

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

G.Ü.T.F ÇOCUK BESLENME VE METABOLİZMA BİLİM
DALINDA İZLENEN GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP 1
HASTALARINDA SÜREKLİ GLUKOZ MONİTORİZASYONU
KULLANIMININ ETKİNLİĞİ, GÜVENİLİRLİĞİ VE METABOLİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. ÇİĞDEM SEHER KASAPKARA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. LEYLA TÜMER

ANKARA
Ekim 2012

TEŞEKKÜR

Yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime önemli katkılarda bulunan Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümünün saygıdeğer hocalarına, birlikte keyifle çalıştığım değerli uzman arkadaşıma, aileme, pediatri asistanlarına ve tüm personel çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
RESİMLER LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Glikojen Depo Hastalıkları.....	4
2.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip I.....	6
2.2.1. Klinik Bulgular.....	8
2.2.2. Genetik	11
2.2.3. Tanı.....	11
2.2.4. Tedavi.....	12
2.2.4.1. Diyet Tedavisi	12
2.2.4.2. Farmakolojik Tedavi	17
2.2.4.3. Gen Tedavisi ve Hepatosit Transplantasyonu	20
2.2.5. Komplikasyonlar	21
2.2.6. Ayırıcı Tanı	26
2.2.7. Gebelik	26
2.2.8. Glikojen depo hastalığı Tip I’de hipoglisemi ve izlemi	27
2.2.9. Sürekli Glukoz İzlem Sistemi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Çalışma Grubu ve Yöntem	34
3.2. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR	74

8. ÖZET.....	87
9. SUMMARY	89
10. EKLER.....	91
11. ÖZGEÇMİŞ	96

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAV	Adenovirus assosiye vektör
ACE	Anjiotesin dönüştürücü enzim
AKŞ	Açlık kan şekeri
AFP	Alfa fetoprotein
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz
ATP	Adenozin trifosfat
BT	Bilgisayarlı tomografi
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CGM	Sürekli glukoz izlemi
CGMS	Sürekli glukoz izlem sistemi
DNA	Deoksiribonükleik asit
G-CSF	Granülosit koloni stimüle edici faktör
GDH	Glikojen depo hastalığı
G6Paz	Glikoz 6 fosfataz
G6PC	Glikoz 6 fosfataz geni
G6PT	Glikoz 6 fosfataz transporter
HbA1C	Glikolize hemoglobin
IBH	İnflamatuar barsak hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MCT	Orta zincirli yağ asitleri
MRI	Magnetik rezonans görüntüleme
OGTT	Oral glukoz yükleme testi
SMBG	Eş zamanlı kan şekeri ölçümü
TNF	Tümör nekrozis faktör

USG

Ultrasonografi

VLDL

Çok düşük dansiteli lipoprotein

RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1.** Lokal minör subkutan kanama 64
- Resim 2.** GSD Tip Ia tanılı olgumuzun gluteal bölgesine yerleştirilmiş
sensör ve monitor..... 64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Glikojen metabolizması ve glikolizis yolağı	5
Şekil 2.	Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Uyum Sınırlarını Gösteren Bland-Altman Grafiği.....	41
Şekil 3.	Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Uyum Sınırlarını Gösteren Bland-Altman Grafiği.....	43
Şekil 4.	Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller ve Cihazla Yapılan Glikoz Ölçümlerinin Noktasal Dağılımı.....	46
Şekil 5.	Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller ve Cihazla Yapılan Glikoz Ölçümlerinin Noktasal Dağılımı.....	47
Şekil 6.	Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre Laktik Asit Ölçümleri	51
Şekil 7.	Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre Trigliserid Ölçümleri	52
Şekil 8.	Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre KC Boyutu	52
Şekil 9.	Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre AST Ölçümleri.....	53
Şekil 10.	Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre ALT Ölçümleri	53
Şekil 11.	Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre Hipoglisemi Yüzde Düzeyleri.....	54
Şekil 12.	Diyet revizyonu öncesi ve sonrasında diyetteki yağ, protein, karbonhidrat ortalama değerlerinin dağılımı	55
Şekil 13.	GDH tip Ia tanısı ile izlenen hastanın birinci monitorizasyonunda tespit edilen hipoglisemik periodların da izlendiği CGM	65

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Glikojen depo hastalıklarının klinik bulguları.....	6
Tablo 2.	GDH Tip I Olguları İçin Hedef Biyomedikal Parametreler	17
Tablo 3.	Olguların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı.....	39
Tablo 4.	Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Ortalama Farklar ve Bland-Altman Yöntemine Göre Uyum Aralıkları.....	40
Tablo 5.	Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Ortalama Farklar ve Bland-Altman Yöntemine Göre Uyum Aralıkları.....	42
Tablo 6.	Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	44
Tablo 7.	Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri	45
Tablo 8.	Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümleri İle Cihaz Glikoz Ölçümleri.....	48
Tablo 9.	Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümleri İle Cihaz Glikoz Ölçümleri.....	49
Tablo 10.	Olguların Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasında Metabolik Parametrelere İlişkin Ölçümleri	50
Tablo 11.	Olguların Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasında Diyet İçeriklerine İlişkin Ölçümleri	54
Tablo 12.	GSD Tip I tanısı ile izlenen 16 olgunun RT-CGM subkutan uygulamasına bağlı oluşan advers etkiler.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glikojen Depo Hastalığı (GDH), glikojen metabolizmasındaki çeşitli enzimlerin veya glikojen metabolizması yolağındaki transport proteinlerin eksikliği sonucu oluşur[1]. Glikojen depo hastalıkları (glikojenozlar), anormal tipte veya miktarda glikojenin dokular içinde birikmesiyle karakterizedir. Glikojen; karaciğerde açlık sırasında normoglisemiye sağlamak için glukoz rezervi görevi görür. Kas dokusunda ise kontraksiyon için gerekli enerjiyi sağlar. Şimdiye kadar enzim eksikliği ve etkilenen dokuya göre 12 den fazla GDH formu tanımlanmıştır (Şekil 1).

Glikojen Depo Hastalığı tip I; glukoz 6 fosfataz sisteminde fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır[2]. Glikojenoliz ve glukoneogenezin her ikisinin de birlikte bozulduğu, hepatik glikojenozlar arasında en ciddi seyirli olanıdır ve hepatik GDH'larının %80'ini oluşturmaktadır. İlk defa Von Gierke tarafından 1929 yılında tanımlanmıştır. Görülme sıklığı 1/20.000-1/43.000 dir. Glukoz 6 fosfat'ın sitoplazmadan endoplazmik retikulum lümenine taşınmasını sağlayan glukoz 6 fosfat taşıyıcı protein (G6PT) eksikliği GDH Ib'ye neden olmakta iken, endoplazmik retikulum lümeninde G6P'ın glukoz ve fosfata hidrolizini sağlayan G6Paz eksikliği ise GDH Ia'ya neden olmaktadır. Glikojen depo hastalığı tip Ia'da hepatomegali, taş bebek yüzü, gövdesel tipte şişmanlık, kas kitlesinde azalma, böbrek büyüklüğü, puberte gecikmesi ve büyüme geriliği görülebilmektedir. GDH Ib'de ise ek olarak nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişebilmektedir. Genel olarak 3-4 saatlik açlık

sonrasında ciddi hipoglisemi oluşabilmektedir. Vücutta biriken glukoz 6 fosfat'ın alternatif yollara sürüklenmesi ile laktik asit, trigliserit, kolesterol ve ürik asit düzeylerinde artış görülebilmektedir. Bu durumların primer tedavisi diyet olup, hedef öglisemiye sağlamak, ikincil biyokimyasal bozuklukları iyileştirmek, normal büyümeyi sağlamak ve uzun dönem komplikasyonları önlemektir[3,4]. Bu nedenle hipoglisemi GDH tip I'in en önemli metabolik bozukluklarından kabul edilmeli, uygun şekilde kan şekeri ölçümleri yapılmalı ve uygun şekilde diyet düzenlenmelidir. 1970'li yıllarda parmaktan kan şekeri ölçüm cihazları kullanılmaya başlanmıştır. Çocuk ve adölesanlar genellikle kan şekeri ölçümünü zahmetli ve zaman alıcı olarak düşünmektedir. Ölçüm sırasında ağrı hissedilmesi, iğne korkusu, dışarıda ölçüm yapmanın zorluğu gibi nedenler ile ölçüm yapma sıklığı azalabilmektedir. Yeni nesil glukometreler bu problemlerin çoğuna çözüm getirmiş olsa da sadece anlık durum belirlenebildiğinden dolayı pek çok yüksek ve düşük değerler saptanamamaktadır[5,6].

Sürekli glukoz monitörizasyonu (continuous glucose monitoring, CGM) bir sensör, bir veri depolama aygıtı ve bir monitörden oluşmaktadır. Bu metod ile derialtına sürekli bir glukoz sensörü yerleştirilmekte ve bu sensör ile okunan kan şekeri değerleri bir monitöre gönderilmektedir. Sensör her 5 dakikada bir glukozu ölçmekte ve bu okumayı bir veri saklama aygıtına göndermektedir. Sonuçlar retrospektif olarak doktor tarafından indirilebilir veya “gerçek zamanlı” bir monitörde gösterilebilmektedir. CGM glukoz düzeyleri, kalıpları ve trendleri ile ilgili bilgi sağlayarak tedavi, öğünler, stres, egzersiz ve glukoz düzeylerini etkileyen diğer faktörlerin etkilerini yansıtmaktadır. İlk defa 1990 'lı yıllardan

itibaren sürekli kan şekeri izlem cihazları, özellikle diyabetes mellitus hastalarının izlemlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda; hastaların yaşam kalitesini arttırdığı, glisemik kontrolü iyileştirdiği, hipoglisemik epizodları arttırmadan glikolize hemoglobin seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Glikojen depo hastalığında CGM kullanımı ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır[7].

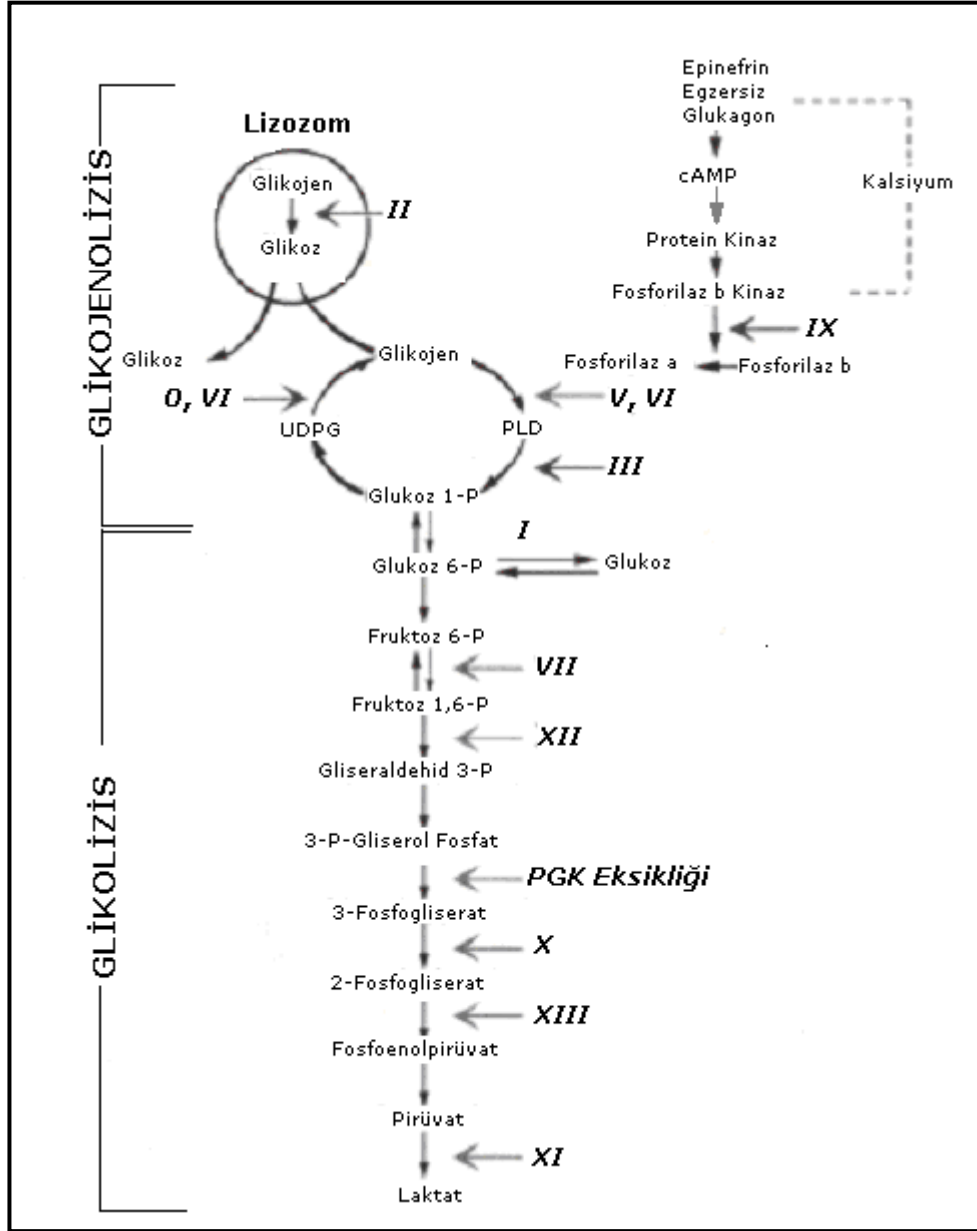
Bu çalışma ile hedefimiz; glikojen depo hastalığı tip 1 hastalarında sürekli glukoz monitorizasyonu kullanımının etkinliği, güvenilirliği ve metabolik parametreler üzerine etkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen depo hastalıkları (glikojenozlar), anormal tipte veya miktarda glikojenin dokular içinde birikmesiyle karakterizedirler. Glikojen; α -1,4 glikozit bağlar ile birleşen ve α -1,6 glikozit bağlar ile dallanma sağlanmış yaklaşık olarak 60.000 glukoz molekülünden oluşan bir glukoz polimeridir. Glikojen öğünler arasında organizma tarafından kullanılan primer enerji kaynağı olup, özellikle karaciğer ve kas olmak üzere birçok dokuda bulunur[8-11]. Glikojen; karaciğerde açlık sırasında normoglisemiye sağlamak için glukoz rezervi görevi görür. Kas dokusunda ise kontraksiyon için gerekli enerjiyi sağlar. Karaciğerde depolanma miktarı 5-7g/100g (%1-5), kasta 2 g/100 g'ın altındadır. Fetusun karaciğerinde glikojen depolanması gebeliğin son trimesterinde başlar, doğumdan sonraki ilk günlerde azalır, 2-3 haftalıkken erişkin değerlerine ulaşır. Enzimatik bozukluğun tanımlandığı tarihsel gelişime ve klinik (karaciğer ve/veya kas tutulumuna göre) özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Şekil 1, Tablo 1). Hepatik GDH'ları hipoglisemi ve hepatomegali ile prezente olur. Başlıca hipogliseminin izlendiği hepatik GDH arasında GDH I (glukoz-6 fosfataz eksikliği), GDH III (debranching enzim eksikliği), GDH O (hepatik glikojen sentaz eksikliği) ve GDH XI (Glut-2 eksikliği) yer alır. Çoğunlukla izole hepatomegali şeklinde bulgu veren GDH'ları arasında GDH VI (fosforilaz eksikliği), GDH IX (fosforilaz kinaz eksikliği) ve GDH IV (hepatik branching enzim eksikliği) yer alır (Şekil 1). Hepatik tutulumun görüldüğü en sık tipler arasında GDH I, III, IV, VI, IX and GDH O yer alır. GDH

tip I, III, VI ve IX; hipoglisemi, belirgin hepatomegali ve büyüme geriliği ile bulgu verebilir[12-15].



Şekil 1. Glikojen metabolizması ve glikolizis yolağı

Roma rakamları eksiklikleri karaciğer ve/veya kas glikojenozisine neden olan enzimleri işaret etmektedir: *O*; glikojen sentaz, *I*; glukoz-6-fosfataz, *II*; asit maltaz, *III*; dal kırıcı enzim, *IV*; dallandırıcı enzim, *V*; kas fosforilaz, *VI*; karaciğer fosforilaz, *VII*; fosfofruktokinaz, *IX*; fosforilaz-b-kinaz, *X*; fosfogliserat mutaz, *XI*; laktat dehidrogenaz, *XII*; frukto-1,6-bifosfat aldolaz A, *XII*; β -enolaz

Tablo 1. Glikojen depo hastalıklarının klinik bulguları

Tip	Defektif Enzim/ Taşıyıcı	Tutulan Organ	Klinik Semptomlar
Karaciğer Tutulumunun görüldüğü Tipler			
Ia	Glukoz -6-Fosfataz	Karaciğer, böbrek	Hepatomegali, boy kısalığı, hipoglisemi, laktik asidemi, hiperlipidemi
Ib (non-a)	Glukoz-6-fosfat translokaz	Karaciğer, böbrek, lökosit	Ia ile benzer, nötropeni, inflamatuvar barsak hastalığı semptomları
III	“Debranching” enzim	Karaciğer, kas	Hepatomegali, kardiyomiyopati, myopati, hipoglisemi, boy kısalığı
IV	“Branching” enzim	Karaciğer	Hepatomegali, splenomegali, siroz, nadiren nöromusküler formlar
VI	Karaciğer fosforilazı	Karaciğer	Hepatomegali, boy kısalığı, hipoglisemi
IX	Fosforilaz kinaz	Karaciğer ve/veya kas	Hepatomegali, miyopati, boy kısalığı, hipoglisemi
0	Glikojen sentaz	Karaciğer	Hipoglisemi
Kas Tutulumunun görüldüğü Tipler			
V	Miyofosforilaz	Kas	Miyalji, egzersiz intoleransı, yorgunluk
VII	Fosfofruktokinaz	Kas, eritrositler	Miyopati, hemolitik anemi, multisistem tutulum (konvulsiyon, kardiyomyopati)
-	Fosfogliserat kinaz	Kas, eritrositler, SSS	Egzersiz intoleransı, hemolitik anemi, konvülsiyonlar
X	Fosfogliserat mutaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
XI	Laktat dehidrogenaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
XII	Aldolaz A	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
XIII	β -enolaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
XIV	Fosfoglukomutaz	Kas	Egzersiz intoleransı, kramplar
Kardiak Tutulumunun görüldüğü Tipler			
II (Pompe)	α -glukosidaz	Kas, Kalp	Hipotoni, kardiyomiyopati
IIb (Danon)	LAMP-2	Kas, Kalp	Myopati, kardiyomyopati
III	“Debranching” enzim	Kas, Kalp	Myopati, kardiyomyopati
Nörodejenerasyonun Görüldüğü Tipler			
Lafora	Laforin/malin kompleksi	Beyin	Miyoklonik epilepsi, demans, görme kaybı
Erişkin hastalığı	poliglukoza Dallandırıcı enzim (astrositler)	Beyin, motor nöron, periferik sinir	Yürüyüş bozukluğu, mesane disfonksiyonu, demans

2.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip I

Glikojen Depo Hastalığı tip I, glikojen yıkımının ve glikoneogenezisin en ciddi şekilde etkilenen tipidir. Dört farklı subtipi (Ia, Ib, Ic ve Id) mevcut olup en sık olanı GDH Ia olguların %80'inden sorumludur. Endoplazmik retikulum lümeninde glukoz-6-P'ın glukoz ve fosfata hidrolizini sağlayan G6Paz eksikliği GDH Ia'ya neden olur. Sıklığı 1/100.000 olup, otozomal resesif geçiş gösterir. Glukoz 6 fosfatazin yapısal geni kromozom 17q21 iken translokaz geni kromozom 11q23'de bulunur. GDH Tip Ia özellikle Aşkenazi Yahudilerinde daha sık görülmekte olup (1/20.000), p.R83C alleli taşıyıcılık sıklığı %1.4'tür. Saltık ve ark.'nın 2000 yılında Türkiye'den yayınladıkları çalışmalarında karaciğer tutulumu ile giden GDH olgularında GDH Ia rölatif sıklığı %45 olarak bulunmuştur. Kız ve erkek cinsiyette eşit sıklıkta görülür. Hastalığın şiddetinde etnik farklılıklar gözlenmektedir. Suriye ve Lübnanlı hastalar klinik olarak daha ağır bulgular sergilerken, Suudi Arabistan'lı hastaların klinik seyri daha hafiftir[13-16].

1929 yılında ilk olarak von Gierke, larenjite yakalanan 8 yaşında bir kız çocuğunda, karaciğerde glikojen depolanmasının klinik, patolojik, mikroskopik ve kimyasal bulgularını "hepatonefromegaliya glikojenika" isimli makalesinde tanımlamıştır. Aynı yıl Schoenheimer de hastaların karaciğerlerindeki glikojen depolanmasının bozulmuş glikojenezisin bir sonucu olduğunu açıklamıştır. 1952 yılında Cori ise von Gierke hastalığının glukoz 6 fosfotaz enziminin eksikliği sonucu oluştuğunu göstermiştir. 1968 yılında Senior ve Loridan, von Gierke hastalığının klinik bulgularını sergileyen ancak dondurulmuş karaciğer doku

örneklerinde glukoz 6 fosfataz aktivitesi tespit edilemeyen, taze örneklerde tespit edilen olgular tanımlanmıştır. Narisawa ve ark.'da 1978 yılında GDH Ib'ye glukoz 6 fosfat mikrozomal transport sistemindeki eksikliğin neden olduğunu göstermişlerdir. 1993 yılında Lei ve ark. tarafından insan G6PC geni ve 17. Kromozoma lokalize olduğu tanımlanmış ve GDH Ia'ya neden olan mutasyonların bir kısmı bulunmuştur. 1997'de Gerrin ve ark. G6PT genindeki mutasyonları tespit etmişlerdir[16,17].

2.2.1. Klinik Bulgular

Glikojen Depo Hastalığı I olguları genellikle 3-6. aylar arasında araya giren enfeksiyonlar ya da beslenme aralarının açılmasına bağlı olarak gelişen derin hipoglisemi ve laktik asidoz sonucunda hipoglisemik konvulsiyon, letarji, kilo alım azlığı, takipne ve gelişim geriliği yakınması ile başvururlar. Klinik bulgular arasında; belirgin abdomen, hepatomegali, trombosit fonksiyonlarında bozukluk, trunkal obezite, taş bebek yüzü, hipotrofik adeleler, aralıklı ishal, gıdanın az veya geç alımından sonra hipoglisemi, hiperürisemi, laktik asidoz, hiperlipidemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve anemi gözlenir. Karaciğer boyutu ilerleyici olarak artar ve umblikus seviyesini aşabilir. Karaciğerin yumuşak olması nedeni ile fizik muayenede karaciğer büyüklüğü gözden kaçabilir. Karaciğer histopatolojik bulguları arasında silik boya ile mozaik patern, şişmiş hepatositler, steatozis ve çekirdeklerde hiperglikojenasyon görülmektedir. Glukoneogenez ve glikojenolizin son basamağı bloke olduğu için, ekzojen glukoz kaynakları tükendiğinde hipoglisemi ortaya çıkmaktadır.

Hipoglisemi yaş ilerledikçe, puberte sonrasında G6Paz izoformunun oluşmasına bağlı olarak iyileşmektedir. Hiperlaktasidemi ve glikojen depolanması, aşırı miktarda biriken G6P'ın glukoza metabolize olamamasından kaynaklanmaktadır. Galaktoz, fruktoz ve gliserol gibi substratların glukoza metabolize edilebilmesi için karaciğer G6Paz enzimine gereksinimleri vardır. Boylice galaktoz, fruktoz ve gliserol verilmesi hipoglisemiyi dzeltemediği gibi hiperlaktasidemi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Laktat, hipoglisemi varlığında serebral metabolik yakıtı olarak kullanılabileceği için bu olgularda hipoglisemi çoğunlukla asemptomatiktir. Glukagon injeksiyonu (1mg/m²) sonrasında açlıkta glisemik cevap alınamaz[18].

Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi özellikle hepatoselüler adenomları olan GDH Ia olgularında sıklıkla bildirilmiştir. Adenomun çıkarılması veya karaciğer transplantasyonu ile düzelme görülmektedir. Hepsidin, bir propeptid olup, makrofajlardan demir salınımını ve barsaktan demir emilimini kısıtladığı düşünülmektedir. Etkilenmemiş karaciğerde hepsidinin mRNA ekspresyonu azalmakta iken, anemisi ve hepatik adenomu olan GDH Ia olgularında ise hepsidin mRNA ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. GDH tip I hastalarında, ekimoz, trombosit fonksiyon bozukluğu ve kanamaya yatkınlık mevcuttur. Trombosit fonksiyonlarındaki bozukluk dislipidemi ile ilişkilendirilmektedir. Tedavi edilmeyen GDH I olgularının serumu trigliserit artışına bağlı olarak süt görünümündedir. Bu olgularda mevcut olan hiperlipidemi genellikle diyet tedavisi ile düzelmektedir. Trigliserit ve kolesterol artış sebebi net değilse de lipogenez hızında artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Aşırı miktarda

biriken asetilkoenzim A ve malonyl coenzim A'dan yağ asidi sentezi gerçekleşir. Lipid vakuelleri belirgindir. Bu durumun sebebi ise düşük yoğunluklu lipoprotein oluşumunun aşırı olması veya vücuttan temizlenmesindeki gecikmedir. Yağ infiltrasyonu sonucunda hepatomegali gelişir. Renal tutulumla bağlı hipertansiyon, nefrolithiazis, nefrokalsinozis, amiloidoz ve fankoni benzeri durum görülebilir. Hiperürisemi ise hem üretimde artışa hem de böbrekten kilirensin azalmasına bağlı olarak gelişmektedir[19-21].

Glikojen Depo Hastalığı Tip Ib'de ek olarak progresif nötrojeni, nötrofil disfonksiyonu, enfeksiyonlara yatkınlık ve inflamatuvar barsak hastalığı semptomları görülür. Nötrojeni; myeloid maturasyonunda bozulma ve nötrofil, monosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak oluşur. Siklik veya süregen olabilmekte ve olguların yaklaşık 2/3'ünde ilk nötrojeni atağı 12 aylıktan önce görülmektedir. İshal, sebat eden karın ağrısı, açıklanamayan ateş, gastrointestinal kanama, perianal lezyonların varlığı GDH Ib'ye yönelik ileri araştırma yapılmasını gerektirmektedir. GDH Ib'li olguların %10 kadarında nötrojeni ve nötrofil disfonksiyonu görülmeyebilir. GDH tip Ib olgularında trombosit sayısı artmıştır. Yaş arttıkça hemoglobin, lökosit ve trombosit değerlerinde düşüş görülür. Splenomegali GDH Tip Ia tanılı olgularda nadir olarak görülürken, özellikle G-CSF kullanan GDH Ib tanılı olgularda daha sıktır. Granulosit koloni stimulan faktör tedavisi nötrojeni düzeltebilmekte, bakteriyel enfeksiyonların ciddiyetini azaltmakta ve inflamatuvar barsak hastalığını hafifletebilmektedir. GDH Ib de enfeksiyonlar genellikle deri, perirektal bölge, kulak, idrar yolları gibi bölgelerde görülmekle birlikte; hayatı tehdit eden sepsis, pnömoni ve menejit gibi

enfeksiyonlar da görülebilmektedir. En sıklıkla enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar; stafilokokus aerus, grup A streptokoklar, streptokokus pnömoni, E coli, ve psödomonastır. GDH Ib olgularının kemik iliği aspirasyonunda myeloid/eritroid oranı $< 3:1$ ve myelositik evreden sonra maturasyon arresti saptanır[21-25].

2.2.2. Genetik

Glikojen depo hastalığı Ia ve Ib otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. 1993 yılında G6Paz (G6PC)'ı kodlayan genin 17q21 kromozom üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Şimdiye kadar hastalığa neden olan 80'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır. Sonrasında ise G6P taşıyıcı (G6PT) 'yı kodlayan genin 11q23 kromozom üzerinde olduğu bulunmuştur. Altmış beşten fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır[22,23].

2.2.3. Tanı

Tanı, klinik ve biyokimyasal bulgular ile lökositlerde DNA analizi veya taze karaciğer dokusunda enzim aktivite ölçümü ile konur. Karaciğer doku histolojisi glikojen ve yağ birikimine bağlı hepatositlerde balonlaşma görülür. Fibrozis bazı olgularda izlenebilir. GDH tip I'de biotinidaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. İlk defa 1994 yılında Hug ve ark. biotinidaz aktivitesinin GDH tip Ia olgularında bir biyolojik gösterge olabileceğini vurgulamışlardır. Burlina ve ark. ise 1996 yılında bu görüşü desteklemişlerdir. GSD tip Ia'da ise G6PC geninde mutasyon vardır. GSD tip 1b'de Glukoz 6 fosfat translokaz (SLC37A4)

geninde mutasyon vardır. G6PC (GDH Ia) ve SLC37A4 (GDH Ib) geni dizi analizi yapılabilirse çoğu zaman karaciğer biopsisi ihtiyacı ortadan kalkar. G6PC dizi analizi ile, klinik ve enzimatik olarak GDH tip Ia tanısı kesinleşen olguların yaklaşık olarak %94'ünde mutasyon saptanabilmektedir. Geriye kalan GDH Ia olgularının yüksek olasılıkla mutasyonları genin, promotor bölge ya da derin yerleşimli intronik bölgesindedir[26-28].

Etkilenmiş çocuğun anne ve babası heterozigot taşıyıcıdır. Her doğumda tekrarlama riski %25'tir. Hastalığın prenatal tanısı geçmişte GSD tip Ia için gebeliğin son döneminde fetal karaciğer dokusu incelenerek yapılmaya çalışılmıştır, Ib için ise hiç mümkün değilken ve tanısal hatalara neden olmakta iken, son yıllarda her iki tipi için de ailesel mutasyonlar biliniyorsa moleküler analizler yapılarak prenatal tanı mümkündür. Koryon villus örneğinden veya amiyon sıvı hücrelerinden fetal DNA ekstrakte edilerek yapılmaktadır[28-33].

2.2.4. Tedavi

2.2.4.1. Diyet Tedavisi

Glikojen Depo Hastalığı Tip I hastalığında tedavinin amacı; nörolojik tutulumu engellemek için hipoglisemiye önlemek (glukoz>4mmol/l [70 mg/dl]), uzun dönem komplikasyonların oluşumunu engellemek ve normal büyümeyi sağlamaktır. Tedavi genel olarak diyet tedavisidir. Sık beslenme, sürekli nazogastrik drip beslenme, yavaş emilimli karbonhidrat tüketimi, çığ mısır nişastası, hiperlaktasidemiye arttıran fruktoz ve galaktoz içeren besinlerin kısıtlı tüketimidir[34-36].

Oniki aylığa kadar olan çocukların beslenmesi günde 5 öğün ve gece de sürekli enteral beslenme şeklinde olmalıdır. Bebeklik döneminde beslenme her 1.5-3 saatte maltodextrin ile zenginleştirilmiş laktoz içermeyen (LF) formula ile gerçekleştirilmelidir. Anne sütü gerek emosyonel yönü, gerekse içeriği ve pratik kullanımı nedeniyle yoğun laktoz içeriğine rağmen kontraendike değildir. Ancak bebeğin kilo alımında azalma, hepatomagali de artış, hipoglisemi ve hiperlaktatemi mevcut olması halinde parsiyel veya da tam laktozsuz formula mamaya geçiş önerilmektedir. Gece boyu beslenme ise nazogastrik veya gastrostomi yardımıyla yapılmalıdır. Gece infüzyonunda 6-8 mg/kg/dakika glukoz infüzyonu gereksinimi vardır. Bir yaştan sonra çığ mısır nişastasının diyeteye girmesiyle, bazı olgularda gece enteral beslenmenin yerini alabilir. Nişasta kullanımı alternatif bir yaklaşımdır. Nişasta amilaz ve amilopektin karışımıdır. Nişasta amilaz içeriği 20-30% luk kısmı oluşturur. Sindirimi içeriğindeki amilaz oranına, granüllerin boyutuna, fiber içeriğine ve pişirme proçesine bağılıdır. Pişmiş nişasta hızlı bir karbonhidrat gibi çalışır ve kan glukoz düzeyinde hızlı bir artışa neden olur ve ardından 3-5 saat içinde hızlı bir düşüşe sebep olur (rebound hipoglisemi). Çığ mısır nişastası ise yavaş salınımlı bir karbonhidrat olup pankreatik amilazın hidrolitik etkisi ile glukozun yavaş salınımına neden olarak kan glukoz seviyesini uzun süre korur. İlk defa 1984 yılında kan glukoz seviyesini ideal seviyede tutabilmek için kullanılan en etkin tedavi olarak ortaya atılmıştır. Çalışmalarda çığ mısır nişastasının ancak 4.25 saat süreyle hipoglisemiye engel olabildiği gösterilmiştir. Çığ mısır nişastası, 0.25 g/kg başlanıp giderek arttırılır. Doz çok yavaş arttırılmalıdır. İstenmeyen etkiler arasında; barsak distansiyonu,

gaz ve cıvık gayta yer alır. Genellikle bu yan etkiler geçicidir. GDH tip Ib ‘li olgularda IBH’ını arttırabileceğinden çok dikkatli kullanılmalıdır. Optimal kullanım dozu altı saatte bir 1.75-2.5 g/kg’dır. Bu dozlarda 5.3-7.6 mg/kg/dk glukoz sağlanmış olmaktadır. Bu sayede kan şekerini >70 mg/dl ideal seviyede korunmuş olacaktır. Çiğ mısır nişastasının oda sıcaklığında 1:2 oranında musluk suyu veya yağsız süt ile sulandırılarak kullanılması gerekmektedir. Çiğ mısır nişastasının küçük çocuklarda kullanımı pankreatik amilaz aktiviteleri düşük olduğu için önerilmemektedir. Son günlerde modifiye bir çiğ mısır nişastasının daha uzun süreli öglisemi ve daha iyi metabolik kontrol sağladığı iddia edilmektedir. Modifiye mısır nişastası kan glukoz seviyesinde daha yavaş yükselme ve daha yavaş azalma sağlar. Glikojen depo hastalarına tüm gece boyunca beslenme gerekliliğini ortadan kaldırdığı ve yaşam kalitesini arttırdığı iddia edilmektedir. İyi tolere edilebilen bir ürün olup, abdominal distansiyon, bulantı, ve diyare gibi istenmeyen yan etkileri daha nadirdir. Plazma insülin direnci ve uzun dönem komplikasyonlarda azalma sağlamaktadır. 60 g’lık şaselerde kullanıma hazır halde bulunmakta ve 55 gr standart çiğ mısır nişastasına eş değer amilopektin içermektedir[37-40].

2007 yılında Bhattacharya ve ark tarafından yaşları 3-47 yaş arasında değişen 21 vakalık GDH olgusu dahil edilerek yapılan çalışmada modifiye mısır nişastası kullanımının daha uzun süreli öglisemi sağladığı ve daha iyi kısa dönem metabolik kontrol sağladığı bulunmuştur[38]. Correia ve ark tarafından 2008 yılında bir çalışmada; GSD tip Ia ve Ib tanısı ile izlenen yaş ≥ 13 olan 12 olguda halihazırda kullanılan çiğ mısır nişastası ile modifiye mısır nişastası etkinlik

açısından kıyaslanmıştır. Modifiye mısır nişastasının kan glukoz konsantrasyonunu daha uzun süre normal seviyede koruyabildiği bulunmuştur[39]. Çiğ mısır nişastasının modifiye mısır nişastasına oranla kan şekerini daha yüksek pik düzeye çıkardığı ve daha hızlı düşürdüğü gösterilmiştir. Modifiye mısır nişastası uygulanan olguların gece boyu güvenli bir şekilde uyuyabildikleri, kan şekerlerinin güvenli sınırdan kalabildiği gösterilmiştir. Gastrostomi de nazogastrik drip infüzyon yöntemine alternatif olarak uygulanabilmektedir. Ancak lokal enfeksiyon riski ve inflamatuvar barsak hastalığı olasılığı nedeni ile GDH tip Ib olgularında kontraendikedir. Geceleri sürekli elementer enteral formüle, glukoz veya polimerleri verilir. Bir çalışmada; altı yaştan küçük çocuklarda önerilen glukoz infüzyon hızı 7-9 mg.kg.dk iken okul çağı çocuklarına ve adolesanlara gece 10 saat enteral continue infüzyon hızı 5-6 mg.kg.dk, erişkinlerde ise 8-10 saat süre ile 3-4 mg.kg.dk olarak belirtilmiştir. Damla infüzyon akış hızı elektronik infüzyon pompası yardımı ile ayarlanmalıdır. Glikojen Depo Tip I tanısı ile izlenen çocuklar oral beslenmeye geçtiklerinde normal sınırlarda kan glukoz seviyesini sağlayabilmek için 3-4 saat aralıklarla beslenmelidir. Uyandıklarında hemen beslenmeli, ya da gece enteral beslenmesi kesildikten 30 dakika sonra veya gece aldığı mısır nişastasından 4 saat sonra oral beslenme başlamalıdır. Çocuğun gereksinimi ve yaşına göre günlük 5-6 beslenme önerilir. Total enerjinin %60-70'ini karbonhidrattan, %25-30'u yağlardan ve %10-15'i proteinlerden karşılanmalıdır. Günlük kolesterol tüketimi <300 mg'ı aşmamalıdır. Amino asitlerin serbest şekerlere dönüşümünün kısıtlı olması çocuklarda böbrek hasarına sebep olabileceğinden yüksek protein içeren diyet

önerilmez. Yüksek oranda protein tüketimi hiperürisemiye de arttırmaktadır. Galaktoz ve fruktoz içeren meyve, süt ve şeker gibi besinler kısıtlanmalı ya da tamamıyla kaçınılmalıdır[40].

Bu besinler alındığında glikojen ve laktata dönüşerek laktik asidoz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Süt ve meyve yetersiz tüketildiği için, kalsiyum içeren multivitamin-mineral kompleksi verilmelidir. Diyetteki kalori yeterli değilse metabolik kontrol zorlaşır. Tedavinin etkinliği değerlendirilirken klinik parametreler (büyüme eğrisi, vücut kitle indeksi, hepatomegali, kan basıncı) ve biyolojik parametreler monitorize edilmelidir. Preprandial glukoz seviyesi >3.5 mmol/L üzerinde olmalı, 12 saatlik idrar laktat atılımı <0.06 mmol/mmol cre olmalıdır. Kronik hiperlaktatemi GDH I 'in uzun dönem komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Kan laktat izlemi asıl olarak araya giren enfeksiyonlar sırasında bakılmalıdır, çünkü o dönemde hızlı bir şekilde laktik asidoz gelişebilmektedir. Trigliserit konsantrasyonu < 6 mmol/l olmalıdır. Laktik asit oluşumunu engellemek amacıyla verilen karbonhidrat miktarı ölçülü olmalıdır. Aşırı miktarda mısır nişastası veya karbonhidrat tüketilmesi durumunda; kilo alımında ve hepatomegali de artış ve insülin üretiminin çok fazla olmasına bağlı glukoz fluktuasyonları görülebilmektedir. GDH tip I izleminde önerilen biyomedikal hedefler tablo 2'de belirtilmiştir[35,39,40].

Tablo 2. GDH Tip I Olguları İçin Hedef Biyomedikal Parametreler

Hedef	Parametreler
1	Preprandial kan glukoz değeri >3.5-4 mmol/l
2	İdrar laktat/kreatinin oranı<0.06 mmol/mmol
3	Yaş ve laboratuvar aralığına göre serum ürik asit konsantrasyonunun yüksek normal aralıkta olması
4	Venöz kan baz açığı >-5 mmol/l ve venöz kan bikarbonat >20 mmol/l
5	Serum trigliserit konsantrasyonu <6 mmol/l
6	GDH tip I için normal fekal antitripsin konsantrasyonu
7	Vücut kitle indeksi 0 -+2 SDS olmalı

GSD tip I tanılı olguların cerrahi uygulamaları dikkatli yapılmalıdır. Kanama riski ve metabolik imbalans riski o dönemde artmıştır. Operasyon öncesi, sonrası ve sırasında glisemik kontrol %10 dekstroz solusyonları ile sağlanabilmektedir. İdame dozun 1.25-1.5 katı kadar sıvı ile glukoz seviyesi > 4mmol/l üzerinde tutulabilmektedir. Laktat içeren sıvılar (ringer's laktat gibi) dan kaçınılmalıdır. İntravenöz sıvılar aniden sonlandırılmamalı, hipoglisemiye engellemek amacıyla kademeli olarak kesilmelidir[35].

2.2.4.2. Farmakolojik Tedavi

Diyet GDH 'da tedavinin temelini oluştursa da farmakolojik yaklaşımlar komplikasyonların önlenmesi veya tedavisinde zaman zaman uygulanmaktadır. Optimal kontrol uygulanmasına rağmen laktat yüksekliği devam ediyor ise hiperlaktatemiye azaltmak ve idrarı alkali yapmak için sodyum bikarbonat tedavisi

plazma bikarbonat seviyesini >20 mmol/l olacak şekilde verilmelidir. Sodyum bikarbonat vermekle urolithiazis ve nefrokalsinozis riski de azalmaktadır. Bikarbonat uygulamak ile böbrek taşı oluşumu engellense de, nefrokalsinozis için tercih edilen tedavi yöntemi olmaktan çıkmıştır. Glikojen depo hastalığı tip I'de yaş ilerledikçe progresif hipositratri gelişmektedir. Bu nedenle potasyum sitrat ile idrar alkalinizasyonu renal kalsifikasyonu önlemekte daha faydalıdır.

Glikojen Depo Hastalığı tedavisinin uygulamasında artan başarı sonucunda GDH nefropatisine daha seyrek rastlansa da; nefropati mikroalbuminüri ve proteinüri gelişmeden önce sessiz glomerüler hiperfiltrasyon şeklinde başlar. GDH I nefropatisi gelişiminde oksidatif strese altta yatan nedenler arasındadır. Mikroalbuminüri tespit edildiğinde vakit kaybetmeden anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri başlanmalıdır. ACE inhibitörleri renal hasarın glomerüler hiperfiltrasyon evresinden mikroalbuminüri fazına geçişini erteleyebilmektedir. Ancak proteinüri geliştikten sonra ACE inhibitörü başlanması böbrek hasarını engelleyici fonksiyonu yoktur. Renal distal tübül disfonksiyonu sonucunda gelişen hiperkalsiüri, renal taş ve/veya nefrokalsinozis ve osteopeni gelişimine zemin hazırlar.

Gut ve ürat nefropatisini engellemek için ksantin oksidaz inhibitörü (allopurinol) kullanılmalıdır. Allopurinol 10 mg/kg/gün'den 3 doza bölünerek kullanılmalıdır. Maksimum kullanım dozu 900 mg/gün'dür. Hiperürisemi, hipositratri ile birlikte böbrek taşı, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ürik asit aynı zamanda aterosklerozdan koruyucu özellik taşıdığı için normalin üst sınırında tutulmaya çalışılmalıdır.

Ciddi derecede hipertrigliseridemi ($TG > 1000$ mg/dl), pankreatit gelişme riskini arttırmaktadır. Trigliserit, VLDL ve LDL seviyelerinin GDH tip I olgularında artmasına rağmen endotel vasküler disfonksiyonu ve ateroskleroz nadir olarak görülmektedir. Bir hipoteze göre GDH tip I olgularında artan serum apo E düzeyi karşıt yönde denge sağlayarak kolesterol artışının oluşturabileceği ateroskleroz riskini azaltır. Optimal diyet kontrolüne rağmen ciddi düzeyde hipertrigliseridemi tespit edilmesi halinde, nikotinik asit, fibrat ve balık yağı gibi trigliserit düşürücü tedavile kullanılmalıdır. GDH I tanısı ile izlenen çocuk olgulara, kolesterol düşürücü tedaviler önerilmez iken, erişkinlerde ortaya çıkabilecek ilerleyici böbrek yetmezliğinin hiperlipidemi ve atheroskleroza yatkınlığı arttırıcı etkisi nedeniyle statinler önerilmektedir. Fibratlar, lipoprotein lipazı aktive ederek orta yoğunluklu lipoproteinlerin klerensini arttırırlar. Uzun yıllardan beri balık yağının, lipidler, lipoproteinler ve lipoprotein lipaz üzerindeki yararlı etkileri kanıtlanmış olup aterosklerotik kalp hastalığı riskini de azaltabilmektedir. Orta zincirli yağdan (MCT) zengin süt kullanımının hipertrigliseridemi ve hiperlaktatemiye düzeltici etkisi bilinmektedir.

Mundy ve ark. yaptıkları çalışmada, diyet uygulanan GSD tip I tanılı hastalarda büyümenin diyet yapmayan gruba kıyasla daha iyi olduğu gösterilmiştir. Başarı oranı düşük olmakla birlikte büyüme hormonu (GH) tedavisi sıklıkla uygulanmaktadır ancak bu durumda kontraendikedir. Büyüme geriliği kronik asidoz ile bağlantılıdır. GH uygulanan olgularda glikojenolizin arttığı ve metabolik kontrolün bozulduğu görülmüştür. Sonuç olarak GH tedavisi final boyu değiştirmez iken, komplikasyon sıklığında da artışa neden olmaktadır. Benzer

şekilde östrojen ve testosteron kullanımı pubertal gelişmi desteklemek amacıyla önerilmez. Hatta bu hormonlar hepatic adenoma gelişimine sebep olabilmektedir. Kontrasepsiyon amacıyla bariyer yöntemi kullanılması önerilmektedir.

GSD Ib'de nötropeni için granulosit koloni uyarıcı faktör kullanılabilir. Granulosit koloni stimule edici faktör, enfeksiyon sıklığı ve ciddiyetini azaltmakta, aynı zamanda inflamatuvar barsak hastalığı ciddiyetini azaltmaktadır. G-CSF tedavisi dikkatli izlem gerektirir. Başlangıç dozu olarak 2.5 mikrogram/kg gün aşırı başlanması önerilmekte, ideal lökosit seviyesi olan $>1.0 \times 10^9$ /l'ye ulaşamaz ise kademeli olarak 5 mikrogram/kg'a doz artırımı önerilmektedir. Tedavi endikasyonları arasında; nötrofil sayısının 200×10^6 /l altında seyretmesi, intravenöz antibiyotik gerektiren hayatı tehdit edici tek enfeksiyon varlığı, kolonoskopi ve biyopsi ile tanı konulmuş ciddi inflamatuvar barsak hastalığı varlığı, hastaneye yatış gerektiren veya hayatı etkileyen şiddetli ishal yer alır. İlaça bağlı istenmeyen etkiler arasında splenomegali, trombositopeni ve renal karsinom yer alır. Bir vakada tedavi altında iken akut myelositer lösemi geliştiği rapor edilmiştir. Tedavi altında hastanın dalak boyutu, tam kan sayımı ve kemik mineral dansitometresi izlenmelidir[35-44].

2.2.4.3. Gen Tedavisi ve Hepatosit Transplantasyonu

Gen tedavisi ile ilgili çalışmalar fare ve köpek modelleri kullanılarak yapılmaktadır. Adenovirus transgenini GDH Ia'lı fare karaciğerine entegre ettiklerinde uzun dönem düzelme sağlanmıştır. Köpeklerde AAV aracılıklı gen transferi ile GSD Ia fenotipinde önemli ölçüde düzelme olduğu görülmüştür.

Glukoz-6-fosfatazı kodlayan adeno-assosiye virus vektörünün kullanılması ile GSD Tip I'in komplikasyonlarının önemli ölçüde azalabileceği de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Son zamanlarda GDH I 'in tedavisinde hepatosit transplantasyonu da gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda bu tedavi yönteminin GDH I 'de metabolik kontrolü sağladığı ve hastaların yaşam kalitesini düzelttiği bildirilmiştir. Günümüzde GDH I hastaları için hepatosit transplantasyonu ve viral vektör yardımı ile glukoz 6 fosfataz aktivitesini sağlamaya yönelik tedavi seçenekleri üzerindeki araştırmalar devam etmektedir[35].

2.2.5. Komplikasyonlar

Tedavideki gelişmeler ile GDH metabolik kontrolü daha iyileştiğinden hastalığa bağlı morbidite ve mortalite oranında azalma ve yaşam kalitesinde düzelme sağlanmıştır. İyi kontrol edilemeyen GDH I, gelişme geriliği, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, hepatik adenom, rekürren hipoglisemiye bağlı mental retardasyon, osteoporoz, anemi gibi komplikasyonların gelişmesine neden olabilir. GSD tip I hastalarının zekası normaldir fakat tekrarlayan hipoglisemi beyin hasarına neden olup performansı etkileyebilir[45-48].

GDH I hastalarında gözlenebilen beyin hasarı, tekrarlayan hipoglisemik periodlar ile ilişkilidir. Psikometrik testler ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel testlerindeki bozukluklar hipoglisemi sıklığı ile ilişkili bulunurken, elektroensefalografideki bozukluklar diyetle uyum ile ilişkili bulunmuştur. Beyin hasarı saptanan hastalardaki MRI bulguları arasında; oksipital boynuz

dilatasyonu, oksipital lob subkortikal beyaz cevherinde hiperintens lezyonlar ile karakterizedir[35].

Proksimal ve distal renal tübüler fonksiyon, glomerüler fonksiyonlar bu hastalıkta risk altındadır. Metabolik kontrol bozulduğunda proksimal renal tübüler disfonksiyon bulguları ortaya çıkmakta ve uygun şekilde uygulanan diyet tedavisi ile düzelme sağlanabilmektedir. Ancak distal renal tübül disfonksiyonu optimal uygulanan diyet tedavisine rağmen gelişebilmektedir. Glomerüler fonksiyon bozukluğu, hayatın ilk yıllarında sessiz bir hiperfiltrasyon süreci ile başlamaktadır. Birinci veya ikinci dekadın sonunda ise mikroalbüminüri ve hipertansiyon gelişmektedir. Proteinüri zamanla daha da ağırlaşır, böbrek fonksiyonları bozulabilmekte ve 3-5. dekadlarda son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Renal tutulumla bağlı hipertansiyon, nefrolithiazis, nefrokalsinozis, amiloidoz, fankoni benzeri durum görülebilir. GDH Ia olgularının yaklaşık %70'inde 15 yaştan sonra renal disfonksiyon görülür. Yirmi beş yaş civarında proteinüri insidansı neredeyse %100'dür. Fokal glomeruloskleroza bağlı olarak böbrek yetmezliği görülebilir. Böbrek biyopsisi yapıldığında, fokal glomeruloskleroz, interstisyel fibroz, tübüler atrofi veya vakuolizasyon, belirgin arteroskleroz ve glomerüler hipertrofi görülebilir[46-48].

Anemi; GDH Ia ve Ib tanılı olgularda sıklıkla görülmektedir. Hafif düzeyde anemi demir eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmakta ise de derin ve tedaviye yanıtız anemilere büyük hepatik adenomlu olgularda rastlanmaktadır[1,35].

Ciddi hiperlipidemiye rağmen GDH olgularında kardiyovasküler mortalite ve morbidite nadir olarak görülmektedir. GDH Tip Ia olgularının %60'ında von willebrand faktör antijeni düşük seviyededir. Bu durum da vasküler komplikasyonlardan korumakta potansiyel role sahiptir. Diğer bir hipotez ise GDH Tip Ia olgularında kronik hipoglisemi trombositlerin glukoz alımını azaltarak intrasellüler ATP eksikliğine ve böylece trombosit disfonksiyonuna neden olur. Koagülasyon faktörlerindeki değişimler sonucunda trombosit agregasyonu bozulur ve bu durumda koruyucu antioksidan faktörlerin artışı ile sonuçlanmaktadır. Aterosklerotik kalp hastalığı riski artmazken; hiperlipideminin diğer komplikasyonları olan deride ksantom, retinal değişiklikler, pankreatit ve kolelithiazis görülebilir. Trigliserit düşürücü ilaç tedavileri TG<10 mmol/L ise önerilmez. Çocuk hastalarda kolesterol düşürücü ilaç tedavileri önerilmezken, erişkin GDH tip I olgularında kolesterol düzeyi >8-10 mmol/L üzerinde ise önerilir[49-64].

Hepatik adenom GDH'nın en sık görülen komplikasyonudur. Hepatik adenomlar genellikle asemptomatiktir ve ikinci ve üçüncü dekada tespit edilir. Görülme sıklığı her iki cins için de %16 ile %75 arasındadır. GDH I tanısı ile izlenen olgularda genellikle hepatik adenomlar, kapsüllü olmayıp, küçük ve çok sayıdaırlar. Abdominal ultrasonografi, BT veya MRI yardımıyla tanı konulmaktadır. Fizik muayene adenomlar yüzeysel olmadığı sürece tanıya katkı sağlamaz. İlk 10 yılda karaciğer ultrasonografisi yılda bir kez yapılmalıdır. Hepatik adenomlarda maliyn transformasyon görüldüğünde karaciğer transplantasyonu gerekmektedir. Adenom boyutu >2cm ve hızlı bir şekilde

boyutunda artış oluyorsa parsiyel hepatik rezeksiyon önerilmektedir. Ancak adenom boyutu < 2 cm ise perkütan ethanol enjeksiyonu veya transkateter arteriyel embolizasyon uygulanabilmektedir. Patogeneizde yüksek glukagon/insülin oranı, hücrelerdeki glikojen birikimi, protoonkogen/onkogen aktivasyonu ve çeşitli mutasyonların rol oynadığı düşünülmektedir. GDH I olgularında, karaciğerde kitle tespit edildiğinde 3 ayda bir kez serum AFP ve CEA seviyelerinin değerlendirilmesi ve abdominal ultrasonografi ile kitle boyutu, sayısı ve sınırları ölçülmelidir. Siroz ve ilerleyici karaciğer disfonksiyonu olması durumunda da karaciğer transplantasyonu endikedir. Karaciğer nakli ile hipoglisemi ve diğer biyokimyasal anormallikler düzelirken, nötropenin düzeleceği kesin değildir. Hatta renal tutulum daha da kötüleşebilmektedir. Transplantasyon sonrası; kronik allograft rejeksiyonu, transfüzyona bağlı hepatit C enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, gut artriti ve portal ven trombozu gelişebilmektedir. Kemik iliği nakli GDH Ib olgularında bildirilmiştir. Ancak nötropeni ve trombositopeni gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları olabilir. Metabolik kontrolü iyileştirir ve inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili semptomları azaltır. Tek başına böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliği olan GDH olgularına yapıldığında hipoglisemi düzeltilmediği görülmüştür. Gerçekten nakil gerektiğinde kombine karaciğer ve böbrek nakli yapılmaktadır. Başarı ile uygulanan nakiller bildirilmiştir. On yıldan sonra karaciğer MRI yılda bir kez önerilebilir. Sinozoidlerde dilatasyon, yağlanmadan korunma alanı görülüyorsa sırasıyla inflamatuvar adenomlarla ve HNF-1 α mutant adenomlarla ilişkili olabilir. MRI ile hepatik lezyonlar tespit edildiğinde 6 ayda bir tekrar edilmelidir. Sonuç

olarak; hepatik adenomlar herhangi bir yaşıta ortaya çıkabilir ancak genellikle puberteden sonra tespit edilir ve yıllar içinde malign transformasyon riski vardır. Karaciğer transplantasyonu maliynite varlığında, karaciğer - böbrek kombine transplantasyonu ise terminal böbrek yetmezliği varlığında uygulanmalıdır[65-73].

Glikojen Depo Hastalığı tip I tanılı olgularda osteoporoz riski artmıştır. Etyolojisi multifaktoriyeldir. Sistemik asidoz, kortizol konsantrasyonunda artış, pubertal gelişimin gecikmesi, diyetle yeterli oranda kalsiyum tüketilememesi, fiziksel aktivitenin az olması, hipertrigliseridemi ve hiperlaktatemi osteopeni gelişiminde önemli role sahiptir. Puberteden sonra her iki yılda bir kez kemik mineral yoğunluğu ölçümü önerilmektedir[74,75].

Polikistik overler adölesan ve erişkin kadın hastalarda görülebilmektedir. Patofizyolojisi ve üreme fonksiyonları üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Polikistik over sendromunda kistlerin büyümesine bağlı akut batın tablosu oluşabilmektedir. Böyle bir durumda mutlaka pankreatite bağlı karın ağrısı ve hepatik adenom içine kanama gibi GDH I olgularında gelişebilecek diğer akut batın nedenlerinden ayırıcı tanı yapılmalıdır[76].

Pulmoner hipertansiyon ise glikojen depo tip I hastalarında nadir rastlanılan bir komplikasyon olup prognozu oldukça kötüdür. Fizyopatolojisi çok iyi bilinmemektedir. İkinci dekad ve sonrasında ortaya çıkabilmektedir[77].

GDH tip Ib olgularında hastalığın komplikasyonu olarak kolit geliştiği takdirde G-CSF ve 5-aminosalisilik asit tedavileri kombine şekilde kullanılmalıdır. Steroidin indüklediği glikojenoliz, laktik asidoz ve hiperlipidemi olasılığı

nedeniyle kortikosteoid kullanımından kaçınmak gerekmektedir. İmmünesupresif ilaçların (methetroksat, azathioprin, ve merkaptopurin) kullanımı GSD tip Ib vakalarında nütropeniye kötüleştirir. Monoklonal anti-TNF olan adalimumab'ın diğerk medikal tedavilere dirençli inflamatuvar barsak hastalığı olan GSD tip Ib tanılı vakada başarı ile kullanımı bildirilmiştir. Fekal alfa-1 antitripsin, GSD tip Ib'de inflamatuvar barsak hastalığı izleminde kullanılan bir parametredir[78,79].

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı da, fruktoz 1-6 bifosfataz eksikliği gibi glukoneogenez bozuklukları düşünölmelidir. Ancak bu durumda karaciğerk GDH I'de olduğı kadar büyümez ve açlığa tolerans 8-10 saat gibi daha uzun bir süredir. GDH III ise amilo1-6 glukozidaz eksikliğine bağılı gelişir ve klinik olarak benzerlik görölsede hipoglisemi tip I kadar ağır değildir. Glukoneogenez bozulmamıştır ve fosforilazlar glikojenin periferel dallarını metabolize etmeye devam etmektedirler. Karaciğerk transaminazları tip I'de olduğundan daha yüksek, açlıkta laktat ve ürik asit seviyeleri ise normaldir. Diğerk karaciğerk glikojenozları olan GDH VI ve GDH IX'un ağır formları da ayırıcı tanıda akla gelmelidir[1, 35, 78].

2.2.7. Gebelik

Glikojen Depo Hastalığı I olgularında çok sayıda gebelik bildirilmiş olup, fertilitel normaldir. Gebelikte; renal problemler ağırevelabileceğinden, kanama riskinin artmış olması ve fetusun metabolik kontrolünün zor olmasından dolayı

sıkı takip gerekmektedir. GDH Ia tanılı annelerin bebeklerinin çoğu C/S ile doğurtulmuş iken, son dönemde GDH Ib tanılı anneden doğan 5 başarılı normal doğum bildirilmiştir. Tüm bebekler normal spontan vajinal yol ile doğmuş ve nötropeni ilişkili major bir komplikasyona rastlanmamıştır. Bu hastaların kontrasepsiyonunda hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemili olgularda konraendike olan ve hepatik adenom gelişme riskini arttıran etinilöstradiol kullanımından kaçınılmalıdır. Ovulasyonu bloke eden yüksek doz progesteron tedavisi menstrual siklusun 5-25. günleri arasında kullanılabilmektedir. Diğer bir seçenek ise günlük düşük doz progesteron kullanımudur. Rahim içi araç uygulaması gibi mekanik kontrasepsiyon metodları da önerilmektedir[79].

2.2.8. GDH Tip I'de Hipoglisemi ve İzlemi

Glikojen depo hastalığı I tanısı ile izlenen olguların, değişken ve tahmin edilemeyecek kadar asemptomatik hipoglisemik dönemi olabilir. Glukoz monitorizasyon cihazları kullanılarak günlük kan şekeri ölçümleri yapılmaktadır. Uzun dönem komplikasyonların engellenmesi için diyetle tam uyum ile ögliseminin sağlanması gerekmektedir[1,2].

Glukoz; beyin metabolizmasının en temel substratı olup beynin primer enerji kaynağını oluşturmaktadır. Kan glukoz düzeyinin sık veya direngen düşüklüğü ağır ensefelopati ve nörolojik sekellerle sonuçlanabilmektedir. Organizma öğün araları veya uzun süreli açlık durumlarında gelişebilecek hipoglisemiden iki temel mekanizma ile korunur. Birincisi; glikojen yıkımı ve diğer kaynaklardan üretim arttırılması iken diğeri ise diğeri enerji kaynaklarının

(yağ asitlerinin ve keton cisimlerinin oksidasyonu gibi) devreye sokularak periferde glukoz kullanımının azaltılmasıdır. Glikojen, beslenme ile alınan glukozun polimerizasyonu ile oluşur. Açlıkta glukoz, glikojenin fosforilaz enzim sistemi ile katalizlenmesi sonucunda oluşarak ana yakıt kaynağı olarak kullanıma girer. Glukoneogenez ile elde edilen glukoz ise daha uzun süreli yakıt kaynağı olarak çalışır. Hipoglisemi, santral sinir sistemini etkilediğinden tehlikelidir. Kan glikoz değerlerinin normal sınırlar içinde olması; hepatik glukojenoliz ve glukoneogenez enzim sistemlerinin normal fonksiyon göstermesine, glukoneogenetik substratların yeterli olmasına, alternatif enerji kaynağı sağlamak için yağ asidi beta oksidasyon sisteminin normal fonksiyon göstermesine, ve bu işlemleri kontrol eden normal bir endokrin sisteme bağlıdır. Tanım olarak pek çok kaynakta farklı değerler olmasına rağmen, genel kabul gören kan şekerinin 45 mg/dl (2.3 mmol/l)'nin altında olmasıdır. GDH I tanısı ile izlenen olgularda ideal kan şekeri düzeyi > 70 mg/dl (3.5 mmol/l) 'nin üzerinde olmalıdır. Hipoglisemi durumunda baş ağrısı, baş dönmesi, baygınlık hissi, bulantı, mental fonksiyonlarda yavaşlama gibi santral sinir sistemi anoksisindekilere benzer semptomlar gözlenir. Kan glukozunun hızlı olarak düşmesi durumunda; organizmanın adapte olabilmesi için adrenalın deşarjı olur ve buna bağlı olarak terleme, ajitasyon, halsizlik, tansiyon yükselmesi, taşikardi gibi adrenerjik bulgular gözlenir. Apne ve nöbetler, hatta kardiyak disfonksiyon görülebilmektedir. Kalıtsal metabolik hastalıklar, nadir görülmesine rağmen ağır hipoglisemi ve metabolik kollapsa yol açarak önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilirler. Glikojen depo hastalığı tip I gibi bazı hastalıklarda çok düşük

kan glukozuna rağmen belirgin semptom olmayabilir. GDH I'de glukozun intestinal kaynakları yetersiz kaldığında hipoglisemi görülmekte, laktat ve keton cisimcikleri gibi alternatif kaynakların oluşumu başlamaktadır. GDH I tanısı ile izlenen bir olgunun kan şekeri 20 mg/dl'e düşse dahi alternatif substratların olması nedeni ile semptom vermeyebilir[1,2].

Glikojen depo hastalığına sahip bireylerde 3-4 saatlik açlık sonrasında gelişen ciddi hipoglisemiye ikincil laktik asit, ürik asit ve trigliserit üretiminde artış olur. Hipoglisemi gelişimi önlendiği taktirde biyokimyasal anormallikler düzelir, karaciğer boyutu küçülür ve sağlıklı büyüme gerçekleşir. Bu nedenle hipoglisemi GDH I'in en önemli metabolik bozukluğu olarak kabul edilmeli, uygun şekilde kan şekeri ölçümleri yapılmalı ve uygun şekilde diyet düzenlenmelidir[35].

1970'li yıllarda parmaktan kan şekeri ölçüm cihazları kullanılmaya başlanmıştır. Çocuk ve adölesanlar genellikle kan şekeri ölçümünü zahmetli ve zaman alıcı olarak düşünmektedir. Ölçüm sırasında ağrı hissedilmesi, iğne korkusu, dışarıda ölçüm yapmanın zorluğu gibi nedenler ile ölçüm yapma sıklığı azalabilmektedir. Yeni nesil glukometreler bu problemlerin çoğuna çözüm getirmiş olsa bile sadece o anlık durum belirlenebildiği için pek çok yüksek ve düşük değerler saptanamamaktadır. Glukometre okumaları uygunsuz teknik, glukometrenin kirliliği, parmağın kirli olması, uygunsuz lokalizasyondan ölçüm, yetersiz örnek alınması, kanı stripe yanlış yerleştirme gibi durumlardan etkilenmektedir[80,81].

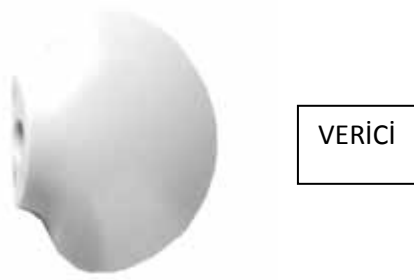
2.2.9. Sürekli Glukoz İzlem Sistemi

Sürekli glukoz monitorizasyonu (continuous glucose monitoring, CGM) bir sensör, bir veri depolama aygıtı ve bir monitörden oluşmaktadır. Bu metod ile deri altına sürekli bir glukoz sensörü yerleştirilmekte ve bu sensör ile okunan kan şekeri değerleri bir monitöre gönderilmektedir. Sensör her 1-5 dakikada bir glukoz ölçümü yapmakta ve bu okumayı bir veri saklama aygıtına göndermektedir. Sonuçlar retrospektif olarak doktor tarafından indirilebilmekte veya “gerçek zamanlı” bir monitörde gösterilebilmektedir. CGM glukoz düzeyleri, kalıpları ve trendleri ile ilgili bilgi sağlayarak tedavi, öğünler, stres, egzersiz ve glukoz düzeylerini etkileyen diğer faktörlerin etkilerini yansıtmaktadır. CGM aygıtları interstisyel glukozu ölçtüğünden test değerleri tek “zaman noktası” ölçümlerinin birkaç dakika gerisindedir. Guardian REAL –Time Sürekli Glukoz İzleme Sistemi kullanımı 2004 yılında onaylanmıştır. İzleme cihazı (monitör) gerçek zamanlı glukoz ölçümlerini gösterir, glukoz düzeylerindeki değişiklikleri bildirir, geçmiş bilgileri sunar ve düşük pil uyarısı gibi sistem bilgilerini gösterir[82].



MONİTÖR

Medtronic MiniLink verici vücuda yerleştirilen glukoz sensörüne bağlanan küçük ve yeniden şarj edilebilir bir cihazdır. MiniLink verici sensöre bağlandığında sensörü otomatik olarak başlatır, glukoz verilerini toplar ve verileri izleme cihazına her 5 dakikada bir kablosuz olarak gönderir. Günlük 288 ölçüm kaydedilmektedir.



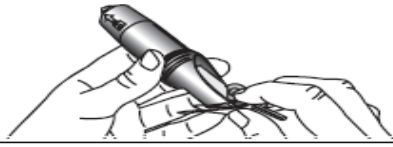
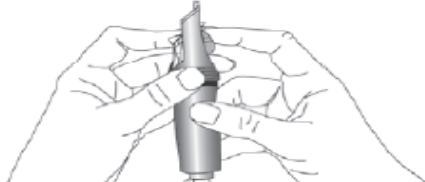
Sensör, Sen-serter adı verilen bir cihaz ile cilt altındaki yağ tabakasına yerleştirilen membran kaplı bir elektrottur. Sensör, vericiye giriş bölgesindeki interstisyel sıvıda ne kadar glukoz bulunduğunu bildirir. Verici bu verileri izleme cihazına gönderir ve cihaz ekranı okumayı gösterir. Sensörü yerleştirmeden önce, verici tamamen şarj edilmiş olmalı, sensör ambalajı oda sıcaklığına ulaşmış olmalıdır. Sensör; vücudun yeterince yağlı tabakaya sahip bir bölgesine takılmalıdır. Sensor su geçirmeyen bir özelliğe sahip olduğundan kullanımı kolaydır. Sensör yerleştirilirken çok minimal bir ağrı hissedilebilir. Cihaz yerleştirilmesi planlanan bölgeye 45-60 dakika öncesinde lidokain bazlı kremler (emla) uygulanabilmektedir[82-85].

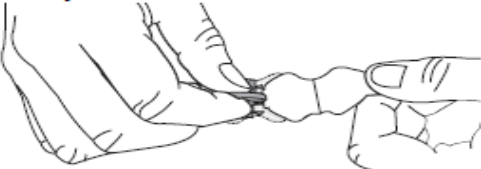
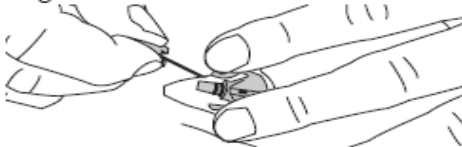


SENSÖR

ComLink bilgisayara takılan ve seri bir port ve kabloya sahip bir konektördür. Guardian REAL-Time Sürekli Glukoz İzleme Sistemi verilerini Medtronic CareLink Tedavi yönetimi yazılımına yüklemek için kullanılmaktadır[85].

SENSÖRÜN YERLEŞTİRİLMESİ

1 Ellerinizi sabun ve suyla yıkayın. 	2 Giriş bölgesini alkolle temizleyin ve bölgenin kurumasını bekleyin. 
3 Sensörü ambalajdan çıkarın. Sensörün gövdesini veya bandı tutmaya dikkat edin. Sensörü introducer iğnesinin tutma yerinden tutmayın. 4 Sensörü sıkıca oturana kadar Sen-serter® cihazının içine yerleştirin. 	5 Beyaz bandı gösterildiği gibi tutun ve şeffaf bandı çıkarın. 
6 Beyazı bandın arkasına parmaklarınızı yerleştirip yerine oturana kadar kızığa aşağı itin. 	7 Sen-serter'i kilitlemek için beyaz düğmeyi çevirin. Introducer iğnesinden (vücudunuza takmak için esnek sensörü tutan iğneden) iğne koruyucusunu çıkarın. 

8 Bir elinizle, Sen-serter ayaklarını Sen-serter giriş bölgesine 45 veya daha fazla derecelik açıda olacak biçimde doğrudan deri üzerine yerleştirin. Doğru açığı korumak için diğer elinizin iki parmağını Sen-serter ayaklarına koyun.  NOT: Sensörü 45 dereceden daha dar bir açıda takarsanız kanama olabilir.	9 Sen-serter'i açmak için beyaz düğmeyi çevirin. Sensörü takmak için beyaz düğmeye basın. Sensör tam olarak takılmamışsa, introducer iğnesini çıkarmadan önce elle yerine itilebilir.  10 Sensörün yerleştirildiğinden ve cildinize yaslandığından emin olun.
11 Sensörü yerinde tutun ve Sen-serter cihazını yavaşça sensörden uzağa kaydırın. Sen-serter cihazını çevirmeyin, bükmeyin veya kaldırmayın. 	12 Sensörü yerinde tutun ve yapışkan peddeki beyaz kağıdı çıkarın. Yapışkan yüzü cildinize bastırın. 
13 Sensörü iki parmağınızla tabanından tutun ve 45 derece açıyla introducer iğnesini yavaşça çıkarın. Introducer iğnesini DÖNDÜRMEYİN. 	14 Yerleştirme işleminden sonra, vericiyi sensöre bağlamadan önce 5 dakika bekleyin. Bağlamadan önce bölgede kanama olmadığından emin olun. Kanama olursa, steril gazlı veya temiz bir bez kullanarak 3 dakika basınç uygulayın. Kanama durursa, vericiyi sensöre takın.

Guardian REAL-Time Sürekli Glukoz İzleme Sistemi, kan şekeri yönetimini gerçekleştirmek amacıyla, interstisyel sıvıda glukoz düzeylerini sürekli ve düzenli olarak izlemek için endikedir. Glukoz düzeyi önceden ayarlanan değerin altına düştüğünde ya da üzerine çıktığında uyarı veren gerçek zamanlı glukoz değerleri sunar. Ayrıca analiz edilerek izlenmesi amacıyla verileri de saklar. Geçmiş glukoz verilerini analiz edebilmek için ayrıca bilgisayar yazılımına yüklenebilir.

Günümüzde kullanılmaya başlanan sürekli kan şekeri ölçüm metodlarının daha geliştirilmesi ile yakın bir gelecekte kan şekeri düzenlenmesini daha

mükemmel ve pankreasinkine yakın bir hale getirmek mümkün olacaktır. Bu sistem bir grup hastada denenmiş (diabetik erişkin ve çocuklarda, hiperinsülinemik hipoglisemili vakalarda ve glikojen depo hastalarında) ve özellikle hipoglisemiyi önlemede başarılı bulunmuştur. Bundan sonraki dönemde günlük kullanımını sağlayacak gelişmeler beklenmektedir. Optimal glisemik kontrol GDH I hastalarında akut ve kronik komplikasyonları önleyebileceğinden oldukça önemlidir[82-85].

Bu proje ile; GDH I tanısı ile izlenen 16 vakada 72 saat boyunca sürekli glukoz monitorizasyonun özellikle asemptomatik hipoglisemik periodları tespit etmekte, hipoglisemiyi önlemede ve diyet tedavisinin düzenlenmesinde etkinliğinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Yöntem

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda izlenmekte olan, klinik, biyokimyasal, enzimatik ya da moleküler genetik analiz ile Glikojen depo hastalığı tip I tanısı alan 16 hastada (9'u erkek, 7'si kız, yaşları 2-18 arasında değişen) yapıldı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alındı.

Olguların, Ek-1'de belirtilen klinik bilgi formunda bulunan cinsiyet, yaş, tanı yaşı, vücut ağırlığı ve boy gibi demografik verileri, fizik muayenede karaciğer boyutu, laboratuvar bulguları (laktik asit, venöz kan gazı, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, trigliserit, kolesterol, ürik asit, albumin ve tam kan sayımı) ve diyet içerikleri belirlendi. G.Ü.T.F Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında izlenmekte olan Glikojen depo hastalığı I hastalarında sürekli glukoz monitorizasyonu kullanımının etkinliği, güvenilirliği ve metabolik parametreler üzerine etkisini belirlemeye yönelik çalışma için olguların ebeveynlerinden (tamamı <18 yaş olması nedeniyle) bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alındı (Ek-2). Çalışmaya en az 1 yıldır diyet tedavisi kullanmakta olan GDH I olguları dahil edildi.

Olgulara kliniğimizde 72 saat süresince sürekli glukoz izlemi yapıldı. Türkiye'de ruhsatlı bir sensör, bir veri depolama aygıtı ve monitorden oluşan

guardian real-time (Medtronic, Inc., Norridge CA) monitorizasyon cihazı kullanıldı. Bu metod ile deri altına sürekli bir glukoz sensörü yerleştirildi. 45-60 dakika öncesinde ağrı kesici etkisi olan EMLA krem sensör takılacak bölgeye uygulandı ve ardından cilt temizliği chlorhexidine gluconate/isopropyl alkol solüsyonu kullanılarak yapıldı. Medtronic MiniLink verici vücuda yerleştirilen glukoz sensörüne bağlandı. MiniLink verici sayesinde gukoz verileri toplandı ve veriler izleme cihazına her 5 dakikada bir kablosuz olarak gönderildi. Günlük 288 ölçüm kaydedildi. Vakaların öğün öncesi (her 3 saatte bir) rutin kapiller kan şekeri ölçümleri yapıldı ve bu AKŞ değerleri kullanılarak 12 saatte bir CGM sistemi kalibre edildi. Açlık kapiller kan şekeri ölçümleri ile cihaz ölçümleri kıyaslanarak cihazın güvenilirliği değerlendirildi. Eş zamanlı olarak çalışmaya dahil edilen olguların metabolik parametrelerinden kan laktik asid, AST, ALT, serum ürik asid düzeyi, venöz kan gazı ve serum trigliserid, kolesterol düzeyleri ölçüldü. Retrospektif olarak değerlendirilen sürekli kan şekeri ölçümleri (CGM) 'ne göre diyet tedavileri yeniden düzenlendi. Olgulara 3-6 ay sonunda kontrol CGM cihazı takıldı. Hastaların hipoglisemi epizodları, hipoglisemi ciddiyeti ve metabolik açıdan hastalık kontrol kriterleri yeniden değerlendirildi. Daha sonra diyet regülasyonu öncesi ve sonrası veriler karşılaştırıldı. CGM yerleştirilmesi esnasında ve sonrasında oluşan kanama, enfeksiyon, alerjik reaksiyonlar, sensörün çalışmaması, sensörün yerinden çıkması gibi durumlar da yan etki olarak kaydedildi. Sonuç olarak bu hasta grubunda sürekli glukoz monitorizasyonu kullanımının etkinliği, güvenilirliği ve metabolik paremetreler üzerine etkisi araştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerinin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ya da ortanca (en küçük – en büyük) biçiminde nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Diyet revizyonu öncesine göre diyet revizyonu sonrasında metabolik parametrelere ait ölçümlerde ve diyet düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı-t testi veya Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi.

Hem diyet revizyonu öncesinde hem de diyet revizyonu sonrasında kapiller ve CGM cihazının yapmış olduğu glikoz ölçümlerine ait ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Bağımlı t-testiyle araştırıldı. Kapiller ve CGM cihazının yapmış olduğu glikoz ölçümleri arasındaki korelasyonun önemliliği Pearson'un Korelasyon testiyle araştırıldı. Ayrıca, kapiller cihazının yapmış olduğu glikoz ölçümlerini tahmin etmede CGM cihazına ait ölçümlerin etki miktarı Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon Analiziyle değerlendirildi. CGM ölçümlerine ilişkin regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

Hem diyet revizyonu öncesinde hem de diyet revizyonu sonrasında kapiller ve CGM cihazının yapmış olduğu glikoz ölçümlerinin uyumluluğu Bland-Altman yöntemiyle değerlendirildi. Kapillere ve CGM cihazındaki ölçümlerin farklarına ait ortalama, standart sapma ve ölçüm farkı ortalamalarının %95 uyum sınırları hesaplandı. Bland-Altman analizleri MedCalc, 11.1.1.0 (MedCalc software, Broekstraat 52, B-9030 Mariakerke, Belgium) istatistik paket programında yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma, Türkiye'nin farklı bölgelerinden, tanı anında ortalama yaşları 7.4 ± 3.8 (4-20) ay arasında değişen 9'u erkek, 7'si kız Glikojen Depo Hastalığı tip I tanılı hastada yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların 15'i GDH Ia, 1'i ise GDH Ib hastalarından oluşmaktadır. Olgulara 3-6 ay aralıklarla toplamda 2 kez medtronic CGM ölçüm sistemi ile glukoz monitorizasyonu yapılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların Bazı Tanımlayıcı Özelliklerinin Dağılımı, Ankara, 2012

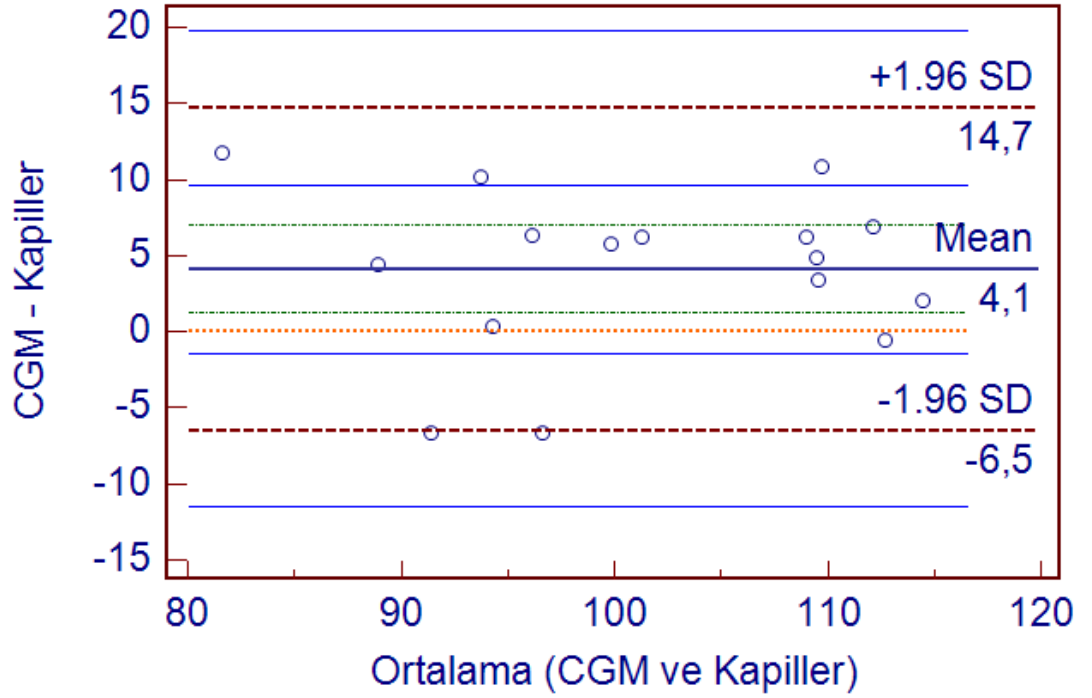
Değişkenler	n=16
Yaş	$7,6 \pm 4,1$
Yaş Aralığı	2-18
Cinsiyet	
Kız	7 (%43,8)
Erkek	9 (%56,2)
Hastalığın Tipi	
GSD tip Ia	15 (%93,8)
GSD tip Ib	1 (%6,3)
Tanı Yaşı (ay)	$7,4 \pm 3,8$
Tanı Yaşı Aralığı	4-20
Hastalık Süresi (yıl)	$7,0 \pm 4,0$
Hastalık Süresi Aralığı	1,5-17,2
CGM Yapılma Aralığı	
3 ay	8 (%50,0)
4 ay	4 (%25,0)
5 ay	3 (%18,8)
6 ay	1 (%6,3)

Tablo 4. Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Ortalama Farklar ve Bland-Altman Yöntemine Göre Uyum Aralıkları, Ankara, 2012.

Ölçümler	Farkın Ortalaması *	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı
1. Ölçüm	3,00	14,22	-24,87 – 30,87
2. Ölçüm	3,12	22,38	-40,74 – 46,99
3. Ölçüm	0,25	21,41	-41,72 – 42,22
4. Ölçüm	4,19	17,50	-30,12 – 38,50
5. Ölçüm	5,19	27,16	-48,04 – 58,42
6. Ölçüm	9,94	15,63	-20,71 – 40,58
7. Ölçüm	5,94	16,24	-41,00 – 37,76
8. Ölçüm	5,31	15,26	-24,60 – 35,22
9. Ölçüm	5,50	18,01	-29,79 – 40,79
10. Ölçüm	2,37	23,21	-43,11 – 47,86
11. Ölçüm	4,06	15,17	-25,67 – 33,80
12. Ölçüm	0,37	17,64	-34,19 – 34,94
13. Ölçüm	7,12	11,66	-15,73 – 29,98
14. Ölçüm	-0,69	13,32	-26,79 – 25,42
15. Ölçüm	2,12	13,12	-23,59 – 27,84
16. Ölçüm	1,31	18,53	-35,01 – 37,63
17. Ölçüm	5,00	17,66	-29,61 – 39,61
18. Ölçüm	6,25	16,64	-26,36 – 38,86
19. Ölçüm	3,25	14,73	-25,63 – 32,13
20. Ölçüm	5,50	16,32	-26,49 – 37,49
21. Ölçüm	0,94	29,86	-57,59 – 59,47
22. Ölçüm	8,12	13,51	-18,35 – 34,60
23. Ölçüm	6,06	10,96	-15,41 – 27,54
24. Ölçüm	4,12	7,19	-9,97 – 18,22
Genel	4,10	5,41	-6,50 – 14,70

* CGM – Kapiller farkına ilişkin ortalama değerler.

Diyet revizyonu öncesinde çalışmaya katılan 16 olgunun kapiller kan şekeri ölçümlerine göre CGM ile yapılan kan şekeri ölçümleri (24 ölçümün genel ortalamasına göre) ortalama $4,1 \pm 5,41$ (mg/dl) daha yüksek bulundu. Bland-Altman yöntemine göre CGM %95 güvenirlikle Kapillere göre AKŞ düzeyi en fazla 6,5 (mg/dl) kadar daha düşük ve en fazla 14,7 (mg/dl) kadar daha yüksek ölçebilmekteydi (Tablo 4). Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Uyum Sınırlarını gösteren Bland-Altman Grafiği Şekil 2’de görülmektedir.



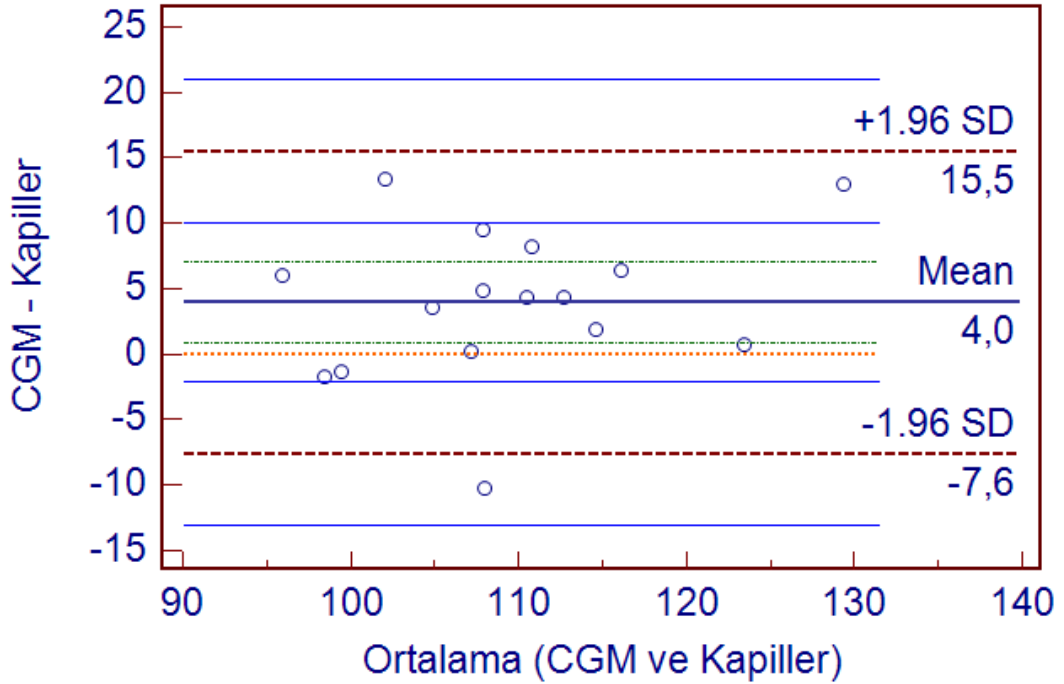
Şekil 2. Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Uyum Sınırlarını Gösteren Bland-Altman Grafiği

Tablo 5. Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Ortalama Farklar ve Bland-Altman Yöntemine Göre Uyum Aralıkları, Ankara,2012

Ölçümler	Farkın Ortalaması *	Standart Sapma	%95 Güven Aralığı
1. Ölçüm	5,37	12,53	-19,19 – 29,94
2. Ölçüm	0,19	17,75	-34,60 – 34,98
3. Ölçüm	2,87	16,17	-28,82 – 34,57
4. Ölçüm	5,00	13,47	-21,39 – 31,39
5. Ölçüm	7,62	13,79	-19,40 – 43,65
6. Ölçüm	6,56	15,56	-23,94 – 37,06
7. Ölçüm	6,50	12,57	-18,14 – 31,14
8. Ölçüm	-0,06	18,48	-36,29 – 36,17
9. Ölçüm	-4,81	15,64	-35,47 – 25,85
10. Ölçüm	2,94	11,74	-20,07 – 25,94
11. Ölçüm	3,06	21,26	-38,62 – 44,74
12. Ölçüm	1,69	15,52	-28,74 – 32,12
13. Ölçüm	6,31	16,07	-25,18 – 37,81
14. Ölçüm	3,12	14,16	-24,63 – 30,88
15. Ölçüm	5,37	19,15	-32,17 – 42,92
16. Ölçüm	6,12	16,73	-26,66 – 38,91
17. Ölçüm	3,00	14,73	-25,87 – 31,87
18. Ölçüm	-0,75	20,32	-40,59 – 39,09
19. Ölçüm	4,12	13,15	-21,65 – 29,90
20. Ölçüm	12,19	12,44	-12,20 – 36,58
21. Ölçüm	3,12	17,07	-30,33 – 36,58
22. Ölçüm	7,06	22,08	-36,21 – 50,33
23. Ölçüm	5,25	11,96	-18,20 – 28,70
24. Ölçüm	3,06	19,38	-34,93 – 41,05
Genel	3,96	5,89	-7,59 – 15,50

* CGM – Kapiller farkına ilişkin ortalama değerler.

Diyet revizyonu sonrasında çalışmaya katılan 16 olgunun kapiller kan şekeri ölçümlerine göre CGM ile yapılan kan şekeri ölçümleri (24 ölçümün genel ortalamasına göre) ortalama $3,96 \pm 5,89$ (mg/dl) daha yüksekti. Bland-Altman yöntemine göre CGM ölçümleri %95 güvenirlikle Kapiller kan şekeri ölçümlerine göre en fazla 7,6 (mg/dl) kadar daha düşük ve en fazla 15,5 (mg/dl) kadar daha yüksek ölçebilmekteydi (Tablo 5). Diyet Revizyonu sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Uyum Sınırları Bland-Altman Grafiği ile Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Uyum Sınırlarını Gösteren Bland-Altman Grafiği

Tablo 6. Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri, Ankara, 2012

Ölçümler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
1. Ölçüm	0,873	<0,001
2. Ölçüm	0,568	0,022
3. Ölçüm	0,649	0,007
4. Ölçüm	0,748	<0,001
5. Ölçüm	0,545	0,029
6. Ölçüm	0,664	0,005
7. Ölçüm	0,676	0,004
8. Ölçüm	0,861	<0,001
9. Ölçüm	0,829	<0,001
10. Ölçüm	0,496	0,051
11. Ölçüm	0,810	<0,001
12. Ölçüm	0,756	<0,001
13. Ölçüm	0,894	<0,001
14. Ölçüm	0,680	0,004
15. Ölçüm	0,648	0,007
16. Ölçüm	0,722	0,002
17. Ölçüm	0,418	0,107
18. Ölçüm	0,806	<0,001
19. Ölçüm	0,771	<0,001
20. Ölçüm	0,656	0,006
21. Ölçüm	0,339	0,199
22. Ölçüm	0,751	<0,001
23. Ölçüm	0,858	<0,001
24. Ölçüm	0,945	<0,001
Genel	0,862	<0,001

Tablo 6’da görüldüğü gibi çalışmaya alınan 16 olgunun diyet revizyonu öncesinde yapılan 24 ölçümün ortalamasına göre kapiller glikoz ölçümü ile cihaz

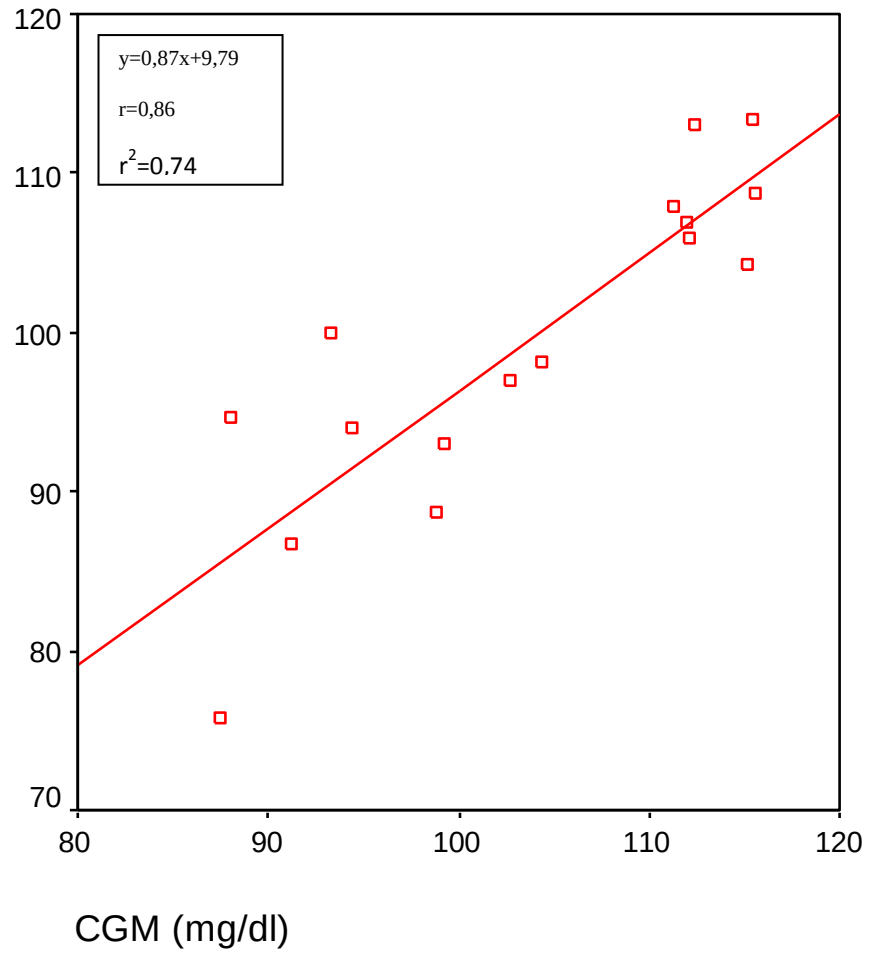
glikoz ölçümü arasında oldukça yüksek aynı yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,862$ ve $p<0,001$).

Tablo 7. Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümü ile Cihaz Glikoz Ölçümü Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri, Ankara, 2012

Ölçümler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri
1. Ölçüm	0,838	<0,001
2. Ölçüm	0,808	<0,001
3. Ölçüm	0,530	0,035
4. Ölçüm	0,906	<0,001
5. Ölçüm	0,949	<0,001
6. Ölçüm	0,730	<0,001
7. Ölçüm	0,810	<0,001
8. Ölçüm	0,853	<0,001
9. Ölçüm	0,823	<0,001
10. Ölçüm	0,884	<0,001
11. Ölçüm	0,474	0,063
12. Ölçüm	0,840	<0,001
13. Ölçüm	0,819	<0,001
14. Ölçüm	0,621	0,010
15. Ölçüm	0,721	0,002
16. Ölçüm	0,668	0,005
17. Ölçüm	0,743	<0,001
18. Ölçüm	0,661	0,005
19. Ölçüm	0,846	<0,001
20. Ölçüm	0,860	<0,001
21. Ölçüm	0,687	0,003
22. Ölçüm	0,660	0,005
23. Ölçüm	0,774	<0,001
24. Ölçüm	0,639	0,008
Genel	0,809	<0,001

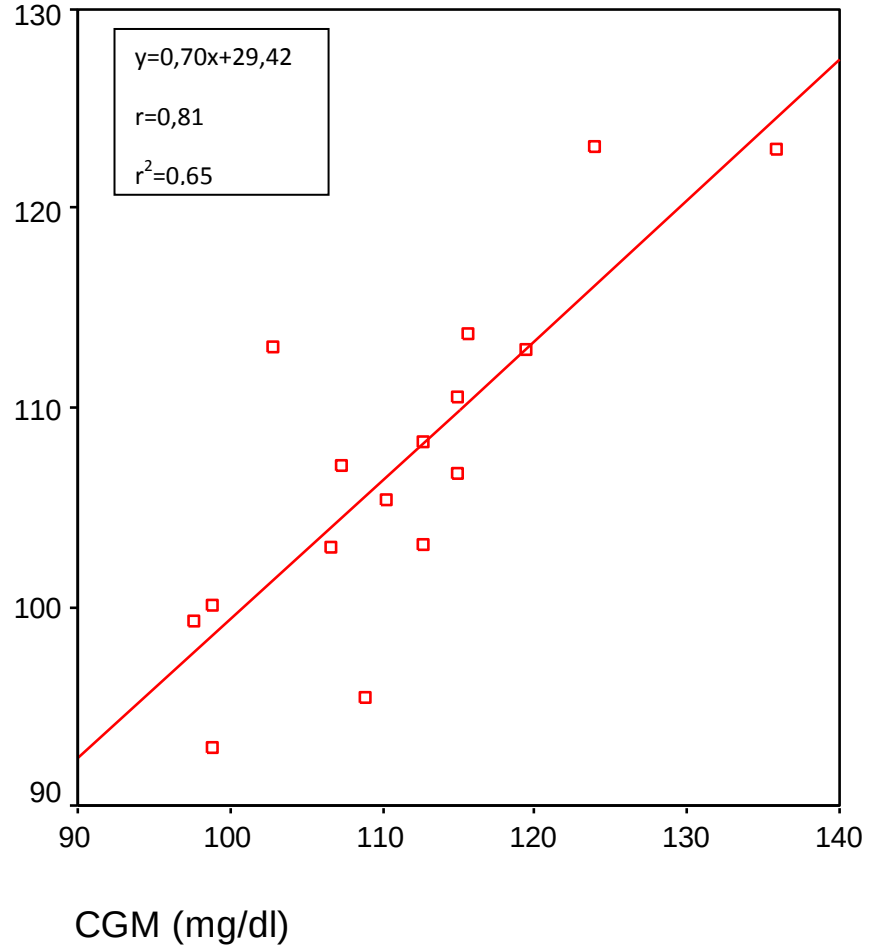
Diyet revizyonu sonrasında yapılan 24 ölçümün ortalamasına göre kapiller glikoz ölçümü ile cihaz glikoz ölçümü arasında oldukça yüksek aynı yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r=0,809$ ve $p<0,001$) (Tablo 7).

Diyet revizyonu öncesinde kapiller glikoz ölçümlerini tahmin etmede cihaza ilişkin ölçümlerin etkisi Şekil 3'te verilen saçılım grafiği içerisindeki doğrusal regresyon denkleminde verilmiştir.



Şekil 4. Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller ve Cihazla Yapılan Glikoz Ölçümlerinin Noktasal Dağılımı

Diyet revizyonu sonrasında kapiller glikoz ölçümlerini tahmin etmede cihaza ilişkin ölçümlerin etkisi Şekil 4'te verilen saçılım grafiği içerisindeki doğrusal regresyon denkleminde verilmiştir.



Şekil 5. Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller ve Cihazla Yapılan Glikoz Ölçümlerinin Noktasal Dağılımı

Tablo 8. Diyet Revizyonu Öncesinde Kapiller Glikoz Ölçümleri İle Cihaz Glikoz Ölçümleri, Ankara, 2012

Ölçümler	Kapiller Glikoz Ölçümü	Cihaz Glikoz Ölçümü	p-değeri*
1. Ölçüm	105,7±27,8	108,7±28,5	0,412
2. Ölçüm	105,3±21,1	108,5±26,05	0,585
3. Ölçüm	108,5±23,8	108,7±26,8	0,963
4. Ölçüm	112,3±15,8	116,5±25,8	0,354
5. Ölçüm	107,5±31,2	112,6±24,1	0,457
6. Ölçüm	95,6±16,3	105,6±20,6	0,023
7. Ölçüm	91,7±19,7	97,6±20,5	0,164
8. Ölçüm	94,7±29,9	100±25	0,184
9. Ölçüm	102,2±28,4	107,7±32	0,241
10. Ölçüm	99,2±24,3	101,6±21,6	0,688
11. Ölçüm	97,5±24,8	101,6±24,2	0,301
12. Ölçüm	105,5±22,5	105,8±26,6	0,933
13. Ölçüm	98±25,9	105,1±23,5	0,027
14. Ölçüm	101,1±16,4	100,5±16,8	0,839
15. Ölçüm	92,8±16,3	94,9±14,7	0,527
16. Ölçüm	91,3±25,5	92,6±23,9	0,781
17. Ölçüm	93,1±10,3	98,1±19,2	0,275
18. Ölçüm	100,4±27,6	106,6±25,3	0,154
19. Ölçüm	103,3±17,7	106,6±23,1	0,392
20. Ölçüm	95,7±19,6	101,2±19,6	0,198
21. Ölçüm	102,6±28,1	103,5±23,2	0,902
22. Ölçüm	97,6±17,8	105,8±20	0,029
23. Ölçüm	90,3±19,3	96,3±21,1	0,043
24. Ölçüm	89,6±21,8	93,7±20,5	0,037
Genel	99,3±10,3	103,4±10,3	0,008

*: Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı-t testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,001$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Diyet revizyonu öncesinde her bir ölçüm içerisinde kapiller ile cihazın yapmış olduğu glikoz ölçüm ortalamaları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,001$).

Ancak, diyet revizyonu öncesinde yapılan 24 ölçümün ortalamaları alındığında kapillerin ortalama glikoz ölçümü $99,3\pm10,3$ (mg/dl) iken cihazın

ortalama glikoz ölçümü 103,4±10,3 (mg/dl) olup kapillere göre cihazın glikoz düzeyini daha yüksek ölçtüğü görülmüştür (p=0,008) (Tablo 8).

Tablo 9. Diyet Revizyonu Sonrasında Kapiller Glikoz Ölçümleri İle Cihaz Glikoz Ölçümleri, Ankara, 2012

Ölçümler	Kapiller Glikoz Ölçümü	Cihaz Glikoz Ölçümü	p-değeri*
1. Ölçüm	107,9±22,9	113,3±18,6	0,107
2. Ölçüm	110,9±26,8	111,1±29,7	0,967
3. Ölçüm	105,6±18,1	108,5±14,6	0,488
4. Ölçüm	101,3±27,4	106,3±31,7	0,158
5. Ölçüm	100,8±30,2	108,4±38,6	0,043
6. Ölçüm	99,1±22,4	105,7±18,8	0,112
7. Ölçüm	104,7±21,4	111,2±17,0	0,056
8. Ölçüm	111,0±29,5	110,9±35,4	0,989
9. Ölçüm	115,8±23,1	111,0±27,5	0,237
10. Ölçüm	101,8±23,1	104,8±24,9	0,333
11. Ölçüm	106,8±17,1	109,8±23,1	0,573
12. Ölçüm	111,3±28,5	113,0±23,5	0,670
13. Ölçüm	106,1±27,8	112,5±24,1	0,137
14. Ölçüm	117,8±12,5	121,0±17,9	0,391
15. Ölçüm	104,0±23,2	109,3±27,1	0,279
16. Ölçüm	112,8±20,4	118,9±20,6	0,164
17. Ölçüm	108,9±18,1	111,9±21,8	0,428
18. Ölçüm	116,1±26,8	115,3±20,6	0,885
19. Ölçüm	109,6±24,6	113,7±20,3	0,229
20. Ölçüm	102,1±21,8	114,3±24,3	<0,001
21. Ölçüm	106,1±22,9	109,3±19,4	0,475
22. Ölçüm	108,3±29,3	115,3±19,4	0,220
23. Ölçüm	100,0±16,2	105,2±18,6	0,100
24. Ölçüm	106,4±22,7	109,5±22,8	0,537
Genel	107,3±8,6	111,3±10,0	0,017

*: Bonferroni Düzeltmeli Bağımlı-t testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,001 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 9’da görüldüğü gibi diyet revizyonu sonrasında her bir ölçüm içerisinde (20.ölçüm hariç) kapiller ile cihazın yapmış olduğu glikoz ölçüm ortalamaları yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,001). 20.ölçümde ise kapillerin ortalama glikoz

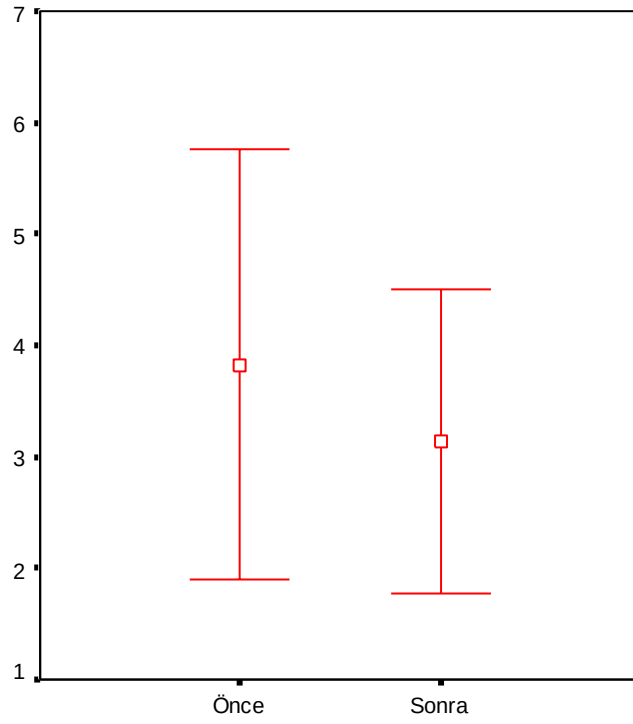
ölçümü 102,1±21,8 (mg/dl) iken cihazın ortalama glikoz ölçümü 114,3±24,3 (mg/dl) olup kapillere göre cihazın glikoz düzeyini daha yüksek ölçtüğü görülmüştür (p<0,001). Ayrıca diyet revizyonu sonrasında yapılan 24 ölçümün ortalamaları alındığında kapillerin ortalama glikoz ölçümü 107,3±8,6 (mg/dl) iken cihazın ortalama glikoz ölçümü 111,3±10,0 (mg/dl) olup kapillere göre cihazın glikoz düzeyini daha yüksek ölçtüğü görülmüştür (p=0,017).

Tablo 10. Olguların Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasında Metabolik Parametrelere İlişkin Ölçümleri, Ankara,2012

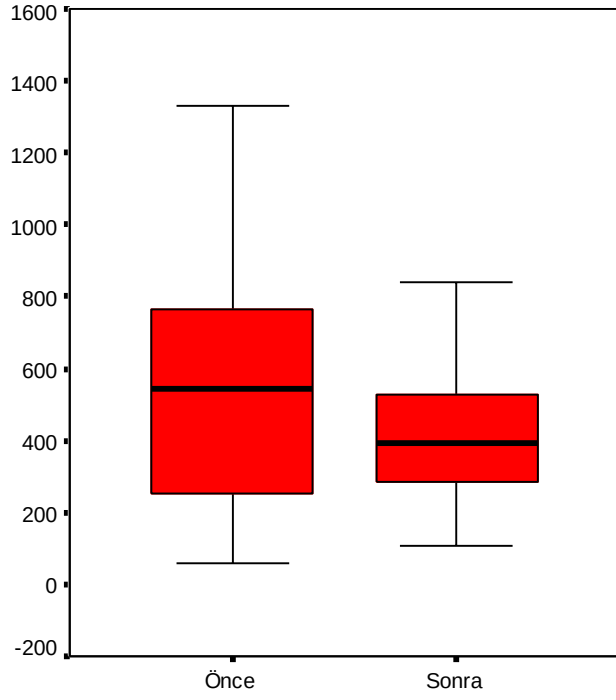
Değişkenler	Diyet Revizyonu	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri
Kc boyutları(cm)	Öncesi	8,2	3,92	8,0	3,0	14,0	<0,001 ^a
	Sonrası	6,3	3,51	6,0	1,0	12,0	
Total Kolesterol	Öncesi	190,4	42,62	192,5	65,0	264,0	0,245 ^a
	Sonrası	179,9	38,50	193,0	86,0	231,0	
Trigliserit	Öncesi	574,8	371,95	541,5	56,0	1329,0	0,049 ^a
	Sonrası	457,8	271,96	393,0	108,0	1126,0	
Laktik asit	Öncesi	3,8	1,93	3,3	1,3	7,2	0,010^b
	Sonrası	3,1	1,37	3,2	1,1	5,3	
Ürik asit	Öncesi	4,9	1,28	5,1	3,0	7,3	0,256 ^b
	Sonrası	4,4	1,16	4,3	2,0	6,9	
Albumin	Öncesi	4,8	0,26	4,9	4,3	5,4	0,811 ^b
	Sonrası	4,8	0,42	4,9	3,9	5,6	
AST	Öncesi	102,3	93,88	52,5	21,0	309,0	0,004^a
	Sonrası	80,6	76,68	38,5	20,0	252,0	
ALT	Öncesi	102,4	97,82	49,5	27,0	328,0	0,004^a
	Sonrası	74,4	75,87	31,5	18,0	287,0	
Hemoglobin	Öncesi	11,4	1,68	11,0	9,6	16,2	0,248 ^b
	Sonrası	11,7	1,37	11,6	9,7	15,5	
PH	Öncesi	7,4	0,04	7,4	7,4	7,5	0,526 ^b
	Sonrası	7,4	0,04	7,4	7,4	7,5	
HCO3	Öncesi	20,9	3,59	21,3	14,0	29,0	0,146 ^b
	Sonrası	22,1	2,70	22,4	15,5	26,0	
Hipoglisemi Yüzdesi	Öncesi	7,1	5,04	7,5	1,0	20,0	0,002^a
	Sonrası	2,2	2,79	1,5	0,0	10,0	

a: Wilcoxon İşaret testi, b: Bağımlı t-testi.

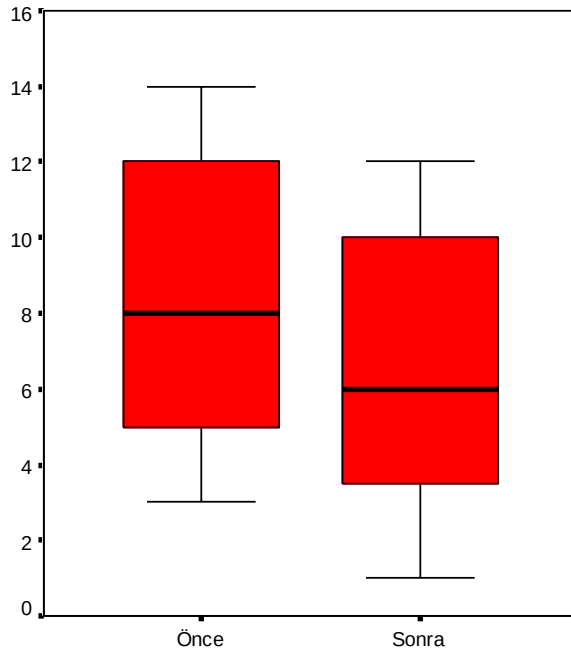
Diyet revizyonu sonrasında KC boyutunda, laktik asit, Trigliserit, AST, ALT düzeylerinde ve hipoglisemi yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p<0,05$). Diğer metabolik parametrelerde ise diyet revizyonu öncesi ile diyet revizyonu sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 10).



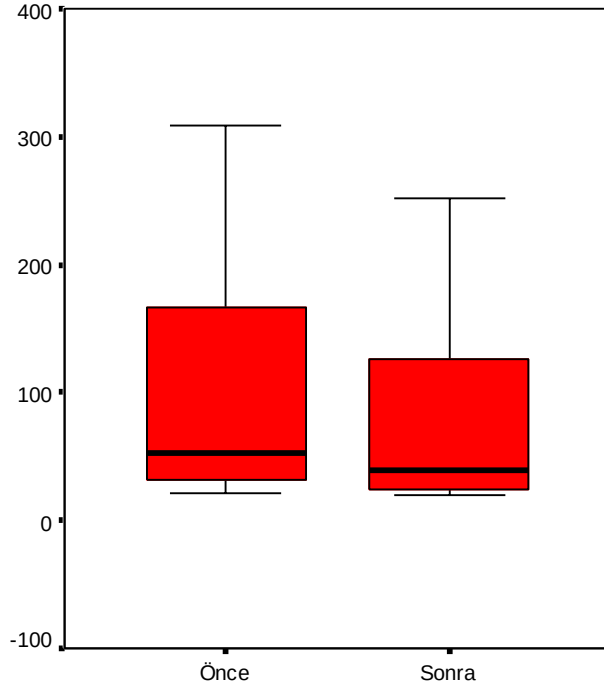
Şekil 6. Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre Laktik Asit Ölçümleri ($p=0.01$)



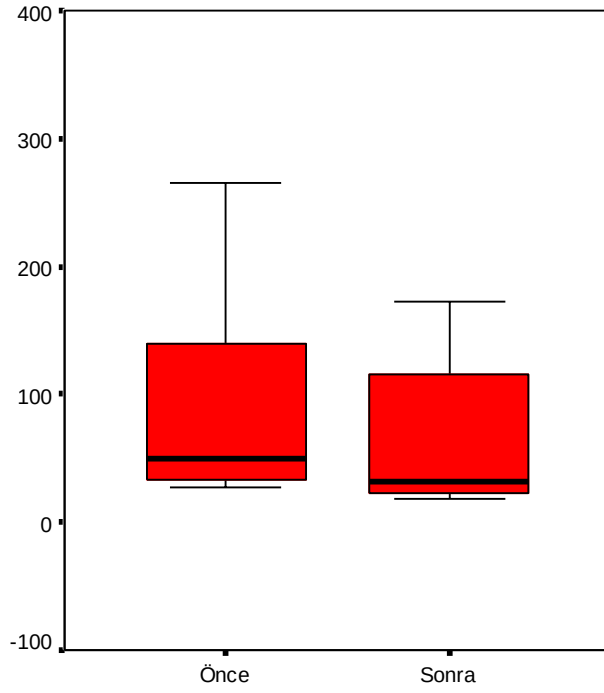
Şekil 7. Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre Trigliserid Ölçümleri($p=0.049$)



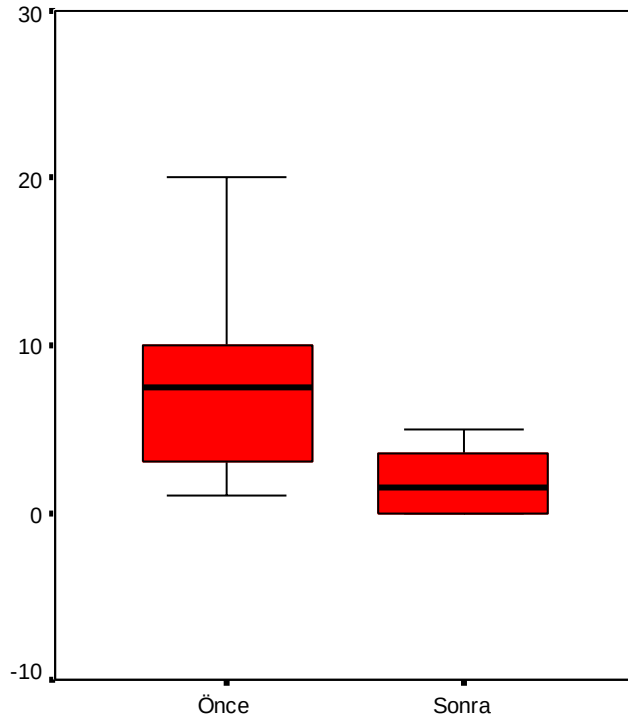
Şekil 8. Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre KC Boyutu($p<0.001$)



Şekil 9. Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre AST Ölçümleri($p=0.004$)



Şekil 10. Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre ALT Ölçümleri($p=0.004$)



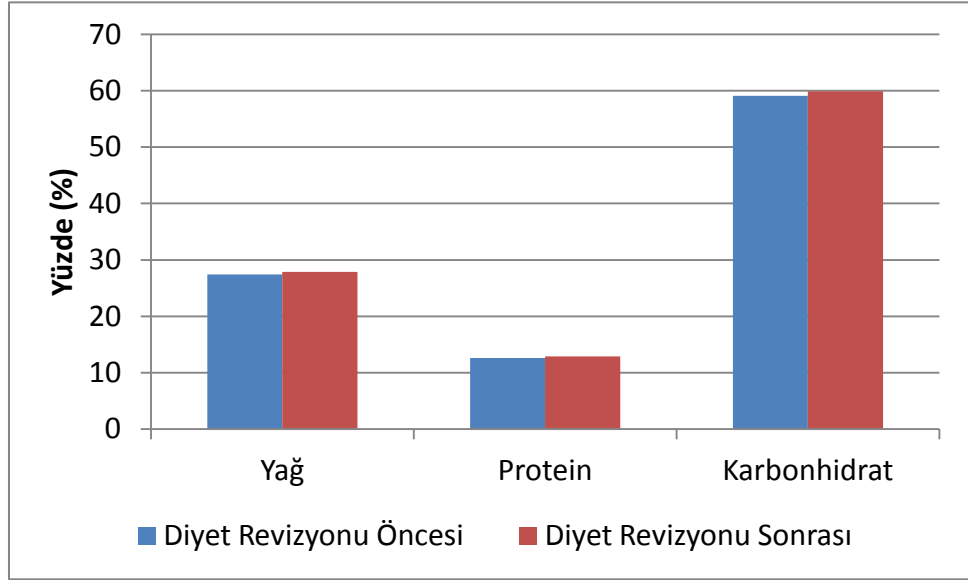
Şekil 11. Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasına Göre Hipoglisemi Yüzde Düzeyleri(p=0.002)

Tablo 11. Olguların Diyet Revizyonu Öncesi ve Sonrasında Diyet İçeriklerine İlişkin Ölçümleri, Ankara, 2012

Değişkenler	Diyet Revizyonu	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	P değeri ^a
Yağ (%)	Öncesi	27,4	1,15	28,0	25,0	29,0	0,236
	Sonrası	27,9	1,29	28,0	26,0	32,0	
Protein (%)	Öncesi	12,6	1,50	12,0	10,0	16,0	0,236
	Sonrası	12,9	1,77	12,5	10,0	17,0	
Karbonhidrat (%)	Öncesi	59,1	1,53	60,0	54,0	62,0	0,041
	Sonrası	59,9	1,81	60,0	57,0	64,0	
Mısır nişastası (g/kg)	Öncesi	3,2	0,94	3,3	1,5	5,0	0,023
	Sonrası	3,8	0,60	4,0	2,5	5,0	

a: Wilcoxon İşaret testi.

Çalışmaya alınan olguların ilk uygulanan sürekli glukoz ölçüm sonuçlarına göre düzenlenen diyet içeriklerindeki karbonhidrat ve mısır nişastası miktarının istatistiksel anlamlı olarak arttırıldığı tablo 11’de görülmektedir ($p<0.05$). Diyet revizyonu öncesi ve sonrasında diyetteki yağ, protein, karbonhidrat ortalama değerlerinin dağılımı şekil 12’de görülmektedir.



Şekil 12. Diyet revizyonu öncesi ve sonrasında diyetteki yağ, protein, karbonhidrat ortalama değerlerinin dağılımı, Ankara,2012

Çalışmaya dahil edilen olguların RT-CGM subkutan uygulamasına bağlı oluşan advers olaylar tablo 12’de izlenmektedir. Advers olaya rastlanmayan olgu sayısı 11 iken minör subkutan kanama, teknik sorunlar ve hipersensitivite/kızarıklık gibi minör advers olaylar 5 olguda izlenmiştir.

Tablo 12. GSD Tip I tanısı ile izlenen 16 olgunun RT-CGM subkutan uygulamasına baēlı oluēan advers etkiler

Advers etki	Etkilenen olgu sayısı(n)	Etkilenen olgu yüzdesi(%)
Teknik sorunlar	4	25
Kızarıklık/hipersensitivite	3	18
Minör subkutan kanama	2	12
Advers olay ile karşılaşmayan	11	68

5. TARTIŞMA

Glikojen depo hastalıkları; glikojen metabolizmasının bozulduğu bir grup kalıtsal metabolik hastalıktır. Karaciğer glikojenozları arasında yer alan GDH 0, I, III, IV, VI, IX ve Fankoni Bickel sendromu (Glut 2 defekti) kan glukoz hemoastazisini etkilemektedir. Glukoz hemoastazında süregen ve tekrarlayan bozulmalar hiperlipidemi, hiperürisemi ve büyüme geriliği gibi durumlara neden olabilir. Bu durumların tedavisi primer olarak diyet olup, hedef öglisemiye sağlamak, ikincil biyokimyasal bozuklukları iyileştirmek, normal büyümeyi sağlamak ve uzun dönem komplikasyonları önlemektir[86]. Uzun dönem komplikasyonlar arasında hepatik adenom, hepatosellüler karsinom, renal tübüler ve glomerüler hastalık, osteopeni ve kızlarda polikistik over sendromu yer alır. Metabolik kontrolü iyi olan hastalarda komplikasyonlara nadir olarak rastlanır. Diyet gereksinimi; farklı tipler arasında, kişiden kişiye ve aynı kişide zaman içerisinde değişebilmektedir. Beslenme sıklığı; öğün miktarı, tüketilen karbonhidrat tipi (basit şekerler vs kompleks karbonhidratlar vs çiğ mısır nişastası), kişinin açlığa toleransına bağlı olarak değişebilmektedir[35].

Glikojen depo hastalığı tip I, 100.000 canlı doğumda bir görülen otozomal resesif olarak kalıtılan metabolik hastalıktır. Glukoz 6 fosfataz ve glukoz 6 fosfat translokaz enzimlerini kodlayan gendeki mutasyonlar sırası ile GDH Ia ve GDH Ib ile sonuçlanmaktadır. Glukoz 6 fosfataz enzimi glikojenoliz ve glukoneogenezin en son basamağını katalizlediğinden, eksikliğinde endojen glukoz üretimi bozulmaktadır. Genel olarak 3-4 saatlik açlık sonrasında ciddi hipoglisemi oluşabilmektedir. Bebeklik döneminde hastalarda, hipoglisemik

epizodlar, gelişme gecikmesi, hepatomegali ve büyüme geriliği görülebilmektedir. Enzimatik defekte bağlı olarak çok çeşitli metabolik bozukluklar oluşabilmektedir. Vücutta biriken glukoz 6 fosfat'ın alternatif yollara sürüklenmesi ile laktik asit, trigliserit, kolesterol ve ürik asit düzeylerinde artış oluşmaktadır. Tedavide primer amaç karşı reglaturan cevapların aktivasyonunu engelleyebilmek için; kan glukoz konsantrasyonunu >70 mg/dl seviyesinde tutmaktır. Glikojen depo hastalığı tip I olgularında karbonhidrat gereksinimi konusunda çeşitli çalışmalar ve konsensuslar bulunmaktadır. Fernandes ve Pikaar GDH tip I olgularında karbonhidrat tüketiminin %50-70 arasında, diğer glikojen depo hastalıklarında ise %40-50 arasında olması gerektiğini savunmaktadırlar. Schwenk ve Haymond 7 yaş altı GDH I tanılı olgularına nazogastrik tüp ile glukoz uygulayıp, laktat, insülin ve kan şekeri profillerini değerlendirmişlerdir. İnfüzyon hızı $8,6$ mg/kg/dk olduğu takdirde laktat yükselmesinin engellenebileceğini vurgulamışlardır. Däublin ve ark ise uygun tedavi ile kastedilen (iyi metabolik kontrollü ve gelişimi normal olgular) durumun, laktat üretimini engelleyen yeterli glukoz desteğinin verilmesi olduğunu vurgulamışlardır. Laktat'ın, hipoglisemi sırasında serebral fonksiyonları koruyucu özelliği de olduğundan aşırı baskılanması da istenmemektedir. Benzer şekilde fruktoz ve galaktoz kısıtlaması laktat üretimini engellemek için gerekmektedir. Çocuklarda kabaca karbonhidratlar toplam enerji ihtiyacının yaklaşık olarak %65'ini karşılamalıdır. Ancak glisemik indeksi yüksek karbonhidratların kullanımı da yıllar içinde insülin rezistansına neden olabilmektedir[87,88]. Çalışmamızda da olgularımızın diyetlerindeki karbonhidrat içeriklerinin

literatürde önerildiği gibi %57-64 arasında değişmekte olduğu görüldü. Ayrıca olgularımızın diyet revizyonu öncesi ve sonrasında hipoglisemi yüzdesindeki değişim ile laktik asit değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi. ($r=-0,050$ ve $p=0,853$).

GDH I olgularında hiperlipidemi riski olduğundan diyetteki yağ oranını azaltmak mantıklı gibi görünmektedir. Genel olarak bu hastalarda kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite ve morbidite nadir olarak görülür. Koruyucu faktörler arasında bu hastalarda yükselen ürik asit'in antioksidan özellikleri, trombosit fonksiyon bozukluğu ve von Willebrand faktör eksikliği gibi faktörler rol oynamaktadır. Ancak diabetes mellitus gelişen GDH I olgularında bu risk daha yüksektir. Diyetlerinde karbonhidrat içerikleri oldukça yüksek olduğundan bu olguların yağ alımı total enerjinin en az %10'u kadar olmalıdır. Hastaların belli aralıklarla izlemi; mevcut diyet tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine olan etkisini değerlendirmek, gerekli diyet değişikliklerini uygulamak ve bu değişikliklerin etkisini değerlendirebilmek için önemli ve gereklidir. İzlemin amacı; olguyu ne eksik ne de fazla tedavi etmek, yalnızca optimal diyet rejimi uygulandığını gösterebilmektir. Geçmişte; Manchester ve Avrupa'da birçok merkezde 24 saat boyunca kan şekeri $\pm$ laktat, diğer gerekli biyokimyasal parametreler ve büyümenin değerlendirilmesi yapılmak üzere hastaneye yatırılmakta imiş. Sonraları bu uygulamaların yararının sınırlı olduğu düşünülmüştür. İlk defa 1990 'lı yıllardan itibaren sürekli kan şekeri izlem cihazları, özellikle diyabetes mellitus hastalarının izlemlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda; hastaların yaşam kalitesini

arttırdığı, glisemik kontrolü iyileştirdiği, hipoglisemik epizodları arttırmadan glikolize hemoglobin seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Kapiller glukoz ölçümlerinin intermittan olarak yapılması nedeni ile kan şekeri fluktuasyonlarını tam olarak yansıtmaz. Diyabetli hastaların kan şekeri değerindeki yükseklik ile HbA1c düzeylerinin kıyaslandığı Ulf ve ark tarafından yapılan 32 olguluk çalışmada; kan şekeri değerlerindeki yükseklikten daha çok, kan şekeri düzeyindeki fluktuasyonların HbA1c düzeylerinde yükselme ile sonuçlanabileceği vurgulanmıştır[89]. Bu sebeple, anlık ölçümlerden çok, sürekli glukoz ölçümleri kronik hastalıkların izleminde önemlidir.

Glikojen depo hastalığında CGM kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Hershkovitz ve ark. 2001 yılında; GDH Ia tanılı, yaş aralığı 2.75-15 arasında değişen 4 vakanın (3 erkek, 1 kız) dahil edildiği çalışmalarında; 72 saatlik sürekli glukoz monitorizasyonu ölçümlerinin kapiller glukometre ölçümleri ile benzer olduğunu, ailenin ve hastanın farketmediği hipoglisemik periodların günün 1.37-10.29% (kan şekeri<2.8 mmol/L; 50 mg/dl) luk kısmını oluşturduğunu (özellikle gece) saptamışlardır. Vakalara diyet revizyonunu yapıldığında hipoglisemik periyotların 10.29 %'dan 2.68 %'e gerilediği görülmüştür. Ancak tekrarlayan sürekli glukoz monitorizasyonu ölçümleri yapılarak büyüme ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır[85].

Maran ve ark. ise 2004 yılında yaşları 11-47 arasında değişen 6 vakalık GDH tanılı (4'ü GDH Ia, 1'i GDH Ib ve 1'i GDH III) hasta ile yaptıkları

çalışmada; özellikle gece ve yemek sonrası dönemde 48 saatlik sürekli glukoz monitorizasyonu esnasında 6 olgunun 4'ünde ilk gün 80-120 dakikalık, ikinci gün ise 30-220 dakikalık asemptomatik hipoglisemik episodlar yakalamışlardır. Bu uygulama ile; asemptomatik hipoglisemik periyodların saptanabileceğini ve uygun diyet değişiklikleri yapılabileceğini vurgulamışlardır[82].

White ve ark. ise 2011 yılında yayınladıkları glikojen depo hastalığı tanısı ile izledikleri 23 vakalık (1 GDH 0, 6 GDH Ia, 2 GDH Ib, 7 GDH III, 4 GDH IX, 2 Glut 2 defekti, 1 tiplendirilemeyen olgu) çalışmalarında, hastane dışında da uygulanabildiğinden gerçek hayattaki kan şekeri kontrollerini yansıttığını, bu nedenle CGM 'nin güvenilir, kolay uygulanabilen, geçerli bir araç olduğunu ve en az yılda bir kez sürekli glukoz izlemlerinin tekrarlanması gerektiğini vurgulamışlardır. Diyet modifikasyonu yapıldığında, biyokimyasal değerler üzerine olumlu etkileri olduğunu, büyüme, uzun dönem komplikasyonlar ve yaşam kalitesi üzerine etkileri araştıran yeni çalışmaların yapılması gerektiğini belirtmişlerdir[81].

Bizim çalışmamız ise sadece 2-18 yaş arasındaki GDH I hastalarının dahil edildiği, homojen bir grupta yapılan, sürekli glukoz monitorizasyonunun etkinliğini, güvenilirliğini ve metabolik parametreler üzerine etkisini inceleyen Türkiye'den yapılmış tek ve en geniş serinin dahil edildiği bir çalışmadır.

Bizim çalışmamızda kullandığımız sürekli glukoz ölçüm cihazı (Medtronic minimed CGMS) daha önce de literatürde bazı çalışmalarda çocuk olgularda kullanılmıştır. Medtronic minimed CGMS kullanılarak 7 yaşından küçük tip 1 diyabet tanısı ile izlenen 19 çocuğun dahil edildiği çalışmada, sıklıkla olguların

nokturnal hipoglisemiye ve özellikle öğle saatlerinde postprandial hiperglisemiye girdikleri tespit edilmiştir.

Mastrototaro ve ark. tip 1 diyabet tanısı ile izledikleri 72 vakanın CGM değerlendirmeleri ile glukometre ölçümlerinin çok yakın değerlere sahip olduklarını, aynı zamanda RT-CGM cihazının da oldukça güvenli ve iyi tolere edilebildiğini vurgulamışlardır. Diabetes Research in Children Network çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde, 5 farklı merkezden yaşları 4-17 yaş arasında tip I diyabet nedeniyle izlenen ve HbA1C seviyesi $\leq 10.0\%$ olan toplam 30 olgu dahil edilmiştir ve neticede Guardian RT cihazının çocuklarda kullanımının da güvenilir ve yararlı bilgiler verdiği gösterilmiştir[90].

Tereza Jadviscokova ve ark ise sürekli glukoz ölçüm sistemine bağlı gelişen yan etkileri inceledikleri çalışmalarında yaşları 21.8 ± 1.3 arasında değişen 22 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmalarında olguların gluteal veya lumbal bölgelerine subkutanöz sensör yerleştirilmiş ve 9 gün süresince sensör takılı kalmıştır. Hipersensitivite, kaşıntı, ağrı, kızarıklık, yanma hissi ve subkutan kanama gibi lokal advers etkiler yanında, uyku bozuklukları, dikkat dağınıklığı ve sensöre ait problemler gibi yan etkilere rastlanmıştır. Gönüllülerin $12(\%55)$ 'sinde ise herhangi bir problem ile karşılaşılmamıştır. RT-CGM kullanımına bağlı kullanımı sınırlayıcı bir yan etkinin beklenmediğini ve genel olarak kullanımının güvenli olduğu bu çalışma ile vurgulanmıştır[91].

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sürekli glukoz monitorizasyon sisteminin uygulanabilirliğini ve etkinliğini değerlendiren İspanya'dan yapılan çalışmada; ağırlığı ≤ 1500 g ve ≤ 32 haftalık doğan 38 bebek doğumdan sonra ilk

24 saat içinde çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama 7.84 ± 1.99 gün süreyle CGM takılı kalmıştır. Olguların 22(%57.9)'sinde hiperglisemiye rastlanırken, 14 (%36.8)'ünde ise hipoglisemi saptanmıştır. Subkutan sensör yerleştirilmesine bağlı infeksiyon ya da kanama gibi bir yan etkiyle karşılaşılmadığı gibi, bebeklerin acı duymasına ya da huzursuzluk duyduğuna ait bir belirtiye rastlanmamıştır[92].

Bizim çalışmamızda ise yaşları 2-18 yaş arasında değişen 16 GSD tip I olgusu dahil edilmiş ve bu olguların 4 tanesine sensör düşük sinyal alarmı veya sensörün yerinden ayrılması (aşırı terleme gibi fizyolojik nedenler) nedeni ile ikinci bir sensör takılmak durumunda kalınmıştır. Olgularımızın 3'ünde kızarklık, hipersensitivite oluşmuştur. 2 olgumuzda ise sensör yerleşimi sırasında lokal minör subkutan kanama oluşmuştur. Ancak bu kanama ölçümleri etkilememiş ve sensör değişimi gerektirmemiştir. Olgularımızın hiç birisinde uyku bozukluğu veya dikkat dağınıklığı ya da lokal rahatsızlığa bağlı sensör çıkarımı isteği ile karşılaşılmamıştır. Onbir olgumuzda herhangi bir sorun ile karşılaşılmamıştır. Hiçbir olgumuz yaşanan minör advers olaylara bağlı olarak çalışmadan ayrılmamıştır.

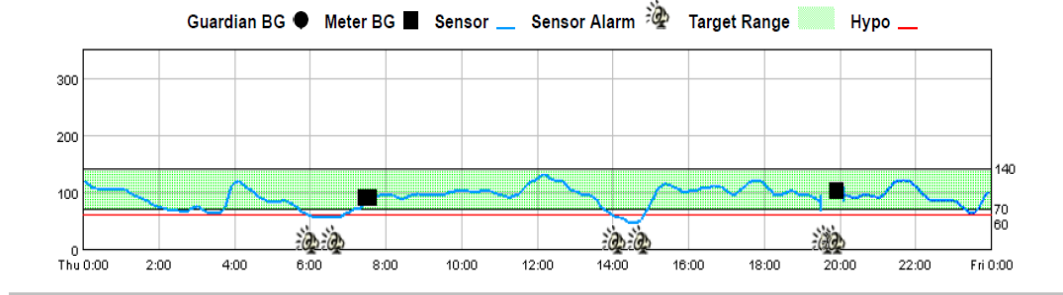


Resim 1. Lokal minör subkutan kanama



Resim 2. GSD Tip Ia tanılı olgumuzun gluteal bölgesine yerleştirilmiş sensör ve monitor

Glucose (mg/dL)



Şekil 13. GDH tip Ia tanısı ile izlenen hastanın birinci monitorizasyonunda tespit edilen hipoglisemik periodların da izlendiği CGM

Prematür bebekler; bazal glukoz metabolizma hızlarının yüksek olması, alternatif enerji kaynak üretim kapasitelerinin düşük olması, kontraregulator hormon cevabının yetersiz olması nedeni ile hipo-hiperglisemiye oldukça duyarlıdır. Platas ve ark. prematür bebeklerde glukoz hemoastazını sağlamakta yaşanan problemler nedeniyle sürekli glukoz izlemlerinin gerekliliğini ve güvenilirliğini yaptıkları çalışma ile vurgulamışlardır[92].

Sürekli glukoz ölçüm metodlarının etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Radermecker ve ark. tarafından tip 1 diyabet tanısı ile izlenen 13 olgunun dahil edildiği, CGM kullanımının etkinliğini değerlendiren çalışmada HbA1C değerlerinin izlemde ortalama 8.3 ± 0.7 'dan $7.7 \pm 0.6\%$ 'ya gerilediği ($p=0.049$) bulunmuştur. Portekiz'den tip I DM tanısı ile izlenen 53 olgunun dahil edildiği çalışmada; CGM kullanımının etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 3 ay sonraki HbA1C ölçümlerinde istatistiksel anlamlı bir düşüş izlenmiştir ($p=0.001$). %89,8 olguda herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Sonuç olarak CGM sisteminin oldukça güvenli ve etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir[93].

Lagarde ve ark. Kuzey Carolina'dan yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında; tip I diyabet tanısı ile izledikleri 27 olguda CGM kullanımının metabolik parametreler üzerine olan etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya katılan olguların hepsine CGM cihazı 0, 2 ve 4. aylarda yerleştirilmiştir. Ancak bu olgulardan sadece 18'inde CGM ve SMBG ölçüm sonuçlarına göre tedavide değişiklikler yapılmış, kontrol grubunda ise (9 vaka) sadece SMBG ölçümleri dikkate alınarak tedavide değişiklikler yapılmıştır. Tüm olguların HbA1C değerleri 0,2,4 ve 6. aylarda ölçülmüştür. Çalışmanın başlangıcında çalışma ve kontrol grubunun HbA1C değerleri benzer bulunurken, çalışmanın bitiminde her iki yöntem kullanılarak tedavi değişikliği yapılan olguların HbA1C değerleri kontrol gruba kıyasla istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (7.8 ± 0.88 ve 8.6 ± 0.95 ; $p=0.02$). Bu çalışma ile sürekli glukoz ölçüm sistemi kullanımının tip I DM olgularında metabolik kontrol parametrelerini düzelttiği vurgulanmıştır[94].

Bukara-Radujković ve ark. tarafından 80 pediatrik Tip I DM olgusu kullanılarak yapılan çalışmada; olgular rastgele olarak çalışma ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışma grubuna dahil olan olgulara başlangıçta 72 saatlik CGMS cihazı yerleştirilmiştir. SMBG ölçümleri ile HbA1C konsantrasyonları her iki grupta çalışmanın başlangıcında, 3. ve 6 aylarda bakılmıştır. Hem çalışma hem de kontrol grubunda HbA1C ölçümlerinde istatistiksel anlamlı derecede iyileşme olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Ancak 6 ayın sonunda yapılan değerlendirmede sadece çalışma grubunun glukoz kontrolünde iyileşme olduğu fark edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında, sürekli glukoz izlem metodu

kullanımının, pediatrik Tip I DM olgularının tedavisinde değerli bir araç olabileceği vurgulanmıştır[95].

Bridges ve ark. yaptıkları bir çalışmada; yaşları 6 hafta-16 yaş arasında Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi edilen 50 hastanın CGM ölçümleri ile glukometre ölçümleri arasında yüksek oranda korelasyon olduğu gösterilmiştir. Lü ve ark tarafından diyabetik ve nondiyabetik yaşları 22-72 arasında değişen 162 olguya 72 saatlik glukoz monitorizasyonu medtronic CGM ile uygulanmış ve olgular tarafından sensör yerleştirilmesi iyi tolere edilmiştir. Glukometre ve CGM ölçümleri arasında çok güçlü bir ilişki ($r=0.943, p=0.001$) bulunmuş ve CGM ölçümleri ile glukometre ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$)[96].

Iscoe ve ark.'nın minimed medtronic sürekli ölçüm methodu kullanılarak yapılan diyabetli beş olguluk çalışmada konvansiyonel glukometre ölçümleri ile Guardian real time ölçümleri arasında çok güçlü korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.89, p<0.001$)[97].

Bizim çalışmamızda da diyet revizyonu öncesinde ve sonrasında yapılan 24 ölçümün ortalamasına göre kapiller glikoz ölçümü ile cihaz glikoz ölçümü arasında oldukça yüksek aynı yönlü anlamlı korelasyon saptanmış ($r=0,862$ ve $r=0.80$ ve $p<0,001$) olup, ölçümler arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Olgularımızın diyet revizyonu sonrasında KC boyutunda, laktik asit, Trigliserit, AST, ALT düzeylerinde ve hipoglisemi yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p<0,05$).

Young Ha Baek tarafından Kore'den yapılan, CGM ölçümlerinin güvenilirliğini değerlendirmek amaçlı yapılan çalışmada; interstisyel (CGM) ile venöz kan şekeri ölçümleri kıyaslanmıştır. Üç gün boyunca gönüllü 32 olgu hospitalize edilerek sürekli glukoz ölçüm sensörü yerleştirilmiştir. Eşit dozda karbonhidrat içeren solusyon olgulara uygulanmıştır. Öncesinde ve sonrasında belli aralıklarla venöz kan şekeri üç gün boyunca ölçülmüş ve CGM ile kıyaslanmıştır. CGM ölçümlerinin venöz kan şekeri düzeylerine göre 16.3 ± 22.2 mg/dl daha düşük ölçtüğü tespit edilmiştir. Sensör duyarlılığının ise zaman içinde azaldığı korelasyon katsayısının 0.77'den 0.65'e düştüğü gösterilmiştir[98].

Diyabet hastalarında çok sayıda CGMS kullanımının etkinliğini, güvenilirliğini gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamızda literatürde yer alan diğer çalışmalarda olduğu gibi hipoglisemiye yatkınlık yaratan metabolik hastalıklar arasında yer alan GDH I 'de etkin, güvenli bir yöntem olduğu gösterilmiştir. hipoglisemiye yatkınlık yaratan metabolik hastalıklardan; yağ asidi oksidasyon defektleri, galaktozemi ve hipopituitarizm gibi hastalıkların yönetiminde ne ölçüde başarılı olunduğuna dair, CGMS kullanımı faydalı olabilir. Sürekli glukoz ölçüm sistemi diyabetli gebelerde de başarı ile uygulanmıştır.

Diyabetik annelerde (tip 1 diyabetli 46, tip 2 diyabetli 25 olgu) Helen R. Murphy ve ark. tarafından yapılan sürekli glukoz ölçümlerinin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmada; CGM ölçümlerinin üçüncü trimesterde glisemik kontrolü iyileştirdiği, doğum ağırlığını düşürdüğü, makrozomik bebek doğum riskinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir[99].

GDH I olgularında çok sayıda gebelik bildirilmiş olup, gebelikte fetusun ve annenin metabolik kontrolünün zor olmasından dolayı, yakın kan şekeri takibi gerekmektedir. GDH olan gebelerin kan şekeri izleminde sürekli glukoz ölçüm sistemi kullanımının etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren çalışmalar gerekmektedir.

Jamali ve ark ise huzurevlerinde yaşayan yaşlı popülasyonda disglisemik episodları değerlendirdikleri çalışmalarında; Medtronic MiniMed CGMS ile yaşları 74-95 arasında değişen 9 olgunun 72 saat boyunca subkutan glukoz ölçümleri ve günde dört kez kapiller glukoz ölçümleri glukometre kullanılarak yapılmıştır. Subkutan glukoz ölçümleri ile kapiller ölçümler arasında güçlü bir korelasyon ($r=0.75$, $0.43-0.86$) saptanmıştır. Sürekli glukoz ölçüm metodlarının bu yaş grubunda da disglisemik episodları tespit etmek için uygun bir yöntem olduğu vurgulanmıştır[100].

Bizim çalışmamızda ise sürekli glukoz ölçümleri ile glukometre ölçümleri arasında çok güçlü korelasyon saptanmakla birlikte, metabolik parametrelerde iyileşme ve ortalama geçirilen hipoglisemi süresinde azalma tespit edilmiştir.

Prematür bebeklerden huzurevlerinde yaşamını sürdüren ileri yaştaki popülasyona kadar geniş bir yelpazede hastaların değerlendirildiği CGMS'leri sürekli glukoz ölçümlerinin değerlendirilmesinde etkin, güvenilir ve kolay bir yöntem gibi görünmektedir. Hatta zamanla veteriner hekimler tarafından kedi ve köpekler üzerinde de kullanımı ile ilgili denemeler yapılmıştır[101, 102].

Sürekli glukoz ölçüm cihazları sadece hipoglisemik periodları değil, aynı zamanda hipergliseminin tespitinde de kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma

mevcuttur. Burt ve ark. tarafından kronik obstruktif akciğer hastalığı nedeni ile izlenmekte olup, prednizolon tedavisi uygulanan 60 olgunun interstisyel glukoz konsantrasyonları medtronic CGM ile ölçülmüş ve özellikle öğleden sonra ve akşam saatlerinde hiperglisemik periodlar (>200 mg/dl) tespit edilmiştir[103].

Frederico F.R. Maia ve ark tarafından yaşları 25.9 ± 12.8 arasında değişen 46 tip I diyabet olgusunun dahil edilerek yapılan çalışmada CGMS' lerinin postprandial hiperglisemi tespit edilmesinde oldukça duyarlı (%96.8), ancak asemptomatik hipoglisemik periodları saptama da düşük duyarlılığa (%79.1) sahip olduğunu vurgulamışlardır[104].

Kistik fibrozis'li olgularda glukoz metabolizması bozukluklarını tespit etmeye yönelik Martin-Frias ve ark tarafından İspanya'da yapılan çalışmada; yaş aralığı 11-22 yaş arasında değişen 13 KF olgusunun OGTT, HbA1C ve CGM metodları kıyaslanarak glukoz hemoastazı ile ilgili bozukluklar ve ekzokrin pankreas yetersizliğini tespit etmekteki etkinlikleri kıyaslanmıştır. OGTT kullanılarak sadece bir olguya, CGM kullanılarak 7/13(53,8%) olguya diyabet tanısı konulmuştur. Sadece 4 KF'li olgunun HbA1C düzeyinde anormallik olduğu görülmüştür. Kısacası, CGM kullanımının glukoz hemoastazı ile ilgili bozuklukları tespit etmekte OGTT'ye kıyasla daha başarılı olduğu belirtilmiştir[105].

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda literatüre paralel şekilde, sürekli glukoz ölçümleri ile glukometre ölçümleri arasında çok güçlü korelasyon tespit edilirken, metabolik parametrelerde iyileşme olduğu ve ortalama geçirilen hipoglisemi süresinde azalma görülmüştür.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; klinik, laboratuvar, enzimatik veya moleküler analizler ile GDH Ia ve Ib tanısı alan olgulara 72 saat boyunca sürekli glukoz monitorizasyonunun güvenilirliği, özellikle asemptomatik hipoglisemik periodları tespit etmekte, hipoglisemiyi önlemede ve diyet tedavisinin düzenlenmesinde etkinliği, ve metabolik parametreler üzerine etkisi değerlendirildi.

1. Çalışma yaşları 2-18 yaş arasında 9'u erkek, 7'si kız toplam 16 Glikojen Depo Hastalığı tip I tanılı hastada yapılmıştır.
2. Çalışmaya katılan hastaların 15'i GDH Ia, 1'i ise GDH Ib hastalarından oluşmaktadır.
3. Olguların tanı yaşı ortalaması 7.4 ± 3.8 ay idi.
4. Her bir olguya 3-6 ay aralıklarla ikişer kez 72 saatlik Guardian-real time glukoz monitorizasyon cihazı takıldı. İlk ölçüm sonuçlarına göre olgulara diyet revizyonu yapıldı. Hastaların yarısına 3 ay aralıklarla, 4 (%25)'üne 4 ay, 3 (%18.8)'üne 5 ay ve 1(%6.3) 'ine de 6 ay sonra kontrol CGM takıldı.
5. Bizim çalışmada diyet revizyonu öncesinde ve sonrasında yapılan ölçümlerin ortalamasına göre kapiller glikoz ölçümü ile cihaz glikoz ölçümü arasında oldukça yüksek aynı yönlü anlamlı korelasyon ($r=0,862$ ve $r=0.80$ ve $p<0,001$) tespit edildi.

6. Diyet revizyonu öncesinde ve sonrasında kapiller ölçümler ile cihazın yapmış olduğu glikoz ölçüm ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
7. Hastaların diyet revizyonu sonrasında KC boyutunda, laktik asit, Trigliserit, AST, ALT düzeylerinde ve hipoglisemi yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görülmüştür ($p<0,05$).
8. Diyet revizyonu öncesinde olgularımızın diyetlerindeki karbonhidrat içerikleri %54-62 arasında, yağ içerikleri %25-29 arasında, protein içerikleri %10-16 arasında, mısır nişastası ise 1.5-5 g/kg arasında değişmekte olduğu görüldü.
9. Diyet revizyonu sonrasında olgularımızın diyetlerindeki karbonhidrat içerikleri %57-64 arasında, yağ içerikleri %26-32 arasında, protein içerikleri %10-17 arasında, mısır nişastası ise 2.5-5 g/kg arasında değişmekte olduğu görüldü.
10. Sensör kullanımına bağlı oluşan advers etkiler değerlendirildiğinde; olguların 4'üne düşük sinyal alarmı veya sensörün yerinden ayrılması (aşırı terleme gibi fizyolojik nedenler) nedeni ile ikinci bir sensör takıldı.
11. Olgularımızın 3'ünde sensör takılan bölgede kızarklık, hipersensitivite oluştu.
12. İki olgumuzda ise sensör yerleşimi sırasında lokal minör subkutan kanama oluştu. Ancak bu kanama ölçümleri etkilemediğinden sensör değişimi gerektirmedi.

13. Olgularımızın hiç birisinde uyku bozukluğu, dikkat dağınıklığı ya da lokal rahatsızlığa bağlı sensör çıkarımı gerekmedi.
14. Onbir olgumuzda herhangi bir sorun ile karşılaşılmadı.
15. Hiçbir olgumuz yaşanan minör advers olaylara bağlı olarak çalışmadan ayrıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Roach PJ (2002) Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med* 2:101-120
2. Chen Y-T (2001) Glycogen storage diseases. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al. (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 1521-55
3. Wolfsdorf JI, Holm IA, Weinstein DA (1999) Glycogen storage diseases: phenotypic, genetic, and biochemical characteristics, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:801-823
4. DiMauro S (2007) Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol* 26:35-41
5. Benarroch EE (2010) Glycogen metabolism: metabolic coupling between astrocytes and neurons. *Neurology* 74:919-23
6. Wolfsdorf JI, Weinstein DA (2003) Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 4:95-102
7. Battelino T, Phillip M. Real-time continuous glucose monitoring in randomized control trials. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010 Aug;7 Suppl 3:401-4. Review.
8. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC (2010) Glycogen storage disease type I and G6Pase- β deficiency: etiology and therapy. *Nat Rev Endocrinol* 6:676-88
9. Rake JP, Visser G, Labrune P et al. (2002) Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S20-S34
10. Elpeleg ON (1999) The molecular background of glycogen metabolism disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12:363-79

11. VonGierkeE. Hepato-nephro-megalia-glycogenica
(Glykogenspeicherkrankheit der Leber und Nieren). Beitr Pathol Anat
1929; 82: 497–513.
12. Lei KJ, Chen YT, Chen H, Wong LJC, Liu JL, McConkie-Rosell A et al.
Genetic basis of glycogen storage disease type 1a: prevalent mutations at
the glucose-6-phosphatase locus. Am J Hum Genet 1995;57(4):766–71.
13. Senior B, Loridan L. Studies of liver glycogenosis, with particular
reference to the metabolism of intravenously administered glycerol. N Engl
J med 1968;279(18): 958–65.
14. Narisawa K, Igarashi Y, Otomo H, Tada K. A new variant of glycogen
storage disease type 1 probably due to a defect in the glucose-6-phosphate
transport system. Biochem Biophys Res Commun 1978;83(4): 1360–4.
15. Gerin I, Veiga-da-Cunha M, Achoury Y, Collet JF, Van Schaftingen E
Sequence of a putative glucose-6-phosphate translocase mutated in
glycogen storage disease type 1b. FEBS Lett 1997;419 (2-3): 235–8.
16. Visser G, Rake JP, Labrune P et al. (2002) Consensus guidelines for
management of glycogen storage disease type 1b – European Study on
Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr 161 [Suppl 1]:S120-S123
17. 11. Kuijpers TW, Maiani NA, Tool AT et al. (2003) Apoptotic
neutrophils in the circulation of patients with glycogen storage disease type
1b (GSD1b). Blood 101:5021-5024
18. Visser G, Rake JP, Fernandes J et al. (2000) Neutropenia, neutrophil
dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease
type 1b: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I.
J Pediatr 137:187-191

19. Melis D, Parenti G, Della Casa R et al. (2003) Crohn's-like ileo-colitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr* 92:1415-21
20. Waddell ID, Burchell A (1993) Identification, purification and genetic deficiencies of the glucose-6-phosphatase system transport proteins. *Eur J Pediatr* 152:S14-S17
21. Veiga-da-Cunha M, Gerin I, Chen YT et al. (1999) The putative glucose 6-phosphate translocase gene is mutated in essentially all cases of glycogen storage disease type I non-a. *Eur J Hum Genet* 7: 717-723
22. Shieh JJ, Pan CJ, Mansfield BC, Chou JY (2003) A glucose-6-phosphate hydrolase, widely expressed outside the liver, can explain age-dependent resolution of hypoglycaemia in glycogen storage disease type Ia. *J Biol Chem* 278:47098-47103
23. Fernandes J (1974) The effect of disaccharides on the hyperlactacidaemia of glucose-6-phosphatase-deficient children. *Acta Paediatr Scand* 63: 695-8
24. Greene HL, Swift LL, Knapp HR (1991) Hyperlipidemia and fatty acid composition in patients treated for type IA glycogen storage disease. *J Pediatr* 119:398-403
25. Alaupovic P, Fernandes J (1985) The serum apolipoprotein profile of patients with glucose-6-phosphatase deficiency. *Pediatr Res* 1985;19:380-384
26. Bandsma RH, Prinsen BH, Velden v d MdeS et al. (2008) Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. *Pediatr Res* 63:702- 7

27. Binkiewicz A, Senior B (1973) Decreased ketogenesis in Von Gierke's disease (type 1 glycogenosis). *J Pediatr* 83:973-8
28. Greene HL, Wilson FA, Hefferan P et al. (1978) ATP depletion, a possible role in the pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease type I. *J Clin Invest* 62:321-8
29. Cohen JL, Vinik A, Faller J, Fox IH (1985) Hyperuricemia in glycogen storage disease type I. Contributions by hypoglycemia and hyperglucagonemia to increased urate production. *J Clin Invest* 75:251-7
30. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT (2002) Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S10-S19
31. Ekstein J, Rubin BY, Anderson SL et al. (2004) Mutation frequencies for glycogen storage disease Ia in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet* 129A:162-4
32. Lin B, Hiraiwa H, Pan CJ, Nordlie RC, Chou JY (1999) Type-1c glycogen storage disease is not caused by mutations in the glucose- 6-phosphate transporter gene. *Hum Genet* 105:515-7
33. Chen SY, Pan CJ, Nandigama K et al. (2008) The glucose-6-phosphate transporter is a phosphate-linked antiporter deficient in glycogen storage disease type Ib and Ic. *FASEB J* 22:2206-13
34. Burr IM, O'Neill JA, Karzon DT, Howard LJ, Greene HL (1974) Comparison of the effects of total parenteral nutrition, continuous intragastric feeding, and portacaval shunt on a patient with type I glycogen storage disease. *J Pediatr* 85:792-5

35. Rake JP, Visser G, Labrune P et al. (2002) Guidelines for management of glycogen storage disease type I – European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S112-S119
36. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB (1984) Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J Med* 310:171-5
37. Weinstein DA, Wolfsdorf JI (2002) Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinicalcourse of type 1a glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S35-9
38. Bhattacharya K, Orton RC, Qi X et al. (2007) A novel starch forthe treatment of glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 30:350-7
39. Correia CE, Bhattacharya K, Lee PJ et al. (2008) Use of modified cornstarch therapy to extend fasting in glycogen storage disease types Ia and Ib. *Am J Clin Nutr* 88:1272-6
40. Daublin G, Schwahn B, Wendel U (2002) Type I glycogen storage disease: favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S40-S45
41. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD et al. (2002) Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 100:3776- 81
42. Banugaria SG, Austin SL, Boney A, Weber TJ, Kishnani PS (2010) Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. *Mol Genet Metab* 99:434-7
43. Das AM, Lucke T, Meyer U, Hartmann H, Illsinger S (2010) Glycogen storage disease type 1: impact of medium-chain triglycerides on metabolic control and growth. *Ann Nutr Metab* 56:225-32

44. Weinstein DA., Somers MJ, Wolfsdorf JI (2001) Decreased urinary citrate excretion in type 1a glycogen storage disease. *J Pediatr* 138:378-82
45. Wittenstein B, Klein M, Finckh B, Ullrich K, Kohlschutter A (2002) Radical trapping in glycogen storage disease 1a. *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S70-S74
46. Lee PJ, Dalton RN, Shah V, Hindmarsh PC, Leonard JV (1995) Glomerular and tubular function in glycogen storage disease. *Pediatr Nephrol* 9:705-10
47. Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB (1988) Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med* 318:7-11
48. Martens DH, Rake JP, Navis G et al. (2009) Renal function in glycogen storage disease type I, natural course, and renopreservative effects of ACE inhibition. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1741-6
49. Bandsma RH, Smit GP, Kuipers F (2002) Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S65-9
50. Lee PJ, Celermajer DS, Robinson J et al. (1994) Hyperlipidaemia does not impair vascular endothelial function in glycogen storage disease type 1a. *Atherosclerosis* 110:95-100
51. Nguyen AD, Pan CJ, Weinstein DA, Chou JY (2006) Increased scavenger receptor class B type I-mediated cellular cholesterol efflux and antioxidant capacity in the sera of glycogen storage disease type Ia patients. *Mol Genet Metab* 89:233-8
52. Bernier AV, Correia CE, Haller MJ et al. (2009) Vascular dysfunction in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 154:588-91

53. Mundy HR, Hindmarsh PC, Matthews DR, Leonard JV, Lee PJ (2003) The regulation of growth in glycogenMundy HR, Hindmarsh PC, Matthews DR, Leonard JV, Lee PJ (2003) The regulation of growth in glycogen storage disease type 1. Clin Endocrinol (Oxf) 58:332-9.
54. Mairovitz V, Labrune P, Fernandez H, Audibert F, Frydman R (2002) Contraception and pregnancy in women affected by glycogen storage diseases. Eur J Pediatr 161 [Suppl 1]:S97-101
55. Kerr KG (1999) The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 44:587-91
56. Visser G, Rake JP, Labrune P et al. (2002) Granulocyte colonystimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr 161 [Suppl 1]:S83-S87
57. Simmons PS, Smithson WA, Gronert GA, Haymond MW (1984) Acute myelogenous leukemia and malignant hyperthermia in a patient with type 1b glycogen storage disease. J Pediatr 105:428- 31
58. Donadieu J, Barkaoui M, Bezard F et al. (2000) Renal carcinoma in a patient with glycogen storage disease Ib receiving long-term granulocyte colony-stimulating factor therapy. J Pediatr Hematol Oncol 22:188-189
59. Storch E, Keeley M, Merlo L et al. (2008) Psychosocial functioning in youth with glycogen storage disease type I. J Pediatr Psychol 33:728-38
60. Talente GM, Coleman RA, Alter C et al. (1994) Glycogen storage disease in adults. Ann Intern Med 120:218-26
61. Baker L, Dahlem S, Goldfarb S et al. (1989) Hyperfiltration and renal disease in glycogen storage disease, type I. Kidney Int 35:1345-50

62. Chen YT, Scheinman JI, Park HK, Coleman RA, Roe CR (1990) Amelioration of proximal renal tubular dysfunction in type I glycogen storage disease with dietary therapy. *N Engl J Med* 323:590-3
63. Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L (1993) Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type 1 glycogen storage disease. *J Pediatr* 122:392-6
64. Wolfsdorf JI, Laffel LM, Crigler JF Jr (1997) Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis* 20: 559-68
65. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M (1997) Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24:276-9
66. Bianchi L (1993) Glycogen storage disease I and hepatocellular tumours. *Eur J Pediatr* 152:S63-S70
67. Lee PJ (2002) Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S46-S49
68. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA (2011) Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* Apr 8 [Epub ahead of print]; PMID: 21481415
69. Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D et al. (2005) Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. *J Inherit Metab Dis* 28:153-62
70. Kim YI, Chung JW, Park JH (2007) Feasibility of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic adenoma. *J Vasc Interv Radiol* 18:862-67

71. Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA et al. (2007) Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol* 47:658-63
72. Labrune P (2002) Glycogen storage disease type I: indications for liver and/or kidney transplantation. *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S53-S55
73. Davis MK, Weinstein DA (2008) Liver transplantation in children with glycogen storage disease: controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant* 12:137-45
74. Lee PJ, Patel JS, Fewtrell M, Leonard JV, Bishop NJ (1995) Bone mineralisation in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 154:483-7
75. Rake JP, Visser G, Huismans D et al. (2003) Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: a cross-sectional and longitudinal study. *J Inherit Metab Dis* 26:371-84
76. Lee PJ, Patel A, Hindmarsh PC, Mowat AP, Leonard JV (1995) The prevalence of polycystic ovaries in the hepatic glycogen storage diseases: its association with hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42:601-6
77. Humbert M, Labrune P, Simonneau G (2002) Severe pulmonary arterial hypertension in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr* 161 [Suppl 1]:S93-S96
78. Martens DH, Rake JP, Schwarz M et al. (2008) Pregnancies in glycogen storage disease type Ia. *Am J Obstet Gynecol* 198:646. e1-7
79. Dagli AI, Lee PJ, Correia CE et al. (2010) Pregnancy in glycogen storage disease type Ib: gestational care and report of first successful deliveries. *J Inherit Metab Dis* [Epub ahead of print Apr 13]; [Epub ahead of print]

80. Saunders AC, Feldman HA, Correia CE, Weinstein DA (2005) Clinical evaluation of a portable lactate meter in type I glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis* 28:695-701
81. White FJ, Jones SA. The use of continuous glucose monitoring in the practical management of glycogen storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Jun;34(3):631-42.
82. Maran A, Crepaldi C, Avogaro A, Catuogno S, Burlina A, Poscia A, Tiengo A. Continuous glucose monitoring in conditions other than diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Nov-Dec;20 Suppl 2:S50-5.
83. Mallet E, Grout B, Lubrano M. [Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage diseases]. *Arch Pediatr*. 2004 Apr;11(4):371-2.
84. Weinstein DA, Wolfsdorf JI. 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 Suppl 1:S35-9.
85. HersHKovitz E, Rachmel A, Ben-Zaken H, Phillip M. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis*. 2001 Dec;24(8):863-9.
86. Wolfsdorf JI, Crigler JF Jr. Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Aug;29(2):136-43.
87. Wolfsdorf JI, Laffel LM, Crigler JF Jr. Metabolic control and renal dysfunction in type I glycogen storage disease. *J Inherit Metab Dis*. 1997 Aug;20(4):559-68.

88. Wolfsdorf JI, Plotkin RA, Laffel LM, Crigler JF 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.
89. Ulf S, Ragnar H, Arne WP, Johnny L. Do high blood glucose peaks contribute to higher HbA1c? Results from repeated continuous glucose measurements in children. *World J Pediatr.* 2008 Aug;4(3):215-21.
90. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, Sulur G; STAR 1 Clinical Trial Investigators. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2008 Oct;10(5):385-90.
91. Jadvískoková T, Fajkusová Z, Pallayová M, Luza J, Kuzmina G. Occurrence of adverse events due to continuous glucose monitoring. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007 Dec;151(2):263-6.
92. Iglesias Platas I, Thió Lluch M, Pociello Almiñana N, Morillo Palomo A, Iriundo Sanz M, Krauel Vidal X. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology.* 2009;95(3):217-23.
93. Radermecker RP, Saint Remy A, Scheen AJ, Bringer J, Renard E. Continuous glucose monitoring reduces both hypoglycaemia and HbA1c in hypoglycaemia-prone type 1 diabetic patients treated with a portable pump. *Diabetes Metab.* 2010 Nov;36(5):409-13.
94. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes.* 2006 Jun;7(3):159-64.

95. Bukara-Radujković G, Zdravković D, Lakić S. Short-term use of continuous glucose monitoring system adds to glycemic control in young type 1 diabetes mellitus patients in the long run: a clinical trial. *Vojnosanit Pregl.* 2011 Aug;68(8):650-4.
96. Bridges BC, Preissig CM, Maher KO, Rigby MR. Continuous glucose monitors prove highly accurate in critically ill children. *Crit Care.* 2010;14(5):R176.
97. Iscoe KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, Riddell MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Dec;8(6):627-35.
98. Baek YH, Jin HY, Lee KA, Kang SM, Kim WJ, Kim MG, Park JH, Chae SW, Baek HS, Park TS. The Correlation and Accuracy of Glucose Levels between Interstitial Fluid and Venous Plasma by Continuous Glucose Monitoring System. *Korean Diabetes J.* 2010 Dec;34(6):350-8.
99. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ.* 2008 Sep 25;337:a1680. doi: 10.1136/bmj.a1680.
100. Jamali R, Bachrach-Lindström M, Mohseni S. Continuous glucose monitoring system signals the occurrence of marked postprandial hyperglycemia in the elderly. *Diabetes Technol Ther.* 2005 Jun;7(3):509-15.
101. Wiedmeyer CE, DeClue AE. Continuous glucose monitoring in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2008 Jan-Feb;22(1):2-8. Review.

102. Lü LF, Wang C, Yang YZ, He LP, Liu GJ, Chen DW, Zhong L, Chen LH, Tian HM, Zhou J, Jia WP, Ran XW. [Accuracy and safety of continuous glucose monitoring system in diabetic and non-diabetic subjects]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010 Nov 16;90(42):2967-70.
103. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemc patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1789-96.
104. Maia FF, Araújo LR. [Continuous glucose monitoring system (CGMS) in type 1 diabetic patients during 4 (96h) or 5 (120h) days: there is advantage?]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Apr;52(3):499-505.
105. Martín-Frías M, Lamas Ferreiro A, Colino Alcol E, Alvarez Gómez MA, Yelmo Valverde R, Barrio Castellanos R. [Continuous glucose monitoring system in the screening of glucose disorders in cystic fibrosis]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Feb;70(2):120-5.

8. ÖZET

G.Ü.T.F ÇOCUK BESLENME VE METABOLİZMA BİLİM DALINDA İZLENEN GLİKOJEN DEPO HASTALIĞI TİP 1 HASTALARINDA SÜREKLİ GLUKOZ MONİTORİZASYONU KULLANIMININ ETKİNLİĞİ, GÜVENİLİRLİĞİ VE METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş: GDH tip I; glukoz 6 fosfataz sisteminde fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Glikojenoliz ve glukoneogenezin her ikisinin de birlikte bozulduğu, hepatik glikojenozlar arasında en ciddi seyirli olanıdır ve hepatik GDH'larının %80'ini oluşturmaktadır. Glukoz 6 fosfat'ın sitoplazmadan endoplazmik retikulum lümenine taşınmasını sağlayan glukoz 6 fosfat taşıyıcı protein (G6PT) eksikliği GDH Ib'ye neden olmakta iken, endoplazmik retikulum lümeninde G6P'n glukoz ve fosfata hidrolizini sağlayan G6Paz eksikliği ise GDH Ia'ya neden olmaktadır. Glikojen depo hastalığı tip Ia'da hepatomegali, 3-4 saatlik açlık sonrasında hipoglisemi, hipertrigliseridemi, hiperlaktatemi, hiperürisemi, taş bebek yüzü, gövdesel tipte şişmanlık, kas kitlesinde azalma, böbrek büyüklüğü, puberte gecikmesi ve büyüme geriliği görülebilmektedir. GDH Ib'de ise ek olarak nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişebilmektedir. Amacımız; glikojen depo hastalığı tip 1 hastalarında sürekli glukoz monitorizasyonu kullanımının etkinliği, güvenilirliği ve metabolik parametreler üzerine etkisini belirlemektir.

Material-metod: Bu çalışmada; klinik, laboratuvar, enzimatik veya moleküler analizler ile GDH Ia ve Ib tanısı alan olgulara 72 saat boyunca Guardian-real time CGM uygulandı. Çalışma yaşları 2-18 yaş arasında 9'u erkek, 7'si kız toplam 16 Glikojen Depo Hastalığı tip I tanılı hastada yapıldı. Çalışmaya katılan hastaların 15'i GDH Ia, 1'i ise GDH Ib hastalarından oluşmakta idi. Sürekli glukoz izlemi sırasında sensör okuma değerlerinden olguların ve doktorların bilgisi yoktu. Kapiller açlık kan şekeri ölçümleri ana ve ara öğünlerden önce değerlendirildi. İlk monitorizasyon ölçümlerine göre diyetteki karbonhidrat ve mısır nişastası oranları artırıldı. Diyet modifikasyonunun etkilerini değerlendirmek amacıyla olgulara 3-6 ay sonra ikinci CGM cihazı takıldı. Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc.,

Chicago, IL, United States) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerinin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Diyet revizyonu öncesine göre diyet revizyonu sonrasında metabolik parametrelere ait ölçümlerde ve diyet düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı-t testi veya Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi. Kapiller ve CGM cihazının yapmış olduğu glikoz ölçümleri arasındaki korelasyonun önemliliği Pearson'un Korelasyon testiyle araştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuç: Çalışma hastalarının yaş ortalaması 7.59 ± 4.12 (2-18) yaş idi. Olgularımızın diyet içerikleri 57-64 % karbonhidrat, 25-29 % yağ, 10-16 % protein 'den oluşmakta idi. Çalışmaya katılan olgularımızda major advers olayla karşılaşılmadı. Diyet revizyonu öncesi ve sonrası glukometre ile ölçülen kapiller ölçümler ile CGM cihaz ölçüm ortalamaları arasında çok yüksek korelasyon tespit edildi ($\rho: 0.86$, $r^2:0.74$ vs $\rho: 0.77$, $r^2=0.65$). Hastaların diyet revizyonu sonrasında KC boyutunda, laktik asit, Trigliserit, AST, ALT düzeylerinde ve hipoglisemi yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tartışma: Sürekli glukoz monitorizasyonu (continuous glucose monitoring, CGM) bir sensör, bir veri depolama aygıtı ve bir monitörden oluşmaktadır. Bu metod ile deri altına sürekli bir glukoz sensörü yerleştirilmekte ve bu sensör ile okunan kan şekeri değerleri bir monitöre gönderilmektedir. Sensör her 1-5 dakikada bir 288 kez glukoz ölçümü yapmakta ve bu okumayı bir veri saklama aygıtına göndermektedir. Cihaz çok düşük ve yüksek kan şekeri değerlerinde alarm ayarlanabilmektedir. Cihazı belli aralıklarla kapiller kan şekeri ölçümlerine göre kalibre etmek gerekmektedir. Bu çalışma sonuçlarına göre CGM kullanımı GDH I olgularında kullanımı oldukça etkin, güvenilir ve metabolik parametreler üzerine olumlu etkilerinin olduğu kanıtlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sürekli glukoz ölçümü, GDH I, çocuk olgular

9. SUMMARY

USE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING EVALUATING THE ACCURACY AND THE EFFECT ON METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH GSD I FOLLOWED AT GAZI UNIVERSITY HOSPITAL PEDIATRIC METABOLIC UNIT

Introduction: Glycogen storage disease type I (GSD I) is characterized by impaired production of glucose from glycogenolysis and gluconeogenesis, results from defects in the glucose 6-phosphate enzyme system. Glucose-6-phosphatase is affected in GSD Ia, whereas GSD I non-a results from a defect of the G6P transporter, G6P translocase. Type Ia involves the liver, kidney and intestine (and Ib also leucocytes), and the clinical manifestations are hepatomegaly, failure to thrive, severe fasting hypoglycemia within 3-4 h after a meal, hyperlactatemia, hyperuricemia and hyperlipidemia. The aim of the present study was to examine the efficacy of a continuous subcutaneous glucose monitoring system, to determine the magnitude and significance of hypoglycemia in patients with GSD I and to evaluate the efficacy of the revised dietary treatment.

Material-Method: Medtronic real time continuous glucose monitoring device was used in the current study. Sixteen children (9 boys and 7 girls) with GSD I were studied over a 72-h period. We have investigated 15 patients with GSD Ia, one patient with GSD Ib with continuous glucose monitoring. The patients and doctors were not aware of the sensor recordings during the time of glucose monitoring. Capillary blood glucose was measured several times before meals and snacks during this time by the parents or doctors using a glucometer which reliably detects blood samples. More uncooked cornstarch was added to the diet of patients and glucose intake was increased according to first CGM glucose concentrations, and altered the time interval between meals. CGM was repeated 3 to 6 months after the first monitoring in all patients to examine the effects of revised dietary instructions on glycemic control. Statistical analyses were performed using the SPSS software version 11,5. The variables were investigated using visual (histogramas, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether or not they are

normally distributed. While investigating the associations between non-normally distributed and/or ordinal variables, the correlation coefficients and their significance were calculated using the Pearson test. All tests were considered significant for p values <0.05.

Results: Mean age of the study population was 7.59 ± 4.12 years (range 2-18). During the study, the patients followed a normo-caloric diet suggested by the registered dietician with a distribution of nutrients as recommended for patients with GSD I (57-64 % carbohydrates, 25-29 %lipids, 10-16 %proteins). All the patients completed the study without any major adverse events. Significant periods of asymptomatic hypoglycemia (below 4 mmol/L, 70 mg/dl) were noted. There was a close correlation between CGM sensor and capillary blood glucose values measured by glucometer. The correlation coefficient between glucose values obtained with medtronic real time continuous glucose monitoring device and capillary measurements was 0,86 ($r^2=0,74$) before and 0.77 ($r^2=0.65$) after the diet was modified. CGM indicated a considerable reduction in liver size and duration of hypoglycemia which dropped from 7.06 ± 5.04 % to $2.25 \pm 2.79\%$ ($p=0.002$), and improvements in secondary metabolic derangements such as hyperlacticacidemia, hypertriglyceridemia, AST and ALT levels.

Discussion: Real time glucose monitoring device provides glucose measurements every 1-5 minutes, producing 288 measurements per day, consists of a disposable transcutaneous glucose sensor connected to a transmitter and a receiver. The receiver has a screen that displays the glucose level together with graphic representations of the glucose patterns. Medtronic real time continuous glucose monitoring device also has adjustable alarms for high and low glucose levels. The system is calibrated using finger stick blood glucose measurements. From our experience CGM, in combination with other appropriate biochemical monitoring and dietary intake records has been shown to be a useful tool in the practical management of GSD.

Key words: Continuous Glucose Monitoring, GSD type I, Children

10. EKLER

EK-1:

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ YA DA İLAÇ DIŞI “GİRİŞİMSSEL” ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“G.Ü.T.F Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalında izlenen glikojen depo hastalığı tip 1 hastalarında sürekli glukoz monitorizasyonu kullanımının etkinliği, güvenilirliği ve metabolik parametreler üzerine etkisi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu çalışmanın sorumlu araştırmacısı Prof. Dr. Leyla Tümer’ dir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak? Bu proje ile GSD tip 1 tanısı ile izlenen 20 vakada 72 saat boyunca sürekli glukoz ölçümü özellikle fark edilmeyen kan şekeri düşüklüklerini tespit etmede, önleme ve diyet tedavisinin düzenlenmesinde etkinliğini ve metabolik parametreler üzerine etkisini belirlemeyi hedeflemekteyiz. Daha önce Glikojen Depo Hastaları ve Diabetik hastalarda yapılmış benzer çalışmalar bulunmaktadır

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en

uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bana önerilen araştırma ilacı/yöntemi dışında başka alternatif tedaviler var mı? Kan şekeri ölçümleri bu cihaz ile beş dakikada bir ölçülecektir. Glukostick ile parmaktan bu kadar sıklıkta bakmak tıbben uygun olmayacaktır. Ayrıca sık kan şekeri ölçülse bile sadece o anlık durum belirlenebildiği için pek çok yüksek ve düşük değerler saptanamamaktadır

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor? Çocuğunuzu kliniğe yatırıp, 72 saat boyunca kan şekeri ölçümleri Türkiye’de ruhsatlı guardian real-time (Medtronic, Inc., Norridge CA) monitorizasyon cihazı kullanılarak yapılacaktır. Deri altına glukoz sensörü yerleştirilecektir. 45-60 dakika öncesinde ağrı kesici etkisi olan EMLA krem karın alt kısmına uygulanacak, ardından cilt temizliği chlorhexidine gluconate/isopropyl alkol solüsyonu kullanılarak yapılacaktır. Vakaların öğün öncesi rutin kapiller kan şekeri ölçümleri de yapılacaktır. (cihazın her 5 dakikada ölçtüğü) ile açlık kapiller kan şekeri ölçümleri kıyaslanarak cihazın güvenilirliği değerlendirilecektir. Eş zamanlı olarak çalışmaya dahil edilen hastaların metabolik parametrelerinden kan laktik asid, serum ürik asid düzeyi, venöz kan gazı ve serum trigliserid düzeyi ölçülecektir. Hastaların Sürekli kan şekeri ölçümleri (CGM) değerlendirilecek ve tedavileri yeniden düzenlenecektir. İkinci ay sonunda tekrar CGM cihazı yerleştirilecektir. Hastaların hipoglisemi epizodları, hipoglisemi ciddiyeti ve metabolik açıdan hastalık kontrol kriterleri yeniden değerlendirilecektir. Daha sonra diyet regülasyonu öncesi ve sonrası veriler karşılaştırılacaktır. CGM yerleştirilmesi esnasında kanama, enfeksiyon, sensörün çalışmaması, sensörün yerinden çıkması gibi durumlar da yan etki olarak kaydedilecektir. Sonuç olarak bu hasta grubunda sürekli glukoz monitorizasyonu kullanımının etkinliği, güvenilirliği ve metabolik parametreler üzerine etkisi araştırılacaktır.

Ne yapmam gerekiyor

- Çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu ziyaret tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız.

• **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak ?** Daha önceki literatür bilgilerimize göre herhangi hayatı tehdit eden yan etki beklenmemektedir. Hatta Vakaların hiç birisinde deri altında irritasyon veya enfeksiyona rastlanmamıştır. Araştırmadan dolayı katılımcının göreceği olası bir zararda bunun sorumluluğunun ve giderilmesi için gerekli her türlü tıbbi müdahalenin yapılacağını; bu konudaki tüm harcamalar üstleneilecektir

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir ? Özellikle kan şekeri düşüşlerini önlemede başarılı bulunmuştur. Bundan sonraki dönemde günlük kullanımını sağlayacak gelişmeler beklenmektedir ve 72 saat boyunca sürekli glukoz monitorizasyonun özellikle farkında olmadığımız kan şekeri düşüşlerini tespit etmede, hipoglisemiye önleme ve diyet tedavisinin düzenlenmesinde hastalarımıza fayda sağlayacaktır

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir ? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim ?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Çiğdem Seher Kasapkara

GÖREVİ : Yan Dal Araştırma Görevlisi

TELEFON : 2026005-05053529963

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

EKG-2

GDH İZLEM KARTI

ADI :	DOSYA NO :	HEPATİT B AŞI :	1 DOZ 2 DOZ 3 DOZ RAPEL
SOYADI :	TANI YAŞI :	HEPATİT A AŞI :	1 DOZ 2 DOZ

[illegible]

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Çiğdem Seher

Soyadı: Kasapkara

Doğum Yeri ve Tarihi: Kahramanmaraş, 19/08/1978

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı (2009-2012)
- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (2003-2009)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi(İng) (1996-2003)
- Çukurova Elektrik Anadolu Lisesi (1990-1996)
- Albayrak İlkokulu (1985-1990)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluşlar:

Türkiye Milli Pediatri Derneği

Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği

Yayınları:

A1. Bakkaloğlu SA, Kasapkara CS, Soylemezoğlu O, Peru H, Fidan K, Hasanoglu E, Buyan N. Successful management of anti-GBM disease in a 5½-year-old girl. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 2979–2981.

A2. Eminoglu FT, Kasapkara CS, Biberoglu G, Okur I, Ezgü FS, Tümer L, Hasanoglu A. Kidney involvement and the importance of family screening in Fabry patients. *The Journal of Lysosomal Storage Disease*(2008), 1(1): 69-71.

A3. Kasapkara CS, Okur I, Eminoğlu T, Tümer L, Hasanoglu A, Ezgü FS. Electron transport chain complex III deficiency: Case report. 6th Middle East Metabolic Group Meeting. 16-17 October 2009, Istanbul: Abstract book; page 21.

A4. Tümer L, Kasapkara CS, Okur I, Eminoğlu FT, Ezgü FS, Hasanoğlu A. Cbl A Eksikliğine Bağlı Metil Malonik Asidüri: Olgu Sunumu. 53. Türkiye Milli Pediatri Kongresi. 21-25 Ekim 2009, Muğla.

A5. Kasapkara CS, Eminoğlu FT, Gündüz M, Okur I, Tümer L, Ezgü FS, Biberoglu G, Hasanoğlu A. L-2- Hidroksi Glutarik Asidüri: Beş Vakanın Takdimi. 53. Türkiye Milli Pediatri Kongresi. 21-25 Ekim 2009, Muğla.

A6. Kasapkara CS, Ezgü FS, Eminoğlu FT, Hasanoğlu A. Kardiyofasyokutanöz Sendrom: Olgu Sunumu. 53. Türkiye Milli Pediatri Kongresi. 21-25 Ekim 2009, Muğla.

A7. Kasapkara CS, Küçükcongar A, Tümer L, Eminoğlu FT, Okur İ, Ezgü FS, Biberoglu G, Hasanoğlu A. Gaucher Tip 2: Olgu Sunumu. 53. Türkiye Milli Pediatri Kongresi. 21-25 Ekim 2009, Muğla.

A8. Küçükcongar A, Kasapkara CS, Aksu T, Aslan AT, Dalgıç B. Solunum sistemi bulguları ile komplike olan Rotavirüs Enfeksiyonu. 52. Milli Pediatri Kongresi, 2008.

A9. Küçükcongar A, Kasapkara CS, Eminoglu FT, Okur. Ailesel Tip 1 hiperlipidemili bir olgu sunumu. Türkiye Milli Pediatri Derneği 2. Kıs Zirvesi, 2008

- A10.** Kasapkara ÇS, Küçükçongar A, Fidan K, Bakkaloglu S, Aslan D, Buyan N. 9 yaşında bir erkek lupus olgusu. Milli Pediatri Dernegi 2. Kış Zirvesi, 2008.
- A11.** Sarı S, Kasapkara CS, Eğritaş Ö, Dalgıç B, Poyraz A, Ensari A. Kronik ishal nedeni ile incelenen 43 süt çocuğu olgusunun değerlendirilmesi. 3. Uludağ Kış Kongresi. 2007, Bursa
- A12.** Arhan E, Gücüyener K, Aktürk A, Kasapkara Ç, Demir E, Serdaroğlu A. Guillain –Barre Syndrome associated with hepatitis B vaccine and a review of the literature. *GAZİ MEDICAL JOURNAL* 2009(2), Cilt 20, Sayı 2 - 2009, Volume 20, Issue 2.83-85.
- A13.** Kasapkara CS, Okur İ, Küçükçongar A, Tümer L, Ezgü FS, Biri A, Hasanoğlu A. Gaucher Hastalığı ve Gebelik. The Journal of Lysosomal Storage Disease 2010; 2(1): 56-9.
- A14.** Hasanoğlu A, Tümer L, Ezgü FS, Biberoglu G, Okur İ, Eminoğlu T, Kasapkara CS, Küçükçongar A, Yalçınkaya D, Gülez Ö. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı: 5 Yıllık Deneyim. The Journal of LSD 2010;2(1):47-50.
- A15.** Küçükçongar A, Okur İ, Kasapkara CS, Tümer L, Ezgü FS, Çelik G, Hasanoğlu A. İmigluseraz Enzim Tedavisiyle Anaflaktik Reaksiyon Gelişen Gaucher Olgusunun Desensitizasyon Yöntemi ile Tedavisi. 2. Uluslararası Katılımlı Lizozomal Hastalıklar Kongresi 2010, Ankara, Turkey.
- A16.** Kasapkara CS, Tümer L, Okur I, Eminoğlu T, Ezgü FS, Hasanoğlu A. Hypercalcemia in glycogen storage disease type I patients of Turkish origin. Turk J Pediatr. 2012 Jan-Feb;54(1):35-7. PubMed PMID: 22397040.
- A17.** Kasapkara CS, Tümer L, Ezgü FS, Hasanoğlu A, Race V, Matthijs G, Jaeken J. SRD5A3-CDG: A patient with a novel mutation. Eur J Paediatr Neurol. 2012 Jan 10.
- A18.** Kasapkara CS, Tumer L, Okur I, Hasanoglu A. A novel mutation of the claudin 16 gene in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis mimicking rickets. Genet Couns. 2011;22(2):187-92.

- A19.** Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Hasanoglu A. N-carbamylglutamate treatment for acute neonatal hyperammonemia in isovaleric acidemia. *Eur J Pediatr.* 2011 Jun;170(6):799-801.
- A20.** Hasanoglu A, Balwani M, Kasapkara CS, Ezgü FS, Okur I, Tümer L, Cakmak A, Nazarenko I, Yu C, Clavero S, Bishop DF, Desnick RJ. Harderoporphyria due to homozygosity for coproporphyrinogen oxidase missense mutation H327R. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Feb;34(1):225-31. Epub 2010 Nov 20.
- A21.** Kasapkara CS, Tümer L, Küçükçongar A, Hasanoğlu A, Seneca S, De Meirleir L. Dguok Related Mitochondrial Depletion Syndrome In A Child With An Early Diagnosis of GSD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug 3. [Epub ahead of print]
- A22.** Kasapkara CS, Tümer L, Okur I, Eminoğlu T, Ezgü FS, Hasanoğlu A. Hypercalcemia in glycogen storage disease type I patients of Turkish origin. *Turk J Pediatr.* 2012 Jan-Feb;54(1):35-7.
- A23.** Hasanoglu A, Akay G, Ezgu F, Biberoglu G, Tumer L, Okur I, Kucukcongar A, Kasapkara C, Polat M, Ciftçi B. Genotypic Features of 41 patients with Gaucher Disease from Turkey. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35 (Suppl 1): S98.
- A24.** Ezgu F, Kucukcongar A, Ciftçi B, Kasapkara CS, Hasanoglu A, Tumer L, Okur I, Gunduz M, Polat M, Bahceci S. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35 (Suppl 1): S122.
- A25.** Hasanoglu A, Tumer L, Ezgu F, Kasapkara CS, Kucukcongar A. Bone metabolism in patients affected by Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35 (Suppl 1): S109.
- A26.** Kucukcongar A, Ertoğ Karagöl İ, Ezgu F, Tumer L, Kasapkara CS, Hasanoglu A. Desensitization of an infant with pompe disease and a history of anaphylaxis to alglucosidase alfa. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35 (Suppl 1): S108.
- A27.** Hasanoglu A, Kasapkara CS, Celik G, Kucukcongar A, Ezgu FS, Tumer L. Successful management of infusion associated reactions in a 23 years old patient

with mucopolysaccharidosis VI receiving recombinant human arylsulfatase B. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S110.

A28. Tumer L, Kasapkara CS, Biberoglu G, Kasapkara A, Hasanoglu A. Asymmetric dimethylarginine(ADMA) in children with glycogen storage disease type I. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S76.

A29. Kasapkara CS, Cinasal Demir G, Hasanoglu A, Tumer L. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S76.

A30. Tumer L, Kasapkara CS, Biberoglu G, Hasanoglu A. Could GSD type I expand the spectrum of disorders with elevated plasma chitotriosidase activity?. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S 82.

A31. Tumer L, Kasapkara CS, Soysal AS, Hasanoglu A. Study of quality of life for children with glycogen storage disease type I and their parents. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S 83.

A32. Kasapkara CS, Tumer L, Hasanoglu A, Ezgu FS, Arslan A, Kokturk O, Kucukcongar A. Home sleep study characteristics in patients with mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S 84.

A33. Kasapkara CS, Aydın K, Hasanoglu A, Kucukcongar A, Ezgu FS, Tumer L. A case of pyruvate carboxylase deficiency with new neuroimaging features. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S 117.

A34. Kasapkara CS, Tumer L, Kucukcongar A, Hasanoglu A, Seneca S, De Meirleir L. DGUOK related mitochondrial depletion syndrome in a child with an early diagnosis of GSDs. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S 117.

A35. Kasapkara CS, Gücüyener K, Tumer L, Verbeek M. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a new case from Turkey with a novel mutation. J Inherit Metab Dis (2012) 35 (Suppl 1): S 141.

- A36.** Hasanoglu A, Tumer L, Ezgu FS, Okur I, Eminoglu FT, Kasapkara CS, Kucukcongar A. Mucopolysaccharidosis: effects of enzyme replacement therapy in 27 children with MPS I, II and VI. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35 (Suppl 1): S 147.
- A37.** Aydin K, Kasapkara CS, Tumer L, Hasanoglu A, Abbink GEM, Van der Knaap MS. A child with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts with an early diagnosis of Canavan disease. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35 (Suppl 1): S 168.
- A38.** Hasanoglu A, Biberoglu G, Ezgu FS, Tumer L, Kasapkara CS, Kucukcongar A, Udgu B. Lysosomal storage diseases in our country: results of last six years. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35 (Suppl 1): S 103.
- A39.** Kucukcongar A, Aydın K, Ezgu FS, Kasapkara CS, Tumer L, Hasanoglu A. The subclinical neurological findings in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35 (Suppl 1): S 99.
- A40.** Ezgu FS, Kasapkara CS, Okur I, Kucukcongar A, Tumer L, Okur A, Saraç A, Wuyts W, Hul Els Van, Hasanoglu A. Three siblings with EXT-1 CDG. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34 (Suppl 3): S 181.
- A41.** Tümer L, Kasapkara CS, Ezgu FS, Hasanoglu A, Race V, Matthijs G, Jaeken J. SRD5A3-CDG: A patient with a novel mutation. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34 (Suppl 3): S 181.
- A42.** Kucukcongar A, Tümer L, Ezgu FS, Biberoglu G, Kasapkara CS, Gal A, Hasanoglu A. An unusual presentation of mucopolysaccharidosis VI with a novel mutation. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34 (Suppl 3): S 212.
- A43.** Hasanoglu A, Ezgu FS, Tümer L, Kasapkara CS, Okur I, Kucukcongar A. Outcomes of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI: Gazi University experience. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34 (Suppl 3): S 214.
- A44.** Hasanoglu A, Kucukcongar A, Ezgu FS, Tümer L, Kasapkara CS, Biberoglu G, Salamons GS. Canavan disease: Case report. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34 (Suppl 3): S 147.

- A45.** Kasapkara CS, Tumer L, Okur I, Hasanoglu A. A novel mutation of the claudin 16 gene in familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis mimicking rickets. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34 (Suppl 3): S 236.
- A46.** Alev Hasanoğlu, Çiğdem Seher Kasapkara. Vitamin D: Osteoporozis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2). Review.
- A47.** Çiğdem Seher Kasapkara, Leyla Tümer, Fatih Suheyl Ezgü, Aynur Küçükçongar, Zeynep Tunca, Alev Hasanoğlu. Gaucher hastalarında kemik metabolizmasının değerlendirilmesi. *J LSD* 2012; 4(Suppl), S60.
- A48.** Alev Hasanoğlu, Leyla Tümer, Fatih Süheyl Ezgü, İlyas Okur, Fatma Tuba Eminoğlu, Çiğdem Seher Kasapkara, Aynur Küçükçongar, Özge Başaran, Zeynep Tunca. Mukopolisakkaridoz Tip I, II, VI tanılı olgularda Enzim Replasman Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Gazi Üniversitesi Deneyimi. *J LSD* 2012; 4(Suppl), S60.
- A49.** Çiğdem Seher Kasapkara, Alev Hasanoğlu, Leyla Tümer, İlyas Okur, Fatma Tuba Eminoğlu, Aynur Küçükçongar, Halide Özge Başaran, Fatih Süheyl Ezgü. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Enzim Tedavisi Alan 5 Fabry Hastasının Klinik Bulguları ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi. *J LSD* 2012; 4(Suppl), S62.
- A50.** Gürsel Biberoğlu, Alev Hasanoğlu, Leyla Tümer, Fatih Süheyl Ezgü, Çiğdem Seher Kasapkara, Aynur Küçükçongar, Halide Özge Başaran. Lizozomal Depo Hastalıklarının Tanısında Enzim Sonuçlarımız. *J LSD* 2012; 4(Suppl), S62.
- A51.** Çiğdem Seher Kasapkara, Leyla Tümer, Alev Hasanoğlu, Fatih Suheyl Ezgü, Ayşe Tana Arslan, Oğuz Köktürk, Aynur Küçükçongar, Zeynep Tunca. Mukopolisakkaridoz Tip I, II, VI tanılı vakalarımızın evde uyku testi bulguları. *J LSD* 2012; 4(Suppl), S33. Sözlü Bildiri
- A52.** Aynur Küçükçongar, Kürşat Aydın, İrem Yıldırım, Erhan Bilir, Fatih Suheyl Ezgü, Çiğdem Seher Kasapkara, Leyla Tümer, Alev Hasanoğlu. Tip 1 Gaucher Hastalarında Subklinik Nörolojik Bulgular. *J LSD* 2012; 4(Suppl), S30. Sözlü Bildiri