



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEPATİK GLİKOJEN DEPO HASTALARININ
BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE
METABOLİK KONTROLÜN SAĞLANMASINDA ÇIĞ
MISIR NİŞASTASININ ETKİSİ

Büşra AKYOL YILMAZ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Elvan YILMAZ AKYÜZ

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZİRAN / 2019

TEZ KABUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalında / Programında Büşra AKYOL YILMAZ

tarafından hazırlanan

Hepatik Glikojen Depo Hastalarının Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi Ve Metabolik

Kontrolün Sağlanmasında Çiğ Mısır Nişastasının Etkisi

Başlıklı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile

YÜKSEK LİSANS / ~~DOKTORA TEZİ~~ olarak kabul edilmiştir.

Danışman / Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Elvan YILMAZ AKYÜZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Ana Bilim Dalı

Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum.~~

İMZA

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Binnur OKAN BAKIR

Yeditepe Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum.~~

İMZA

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Aysun YÜKSEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı

Bu tezin Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum.~~

İMZA

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 05/07/2019

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS / ~~DOKTORA~~ tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.


Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Doç.Dr. Meltem YURAL

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.


Büşra AKYOL YILMAZ

05.07.2019

ÖZET

Amaç: Hepatik glikojen depo hastalarının beslenme durumlarını ortaya koymak ve çığ mısır nişastası ile uygulanan beslenme tedavisinin metabolik kontrol üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Ekim 2018 - Nisan 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Polikliniğinde Hepatik Glikojen Depo Hastalığı tanısı konulmuş takipli 8 hasta ile yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalara kişisel ve klinik özelliklerini içeren hepatik glikojen depo hastaları için kullanılan hasta takip formu uygulanmış, hastaların antropometrik ölçümleri ve tedavi için gerekli olan rutin kan parametreleri alınmıştır. Ayrıca hastaların 24 saatlik besin tüketim kayıtları alınarak diyetle uyumları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları $8,0 \pm 5,9$ yıl ve %25'si kız, %75'i erkektir. 6 aylık izlem süresince antropometrik ölçümlerden kilo, boy, karın çevresinde istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edilmiştir (sırasıyla; $p=0,038$ $p<0,001$ $p=0,008$). Çığ mısır nişastası kullanan hastaların biyokimyasal verilerinden glukoz ve ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim bulunmuştur ($p=0,024$ $p=0,044$). Ortalama açlık glukoz düzeyleri başlangıça göre 6.ayda, ALT ise 3.aya göre 6.ayda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p=0,008$ $p=0,017$). Hastaların 3. ayda alınan enerji, 0. ve 3.ayda ise tüketilen protein (%) miktarının önerilenden az olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,012$, $p=0,029$). Ayrıca 0. Ayda tüketilen çığ mısır nişastası (g/kg) miktarı da anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,043$).

Sonuç: Hepatik glikojen depo hastalarına verilen tıbbi beslenme tedavisinde çığ mısır nişastası kullanımı normogliseminin sağlanmasında etkilidir ve oluşabilecek komplikasyonları önlemektedir. Beslenme tedavilerinin doğru uygulanması, hastaların büyüme ve gelişmesine katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glikojen depo hastalığı, Çığ mısır nişastası, Beslenme tedavisi, Metabolik kontrol

ABSTRACT

Aim: To determine the nutritional status of hepatic glycogen storage patients and to investigate the effect of nutritional therapy with raw corn starch on metabolic control.

Materials and methods: The study was conducted between October 2018 - April 2019 with 8 patients diagnosed as Hepatic Glycogen Depot Disease in Pediatric Metabolism Outpatient Clinic of SBU Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. The patients were included in the study to determine the demographic characteristics and the patient follow-up form used for hepatic glycogen storage patients. Anthropometric measurements, blood parameters required for diagnosis and treatment were taken. In addition, dietary compliance of the patients was evaluated by taking 24-hour food consumption records.

Results: The mean age of the patients was 8.0 ± 5.9 years and 25% were female and 75% were male. During the 6-month follow-up, there was a statistically significant change in weight, height and abdominal circumference from anthropometric measurements ($p = 0.038$ $p < 0.001$ $p = 0.008$, respectively). There was a statistically significant change in glucose and ALT levels from the biochemical data of the patients using raw corn starch ($p = 0.024$ $p = 0.044$). Mean fasting glucose levels were significantly higher in the 6th month compared to baseline and ALT was significantly higher in the 6th month compared to the 3rd month ($p = 0.008$ $p = 0.017$). It was determined that the amount of energy consumed in the 3rd month and the protein (%) consumed in the 0th and 3th months were less than the recommended ($p < 0.001$, $p = 0.012$, $p = 0.029$, respectively). In addition, the amount of raw corn starch (g/kg) consumed at 0 months was significantly lower ($p = 0.043$).

Conclusion: The use of raw corn starch in medical nutrition treatment given to hepatic glycogen storage patients is effective in providing normoglycemia and prevents complications. The correct application of nutritional treatment contributes to the growth and development of patients.

Keywords: Glycogen storage disease, Raw corn starch, Nutritional therapy, Metabolic control

TEŞEKKÜR

Çalışmamın başından sonuna kadar yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen, bana her konuda destek olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üy. Elvan Yılmaz Akyüz'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Tez konusu seçimimde, bu konuda bilgi sahibi olmama ve her zaman yanımda olarak beni yalnız bırakmayan Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzman Doktoru Tanyel Zübarioğlu'na minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Attığım her adımda yanımda olan, her zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen başta ailem olmak üzere eşim Hayati Kutalmış Yılmaz'a, yalnızca yüksek lisans tez çalışmam süresince değil, her zaman yanımda olan canım arkadaşlarım Uzm. Dyt. Rümeyza Yeniçağ, Dyt. Aysun Nazlı, Dyt. Elif Yıldırım ve Dyt. Sultan Çulfa'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dyt. Büşra AKYOL YILMAZ

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	.xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI.....	3
2.2. ETİYOLOJİSİ.....	4
2.3. PATOFİZYOLOJİSİ.....	5
2.4. EPİDEMİYOLOJİSİ.....	6
2.5. HEPATİK GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI.....	6
2.5.1. Tanım.....	6
2.5.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip 0.....	7
2.5.3. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1.....	7
2.5.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip 3.....	8
2.5.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip 4.....	9

2.5.6. Glikojen Depo Hastalığı Tip 6.....	9
2.5.7. Glikojen Depo Hastalığı Tip 9.....	9
2.5.8. Glikojen Depo Hastalığı Tip 11.....	10
2.6. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ.....	10
2.6.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip 0	10
2.6.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1	11
2.6.3. Glikojen Depo Hastalığı Tip 3	16
2.6.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip 4	16
2.6.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip 6	16
2.6.6. Glikojen Depo Hastalığı Tip 9	16
2.6.7. Glikojen Depo Hastalığı Tip 11	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1 ÖRNEKLEM SAYISININ BELİRLENMESİ	18
3.2. ÇALIŞMA VERİLERİNİN TOPLANMASI	18
3.2.1. Antropometrik Ölçümler.	18
a. Vücut ağırlığı ve Boy uzunluğu	19
b. Beden Kütle İndeksi (BKİ)... ..	19
c. Karın Çevresi.....	19

3.2.2. 24 Saatlik Besin Tüketim Kayıtları	19
3.2.3. Metabolik Parametrelerin Alınması	19
3.2.4. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Verilmesi	20
3.3. VERİLERİN ANALİZİ.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36
EKLER.....	42
ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 : Glikojen Metabolizmasında Hastalıkların Dağılımı



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.: Glikojen Depo Hastalıklarının Sınıflandırılması

Tablo 2.2.: Glikojen Depo Hastalıklarının Patofizyolojisi

Tablo 2.3.: Glikojen Depo Hastalığı Tip I'li, Bebekler ve Çocuklar İçin Önerilen Günlük Besin Alımları

Tablo 2.4.: Galaktoz, sükroz ve fruktoz'dan yasaklar ve serbestler listesi

Tablo 4.1.: Hepatik glikojen depo hastalarının demografik özellikleri

Tablo 4.2.: Antropometrik ölçümler

Tablo 4.3.: Antropometrik ölçümler (z-skor)

Tablo 4.4.: Hastaların antropometrik özellikleri ve 6 aylık süreçteki izlemleri

Tablo 4.5.: Hastaların ultrason değerlendirmeleri

Tablo 4.6.: Çiğ mısır nişastasının 0.ay, 3. ay ve 6. aydaki kan parametrelerine etkisi

Tablo 4.7.: Çalışma boyunca önerilen diyetlerdeki kalori ve makro besin öğeleri miktarları

Tablo 4.8. : Çalışma boyunca hastalardan alınan 24 saatlik besin tüketim kayıtlarındaki kalori ve makro besin öğeleri miktarları

Tablo 4.9. : Çalışma boyunca önerilen diyet içeriği ile hastaların besin tüketim kaydının karşılaştırılması

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotranferaz

AST : Aspartat Aminotranferaz

BKİ : Beden Kütle İndeksi

BEBİS : Beslenme Bilgi Sistemi

CDC : Center for Disease Control

GDH : Glikojen Depo Hastalığı

HDL : High-density lipoprotein

NCHS : National Center for Health Statistics

UDP : Üridin difosfat

USDA : Unites States Department of Agriculture

UTP : Üridin trifosfat

TG : Trigliserid

WHO : World Health Organization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glikojen depo hastalıkları (GDH) karbonhidrat metabolizmasındaki çeşitli bir grup enzimlerin bozukluğu ya da proteinlerin eksikliğinden kaynaklı ortaya çıkan, glikojenin dokularda birikmesiyle karakterize bir grup kalıtsal metabolik hastalıktır. Karaciğerde açlık süresinde kan şekeri regülasyonu için glukoz rezervi görevi gören glikojen, kasta gerekli kasılmaların sağlanması için enerji üretimi görevi görür. Günümüzde enzim eksikliği, etkilendiği organ ve farklı klinik bulgularına göre 12'den fazla GDH tipi tanımlanmıştır (Tablo 2.1.) (1, 2).

Hepatik glikojen depo hastalığı, karaciğerde gerçekleşen glikoneogenez ve glikojenoliz basamaklarında görev alan enzimlerin bozulmasıdır. Hastalığın 6 ayrı tipi bulunmaktadır; GDH Tip 0, Tip 1, Tip 3, Tip 4, Tip 6 ve Tip 9. Hepatik glikojen depo hastalığında 3-4 saatlik açlık durumunda ciddi bir hipoglisemi görülürken buna ek olarak hepatomegali, hiperlipidemi, laktik asidemi, hiperürisemi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi klinik bulgular eşlik eder. Özellikle besinin az ya da geç alınmasıyla ortaya çıkan hipoglisemi, başka yollardan glukoz oluşumunu sağlayarak laktik asit, trigliserid ve ürik asit artış görülebilmektedir. Tekrarlayan hipoglisemi atakları gerçekleşirse nörolojik sorunlara ve beyin hasarına neden olabilmektedir (3).

Bu durumda hastalığın birincil tedavisi olan tıbbi beslenme tedavisi ile kan şekeri regülasyonunun sağlanması ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesi; ayrıca çocukların büyüme ve gelişmesi için gereken enerji ve besin öğeleri sağlanmaktadır. Hastalığa uygun yeterli enerji ve besin öğelerinin verilmesine ek olarak kan şekeri regülasyonu için çığ mısır nişastası ve/veya gece sürekli beslenme desteği yapılmaktadır. Hastaların klinik bulguları 1980li yıllara kadar sürekli beslenme desteği ile tedavi edilirken, 1980lerden sonra glisemik indeksi düşük olan çığ mısır nişastası tedaviye dahil edilmiştir (4).

Nişasta, bitkiler tarafından fotosentez yoluyla üretilen, amiloz ve amilopektin yapılarından oluşan bir D- glikoz polimeridir. Hızlı sindirilen nişasta, yavaş sindirilen nişasta ve dirençli nişasta olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır. Mısır nişastası, %28 amiloz, %72 amilopektin içeriğine sahip dirençli bir nişasta türüdür. Çığ mısır nişastası α tip kristal özellikli, granül formda jelatinize olmamış haldeyken, pişirme işlemiyle jelatinize tepkimeleri

gerçekleşmekte, sindirimi kolaylaşmaktadır (5).

Son yıllarda çığ mısır nişastası modifiye edilerek, hastalarda daha uzun süre normoglisemi sağlanmıştır. Hidroliz, çapraz bağlama ve substitüsyon gibi fiziksel ve kimyasal tepkimelerle mısır nişastası modifiye edilmekte, içeriğindeki amilopektin %90-95'e kadar artırılmaktadır (6).

Yapılan çalışmalarda çığ mısır nişastası, kan şekeri regülasyonu ortalama 5-6 saat normal değerlerde tutmakta, modifiye edilen çığ mısır nişastası ise ortalama 7-9 saat hastaları hipoglisemi riskinden korumaktadır. Fakat uzun süre modifiye edilmiş çığ mısır nişastası kullanımının diğer klinik bulgulara etkisi kanıtlanmamıştır (7).

Literatürde hepatik glikojen depo hastalığında çığ mısır nişastasının metabolik kontroller üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar bulunmakta, fakat ülkemizde bu alanda sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır.

Bu çalışmada birincil amaç, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde ve Çocuk Beslenme Polikliniğinde takibe alınan, hepatik glikojen depo hastalığı tanılı hastaların, beslenme durumlarının değerlendirilmesidir. İkincil amaç ise verilen tıbbi beslenme tedavisinde yer alan çığ mısır nişastasının metabolik kontroller üzerine etkisini araştırarak, bu alanda yapılacak gelecekteki çalışmalara kaynak oluşturmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI

Glikojen depo hastalığı, glikojen metabolizmasındaki herhangi bir enzimin bozukluğu sonucu ortaya çıkan ve özellikle kas, karaciğer dokularındaki glikoz sentezinde ve parçalanmasında bozukluklara yol açan bir çok farklı gruptan oluşan kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalık grubu, yenidoğan ve süt çocuğu döneminde görülmektedir. Genel olarak bu kalıtsal hastalıklara sebep olan özel enzimler yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasında görev almaktadır (4, 8)

Glikojen depo hastalıkları, ilk tanı zamanına ve enzimatik defektin tanımlanmasına göre sınıflandırılmıştır. 3 ana başlıkta incelenen glikojen depo hastalıkları, hastalığın tutulum yerine göre hepatik, kas ve jeneralize olarak değerlendirilmektedir (9)(Tablo 2.1).

Tablo 2.1: Glikojen Depo Hastalıklarının Sınıflandırılması

Hastalık Tipi	Neden Olan Enzim / Transport	Etkilediği organ
Karaciğer		
Glikojen depo hastalığı Tip 0	Glikojen sentetaz eksikliği	Karaciğer
Glikojen depo hastalığı Tip I	Glikoz 6-fosfataz eksikliği	Karaciğer / Böbrek
Glikojen depo hastalığı Tip III	Amilo 1,6 glikozidaz eksikliği	Karaciğer, kas
Glikojen depo hastalığı Tip IV	Dal kırıcı enzim eksikliği	Karaciğer
Glikojen depo hastalığı Tip VI	Glikojen fosforilaz eksikliği	Karaciğer
Glikojen depo hastalığı Tip IX	Fosforilaz kinaz eksikliği	Karaciğer
Kas		
Glikojen depo hastalığı Tip V	Miyofosforilaz eksikliği	Kas
Glikojen depo hastalığı Tip VII	Fosfofrüktokinaz eksikliği	Kas, eritrosit
Glikojen depo hastalığı Tip X	Fosfogliserat mutaz eksikliği	Kas,eritrosit
Glikojen depo hastalığı Tip XI	Laktat dehidrogenaz eksikliği	Kas, Karaciğer
Glikojen depo hastalığı Tip XII	Aldolaz A eksikliği	Kas
Glikojen depo hastalığı Tip XIII	B- enolaz eksikliği	Kas

Jeneralize		
Glikojen depo hastalığı tip 2	Asit maltaz eksikliği	Jeneralize tüm lizozomlarda
Danon	Lizozomal membran protein 2 eksikliği	Kalp, kas
Lafora	Enzim defekti bilinmiyor	Tüm organlarda poliglukoza granüller

G. Peter A. Smit, Jan Peter Rake, Hasan O. Akman, Salvatore Di Mauro. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. Inborn Metabolic Diseases 2006, 101-116.

2.2. ETİYOLOJİSİ

Glikoz, beynin birinci tercih ettiği enerji kaynağıdır. Kandaki şekerin, doku ve organlarda enerji yapımında kullanılabilmesi için belli bir değerde olması gerekmektedir. Kan glikozu üç temel kaynaktan elde edilebilir: diyet, glikojen yıkımı (glikojenoliz) ve glukoneogenez (4).

Uzun açlık dönemlerinde karaciğer, insan metabolizmasında en temel glikoz üretim merkezidir. Karaciğerde glukoz üretimi glikojenoliz ve glukoneojenez ile gerçekleşmektedir. Glikojenoliz, kısa süreli açlık durumlarında kan glukoz düzeyini düzenler, fakat açlığın uzun sürmesiyle glukoneojenez mekanizmasının hızı artar (10).

Glikojen, a-D-glikoz moleküllerinden sentezlenen bir dallı zincirli polisakkarittir. Günlük alınan diyetle glikoz serbest olarak karaciğere girer ve heksokinaz enzimiyle glikoz-6-fosfata, glukoz-6-fosfat'ta fosfoglukomutaz enzimiyle glikoz-1-fosfata dönüştürülür. Glikoz-1-fosfat, glikojen sentezi için başlangıç noktasıdır. Üridin trifosfat (UTP) varlığında, UDP-glukoz pirofosforilaz, glikoz-1-fosfatı UDP-glukoza dönüştürür. UDP-glukozun, glukoz kısmı daha sonra mevcut glikojene ilave edilir. Glikojen sentaz, uzamış glukoz zincirleri için gerekli olan a-1,4-bağlarının oluşumunu sağlayarak glikojeni dallı bir yapı haline getirir. Bu dallı yapılar, yeni glikozların eklenmesine ya da glikoz ihtiyacında glikojenin kolayca parçalanması olarak sağlar(10).

2.3. PATOFİZYOLOJİSİ

Genel olarak hepatik glikojen depo hastalıkları, karaciğerde glikojenin sentezlenememesi ya da glikozun enerji metabolizmasına girememesi sonucu hipoglisemi tablosuyla ortaya çıkmaktadır. Glikozun glikojenden oluşmaması sonucu glikojen birikimi görülerek karaciğerde yağlanmaya ve karaciğer enzimlerinde yüksekliklere neden olabilir. Tablo 2.2 'de glikojen depo hastalıklarının patofizyolojisi ayrıntılı gösterilmektedir (4, 11).

Tablo 2.2.: Glikojen Depo Hastalıklarının Patofizyolojisi

Hastalık Tipi	Patofizyolojisi
Karaciğer	
Glikojen depo hastalığı Tip 0	Ketotik hipoglisemi, Hiperlaktatemi
Glikojen depo hastalığı Tip I	Hipoglisemi, Hiperlipidemi, Hiperlaktatemi
Glikojen depo hastalığı Tip III	Hipoglisemi, Hepatomegali
Glikojen depo hastalığı Tip IV	Karaciğer enzimlerinde artış
Glikojen depo hastalığı Tip VI	Karaciğer enzimlerinde artış
Glikojen depo hastalığı Tip IX	Hepatomegali, Hepatosteatoz
Kas	
Glikojen depo hastalığı Tip V	Egzersize bağlı yorgunluk, Ağrılı kas krampları, Miyalji ve Miyoglobini
Glikojen depo hastalığı Tip VII	Egzersiz intoleransı, Miyoglobini
Glikojen depo hastalığı Tip X	Egzersiz intoleransı,
Glikojen depo hastalığı Tip XI	Hipoglisemi, Hepatomegali, Hiperlaktatemi
Glikojen depo hastalığı Tip XII	Egzersiz intoleransı

Glikojen depo hastalığı Tip XIII	Egzersiz intoleransı,
Jeneralize	
Glikojen depo hastalığı Tip II	Kas güçsüzlüğü, Kardiyomiyopati, Hipotoni
Danon	Bilinmiyor
Lafora	Bilinmiyor

Moses S.W. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990; pp. 155-174

2.4. EPİDEMİYOLOJİSİ

Avrupa, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde glikojen depo hastalığının (tüm tipleri dahil) genel insidansı 1/20000 ve 1/40000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Nadir görülen bir hastalık olduğu için prevalansının belli olmadığı, sadece GDH Tip 1 için 1/100000 olarak belirtilmektedir(12). Bu değerlerin eksik olduğu düşünülmektedir, çünkü tanı konulmamış bireyler olduğu ve fetal dönemdeki ölümlerin bu hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (8).

2.5. HEPATİK GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI

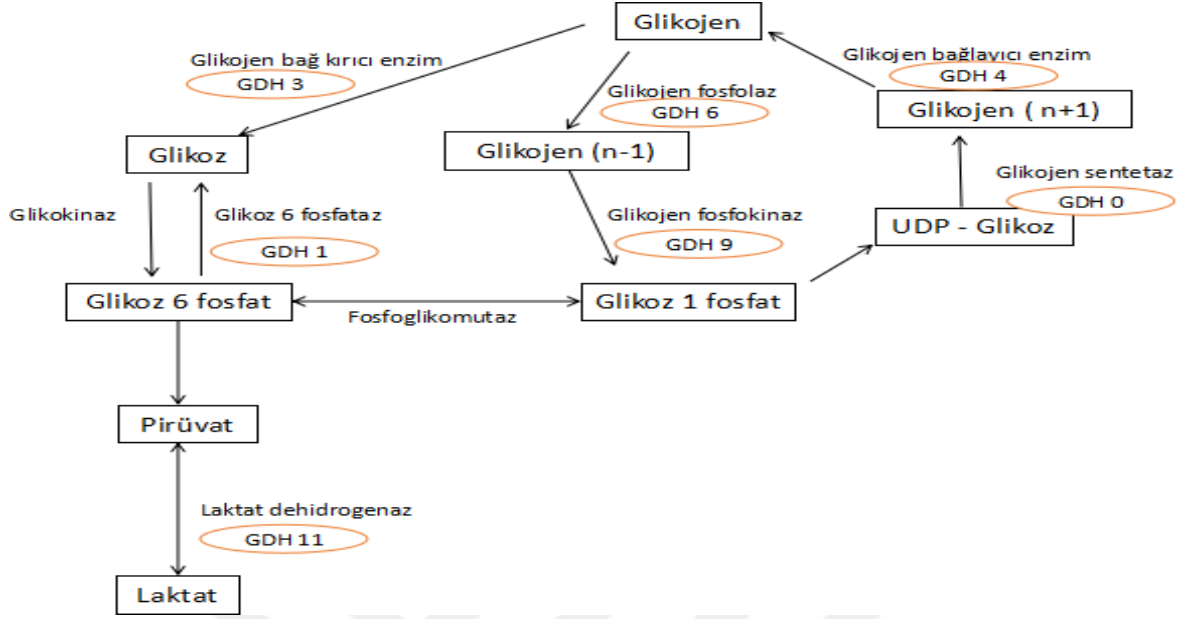
2.5.1. Tanım

Glikojen depo hastalığı, glikojen metabolizmasında doğuştan gelen enzim bozukluğu sonucu ortaya çıkan ve bir çok farklı gruptan oluşan kalıtsal bir hastalıktır (4, 8).

Yenidoğan döneminde ve erken çocuklukta kendini belli eden bu hastalığa, özel proteinleri kodlayan tek gen mutasyonları sebep olur. Mutasyonlar sonucu ortaya çıkan bozukluklar, glikojen metabolizmasındaki enzimlerin ya yokluğu ya da yetersizliğinden kaynaklanmaktadır (8).

Glikojen, karaciğer, iskelet kası, böbrek ve beyin gibi bir çok organda depolanır. Karaciğerde depolanan glikojen, kan glikoz dengesini düzenleyen, postprandial kan şekeri ve insülin mekanizmasını etkileyen, uzun açlık durumlarında ilk olarak enerji oluşumunun sağlayan ana kaynaktır. Dolayısıyla tek gen mutasyonları sonucu karaciğerde ortaya çıkan glikojen mekanizması enzimlerindeki bozukluk, hepatik glikojen depo hastalıklarının

oluşmasına neden olur (13)(Şekil 2.1, modifiye edilmiştir).



Şekil 2.1 : Glikojen Metabolizmasında Hastalıkların Dağılımı

Shibani K., Kimberly W., Taylor T., Areeg E. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. Ann Transl Med 2018;6(24):474

2.5.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip 0 (Glikojen Sentetaz Eksikliği):

1963'te glikojen sentetaz enzim eksikliği olarak keşfedilen hastalık, gen yeri 12p12.2 olup otomozal resesif kalıtsaldır. Glikojen sentetaz enzimi glikoz 1-fosfat'tan glikojen yapımı görevinde yer alır. Bu enzim eksikliğinde glikojen sentez edilemez ve glikoz 1 fosfat laktat tepkimesine girer. Böylece açlık hipoglisemisi ve hiperketonüri sonucunda hiperglisemi ve yüksek miktarda laktik asit meydana gelir (14, 15)

Daha çok bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkan bu hastalığın en önemli belirtisi açlık hipoglisemisidir. Diğer belirtileri uyuşukluk, yorgunluk, mide bulantısı ve kusmadır. Nadir olarak ortaya çıkan bu hastalık, çocuklarda büyüme geriliğine yol açabilir, bunun sebebi olarak tekrarlayan hipoglisemiler olduğu düşünülmektedir (15, 16).

2.5.3. Glikojen Depo Hastalığı Tip I (Glikoz 6-Fosfat Eksikliği, Von Dierke Hastalığı)

Von Dierke tarafından keşfedilen bu hastalık, 4 farklı enzim formunda bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır. En çok karşılaşılan çeşidi glikoz 6-fosfat enzim bozukluğu olan Ia formudur. Ib formu, glikoz 6-fosfat translokaz enzimi, Ic formu fosfat translokaz ve Id formu ise glukoz taşıyıcı protein enzimi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Klinikte en çok Ia ve Ib çeşidi görülmektedir. Gen yeri, hidrolaz ve translokaz enzimine göre sırasıyla 17q21 ve 11q23 şeklindedir (10, 17).

Glikoz 6-fosfat enzim eksikliğinde glikojenden glikoz oluşumu bozulacağı için bu hastalarda en çok görülen klinik tablo hipoglisemi görülmektedir. Hipogliseminin yanı sıra laktik asit yüksekliği, karın şişliği, taş bebek yüzü, gövdesel obezite ve karaciğer yağlanması görülmektedir. Ayrıca neonatal dönemde hipoglisemiye ek olarak trigliserit ve HDL kolesterol yüksekliği görülmektedir. Bu klinik tablolar, tedavi edilmezse çocuklarda büyüme geriliğine yol açmaktadır. Hastalar uzun süre tedavi edilemediğinde; kan osmotik basıncı değişecek ve glikoz sodyum metabolizması etkilenecektir. Bu durum sonucu görülen hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak kalsiyum dengesizliği oluşmakta ve uzun vadede osteoporoz riski artmaktadır. Ayrıca karaciğerde glikojen metabolizmasının bozulması sonucu karaciğer kanseri gelişimi görülebilmektedir (18).

Ia formu ile Ib formu arasında klinik farka bakıldığında, Ib formunda ek olarak enfeksiyon, nütropeni ve nötrofil disfonksiyon görülmektedir. Ayrıca Ib formunda Crohn benzeri bağırsak hastalığı da görülmektedir (19, 20).

2.5.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip III (Dallanma Enzim Eksikliği, Cori Hastalığı)

Glikojen'den glikoz oluşumu metabolizmasındaki fosforilasyon (oligo-1,4-1,4-glukantransferaz) ve glikojen dallanma enzim (amilo-1,6-glukozidaz) eksikliğinden kaynaklı ortaya çıkan resesif geçişli bir hastalıktır. Bu hastalıktaki enzim eksikliği, etkili olduğu karaciğer ve kas dokularında miyopati görülmesine sebep olmaktadır. Enzim gen yeri 1p21 olarak bulunmuştur (18, 21).

Hastalığın klinik tablosu Tip1 ile benzerdir. Hipoglisemi, büyüme geriliği, hepatomegali, dislipidemi görülen klinik tablolarıdır. Çocukluk ve ergenlik döneminde görülen bu bulgular yetişkin dönemde azalabiliyorken, kasta miyopatiler ortaya

çıkabilmektedir. Egzersiz ile yeterli glikoz üretilmeyeceğinden, kaslarda semptomlara ayrıca kardiyomiopatiye yol açılabileceği öngörülmüştür (22, 23). Bazı hastalarda yetersiz besin alımıyla ilişkili olarak kemik yoğunluğunda azalma görülebilir (24).

2.5.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip IV (Dal Kırıcı Enzim Eksikliği, Andersen Hastalığı)

Oldukça nadir görülen bu hastalık, dallanma enzim eksikliği ile karakterizedir. Klinik bulguları Tip 3'e benzemektedir. Fakat bu hastalarda hipoglisemiden önce hipertansiyon ve hepatomegali gibi karaciğer hastalıkları ortaya çıkmaktadır. Tedavisinde daha çok karaciğer nakli planlanır. Karaciğer nakli olunmadığında klinik tablo düzeltilemez ve ölüme sonuçlanabilir (4, 25).

2.5.6. Glikojen Depo Hastalığı Tip VI (Glikojen Fosforilaz Eksikliği, Hers Hastalığı)

Karaciğerde bulunan glikojen fosforilaz enzim eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu enzimi kodlayan gen 14q21-q22'dir (14).

Fosforilaz enzim eksikliği sonucu çocukluk döneminde hepatomegali ve büyüme geriliği görülürken, nadir olarak hipoglisemi de ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe özellikle ergenlik döneminden sonra bu belirtiler azalmaktadır (10, 26).

2.5.7. Glikojen Depo Hastalığı Tip IX (Fosforilaz Kinaz Enzim Eksikliği)

Glikojen yıkımının en önemli enzimi olan fosforilaz kinaz enzim yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Hem karaciğer hemde miyopatik belirtileri mevcuttur. Hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi görülmesiyle oluşan hepatomegali ve büyüme geriliği önemli belirtilerindendir. Uzun süre açlık ile hipoglisemi de oluşabilir. Bu karaciğere bağlı belirtiler yaş ile birlikte azalmaktadır. Yetişkin hastalarda egzersiz ile birlikte kas spazmları görülebilmektedir(10).

Fosforilaz kinaz enziminin, dört alt biriminden (alfa, beta, gama ve delta) oluşur. Alfa, beta ve gamma alt birimlerinin karaciğer izoformları sırasıyla PHKA2, PHKB ve PHKG2 tarafından kodlanır. PHKA2 geni, kromozom Xp22.2-p22.1, PHKB geni 16q12-q13 kromozomuna ve PHKG2 geni kromozom 16p12-p11'e eşleştirilmiştir(10).

2.5.8. Glikojen Depo Hastalığı Tip XI (Fanconi - Bickel Sendromu, Fosforilaz Kinaz Enzim Eksikliği)

Laktat dehidrogenaz enzim eksikliği sonucu hipoglisemi, hepatorenal glikojen birikimi ve postprandial hiperglisemiyle karakterize otozomal resesif kalıtsal hastalıktır. Bu enzimin sorumlu geni glikoz transport 2 geni, 3q26.1-q26.3'tedir (14).

Klinik bulgularında hipoglisemi ve ona bağlı olarak ketonüri,hiperglisemi, hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi ve bunlara bağlı olarak gelişen pankreatit, hipofosfatemi, galaktozüri,proteinüri ve bunlara bağlı olarak böbrek fonksiyon bozuklukları görülür. Hipofosfatemi olması raşitizm, osteoporoz ve büyüme geriliğine neden olmaktadır (14).

2.6. TIBBİ BESLENME TEDAVİSİ

Glikojen depo hastalıklarında tıbbi beslenme tedavisi ile, hastalığın klinik bulgularını azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmaktadır. Hepatik glikojen depo hastalarında beslenme programı oluştururken temel amaç, ortak komplikasyon olan hipoglisemiyi önlemektir. 1980'li yıllara kadar hipoglisemiyi önlemek için gece ve gündüz nazogastrik tüp ile sürekli beslenme yapılmakta idi. Nazogastrik besleneme belli bir döneme kadar hastaların metabolik kontrollerini sağlarken, hastaların yaşları ilerledikçe yaşam kalitelerini azalttığı belirlenmiştir. 1984 yılında yapılan bir çalışmadan itibaren çığ mısır nişastası gibi düşük glisemik indeksli besinlerin kullanımının önemi artmıştır (27).

Mısır nişastası, yavaş sindirilen nişasta Tipinde olup, kimyasal işlemlerle glikoz molekülüne dönüşümü 100 dakikadır. Pişmemiş yani çığ mısır nişastası ise dirençli nişasta formunda olup, sindirimi daha uzun sürmektedir. Sindiriminin uzun sürmesi ile hepatik glikojen depo hastalarında ortaya çıkan hipoglisemi komplikasyonunun önlenmesi için uygun bir besin olarak tedavide yer almaktadır (28).

2.6.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip 0 (Glikojen Sentetaz Eksikliği):

Hastalığın semptomlarına bakıldığında yemek sonrası oluşan laktik asidoz, hiperglisemi ve açlık hipoglisemisidir. Bu yüzden bu hastalarda birinci amaç bu klinik bulguları ortadan kaldırmak ya da en aza indirmektir. Klinik bulguları önlemek amacıyla düşük glisemik indeksli karbonhidrat diyeti önerilmektedir. Ayrıca hipoglisemiyi önlemek için gündüz sık sık beslenmeye ek olarak gece çığ mısır nişastası (1-1,5 g/kg) verilir. Çok

aktif çocuklarda sabah öğününe de ekleyebileceği belirtilmektedir. Basit şekerler kan laktat seviyesini artırabileceğinden sınırlandırılmalıdır (14, 15, 29).

2.6.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1 (Glikoz 6-Fosfataz Eksikliği,Von Dierke Hastalığı)

Von dierke hastalığının beslenme tedavisindeki amaç, gece hipoglisemilerini kontrol altında tutarak çocukların büyüme ve gelişmelerinin devamlılığını sürdürmektir. Özellikle gece saatlerinde kandaki glukoz düşüklükleri büyüme ve gelişmenin durmasına neden olabilmektedir. Bu yüzden, hastaların doğru beslenmesi oldukça önemlidir (30, 31).

Gece hipoglisemilerini önlemek için iki yol tercih edilir. Birincisi gece boyunca nazogastrik yol ile beslenme, ikincisi ise diyetine gece çığ mısır nişastası eklenmesidir. Gece boyunca nazogastrik yol tedavisi daha maliyetli, tolerasyonu zor ve eğitimi zor bir işlem olmasına rağmen uzun yıllar tercih edilmiştir. Fakat çığ mısır nişastası kullanımı daha kolay ve büyüyen çocukların daha çok tercih ettiği bir seçenek olmuştur (32).

Bu hastaların beslenme tedavisindeki enerji, karbonhidrat, protein, yağ ve sıvı miktarı Tablo 2.3.'de gösterilmektedir. Enerjinin %65-75'i gündüz beslenmesinde, %25-35 'i ise gece infüzyonu şeklinde verilebilir. Enerjinin aşırı miktarda verilmesi hastalarda aşırı ağırlık artışına ve kandaki lipit değerlerinde yükselmelere sebep olabilir (33).

Tablo 2.3.:Glikojen Depo Hastalığı Tip I'li, Bebekler ve Çocuklar İçin Önerilen Günlük Besin Alımları

	Yaş	Besin				
		Enerji	Yağ	Protein	Karbonhidrat	Sıvı
		(kkal/kg)	(Enerji Yüzdesi)	(Enerji Yüzdesi)	(Enerji Yüzdesi)	(ml/kg)
Bebekler	0-3 ay	120 (145-95)	25-35	10-15	60-70	150 - 125
	3-6 ay	115 (145-95)	25-35	10-15	60-70	160 - 130

	6-9 ay	110 (135-80)	25-35	10-15	60-70	145 - 125
	9-12 ay	105 (135-80)	25-35	10-15	60-70	135 - 120
Kızlar ve Erkekler	1-4 yaş	1300 (900-1800)	25-35	10-15	60-70	900 - 1800
	4-6 yaş	1700 (1300-2300)	25-35	10-15	60-70	1300 - 2300
	7-11 yaş	2400 (1650-3300)	25-35	10-15	60-70	1650 - 3300
Kadınlar	11-15 yaş	2200 (1500-3000)	25-35	10-15	60-70	1500 - 3000
	15-19 yaş	2100 (1200-3000)	25-35	10-15	60-70	1200 - 3000
	> 19 yaş	2100 (1400-2500)	25-35	10-15	60-70	1400 - 2500
Erkekler	11-15 yaş	2700 (2000-3700)	25-35	10-15	60-70	2000 - 3700
	15-19 yaş	2800 (2100-3900)	25-35	10-15	60-70	2100 - 3900
	> 19 yaş	2900 (2000-3300)	25-35	10-15	60-70	2000 - 3300

Acosta Phyllis B. Nutrition Support Protocols: The Ross Metabolic Formula System. Ross Products Division, Abbot Laboratories, 2001

GDH Tip 1 hastaları kan şekeri regülasyonu için az az sık sık beslenmektedir. Gündüz açlık süreleri 4 saati, gece açlık süresi de 6 saati geçmemelidir. Ayrıca diyetle galaktoz ve fruktoz içeriğine sahip gıdaların alımı sınırlandırılmalıdır (34). Çünkü galaktoz, sükröz ve

fruktoz, glikojene ve laktata dönüşerek, laktik asit birikimine neden olabilir. Galaktoz, sükroz ve fruktoz'dan yasaklar ve serbestler listesi Tablo 2.4.'de gösterilmektedir (33).

Diyette verilen çiğ mısır nişastası, karbonhidrat yüzdesinin içinde kabul edilerek hesaplanır ve 1,25-2,50 g/kg/gün şeklinde verilir. Çiğ mısır nişastası sadece su ile 1'e 2 oranında karıştırılır (33).

TABLO 2.4.: Galaktoz, sükroz ve fruktoz'dan yasaklar ve serbestler listesi

SERBEST YİYECEKLER	KISITLI YİYECEKLER
İÇECEKLER Kahve, Demir ile zenginleştirilmiş RCF ® Ross Karbonhidratsız Soya Formülü, Demir Tozu ile zenginleştirilmiş ProWiMin ® Protein-Vitamin-Mineral Formülü Bileşeni, ProMod ® Protein Desteği, Çay, Yapay şekerli içecekler, Fruktoz sakkarozsuz soya sütü ürünleri, Süt içermeyen kremler (şekersiz)	Fruktoz içeren tüm süt ve süt ürünleri, Bal içeren tatlılar, Şeker kamışı, Bira, Brendi, ROM, Votka, Fruktoz içeren gazlı içecekler, Meyve suyu Meyve suyu içeren içecekler, Likör; İspanyol şarabı; Vermut
EKMEK, HUBUBAT VE TAHILLAR Hepsi	Yok
PEYNİRLER VE DİĞER SÜT ÜRÜNLERİ Olgunlaşmış peynir, tereyağı, ayran (fermente),	Yok
TATLILAR Glikoz hidrolize mısır nişastası,	Süt ile yapılmış, süt ürünleri, fruktoz, meyve,

<p>mısır şurubu Polycose ® Glikoz Polimerleri süt veya süt ürünleri içermeyen ürünler</p> <p>YUMURTA Hepsi</p> <p>YAĞLAR Pastırma, tereyağı, süt / süt ürünleri içermeyen margarinler ve salata sosları, Hayvansal yağlar, Fruktoz olmayan sütlü kahve kreması, krema</p> <p>MEYVE/SULARI Avokado, çiğ limon (sınırlı), sınırlı miktarda beктаşi üzümü, böğürtlen, karadut, kızılıcık, kuş üzümü, nar</p> <p>BAKLAGİLLER (BAHARAT & PASTA), FINDIK VE TOHUMLAR Hepsi</p> <p>ET, BALIK VE DİĞER DENİZ ÜRÜNLERİ VE KÜMES HAYVANLARI Düz et, balık ve diğer deniz ürünleri; kanatlı; domuz eti, dana eti</p>	<p>meyve suyu, yüksek fruktozlu mısır şurupları, bal, pekmez veya şekerle yapılmış olan; sukroz veya laktoz (galaktoz) içeren kekler, turtalar veya hamur işleri Herhangi bir Fruktoz, yüksek fruktozlu mısır şurubu, bal, şeker kamışı veya şeker eklenmiş olanlar</p> <p>Fruktoz eklenmiş mayanoz ve salata sosları, meyve, yüksek fruktozlu mısır şurubu, bal, şeker kamışı veya şeker, Ekşi krema</p> <p>Diğerleri</p> <p>Yok</p> <p>Bal, şeker, şurup ve süt / süt ürünleriyle işlem görenler ve pişirilenler</p>
--	--

<p>ŞEKERLER / TATLANDIRICILAR</p> <p>NutraSweet ® (Aspartame); Sweetmate ® (acesulfame K.) Splenda ® (sucralose)</p>	<p>Fruktoz içeren, yüksek fruktozlu mısır şurubu, bal, pekmez, şeker</p>
<p>SEBZELER</p> <p>Hepsi</p>	<p>Yok</p>
<p>ÇEŞNİLER</p> <p>Pişmiş kakao, bitter çikolata, monosodyum glutamat (MSG), saf baharatlar ve baharatlar, dekstrin; glikoz, maltoz, Polycose ® Glikoz Polimerler, Pro-Phree ® Proteinsiz, Demirsiz Enerji Modülü, Fruktoz içermeyen Vitamin ve Mineral takviyeleri veya laktoz</p>	<p>Keçiboynuzu tozu, ketçap, soslar, çikolatalı tatlılar, uyuşturucular, fruktoz içeren mineral / vitamin preparatları, sorbitol, veya şeker eklenen fruktoz içeren baharatlar, yüksek fruktoz şurubu; bal, pekmez şekeri; akçaağaç şurubu; Reçeller; jöleler; konserve</p>

(Acosta Phyllis B. Nutrition Support Protocols: The Ross Metabolic Formula System. Ross Products Division, Abbot Laboratories, 2001)

GDH Tip 1 tanımlı hastalara uygulanan tıbbi beslenme tedavisi ile hastalığa özgü belirgin karaciğere özgü bulgular önlenmektedir. Fakat uzun vadede karaciğerde ve böbrekte farklı komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple son yıllarda karaciğer nakli tedavisiyle uzun vadede oluşabilecek komplikasyonları önlemek amaçlanmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda nakil sonrası metabolik kontrollerde iyileşmeler olmasına rağmen hastaların çoğunda ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmıştır(35,36).

2.6.3. Glikojen Depo Hastalığı Tip III (Dallanma Enzim Eksikliği , Cori Hastalığı)

Amilo 1,6 glikozidaz eksikliği sonucu ortaya çıkan bu hastalığın beslenme tedavisindeki amaç özellikle de küçük çocuklarda hipoglisemiyi önlemektir. Bunu önlemek için sık aralıklarla beslenme diyetin ilk kuralıdır. Hastalarda görülen miyopatinin önlenmesi için yüksek protein alımının yararlı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Proteinin aşırı alımı, glukozun yerine alternatif bir enerji kaynağı olması sayesinde karaciğerde glikojen birikiminin azalması sağlamaktadır (37).

Hastalarda yüksek protein alımı önerilse de hipoglisemiye önlemek için GDH Tip 1 gibi çığ mısır nişastası tercih edilebilir. Fakat hipoglisemi durumu Tip 1'deki gibi ağır semptom şeklinde olmadığı için, çığ mısır nişasta miktarı daha düşük tercih edilir. Ayrıca bu hastalarda glukoneogenez fonksiyonu bozulmadığı için sükröz, galaktoz ve fruktoz kısıtlaması yapılmamaktadır. Ayrıca GDH Tip 1'deki gibi basit şekerlerin diyetinde yeri yoktur. Enerji alımı ve besin öğeleri içeriği GDH Tip 1'deki gibidir (30).

2.6.4. Glikojen Depo Hastalığı Tip IV (Dal Kırıcı Enzim Eksikliği, Andersen Hastalığı)

Oldukça nadir görülen bu hastalığın klinik bulguları daha çok karaciğer ile ilgilidir. Hepatomegali görülmesine rağmen, nadir olarak hipoglisemi görüldüğünde çığ mısır nişastası diyetine eklenir, yüksek proteinli diyet tercih edilir. Hastalığın tedavisi için en önemli seçenek karaciğer transplantasyondur. Beslenme ilkeleri GDH Tip 3'e benzemektedir (10, 36).

2.6.5. Glikojen Depo Hastalığı Tip VI (Glikojen fosforilaz eksikliği, Hers Hastalığı)

Hastalığa özgü özel bir diyet bulunmamakla birlikte, hipoglisemi oluşumu engellemek için az az sık sık beslenme önerilir ve gerekirse mısır nişastası diyetine eklenebilir (10).

2.6.6 Glikojen Depo Hastalığı Tip IX (Fosforilaz Kinaz Enzim Eksikliği)

Hastalarda artmış karaciğer enzimleri ve yemek sonrası ortaya çıkan hiperlaktatemi sonucu ağır klinik tablolar meydana gelmektedir. Bu yüzden bu hastaların beslenme tedavisindeki amaç bu klinik tabloların ortadan kaldırılmasıdır. Kan şekerini hızlı yükselten basit şekerlerden uzak durulmalı ve oluşabilecek hipoglisemiye önlemek için sık aralıklarla beslenme önerilir. Bu hastaların sadece PHKA2 ve PHKG2 mutasyon sorunu olanlarda gece hipoglisemisi baskın olarak ortaya çıkmaktadır. Gece hipoglisemisini önlemek için çığ mısır nişastası diyetine eklenmelidir(4, 26).

2.6.7. Glikojen Depo Hastalığı Tip XI (Fanconi - Bickel Sendromu, Fosforilaz Kinaz Enzim Eksikliği)

Fanconi - Bickel Sendromu olarak da adlandırılan bu hastalıkta en belirgin semptom hipoglisemi olduğu için, çiğ mısır nişastası destekli, protein içeriği zengin bir diyet önerilmektedir. Bu hastalarda da GDH Tip 1'deki gibi galaktoz ve basit karbonhidratlar yasaklanır(4,30).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.2. ÖRNEKLEM SAYISININ BELİRLENMESİ:

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Polikliniğinde ve Çocuk Beslenme Polikliniğinde, Hepatik Glikojen Depo Hastalığı tanısı ile takip edilen tüm hastalar ile planlanmıştır. 0-18 yaş grubu hepatik glikojen depo hastalığı tanılı 11 hasta 2018 yılının Ekim ayında çalışmaya davet edilmiştir. Ailelerden 1'i çalışmaya katılmayı kabul etmemiş, 2 hasta da dahil etme kriterlerine uymadığı için dışlanmıştır. Çalışma, hepatik glikojen depo hastalığı tanılı 8 hastada yapılmıştır. Hastalardan, çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına ilişkin yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır (Ek 2). Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.09.2018 tarihli 2120 sayılı toplantısında 1076 numaralı karar olarak onaylanmıştır.

Dahil edilme kriterleri; hepatik glikojen depo hastalığına bağlı çığ mısır nişastası ile beslenme tedavisi almak, düzenli takibe gelmek olarak belirlenmiştir. Nazogastrik tüp ile beslenen, çalışma katılımını olumsuz etkileyecek komorbilitesi olan ve düzenli takibe gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. ÇALIŞMA VERİLERİNİN TOPLANMASI:

Hastaların kişisel özelliklerini belirlemek için hasta izlem formu kullanılmıştır (Ek 3). Bu izlem formu ile çalışmaya dahil edilen hastalara yaş, cinsiyet, demografik özelliklerini içeren sorular yöneltilmiştir. Tanı ve tedavi bilgileri de bu forma kaydedilmiştir. Veriler hastalar ve aileleriyle karşılıklı görüşme ile elde edilmiştir.

3.2.1. Antropometrik Ölçümler

Araştırmaya katılan tüm hastaların, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, beden kütle indeksi ve karın çevresi araştırmacı tarafından ölçülmüş ve hasta izlem formuna kaydedilmiştir.

a. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu: Hastaların vücut ağırlıkları 0,1 kg hassasiyetli dijital tartı, boy uzunlukları ise boy ölçer ile ölçülmüştür. Boy ölçümü esnasında ayakların birleşik ve dik pozisyon, bebek hastalarda ise yatay pozisyon olmasına dikkat edilmiştir.

Hastaların yaşa göre ağırlık ve yaşa göre boy z-skorlarının hesaplanması için Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneğinin ‘ÇEDD ÇÖZÜM’ programı kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen NCHS/CDC (National Center for Health Statistics – Center for Disease Control) standartları referans alınmıştır (38). Buna göre < -2,00 z-skoru olanlar çok zayıf, -2,00 - -1,00 z-skoru arası olanlar zayıf, -1,00 - +1,00 z-skoru olanlar normal, +1,00 - +2,00 z-skoru olanlar aşırı kilolu ve <+2,00 z-skoru olanlar obez olarak değerlendirilmiştir.

b. Beden Kütle İndeksi (BKİ): Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu değerlerine göre $BKİ = [Vücut\ ağırlığı\ (kg) / boy\ (m^2)]$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

BKİ sınıflandırılması, USDA (Unites States Department of Agriculture)’nın yayınladığı Amerikalılar için Beslenme Rehberinden yararlanılmıştır. Buna göre $BKİ \leq 5$. persentil olanlar düşük tartılı, 5. - 85. persentil arasında olanlar normal tartılı, 85.-95. persentil arasında olanlar aşırı tartılı ve ≥ 95 . persentil olanlar da obez olarak değerlendirilmiştir (38).

c. Karın çevresi: Hepatomegali klinik bulgusunun takibi için hastaların karın çevresi esnemeyen mezura ile umblikus hizasından, yanlarda subkostal bölgeden ayakta ve kollar açık olacak şekilde ölçülmüştür (39).

3.2.2. 24 Saat Besin Tüketim Kayıtları

Çalışmaya katılan hastaların 24 saatlik besin tüketim kayıtları her kontrolde yüz yüze görüşme ile elde edilmiştir. Alınan besin tüketiminin enerji, karbonhidrat, protein, yağ ve çığ mısır nişastası içerikleri Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 7.2 öğrenci versiyon programı ile ayrıntılı olarak hesaplanmıştır (EK 4).

3.2.3. Metabolik Parametrelerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı ve tedavi için gerekli olan, rutin kontrolde bakılan kan parametreleri alınmıştır. Çocuk Metabolizma Polikliniği doktoru tarafından biyokimya birimine girişleri yapılan hastalar, hastanenin çocuk kan alma ünitesinde kanlarını vermiştir.

Hastaların tedavisi için gerekli olan açlık kan glukozu, AST, ALT, ALP, kan laktik asit (laktat), serum ürik asit düzeyi, serum trigliserit (TG) düzeyleri hasta takip formuna kaydedilmiştir.

3.2.4. Tıbbi Beslenme Tedavisinin Verilmesi

Çalışma başında hastalara, tedavi planı Çocuk Metabolizma bölümü uzman doktoru ile birlikte yapılmıştır. Hastalara verilen tıbbi beslenme tedavisi;

- a. **Enerji (kalori/gün) :** Çalışmaya katılan hastaların enerji ihtiyaçları ‘Schofield Denklemi’ ile yaşına uygun olarak hesaplanmıştır (40).
- b. **Karbonhidrat (%) :** Çalışmaya katılan hastalara verilen karbonhidrat yüzdesi % 40 - 41 arasında verilmiştir.
- c. **Protein (%) :** Çalışmaya katılan hastalara verilen protein yüzdesi % 18 - 20 arasında verilmiştir.
- d. **Yağ (%) :** Çalışmaya katılan hastalara verilen yağ yüzdesi % 40 - 42 arasında verilmiştir.
- e. **Çiğ Mısır Nişastası (g /kg) :** Çalışmaya katılan hastalara verilen geleneksel çiğ mısır nişastası 0,3 - 3 g/kg arasında verilmiştir.

3.3. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 paket programına aktarılarak analizler tamamlanmıştır. Veriler analiz edilirken sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Bağımlı gruplarda sayısal değişkenlerin analizleri farklar normal dağılımı koşulunu sağladığında bağımlı ikiden çok grupta Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi ile farklar normal dağılım koşulunu sağlamadığında bağımlı ikiden çok grupta Friedman testi ile yapılmıştır. Nonparametrik testte bağımlı ikiden çok grupta alt grup analizleri Wilcoxon testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlanmıştır. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edilmiştir. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir. Çalışmaya hepatik glikojen depo hastalığı tanısı almış ve çığ mısır nişastasını kullanan 8 hasta [6 erkek (% 75), 2 kız (%25)] katılmıştır. Hastaların yaş ortalamaları $8,0\pm 5,9$ yıl, tanı yaşı minimum 2 ay, maksimum 132 aydır. Hastaların % 50’sinin tanı tipi glikojen depo hastalığı Tip 3 iken, % 12,5’i sırasıyla Fanconi-Bickel sendromu, Tip 0, Tip 1 ve Tip 9’dur. Hastaların % 50’sinde ilk tanılarında hepatomegali ile birlikte hipogliseminin birlikte bulunduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.1.: Hepatik glikojen depo hastalarının demografik özellikleri

Yaş Ort.±SD (Min-Maks)		8,0±5,9 (1-18)
Cinsiyet n (%)	Erkek	6 (75,0)
	Kız	2 (25,0)
Tanı yaşı Ort.±SD (Min-Maks)		43,6±49,2 (2-132)
Tanı Tipi n (%)	Fanconi- Bickel Send.	1 (12,5)
	GDH Tip 0	1 (12,5)
	GDH Tip 1	1 (12,5)
	GDH Tip 3	4 (50,0)
	GDH Tip 9	1 (12,5)
İlk Tanı Bulgu n (%)	Hepatomegali, hipoglisemi	4 (50,0)
	Hipoglisemi	2 (25,0)
	Hepatomegali, Hiperglisemi,	1 (12,5)
	Hepatomegali, Splenomegali	1 (12,5)

Hastaların percentile göre antropometrik ölçümleri Tablo 4.2.’de gösterilmiştir. Yaşına göre ağırlık percentillerine bakıldığında hastaların, 0. ve 6. ayda %50’si zayıf, % 37,5’i normal, % 1’i aşırı tartılı, 3.ayda % 50’si zayıf, % 50’si normaldir. Hastaların yaşına göre boy percentillerine incelendiğinde, 0.ayda, 3.ayda ve 6. ayda %75’si kısa, %25’i normaldir. Yaşına göre BKİ percentilleri ise 0. ayda %50’si normal, % 25’i aşırı tartılı, % 25’i obez, 3.ayda % 37,5’i normal, % 50’si aşırı kilolu, % 12,5’i obez, 6.ayda ise % 12,5’i zayıf, %25’i

normal, % 50'si aşırı kilolu, % 12,5'i obezdir. Yaşına göre ağırlık ve boy persentillerinde 0. ay ile 6. ay arası değişim gözlenmezken, BKİ persentillerinde ise 0.ve 6. ay arasında normal persentil yüzdesi % 25 düşmektedir.

Tablo 4.2.: Antropometrik ölçümler (Persentil)

			n	%	
Ağırlık (Persentil)	0. Ay	<3	4	50,0	
		5-85	3	37,5	
		85-94	1	12,5	
	3. Ay	<3	4	50,0	
		5-85	4	50,0	
		<3	4	50,0	
	6. Ay	<3	4	50,0	
		5-85	3	37,5	
		85-94	1	12,5	
Boy (Persentil)	0. Ay	<3	6	75,0	
		5-85	2	25,0	
		<3	6	75,0	
	3. Ay	<3	6	75,0	
		5-85	2	25,0	
		<3	6	75,0	
	6. Ay	<3	6	75,0	
		5-85	2	25,0	
		<3	6	75,0	
BKİ (Persentil)	0. Ay	5-85	4	50,0	
		85-94	2	25,0	
		>95	2	25,0	
	3. Ay	5-85	3	37,5	
		85-94	4	50,0	
		>95	1	12,5	
	6. Ay	<3	1	12,5	
		5-85	2	25,0	
		85-94	4	50,0	
			>95	1	12,5

Hastaların z skoruna göre antropometrik özellikleri Tablo 4.3.'de verilmiştir. Hastaların yaşına göre ağırlık z-skor değerlerine bakıldığında; 0.ayda 4 kişi (%50) çok zayıf, 1 kişi (%12,5) zayıf, 2 kişi (%25) normal, 1 kişi (%12,5) aşırı kiloludur. 3. ve 6. aydaki ağırlık z-skorlarına göre, 4 kişi (%50) çok zayıf, 3 kişi (%37,5) zayıf, 1 kişi (%12,5) normaldir. 0.ayda yaşına göre boy z-skor değerlerine bakıldığında; 6 kişi (%75) çok kısa boylu, 2 kişi (%25) normal boyda iken, 3. ve 6.ayda 1 kişi (%12,5) kısa boylu bulunmuştur. Yaşına göre BKİ değerlendirilmesinde 0.ayda z-skorlarına bakıldığında; 2 kişi (%25) zayıf, 2 kişi (%25) normal, 4 kişi (%50) ise aşırı kilolu iken, 3. ayda normal BKİ değerinde olan 1 kişi, aşırı kilolu, 6 ayda ise obezdir.

Tablo 4. 3.: Antropometrik ölçümler (z-skor)

			n	%	
Ağırlık (z-skor)	0. Ay	<-2,00	4	50,0	
		-2,00 - -1,00	1	12,5	
		-1,00 - +1,00	2	25,0	
		+1,00 - +2,00	1	12,5	
	3. Ay	<-2,00	4	50,0	
		-2,00 - -1,00	3	37,5	
		-1,00 - +1,00	1	12,5	
	6. Ay	<-2,00	4	50,0	
		-2,00 - -1,00	3	37,5	
		1,00 - +1,00	1	12,5	
	Boy (z-skor)	0. Ay	<-2,00	6	75,0
			-1,00 - +1,00	2	25,0
3. Ay		<-2,00	6	75,0	
		-2,00 - -1,00	1	12,5	
		-1,00 - +1,00	1	12,5	
6. Ay		<-2,00	6	75,0	
		-2,00 - -1,00	1	12,5	
		-1,00 - +1,00	1	12,5	
BKİ (z-skor)		0. Ay	-2,00 - -1,00	2	25,0
			-1,00 - +1,00	2	25,0

	+1,00 - +2,00	4	50,0
3. Ay	-2,00 - -1,00	2	25,0
	-1,00 - +1,00	1	12,5
	+1,00 - +2,00	5	62,5
6. Ay	-2,00 - -1,00	2	25,0
	-1,00 - +1,00	1	12,5
	+1,00 - +2,00	4	50,0
	> +2,00	1	12,5

Hastaların 6 aylık izlem süresince antropometrik ölçümler ağırlık, boy, karın çevresi düzeyleri Tablo 4.4.'de verilmiştir. Hastalarda aylara göre izlem süresince istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edilmiştir. ($p=0,038$ $p<0,001$ $p=0,008$). Hastaların 0. aya göre 6.ayda ağırlık alımında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,039$), boy gelişimi, 3.ve 6.ayda 0.aya göre, 6.ayda 3.aya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,008$ $p=0,001$ $p=0,001$) ve karın çevresi 3.ve 6.ayda 0.aya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir. ($p=0,023$ $p=0,013$).

Tablo 4.4.: Hastaların antropometrik özellikleri ve 6 aylık süreçteki izlemleri

	N	Alt Grup Analizleri				
				0.ay vs.3.ay	0.ay vs.6.ay	3.ay vs.6.ay
		Ort± SD	Min-Mak	p	p	p
Ağırlık (kg)[‡]	0.ay	24,8±15,3	7,7-52	0,105	0,039	0,265
	3.ay	25,6±15,0	7,8-52			
	6.ay	26,1±14,7	8,1-52			
	p	0,038				
Ağırlık (z skoru)[‡]	0.ay	-1,31±1,76	-3,7-1,24	-	-	-
	3.ay	-1,21±1,64	-3,58-0,99			
	6.ay	-1,17±1,79	-4-1,04			
	p	0,600				
Boy (cm)[‡]	0.ay	1,10±0,31	0,63-1,6	0,008	0,001	0,001
	3.ay	1,12±0,31	0,64-1,6			
	6.ay	1,14±0,31	0,66-1,6			
	p	<0,001				
Boy (z skoru)[‡]	0.ay	-2,72±1,38	-4- -0,48	-	-	-

	3.ay	-2,68±1,33	-4- -0,38			
	6.ay	-2,58±1,41	-4- -0,1			
	p	0,235				
BKİ (kg/m2) †	0.ay	18,7±2,1	15,1-22,1	-	-	-
	3.ay	18,8±1,7	15,3-21,1			
	6.ay	18,7±1,9	15,1-21			
	p	0,920				
BKİ (z skoru) †	0.ay	0,63±1,29	-1,12-1,84	-	-	-
	3.ay	0,69±1,28	-1,12-1,98			
	6.ay	0,61±1,52	-1,91-2,3			
	p	0,819				
Karın Çevresi †	0.ay	57,1±9,1	42-72	0,023	0,013	0,833
	3.ay	59,1±9,3	43-72			
	6.ay	59,3±8,4	44-72			
	p	0,008				

Hastalara ait karaciğer ultrason değerlendirilmesi Tablo 4.5.'te gösterilmiştir ve 3. ve 6. ayda 0. aya göre hepatomegali seviyesinde artış olduğu görülmekte fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.5.: Hastaların ultrason değerlendirmeleri

			n	%
Ultrason	0. Ay	Hepatomegali	4	50,0
		Hepatomegali grade 1	2	25,0
		Hepatomegali grade 2-3	1	12,5
		Hepatosplenomegali	1	12,5
	3. Ay	Hepatomegali	1	12,5
		Hepatomegali grade 1	3	37,5
		Hepatomegali grade 2	4	50,0
	6. Ay	Hepatomegali grade 1	4	50,0
		Hepatomegali grade 2	4	50,0

Çiğ mısır nişastası kullanımının hastaların 0. ay, 3. ay ve 6. aydaki kan parametrelerine etkisi Tablo 4.6.'da gösterilmektedir. Çiğ mısır nişastası kullanan hastaların biyokimyasal verilerinde; açlık kan glukoz, ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edilmiştir. (p=0,024 p=0,044). Glukoz düzeyi ortalamalarının 6. ayda 0. aya göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, ALT'nin 6.ayda 3.aya göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. (p=0,008 p=0,017).

Tablo 4.6.: Çiğ mısır nişastasının 0.ay, 3. ay ve 6. aydaki kan parametrelerine etkisi

	N	Alt Grup Analizleri				
		0.ay vs.3.ay	0.ay vs.6.ay	3.ay vs.6.ay		
		Ort± SD	Min-Mak	p	p	p
Açlık Kan Glukoz (mg/dl) [‡]	0.ay	72,6±22,1	42-119	0,147	0,008	0,240
	3.ay	85,6±18,4	52-102			
	6.ay	94,3±15,5	71-118			
	p	0,024				
ALT*	0.ay	141,4±85,1	34-246	0,107	0,208	0,017
	3.ay	122,4±66,8	46-194			
	6.ay	175,1±103,7	53-344			
	p	0,044				
AST*	0.ay	146,0±72,4	46-219	-	-	-
	3.ay	168,5±136,6	55-476			
	6.ay	209,8±123,5	67-421			
	p	0,303				
ALP*	0.ay	262,0±215,8	165-793	-	-	-
	3.ay	279,5±275,6	149-960			
	6.ay	260,8±200,2	151-753			
	p	0,607				
Ürik asit*	0.ay	4,44±0,43	3,65-4,89	-	-	-
	3.ay	4,03±1,35	1,23-5,96			
	6.ay	4,11±1,22	1,3-5,2			
	p	0,508				
TG[‡]	0.ay	262,7±152,5	60-524	-	-	-
	3.ay	244,1±172,2	79-633			
	6.ay	224,5±145,1	87-543			
	p	0,343				
Laktat[‡]	0.ay	2,60±1,18	0,8-4,7	-	-	-
	3.ay	2,60±1,01	1,2-4,5			
	6.ay	2,46±1,54	0,7-5,7			
	p	0,670				

*Friedman Test

Çalışma boyunca her kontrolde verilen diyetlerdeki kalori ve besin öğeleri miktarları Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Hastalara 0.ayda ortalama 1681,9±325,9 kalori/gün enerji, %39,8±8,0 karbonhidrat, %20,3±4,3 protein, %39,9±4,2 yağ ve 0,96±0,87 g/kg çığ mısır nişastası verilmiştir. Altıncı ayda ise ortalama 1558,3±260,7 kalori/gün enerji, %41,6±6,1 karbonhidrat, %18,9±3,7 protein, %39,5±2,9 yağ ve 0,75±0,74 g/kg çığ mısır nişastası verilmiştir.

Tablo 4.7.: Çalışma boyunca önerilen diyetlerdeki kalori ve besin öğeleri miktarları

	N	Ort± SD	Min-Mak
Diyet Kalori (kkal) [‡]	0.ay	1681,9±325,9	1054,9-2000
	3.ay	1693,8±321,2	1100-2000
	6.ay	1558,3±260,7	1023-1893
Diyet Karbonhidrat (%)*	0.ay	39,8±8,0	32-58
	3.ay	41,0±7,8	32-58
	6.ay	41,6±6,1	35-55
Diyet Protein (%)*	0.ay	20,3±4,3	11-25
	3.ay	19,9±3,9	11-24
	6.ay	18,9±3,7	10-22
Diyet Yağ (%)*	0.ay	39,9±4,2	32-44
	3.ay	39,1±4,2	32-44
	6.ay	39,5±2,9	35-44
Diyet Çığ Mısır Nişastası (g/kg)*	0.ay	0,96±0,87	0,3-3
	3.ay	0,89±0,89	0,2-3
	6.ay	0,75±0,74	0,2-2,5

*Friedman Test

Hastaların takip süresince tükettikleri kalori ve besin öğelerinin miktarları Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Hastaların 0.ay ortalama 1660,7±344,7 kalori/gün enerji, %47,4±9,3 karbonhidrat, %15,8±4,5 protein, %36,8±6,9 yağ ve 0,51±0,17 g/kg çığ mısır nişastası tüketimi, 6.ayda ise 1550,3±259,77 kalori/gün enerji, %44,9±7,5 karbonhidrat, %18,1±3,9 protein, %37,0±7,9 yağ ve 0,47±0,38 g/kg çığ mısır nişastası tüketimi olmuştur. Hastaların gece açlık süreleri 0. ayda ortalama 6,50±2,93 saat, 6.ayda ise ortalama 7,38±3,29 saat iken gündüz en uzun açlık süreleri 0. ayda ortalama 3,19±0,37 saat, 6.ayda ise ortalama 3,63±0,92 saattir.

Tablo 4.8. : Çalışma boyunca hastalardan alınan 24 saatlik besin tüketim kayıtlarındaki kalori ve makro besin öğeleri miktarları

Besin Tüketim Kayıtları		Ort.±SD	Min-Maks
Kalori (kkal / gün)*	0. Ay	1660,7±344,7	1229-2260,8
	3. Ay	1497,5±300,6	889,9-1775
	6. Ay	1550,3±259,7	1038-1810
Karbonhidrat (%)[‡]	0. Ay	47,4±9,3	32-64
	3. Ay	45,2±7,9	35-57
	6. Ay	44,9±7,5	35,4-54
Protein(%)*	0. Ay	15,8±4,5	7,9-20,1
	3. Ay	17,6±5,5	6,1-25,5
	6. Ay	18,1±3,9	9,6-22,3
Yağ (%)[‡]	0. Ay	36,8±6,9	25,2-49,2
	3. Ay	37,2±9,2	17,5-47,7
	6. Ay	37,0±7,9	23,7-46
Çiğ Mısır Nişastası (g/kg)[‡]	0. Ay	0,51±0,17	0,3-0,8
	3. Ay	0,46±0,37	0-1,2
	6. Ay	0,47±0,38	0-1,2
Gece Açlık Süreleri (saat)*	0. Ay	6,50±2,93	4-12
	3. Ay	7,38±3,29	3-12
	6. Ay	7,38±3,29	3-12
Gündüz En Uzun Açlık (saat)*	0. Ay	3,19±0,37	2,5-3,5
	3. Ay	3,63±0,92	2,5-5,5
	6. Ay	3,63±0,92	2,5-5,5

*Friedman Test

Çalışma boyunca hastalara verilen beslenme tedavisi ile hastaların 24 saatlik besin tüketimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.9'de verilmiştir. Tablo 4.9'a göre 0. ve 6. ayda hastalara verilen beslenme tedavisindeki kalori ortalaması ile hastaların besin tüketimindeki kalori ortalamaları arasında istatistiksel bir fark yokken ($p=0,783$, $p=0,053$), 3. ayda istatistiksel bir fark vardır ($p=0,001$). Hastalara 0., 3. ve 6 ayda verilen beslenme tedavisindeki karbonhidrat yüzde ortalaması ile hastaların besin tüketimindeki karbonhidrat yüzde ortalamaları arasında istatistiksel bir fark yoktur ($p=0,134$, $p=0,272$, $p=0,264$). 0. ve 3. ayda hastalara verilen beslenme tedavisindeki protein yüzde ortalaması ile hastaların besin tüketimindeki protein yüzde ortalamaları arasında istatistiksel bir fark vardır ($p=0,012$, $p=0,029$). Fakat 6. ayda istatistiksel bir fark yoktur ($p=0,186$). 0., 3. ve 6 ayda hastalara verilen beslenme tedavisindeki yağ yüzde ortalaması ile hastaların besin tüketimindeki yağ yüzde

ortalamları arasında istatistiksel bir fark yoktur ($p=0,373$, $p=0,660$, $p=0,437$). 0. ayda hastalara verilen beslenme tedavisindeki kilogram başına verilen çığ mısır nişastası gramı ile hastaların besin tüketimindeki kilogram başına verilen çığ mısır nişastası gramı arasında istatistiksel bir fark vardır ($p=0,043$). Fakat 3. ve 6 ayda istatistiksel bir fark yoktur ($p=0,116$, $p=0,145$).

Tablo 4.9.: Çalışma boyunca önerilen diyet içeriği ile hastaların besin tüketim kaydının karşılaştırılması

		Ort.±SD	Fark Ort.±SD	%95 CI		P#
				Min	Maks	
0. Ay Kalori (kkal)	Diyet	1681,9±325,9	21,2±209,1	-53,6	196,0	0,783
	Besin Tüketimi	1660,7±344,7				
3. Ay Kalori (kkal)	Diyet	1693,8±321,2	196,3±82,5	127,3	265,3	<0,001
	Besin Tüketimi	1497,5±300,6				
6. Ay Kalori (kkal)	Diyet	1731,3±352,5	173,0±210,4	-2,9	348,9	0,053
	Besin Tüketimi	1558,3±260,7				
0. Ay Karbonhidrat (%)	Diyet	39,8±8,04	-7,9±12,7	-18,3	3,00	0,134
	Besin Tüketimi	47,4±9,3				
3. Ay Karbonhidr (%)	Diyet	41,0±7,8	-4,2±9,9	-12,5	4,1	0,272
	Besin Tüketimi	45,2±7,9				
6. Ay Karbonhidrat (%)	Diyet	41,6±6,1	-3,4±7,8	-9,9	3,2	0,264
	Besin Tüketimi	44,9±7,5				
0. Ay Protein (%)	Diyet	20,3±4,3	4,5±4,9	0,4	8,6	0,012*
	Besin Tüketimi	15,8±4,5				
3. Ay Protein (%)	Diyet	19,9±3,9	2,3±2,4	0,3	4,4	0,029
	Besin Tüketimi	17,6±5,5				
6. Ay Protein (%)	Diyet	18,9±3,7	0,9±1,7	-0,5	2,3	0,186
	Besin Tüketimi	18,1±3,9				
0. Ay Yağ (%)	Diyet	39,9±4,2	3,2±9,5	-4,7	11,1	0,373
	Besin Tüketimi	36,8±6,9				
3. Ay Yağ (%)	Diyet	39,1±4,2	1,8±11,3	-7,6	11,3	0,660
	Besin Tüketimi	37,2±9,2				
6. Ay Yağ (%)	Diyet	39,5±2,9	2,5±8,5	-4,6	9,5	0,437
	Besin Tüketimi	37,0±7,9				
0. Ay Çığ Mısır Nişastası (g/kg)	Diyet	0,96±0,87	0,45±0,74	-0,17	1,07	0,043*
	Besin Tüketimi	0,51±0,17				
3. Ay Çığ Mısır Nişastası (g/kg)	Diyet	0,89±0,89	0,43±0,67	-0,14	0,99	0,116
	Besin Tüketimi	0,46±0,37				
6. Ay Çığ Mısır Nişastası (g/kg)	Diyet	0,75±0,74	0,28±0,48	-0,12	0,68	0,145
	Besin Tüketimi	0,47±0,38				

#Paired t Test * Wilcoxon Test

5. TARTIŞMA

Hepatik glikojen depo hastalığı, karaciğerde glikojen oluşum metabolizması bozukluğudur. Hastalık, kan glukoz regülasyonu bozukluğuyla karakterize olup, bu bozukluğa bağlı hiperlipidemi, hiperlaktatemi gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu komplikasyonların ortadan kalkmasını sağlayan primer tedavi, beslenme tedavisidir. Tıbbi beslenme tedavisiyle metabolik kontrolü sağlamak, böylece oluşacak komplikasyonları ortadan kaldırmak ve hastaların büyüme ve gelişmesine destek sağlamak amaçlanmaktadır. Beslenme tedavisinde verilecek enerji, makro ve mikro besin öğeleri gereksinimi; hastalığın tipine, çocuğun yaşına ve oluşan komplikasyonlara göre değişiklik göstermekte, kan glukoz regülasyonu sağlamak için ise çığ mısır nişastası ve/veya sürekli beslenme desteği önerilmektedir (41). Bu çalışmada hastalara uygulanan tedavinin ağırlık artışı sağladığı, boy uzamasını desteklediği, çığ mısır nişastası kullanımının açlık kan glukoz ve ALT değerlerinde anlamlı bir yükseklik sağladığı tespit edilmiştir.

Hepatik glikojen depo hastalıkları tanısı bebeklik ve çocukluk döneminde konulmaktadır. Büyümenin en hızlı olduğu bu dönemde tedavinin yanı sıra hastaların büyüme ve gelişimini takip etmek önemlidir. Santos ve ark. (2014) 1- 25 yaş arası 21 GDH Tip 1 tanılı çığ mısır nişastası tedavisi alan hastaların yaşa göre BKİ'lerini değerlendirilmiş ve % 76,1'inin aşırı kilolu, % 19'unun kısa boylu olduğunu tespit etmişlerdir (42). Başka bir çalışmada hepatic glikojen depo hastalığı tanılı 9-17,5 yaş aralığında 25 hastanın beslenme durumları, yaş ve cinsiyeti benzer olan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve hastaların yaşlarına göre; %40'ının obez, % 32'sinin normal, % 28'inin ise kilolu olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastaların yaşa göre ağırlık z-skoru ve yaşına göre BKİ z-skoru kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmada kilo fazlalığının hastaların fiziksel aktivitelerinin düşük olmasıyla ilişkili olabileceği savunulmuştur (43).

GDH Tip 1 tanılı 4-17 yaş arası 14 hastanın yaşa göre boy z-skorunun değerlendirildiği bir çalışmada; 5 hasta normal (%35,74) aralıkta iken 4 hasta çok kısa (%28,5), 4 hasta kısa(%28,5), 1 hasta ise çok uzun (%7,1) olarak belirlenmiştir (44). Chen ve ark. (1993) bir çalışmalarında 5 yıldan daha fazla süre çığ mısır nişastası tedavisi alan yaş ortalaması 13.5 ± 1.3 yıl olan 13 GDH Tip 1 tanılı hastanın, 6.7 ± 1.6 yılda, ortalama 1.29 ± 0.59 cm boy uzaması olduğunu belirtmişlerdir (45). Benzer bir çalışmada, 6 ay–11.5 yaş arası GDH Tip 3 tanılı hastalarda bir yıl boyunca çığ mısır nişastası tüketenlerinin boylarında

anlamli uzama olduğu görülmüştür (46).

Bu çalışmada 6 aylık izlemde hastaların yaşa göre ağırlık persentil ve z-skorları değerlendirildiğinde %50'si çok zayıf, boy persentilleri ve z-skorları değerlendirildiğinde; % 75'si çok kısadır. Yaşa göre BKİ persentil değerlendirilmesine göre; 0.ayda %50'si normal iken, z-skoruna göre ise %25'i normal, 6.ayda hem persentil hem de z-skoruna göre %12.5'i zayıf, %25'i normal %50'si aşırı kilolu, % 12.5'i obezdir. Yapılan çalışmalarda GDH'larda kilo fazlalığı olduğu belirtilirken bizim çalışmamızda hastaların yarısının ilk gelişlerinde çok zayıf olduğu, düzenli beslenme tedavisi takibi ile ağırlık artışına bağlı olarak benzer durumun geliştiği görülmüştür. Ayrıca hastaların büyüme ve gelişimini takip ederken iki değerlendirmeyi (persentil ve z-skoru) de kullanmak nütrisyonel durumun daha iyi takip edilmesine olanak sağlayacaktır. İzlem boyunca hastaların boy uzamasında anlamlı artış gözlenmiş, bu da beslenme tedavisinin büyüme teşvik edici şekilde düzenlendiğini göstermektedir.

Hepatik glikojen depo hastalıklarında dikkat edilmesi gereken en önemli bulgu hipoglisemi özellikle gece hipoglisemisidir. Hipoglisemi, tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlar oluşturan bir klinik tablodur. Bu sebeple, hastaların tedavi süreçlerinde kan glukoz seviyesi takip edilmektedir. Hastalığa bağlı oluşan diğer bulguların takibi için de ilişkili kan parametlerine bakılmaktadır. Çiğ mısır nişastasının kullanımı özellikle gece hipoglisemi tedavisinde yaklaşık 40 yıldır tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Wolfsdorf ve ark. (1990) GDH Tip 1 tanılı 7 çocukta çiğ mısır nişastası ile dekstrozun metabolik sonuçlarını karşılaştırmıştır. Çalışma sonuçlarına göre çiğ mısır nişastası 4 saat boyunca 7 hastanın 4'ünde kan şekerlerini 50 - 79 mg / dl arasında tutarken, dekstroz verildiğinde 150. dakika sonunda kan şekerinin 50 mg / dl'in altına düştüğü gösterilmiştir. Çiğ mısır nişastasının gece hipoglisemilerini önlemede başarılı olabileceği belirtilmiştir(47). Yine Wolfsdorf ve ark (1997) yaptıkları başka bir çalışmada yaşları 18-22 yıl olan GDH Tip 1 tanılı 7 hastada gece çiğ mısır nişastasını izokalorilik bir diyetle karşılaştırmışlardır. Ürünler ilk 300 dakika içerisinde tek doz, 300 - 600 dakika arasında iki doz şeklinde vermiştir. Araştırma sonucunda tek doz verilen saat aralığında 7 saat boyunca kan plazma glukoz düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (48). Başka bir çalışmada, GDH Tip 1 tanılı 26 hastada çiğ mısır nişastasının uzun sürede (14.1 ± 3.5 yıl) kan şekeri üzerine etkisi araştırılmıştır. Uzun süreli mısır nişastası kullanımının kan şekerini regüle ettiği ve kronik hastalıkların

oluşumunu engellediği gösterilerek, doğru beslenme kurallarıyla bu hastaların yaşam ömrünün uzatılabileceği savunulmuştur (49). GDH Tip 3 tanılı hastalarda çığ mısır nişastasının hipoglisemiye etkisinin değerlendirildiği 12 aylık bir izlem çalışmasında ise çığ mısır nişastası kullanımının hipoglisemi nöbet ataklarını anlamlı düzeyde azalttığı saptanmıştır(46). Bir başka çalışmada, daha önce nazogastrik tüp ile sürekli beslenen 13 yaş üstü 14 GDH Tip 1 tanılı hastada çığ mısır nişastası tedavisine geçilirken, zayıf korelasyon ile hipoglisemiyi tedavi ettiği görülmüştür (44). Ross ve ark.(2016) GDH Tip 1 tanılı 106 hastada geleneksel mısır nişastası ile modifiye edilmiş mısır nişastasının metabolik etkilerini kıyasladığında, modifiye edilmiş nişastasının gece boyunca kan şekerini daha uzun süre regüle ettiğini belirtmişlerdir (50). Bu çalışmada çığ mısır nişastası kullanımı ile açlık kan glikozunda anlamlı bir yükselik tespit edilmiştir, diğer çalışmalarda olduğu gibi hipoglisemiyi önlediği belirlenmiştir.

Hepatik glikojen depo hastalarında, glukojenez ve glukojenoliz basamaklarındaki defekte bağlı ortaya çıkan glikojen birikimi, karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya sebep olmaktadır. Bu bozuklukların tespiti için ALT, AST, TG, kolesterol, ürikasit ve serum laktat düzeylerine bakılmakta, beslenme tedavisiyle oluşacak komplikasyonlar önlenmektedir. Lee ve ark. (1996)'nın yaptığı çalışmada, nazogastrik tüp ile sürekli beslenen 13 yaş üstü 14 GDH Tip 1 tanılı hastada çığ mısır nişastası tedavisine geçilmiş, kolesterol ve trigliserid düzeylerinin azalmadığı görülmüştür (44). Ross ve ark. (2016) GDH Tip 1 tanılı 106 hastada geleneksel mısır nişastası ile modifiye edilmiş mısır nişastasının metabolik etkilerini kıyaslamıştır. Bu kıyaslama sonucunda her iki mısır nişastası arasında AST, ALT, TG, kolesterol, serum ürik asit değerlerinde bir fark olmadığı belirtilmiştir (50). Benzer bir çalışmada, GDH Tip 0,3,6 ve 9 tanılı 16 hastada çığ mısır nişastası kullanımının AST, ALT, TG, kolesterol, serum ürik asit üzerine etkisi araştırılmış ve sadece Tip 0, 6 ve 9'da AST değerinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (51). Çalışmamızda, hastaların 6 aylık sürede ALT ve AST değerlerinde bir artış görülmekte fakat sadece ALT değerinde son 3 ayda anlamlılık bulunmuştur. Bu yüksekliğin karaciğer hücrelerinde biriken glikojen hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat ALP, TG, kolesterol, ürik asit ve laktat seviyelerinde anlamlı olmasa da azalma görüldüğünden karaciğerde oluşacak komplikasyon riskinin azalmış olabileceği söylenebilir.

Hastalığın tanı bulgularından biri de hepatomegalidir, bu sebeple seviyelerinin takibi

de önemlidir. Bunun için hem ultrason değerlendirilmesi hem de karın çevresi ölçümü yapılmaktadır. Chehida ve ark.(2018) GDH Tip 3 tanılı, ortalama 9,87 yaş olan 50 hastanın enerji alımı, protein ve çığ mısır nişastası tüketimlerinin etkilerini retrospektif olarak incelediklerinde, hastalarının % 62,5'inde hepatomegali olduğunu belirtmiş, bunun nedeni olarak da düşük enerji, yüksek protein ve düşük çığ mısır nişastası tüketimi olduğunu öne sürmüşler (52). Başka bir çalışmada, GDH Tip 3 tanılı hastalarda 1 yıl boyunca çığ mısır nişastası kullanımının etkisine bakıldığında karaciğer boyutunda anlamlı bir düşüşe neden olduğu görülmüştür (53). Çalışmamızda hastaların hepsinde çeşitli derecelerde hepatomegali olduğu görülmekte, ayrıca hastaların karın çevresi ölçümlerinde 6 aylık sürede anlamlı bir artış gözlenmektedir. Her iki ölçüm de birbirini desteklemektedir. Var olan hepatomegalinin derecesindeki değişimin izlem süresinin kısa olması nedeniyle gözlemlenemediğini düşünmekteyiz.

Hastalığın primer tedavisi diyet tedavisidir ve hastalara verilen diyetle uyum hastalığın seyri açısından büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple hastalara verilen enerji ve besin öğeleri içeriği ile hastalardan alınan 24 saatlik besin tüketim kayıtları incelenmiştir. Enerji tüketimlerinin 0. ve 6. ayda önerilen diyetle uyumlu olduğu fakat 3. ayda hastaların anlamlı derecede daha az enerji tüketimleri olduğu görülmektedir. Hastaların 0. ve 3. ayda önerilen protein miktarına göre daha az protein tüketimi olduğu belirlenmiştir. Bu durumun çocukların et gibi yüksek proteinli besinleri tüketmeyi istememesi, ailelerin sosyoekonomik durumlarının düşük olması ve protein içeriği yüksek hayvansal gıdaların fiyatlarının da yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Önerilen diyetdeki karbonhidrat ve yağ yüzde oranı ile hastaların tükettiği yağ yüzdesi birbiriyle uyumludur. 0. ay verilen diyetdeki çığ mısır nişastası alımı ile hastaların tüketimleri arasında anlamlı bir düşüklük görülmektedir, 3. ve 6. ayda ise anlamlılık yoktur. 0.ay beslenme tedavisinin ilk anlatıldığı aydır, ailelerinin diyet konusunda tedirgin, hastalık varlığı nedeniyle stres altında olmaları, hastalığın kabullenilememesi gibi faktörlerden diyetin tam anlaşılmadığı; diğer aylar ise önerilen beslenme tedavisinin doğru uygulandığı düşünülmektedir. Ayrıca hastaların gündüz açlık süreleri ile gece açlık süreleri verilen diyet süreleri ile uyumludur.

Literatür araştırmamıza göre hepatik glikojen depo hastalığı ile ilgili bir çok araştırma olmasına rağmen, bu durum ülkemiz için geçerli değildir. Bu hastalığın tedavisinde en önemli unsur olan beslenme tedavisinin etkinliği ile ilgili Beslenme ve Diyetetik alanında yapılan ilk

araştırma olması çalışmamızın güçlü tarafidır. Çalışmamızın kısıtlılıkları ise; hastalığın nadir görülüyor olmasından kaynaklı örneklem sayısının düşük olması, İstanbul dışında yaşayan ve sosyoekonomik durumları yetersiz olan bazı hastaların kontrollerini aksatmaları, iki mülteci hastamızın Türkçe anlama ve konuşma konusunda yetersiz olmasıdır. Bu gibi faktörler verilen tıbbi beslenme tedavisinin uygulanabilirliğini düşürmektedir.



6. SONUÇLAR

Hepatik glikojen depo hastalarında tek tedavi, beslenme tedavisidir. Beslenme tedavisinin doğru uygulanması hastalığın seyrini önemli düzeyde etkileyecektir. Bu çalışma ile hepatik glikojen depo hastalığı tanılı 8 hastanın beslenme durumları incelenmiş ve tıbbi beslenme tedavisinde yer alan çığ mısır nişastasının metabolik kontrolleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada da hastalığın en önemli bulgusu olan hipoglisemi oluşumu 6 ay gibi kısa bir sürede önlenmiştir. Bireysel beslenme tedavisi ile hastaların ağırlık artışı ve büyümesine katkı sağlanmıştır.

Beslenme tedavisinin uygulanabilir olması için hastalara ve ailelerine daha ayrıntılı eğitim verilmesi gerekmektedir. Doğru ve etkili eğitim alan ailelerin diyetle uyumları da daha fazla olacak ve metabolik süreçleri pozitif yönde etkilenecektir. Ayrıca hastalarla etkin iletişim kurulması ve hastaların düzenli kontrollere gelmelerinin sağlanması, beslenme tedavisinin uygulanabilirliğini artıracak ve hastalığın prognozunu olumlu yönde etkileyecektir.

Sonuç olarak, hepatik glikojen depo hastalıklarında verilen tıbbi beslenme tedavisinde çığ mısır nişastası kullanımı teoride olduğu gibi pratikte de kolaylıkla uygulanabilmektedir ve hastalığın metabolik süreçlerinde olumlu değişikliklere neden olmaktadır. Ülkemizde bu hastalıkla ilgili daha fazla sayıda hastayla daha uzun süreli izlem yapılmalı, çığ mısır nişastası yerine düşük glisemik indeksli ürünlerle alternatif tedavilerin etkileri de araştırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Yuan-T. Chen; Priya S. Kishnani; Dwight Koeberl. Glycogen storage disease. The Metabolic Bases and Molecular Bases of Inherited Diseases 8 th ed. 2001: 1521–1552
2. Smit APG, Rake JP, Akman HO, Di Mauro S. The glycogen storage diseases and related disorders. Inborn Metabolic Diseases 4 th ed. 2006: 101–116
3. Kaiser N, Gautschi M, Bosanska L, Meienberg F, Baumgartner MR, Spinass GA et al. Glycemic control and complications in glycogen storage disease type I: Results from the Swiss registry. Mol Genet Metab. 2019 Apr;126(4):355-361.
4. Margaret A Chen, David A. Weinstein. Glycogen storage diseases, Diagnosis, treatment and outcomes. Translational Science of Rare Diseases 2016; 45–72
5. Türker B, Savlak Yeyinli N. Dirençli nişasta: Tipleri, Kaynakları, Fizyolojik etkileri ve Fonksiyonel özellikleri. Akademik Gıda 13(4), 2015; 354-359
6. Augustin, M.A., Sanguansri, P., Htoon, A. Functional performance of a resistant starch ingredient modified using a microfluidiser. Innovative Food Science and Emerging Technologies, 2008, 224–231.
7. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. J Hum Nutr Diet. 2013 Aug;26(4):329-39.
8. William L. Stone; Abdullah Adil. Glycogen Storage Disease. October. 2017.
9. G. Peter A. Smit, Jan Peter Rake, Hasan O. Akman, Salvatore DiMauro. The Glycogen Storage Diseases and Related Disorders. Inborn Metabolic Diseases 2006, 101-116.
10. María M. Adeva-Andany, Noemi Pérez-Felpete, Carlos Fernández-Fernández, Cristóbal Donapetry-García, Cristina Pazos-García. Liver glucose metabolism in humans. Biosci Rep. 2016 Dec; 36(6): 00416.
11. Moses S.W. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990; pp. 155-174

12. Orphanet Report Series - Rare Disease Registries in Europe - May 2018
<http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
13. Shibani K., Kimberly W., Taylor T., Areeg E. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med* 2018;6(24):474
14. Ozen H. Glycogen storage diseases, New perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007 ;13:2541–53.
15. Weinstein D.A, Correia C.E, Saunders A.C, Wolfsdorf J.I. Hepatic glycogen synthase deficiency: an infrequently recognized cause of ketotic hypoglycemia. *Mol Genet Metab.* 2006 Apr;87(4):284-8
16. Laberge A.M, Mitchell G.A, Van de Werve G, Lambert M. Long-term follow-up of a new case of liver glycogen synthase deficiency. *Am J Med Genet A.* 2003 Jul 1;120A(1):19-22.
17. Parikh N.S, Ahlawat R. Glycogen Storage Disease Type I (Von Gierke Disease). StatPearls Publishing; 2019
18. Kishnani P.S, Austin S.L, Abdenur J.E, Arn P, Bali D.S, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2014 Nov;16(11):e1.
19. Visser G, Rake J.P, Fernandes J, Labrune P, Leonard JV, Moses S, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr.* 2000;137:187–191.
20. Dale D.C, Bolyard A.A, Marrero T, Kelley M.L, Makaryan V, Tran E. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Hematol.* 2019 Jan;26(1):16-21
21. Sentner C.P, Hoogeveen I.J, Weinstein D.A, Santer R, Murphy E, McKiernan P.J, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome. *J Inherit Metab Dis.* 2016 Sep;39(5):697-704.

22. Patricie B., Michel H. Hepatic glycogen storage disorders, what have we learned in recent years. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015, 18:415–421
23. Preisler N, Pradel A, Husu E, Madsen K.L, Becquemin M.H, Mollet A, et al. Exercise intolerance in Glycogen Storage Disease Type III: weakness or energy deficiency? *Mol Genet Metab.* 2013 May;109(1):14-20.
24. Cabrera A. J, Crabtree N.J, Elias E, Fraser W, Cramb R, Alger S. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27:1–9.
25. Szymańska E, Szymańska S, Truskowska G, Ciara E, Pronicki M, Yoon S. Shin. Variable clinical presentation of glycogen storage disease type IV: from severe hepatosplenomegaly to cardiac insufficiency. Some discrepancies in genetic and biochemical abnormalities. *Arch Med Sci.* 2018 Jan; 14(1): 237–247.
26. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab.* 2014 Nov;113(3):171-6.
27. Steunenberga Thomas A.H, Peeksa F, Hoogeveena Irene J, Mitchell John J, et al. Safety issues associated with dietary management in patients with hepatic glycogen storage disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 125:79–85
28. Demirekin A, Gül H. Enzime dirençli nişasta ve sağlık üzerine etkisi. *U.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2016 Cilt 30 Sayı 2,71-78
29. Laberge A.M, Mitchell Grant A, Van de Werve G, Lambert M. Long-Term Follow-Up of a New Case of Liver Glycogen Synthase Deficiency. *American Journal of Medical Genetics* 2003; 120A:19–22
30. Shaw V, Lawson M. *Clinical Paediatric Dietetics*, 3rd edition. Nov 2014, Wiley-Blackwell.
31. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:621–629

32. Wolfsdorf J.I, Plotkin R.A, Laffel L.M, Crigler J.F Jr. Continuous glucose for treatment of patients with type 1 glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical variables. *Am J Clin Nutr.* 1990 Dec;52(6):1043-50.
33. Acosta Phyllis B. *Nutrition Support Protocols: The Ross Metabolic Formula System.* Ross Products Division, Abbot Laboratories, 2001
34. Heller S, Worona L, Consuelo A. Nutritional Therapy for Glycogen Storage Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, , 2008 August; Vol. 47, Suppl. 1
35. Boers Susanna J.B, Visser G, Smit Peter GPA, Fuchscorresponding Sabine A. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 47.
36. Matern D, Starz T.E, Arnaout W, Barnard J, Bynon J.S, Dhawan A. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr.* 1999 Dec;158 Suppl 2:S43-8.
37. Terry G. J. Derks, G. Peter A. Smit. Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis.* 2014
38. Unites States Department of Agriculture (USDA). USDA National Nutrient Database for Standard Reference. [Internet] 2011 Available from:
<http://www.ars.usda.gov/services/docs.htm?docid=8964>
39. Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion(2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>
40. Schofield W.N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1985;39 Suppl 1:5-41.
41. Rake J.P, Visser G, Labrune P, Leonard J.V, Ullrich K, Smit G.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 Oct;161 Suppl 1:S112-9.

42. Santos B.L, Souza C.F, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, et al. Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr.* 2014; 90(6):572-579
43. Santos Bruna B , Nalin T, Grokoski K. C, Perry Ingrid D. S, Refosco L.F, Vairo F.P, et al. Nutritional Status and Body Composition in Patients With Hepatic Glycogen Storage Diseases Treated With Uncooked Cornstarch—A Controlled Study. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2017, Volume 5: 1–7
44. Lee P.J, Dixon M.A, Leonard J.V. Uncooked cornstarch-efficacy in type I glycogenosis. *Archives of Disease in Childhood* 1996;74:546-547
45. Chen Y.T, Bazzarre C.H, Lee M.M, Sidbury J.B, Coleman R.A. Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch. *Eur J Pediatr.* 1993;152(suppl 1):S56-S59.
46. Hanaa E.K., Mona S.E.K, Ghada A, Engy M. The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage diseases type III. *J Pediatr Endocr Met* 2015; 28(1-2): 195–200
47. Wolfsdorf J.I, Plotkin R.A, Laffel L.M, Crigler J.F Jr. Continuous glucose for treatment of patients with type 1 glycogen-storage disease: comparison of the effects of dextrose and uncooked cornstarch on biochemical variables. *Am J Clin Nutr.* 1990 Dec;52(6):1043-50.
48. Wolfsdorf J. I, Crigler J.F Jr. Cornstarch regimens for nocturnal treatment of young adults with type I glycogen storage disease. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1507-11.
49. Weinstein D.A, Wolfsdorf J.I. Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 2002 Oct;161
50. Katalin M.R, Laurie M.B, Michelle M.C, Chengsupanimit T., Latravia M.C, Ferrecchia I.A, et al. Safety and Efficacy of Chronic Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Type I. *JIMD Rep.* 2016; 26: 85–90.

51. Katalin M.R, Laurie M.B, Michelle M.C, Chengsupanimit T., Latravia M.C, Ferrecchia I.A, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Use of Extended Release Cornstarch Therapy for Glycogen Storage Disease Types 0, III, VI, and IX. *Journal of Nutritional Therapeutics*, 2015, 4, 137-142
52. Chehida A.B, Messaoud S.B, Abdelaziz R.B, Mansouri H, Boudabous H, Hakim K, et al. A lower energetic, protein and uncooked cornstarch intake is associated with a more severe outcome in glycogen storage disease type III: an observational study of 50 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018
53. Hanaa E.K., Mona S.E.K, Ghada A, Engy M. The effect of tailoring of cornstarch intake on stature in children with glycogen storage disease type III. *J Pediatr Endocr Met* 2015; 28(1-2): 195–200

EKLER

EK 1

ETİK KURUL KARAR RAPORU

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Araştırma ve Uygulama Merkezi(SAUM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2120
Konu: Onay Yazısı

Tarih: 25/09/2018

Öğr.Üy.Dr.Elvan YILMAZ AKYÜZ

“Hepatik glikojen depo hastalarının beslenme durumunun değerlendirilmesi ve metabolik kontrolün sağlanmasında çığ mısır nişastasının etkisi” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



EK 2

GÖNÜLLÜLERE VERİLECEK BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Hepatik glikojen depo hastalarının beslenme durumunun değerlendirilmesi ve metabolik kontrolün sağlanmasında çığ mısır nişastasının etkisi

Araştırmanın Amacı:

Hepatik glikojen depo hastalığı tanısı alan hastaların beslenme durumlarının incelenip değerlendirilerek, çığ mısır nişastası diyetine eklendiğinde kan parametrelerine olan etkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

Yapılan çalışmanın akademik amaçlı bir araştırma olduğu tarafıma anlatıldı.

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre: 6 ay

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı: 11 kişi

Araştırmamızda hastalara rutin olarak uygulanan tıbbi tedavi devam edecektir. Hastalar rutin kontrollerine geldiğinde demografik verileri(yaş ,cinsiyet) alınacak, antropometrik ölçümleri (boy, kilo, BKİ, batin çevresi, deri kıvrım kalınlığı) kaydedilecek, araştırmacılar tarafından hazırlanan hasta takip çizelgesi ile kan parametreleri (glukoz, trigliserid, ürik asit, üre, kreatin,AST, ALT, ALP,GTT, kan gazı) alınacak ve beslenme durumlarını saptamak için 24 saatlik besin tüketim formu kullanılacaktır. Çığ mısır nişastası ise hipoglisemi (şeker düşüklüğü) durumlarında, su ile sulandırılarak diyetine eklenecektir. Diyetinde verilecek zamanları hastanın hipoglisemi yaşama saatlerine göre ayarlanacaktır. Çığ mısır nişastası kullanımı hastaların rutin tıbbi beslenme tedavisinde yer almaktadır.

Araştırmamızda çalışmamıza katılan hastaların herhangi bir mali veya deneysel sorumluluğu olmayacaktır.

Araştırmamızda hastaların fiziksel veya ruhsal bir zarar görmeyeceği öngörülmektedir. Araştırmaya katılacak olan hastalardan ek kan veya idrar örneği alınmayacaktır.

Araştırmaya katılan hastalarla ilgili tıbbi kayıtlara izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, bakanlık ve diğer otoriteler tarafından ulaşılan bilgilerin gizli tutulacağı koşuluyla erişim olabilir.

Araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları yayınlansa dahi gönüllülerin kimlikleri ve kişisel bilgileri gizli tutulacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen tarafından yapıldı.

Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırma sonucu hastalığımda klinik değişiklik olmayabileceği konusunda bilgilendirildim.

Söz konusu araştırma devam ederken, araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde kendim veya yasal temsilcimin bilgilendirileceği belirtildi.

Söz konusu araştırma hakkında bilgi alabileceğim numaralar tarafıma iletildi

Araştırma için idrar verme işleminden sonra herhangi bir sorumluluğum olmadığı, çalışmanın sonuçlarının tüm hasta idrarları toplandıktan sonra ortaya çıkacağı tarafıma anlatıldı ve sonuçlar çıktığı zaman bilgilendirileceğim belirtildi.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

'Hepatik glikojen depo hastalarının beslenme durumunun değerlendirilmesi ve metabolik kontrolün sağlanmasında çığ mısır nişastasının etkisi' çalışması kapsamında bilgilerimin yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.

Gönüllü :

Hastanın Adı Soyadı:

Hastanın İmzası :

Hastanın Yasal Temsilcisinin Adı:

Hastanın Yasal Temsilcisinin İmzası:

Tarih:

Hastanın Adresi:

Hastanın Telefonu:

Bilgilendirilmiş onayı alan kişinin adı:

Bilgilendirilmiş onayı alan kişinin imzası:

Tarih:

Sorumlu Araştırmacı:

Adı Soyadı:

Tel:

Adres: İmza:

Yardımcı Araştırmacı Adı Soyadı:

Tel:

Adres:

İmza:

Yardımcı Araştırmacı Adı Soyadı:

Tel:

Adres:

İmza:

EK 3

GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI HASTA TAKİP FORMU

Hastanın Adı Soyadı:

Doğum tarihi, yaşı:

Muayene tarihi:

Ek tanıları:

Aile taraması:

Enzimatik tanı:

Moleküler tanı:

Şikayeti:	
Fizik Muayene:	Tartı(p):
Pubertal gelişim:	Boy(p):
KC (mezura ile ölçüm)	Baş çevresi (p):
SAğ lob: Orta hat: Sol lob:	Karın çevresi (cm):
Dalak (mezura ile ölçüm)	VKI(sds):
Kazanılan beceriler, eğitim:	
1	
Diyet analizi	
NGS: Evet <input type="checkbox"/> Süre: Hayır <input type="checkbox"/>	PEG: Evet <input type="checkbox"/> Süre: Hayır <input type="checkbox"/>
Mısır Nişastası: Evet <input type="checkbox"/> Doz: Hayır <input type="checkbox"/>	
Glycosade: Evet <input type="checkbox"/> Doz: Hayır <input type="checkbox"/>	
Toplam Enerji: Sıvı:	
Karbonhidrat (% enerji): Yağ (% enerji): Protein (%enerji):	
Fruktoz: MCT:	
Galaktoz:	

Yorum:					
Öneri:					
Kullanılan ilaçlar (doz):					
Allopurinol:		Balık yağı:		Demir: D vit:	
Kalsiyum:		ACE inhibitörü:		Sitrat:	
Diğer:					
İzlendiği diğer bilim dalları veya sağlık kuruluşları ve önerileri		1. Nefroloji			
		2.			
		3.			
		4.			
Her kontrolde		Glu:		AST:	
		ALT:		ALP:	
		GGT:		Üre:	
		Kreat:		Ürik asit:	
Ph:		HCO ₃ :		Laktat:	
Ca:		P:		İdrarda Mikroalbümin:	
6 ayda bir		D vit:		PTH:	
		Ferritin:		TSI:	
Hb:		Hct:		Lök:	
		Nötrofil:		Lenfosit:	
		Trombosit:			
Yılda bir		B12:		Folat:	

EK 4**24 Saatlik Besin Tüketim Kaydı Formu**

SAAT	TÜKETİLEN YİYECEK/İÇECEK ADI	MİKTAR

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

İ- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Büşra Akyol Yılmaz

Doğum yeri ve tarihi : Ayancık / 1991

Uyruğu : TC

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu : Kağıthane / İstanbul – 0544 464 1425

Yabancı dili : İngilizce

İİ- Eğitim

2010 – 2014. Trakya Üniversitesi.Sağlık Bilimleri Fakültesi. Beslenme ve Diyetetik Bölümü (Edirne)

2005 – 2019. Ayancık Atatürk Anadolu Lisesi (Sinop)

III- Ünvanları

2014. Diyetisyen

IV - Yayınları

YILMAZ AKYÜZ ELVAN, AKYOL BÜŞRA (2018). HEPATİK GLİKOJEN DEPO HASTALIĞINDA TIBBİ BESLENME TEDAVİSİNİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE ETKİSİ. II. Uluslararası Gevher Nesibe Sağlık Bilimleri Kongresi , 28-31, (Tam metin bildiri) (Yayın No:4588362)

YILMAZ AKYÜZ ELVAN, AKYOL BÜŞRA (2018). ÇOCUK BESLENME POLİKLİNİĞİNE GELEN TİP 1 DİYABETLİ ÇOCUKLARIN D VİTAMİN DÜZEYLERİ. I.Uluslararası Sağlıklı Yaşam Kongresi , 45-46, (Özet bildiri) (Yayın No:4304337)

V- Diğer Bilgiler

Uluslararası Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi, Doğumsal Metabolik Hastalıkları Diyetisyenliği Kursu (2019)

XXIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Diyabet Eğitim Kursu (2019)

XII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Diyabet Eğitim Kursu (2018)