK BULGULAR

GDE hem glukozidaz, hem de transferaz aktivitesine sahiptir. Bu enzim terminal glukoz moleküllerini 1,4 glukoz bağlarını kırarak ayırır, daha sonra dallanma noktasını ayırmak için alfa 1,6 bağlantısını keser. Enzim eksikliği sonucu dokularda glikojen yıkımı tamamlanamaz, kısa dış dalları olan “limit dekstrin”e benzeyen anormal glikojen birikir.

GDH tip III hastalarının çoğunda hem karaciğer hem de kas tutulumu vardır (tip IIIa). GDH tip IIIa'da karaciğer ve kas dışında, kalp, eritrosit ve fibroblast kültürlerinde de enzim eksikliği gözlenir. Hastaların yaklaşık %15'inde ise kas hastalığının eşlik etmediği izole karaciğer tutulumu görülür (tip IIIb). Çok nadiren enzimin iki faaliyetinden sadece birinde eksiklik olur. GDE'nin glukozidaz aktivitesinde eksiklik GDH tip IIIc, transferaz aktivitesinin eksikliği ise GDH tip IIId'ye neden olur (25,27,28,108).

GDH tip III, süt çocukluğu ve çocukluk döneminde hepatomegali, hipoglisemi, büyüme geriliği, hiperlipidemi gibi GDH tip I'den ayırt edilemeyecek ortak bulgular ile ortaya çıkar. Bununla birlikte GDH tip I'den farklı olarak splenomegali, miyopati, kardiyomiyopati, CPK yüksekliği olabilir. Böbrekler büyük değildir (27, 109).

Bu hastalarda glikojenden sınırlı glukoz salınımı mümkündür ve glukoneogenezde herhangi kusur yoktur. Bu nedenlerle GDH tip I'e oranla hipoglisemi şiddeti genellikle daha az görülür ve laktik asidoz gelişmez (28).

Biyokimyasal olarak hipoglisemi ve hiperlipidemi sık rastlanan bulgulardır. GDH tip I'den farklı olarak karaciğer transaminaz değerleri daha yüksek ve açlık ketoz varlığı belirgindir. Kan laktat ve ürik asit düzeyleri genellikle normaldir. Serum kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyi kas tutulumu olan hastaların ayırt edilmesinde kullanılabilir, fakat düzeyin normal olması hastalığı dışlamaz. Hastalarda karbonhidrat alımından 2 saat sonra glukagon verilmesi, kan glukozunda normal yükselme sağlar, ancak gece boyu açlıktan sonra glukagon uygulaması kan glukozunda değişiklik yaratmaz (2,28,108).

Olguların çoğunda karaciğer bulguları olan hepatomegali ve transaminaz yüksekliği tipik olarak yaşla birlikte düzelir, ergenlikten sonra kaybolur. Bazı hastalarda hepatik semptomların çok hafif olması nedeni ile, tanı, nöromusküler hastalık bulgularının geliştiği erişkin yaşa kadar gecikebilmektedir (27). Adenom gelişimi, GDH tip I'e göre daha nadir görülmekle birlikte hepatoselüler karsinoma ilerleyebilir (110,111). Erişkin dönemde ilerleyici karaciğer sirozu gelişebilir. Hepatoselüler karsinom, özellikle ilerleyici sirozu olan hastalarda gösterilmiştir (27).

Kas tutulumu olan hastalarda (GDH tip IIIa), kas güçsüzlüğü çocukluk çağında genellikle çok hafiftir, ancak 3 ve 4. dekattan sonra ağırlaşmaktadır (112-113). Bu hastalarda ventriküler hipertrofinin eşlik ettiği kardiyomiyopati sıktır ve ciddi aritmi, kalp yetmezliği riski taşımaktadır (114).

Kadın hastalarda polikistik over, menstrüel siklus düzensizlikleri sık görülmekle birlikte fertilitate etkilenmemektedir (115). Bazı GDH III hastalarında kemik mineral

yoğunluğu azaldığından kırık riski arttığı bildirilmektedir (116). Geç dönem hastalarda insülin direnci ve diabet ortaya çıkabilir (28).

Genetik: GDH tip III, kromozom 1p21'de yer alan *AGL* (amilo-alfa-1,6-glükosidaz, 4-alfa-glukotransferaz) geninde gelişen mutasyonların neden olduğu otozomal çekinik geçişli hastalıktır (117). 50'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Ekzon 3'de 5. ve 6. aminoasit kodonlarında yerleşik 17delAG ve Q6X mutasyonları GDH IIIb'ye özgündür (118). Dünyada en yüksek prevalans Kanadalı İnuit popülasyonunda (1:2500; c.4456delT homozigot frameshift mutasyonuna bağlı) ve İsrail Sefarad Musevi'lerinde (1:5400; 4455delT mutasyonuna bağlı) bildirilmiştir (119,120). Faroe adalarındaki GDH tip III hastalarında ise en sık görülen mutasyon R408X olarak bildirilmiştir (121).

2.1.2.3. TANI

GDH tip III hastalarında tanı karaciğer, kas veya fibroblastlarda enzim aktivitesinin tam ya da azalmış olduğunun gösterilmesi ile ya da *AGL* geninde mutasyon analizi ile konulabilir. Kas tutulumu olan vakalarda serum CPK konsantrasyonu yükselir, EMG'de miyopatik bulgular saptanır. Kas hastalıklarının tanısında önemli yeri olan "iskemik kol testi" pozitifdir. Kas biyopsisinde PAS pozitif glikojen partikülleri gözlenir (25,27,116).

Karaciğer histolojik incelemesinde glikojen ve fibroz septaların varlığı sonucu genişlemiş hepatositler gözlenir. GDH tip I hastalarından farklı olarak yağ infiltrasyonu azdır ve belirgin fibrozis vardır. Fibrozis, çoğu hastada ilerleyici değildir. Bununla birlikte bazı erişkin hastalarda ağır siroz görülebilir (25,27).

Şu ana kadar *AGL* geninde elliden fazla mutasyon bildirilmiştir. Mutasyon analizi ile prenatal mümkündür (27,28).

2.1.2.4. TEDAVİ

Tedavinin ana amacı normoglisemiyi korumak, ketoz ve hiperlipidemiye önlemek ve yeterli büyümeyi sağlamaktır (19).

Hipoglisemiyi önlemek için çığ mısır nişastası desteği, karbonhidrat ve proteinden zengin öğünlerin sık aralarla verilmesi, gerekirse GDH tip I'de olduğu gibi gece boyu gastrik damla-damla beslenme uygulanır (27,122). Hipoglisemi daha hafif olduğu için beslenme tedavisi, GDH tip I'e göre daha hafiftir ve hastalarda gece sürekli beslenme ihtiyacı GDH tip I'e göre daha azdır (28).

GDH tip III hastalarında glukoneogenez etkilenmediği için, yüksek proteinli diyet uygulanabilmektedir. İlerleyici kas tutulumu olan hastalarda protein desteğinin artırılması ile endojen kas proteinlerinin yıkımının önlenildiği, yine yüksek proteinli diyet ve aşırı mısır nişastasından kaçınmanın GDH tip IIIa ile ilişkili kardiyomiyopatiyi önleyebildiği bildirilmektedir. Buna karşılık yoğun yüksek karbonhidratlı diyetlerin, aşırı doku glikojen birikimini arttırarak iskelet kasındaki miyopati bulgularını kötüleştirdiği ve kardiyomiyopati riskini arttırdığı bildirilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında diyetle protein ve yağ oranını arttırarak karbonhidratın azaltılması yönünde görüşler bildirilmektedir. Diyetle fruktoz ve galaktoz kısıtlanmasına gerek yoktur. Beslenme ile sağlanan kaloringin %55-60'ı karbonhidratlardan, %15-20'si protein ve kalanının kaliteli yağlardan sağlanması önerilmektedir (27,28,101,123,124).

Karaciğer nakli, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, siroz veya hepatoselüler karsinomlu hastalarda bir seçenektir, bununla birlikte nakil sonrası miyopati ve kardiyomiyopatinin kötüleşebildiği gösterilmiştir (122).

2.1.3. GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP IX

Glikojen depo tip IX (GDH tip IX) hastalığı, glikojenin glukozaya yıkımının düzenlenmesinde hız kısıtlayıcı enzim olan fosforilaz kinaz'ın eksikliği sonucu oluşur. Eskiden tip VIa veya tip VIII olarak tanımlanan hastalık GDH vakalarının sık rastlanan nedenlerinden biridir ve %25'ni oluşturmaktadır (27,125).

Fosforilaz kinaz enzimi, farklı genlerde kodlanan ve değişik dokularda eksprese olan 4 alt birime (alfa, beta, gama ve delta) sahiptir.

GDH tip IX, glikojenozların heterojen bir grubunu temsil etmektedir. Hastalığın klinik çeşitliliği, alt birimleri ile birlikte fosforilaz kinaz geninin karmaşıklığından ve bu alt birimlerin dokuya özgü izoformlarından kaynaklanır. Hastalığın hem otozomal, hem de X'e bağlı geçiş gösteren tipleri vardır.

Alfa alt biriminin izoformlarını kodlayan genlerden PHKA1'deki mutasyonlar kas tipi (GDH tip IXd), PHKA2'deki mutasyonlar karaciğer tipi (GDH tip IXa), gama alt biriminin izoformlarını kodlayan genlerden PHKG2'deki mutasyonlar karaciğer tipi (GDH tip IXc), beta alt birimini kodlayan PHKB geninde mutasyonlar ise karaciğer ve kas tipi (GDH tip IXb) fosforilaz kinaz eksikliğine neden olur (2,3,27,126) (Tablo 3.)

Tablo 3. PHK eksikliği (28).

PHK eksikliği					
	Gen	Lokus	Alt birim	Kalıtım şekli	İlgili doku
GDH IXa	<i>PHKA2</i>	Xp22.13	Alfa 2	X'e bağlı resesif	Karaciğer
GDH IXb	<i>PHKB</i>	16q12.1	Beta	OR	Karaciğer ve kas
GDH IXc	<i>PHKG2</i>	16p11.2	γ TL(karaciğer/testis izoformu)	OR	Karaciğer
GDH IXd	<i>PHKA1</i>	Xq13.1	Alfa 1	X'e bağlı resesif	Kas

2.1.3.1. X'e bağlı karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği

Karaciğer glikojenozlarının, aynı zamanda GDH tip IX'un (%75) en sık rastlanan tipidir. Hipoglisemi, hepatomegali ve kronik karaciğer hastalığı, büyüme geriliği ve gecikmiş motor gelişim, hiperlipidemi, karaciğer transaminaz yüksekliği ve açlıkta oluşan ketozis ile karakterizedir. Serum laktat ve ürik asit düzeyleri normaldir. Glukagona, kan glukozunun yanıtı normaldir. Tipik olarak erken çocukluk çağında belirgin olan boy kısalığına karşı, çoğu erişkin normal boya ulaşmaktadır. Seyrek olarak karaciğerde fibrozis gelişebilir, siroza ilerleyebilir (3,27,125).

2.1.3.2. Otozomal karaciğer ve kas fosforilaz kinaz eksikliği

Otozomal resesif olarak geçer. Hastalığın X'e bağlı şeklinde olduğu gibi, erken çocukluk döneminde hepatomegali ve büyüme geriliği baskın semptomlardır. Bazı hastalarda, aynı zamanda kas hipotonisi ve hafif güçsüzlük gelişir. Fosforilaz kinaz eksikliğinin bu şekli, PHKB geninin beta alt ünitesindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (3,27).

2.1.3.3. Otozomal karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği

X'e bağlı enzim eksikliğinden farklı olarak, GDH tip IX'un bu alt tipine sahip olan hastalar ciddi bir klinik seyre sahiptir. Belirgin hepatomegali, tekrarlayan hipoglisemi atakları ve ilerleyici karaciğer sirozu gelişmektedir (3,27).

2.1.3.4. X'e bağlı kas fosforilaz kinaz eksikliği

Kasa özğü (PHKA1) alfa alt birimindeki defektler, kasta fosforilaz kinazın eksikliği ile sonuçlanır. Klinik bulgular egzersiz intoleransı, kas krampları, ilerleyici kas güçsüzlüğünü içerir. Kas atrofisi ve miyoglobüni gelişir. Hepatomegali ve kardiyomegali söz konusu değildir (3).

2.1.3.5. Otozomal dominant kalp fosforilaz kinaz eksikliği

Kalbe spesifik fosforilaz kinaz eksikliğine bağlı birkaç sporadik vaka bildirilmiştir. Bütün hastalar, kalp kasında yoğun glikojen birikimine bağlı kardiyomyopati ve kalp yetersizliği nedeniyle süt çocukluğu döneminde ölmüştür. Kalp nakli dışında tedavisi yoktur.

GDH tip IX hastalığının tanısı, etkilenen dokularda enzim defektinin gösterilmesi ve mutasyon analizi ile yapılmaktadır.

Hastalığın tedavisi semptomatiktir. Yüksek karbonhidratlı diyet ve sık öğünlerle beslenme hipogliseminin önlenmesinde etkilidir, ancak çoğu hastada spesifik tedavi gerektirmez (2,3,25,27,28,125,126).

2.2. OKSİDATİF STRES

Oksijen yaşamın devamı için vazgeçilmez bir elementtir. Vücutta enerji üretimi için kullanılan oksijen, hem reaktif oksijen türlerinin hem de reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır. Serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımı sırasında mitokondri tarafından sürekli üretilmektedir (127). Mitokondrinin yanı sıra birçok endojen ve ekzojen kaynaktan da serbest radikaller üretilmektedir. Üretilen bu serbest radikallerin zararlarının yanında yararlı etkileri de vardır (128). Düşük yoğunluktaki serbest radikaller enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunma fonksiyonlarıyla birlikte intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı, tirozin aminoasidini fosfatlama aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyallerin aktivasyonunda rol oynamaktadır (128).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir (129). Yaşlanma,

radasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperoksi, inflamasyon veya kimyasal ajanlara maruz kalma gibi durumlarda vücutta fazla miktarda serbest radikaller üretilir (130).

Canlı organizmalarda serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır.

Kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve enflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogeneğinde oksidatif stresin rolünden söz edilmektedir (130).

2.2.1. Serbest radikaller

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren atom, atom grupları veya moleküllerdir. Yaşam süresi kısa ve kararsız yapıda olan bu radikaller, etrafındaki moleküller ile etkileşime girerek kararlı yapıya geçmek isterler. Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir. Reaktif oksijen türleri (ROS) arasında süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^-), peroksil (ROO^-), lipid peroksil (LOO^-), ve alkoksil (RO^-) radikalleri sayılabilir. Aerobik metabolik süreçte, oksijen mitokondride elektron transport zincir reaksiyonları sonucu suya dönüşür. Oksijenin %2-3 kadarı suya dönüşmeyerek oksidan radikallerin üretimine neden olur. Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile süperoksit radikali (O_2^-), iki elektron alarak indirgenmesi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) ve üçüncü elektronun eklenmesi ile hidroksil (OH^-) radikali oluşur. En reaktif radikal hidroksil radikaldir. Düşük düzeylerde reaktif oksijen türlerinin (ROT), patolojik mikroorganizmalara karşı savunma mekanizması ve hücreler arası haberleşme gibi önemli etkileri varken, yüksek düzeyleri hücre hasarına neden olmaktadır (131,132).

Serbest radikaller vücutta birçok hücre bileşeni ile reaksiyona girebilir ve bu bileşenlerin yapı ve işlevlerini değiştirir. Böylece DNA yıkımı, protein yıkımı ve enzim aktivitelerinde değişiklik, hücre membran lipidleri ve hücre organellerinin yıkımı gibi birçok biyolojik etkileri oluşabilmektedir (133).

2.2.2. Oksidatif hasar mekanizmaları

Lipid Membranların Peroksidasyonu:

Oksijen molekülünün lipidlere karşı yüksek afinitesi vardır. Hücre dışında oluşan oksidan moleküller, hücre bileşenleri ile etkileşmeden önce plazma zarını geçmek

zorundadırlar. Bu sırada hücre zarlarında bulunan çok doymamış yağ asitlerindeki çift bağlara oksijen bağlanması *lipid peroksidasyonuna* neden olmaktadır. Bu sırada oluşan lipid peroksit radikalleri (peroksitler, alkoller, aldehitler, etan, pentan, malondialdehit), hücre içindeki çeşitli bileşikler ile tepkimeye girerek hücre zedelenmesine yol açmaktadır (133-136). Lipid peroksidasyonu sonucunda, ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri MDA'dir (malondialdehit). MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olarak, membranlarda reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri etkisiz hale getirmek suretiyle membran proteinlerinde de ciddi hasarlar meydana getirebilirler (137).

Biyolojik membranlarda meydana gelen peroksidasyon membran akışkanlığında bozulma, membran potansiyelinde azalma, membranların H^+ ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğinde artışa yol açarak membranların rüptüre olmasına ve organel içeriğinin sitoplazmaya salınmasına sebep olur. Sonuç olarak hücre hasarı veya hücre ölümü meydana gelir (138).

Peroksidasyon yıkım ürünlerinden biri de F-2 izoprostanlardır. Vücut kitle indeksinin (VKİ), F-2 izoprostan düzeyi ile orantılı olduğu ve kadınlarda peroksidasyon düzeyinin erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (136).

Proteinlerin Oksidasyonu:

Proteinlerin radikallerden etkilenme dereceleri, içerdikleri aminoasit bileşimine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein vb.) meydana gelmiş proteinler, serbest radikallerden daha çabuk etkilenirler. Proteinlerin radikallerle tepkimeye girmesi sonucu karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir. Bu karbon merkezli radikallerden karbonillerin ölçülmesi ile proteinlerde meydana gelen oksidatif hasar ölçülebilir (139).

Karbonhidratlara etkileri:

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Oluşan okzoaldehitlerin proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı kanser ve yaşlanmaya neden olabileceği gösterilmiştir (130). Örneğin enflamatuvar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstraselüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2^- burada bulunan mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Bir başka örnek olarak gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunmasının oksidatif hasar yoluyla katarakt oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (139, 141,142).

DNA hasarı:

Hücre ölümünün başlıca nedeni olarak, nükleik asitlerin ROT ile tepkimeye girmesi gösterilmektedir. Bu tepkime DNA'da mutasyona yol açmakta ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır. Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan MDA'nın da nadiren DNA'da mutasyona sebep olduğu gösterilmiş, bu durumun kansere ve bazı genetik hastalıklara yol açtığı ileri sürülmüştür (143).

2.2.3. Antioksidan savunma sitemleri

Vücutta ROT düzeyi sabit düzeyde tutulması ve serbest radikal hasarını azaltmak üzere antioksidan sistem devreye girmektedir. Antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikallerden vücudu korur ve serbest radikalleri etkisizleştirmek için kullanılırlar. Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir (Tablo 4) (144). Endojen kaynaklı antioksidanlar ise enzimatik ve nonenzimatik olmakla iki alt grupta sınıflandırılabilir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz, glutatyon S-transferaz, tiyoredoksin redüktaz gibi enzimler serbest radikallerin temizlenmesinde görev alır. Glutatyon, ürik asit, melatonin, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, alfa lipoik asit ve seruloplazmin ise nonenzimatik endojen antioksidanlara örnektir. Alfa tokoferol (vitamin E), beta karoten (vitamin A), askorbik asit (vitamin C) ve folik asit (vitamin B9) diyetle alınan vitamin kaynaklı egzogen antioksidanlardır. Çinko, mangan ve bakır antioksidan enzimlerin etkinliği için diyetle alınması gereken önemli mikroblesinlerdir (136,144).

Bir atık ürün olarak da kabul edilen ve yüksek yoğunluklarda kristalleşerek böbrek taşına ve gur artritine yol açabilen ürik asitin kanın antioksidan kapasitesinin büyük kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ürik asit hidroksil, süperoksit, peroksinitrit anyonu, peroksinitrik asiti etkisizleştirir. Lipit peroksidasyonu engelleyerek koruyucu olarak görev yapabilir. Ürik asit, güçlü bir serbest radikal süpürücü olmasının yanı sıra Fe ve Cu gibi metal iyonlarının şelatörü olarak da hareket eder (144).

Tablo 4. Antioksidanların sınıflandırılması (144).

Endojen antioksidanlar		
Enzimatik antioksidanlar	Nonenzimatik antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz	Glutasyon	Koenzim Q10
Katalaz	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz	Bilirubin	Transferrin
	Albumin	Seruloplazmin
Eksojen antioksidanlar		
Vitamin eksojen antioksidanlar	İlaç olarak kullanılan antioksidanlar	
α -tokoferol (vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipürinol ve s)	
β - karoten (vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, NSAİİ)	
Askorbik asit (vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (vitamin B9)	Troloks C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi arttıranlar (GPx aktivitesini arttıran ebselen ve asetilsistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)	
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve İL-1)	
	Barbitüratlar	

2.2.4. Doğumsal Metabolizma Hastalıklarında oksidatif stres

Oksidatif stresin birçok metabolik hastalık patofizyolojisinde rolünün olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda fenilketonüri (145,146), akçaağaç şurubu kokulu idrar hastalığı (147), tirozinemi tip I (148), homosisteinemi (149), organik asidemiler (150) gibi hastalıklarda oksidatif stres ve etkileri araştırılmıştır. Lizozomal depo hastalıklarında oksidatif stres ve antioksidan tedavi ile ilgili yapılan çalışmalarda lizozomlarda oluşan birikimin, lizozom sayısı ve ölçüsündeki büyümenin inflamasyon ve oksidatif strese neden

olduğu, bunun sonucunda hücre ve doku fonksiyon bozukluğu geliştiğini bildirilmiştir (151).

Fenilketonüri tanılı hastalarda yapılan çalışmalar hastaların plazma ve eritrositlerinde antioksidan savunmanın azaldığını göstermiştir. Bunun serbest radikal oluşumunda artma ve antioksidan savunma için gerekli olan mikrobesein eksikliğine ikincil olmasından kaynaklanabileceğini göstermişler. Bu hastalarda özellikle beynin oksidan ataklara savunmasız olduğu göz önüne alındığında, sınırlı diyet veya tetrahidrobiopterin tedavilerine ek olarak uygun antioksidanların kullanılabileceği düşünölmektedir (153).

Matalonga ve ark. yaptıkları çalışmada mukopolisakkaridoz (MPS) IIIa ve MPS IIIb hastalarında koenzim Q ve antioksidan kokteyl (α tokoferol, N-asetil sistein ve α lipoik asit) tedavisinin fibroblast költürlerinin biyokimyasal fenotipleri üzerine etkilerini araştırmışlar, koenzim Q tedavisi sonrasında MPS IIIa hastalarının fibroblast költürlerinde rezidüel enzim aktivitesinde değişiklik olmazken, MPS IIIb hastalarında rezidüel enzim aktivitesinde artış saptanmışlardır. Antioksidan kokteyl tedavisi sonrasında tüm hastalarda rezidüel enzim aktivitesinde değişiklik bulunmazken, hem koenzim Q hem de antioksidan kokteyl tedavisi sonrasında tüm hastaların fibroblast költürlerinde GAG (glikozaminoglikan) birikiminde azalma saptanmıştır (154). Bu sonuçlar koenzim Q, N-asetilsistein, α tokoferol gibi antioksidanların lizozomun yapı ve fonksiyonlarının korunması, ROT'lerin etkisinden korunmasında önemli rolü olduğunu göstermiştir (155). Son yıllarda lizozomal depo hastalıklarının yardımcı tedavisinde doğal bir polifenol olan resveratrolun kullanılabileceği gösterilmektedir. Resveratrolun antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkiler gibi yararlı özellikleri vardır. Gaucher hastalarında yapılan çalışmada resveratrol tedavisi altında hücrelerde apoptotik enzim üretiminde ve glikozilseramid birikiminde azalma saptanmıştır (156).

Glikojen depo hastalıkları ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi ve oksidatif stresin GDH'lerin patogenezindeki yerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır;

Kaczor ve arkadaşları, iskelet miyopatisinin göröldüğu McArdle (GDH tip V, glikojen fosforilaz eksikliği) hastalarında kas biyopsi örneklerinde oksidatif stres markerleri (8-izoprostan, protein karbonilleri), NADPH-oksidad, ksantin oksidad ve antioksidan enzimleri (süperoksid dismutaz, katalaz ve glutasyon peroksidaz) araştırdıkları çalışmada hastaların kaslarında oksidatif stresi gösteren 8-izoprostan ve protein karbonilleri kontrol gruba göre yüksek bulmuşlardır. Hastalarda oksidatif stresi telafi edici katalaz ve süperoksid dismutaz aktivitelerinde de artış saptanmış, ancak bu artışın kası yüksek oksidatif stresten korumak için yeterli olmadığını belirtilmişlerdir (21).

Silva de Mello ve arkadaşları, bir glikojen depo hastalığından çok lizozomal depo hastalığı şeklinde seyreden Pompe hastalarında oksidatif hasarı değerlendirmişler. Pompe tanılı 10 hasta ve 10 sağlıklı grupların serum örneklerinde protein oksidasyonunu gösteren karbonil grupları ve antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzim aktivitesine bakmışlar. Pompe hastalarının plazmasında protein karbonillerinin kontrol gruba göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Ancak antioksidan enzim düzeylerinde her iki grub arasında fark bulunmamıştır. Sonuç olarak Pompe hastalarında antioksidan enzim seviyelerinde değişiklik olmadan protein hasarına bağlı oksidatif stresin yüksek olduğu ve gelecekte bu hastalarda protein hasarını önlemek için antioksidan tedavilerin gerekebileceği yönünde çalışmalara ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (157).

Wai Han Yiu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GDH tip Ia tanılı farelerde angiotensin II ve transforming büyüme faktörü- β 1 (TGF β 1) aracılığı ile artan oksidatif stresin böbrek fibrozisini uyardığı gözlenmiştir. Angiotensin II ve TGF β 1'in fagositik olmayan hücrelerde NADPH oksidazların aktivasyonu ve ROS detoksifikasyonunu baskılama gibi etkilerinin olduğu belirlenmiştir (20).

GDH hastalarında antioksidan savunmanın da arttığını gösteren çalışmalar vardır; İsmail NA ve arkadaşlarının çalışmasında GDH tip I ve GDH tip III tanılı hastaların karaciğer biyopsi dokusunda antioksidan enzim düzeylerine bakılmış, GDH grubunda süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzim düzeyleri rastlantısal karaciğer biyopsisi yapılmış kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış ve antioksidan savunmanın bu hastalarda yükseldiğini gösterilmiştir. Ayrıca süperoksit dismutaz düzeyi ile direkt bilirubin ve protrombin, glutatyon peroksidaz ile ALT ve AST düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur (22).

Wittenstein ve ark. yaptığı çalışmada 17 GDH tip Ia tanılı hasta, 17 tip I diyabet, 18 ailesel hiperkolesterolemi ve 20 sağlıklı kontrol grubun serumlarında oksidatif stres ve antioksidan savunma analiz edilmiş, toplam radikal tutucu parametre (TRAP) düzeyi, kan ürik asit, α -tokoferol, sulfhidril grupları ve askorbik asit'in toplamı olarak hesaplanmış ve bu düzey GDH tip Ia grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Tek-tek antioksidanlar içerisinde sadece ürik asit düzeyi ile TRAP arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. GDH tip Ia hastalarında ciddi hiperlipidemiye rağmen erken dönem aterosklerozun gelişmemesinde, bu hastalarda antioksidan kapasitenin yüksek olmasının rolü olabileceği öne sürülmüştür (152).

Bir diğer çalışmada GDH tip Ia hastalarında erken dönem aterosklerozun gelişmemesini, uzun dönem hipoglisemi ve düşük oksidatif strese bağlı glikasyon

ürünlerindeki azalmaya bağlamışlar (158). Ancak Yekeler ve arkadaşları ise GDH tip Ia ve GDH tip III hastalarında ateroskleroza brakial ve karotis arter intima media kalınlıklarına bakarak değerlendirmişler. Her iki hasta grubunda kontrol gruba göre endotel disfonksiyonu ve intima media kalınlıkları yüksek saptanmıştır (159).

2.2.5. Oksidatif stres değerlendirmesi ve dinamik tiyol/disülfid metabolizması

Oksidan ve antioksidan molekülleri ölçerek oksidatif stresi göstermek amacıyla farklı birçok test kullanılmaktadır. Çalışmalarda bu amaçla bir veya birkaç antioksidan madde ya da ayrı ayrı antioksidan enzimler ölçümleri kullanılabilir. Ancak, çok sayıda oksidan veya antioksidan molekülün bir arada ölçümü pratik olmayan, zaman alıcı ve zor bir işlem olup aynı zamanda klinik öneminin düşük olduğu bildirilmektedir (160, 161).

Genel antioksidan durumu tahmin etmek için “*tüm antioksidanların birleşik faaliyetlerinin durumu*” (Total antioksidan statüsü = TAS); genel oksidasyon durumunu belirlemek için ise “*total oksidan durum (statüsü)*” (TOS) ölçülebilmektedir. TAS ve TOS’un oldukça kapsamlı ölçümler olmaları nedeni ile TOS’un TAS’a oranı ile hesaplanan *oksidatif indeksin*, vücut oksidatif stres düzeyini daha doğru gösterebildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (161-164). Plazmadaki antioksidan moleküller, TAS’ın çoğunu oluşturur. Albumin, ürik asit ve askorbik asit TAS’ın %85’den fazlasına katkı sağlar (165,166).

Tiyoller, oksidatif strese oldukça duyarlı en önemli antioksidanlardan biri olarak kabul edilmektedirler. Hücreler oksidatif strese maruz kaldığında, ilk tüketilen antioksidanlar tiyol gruplarıdır (167). Cıvaya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılan tiyoller, karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfhidril (-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir. (168). Plazma tiyol havuzunu esas olarak albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur (169). Normal aerobik metabolizma sonucu organizmada oluşan reaktif oksijen türleri, fazla elektronlarını tiyol içeren bileşiklere aktararak disülfid bağları oluşturur ve onları oksitler. Antioksidan-oksidan dengeye bağlı olarak oluşan disülfid bağları tekrar tiyollere indirgenebilir. Sonuç olarak tiyol-disülfid homeostazı dinamik bir yapıya sahiptir (170,171). Dinamik tiyol/disülfid homeostazı, antioksidan korumanın sağlanmasında, detoksifikasyon mekanizmalarında, sinyal iletiminde, apoptozda,

enzimatik aktivitelerin, transkripsiyon faktörlerinin ve hücre sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir (172,173).

Tiyol/disülfid homeostazının değerlendirilmesinde, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği otomatik ölçüm yöntemi kolay, ucuz, pratik, tam otomatik ve opsiyonel olarak manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılabilir. Bu yöntem ile her iki değişken düzeyi ayrı-ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte, hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemle (174);

- Natif Tiyol (-SH) : Ölçümü yapılabilir
- Disülfid (-S-S-) : Ölçümü yapılabilir
- Total Tiyol : Natif Tiyol (-SH) + Disülfid (-S-S-) düzeyinin toplanması ile elde edilir
- Dinamik Homeostaz: Natif Tiyol (-SH)/Disülfid (-S-S-) ve Total Tiyol/Disülfid oranları ile hesaplanabilmektedir.

Son zamanlarda çeşitli hastalıklarda tiyol/disülfid homeostazisinin yararlılığı yaygın olarak araştırılmaktadır. Tiyol/disülfid homeostazisinin klinik uygulamadaki rolünün araştırılması için yapılan bir derlemede 35 çalışma değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlarda tiyol/disülfid dengesinin vücuttaki koruyucu etkisi ve birçok hastalıkta tanısal belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (175). Bozulmuş tiyol/disülfid dengesinin diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz ve karaciğer hastalığı gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde de rol aldığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (4-13). Bu nedenle dinamik tiyol/disülfid dengesinin değerlendirilmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler ile ilgili değerli bilgiler sağlayabilir. (174).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu prospektif klinik çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından glikojen depo hastalığı (GDH) tanısı konularak takip ve tedavileri sürdürülmekte olan 30 hasta ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği tarafınca izlenmekte olan yaş ve cins olarak benzer, fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinde herhangi bir kronik enflamasyon bulguları olmayan, vücut kitle indeksi normal aralıkta olan sağlıklı 30 gönüllü çocuk alındı.

Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından 16.10.2018 tarih A-21 nolu karar ile onaylandı. Çalışma öncesi çocuklara ya da ebeveynlerine çalışma dahilinde yapılacak işlemler anlatılarak onamları alındı.

Düzensiz takipli olan, örneklem sırasında akut dekompanseasyon atağında olan ve kronik başka bir doğumsal metabolizma hastalığı nedeni ile takipli olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BİLGİLER

Hastaların ve kontrol grubundaki çocukların izlem dosyaları incelenerek demografik özellikleri kaydedildi.

Fizik muayene sırasında alınan boy, vücut ağırlıkları kaydedilerek standart sapma skorları hesaplandı. Tartı ve boy standart sapma skorları (SDS) Neyzi ve arkadaşlarının belirlediği formül ile hesaplandı (176,177).

Hastaların Glikojen Depo Hastalığı alt gruplara göre dağılımı yapıldı: GDH Tip I 16 hasta (GDH tip Ia 10 hasta (%33,3), GDH tip Ib 6 hasta (%20)), GDH tip III 9 hasta (%30) ve GDH tip IX 5 hasta (%16,7) olduğu belirlendi.

Hastaların dosyaları incelenerek son yapılan rutin biyokimya inceleme tetkikleri (kan sayımı, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ürik asit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, glukoz, ürik asit, kreatin kinaz (CK), kan gazı, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon), karın ultrasonografik incelemelerinde saptanan bulgular ve kemik yoğunluğu incelemelerinin sonuçları kaydedildi. Kemik yoğunluğunun sonucu, DEXA

yöntemi ile lomber bölgeden alınan Z-skor değerlerine göre değerlendirildi ve Z skor <-2 osteoporoz olarak kabul edildi.

Tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek iyi ve kötü metabolik kontrolü olmak üzere iki grup belirlendi. GDH tip I tanılı hastalar için metabolik kontrol durumu tablo 2'deki parametrelere göre belirlendi (47). Bu parametrelerin sağlanamadığı hastalar kötü metabolik kontrol, parametrelerin sağlandığı hastalar ise iyi metabolik kontrollü olarak değerlendirildi (47). GDH tip III ve GDH tip IX hastalarının metabolik kontrol durumun değerlendirilmesinde hastaların diyetle uyumu, kas enzim düzeyleri ve lipit profili parametreleri kullanıldı. Sürekli kas enzim düzeyleri yüksek olan, kronik hiperlipidemisi olan ve diyetle uymayan GDH tip III ve IX tanılı hastalar kötü metabolik kontrol grubuna alındı.

3.3. EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

Hastaların Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kardiyoloji Bilim Dalı'nda tek bir pediyatrik kardiyolog tarafından transtorasik ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Ekokardiyografik inceleme sol yana yatar pozisyonda 2.5-3.5 MHz ultrason probu (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) kullanılarak yapıldı. Sol atriyum büyüklüğü, sol ventrikül çapları, sol ventrikül duvar kalınlıkları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi standart ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzu dikkate alınarak yapıldı (178).

Sol ventrikül kitle ölçümünde, iki boyutlu M-mod ekokardiyografi ile standart uzun eksenli sol yan pozisyon ve apikal dört odacıklı pozisyon kullanıldı. Sol ventrikül kitlesi (SVK) standart formülü kullanan cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Sol ventrikül kitle indeksi Devereux formülüne göre hesaplandı (179).

Epikardiyal yağ dokusu (EYD), sağ ventrikül ile perikardın iç yaprağı arasında konumlanmış göreceli olarak düşük ekojeniteli bir alan olarak tespit edildi. Bu alandan aort kapağına paralel olacak şekilde kalp döngüsünün sistol sonu fazında en kalın EYD ölçüldü (180).

3.4. TİYOL/DİSÜLFİT PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜMÜ

Tiyol/disülfid kan seviyelerini ölçmek amacıyla hasta ve kontrol grubundan kan örnekleri antekübital venden 8 saatlik açlık ardından düz tüpe alındı. Toplanan kan örnekleri 10 dk. süre ile 1500 rpm hızda santrifüj edildi. Ayrılan plazma örnekleri 2 ml'lik konik tüplere konularak çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı.

Hasta ve kontrol grubunda, tiyol/disülfid homeostazını gösteren plazma natif tiyol ((-SH), total tiyol (-SH+-S-S-) ve dinamik disülfid bağları seviyeleri Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, Erel ve ark. tarafından geliştirilen tamamen otomatik bir metod ile ölçüldü (174). Çalışma öncesinde oda ısısında çözölen örneklere redüklenabilen disülfid bağları serbest fonksiyonel tiyol gruplarını oluşturacak şekilde indirildi. Artık sodyum borohidrit ve DTNB (5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)) ürünlerini uzaklaştırmak amacıyla formaldehit kullanıldı. Daha sonra hem indirgenmiş hem de natif doğal tiyol grupları saptandı. Dinamik disülfid bağlarının miktarı total tiyol ve natif tiyol grupları arasındaki farkın yarısı saptanarak bulundu. Natif, total tiyol, dinamik disülfid bağlarının miktarlarının hesaplanması sonrası disülfid/total tiyol yüzde oranları, natif tiyol/total tiyol oranları ve disülfid/natif tiyol yüzde oranları saptandı.

Hasta ve kontrol gruplarının natif tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri, disülfid/natif tiyol, disülfid/total tiyol ve natif tiyol/total tiyol oranları karşılaştırıldı. Ayrıca hastalarda natif tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri, disülfid/natif tiyol, disülfid/total tiyol ve natif tiyol/total tiyol oranları ile kan sayımı ve kan biyokimyası değerleri, karın ultrasonografik inceleme bulguları, ekokardiyografik inceleme bulguları ve kemik yoğunluğu arasındaki ilişki değerlendirildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) istatistik paket programı (SPSS Statistics, USA) 21.0 versiyon kullanılarak yapıldı.

Verilerin dağılımının normalite sınaması üç yöntem ile yapıldı (değişim katsayısı: (SD)/ortalama, Kolmogorow Smirnov, çarpıklık ve basıklık katsayısı). Bu üç sınamadan ikisinin normal dağılımı desteklemesi durumunda verinin normal dağıldığı kabul edildi. Sürekli veriler ortalama±standart sapma/ ortanca(minimum-maksimum) ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi.

İki grup arasında ortalamaların karşılaştırılmasında normal dağılmayan verilerde Mann-Whitney U testi, normal dağılan verilerde student t testi kullanıldı. İki'den fazla grubun ortalamaların karşılaştırılmasında normal dağılmayan verilerde Kruskal-Wallis testi, post hoc ikili karşılaştırmalarda Dunn Testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan verilerin iki'den fazla grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında ANOVA testi, post hoc ikili karşılaştırmalarda Tukey Testi kullanıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenler arasında ilişki korelasyon katsayısı için Spearman testi kullanıldı.

“p” değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı kliniğinde sürekli izlenmekte olan ortalama yaşları $13,77\pm 6,64$ olan 30 glikojen depo hastalığı (GDH) tanılı hasta ile başvuru yaş ortalaması $12\pm 6,15$ olan 30 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya alınan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,379$).

Glikojen depo hastalığı olan 30 hastanın 19'u (%63,3) kız ve 11'i (%36,7) erkek, kontrol grubundaki katılımcıların ise 18'i kız (%60) ve 12'si (%40) erkekti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu ($p=0,951$).

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Cinsiyet (E/K)	11/19	12/18	0,951
Yaş ort±SD, yıl	$13,77\pm 6,64$	$12\pm 6,15$	0,379

E:erkek, K: kız, SD: Standart deviasyon, ort: ortalama

Hasta grubunda kızların yaş ortalaması $13,36\pm 7,22$, erkeklerin yaş ortalaması $14,50\pm 5,77$ olarak bulundu. Kontrol grubundaki kızların yaş ortalaması $11,44\pm 7,07$, erkeklerin yaş ortalaması $12,83\pm 4,63$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı

Glikojen Depo Hastalığı alt gruplara göre dağılımları incelendiğinde hastaların %33,3'ü (n=10) tip Ia, %20'si (n=6) Tip Ib, %30'u (n=9) Tip III ve %16,7'si (n=5) Tip IX olarak belirlendi (Tablo 6). Hastaların tanı yaşı $12,89\pm 6,41$ olup, izlem süreleri de $11,77\pm 6,16$ yıl idi.

Tablo 6. Glikojen depo hastalarının gruplandırılması

	GDH TİP I (n=16)		GDH Tip III (n=9)	GDH Tip IX (n=5)
	Tip Ia (n=10)	Tip Ib (n=6)		
Kız	7 (70)	4(66,7)	5 (55,6)	3 (60,0)
Erkek	3 (30)	2 (33,3)	4 (44,4)	2 (40,0)

GDH: Glikojen depo hastalığı

Glikojen depo hastaları ile kontrol grubunun kilo ve boy gelişimleri kıyaslandığında GDH hastalarının kilo SDS ortanca değeri -0,44 (min:-2,79; maks: 3,47), kontrol grubunun kilo SDS ortanca değeri ise 0,40 (min:-0,73-max:1,08) olarak belirlendi, bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,061$). GDH hastalarının boy SDS ortanca değeri - 2,31 (min:-3,94; maks: 0,37), kontrol grubunun boy SDS ortanca değeri ise -0,36 (min:-1,46; maks:0,62) olarak belirlendi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Glikojen depo hastalarının Boy SDS ve Kilo SDS değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kontrol n=30	Hasta n=30	P
Kilo SDS Ortanca(min-maks)	0,040 ((-0,73)-1,08)	-0,44 ((-2,79)-3,47)	0,061
Boy SDS Ortanca(min-maks)	-0,36 ((-1,46)-0,62)	-2,31 ((-3,94)-0,37)	<0,001

SDS: Standart deviasyon sapma; min: minimum; maks: maksimum

GDH tipleri ile kontrol grubun kilo ve boy gelişimleri kıyaslandığında;

- GDH tip Ib ve GDH tip IX kilo SDS değerleri ile kontrol grubun kilo SDS değeri arasında (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$) anlamlı fark olduğu saptandı.
- GDH tip Ia ve GDH tip III kilo SDS değerleri ile kontrol grubu kilo SDS değeri arasında fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,248$; $p=0,051$).

- GDH tip Ia, GDH tip Ib, GDH tip III ve GDH tip IX boy SDS değerleri ile kontrol grubun boy SDS değeri arasında anlamlı fark olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,002$; $p < 0,001$; $p=0,007$; $p < 0,001$).

GDH tipleri *kendi aralarında* değerlendirildiklerinde;

- Hastaların kilo SDS değerleri GDH tip I, tip III ve tip IX hastalarında sırası ile: $-0,57 \pm 1,2$; $0,64 \pm 1,59$; $-1,5 \pm 0,71$ olarak hesaplandı. Kilo SDS'leri kıyaslandığında Tip I ve III arasında ($p= 0,041$), tip III ile IX arasında ($p= 0,014$) anlamlı fark olduğu gözlemlendi.
- Hastaların boy SDS değerleri GDH tip I, tip III ve tip IX hastalarında sırasıyla: $-2,51 \pm 1,43$; $-1,31 \pm 1,00$ ve $-2,96 \pm 0,82$ olarak hesaplandı. Tipler kendi aralarında kıyaslandığında GDH tip I ve III arasında ($p=0,037$) ve tip III ve IX arasında ($p=0,009$) anlamlı fark olduğu gözlemlendi.

Glikojen depo hastalarının *metabolik kontrol* durumları değerlendirildiğinde: hastaların %30'unun ($n=9$) iyi, %70'i ($n=21$) kötü metabolik kontrollü olduğu belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların metabolik kontrol durumu

Metabolik kontrol	GDH TİP I		GDH Tip III	GDH Tip IX	Toplam
	Tip Ia	Tip Ib			
İyi n (%)	2 (20,0)	2 (33,3)	1 (11,1)	4 (80,0)	9 (30,0)
Kötü n (%)	8 (80,0)	4 (66,7)	8 (88,9)	1 (20,0)	21 (70,0)

GDH: Glikojen Depo Hastalığı

Hastaların dosyaları hastalığa *eşlik eden bulgular* açısından değerlendirildiğinde % 20'sinde ($n=6$) ek bulgular saptandı;

- 1 hastada alt ekstremitede O bair deformitesi,
- 2 hastada epilepsi (hipoglisemiye bağlı serebral tutulum),
- 1 hastada enflamatuvar bağırsak hastalığı,
- 1 hastada kronik akciğer hastalığı ve

- 1 olguda da hiperürisemiye bağı ayak baş parmağında tofus geliştiği gözlemlendi.

Karın ultrasonografik (USG) incelemelerinde hastaların tümünde hepatomegali saptanırken (%100), %36,7'sinde (n=11) splenomegali olduğu gözlemlendi. Splenomegalisi olan olguların 1'i GDH tip Ia, 3'ü GDH tip Ib, 6'sı GDH tip III ve 1'i GDH tip IX tanılı idi.

Olguların 2'sinde (% 6,7) karaciğerinde düzgün sınırlı intensite artışı (adenom ile uyumlu) tespit edildiği gözlemlendi (1 hasta GDH tip Ia ve 1 hasta GDH tip Ib).

Olguların % 26,7'sinde (n=8) ise böbrek tutulumu ile ilgili bulgular saptandı; 3 olguda nefrokalsinozis, 2 olguda böbrek taşı ve 3 hastada böbrek boyutlarında ve parankim ekojenitesinde artış olduğu gözlemlendi. Böbrek tutulumu olan hastalardan 4'ü GDH tip Ia, 3'ü GDH tip Ib ve 1'i GDH tip IX tanılı idi.

30 hastanın 27'sinin kemik yoğunluğu değerlendirilmişti. Bu hastaların kemik mineral dansitesi Z skoru ortalaması $-2,00 \pm 1,36$ olarak bulundu. 27 hastadan, 12'nde (% 44,4) lomber vertebra Z skoru -2'nin altında idi (osteoporoz); bu hastalardan 8'i GDH tip I, 3 hasta GDH tip IX ve 1 hasta GDH tip III tanılı olduğu gözlemlendi.

4.1. EKOKARDİYOĞRAFİK İNCELEME BULGULARI

Hastaların tümünde ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. 30 hastadan 5'inde (%16,7) ekokardiyografik incelemede anormal bulgular saptandı; 3 olguda septal hipertrofi, 2 olguda sol ventrikül hipertrofisi belirlendi. Bu hastaların hepsi GDH tip III tanılı idi. Diğer hastaların ekokardiyografik bulguları normaldi.

Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ortalaması $39,07 \pm 10,2$ gr/m² olarak hesaplandı. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EYDK) ortalaması $3,88 \pm 0,83$ mm olarak bulundu. GDH tipleri arasında SVKİ ve EYDK değerlerinde anlamlı fark gözlenmedi.

4.2. LABORATUVAR BULGULAR

Hasta grubun tam kan sayımı değerlendirildiğinde hemoglobin değeri ortalaması $11,96 \pm 1,48$ g/dL, beyaz küre ortalama değeri $7.32 \pm 2.95 \times 10^3/\mu\text{L}$, nötrofil ortanca değeri 411,35 (min 251,20, maks 522,20) $\times 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit ortanca değeri 2.5 (min 1.6, maks 5.1) $\times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit ortanca değeri 361.5 (min 100, maks 916) $\times 10^3/\mu\text{L}$ olarak bulundu.

Biyokimyasal incelemeleri değerlendirildiğinde; üre değeri ortalaması $19,77 \pm 7,23$ mg/dL, kreatinin ortanca değeri 0,40 (0,20-0,80) mg/dL, AST ortanca değeri 72,50 (17,00-

1445,00) IU/L, ALT ortanca değeri 66,00 (11,00-794,00) IU/L, ürik asit değeri ortalaması 5,4±1,66 mg/dL, CK ortanca değeri 83,50 (25,00-6746,00) IU/L, trigliserid ortanca değeri 230,00 (49,00-2680,00) mg/dL, total kolesterol ortanca değeri 181,00 (111,00-475,00) mg/dL, LDL ortanca değeri 126,50 (19,00-322,00) mg/dL, HDL ortanca değeri 35,50 (6,00-82,00) mg/dL, serum glukoz değeri ortalaması 94,5±26,41 mg/dL olarak saptandı. Akut faz belirteçleri değerlendirildiğinde CRP ortanca değeri 0,27 mg/dL (0,03-1,62) ve sedimentasyon ortanca değeri ise 31 mm/saat (2-105) olarak bulundu. Kan gazı incelemesinde pH değeri ortancası 7,37 (7,25-7,44), laktat düzeyi ortancası 3,00 (0,70-14,40) mmol/L olarak belirlendi (Tablo 9)

Tablo 9. Hastaların laboratuvar sonuçlarının ortalama ve ortanca değerleri

	(n=30)
Beyaz küre (ort ± SD) x 10 ³ /μL	7.32±2.95
Nötrofil (ortanca [min-maks]) x 10 ³ /μL	411,35 (251,20-522,20)
Lenfosit (ortanca [min-maks]) x 10 ³ /μL	2.5 (1.6-5.1)
Hemoglobin (ort ± SD), g/dl	11,96±1,48
Trombosit (ortanca [min-maks]) x 10 ³ /μL	361.5 (100-916)
Üre (ort ± SD), mg/dL	19,77±7,24
Kreatinin (ortanca [min-maks]), mg/dL	0,40 (0,20-0,80)
AST (ortanca [min-maks]), IU/L	72,50 (17,00-1445,00)
ALT (ortanca [min-maks]), IU/L	66,00 (11,00-794,00)
CK (ortanca [min-maks]), IU/L	83,50 (25,00-6746,00)
Ürik asit (ort±SD), mg/dL	5,40±1,66
Trigliserid (ortanca [min-maks]), mg/dL	230,00 (49,00-2680,00)
Total kolesterol (ortanca [min-maks]), mg/dL	181,00(111,00-475,00)
LDL (ortanca [min-maks]), mg/dL	126,50(19,00-322,00)
HDL (ortanca [min-maks]), mg/dL	35,50(6,00-82,00)
Serum glukoz (ort±SD), mg/dL	94,57±26,41
CRP (ortanca [min-maks]), mg/dL	0,27(0,03-1,62)
Sedimentasyon (ortanca [min-maks]), mm/saat	31,00(2,00-105,00)
pH (ortanca [min-maks])	7,37(7,25-7,44)
Laktat (ortanca [min-maks]), mmol/L	3,00(0,70-14,40)

Min: minimum, maks: maksimum, CK: kreatin kinaz, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz

Hastaların gruplararası varyans analizinde tam kan sayımı değerlendirildiğinde:

- GDH tip Ia ve GDH tip Ib hastalarının beyaz küre ve nötrofil sayısı arasındaki fark GDH tip Ia hastalarında yüksek olmakla istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,009$).
- GDH tip Ib ve GDH tip III hastalarının hemoglobin değerleri arasındaki fark GDH tip III hastalarında yüksek olmakla istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,006$).
- GDH Tip Ia ve GDH tip III, GDH tip Ia ve GDH tip IX hastalarının trombosit düzeyleri arasındaki fark GDH tip Ia hastalarında yüksek olmakla istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,036$ ve $p=0,039$).
- GDH tipleri arasında lenfosit ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,537$).

Hastaların gruplararası varyans analizinde biyokimyasal incelemeleri değerlendirildiğinde:

- GDH Tip Ia ve GDH tip III hastalarının AST, CK, trigliserid ve laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0,048$, $p=0,004$, $p=0,005$, $p=0,028$). GDH tip III hastalarında AST ve CK düzeyleri, GDH tip Ia hastalarında trigliserid ve laktat düzeyleri yüksek bulundu.
- GDH Tip Ia ve GDH tip IX hastalarının total kolesterol düzeyleri arasında GDH tip Ia hastalarında yüksek olmakla istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,043$).
- GDH Tip Ib ve GDH tip III hastalarının CK ve sedimentasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,031$). GDH tip Ib hastalarında sedimentasyon, GDH tip III hastalarında CK düzeyi yüksek saptandı.
- GDH tipleri arasında üre, ürik asit, serum glukoz ortalama değerleri ve kreatinin, ALT, LDL, HDL, pH ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. GDH tiplerinin kan laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

GDH tip	Tip Ia n=10	Tip Ib n=6	Tip III n=9	Tip IX n=5	P	P ¹	P ²	P ³	P ⁴	P ⁵	P ⁶
Hemoglobin Ort±SD	12,21±0,94	10,47±0,56	12,88±1,62	11,60±1,67	0,010	0,059	0,663	0,815	0,006	0,463	0,291
Beyaz küre Ort±SD	9390±2866,45	4295±1759,02	7455,56±2301,69	6620±2334,95	0,004	0,002	0,328	0,186	0,089	0,407	0,926
Nötrofil Ortanca (min-maks)	4400 (1500-8600)	800 (700-3700)	3300 (2400-9400)	3000 (1300-5600)	0,008	0,009	1,000	0,828	0,128	1,000	1,000
Lenfosit Ortanca (min-maks)	2700,00 (1600-5100)	2150 (1700-3000)	2400 (1600-4900)	3200 (2200-4400)	0,537						
Trombosit Ortanca (min-maks)	428500 (150000-916000)	375500 (286000-541000)	251000 (100000-445000)	266000 (117000-335000)	0,004	1,000	0,036	0,039	0,509	0,362	1,000
Üre Ort±SD	17,30±5,46	17,17±7,14	23,22±7,7	21,60±8,6	0,25						
Kreatinin Ortanca(min-maks)	0,39 (0,20-0,80)	0,32 (0,26-0,40)	0,60 (0,30-0,63)	0,40 (0,20-0,40)	0,043	1,000	0,940	1,000	0,075	1,000	0,53
Ürik asit Ort±SD	5,44±2,12	6,23±0,72	5,47±1,32	4,18±1,67	0,241						
Glukoz Ort±SD	90,10±33,68	110±16,96	92±27,80	89,60±12,12	0,478						
AST Ortanca (min-maks)	56,50(17-84)	52 (18-140)	126(39-522)	100 (61-1445)	0,004	1,000	0,048	0,117	0,143	0,230	1,00
ALT Ortanca (min-maks)	62,00(11-86)	51 (24-168)	147(46-364)	138 (37-794)	0,095						
CK Ortanca (min-maks)	76,00 (54-90)	56,50 (25-89)	1425 (1055-6746)	76 (28-325)	<0,001	1,000	0,004	1,000	0,000	1,000	0,08
Trigliserid Ortanca (min-maks)	555,00 (188-2680)	218,50 (107-554)	126 (49-551)	197 (98-386)	0,004	0,389	0,005	0,279	1,000	1,000	1,00
Total kolesterol Ortanca (min-maks)	226,50 (142-475)	183,50 (151-216)	169 (134-254)	138 (111-213)	0,036	1,000	0,946	0,043	1,000	1,000	1,00
LDL Ortanca (min-maks)	117,00 (57-322)	129,00 (103-147)	130 (77-167)	70 (19-159)	0,191						
HDL Ortanca (min-maks)	34,50 (6-47)	38,50 (24-41)	41 (14-82)	32(15-53)	0,720						
CRP Ortanca (min-maks)	0,34 (0,05-0,82)	0,37 (0,19-1,62)	0,26 (0,03-0,43)	0,12 (0,06-0,22)	0,043	1,000	1,000	0,380	0,714	0,079	1,00
Sedimentasyon Ortanca (min-maks)	33,00 (2-105)	63(47-104)	15(9-74)	13 (4,00-50)	0,013	1,000	1,000	1,000	0,031	0,094	1,00
pH Ortanca (min-maks)	7,38 (7,25-7,40)	7,37 (7,36-7,44)	7,36 (7,32-7,43)	7,38 (7,31-7,39)	0,975						
Laktat Ortanca (min-maks)	4,95 (1,30-14,40)	4,65 (2,10-10,50)	1,10 (0,70-4,60)	2,50 (1,40-6,90)	0,012	1,000	0,028	1,000	0,102	1,000	1,000

P= istatistiksel anlamlılık değeri; p¹= GDH tip Ia-GDH tip Ib'nin karşılaştırılması;

p²= GDH tip Ia-GDH tip III'ün karşılaştırılması; p³=GDH tip Ia-GDH tip IX'un karşılaştırılması;

p⁴=GDH tip Ib-GDH tip III'ün karşılaştırılması; p⁵=GDH tip Ib-GDH tip IX'un karşılaştırılması; p⁶=GDH tip III-GDH tip IX'un karşılaştırılması;

CK: kreatin kinaz; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; ALT: alanin transaminaz; AST: aspartat transaminaz; CRP: C-reaktif protein;

4.3. TİYOL/DİSÜLFİT HOMEOSTAZI

Hasta ve kontrol grupların natif tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri, disulfid/natif tiyol, disulfid/total tiyol ve natif tiyol/total tiyol oranları karşılaştırıldı. Ayrıca hastalarda natif tiyol, total tiyol ve disülfid seviyeleri, disulfid/natif tiyol, disulfid/total tiyol ve natif tiyol/total tiyol oranları ile kan sayımı sonuçları, biyokimyasal inceleme sonuçları, karın ultrasonografi bulguları, ekokardiyografi bulguları ve kemik yoğunluğu değerlendirmesi arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Hastaların plazma tiyol/disülfid sonuçlarında natif tiyol ortalaması $405,35 \pm 67,21$ $\mu\text{mol/L}$, total tiyol $437,81 \pm 63,76$ $\mu\text{mol/L}$, disülfid değeri ortanca $13,33$ (min:4,25, maks:46,85) $\mu\text{mol/L}$, %SS/Natif oranı ortanca değeri $3,27$ (min:1,07, maks:18,65), %SS/Total oranı ortanca $3,07$ (min:1,05, maks:13,58), % Natif/Total oranı ortanca $93,87$ (min: 72,83, maks: 97,90) saptandı.

Kontrol grubundaki çocukların natif tiyol ortalaması $413,05 \pm 40,38$ $\mu\text{mol/L}$ ve total tiyol ortalaması $447,03 \pm 39,91$ $\mu\text{mol/L}$ olarak bulundu. Kontrol grubundaki çocukların disülfid düzeyinin ortanca $15,68$ (min:4,35, maks:39,25) $\mu\text{mol/L}$, %SS/ Natif oranı ortanca $3,86$ (min:0,91, max:9,93), %SS/Total oranı ortanca $3,58$ (min:0,89, maks: 8,28) ve % Natif/Total oranı ortanca $92,84$ (min:83,43, maks: 98,21) olarak bulundu.

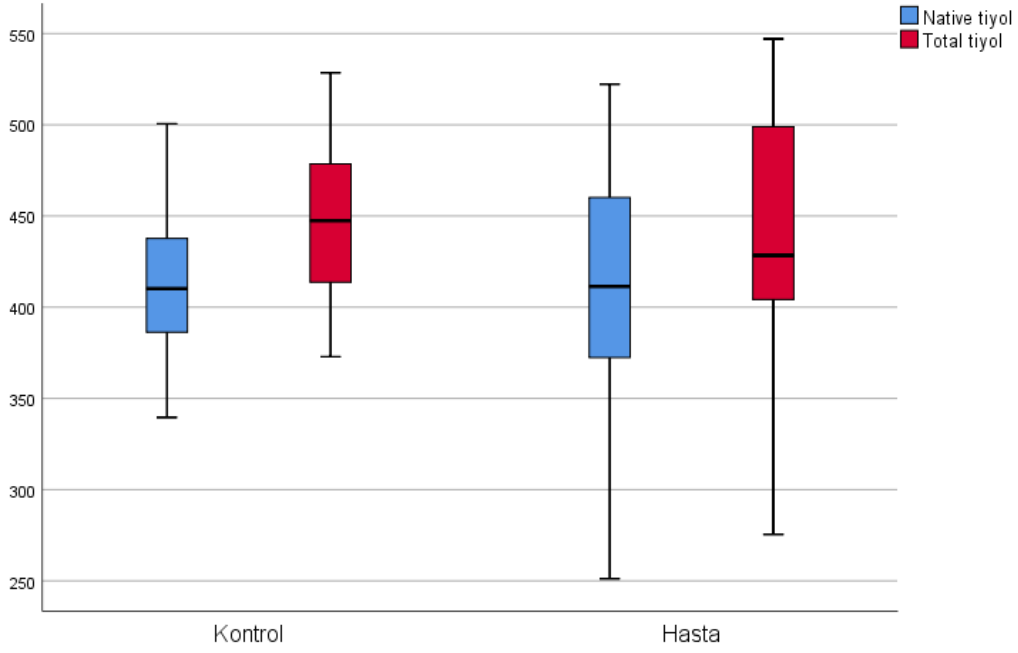
4.3.1. Hasta ve kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

Natif tiyol, total tiyol, disülfid, % SS/Natif, %SS/Total, %Natif/Total düzeylerinin kıyaslandığında kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak *anlamlı bir ilişki bulunmadı* (Tablo 11) (Şekil 1-5).

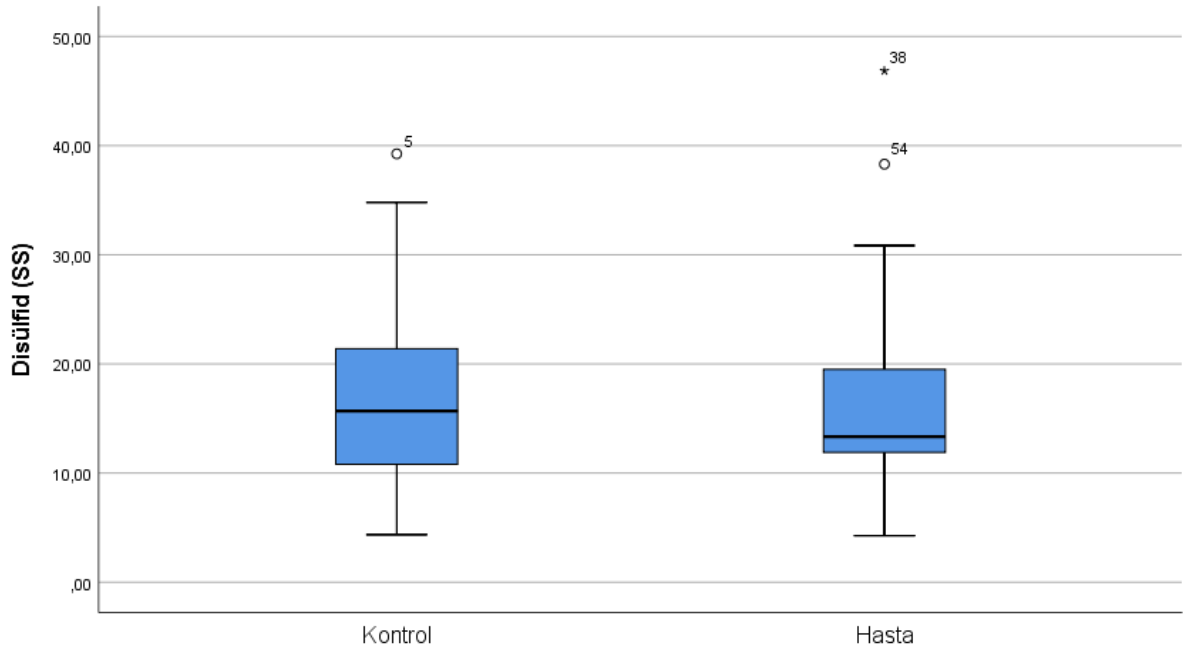
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol n=30	Hasta n=30	P
Natif tiyol (ort \pm SD), $\mu\text{mol/L}$	413,05 \pm 40,38	405,35 \pm 67,21	0,593
Total tiyol (ort \pm SD), $\mu\text{mol/L}$	447,03 \pm 39,91	437,81 \pm 63,76	0,505
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	15,68 (4,35-39,25)	13,33 (4,25-46,85)	0,255
%SS/Natif [ortanca (min-maks)]	3,86 (0,91-9,93)	3,27 (1,07-18,65)	0,363
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,58 (0,89-8,28)	3,07 (1,05-13,58)	0,359
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	92,84 (83,43-98,21)	93,87 (72,83-97,90)	0,359

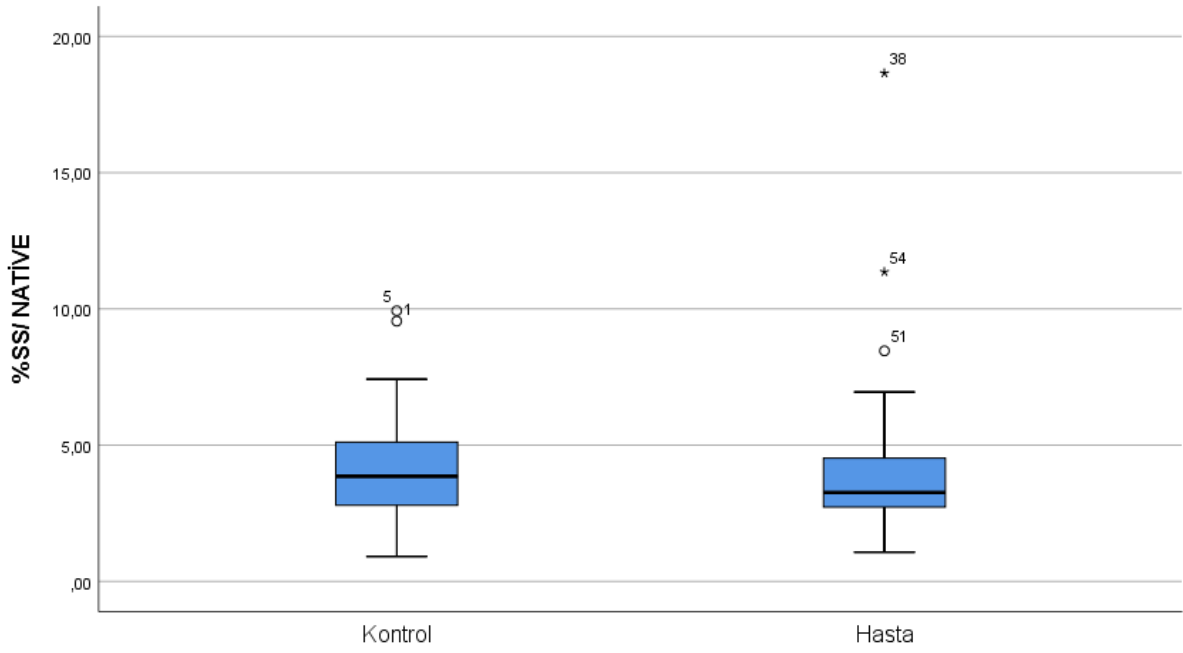
SS:disülfid; Min: minimum; Maks: maksimum



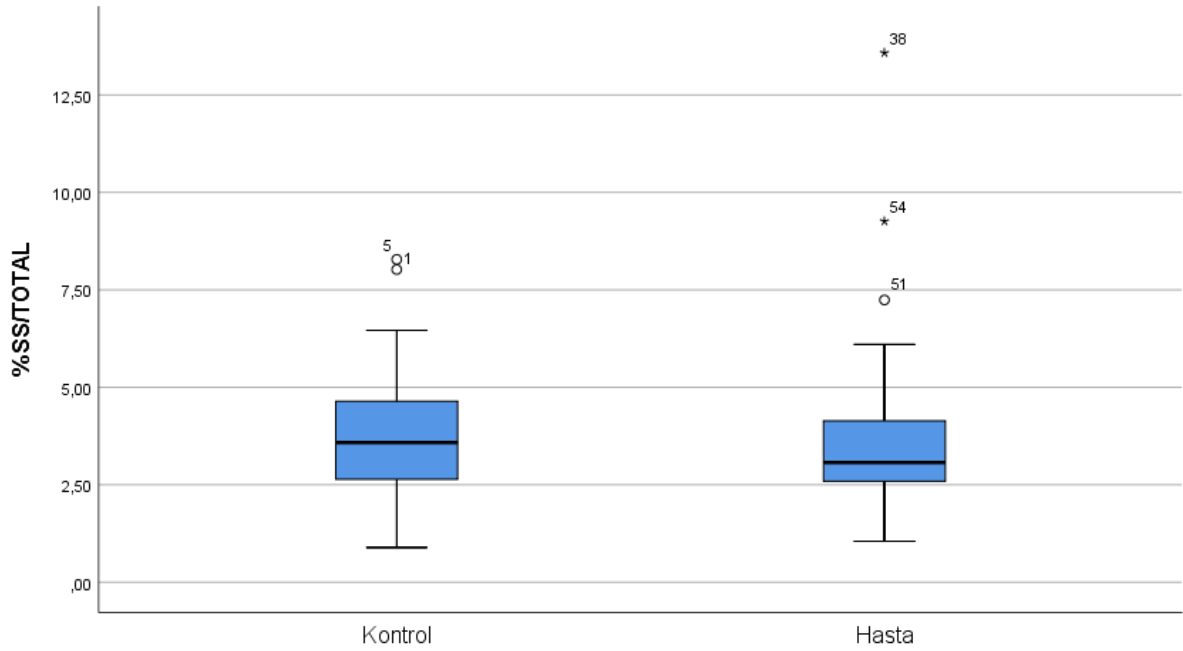
Şekil 1. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun Natif Tiyol ve Total Tiyol karşılaştırması



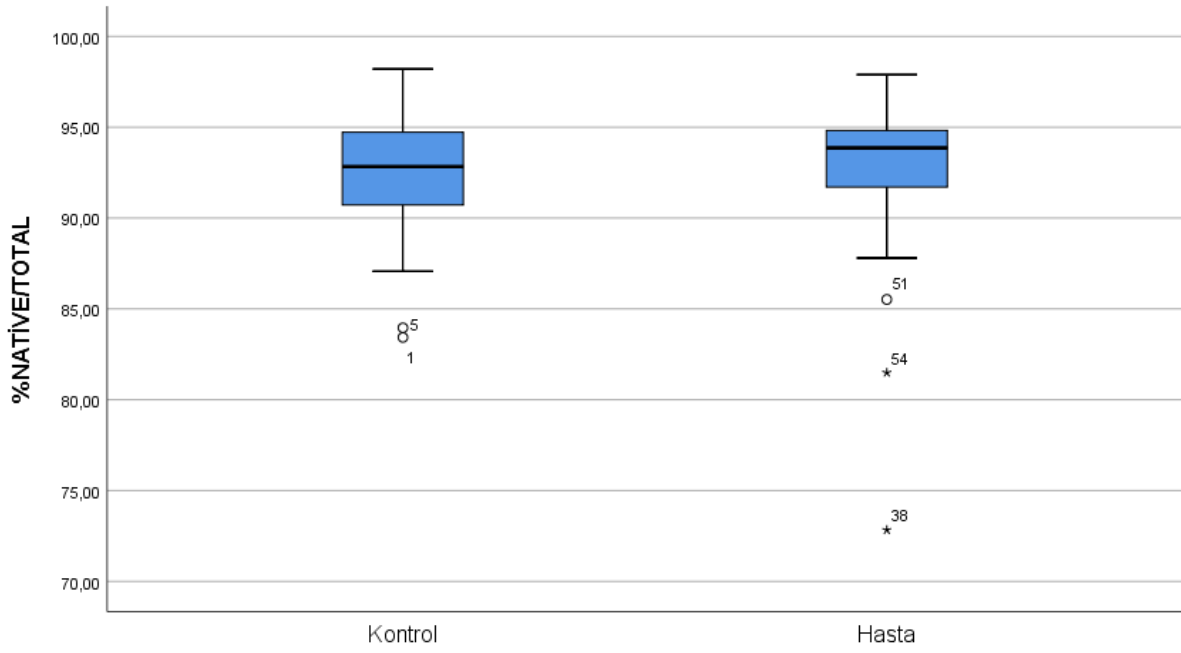
Şekil 2. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun Disülfid (SS) karşılaştırması



Şekil 3. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun %SS/Natif karşılaştırması



Şekil 4. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun %SS/Total karşılaştırması



Şekil 5. Glikojen depo hastaları ve kontrol grubunun %SSNatif/Total karşılaştırması

4.3.2. GDH tipleri ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu ve GDH tip Ia hastalarının natif tiyol, total tiyol, disülfid, %SS/Natif, %SS/Total, %Natif/Total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. GDH tip Ia ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol n=30	GSD tip Ia n=10	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	410,2 (339,6-500,6)	412,8(265,1-483,8)	0,719
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	447,4 (372,9-528,5)	439,8(275,4-517,2)	0,925
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	15,68 (4,35-39,25)	17,98(5,15-38,3)	0,708
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	3,86 (0,91-9,93)	3,85(1,94-11,36)	0,617
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,58 (0,89-8,28)	3,58(1,87-9,26)	0,617
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	92,84 (83,43-98,21)	92,85(81,49-96,26)	0,617

SS: disülfid; Min: minimum; Maks: maksimum

Kontrol grubu ve GDH tip Ib hastalarının natif tiyol, total tiyol, disülfid, %SS/Natif, %SS/Total, %Natif/Total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. GDH tip Ib ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol n=30	Tip Ib n=6	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	410,2 (339,6-500,6)	448,4 (251,2-522,2)	0,420
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	447,4 (372,9-528,5)	483,45 (344,9-547,1)	0,373
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	15,68 (4,35-39,25)	14,2 (12,45-46,85)	1,000
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	3,86 (0,91-9,93)	3,17 (2,38-18,65)	0,832
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,58 (0,89-8,28)	2,98 (2,28-13,58)	0,832
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	92,84 (83,43-98,21)	94,05 (72,83-95,45)	0,832

SS: disülfid; Min: minimum; Maks: maksimum

Kontrol grubu ve GDH tip III hastalarının natif tiyol, disülfid, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Kontrol grubunda total tiyol düzeyi ortancası 447,4 µmol/L (min 372,9- max:528,5), GDH tip III hastalarında total tiyol düzeyi ortancası 404,5 µmol/L (min 347,2- max:486,4) olup aradaki *fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,016)* (Tablo 14).

Tablo 14. GDH tip III ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol n=30	Tip III n=9	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	410,2 (339,6-500,6)	382,7(306,8-460,1)	0,086
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	447,4 (372,9-528,5)	404,5 (347,2-486,4)	0,016
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	15,68 (4,35-39,25)	10,9 (4,25-29,45)	0,057
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	3,86 (0,91-9,93)	2,85 (1,07-8,46)	0,138
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,58 (0,89-8,28)	2,69 (1,05-7,24)	0,134
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	92,84 (83,43-98,21)	94,61 (85,52-97,9)	0,134

SS: disülfid; Min: minimum; Maks: maksimum

Kontrol grubu ve GDH Tip IX hastalarının natif tiyol, total tiyol, disülfid, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. GDH tip IX ile kontrol grubu arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol n=30	Tip 9 n=5	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	410,2(339,6-500,6)	438,4(390,6-481,3)	0,278
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	447,4(372,9-528,5)	464,6(418,1-511)	0,396
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	15,68(4,35-39,25)	13,4(11,25-14,85)	0,131
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	3,86(0,91-9,93)	3,09(2,36-3,52)	0,187
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,58(0,89-8,28)	2,91(2,25-3,29)	0,187
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	92,84(83,43-98,21)	94,19(93,42-95,49)	0,187

SS: disülfid; Min: minimum; Maks: maksimum

4.3.3. Hastaların metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların metabolik kontrol durumuna göre tiyol/disülfid düzeyleri karşılaştırıldığında:

- Natif tiyol düzeyleri:
 - İyi metabolik kontrollü hastalarda natif tiyol ortalaması $444,14 \pm 47,05$ $\mu\text{mol/L}$, kötü metabolik kontrollü olanlarda ise $388,73 \pm 68,53$ $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak *anlamlı* fark bulundu ($p=0,035$) (Şekil 6).
- Total tiyol düzeyleri
 - İyi metabolik kontrollü hastalarda total tiyol ortalaması $470,62 \pm 50,00$ $\mu\text{mol/L}$, kötü metabolik kontrollü olan hastalarda ise $423,75 \pm 64,83$ $\mu\text{mol/L}$ ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,064$).
- Disülfid (SS) düzeyleri
 - İyi metabolik kontrollü hastalarda disülfid ortancası $13,4$ ($6,5-16,7$) $\mu\text{mol/L}$, kötü metabolik kontrollü olan hastalarda $13,15$ ($4,25-46,85$) $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,856$) (Şekil 7).

- %SS/Natif oranı
 - İyi metabolik kontrollü hastalarda bu oran 3,09 (1,56-3,52) iken kötü metabolik kontrollü olan hastalarda 3,43 (1,07-18,65) olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,331) (Şekil 8).
- %SS/Total oranı
 - İyi metabolik kontrollü hastalarda bu oran 2,91(1,51-3,29) iken kötü metabolik kontrollü olan hastalarda 3,21(1,05-13,58) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,331) (Şekil 9).
- %Natif/Total oranı
 - İyi metabolik kontrollü hastalarda bu oran 94,19 (93,42-96,98) iken, kötü metabolik kontrollü olan hastalarda 93,58 (72,83-97,9) olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,331) (Tablo 16) (Şekil 10).

Tablo 16. Hastaların metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	İyi Metabolik Kontrol n=9	Kötü Metabolik Kontrol n=21	P
Natif tiyol ort± SD	444,14±47,05	388,73±68,53	0,036
Total tiyol ort± SD	470,62±50,00	423,75±64,83	0,064
Disülfid (SS) ortanca (min- maks)	13,4 (6,5-16,7)	13,15 (4,25-46,85)	0,856
%SS/ Natif ortanca (min- maks)	3,09 (1,56-3,52)	3,43 (1,07-18,65)	0,331
%SS/Total ortanca (min- maks)	2,91(1,51-3,29)	3,21(1,05-13,58)	0,331
%Natif/Total ortanca (min- maks)	94,19 (93,42-96,98)	93,58 (72,83-97,9)	0,331

SS: disülfid; min: minimum; maks: maksimum

Her bir grup tek tek teğerlendirildiğinde:

- Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia hastaları ile kontrol grubunun natif tiyol, total tiyol, disülfıt, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeylerini karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia hastaları ile kontrol grubun tiyol/disülfıt sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol n=30	GDH tip Ia n=8	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	410,2(339,6-500,6)	412,8(265,1-467,5)	0,463
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	447,4(372,9-528,5)	439,8(275,4-506,5)	0,694
Disülfıt (SS) [ortanca (min-maks)]	15,68(4,35-39,25)	19,38(5,15-38,3)	0,543
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	3,86(0,91-9,93)	4,35(1,94-11,36)	0,371
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,58(0,89-8,28)	4(1,87-9,26)	0,371
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	92,84(83,43-98,21)	92,01(81,49-96,26)	0,371

SS: disülfıt; min: minimum; maks: maksimum

- Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaları ile kontrol grubun natif tiyol, total tiyol, disülfıt, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeylerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaları ile kontrol grubun tiyol/disülfıt sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol n=30	GDH tip Ib n=4	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	410,2(339,6-500,6)	394,75(251,2-522,2)	0,593
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	447,4(372,9-528,5)	429,3(344,9-547,1)	0,669
Disülfıt (SS) [ortanca (min-maks)]	15,68(4,35-39,25)	17,28(12,45-46,85)	0,63
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	3,86(0,91-9,93)	4,34(2,38-18,65)	0,593
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,58(0,89-8,28)	3,98(2,28-13,58)	0,593
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	92,84(83,43-98,21)	92,05(72,83-95,45)	0,593

SS: disülfıt; min: minimum; maks: maksimum

- Kötü metabolik kontrollü GDH tip III hastaları ile kontrol grubun natif tiyol, disülfıt, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeylerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubundaki çocukların total tiyol düzeyi

ortancası 447,4 µmol/L (min:372,9-maks:528,5) iken GDH Tip III hastalarının total tiyol ortancası 404,35 µmol/L (min:347,2-maks:486,4) olarak belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak **anlamlı** bulundu ($p=0,015$) (Tablo 19).

Tablo 19. Kötü metabolik kontrollü GDH tip III hastaları ile kontrol grubun tiyol/disülfid sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol n=30	GDH tip III n=8	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	410,2 (339,60-500,60)	377,55 (306,80-460,10)	0,060
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	447,4 (372,90-528,50)	404,35 (347,20-486,40)	0,015
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	15,68 (4,35-39,25)	11,4 (4,25-29,45)	0,115
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	3,86 (0,91-9,93)	2,86 (1,07-8,46)	0,245
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,58 (0,89-8,28)	2,7 (1,05-7,24)	0,237
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	92,84 (83,43-98,21)	94,6 (85,52-97,90)	0,237

SS: disülfid; min: minimum; maks: maksimum

Gruplar kendi içlerinde iyi ve kötü metabolik kontrol durumlarına göre değerlendirildiğinde;

- GDH Tip Ia hastalarının metabolik kontrol durumu ile natif tiyol, total tiyol, disülfid, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20. GDH tip Ia hastalarının metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında karşılaştırma

GDH Tip Ia	İyi Metabolik Kontrol n=2	Kötü Metabolik Kontrol n=8	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	438,65(393,50-483,80)	412,80(265,10-467,50)	0,433
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	467,80(418,40-517,20)	439,80(275,40-506,50)	0,433
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	14,58(12,45-16,70)	19,38(5,15-38,30)	0,432
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	3,31(3,16-3,45)	4,35(1,94-11,36)	0,296
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	3,11(2,98-3,23)	4,00(1,87-9,26)	0,296
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	93,80(93,54-94,05)	92,01(81,49-96,26)	0,296

SS: disülfid; min: minimum; maks: maksimum

- GDH Tip Ib hastalarının metabolik kontrol durumu ile natif tiyol, total tiyol, disülfid, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 21).

Tablo 21. GDH tip Ib hastalarının metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında karşılaştırma

GDH Tip Ib	İyi Metabolik Kontrol n=2	Kötü Metabolik Kontrol n=4	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	498,30(485,20-511,40)	394,75(251,20-522,20)	0,355
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	526,70(511,70-541,70)	429,30(344,90-547,10)	0,355
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	14,20(13,25-15,15)	17,28(12,45-46,85)	1,000
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	2,85(2,73-2,96)	4,34(2,38-18,65)	0,355
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	2,70(2,59-2,80)	3,98(2,28-13,58)	0,355
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	94,62(94,41-94,82)	92,05(72,83-95,45)	0,355

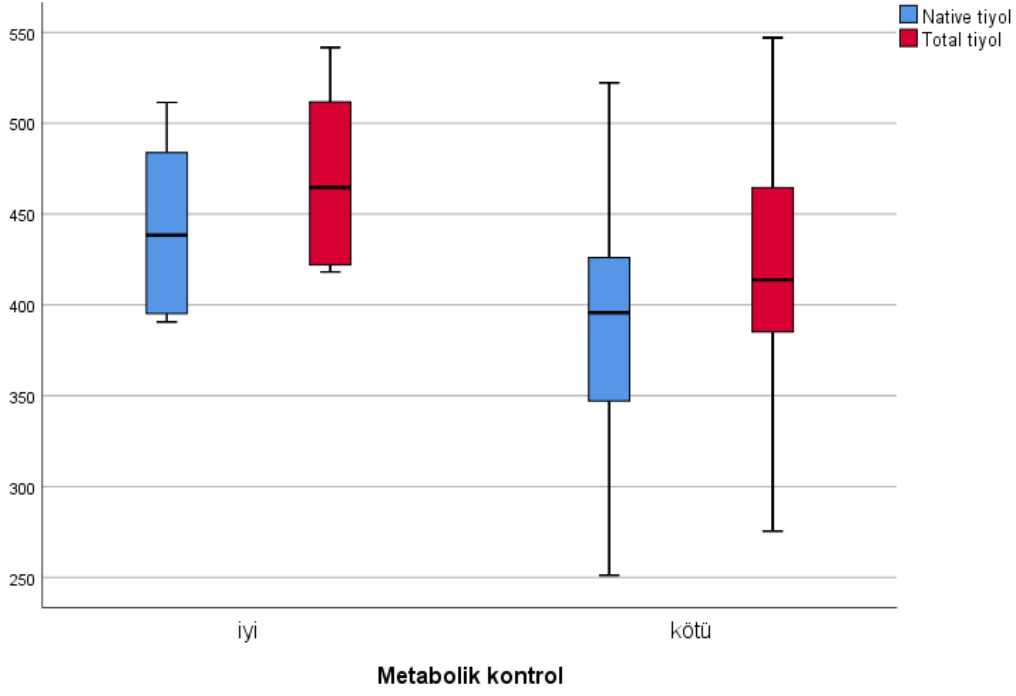
SS: disülfid; min: minimum; maks: maksimum

- GDH Tip III hastalarının metabolik kontrol durumuna ile natif tiyol, total tiyol, disülfid, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 22).

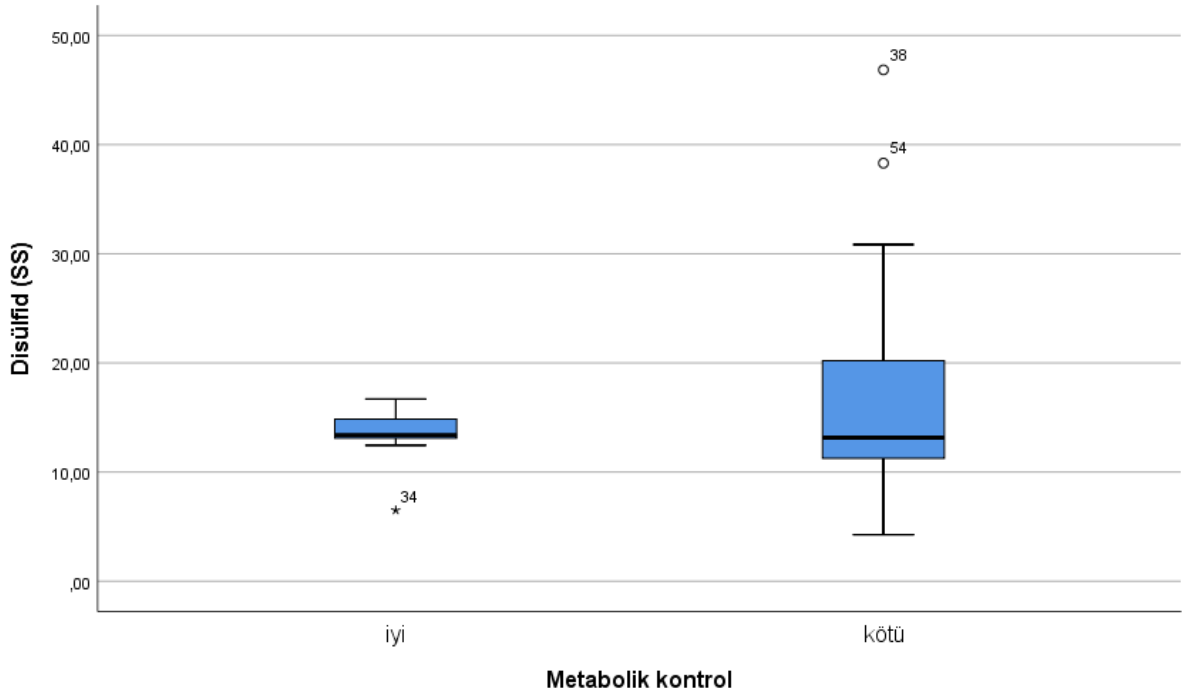
Tablo 22. GDH tip III hastalarının metabolik kontrol durumu ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında karşılaştırma

GDH Tip III	İyi Metabolik Kontrol n=1	Kötü Metabolik Kontrol n=8	P
Natif tiyol [ortanca (min-maks)]	417,90 (417,90-417,90)	377,55(306,80-460,10)	0,245
Total tiyol [ortanca (min-maks)]	430,90 (430,90-430,90)	404,35(347,20-486,40)	0,245
Disülfid (SS) [ortanca (min-maks)]	6,50 (6,50-6,50)	11,40(4,25-29,45)	0,439
%SS/ Natif [ortanca (min-maks)]	1,56(1,56-1,56)	2,86(1,07-8,46)	0,245
%SS/Total [ortanca (min-maks)]	1,51(1,51-1,51)	2,70(1,05-7,24)	0,245
%Natif/Total [ortanca (min-maks)]	96,98(96,98-96,98)	94,60(85,52-97,90)	0,245

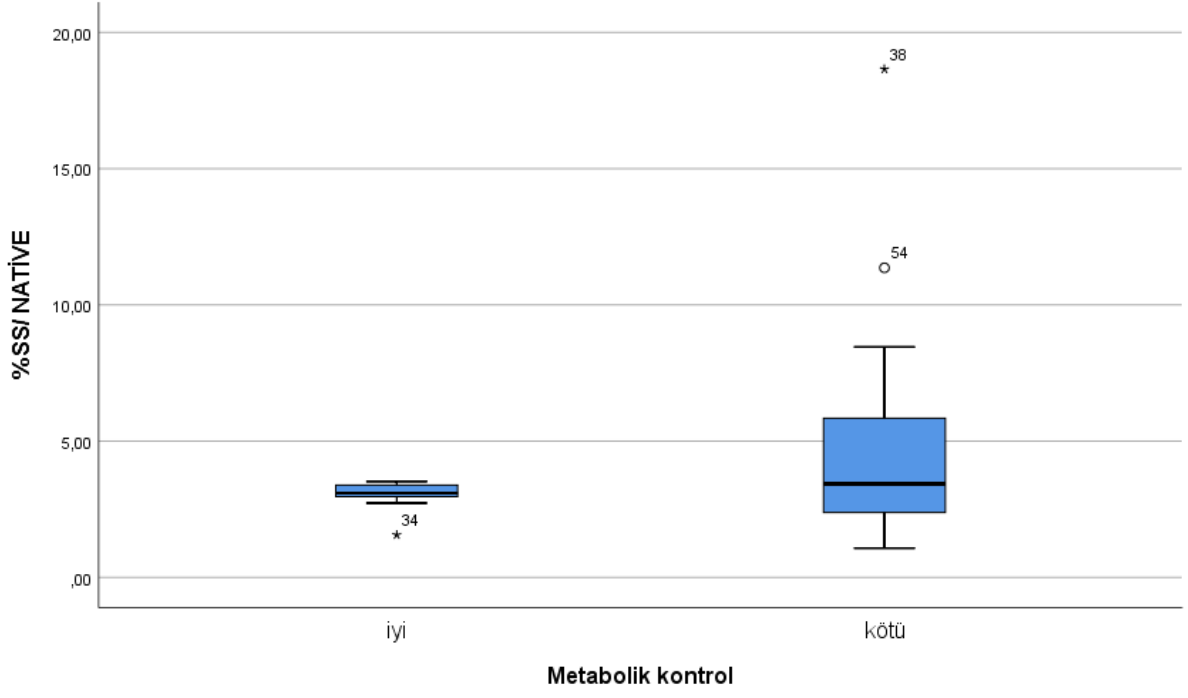
SS: disülfid; min: minimum; maks: maksimum



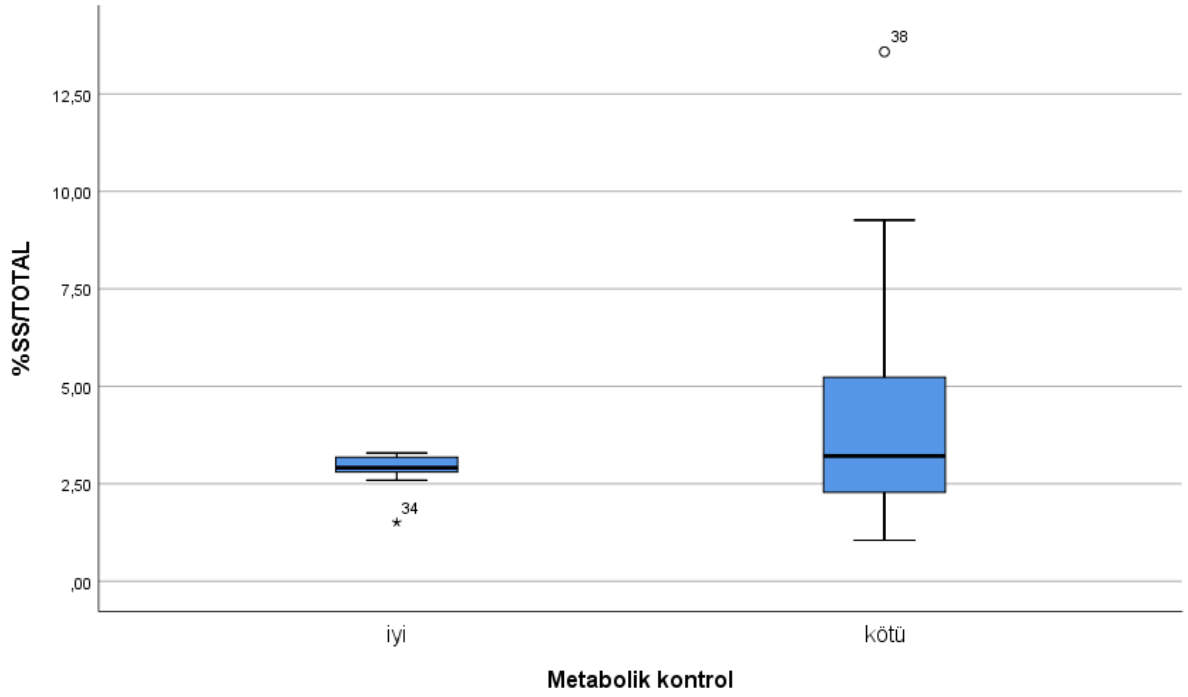
Şekil 6. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile Natif tiyol ve Total Tiyol düzeyleri karşılaştırması



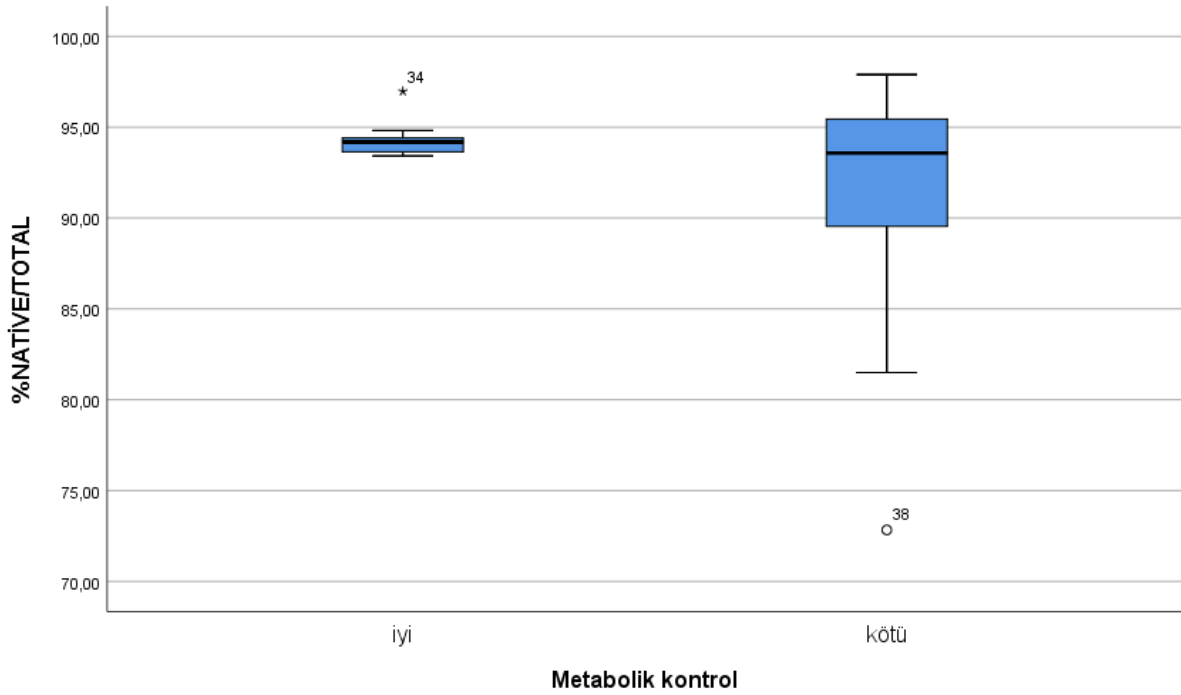
Şekil 7. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile Disülfid (SS) düzeyleri karşılaştırması



Şekil 8. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile %SS/Natif düzeyleri karşılaştırması



Şekil 9. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile %SS/Total düzeyleri karşılaştırması



Şekil 10. GDH hastalarının metabolik kontrol durumu ile %Natif/Total düzeyleri karşılaştırması

4.3.4. GDH tipleri arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

GDH tip I, GDH tip III ve GDH tip IX hastalarının natif tiyol, total tiyol, disülfid (SS), %SS/Natif, %SS/Total ve %Natif/Total tiyol düzeylerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. GDH tipleri arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

GDH	Tip I n=16	Tip III n=9	Tip IX n=5	P
Natif tiyol				
Ortanca (min- maks)	413,05 (251,2-522,2)	382,7 (306,8-460,1)	438,4 (390,6-481,3)	0,279
Total tiyol				
Ortanca (min- maks)	449,5 (275,4-547,1)	404,5 (347,2-486,4)	464,6 (418,1-511)	0,099
Disülfid (SS)				
Ortanca (min- maks)	15,925 (5,15-46,85)	10,9 (4,25-29,45)	13,4 (11,25-14,85)	0,069
%SS/ Natif				
Ortanca (min- maks)	3,49 (1,94-18,65)	2,85 (1,07-8,46)	3,09 (2,36-3,52)	0,129
%SS/Total				
Ortanca (min- maks)	3,265 (1,87-13,58)	2,69 (1,05-7,24)	2,91 (2,25-3,29)	0,129
%Natif/Total				
Ortanca (min- maks)	93,47 (72,83-96,26)	94,61(85,52-97,9)	94,19 (93,42-95,49)	0,129

SS: disülfid; min: minimum; maks: maksimum

Kötü metabolik kontrolü olan GDH tip I, GDH tip III ve GDH tip IX hastalarının natif tiyol, total tiyol, disülfid (SS), %SS/Natif, %SS/Total ve %Natif/Total düzeylerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Kötü metabolik kontrollü GDH tipleri arasında tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

Kötü metabolik kontrollü hastalarda	GDH tip I n=12	GDH tip III n=8	GDH tip IX n=1	P
Natif tiyol	411,35	377,55	476,40	
ortanca(min- maks)	(251,2-522,2)	(306,8-460,1)	(476,4-476,4)	0,286
Total tiyol	439,8	404,35	498,90	
ortanca(min- maks)	(275,4-547,1)	(347,2-486,4)	(498,9-498,9)	0,252
Disülfid (SS)	19,38	11,4	11,25	
ortanca(min- maks)	(5,15-46,85)	(4,25-29,45)	(11,25-11,25)	0,131
%SS/ Natif	4,35	2,86	2,36	
ortanca(min- maks)	(1,94-18,65)	(1,07-8,46)	(2,36-2,36)	0,157
%SS/Total	4,00	2,10	2,25	
ortanca(min- maks)	(1,87-13,58)	(1,05-7,24)	(2,25-2,25)	0,157
%Natif/Total	92,005	94,6	95,49	
ortanca(min- maks)	(72,83-96,26)	(85,52-97,90)	(95,49-95,49)	0,157

GDH: Glikojen depo hastalığı, SS: disülfid; min: minimum; maks: maksimum

4.3.5. Ekokardiyografi bulguları ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların %16,7'sinde (n=5) anormal ekokardiyografik bulgular saptandı. Bu hastaların hepsi GDH tip III tanılı olup; 3 olguda septal hipertrofi, 2 olguda sol ventrikül hipertrofisi gözlemlendi.

Hastaların EKO sonucunun normal ve anormal olma durumuna göre natif tiyol, total tiyol, disülfid, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 25).

Tablo 25. Ekokardiyografi bulguları ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	EKO Sonucu Normal n=25	EKO Sonucu Anormal n=5	P
Natif tiyol Ort±SD	408,83±70,67	387,96±48,22	0,536
Total tiyol Ort±SD	442,36±66,67	415,04±45,06	0,391
Disülfid (SS) Ortanca (min- maks)	13,75(4,25-46,85)	11,9(6,35-29,45)	0,254
%SS/ Natif Ortanca (min- maks)	3,37(1,07-18,65)	2,86(1,66-8,46)	0,420
%SS/Total Ortanca (min- maks)	3,16(1,05-13,58)	2,70(1,61-7,24)	0,420
%Natif/Total Ortanca (min- maks)	93,68(72,83-97,90)	94,59(85,52-96,78)	0,420

SS: disülfid; SD: standart deviasyon; Ort: ortalama; min: minimum; maks: maksimum

Natif tiyol, total tiyol, disülfid, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeyleri ile sol ventrikül kitle indeksi ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ya da negatif korelasyon saptanmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve Epikardiyal yağ doku kalınlığı (EYDK) ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında karşılaştırma

		SVKİ n=30	EYDK n=30
Natif tiyol	Rho	-,267	-,153
Total tiyol	Rho	-,317	-,135
Disülfid (SS)	Rho	-,095	-,152
%SS/ Natif	Rho	,039	-,129
%SS/Total	Rho	,039	-,129
%Natif/Total	Rho	-,039	,129

** p<0,05 **p<0,001; SS:disülfid; Rho:spearman korelasyon katsayısı; SVKİ: sol ventrikül kitle indeksi; EYDK: epikardiyal yağ doku kalınlığı*

4.3.6. Karın ultrasonografik incelemesi ve kemik dansitometre sonuçları ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

Karın ultrasonografi sonuçlarına göre hastaların tümünde hepatomegali saptanırken, %36,7'sinde (n=11) splenomegali de bulundu. Olguların %6,7'sinde (n=2) karaciğerde düzgün sınırlı intensite artışı (adenom ile uyumlu) tespit edildi.

Splenomegali saptanan hastalarda natif tiyol ortalaması 364,03±49,16 µmol/L, total tiyol ortalaması ise 399,04±34,33 µmol/L; splenomegali olmayanlarda ise natif tiyol ortalaması 429,28±65,47 µmol/L, total tiyol ortalaması ise 460,26±66,67 µmol/L olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak **anlamlı** olarak değerlendirildi (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,009$) (Tablo 27).

Tablo 27. Splenomegali ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	Splenomegali Yok n=19	Splenomegali Var n=11	P
Natif tiyol Ort ± SD	429,28±65,47	364,03±49,16	0,008
Total tiyol Ort ± SD	460,26±66,67	399,04±34,33	0,009
Disülfid (SS) Ortanca (min- maks)	13,75(4,25-38,30)	12,75(6,35-46,85)	0,897
%SS/ Natif Ortanca (min- maks)	3,00(1,07-11,36)	3,39(1,56-18,65)	0,426
%SS/Total Ortanca (min- maks)	2,83(1,05-9,26)	3,18(1,51-13,58)	0,426
%Natif/Total Ortanca (min- maks)	94,33(81,49-97,90)	93,65(72,83-96,98)	0,426

SS: disülfid; Ort: ortalama; SD: standart deviasyon; min: minimum; maks: maksimum

Olguların %26,7'sinde (n=8) böbrek tutulumu saptandı. Bu 8 olgunun 3'ünde nefrokalsinozis, 2'sinde böbrek taşı ve 3'ünde böbrek boyutlarında ve parankim ekojenitesinde artış saptandı.

Böbrek tutulumu varlığına göre Natif tiyol, total tiyol, disülfid (SS), %SS/natif, %SS/total, %natif/total düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Böbrek tutulumu ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

	Böbrek tutulumu yok n=22	Böbrek tutulumu var n=8	P
Natif tiyol ortalama±SD	414,99±57,6	378,85±87,54	0,198
Total tiyol ortalama±SD	442,30±56,63	425,46±83,58	0,532
Disülfid (SS) ortanca(min- maks)	13,2(4,25-29,45)	20,65(5,15-46,85)	0,116
%SS/ Natif ortanca a(min- maks)	3,05(1,07-8,46)	4,74(1,94-18,65)	0,101
%SS/Total ortanca (min- maks)	2,87(1,05-7,24)	4,32(1,87-13,58)	0,101
%Natif/Total ortanca (min- maks)	94,26(85,52-97,9)	91,36(72,83-96,26)	0,101

SS: disülfid; Ort: ortalama; SD: standart deviasyon; min: minimum; maks: maksimum

30 hastanın 27 sinin kemik yoğunluğu değerlendirilmesi bulunuyordu. Hastaların kemik mineral dansitesi Z skoru ortalaması $-2,00 \pm 1,36$ olarak bulundu. 12 hastada osteoporoz saptandı (lomber vertebra Z skoru -2'nin altında), bunların 8'i GDH tip I, 3 hasta GDH tip IX ve 1 hasta GDH tip III tanılı idi. Natif tiyol, total tiyol, disülfit, % SS/Natif, % SS/Total, % Natif/Total düzeyleri ile kemik mineral dansitesi Z skoru arasında anlamlı pozitif ya da negatif korelasyon saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Kemik mineral dansitometrisi ile tiyol/disülfit düzeylerinin karşılaştırılması

Kemik mineral dansitesi Z skoru		
n =27		
Natif tiyol	Rho	,142
Total tiyol	Rho	,061
Disülfit (SS)	Rho	-,248
%SS/ Natif	Rho	-,266
%SS/Total	Rho	-,266
%Natif/Total	Rho	,266

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$; SS: disülfit; Rho: spearman korelasyon katsayısı

4.3.7. Hastaların tam kan sayımı ve kan biyokimyası verilerinin tiyol/disülfit düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Hastaların natif tiyol düzeyi ile nötrofil sayısı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Nötrofil sayısı arttıkça natif tiyol düzeyi azalmaktadır (Rho=-0,366; $p < 0,05$).

% SS/Natif ve %SS/Total oranları ile trombosit sayısı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Trombosit sayısı arttıkça % SS/Natif ve %SS/Total oranları artmaktadır (sırasıyla Rho=0,444; $p < 0,05$; Rho=0,444; $p < 0,05$). % Natif/Total oranı ile trombosit sayısı arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Trombosit sayısı azaldıkça % Natif/Total oranı artmaktadır (Rho=-0,444; $p < 0,05$) (Tablo 34).

Total tiyol düzeyi ve disülfit düzeyi ile CK düzeyi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. CK düzeyi azaldıkça Total tiyol ve disülfit düzeyleri artmaktadır (sırasıyla Rho=-0,393; $p < 0,05$ ve Rho=-0,493; $p < 0,001$).

Disülfit düzeyi ile kreatinin arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Kreatinin düzeyi azaldıkça disülfit düzeyi artmaktadır (Rho=-0,398; $p < 0,05$).

Disülfit düzeyi, %SS/Natif ve %SS/Total oranları ile laktat arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Laktat düzeyi arttıkça disülfit düzeyi, %

SS/Natif ve %SS/Total oranları artmaktadır (sırasıyla Rho=0,423; $p<0,05$, Rho= 0,441; $p<0,05$, Rho=0,441; $p<0,05$).

% Natif/Total oranı ile laktat arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Laktat düzeyi arttıkça % Natif/Total oranı azalmaktadır (Rho=-0,441; $p<0,05$).

% SS/Natif ve %SS/Total oranları ile trigliserid düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Trigliserid düzeyi arttıkça % SS/Natif oranı artmaktadır (sırasıyla Rho= 0,595; $p<0,001$, Rho=0,595; $p<0,001$).

% Natif/Total ile trigliserid arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Trigliserid düzeyi azaldıkça % Natif/Total oranı artmaktadır (Rho=-0,595; $p<0,001$).

GDH hastalarının tiyol/disülfid düzeyleri ile beyaz küre, lenfosit, hemoglobin, glukoz, üre, ALT, AST, ürik asit, total kolesterol, LDL, HDL, C-reaktif protein ve sedimentasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 30).

Tablo 30. Hastaların laboratuvar kan değerlerinin tiyol/disülfid düzeyleri ile karşılaştırılması

		Beyaz küre n=30	Nötrofil n=30	Lenfosit n=30	Hemoglobin n=30	Trombosit n=30
Natif tiyol	Rho	-,124	-,366*	,172	-,038	-,238
Total tiyol	Rho	-,111	-,346	,156	-,040	-,177
Disülfid (SS)	Rho	-,068	-,149	,083	-,343	,333
%SS/ Natif	Rho	,027	,034	-,039	-,272	,444*
%SS/Total	Rho	,027	,034	-,039	-,272	,444*
%Natif/Total	Rho	-,027	-,034	,039	,272	-,444*

* $p<0,05$; ** $p<0,001$; SS: disülfid; Rho: spearman korelasyon katsayısı

		Üre n=30	Kreatinin n=30	AST n=30	ALT n=30	CK n=30	Ürik asit n=30	pH n=30	Laktat n=30
Natif tiyol	Rho	,138	-,164	,077	,159	-,269	-,045	,093	-,168
Total tiyol	Rho	,060	-,186	,013	,122	-,393*	-,084	,134	-,103
Disülfid (SS)	Rho	-,317	-,398*	-,187	-,093	-,493**	-,276	,319	,423*
%SS/ Natif	Rho	-,263	-,277	-,203	-,157	-,348	-,261	,204	,441*
%SS/Total	Rho	-,263	-,277	-,203	-,157	-,348	-,261	,204	,441*
%Natif/Total	Rho	,263	,277	,203	,157	,348	,261	-,204	-,441*

* $p<0,05$; ** $p<0,001$; SS: disülfid; Rho: spearman korelasyon katsayısı

		Trigliserid n=30	Total kolesterol n=30	LDL n=30	HDL n=30	Serum glukoz n=30
Natif tiyol	Rho	-,274	-,089	,059	,161	-,266
Total tiyol	Rho	-,173	-,067	,038	,106	-,267
Disülfit (SS)	Rho	,519**	,321	,197	-,255	,123
%SS/ Natif	Rho	,595**	,304	,137	-,306	,193
%SS/Total	Rho	,595**	,304	,137	-,306	,193
%Natif/Total	Rho	-,595**	-,304	-,137	,306	-,193

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; SS: disülfit; Rho: spearman korelasyon katsayısı

		CRP n=30	Sedimentasyon n=30
Natif tiyol	Rho	-,233	,067
Total tiyol	Rho	-,201	,086
Disülfit (SS)	Rho	,044	,321
%SS/ Natif	Rho	,094	,295
%SS/Total	Rho	,094	,295
%Natif/Total	Rho	-,094	-,295

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; SS: disülfit; Rho: spearman korelasyon katsayısı

4.3.8. Kötü metabolik kontrollü hastaların laboratuvar değerlerinin tiyol/disülfit düzeyleri ile karşılaştırılması

Kan sayımı değerleri açısından değerlendirildiğinde metabolik kontrolü kötü olan GDH Tip Ia hastalarında:

- Natif tiyol düzeyi ile nötrofil sayısı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Nötrofil sayısı arttıkça natif tiyol düzeyi azalmaktadır (Rho=-0,786; $p < 0,05$).
- Total tiyol düzeyi ile nötrofil sayısı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Nötrofil sayısı arttıkça total tiyol düzeyi azalmaktadır (Rho=-0,786; $p < 0,05$).
- % SS/Natif oranı ve % SS/Total oranı ile trombosit sayısı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Trombosit sayısı arttıkça % SS/Natif oranı ve % SS/Total oranı azalmaktadır (sırasıyla Rho=-0,714; $p < 0,05$, Rho=-0,714; $p < 0,05$).
- % Natif/Total oranı ile trombosit sayısı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Trombosit sayısı arttıkça % Natif/Total oranı artmaktadır (Rho=0,714; $p < 0,05$). (Tablo 31)

Metabolik kontrolü kötü olan GDH Tip Ib ve Tip III hastalarının tiyol/disülfid düzeyleri ile beyaz küre, nötrofil, lenfosit ve hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. (Tablo 31).

Tablo 31. Kötü metabolik kontrollü hastaların kan sayımı değerleri ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırması

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia hastaları		Beyaz küre	Nötrofil	Lenfosit	Hemoglobin	Trombosit
		n=8	n=8	n=8	n=8	n=8
Natif Tiyol	Rho	-,500	-,786*	,071	-,119	-,595
Total Tiyol	Rho	-,500	-,786*	,071	-,119	-,595
Disülfid (SS)	Rho	-,551	-,479	-,275	-,407	-,695
%SS/ Natif	Rho	-,500	-,381	-,357	-,333	-,714*
%SS/Total	Rho	-,500	-,381	-,357	-,333	-,714*
%Natif/Total	Rho	,500	,381	,357	,333	,714*

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaları		Beyaz küre	Nötrofil	Lenfosit	Hemoglobin	Trombosit
		n=4	n=4	n=4	n=4	n=4
Natif Tiyol	Rho	-,211	-,400	-,400	,600	-,800
Total Tiyol	Rho	-,211	-,400	-,400	,600	-,800
Disülfid (SS)	Rho	,738	,800	,800	0,000	,400
%SS/ Natif	Rho	,738	,800	,800	0,000	,400
%SS/Total	Rho	,738	,800	,800	0,000	,400
%Natif/Total	Rho	-,738	-,800	-,800	0,000	-,400

Kötü metabolik kontrollü GDH tip III		Beyaz küre	Nötrofil	Lenfosit	Hemoglobin	Trombosit
		n=8	n=8	n=8	n=8	n=8
Natif Tiyol	Rho	,214	-,333	,262	,275	-,429
Total Tiyol	Rho	,238	-,167	0,000	,443	-,310
Disülfid (SS)	Rho	,167	0,000	-,071	-,132	,571
%SS/ Natif	Rho	,048	,071	-,167	-,108	,595
%SS/Total	Rho	,048	,071	-,167	-,108	,595
%Natif/Total	Rho	-,048	-,071	,167	,108	-,595

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; SS: disülfid; Rho: spearman korelasyon katsayısı

Metabolik kontrolü kötü olan hastaların kan gazı inceleme sonuçları değerlendirildiğinde:

Metabolik kontrolü kötü olan GDH Tip Ia hastalarının;

- % SS/Natif oranı, % SS/Total oranı ile pH değeri arasında **pozitif** yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. pH değeri arttıkça % SS/Natif ve % SS/Total oranları artmaktadır (sırasıyla $Rho=0,732$; $p<0,05$, $Rho=0,732$ $p<0,05$).
- % Natif/Total oranı ile pH değeri arasında **negatif** yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. pH değeri azaldıkça % Natif/Total oranı artmaktadır ($Rho=-0,732$ $p<0,05$). (Tablo 32)

Metabolik kontrolü kötü olan GDH Tip III hastalarının;

- % SS/Natif oranı ile ALT değeri arasında **pozitif** yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ALT değeri arttıkça % SS/Natif oranı artmaktadır ($Rho=0,714$ $p<0,05$).
- % SS/Total oranı ile ALT değeri arasında **pozitif** yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ALT değeri arttıkça % SS/Total oranı artmaktadır ($Rho=0,714$ $p<0,05$).
- % Natif/Total oranı ile ALT değeri arasında **negatif** yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ALT değeri azaldıkça % Natif/Total oranı artmaktadır ($Rho=-0,732$ $p<0,05$). (Tablo 32).

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaların tiyol/disülfid düzeyleri ile üre, kreatinin, AST, ALT, CK, ürik asit, pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (Tablo 32).

Metabolik kontrolü kötü olan GDH Tip Ib hastalarının;

- Natif tiyol ve total tiyol düzeyleri ile trigliserid düzeyi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Trigliserid düzeyi azaldıkça natif tiyol ve total tiyol düzeyi artmaktadır (sırasıyla $Rho=-1,000$; $p<0,001$, $Rho=-1,000$; $p<0,001$).
- Disülfid düzeyi, % SS/Natif oranı ve % SS/Total oranı ile sedimentasyon düzeyi arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sedimentasyon düzeyi azaldıkça disülfid düzeyi, % SS/Natif oranı ve % SS/Total oranı artmaktadır (sırasıyla $Rho=-0,1000$; $p<0,001$, $Rho=-1,000$ $p<0,001$, $Rho=-1,000$ $p<0,001$).

- % Natif/Total oranı ile sedimentasyon düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sedimentasyon düzeyi arttıkça %Natif/Total oranı artmaktadır ($Rho=1,000$ $p<0,001$).

Metabolik kontrolü kötü olan GDH Tip III hastaların;

- Natif tiyol düzeyi ve % Natif/Total oranı ile serum glukoz düzeyi arasında negatif yönde, % SS/Natif oranı ve % SS/Total oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Serum glukoz düzeyi azaldıkça natif tiyol düzeyi ve % Natif/Total oranı artmakta, % SS/Natif ve % SS/Total oranları ise azalmaktadır (sırasıyla $Rho=-0,762$; $p<0,05$, $Rho=-0,714$; $p<0,05$, $Rho=0,714$; $p<0,05$, $Rho=0,714$; $p<0,05$).

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia hastalarının tiyol/disülfid düzeyleri ile laktat, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, serum glukoz, CRP, sedimentasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib, Tip III hastalarının tiyol/disülfid düzeyleri ile CRP, sedimentasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. (Tablo 32)

Tablo 32. Kötü metabolik kontrollü hastaların laboratuvar değerleri ile tiyol/disülfid düzeylerinin karşılaştırılması

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia hastaları		Üre	Kreatinin	AST	ALT	CK	Ürik asit	pH
		n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8
Natif Tiyol	Rho	,548	,086	,287	-,095	,190	,108	,220
Total Tiyol	Rho	,548	,086	,287	-,095	,190	,108	,220
Disülfid (SS)	Rho	-,132	,401	-,187	,192	-,311	-,343	,810*
%SS/ Natif	Rho	-,119	,307	-,311	,119	-,357	-,455	,732*
%SS/Total	Rho	-,119	,307	-,311	,119	-,357	-,455	,732*
%Natif/Total	Rho	,119	-,307	,311	-,119	,357	,455	-,732*

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaları		Üre	Kreatinin	AST	ALT	CK	Ürik asit	pH
		n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4	n=4
Natif Tiyol	Rho	,400	,400	,400	,400	-,600	-,400	,316
Total Tiyol	Rho	,400	,400	,400	,400	-,600	-,400	,316
Disülfid (SS)	Rho	-,800	-,800	-,800	-,800	0,000	,200	-,316
%SS/ Natif	Rho	-,800	-,800	-,800	-,800	0,000	,200	-,316
%SS/Total	Rho	-,800	-,800	-,800	-,800	0,000	,200	-,316
%Natif/Total	Rho	,800	,800	,800	,800	0,000	-,200	,316

Metabolik kontrolü kötü GDH Tip III hastaları		Üre	Kreatinin	AST	ALT	CK	Ürik asit	pH
		n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8
Natif Tiyol	Rho	,169	,246	-,738*	-,595	-,024	0,000	-,168
Total Tiyol	Rho	,410	,295	-,500	-,429	,071	0,000	-,072
Disülfid (SS)	Rho	,133	-,430	,714*	,619	-,095	-,419	,299
%SS/ Natif	Rho	,072	-,381	,810*	,714*	,048	-,371	,252
%SS/Total	Rho	,072	-,381	,810*	,714*	,048	-,371	,252
%Natif/Total	Rho	-,072	,381	-,810*	-,714*	-,048	,371	-,252

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia hastaları

		Laktat n=8	Trigliserid n=8	T.kol. n=8	LDL n=8	HDL n=8	Glukoz n=8
Natif Tiyol	Rho	-,476	-,286	,167	,405	,455	-,262
Total Tiyol	Rho	-,476	-,286	,167	,405	,455	-,262
Disülfit (SS)	Rho	-,060	-,060	,299	,323	,223	-,263
%SS/ Natif	Rho	-,095	0,000	,190	,238	,120	-,143
%SS/Total	Rho	-,095	0,000	,190	,238	,120	-,143
%Natif/ Total	Rho	,095	0,000	-,190	-,238	-,120	,143

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia hastaları

		CRP n=8	Sedimentasyon n=8
Natif Tiyol		-,452	,143
Total Tiyol		-,452	,143
Disülfit (SS)		,120	,443
%SS/ Natif		,238	,333
%SS/Total		,238	,333
%Natif/ Total		-,238	-,333

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaları

		Laktat n=4	Trigliserid n=4	T. kol n=4	LDL n=4	HDL n=4	Serum glukoz n=4
Natif Tiyol	Rho	-,800	-1,000**	-,800	-,800	,400	-,800
Total Tiyol	Rho	-,800	-1,000**	-,800	-,800	,400	-,800
Disülfit (SS)	Rho	1,000**	,800	,400	,400	-,800	,400
%SS/ Natif	Rho	1,000**	,800	,400	,400	-,800	,400
%SS/Total	Rho	1,000**	,800	,400	,400	-,800	,400
%Natif/ Total	Rho	-1,000**	-,800	-,400	-,400	,800	-,400

Kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaları

		CRP n=4	Sedimentasyon n=4
Natif Tiyol	Rho	,800	,800
Total Tiyol	Rho	,800	,800
Disülfit (SS)	Rho	-,400	-1,000**
%SS/ Natif	Rho	-,400	-1,000**
%SS/Total	Rho	-,400	-1,000**
%Natif/ Total	Rho	,400	1,000**

Kötü metabolik kontrollü GDH tip III hastaları

		Laktat n=8	Trigliserid n=8	T.kol n=8	LDL n=8	HDL n=8	Serum glukoz n=8
Natif Tiyol	Rho	-,263	-,333	-,262	-,371	,551	-,762*
Total Tiyol	Rho	-,515	-,452	-,524	-,443	,455	-,548
Disülfit (SS)	Rho	,072	,286	-,143	,120	-,611	,619
%SS/ Natif	Rho	,120	,357	-,071	,180	-,671	,714*
%SS/Total	Rho	,120	,357	-,071	,180	-,671	,714*
%Natif/Total	Rho	-,120	-,357	,071	-,180	,671	-,714*

Kötü metabolik kontrollü GDH tip III hastaları

	CRP n=8	Sedimentasyon n=8
Natif Tiyol	-,310	-,180
Total Tiyol	-,262	-,263
Disülfit (SS)	-,262	-,072
%SS/ Natif	-,071	-,060
%SS/Total	-,071	-,060
%Natif/Total	,071	,060

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; GDH: Glikojen depo hastalığı; SS: disülfit; Rho: spearman korelasyon katsayısı; CK: kreatin kinaz; ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz; CRP: C-reaktif protein; T.kol: total kolesterol; HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein;

5. TARTIŞMA

Canlı dokularda sürekli kontrollü bir şekilde serbest oksijen radikalleri (SOR) ve antioksidanlar üretilir. Doku bütünlüğü ve fonksiyonları normal fizyolojik şartlarda oksidan/antioksidan dengede antioksidanların üstünlüğü ile sürdürülür (181-183). Bu dengenin oksidanların lehine bozulması oksidatif stres olarak ifade edilen doku hasarına yol açmaktadır (184). Tiyoller oksidatif strese oldukça duyarlı ve en önemli antioksidanlardan biridir. Hücreler oksidatif strese maruz kaldığında, ilk tüketilen antioksidanlar tiyol gruplarıdır (167). İnsanlarda normal metabolizma veya patolojik süreçlerden kaynaklanan serbest radikaller, tiyole bağımlı enzimlerin yapı ve işlevlerinde bozulmaya ve hücre ortamında tiyol-disülfid dengesinde bir değişikliğe neden olurlar. Plazma tiyol düzeyinin azalması, artmış serbest radikal üretimini gösterir. Bozulmuş dinamik tiyol/disülfid dengesinin birçok hastalık patogenezinin sorumluluğu gösterilmiştir (174).

Glikojen depo hastalıklarında oksidatif stresin rolünün oksidan-antioksidan enzim düzeyleri ölçümleri ile araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır (20,21,22,185). Bu çalışmaların bir kısmında GDH'larında oksidatif strese bağlı doku hasarının arttığı gösterilmiştir (20,21). Öte yandan GDH hastalarında antioksidan kapasitenin arttığı ve bunun hastaları oksidatif stresten koruduğu yönünde bulgular gözlenen çalışmalar da bulunmaktadır (22,152)

Çalışmamız GDH'larında oksidan-antioksidan durumun tiyol/disülfid homeostazı ile değerlendirildiği, hastalarda tiyol/disülfid dengesinin hastaların kan değerleri ve çeşitli organ hasarı ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu amaçla tüm GDH hastaları kontrol grubu ile kıyaslanmış ardından GDH alt grupları hem kontrol grubu ile hem de kendi aralarında tiyol/disülfid homeostazı açısından değerlendirilmiş, en son olarak da metabolik olarak kötü kontrollü hastalar ayrı olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada oksidan-antioksidan durumun değerlendirilmesi amacı ile tüm GDH hastaları (GDH tip I, III ve IX) bir arada kontrol grubu ile kıyaslandığında tiyol/disülfid parametreleri olan total tiyol, natif tiyol, total tiyol, disülfid düzeyleri ile %SS/ Natif, %SS/Total, %Natif/Total tiyol oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde GDH alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde tip Ia, tip Ib, Tip IX hastalarının total tiyol, natif tiyol, disülfid düzeyleri, %SS/ Natif, %SS/Total, %Natif/Total tiyol oranları ile kontrol grubu arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir. Buna karşılık, GDH tip III hastalarında total tiyol düzeyinin kontrol gruba göre anlamlı düşük olduğu ($p<0,016$), natif tiyol düzeyinin de

kontrol gruba göre anlamlı olmamakla birlikte düşük olduğu ($p=0,086$) ve tiyol/disülfid dengesinin bozulduğu belirlenmiştir. GDH tiplerinden farklı olarak GDH tip III hastalarında iskelet kası ve kalp kası tutulumu ve splenomegali gibi ikincil organ tutulumları gözlenebilmektedir. Ayrıca antioksidan etkili ürik asit düzeyinin bu hastalarda normal olması, GDH tip III hastalarında oksidatif stresin göstergesi olan natif ve total tiyol düzeylerinin azalmasına neden olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu hastalarda oksidatif stresin diğer belirteci olan disülfid düzeyinde artış saptanamamıştır.

Glikojen depo hastalıkları alt grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında GDH tip I, III ve IX hastalarının total tiyol, natif tiyol, disülfid düzeyleri, %SS/Natif, %SS/Total, %Natif/Total tiyol oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Kalkan Uçar S. ve arkadaşlarının dislipidemik GDH tip I ve III hastalarında yaptıkları çalışmada eritrositlerde tiyobarbiturik asit reaktif maddeler yüksek saptanmış, bu durum dislipidemik glikojen depo hastalarında oksidatif stres ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Ancak hastalarda sadece glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinde azalma saptanmıştır. GDH grupları ile kontrol grub arasında diğer antioksidan enzimlerin (katalaz, süperoksit dismutaz, arilesteraz ve paraoksanaz) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesindeki azalmanın hastalarda selenyum düzeyinin düşüklüğüne bağlı olduğu düşünülmüştür (185). Çalışmamızda da glikojen depo tip I ve tip III hastalarında dislipidemi bulguları saptanmış ve % SS/Natif ve %SS/Total oranları ile trigliserid düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) saptanmasına karşılık bu hastalarda tiyol/disülfid dengesinde bozulma saptanamamıştır. Bu durumun GDH tip I hastalarında antioksidan etkili ürik asit düzeylerinin yüksek seyretmesine bağlı olarak gelişmiş olabileceği düşünülmüştür (152,186).

Tüm hastalar metabolik kontrol düzeyleri açısından değerlendirildiklerinde kötü metabolik kontrollü GDH'lerde, iyi metabolik kontrollü hastalara göre natif tiyol düzeyleri anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,036$). Total tiyol düzeylerinde düşüklük saptanmakla birlikte bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.064$). Hastaların disülfid düzeyleri, disülfid/natif tiyol, disülfid/total tiyol, natif/total tiyol oranlarında ise fark saptanmadı. Literatürde iyi metabolik kontrolün glikojen depo hastalıklarında oksidatif stres üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışma olmamakla birlikte, iyi metabolik kontrolün diğer metabolik hastalıklarda oksidatif stresi azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Zübarioğlu ve ark. akçaağaç şurubu kokulu idrar hastalığı (MSUD) hastalarında tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmiş, çalışmada düzenli takip edilen ve diyet uyumu iyi olan hastalarda tiyol/disülfid dengesinin bozulmadığı ve iyi metabolik kontrolün oksidatif stresi azalttığı, ek

antioksidan tedaviye gerek kalmadığı belirtilmiştir (187). Çalışmamızda kötü metabolik kontrollü GDH hastalarında natif tiyol düzeyinde düşüş ve tiyol/disülfid homeostazının bozulduğu gösterilmekle birlikte disülfid düzeylerinde artış saptanamamıştır. İyi metabolik kontrollü glikojen depo hastalarımızda ise kontrol gruba göre tiyol/disülfid düzeylerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuç iyi metabolik kontrolün oksidatif stresi önleyebileceğini düşündürmüştür.

İkincil Organ tutulumu ve oksidatif stres;

Çalışmamızda GDH hastalarının tamamında ultrasonografik incelemede hepatomegali varlığı saptandı. Hepatomegali ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Ancak kötü metabolik kontrollü GDH tip III hastalarında serum ALT düzeyi ile disülfid/total tiyol ve disülfid/natif tiyol oranları arasında pozitif yönde, natif/total tiyol oranı arasında ise negatif yönde ilişki saptandı. Literatürde oksidatif stresin karaciğer hastalığı patogenezindeki rolü ile ilişkili çalışmalar vardır. Liang-Mou Kuo ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada *Rabdosia rubescens* ekstraktından alınan oridonin maddesinin karaciğer hücrelerinde N-asetil sisteinin inhibisyonu ve hücre içi glutatyonun tüketilmesi etkisi ile hücrelerde artmış apoptozis ve zamanla karaciğer fibrozunun geliştiğini göstermiştir (188). Dertli ve ark, 71 tedavi almamış kronik hepatit B, 50 kronik B hepatitle ilişkili karaciğer sirozu olan hasta ve 45 sağlam kontrol grubunda dinamik tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmiş, hepatit B ile ilişkili kronik karaciğer hastalarında oksidatif strese bağlı dinamik tiyol/disülfid dengesinin bozulduğunu göstermişlerdir. Çalışmada hem kronik hepatit B, hem karaciğer sirozlu hastalarda total ve natif tiyol düzeyi kontrol gruba göre anlamlı düşük, disülfid/total tiyol ve disülfid/natif tiyol oranları ise kontrol gruba göre yüksek olduğu gözlenmiştir (189). Bizim çalışmamızda ALT düzeyi ile disülfid/total tiyol ve disülfid/natif tiyol oranları arasında pozitif yönde ($p<0,05$), natif/total tiyol oranı arasında ise negatif yönde ($p<0,05$) korelasyon saptanması GDH tip III hastalarında karaciğer hasarının oksidatif strese katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde İshii ve ark. yaptığı çalışmada, doksisisikline bağlı mitokondriyel solunum zinciri disfonksiyonu ve kronik oksidatif stres oluşturulan transgenik farelerde plasental anjiyodisplazi, trombositoz ve splenomegali yüksek oranda saptanmıştır. Bu patolojilerin farelerde hamileliği, doğurganlığı ve doğum oranlarını etkilediği, bazen maternal ölüme neden olan tekrarlayan düşüklere neden olduğu gösterilmiştir (190). Diğer bir çalışmada Yıkılmaz ve ark. (191) esansiyel trombositopenili hastalarda tiyol/disülfid homeostazına bakmışlar. Total ve natif tiyol düzeylerinin hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır.

Splenomegalisi olan esansiyel trombositopenili hastalar ile splenomegalisi olmayan hastalar arasında yapılan karşılaştırmada ise tiyol/disülfid homeostazı ile dalak çapı arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda 6 hasta GDH tip III, 3 hasta GDH tip Ib, 1 hasta GDH tip Ia ve 1 hasta GDH tip IX olmakla 11 hastada splenomegali olduğu gözlenmiştir. Yıkılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın aksine, splenomegali saptanan hastalarımızda splenomegali olmayan hastalara göre total tiyol ve natif tiyol düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p=0,009$; $p=0,008$). Splenomegalinin daha çok GDH tip III hastalarında görülmesi nedeni ile bu durumun GDH tip III hastalarında bozulmuş tiyol/disülfid dengesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Wai Han Yiu ve ark. tarafından yapılan çalışmada GDH tip Ia tanılı farelerde angiotensin II ve transforming büyüme faktörü- β 1 (TGF β 1) aracılığı ile artan oksidatif strese bağlı böbrek fibrozisi gösterilmiştir. Angiotensin II ve TGF β 1'in fagositik olmayan hücrelerde NADPH oksidazların aktive olması ve ROS detoksifikasyonunu baskılaması gibi etkilerinin olduğu düşünülmüştür (20). Eren ve arkadaşları nefropatisi olan tip 2 diyabet hastalarında tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmiş, böbrek tutulumu olan hastalarda natif ve total tiyol düzeylerinin kontrol gruba göre düşük olduğu, oksidan-antioksidan dengenin disülfid yönüne kaydığını saptamışlardır (192). Çalışmamızda 8 GDH hastasında karın ultrasonografi incelemesinde böbrek tutulumu olduğu gözlenmiştir (4 GDH tip Ia, 3 GDH tip Ib ve 1 GDH tip IX tanılı hasta). Bu hastaların 2'sinde böbrek taşı, 3'ünde nefrokalsinoz ve 3'ünde nefromegali ve böbrek ekojenite artışı saptanmıştır. Böbrek tutulumu ile tiyol/disülfid düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Ancak, Eren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya benzer şekilde böbrek tutulum bulguları olan hastalarımızda total ve natif tiyol düzeylerinin böbrek tutulum bulguları olmayan hastalara göre düşük, disülfid düzeyinin ise yüksek olması böbrek hasarı olan olgularda oksidatif stresin daha yüksek olabileceğini düşündürmüştür. Öte yandan Rodrigues ve ark. kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz alan 22 hastada yaptıkları çalışmada serum sistin/sistein oranının serum kreatinin düzeyi ile pozitif korele olduğunu saptamış, üreminin oksidatif stresi tetiklediği ve üremik koşullarda serum kreatinin düzeyinin kantitatif oksidatif stres biyomarkeri olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (193). Bizim çalışmada ise kreatinin değeri normal olmakla birlikte bu çalışmalardan farklı olarak serum kreatinin ile disülfid düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir.

Hastaların ekokardiyografik bulguları ile oksidatif stres arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; çalışmaya alınan 30 hastadan 2'sinde sol ventrikül hipertrofisi ve 3'ünde ise septal hipertrofi saptanmıştır. Bu hastaların hepsinin GDH tip III tanılı hastalar olduğu

gözlenmiştir. Hastaların ekokardiyografik inceleme sonucunun normal ve anormal olma durumu ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Öte yandan hastaların sol ventrikül kitle indeksi ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında da ilişki bulunmamıştır. Nakamura ve ark. hipertrofik kardiyomiyopati 31 hastada septumun sağ ventrikül tarafından alınan endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde lipid peroksidasyon ürünü olan 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) proteinini immünohistokimyasal olarak incelemiştir; hastalarda kontrol gruba göre HNE ekspresyonu anlamlı derecede yüksek saptanmış ve HNE düzeyleri ile sol ventrikül çapı arasında pozitif, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur. Sonuç olarak oksidatif stresle sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfonksiyon arasında ilişkinin olduğu, hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda kalp yetmezliğinin patogenezinde oksidatif stresin rolünün olabileceğini gösterilmiştir (194). Çalışmamızda da hipertrofik kardiyomiyopati varlığı ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlam bulunmasa da kardiyak hipertrofisi olan hastaların total ve natif tiyol düzeylerinin diğer hastalara göre düşük olduğu görülmüştür.

Elmas ve arkadaşları obez çocuklarda dinamik tiyol/disülfid homeostazı ile kardiyovasküler ve inflamatuvar markerlerin ilişkisini araştırmış, obez çocukların kontrol gruba göre serum total tiyol ve natif tiyol düzeylerinin anlamlı düşük olduğu, disülfid/total tiyol ve disülfid/natif tiyol oranlarının anlamlı yüksek olduğu, obez çocukların sol ventrikül kitle indeksi ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı kontrol gruba göre anlamlı yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca obez grubta sol ventrikül kitle indeksi ile total ve natif tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında ise anlamlı korelasyon bulunmamıştır (195). Çalışmamızda da benzer şekilde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Literatürde osteoporoz ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen bu çalışmalarda yaş ortalamasının ileri olduğu görülmektedir. (196,197). Korkmaz ve ark, sağlıklı 40 postmenopozal kadın ile osteoporozu olan 35 postmenopozal kadında osteoporoz ile dinamik tiyol/disülfid homeostazını araştırmış osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda disülfid/natif tiyol ve disülfid/total tiyol oranları anlamlı yüksek saptamıştır. Sonuç olarak osteoporozlu hastalarda N-asetil sistein tedavisinin etkili olabileceğini öne sürmüştür (196). Benzer çalışmada Şahin ve ark. postmenopozal kadınlarda yaptıkları çalışmada bu grupta oksidan malondialdehit düzeyinin sağlıklı kadınlara göre arttığını saptamış, oksidatif stres ile osteoporoz arasında ilişkinin olduğunu göstermiştir

(197). Çalışmamızda 27 hastanın kemik yoğunluğu değerlendirildi, 13 hastada osteoporoz saptandı (lomber vertebra Z skoru -2'nin altında), bunların 8'i GDH tip I grubunda idi. Hastalarda kemik yoğunluğu ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Bu durum, osteoporozlu hastaların çoğunun antioksidan kapasitesi yüksek olan GDH tip I tanılı olması ve literatürdeki çalışmaların aksine hastalarımızın yaş ortalamasının düşük olmasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Literatürde Dogantekin ve ark, 48 kanser hastasında kemoterapiye bağlı gelişen nötropeni döneminde ve G-CSF tedavisi sonrası remisyon döneminde serum MDA (malondialdehid), LDH (laktat dehidrojenaz), ARE (arilesteraz), HDL (yüksek dansiteli lipoprotein), PON1 (paroksonaz) ve ALP (alkalen fosfataz) düzeyleri çalışılarak oksidatif stres durumunu değerlendirmiştir. Antioksidan etkili PON1 ve ARE düzeyleri nötropenik dönemde anlamlı şekilde diğer gruba göre yüksek, lipid peroksidasyonundan sorumlu olan oksidan MDA düzeyi ise nötropenik dönemde remisyon döneme göre düşük bulunmuştur. Sonuç olarak nötrofillerin serbest oksijen radikalleri üreten hücrelerden biri olduğu ve oksidatif strese katkı sağladığı gösterilmiştir (198). Bizim çalışmamızda 5 GDH tip Ib, 1 GDH tip Ia ve 1 GDH tip IX hastada toplam 7 hastada nötrofil sayısı düşük saptanmıştır. Nötrofil sayısı ile natif tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken ($p<0,05$); GDH alt tiplerine göre incelendiğinde, sadece kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia vakalarında nötrofil sayısı ile natif ve total tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).

Esansiyel trombositopenili hastalarda trombopeni ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada Yıkılmaz ve ark. esansiyel trombositopenili hastalarda tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmiş, total ve natif tiyol düzeylerinin hastalarda yüksek olduğunu bulmuşlar. Ancak tiyol/disülfid homeostazı ile dalak çapı arasında ilişki saptayamamışlar (199). Bizim çalışmada hastalarımızın disülfid/total tiyol ve disülfid/natif tiyol oranları ile trombosit düzeyi arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Natif tiyol/total tiyol oranı ile trombosit düzeyi arasında ise negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Bu durum Yıkılmaz ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak trombositopenili hastalarda oksidatif stresin düşük olabileceğini düşündürmüştür. GDH tiplerine göre değerlendirildiğinde ise sadece kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia vakalarında trombosit düzeyi ile tiyol/disülfid homeostazı arasında ilişki bulunmuştur.

Sharma ve ark, tip II DM hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada hipertrigliseridemi olan hastaların serum oksidan MDA (malondialdehid) düzeyini yüksek saptamış, trigliserid düzeyi yüksek olan tip II DM hastalarında oksidatif stresin yüksek olduğu ve bunun

kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığını belirtmiştir (200). Uçar Kalkan ve arkadaşlarının dislipidemik GDH tip I ve III hastalarında yaptıkları çalışmada ise eritrositlerde tiyobarbiturik asit reaktif maddeler yüksek saptanmış, bu durum dislipidemik glikojen depo hastalarında oksidatif stres ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (185). Çalışmamızda benzer şekilde hastalarımızın serum trigliserid düzeyi ile disülfid, disülfid/natif tiyol ve disülfid/total tiyol pozitif yönde, natif/total tiyol oranı ile negatif yönde korelasyon saptandı ($p<0,001$). GDH alt tiplerine göre değerlendirildiğinde GDH tip Ib vakalarında trigliserid düzeyi yüksek olanlarda total tiyol düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

Literatürde kan laktat düzeyi ile oksidatif stres arasında ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmada tüm GDH hastaları değerlendirildiğinde kan laktat düzeyleri ile disülfid, %SS/natif tiyol ve %SS/total tiyol oranları arasında pozitif korelasyon, natif/total tiyol oranı arasında ise negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bu durum laktat yüksekliğinin oksidatif strese katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür. GDH alt tipleri değerlendirildiğinde ise sadece kötü metabolik kontrollü GDH tip Ib hastaların kan laktat düzeyleri ile disülfid, %SS/natif tiyol ve %SS/total tiyol oranları arasında pozitif korelasyon, natif/total tiyol oranı arasında ise negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. Diğer GDH gruplarında laktat ile tiyol/disülfid düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürde hem hiperglisemi, hem de hipogliseminin oksidatif strese katkı sağladığını gösteren çalışmalar vardır (201,202). Fiorentino ve arkadaşlarının diyabet hastalarında hiperglisemiye bağlı gelişen oksidatif stresin kardiyovasküler komplikasyonlar üzerindeki rolünü araştırdıkları çalışmada hipergliseminin çeşitli mekanizmalarla (protein kinaz C aktivasyonu, polioli-hekzosamin yolları ve ileri glikasyon ürünleri üretimi gibi) mitokondiyal disfonksiyona neden olarak reaktif oksijen türlerinin birikmesine ve oksidatif hücre hasarına sebep olduğu gösterilmiştir. Hastalarda iyi glisemik kontrolün sağlanması ve hipo-hiperglisemik atakların önlenmesi ROT'lerin üretiminin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir (201). Marfella ve arkadaşları, sağlıklı bireylerde akut hiperglisemi sırasında oksidatif stres markeri olan plazma nitrotirozin düzeyini değerlendirdikleri çalışmada kan glukozu ile nitrotirozin düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır (202). Singh ve arkadaşları, insülin ile hipoglisemi ve streptozosin ile diyabet geliştirilmiş farelerin beyinlerinin farklı bölgelerinde (hemisferler, serebellum, beyin sapı ve diensefalon) lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerini araştırmış, hipoglisemik farelerde katalaz, superoksit dismutaz ve redükte glutatyon düzeylerinde azalma ve reaktif oksijen ürünlerinde ise artış olduğunu belirlemişlerdir (203). Çalışmamızda kötü metabolik kontrollü GDH tip III grubunda natif tiyol düzeyi ve % Natif/Total oranı ile serum glukoz düzeyi arasında negatif

yönde, % SS/Natif oranı ve % SS/Total oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Hiperglisemik durumun antioksidan kapasitenin bir göstergesi olan tiyol düzeyleri ile ters yönlü korele olması oksidatif/antioksidan dengenin oksidatif yöne kaydığını ve hipergliseminin oksidatif strese neden olabileceğini düşündürmüştür.

Ying ve arkadaşları, yaptıkları deneysel çalışmada asidozun antioksidan enzim aktivitelerini azaltarak antioksidan kapasiteyi düşürebileceğini göstermişler (204). Bu çalışmanın aksine bizim çalışmada % SS/Natif oranı ve % SS/Total oranı ile pH değeri arasında pozitif yönde, % Natif/Total oranı ile pH değeri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Ürik asit purin metabolizmasının son ürünüdür. Oksidatif strese katkıda bulunabileceği gibi antioksidan etkilerinin olduğu çalışmalar da vardır (205-207). Ürik asit hidroksil, süperoksit, peroksinitrit anyonu, peroksinitrik asiti etkisizleştirir. Lipit peroksidasyonu engelleyerek koruyucu olarak görev yapabilir. Ürik asit, güçlü bir serbest radikal süpürücü olmasının yanı sıra Fe ve Cu gibi metal iyonlarının şelatörleri olarak da hareket eder (205,208-210). Wittenstein ve ark. yaptığı çalışmada 17 GDH tip Ia tanılı hasta, 17 tip I diabetes mellitus, 18 ailesel hiperkolesterolemi ve 20 sağlıklı kontrol grubun serumlarında oksidatif stres ve antioksidan savunma analiz edilmiş, GDH tip Ia tanılı hastalarda toplam radikal tutucu parametre (TRAP) düzeyi, kan ürik asit, α -tokoferol, sulfhidril grupları ve askorbik asit'in toplamı olarak hesaplanmış ve diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Tek-tek antioksidanlar içerisinde sadece ürik asit düzeyi ile TRAP arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. GDH tip Ia hastalarında ciddi hiperlipidemiye rağmen erken dönem aterosklerozun gelişmemesinde, bu hastalarda antioksidan kapasitenin yüksek olmasının rolü olduğu gösterilmiştir (152). Çalışmamızda ürik asit düzeyi ile tiyol/disülfid arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Bu durumu ürik asitin tiyol havuzuna ait olmayan farklı yapılı antioksidan olmasına bağladık.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında, gerek tüm GDH hastaları ile kontrol grup arasında ve gerekse tek tek GDH tip Ia, GDH tip Ib ve GDH tip IX hastaları ile kontrol grup arasında tiyol/disülfid sonuçlarında anlamlı fark bulunamamıştır. Buna karşılık GDH tip III hastalarında total tiyol düzeyinin kontrol gruba göre anlamlı düşük ve natif tiyol düzeyinin anlamlı olmamakla birlikte düşük olduğu ve tiyol/disülfid dengesinin bozulduğu belirlenmiştir. Ancak bu hastalarda da oksidatif stresin diğer belirteci olan disülfid düzeyinde artış saptanmamıştır. Bu sonucun çalışmadaki eksikliklere bağlı olabileceğini de düşünmekteyiz.

Hasta sayısının az olması, hastaların yaş ortalamasının düşük olması, GDH hastalarında oksidatif stresin sadece homeostatik tiyol/disülfid dengesine göre değerlendirilmesi ve tiyol/disülfid dengesinin yanısıra çeşitli enzimatik-nonenzimatik antioksidanlar ya da oksidan markerlerin kullanılmaması, örneklemin sadece 1 kez yapılmış olması çalışmamızın eksik yanlarıdır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda farklı GDH hasta gruplarında non-enzimatik antioksidan sistemin bir parçası olan tiyol dengesinin durumu incelenmiş; tiyol/disülfid dengesinin sağlıklı çocuk kontrol grubuyla karşılaştırılması, oksidatif stresin hastaların metabolik kontrolü, laboratuvar bulguları ve çeşitli organ hasarı ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışma, Glikojen Depo Hastalıklarında tiyol/disülfid homeostazını değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışma sonucunda;

- Tüm GDH hastaları (GDH tip I, III ve IX) bir arada kontrol grubu ile kıyaslandığında tiyol/disülfid düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- Diğer GDH tiplerinden farklı olarak GDH tip III hastalarında total tiyol düzeyinin kontrol gruba göre anlamlı düşük olduğu ($p<0,016$), natif tiyol düzeyinin de kontrol gruba göre anlamlı olmamakla birlikte düşük olduğu ($p=0,086$) ve tiyol/disülfid dengesinin bozulduğu belirlenmiştir. Ancak bu hastalarda oksidatif stresin diğer belirteci olan disülfid düzeyinde artış saptanmamıştır.
- Kötü metabolik kontrollü hastalarda natif tiyol düzeyi düşük saptanmıştır ($p=0,036$). Ancak disülfid düzeyleri ve disülfid/natif tiyol, disülfid/total tiyol, natif/total tiyol oranlarında ise fark saptanmamıştır. Bu hastalarda total tiyol düzeylerinde düşüklük saptanmakla birlikte bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p=0,064$).
- Hastalarda hepatomegali, kemik yoğunluğu, sol ventrikül kitle indeksi ve epikardiyal yağ doku kalınlığı, böbrek tutulum bulguları ile tiyol/disülfid dengesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- Splenomegalisi olan hastalarda splenomegali olmayan hastalara göre total tiyol ve natif tiyol düzeylerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p=0,009$; $p=0,008$).
- Nötrofil sayısı ile natif tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). GDH tiplerine göre incelendiğinde ise, sadece kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia vakalarında nötrofil sayısı ile natif ve total tiyol düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$).
- Trombosit düzeyi ile disülfid/total tiyol ve disülfid/natif tiyol arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Natif tiyol/total tiyol oranı ile trombosit düzeyi arasında ise negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). GDH tiplerine göre baktığımızda

ise sadece kötü metabolik kontrollü GDH tip Ia vakalarında trombosit düzeyi ile tiyol/disülfid homeostazi arasında ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).

- Trigliserid düzeyi ile disülfid, disülfid/natif tiyol ve disülfid/total tiyol pozitif yönde, natif/total tiyol oranı ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Tiplere baktığımızda ise GDH tip Ib vakalarında trigliserid düzeyi yüksek olanlarda total tiyol düzeyi düşük bulunmuştur ($p<0,001$).
- Kötü metabolik kontrollü GDH tip III grubunda ALT düzeyi ile disülfid/total tiyol ve disülfid/natif tiyol oranları arasında pozitif yönde ($p<0,05$), natif/total tiyol oranı arasında ise negatif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Glikojen depo hastalarında, özellikle uzun dönem komplikasyonların önlenmesi amacıyla, oksidatif strese etkilenme düzeylerini değerlendiren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Chen, Y. T. "The metabolic and molecular bases of inherited disease." *Glycogen storage diseases* (2001): 1521-1551.
2. Kishnani PS, Chen YT. Defects in metabolism of carbohydrates "Glycogen storage diseases". Behrman RE, Kliegman RM, Schor NF, Geme III JWS, Stanton BF (editörler). Nelson Textbook of Pediatrics. 20.baskı. Philedelphia. 2016; 962-973
3. Priya S. Kishnani ve Yuan-Tsong Chen Çeviri: Özlem Ünal. "Glikojen Metabolizması Bozuklukları". Abraham M.Rudolph, George E. Lister, Lewis R. First, Anne A. Gershon (editörler), Murat Yurdakök (çeviri editörü). Rudolph Pediatri. 1.cilt. 2013;599-606.
4. Matteucci, Elena, and Ottavio Giampietro. "Thiol signalling network with an eye to diabetes." *Molecules* 15.12 (2010): 8890-8903.
5. Go, Young-Mi, and Dean P. Jones. "Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease." *Free Radical Biology and Medicine* 50.4 (2011): 495-509.
6. Prabhu, Antony, et al. "Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth." *Cancer research*(2013).
7. Tetik, Sermin, et al. "Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients." (2010).
8. Rodrigues, Silvia D., et al. "Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease." *Blood purification* 34.3-4 (2012): 231-237.
9. Sbrana, Elena, et al. "Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus- infected patients." *Electrophoresis* 25.10- 11 (2004): 1522-1529.
10. Calabrese, Vittorio, et al. "Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia." *Journal of the neurological sciences* 233.1-2 (2005): 145-162.
11. Smeyne M, Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2013;62:13–25

12. Steele, Megan L., et al. "Chronic inflammation alters production and release of glutathione and related thiols in human U373 astroglial cells." *Cellular and molecular neurobiology* 33.1 (2013): 19-30.
13. Kuo, Liang-Mou, et al. "Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells." *Molecules* 19.3 (2014): 3327-3344.
14. Özcan, Oğuzhan, et al. "Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri." *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 6.3 (2015).
15. Söğüt İ, Senat Aydın A, Sağlam Gökmen E, Gün Atak P, Erel Ö, Görmüş DeGrigo U. "Evaluation of oxidative stress and thiol/disulfide parameters according to BMI in adult individuals." *Erciyes Med J* 2018; DOI: 10.5152/etd.2018.0059
16. Urso, Maria L., and Priscilla M. Clarkson. "Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation." *Toxicology* 189.1-2 (2003): 41-54.
17. Clarkson, Priscilla M., and Heather S. Thompson. "Antioxidants: what role do they play in physical activity and health?." *The American journal of clinical nutrition* 72.2 (2000): 637S-646S.
18. Rikans, Lora E., and K. Roger Hornbrook. "Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1362.2-3 (1997): 116-127.
19. Yeum, Kyung-Jin, et al. "Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma." *Archives of biochemistry and biophysics* 430.1 (2004): 97-103.
20. Yiu, Wai Han, et al. "Oxidative stress mediates nephropathy in type Ia glycogen storage disease." *Laboratory Investigation* 90.4 (2010): 620.
21. Kaczor, Jan J., Holly A. Robertshaw, and Mark A. Tarnopolsky. "Higher oxidative stress in skeletal muscle of McArdle disease patients." *Molecular genetics and metabolism reports* 12 (2017): 69-75.
22. Ismail, Nagwa Abdallah, et al. "Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase activities in hepatic tissue from children with glycogen storage disease." *Archives of Medical Science* 5.1 (2009): 86.

23. Erel, Ozcan, and Salim Neselioglu. "A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis." *Clinical biochemistry* 47.18 (2014): 326-332.
24. Biswas, Saibal, Asiya Seema Chida, and Irfan Rahman. "Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling." *Biochemical pharmacology* 71.5 (2006): 551-564.
25. Kishnani P, Koeberl D, Chen Y. Glycogen storage diseases. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A (eds). *Scriver's Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill: New York, 2009:71.
26. Van Creveld, S., and I. Snapper. "Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant." *Bull. Mem. Soc. Med. Hop* 20 (1928): 1315-1324.
27. Demirkol M, Balcı MC. Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları “Glikojen depo hastalıkları” . *Yurdakök M. (editör). Pediatri*. 2017; 147-162
28. Baumgartner, M. R., Saudubray, J. M., & Walter, J. H. (Eds.). (2016). *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. Springer Science & Business Media.
29. Von Gierke, E. "Hepato-nephro-megalia glycogenica (Glykogenspeicher-krankheit der Leber und Nieren)." *Beitr Pathol Anat* 82 (1929): 497-513.
30. Cori, Gerty T., and Carl F. Cori. "Glucose-6-phosphatase of the liver in glycogen storage disease." *Journal of Biological Chemistry* 199.2 (1952): 661-667.
31. Narisawa, Kuniaki, et al. "A new variant of glycogen storage disease type I probably due to a defect in the glucose-6-phosphate transport system." *Biochemical and biophysical research communications* 83.4 (1978): 1360-1364.
32. Gerin, Isabelle, et al. "Sequence of a putative glucose 6- phosphate translocase, mutated in glycogen storage disease type Ib 1." *FEBS letters* 419.2-3 (1997): 235-238.
33. Chen, Shih-Yin, et al. "The glucose-6-phosphate transporter is a phosphate-linked antiporter deficient in glycogen storage disease type Ib and Ic." *The FASEB Journal* 22.7 (2008): 2206-2213.
34. Ihara, K., et al. "Quantitative analysis of glucose- 6- phosphate translocase gene expression in various human tissues and haematopoietic progenitor cells." *Journal of inherited metabolic disease* 23.6 (2000): 583-592.
35. Chen, Li-Yuan, et al. "Impaired glucose homeostasis, neutrophil trafficking and function in mice lacking the glucose-6-phosphate transporter." *Human molecular genetics* 12.19 (2003): 2547-2558.

36. Kishnani, Priya S., et al. "Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics." *Genetics in Medicine* 16.11 (2014): e1.
37. Chou, J., et al. "Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex." *Current molecular medicine* 2.2 (2002): 121-143.
38. Matern, Dietrich, et al. "Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation." *European journal of pediatrics* 161.1 (2002): S10-S19.
39. Chou, Janice Y., and Brian C. Mansfield. "Mutations in the glucose- 6- phosphatase- α (G6PC) gene that cause type Ia glycogen storage disease." *Human mutation* 29.7 (2008): 921-930.
40. Veiga-da-Cunha, Maria, et al. "A gene on chromosome 11q23 coding for a putative glucose-6-phosphate translocase is mutated in glycogen-storage disease types Ib and Ic." *The American Journal of Human Genetics* 63.4 (1998): 976-983.
41. Ekstein, Josef, et al. "Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population." *American Journal of Medical Genetics Part A* 129.2 (2004): 162-164.
42. Janecke, Andreas R., Ertan Mayatepek, and Gerd Utermann. "Molecular genetics of type 1 glycogen storage disease." *Molecular genetics and metabolism* 73.2 (2001): 117-125.
43. Kajihara, Susumu, et al. "Exon redefinition by a point mutation within exon 5 of the glucose-6-phosphatase gene is the major cause of glycogen storage disease type Ia in Japan." *American journal of human genetics* 57.3 (1995): 549.
44. Lam, Ching- Wan, et al. "Glucose- 6- phosphatase gene (727G \rightarrow T) splicing mutation is prevalent in Hong Kong Chinese patients with glycogen storage disease type Ia." *Clinical genetics* 53.3 (1998): 184-190.
45. Matern, Dietrich, et al. "Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation." *European journal of pediatrics* 161.1 (2002): S10-S19.
46. Rake, Jan Peter, et al. "Glycogen storage disease type Ia: Four novel mutations (175delGG, R170X, G266V and V338F) identified." *Human mutation* 13.2 (1999): 173-173.

47. Seydewitz, Hans H., and Dietrich Matern. "Molecular genetic analysis of 40 patients with glycogen storage disease type Ia: 100% mutation detection rate and 5 novel mutations." *Human mutation* 15.1 (2000): 115-116.
48. Stroppiano, M., et al. "Mutations in the glucose-6-phosphatase gene of 53 Italian patients with glycogen storage disease type Ia." *Journal of inherited metabolic disease* 22.1 (1999): 43-49.
49. Melis, Daniela, et al. "Genotype/phenotype correlation in glycogen storage disease type 1b: a multicentre study and review of the literature." *European journal of pediatrics* 164.8 (2005): 501-508.
50. The Human Gene Mutation Database at <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (Accessed on September 23, 2016).
51. Lei, Ke-Jian, et al. "Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus." *American journal of human genetics* 57.4 (1995): 766.
52. Kure, Shigeo, et al. "Molecular analysis of glycogen storage disease type 1b: identification of a prevalent mutation among Japanese patients and assignment of a putative glucose-6-phosphate translocase gene to chromosome 11." *Biochemical and biophysical research communications* 248.2 (1998): 426-431.
53. Santer, René, et al. "Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands." *European Journal of Human Genetics* 9.5 (2001): 388
54. Weston, Brent W., et al. "Glucose-6-phosphatase mutation G188R confers an atypical glycogen storage disease type 1b phenotype." *Pediatric research* 48.3 (2000): 329.
55. Beaudet, Arthur L., et al. "Neutropenia and impaired neutrophil migration in type IB glycogen storage disease." *The Journal of pediatrics* 97.6 (1980): 906-910.
56. Rake, Jan, et al. "Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I)." *European journal of pediatrics* 161.1 (2002): S20-S34.
57. Reddy, Srinevas K., et al. "Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia." *Journal of hepatology* 51.3 (2009): 483-490.
58. Binkiewicz, Anna, and Boris Senior. "Decreased ketogenesis in von Gierke's disease (type I glycogenosis)." *The Journal of pediatrics* 83.6 (1973): 973-978.

59. Fernandes, J., and N. A. Pikaar. "Ketosis in hepatic glycogenosis." *Archives of disease in childhood* 47.251 (1972): 41-46.
60. Wolfsdorf, J. I., L. M. B. Laffel, and J. F. Crigler Jr. "Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease." *Journal of inherited metabolic disease* 20.4 (1997): 559-568.
61. Bandsma, Robert HJ, et al. "Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a." *Pediatric research* 63.6 (2008): 702.
62. Goulart, J. M., et al. "Ischemic stroke in an adult with glycogen storage disease type I." *Journal of Clinical Neuroscience* 17.11 (2010): 1467-1469.
63. Zakon, Samuel J., Abe Oyamada, and I. H. Rosenthal. "Eruptive xanthoma and hyperlipemia in glycogen storage disease (von Gierke's disease)." *AMA archives of dermatology and syphilology* 67.2 (1953): 146-151.
64. Chen, Yuan-Tsong, et al. "Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy." *New England Journal of Medicine* 323.9 (1990): 590-593.
65. Chen, Yuan-Tsong. "Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment." *Pediatric Nephrology* 5.1 (1991): 71-76.
66. Chen YT, Kishnani PS, Koeberl D. Glycogen Storage Diseases. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. <http://ommbid.mhmedical.com/ommbid-index.aspx> (Accessed on October 22, 2014).
67. Giroir, Brett P., et al. "Renal disease in type I glycogen storage disease." *New England Journal of Medicine* 318.26 (1988): 1759-1760.
68. Weinstein, David A., Michael JG Somers, and Joseph I. Wolfsdorf. "Decreased urinary citrate excretion in type 1a glycogen storage disease." *The Journal of pediatrics* 138.3 (2001): 378-382.
69. Restaino, Irene, et al. "Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type 1 glycogen storage disease." *The Journal of pediatrics* 122.3 (1993): 392-396.
70. Lee, Philip J., et al. "Glomerular and tubular function in glycogen storage disease." *Pediatric Nephrology* 9.6 (1995): 705-710.

71. Beegle, Richard D., Laurie M. Brown, and David A. Weinstein. "Regression of hepatocellular adenomas with strict dietary therapy in patients with glycogen storage disease type I." *JIMD Reports, Volume 18*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2014. 23-32.
72. Bianchi, L. "Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours." *European journal of pediatrics* 152.1 (1993): 63-70.
73. Fernanddes, J., J. M. Saudubray, and G. Van den Berghe. "Inborn metabolic diseases." (2000).
74. Zangeneh F, Limbeck GA, Brown BI, Emch JR, Arcasoy MM, Goldenberg VE, Kelley VC. Hepatorenal glycogenosis (type I glycogenosis) and carcinoma of liver. *J Pediatr* 1969; 74:73-83
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; 22:723-32
76. Conti JA, Kemeny N. Type Ia glycogenosis associated with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992; 69(6): 1320-2
77. Weinstein, David A., et al. "Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease." *Blood* 100.10 (2002): 3776-3781.
78. Czapek, Emily E., Daniel Deykin, and Edwin W. Salzman. "Platelet dysfunction in glycogen storage disease type I." *Blood* 41.2 (1973): 235-247.
79. Corby, Donald G., Charles W. Putnam, and Harry L. Greene. "Impaired platelet function in glucose-6-phosphatase deficiency." *The Journal of pediatrics* 85.1 (1974): 71-76.
80. Hutton, R. A., A. J. Macnab, and R. P. Rivers. "Defect of platelet function associated with chronic hypoglycaemia." *Archives of disease in childhood* 51.1 (1976): 49-55.
81. Banugaria, Suhrad G., et al. "Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I." *Molecular genetics and metabolism* 99.4 (2010): 434-437.
82. Cabrera-Abreu, J., et al. "Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX." *Journal of inherited metabolic disease* 27.1 (2004): 1-9.

83. Rake, J. P., et al. "Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: a cross-sectional and longitudinal study." *Journal of inherited metabolic disease* 26.4 (2003): 371-384.
84. Schwahn, Bernd, et al. "Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control." *The Journal of pediatrics* 141.3 (2002): 350-356.
85. Wolfsdorf, Joseph I. "Bones benefit from better biochemical control in type 1 glycogen storage disease." *The Journal of pediatrics* 141.3 (2002): 308-310.
86. Minarich, Laurie A., et al. "Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib." *Genetics in medicine* 14.8 (2012): 737.
87. Sechi, Annalisa, et al. "Fertility and pregnancy in women affected by glycogen storage disease type I, results of a multicenter Italian study." *Journal of inherited metabolic disease* 36.1 (2013): 83-89.
88. Lee, Philip J., et al. "The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism." *Clinical endocrinology* 42.6 (1995): 601-606.
89. Martens, Daniëlle HJ, et al. "Pregnancies in glycogen storage disease type Ia." *American journal of obstetrics and gynecology* 198.6 (2008): 646-e1.
90. Ryan, Isabelle P., Richard J. Havel, and Russell K. Laros Jr. "Three consecutive pregnancies in a patient with glycogen storage disease type IA (von Gierke's disease)." *American journal of obstetrics and gynecology* 170.6 (1994): 1687-1691.
91. Roe T, Thomas D, Gilsanz V, Isaacs HJ, Atkinson J. Inflammatory bowel disease type Ib. *J Pediatr* 1986; 109: 55-59.
92. Visser, Gepke, et al. "Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b—European Study on Glycogen Storage Disease Type 1." *European journal of pediatrics* 161.1 (2002): S120-S123.
93. Melis, Daniela, et al. "Vitamin E Improves Clinical Outcome of Patients Affected by Glycogen Storage Disease Type Ib." *JIMD Reports, Volume 25*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. 39-45.
94. Veiga-da-Cunha, Maria, et al. "The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a." *European Journal of Human Genetics* 7.6 (1999): 717.

95. Saudubray, J. M., H. Ogier de Baulny, and C. Charpentier. "Clinical approach to inherited metabolic diseases." *Inborn metabolic diseases*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2000. 3-41.
96. Chen, Yuan-Tsong, Marvin Cornblath, and James B. Sidbury. "Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease." *New England Journal of Medicine* 310.3 (1984): 171-175.
97. Weinstein, David A., and Joseph I. Wolfsdorf. "Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease." *European journal of pediatrics* 161.1 (2002): S35-S39.
98. Chen, Y-T., et al. "Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch." *European journal of pediatrics* 152.1 (1993): 56-59.
99. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl 1:S112.
100. Wolfsdorf, Joseph I., and David A. Weinstein. "Glycogen storage diseases." *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 4.1 (2003): 95-102.
101. Goldberg, Teresia, and Alfred E. Slonim. "Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases." *Journal of the American Dietetic Association* 93.12 (1993): 1423-1430.
102. Fernandes, J., and JH De Kamer Van. "Glucose, Fructose and Galactose in the diet of patients with glycogen accumulation disease type I." *Maandschrift voor kindergeneeskunde* 32 (1964): 29-34.
103. Fernandes, 5J. "The effect of disaccharides on the hyperlactacidaemia of glucose- 6- phosphatase- deficient children." *Acta Pædiatrica* 63.5 (1974): 695-698.
104. Kishnani, P. S., A. Boney, and Y-T. Chen. "Nutritional deficiencies in a patient with glycogen storage disease type Ib." *Journal of inherited metabolic disease* 22.7 (1999): 795-801.
105. Carvalho, Patrícia Margarida Serra, et al. "Glycogen Storage Disease type 1a—a secondary cause for hyperlipidemia: report of five cases." *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 12.1 (2013): 25.
106. Melis D, Minopoli G, Balivo F, et al. Vitamin E improves clinical outcome of patients affected by glycogen storage disease type Ib. *JIMD Rep* 2015

107. Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver Transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 47-82.
108. Kishnani, Priya S., et al. "Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines." *Genetics in Medicine* 12.7 (2010): 446.
109. HersHKovitz, Eli, et al. "Glycogen storage disease type III in Israel: presentation and long-term outcome." *Pediatric endocrinology reviews: PER* 11.3 (2014): 318-323.
110. Labrune, Philippe, et al. "Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 24.3 (1997): 276-279.
111. Oterdoom, Leendert H., et al. "Hepatocellular adenomas and carcinoma in asymptomatic, non-cirrhotic type III glycogen storage disease." *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD* 24.4 (2015): 515-518.
112. DiMauro, Salvatore, et al. "Debrancher deficiency: neuromuscular disorder in 5 adults." *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 5.5 (1979): 422-436.
113. Brunberg, James A., William F. McCormick, and Sydney S. Schochet. "Type III glycogenosis: An adult with diffuse weakness and muscle wasting." *Archives of neurology* 25.2 (1971): 171-178.
114. Austin, S. L., et al. "Cardiac pathology in glycogen storage disease type III." *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/3. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. 65-72.
115. Sentner, Christiaan P., et al. "Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome." *Journal of inherited metabolic disease* 39.5 (2016): 697-704.
116. Hobson-Webb, Lisa D., et al. "The electrodiagnostic characteristics of glycogen storage disease type III." *Genetics in Medicine* 12.7 (2010): 440.
117. Yang-Feng, Teresa L., et al. "Assignment of the human glycogen debrancher gene to chromosome 1p21." *Genomics* 13.4 (1992): 931-934.
118. Okubo, Minoru, et al. "Molecular and clinical delineation of 12 patients with glycogen storage disease type III in Western Turkey." *Clinica Chimica Acta* 439 (2015): 162-167.

119. Rousseau-Nepton, Isabelle, et al. "A founder AGL mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole-exome sequencing: a case series." *CMAJ* 187.2 (2015): E68-E73.
120. Parvari, Ruti, et al. "A single-base deletion in the 3'-coding region of glycogen-debranching enzyme is prevalent in glycogen storage disease type IIIA in a population of North African Jewish patients." *European Journal of Human Genetics* 5 (1997): 266-270.
121. Santer, René, et al. "Molecular genetic basis and prevalence of glycogen storage disease type IIIA in the Faroe Islands." *European Journal of Human Genetics* 9.5 (2001): 388
122. Dagli, Aditi, Christiaan P. Sentner, and David A. Weinstein. "Glycogen storage disease type III." *GeneReviews®[Internet]*. University of Washington, Seattle, 2016.
123. Dagli, A. I., et al. "Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet." *Journal of inherited metabolic disease* 32.1 (2009): 103-106.
124. Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what we learned in recent years? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18:415-421.
125. Kim JA, Kim JH, Lee BH, et al. Clinical, biochemical, and genetic characterization of glycogen storage type IX in a child with asymptomatic hepatomegaly. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18:138-143.
126. Kishnani, Priya S., et al. "Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)." *Genetics in Medicine* (2019): 1.
127. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. *Journal of Dental and Allied Sciences*. 2012;1(2):63.
128. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest Radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;4(1).
129. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. *Sports medicine*. 2006;36(4):327-58.
130. Özcan, Oğuzhan, et al. "Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri." *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 6.3 (2015).
131. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables—the millennium's health. *International journal of food science & technology*. 2001;36(7):703-25.

132. Uçaktürk, Seyit Ahmet, et al. "Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in Children and Adolescents with Non-Autoimmune Subclinical Hypothyroidism." *Medical Principles and Practice* 27.1 (2018): 44-48.
133. Şimşek, Filiz. "Serbest Oksijen Radikalleri, Antioksidanlar ve Lipit Peroksidasyonu." *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics* 8.1 (1999): 42-47.
134. Griendling, Kathy K., and Garret A. FitzGerald. "Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS." *Circulation* 108.16 (2003): 1912-1916.
135. Frei, Balz. "Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action." *The American journal of medicine* 97.3 (1994): S5-S13.
136. Büyüksulu, Nihal, and Türkan Yiğitbaşı. "Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres." (2015).
137. Goulart M, Batoreu MC, Rodrigues AS, Laires A, Rueff J. Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers. *Mutagenesis*, 2005, 20: 311- 315.
138. Catala, Angel. "An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay." *The international journal of biochemistry & cell biology* 38.9 (2006): 1482-1495.
139. Akkuş T. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 2. Baskı. Konya, Mimoza yayınları, 1995: 34-54.
140. Kurutaş Belge, E., F. İnanç Güler, and M. Kılınç. "Serbest Radikaller." *Arşiv* 13 (2004): 120-13.
141. Bowry VW, Mohr D, Cleary J, Stocker R. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(11):5756-63.
142. Gözcü H. Postmenopoz Kadınlarda Tiyoil Disülfit Dengesi. Erzurum: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2017.
143. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, 2002, 181: 219-222.
144. Karabulut, Hayrullah, and Mehmet Şükrü Gülay "Antioksidanlar" *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1.1:65-76.
145. Sitta, A., et al. "Investigation of oxidative stress parameters in treated phenylketonuric patients." *Metabolic brain disease* 21.4 (2006): 287-296.

146. Moraes, Tarsila Barros, et al. "Role of catalase and superoxide dismutase activities on oxidative stress in the brain of a phenylketonuria animal model and the effect of lipoic acid." *Cellular and molecular neurobiology* 33.2 (2013): 253-260.
147. Barschak, Alethéa G., et al. "Evidence that oxidative stress is increased in plasma from patients with maple syrup urine disease." *Metabolic brain disease* 21.4 (2006): 279-286.
148. Bird, S., et al. "Plasma antioxidant capacity in two cases of tyrosinaemia type 1: one case treated with NTBC." *Journal of inherited metabolic disease* 18.2 (1995): 123-126.
149. Streck, E. L. "Vieira PS, Wannmacher CM, Dutra-Filho CS, Wajner M, and Wyse AT." *in vitro effect of homocysteine on some parameters of oxidative stress in rat hippocampus.* *Metab Brain Dis* 18 (2003): 147-154.
150. Wajner, M., et al. "The role of oxidative damage in the neuropathology of organic acidurias: insights from animal studies." *Journal of inherited metabolic disease* 27.4 (2004): 427-448.
151. Clarke, Lorne A. "The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine." *Expert reviews in molecular medicine* 10 (2008).
152. Wittenstein, Birgit, et al. "Radical trapping in glycogen storage disease 1a." *European journal of pediatrics* 161.1 (2002): S70-S74.
153. Ribas, Graziela S., et al. "Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence?." *Cellular and molecular neurobiology* 31.5 (2011): 653.
154. Matalonga, Leslie, et al. "Treatment effect of coenzyme Q 10 and an antioxidant cocktail in fibroblasts of patients with Sanfilippo disease." *Journal of inherited metabolic disease* 37.3 (2014): 439-446.
155. Platt, Frances M., Barry Boland, and Aarnoud C. van der Spoel. "Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction." *J Cell Biol* 199.5 (2012): 723-734.
156. Seo, Cheong Hoon, and June- Bum Kim. "Therapeutic potential of resveratrol in type I Gaucher disease." *Phytotherapy Research* 29.6 (2015): 835-839.
157. de Mello, A. S., et al. "A-Glucosidase Deficiency Promotes Increasing Protein Oxidative Damage in Pompe Disease Patients." *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 7.306 (2017): 2161-0460.
158. Den Hollander, N. C., et al. "Advanced glycation end products and the absence of premature atherosclerosis in glycogen storage disease Ia." *Journal of inherited metabolic disease* 30.6 (2007): 916-923.

159. Yekeler, Ensar, et al. "Prediction of premature atherosclerosis by endothelial dysfunction and increased intima-media thickness in glycogen storage disease types Ia and III." *Turkish Journal Of Pediatrics* 49.2 (2007): 115.
160. Romay, Ch, C. Pascual, and E. A. Lissi. "The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples." *Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 29.2 (1996): 175-183.
161. Ghiselli, Andrea, et al. "Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data." *Free Radical Biology and Medicine* 29.11 (2000): 1106-1114.
162. Erel, Ozcan. "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status." *Clinical biochemistry* 38.12 (2005): 1103-1111.
163. Baskol, Mevlut, K. Dolbun Seckin, and Gulden Baskol. "Advanced oxidation protein products, total thiol levels and total oxidant/antioxidant status in patients with nash." *Turk J Gastroenterol* 25.1 (2014): 32-7.
164. Prior, Ronald L., and Guohua Cao. "In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods1." *Free Radical Biology and Medicine* 27.11-12 (1999): 1173-1181.
165. Miller, Nicholas J., et al. "A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates." *Clinical science* 84.4 (1993): 407-412.
166. Wayner, D. D. M., et al. "The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* 924.3 (1987): 408-419.
167. Halliwell, Barry, and John MC Gutteridge. "The antioxidants of human extracellular fluids." *Archives of biochemistry and biophysics* 280.1 (1990): 1-8.
168. Sen, Chandan K., and Lester Packer. "Thiol homeostasis and supplements in physical exercise." *The American journal of clinical nutrition* 72.2 (2000): 653S-669S.
169. Turell, Lucía, Rafael Radi, and Beatriz Alvarez. "The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes." *Free Radical Biology and Medicine* 65 (2013): 244-253.

170. Jones, Dean P., and Yongliang Liang. "Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo." *Free Radical Biology and Medicine* 47.10 (2009): 1329-1338.
171. Cremers, Claudia M., and Ursula Jakob. "Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation." *Journal of Biological Chemistry* 288.37 (2013): 26489-26496.
172. Biswas, Saibal, Asiya Seema Chida, and Irfan Rahman. "Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling." *Biochemical pharmacology* 71.5 (2006): 551-564.
173. Circu, Magdalena L., and Tak Yee Aw. "Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis." *Free Radical Biology and Medicine* 48.6 (2010): 749-762.
174. Erel, Ozcan, and Salim Neselioglu. "A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis." *Clinical biochemistry* 47.18 (2014): 326-332.
175. Erenler, Ali K., and Turker Yardan. "Clinical Utility of Thiol/Disulfide Homeostasis." *Clinical laboratory* 63.5 (2017): 867-870.
176. Neyzi, Olcay, et al. "Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years." *Acta paediatrica* 95.12 (2006): 1635-1641.
177. Neyzi, Olcay, et al. "Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri." *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51.1 (2008): 1-14.
178. Lopez, Leo, et al. "Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council." *Journal of the American Society of Echocardiography* 23.5 (2010): 465-495.
179. Devereux, Richard B., et al. "Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings." *The American journal of cardiology* 57.6 (1986): 450-458.
180. Iacobellis, Gianluca, and Howard J. Willens. "Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications." *Journal of the American Society of Echocardiography* 22.12 (2009): 1311-1319.
181. Urso, Maria L., and Priscilla M. Clarkson. "Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation." *Toxicology* 189.1-2 (2003): 41-54.

182. Clarkson, Priscilla M., and Heather S. Thompson. "Antioxidants: what role do they play in physical activity and health?." *The American journal of clinical nutrition* 72.2 (2000): 637S-646S.
183. Rikans, Lora E., and K. Roger Hornbrook. "Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1362.2-3 (1997): 116-127
184. Yeum, Kyung-Jin, et al. "Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma." *Archives of biochemistry and biophysics* 430.1 (2004): 97-103.
185. Ucar, Sema Kalkan, et al. "An association among iron, copper, zinc, and selenium, and antioxidative status in dyslipidemic pediatric patients with glycogen storage disease types IA and III." *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 24.1 (2010): 42-45.
186. Ames, Bruce N., et al. "Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 78.11 (1981): 6858-6862.
187. Zubarioglu, Tanyel, et al. "Evaluation of dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in maple syrup urine disease patients under treatment." *Metabolic brain disease* 32.1 (2017): 179-184.
188. Kuo, Liang-Mou, et al. "Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells." *Molecules* 19.3 (2014): 3327-3344.
189. Dertli, Ramazan, et al. "Dynamic thiol-disulfide homeostasis is disturbed in hepatitis B virus-related chronic hepatitis and liver cirrhosis." *Turkish journal of medical sciences* 48.5 (2018): 985-992.
190. Ishii, Takamasa, et al. "Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion." *Redox biology* 2 (2014): 679-685.
191. Yıkılmaz, Aysun Şentürk, et al. "Thiol-Disulphide Homeostasis in Essential Thrombocythemia Patients." *Journal of Medical Biochemistry* (2018).
192. Eren, Mehmet Ali, et al. "The evaluation of thiol/disulphide homeostasis in diabetic nephropathy." *Diabetes research and clinical practice* 148 (2019): 249-253.

193. Rodrigues, Silvia D., et al. "Plasma cysteine/cystine reduction potential correlates with plasma creatinine levels in chronic kidney disease." *Blood purification* 34.3-4 (2012): 231-237.
194. Nakamura, Kazufumi, et al. "Relationship between oxidative stress and systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy." *Journal of cardiac failure* 11.2 (2005): 117-123.
195. Elmas, Bahri, et al. "Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel indicator of oxidative stress in obese children and its relationship with inflammatory-cardiovascular markers." *Anatolian journal of cardiology* 18.5 (2017): 361.
196. Korkmaz, V., et al. "Thiol/disulfide homeostasis in postmenopausal osteoporosis." *Journal of endocrinological investigation* 40.4 (2017): 431-435.
197. Dikker, Okan, et al. "Examination of Oxidative Stress Markers in Women with Postmenopausal Osteoporosis." *Turk Osteoporoz Dergisi* 24.1 (2018): 15.
198. Dogantekin, Akif, et al. "Oxidative stress and antioxidant parameters in neutropenic patients secondary to chemotherapy." *Pakistan journal of medical sciences* 32.2 (2016): 309.
199. Yıkılmaz, Aysun Şentürk, et al. "Thiol-Disulphide Homeostasis in Essential Thrombocythemia Patients." *Journal of Medical Biochemistry* (2018).
200. Sharma, Devesh, et al. "Relationship of serum apolipoprotein AV levels, oxidative stress and inflammatory biomarkers with hypertriglyceridemia in type 2 diabetes mellitus." *International journal of endocrinology and metabolism* 15.2 (2017).
201. Vanessa Fiorentino, Teresa, et al. "Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases." *Current pharmaceutical design* 19.32 (2013): 5695-5703.
202. Marfella, Raffaele, et al. "Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects." *The Journal of clinical investigation* 108.4 (2001): 635-636.
203. Singh, Puneet, Anu Jain, and Gurcharan Kaur. "Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage." *Molecular and cellular biochemistry* 260.1 (2004): 153-159.
204. Ying, Weihai, et al. "Acidosis potentiates oxidative neuronal death by multiple mechanisms." *Journal of neurochemistry* 73.4 (1999): 1549-1556.

205. Ames, Bruce N., et al. "Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer: a hypothesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 78.11 (1981): 6858-6862.
206. Ok, Eun Jeong, Kiyong Kim, and Sat Byul Park. "Association between Serum Uric Acid and Oxidative Stress in Korean Adults." *Korean journal of family medicine* 39.5 (2018): 295.
207. Fabbrini, Elisa, et al. "Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects." *Diabetes* 63.3 (2014): 976-981.
208. Davies, K. J., and A. Sevanian. "muakkassah–Kelly SF, and Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of antioxidant functions of uric acid." *Biochem J* 235 (1986): 747-754.
209. Einsele, Hermann, et al. "Effect of free radical scavengers and metal ion chelators on hydrogen peroxide and phenylhydrazine induced red blood cell lipid peroxidation." *Free radical research communications* 3.1-5 (1987): 257-263.
210. Miura, T., S. Muraoka, and T. Ogiso. "Inhibitory effect of urate on oxidative damage induced by adriamycin-Fe³⁺ in the presence of H₂O₂." *Research communications in chemical pathology and pharmacology* 79.1 (1993): 75-85.