T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

BESLENME TEDAVİSİ UYGULANAN KARBONHİDRAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI OLAN HASTALARDA BULAŞICI OLMAYAN HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KORUYUCU ÖNLEMLER

ELİF PALA

DANIŞMAN
GÜLDEN FATMA GÖKÇAY

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BESLENME DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2023

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimim ve tez çalışmamda benden desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Gülden GÖKÇAY ve Prof. Dr. Asuman GEDİKBAŞI'na teşekkür ederim.

Hayatları boyunca her şeylerinden fedakârlık yapıp, bu seviyelere gelmemi sağlayan ve desteklerini benden asla esirgemeyen canım annem ve babama, her daim yanımda olan ve varlığını her an hissettiren canım kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34409

İÇİNDEKİLER

İTHAF ..... İİ
TEŞEKKÜR ..... İİİ
İÇİNDEKİLER ..... İV
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ÖZET X
ABSTRACT ..... Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Karbonhidrat Metabolizma Bozuklukları 4
2.2. Glikojen Depo Hastalıkları 7
2.2.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1 (Von Gierke) 8
2.2.1.1. Klinik Bulgular 9
2.2.1.2. Tanı 10
2.2.1.3. Tedavi 12
2.2.1.4. Komplikasyonlar 15
2.2.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip 3 (Cori, Forbes) 16
2.2.2.1. Klinik Bulgular 16
2.2.2.2. Tanı 17
2.2.2.3. Tedavi 18
2.2.2.4. Komplikasyonlar 19
2.3. Galaktozemi 19
2.3.1. Galaktoz-1-Fosfat Üridil Transferaz (GALT) Eksikliği (Klasik Galaktozemi) 20
2.3.1.1. Klinik Bulgular 21
2.3.1.2. Tanı 22
2.3.1.3. Tedavi 23
2.3.1.4. Komplikasyonlar 24
2.3.2. Galaktokinaz (GALK) Eksikliği 25
2.3.3. Üridin Difosfat (UDP) Galaktoz-4-Epimeraz (GALE) Eksikliği 26

2.4. Herediter Fruktoz İntoleransı 26
2.4.1. Klinik Bulgular 27
2.4.2. Tanı 27
2.4.3. Tedavi 28
2.5. Fruktoz-1,6-Bifosfataz Eksikliği 29
2.6. Bulaşıcı Olmayan Kronik Hastalıklar 31
2.6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar 32
2.6.2. Kanser 33
2.6.3. Diyabet 35
2.6.4. Kronik Hava Yolu Hastalıkları 36
2.6.5. Obezite 37
2.6.6. Obezitenin Değerlendirilmesi 39
2.6.7. Metabolik Sendrom 40
2.7. Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarında Uygulanan Beslenme Tedavilerinin Kronik Hastalıklarla İlişkisi 42
2.8. Bulaşıcı Olmayan Kronik Hastalıkların ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi 44
3. GEREÇ VE YÖNTEM 47
4. BULGULAR 50
4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri 50
4.2. Glikojen Depo Tip 1 Hasta Grubu 50
4.3. Glikojen Depo Tip 3 Hasta Grubu 52
4.4. Galaktozemi Hasta Grubu 53
4.5. Fruktoz Metabolizması Bozukluğu Hasta Grubu 55
5. TARTIŞMA 70
KAYNAKLAR 80
HAM VERİLER 88
FORMLAR 89
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI 90

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4-1: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verilerinin ve Başvuru Şikayetlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4-2: Hasta ve Kontrol Gruplarının Tartı Ölçümlerinin ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4-3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Boy Ölçümleri ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4-4: Hasta ve Kontrol Gruplarının VKİ Ölçümlerinin ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 4-5: Hasta ve Kontrol Gruplarının Glukoz (mg/dL), AST (IU/L) ve ALT (IU/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4-6: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kreatinin (mg/dL), Ürik Asit (mg/dL), BUN (mg/dL) ve Albümin (g/dL) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4-7: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kolesterol (mg/dL), LDL-Kolesterol (mg/dL), HDL-Kolesterol (mg/dL) ve Trigliserid (mg/dL) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4-8: Hasta ve Kontrol Gruplarının İnsülin (µU/ml), HOMA-IR (mg/dL), HbA1c (mmol/mol), hsCRP (mg/L) ve Kan Basıncı (mmHg) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4-9: Hasta ve Kontrol Gruplarının Bel Çevresi Ölçümlerinin, SMM ve Yağ Kütlesi Analizlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4-10: Hasta ve Kontrol Gruplarının Beslenme Tedavileri, Besin Tüketim Kayıtları, Beslenme Yolu ve Diyet Uyumunun Karşılaştırılması

Tablo 4-11, 4-12, 4-13: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kantitatif Aminoasit Değerlerinin (µmol/L) Karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

C……Karbon

CK…….Kreatin kinaz

DKB……..Diastolik kan basıncı

EMG……..Elektromiyografi

FBPaz……Fruktoz-1,6-bifosfataz

FMB……..Fruktoz metabolizması bozukluğu

FSH……...Folikül stimüle edici hormon

GALE……UDP Galaktoz-4-epimeraz

GALK……Galaktokinaz

GALT…….Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz

G-CSF……Granülosit stimüle edici faktör

GDE……...Glikojen dalkıran enzim

GSD……Glikojen depo hastalığı

G6Paz…….Glukoz-6-fosfataz

G6PT……..Glukoz-6-fosfat transferaz

H…….Hidrojen

HbA1c……Hemoglobin A1c

HFI…….Herediter fruktoz intoleransı

HOMA-IR:…….Homeostazi model değerlendirmesi-İnsülin rezistansı

hsCRP……Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein

KOAH……Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LH……..Luteinizan hormon

NG……..Nazogastrik

O…….Oksijen

PEG……Perkutan endoskopik gastrostomi

SKB……....Sistolik kan basıncı

SMM……..İskelet kas kütlesi

VKİ……Vücut kitle indeksi

WHO……..Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

PALA, E. (2023). Beslenme tedavisi uygulanan karbonhidrat metabolizması bozuklukları olan hastalarda bulaşıcı olmayan hastalık risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve koruyucu önlemler. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Karbonhidrat metabolizması bozukluklarında beslenme tedavilerinde uygulanan karbonhidrattan zengin diyet, sık ve sürekli beslenme gibi yöntemlerin vücut kompozisyonunu olumsuz etkilediği, obezite ve diğer bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların görülme riskini arttırdığı düşünülmektedir. Çalışmamızda 4 farklı karbonhidrat metabolizması bozukluğu tanısına sahip toplam 90 hastadan oluşan 4 hasta grubu ve hastaların sağlıklı kardeşlerinden oluşan toplam 25 kişilik bir kontrol grubu değerlendirilmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri ve vücut kompozisyonları fazla kiloluluk ve obezite açısından değerlendirilmiş bu parametrelerin besin tüketimleri, biyokimyasal analiz sonuçları ve metabolik sendrom ile ilişkisi araştırılmıştır. Hasta gruplarının hiçbirinde obezite, fazla kiloluluk ve metabolik sendrom riskinde artış saptanmamıştır. Galaktozemi hasta grubunda beslenme yetersizliğine yönelik bulgular saptanmıştır. Beslenme tedavilerinden kaynaklanabilecek fazla kiloluluk, obezite veya beslenme yetersizliği gibi olumsuz etkilerin önlenmesi antropometrik ölçümlerin, vücut kompozisyon analizlerinin ve biyokimyasal değerlendirmeleri içeren düzenli izlemlerle mümkün olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karbonhidrat metabolizması bozuklukları, Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar, Obezite, Fazla kiloluluk, Metabolik sendrom

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 34409

ABSTRACT

PALA, E. (2023). Evaluation of non-communicable disease risk factors and preventive measures in patients with carbohydrate metabolism disorders undergoing nutritional therapy. Istanbul University, Institute of Health Science, Institute of Health Science, Division of Pediatrics. Doctoral Dissertation. Istanbul.

It is presumed that methods such as carbohydrate rich diet, frequent and continuous nutrition applied in the nutritional treatments in carbohydrate metabolism disorders adversely affect body composition and increase the risk of obesity and other non-communicable chronic diseases. In our study, there were 4 patient groups consisting of 90 patients with 4 different carbohydrate metabolism disorders and a control group of 25 people consisting of healty siblings of the patients. Anthropometric measurements and body compositions of the participants were analyzed and evaluated in terms of overweight, obesity and metabolic syndrome, together with nutritional intakes and biochemical parameters. There was no increase in the risk of obesity, overweight and metabolic syndrome in any of the patient groups. Nutritional deficiency was observed in the galactosemia patients group. Prevention of adverse effects such as overweight, obesity or nutritional deficiencies caused by nutritional treatments can be possible with regular follow-up including anthropometric measurements, body composition analyzes and biochemical evaluations.

Key Words: Carbohydrate metabolism disorders, Non-communicable chronic diseases, Obesity, Overweight, Metabolic syndrome

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 34409

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbonhidrat metabolizması bozuklukları, bu metabolizmanın emilim, dönüşüm, depolanma veya kullanım süreçlerinden herhangi birinde meydana gelen bozukluklardır. Bu hastalıklar genetik nedenlerin sebep olduğu enzim eksiklikleri, hormonal bozukluklar, diyetle ilişkili sorunlar gibi birçok etkene bağlı olarak ortaya çıkabilmekte ve klinik tablonun şiddeti sebep olan patolojiye göre değişkenlik göstermektedir. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarının çok çeşitli ve özgün olmayan klinik bulgularla seyretmesi ve toplumda görülme sıklıklarının az olması bu hastalıkların tanısını güçleştirmektedir. Bununla birlikte tanısal yaklaşımda kullanılabilecek birtakım yöntemler mevcuttur ve izlenecek yol klinik prezentasyona göre belirlenmektedir.[1]

Karbonhidrat metabolizması bozukluklarında temel tedavi hastalığa özgü beslenme tedavisidir. Ayrıca mevcut klinik bulgulara yönelik semptomatik tedavi, organ nakli ve gen tedavileri diğer tedavi seçenekleridir. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarının büyük çoğunluğunda tedaviye erken başlanması semptomların hafif seyretmesine ve yaşam kalitesinin iyileşmesine sebep olmakta, hastalık ilerlemesini, kısa ve uzun dönem komplikasyonların gelişimini önlemekte ve dolayısıyla hastaların beklenen yaşam süreleri uzamaktadır.[2, 3] Beslenme tedavileri, metabolizma bozukluğu olan karbonhidratların diyetle alımının azaltılması veya diyetten çıkarılması, normoglisemiyi sağlamak amacıyla sık beslenme ve alternatif karbonhidrat kaynaklarının diyete eklenmesi gibi girişimler yapılarak tanıya uygun olarak düzenlenmektedir ve bu tedavilerin hayat boyu sürdürülmesi gerekmektedir. Beslenme tedavilerinde belirlenen karbonhidrat, protein, yağ gibi besin öğelerinin miktarları Dünya Sağlık Örgütü'nün referans değerlerinden farklı olabildiğinden karbonhidrat metabolizması bozukluğu olan hastalarının düzenli olarak antropometrik ölçümleri ve fiziki muayeneleri yapılarak değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Beslenme tedavisi uygulanan karbonhidrat metabolizması bozukluğu olan hastalarda bazı makro ve mikrobesin öğelerinin veya enerjinin yetersiz alımına bağlı olarak büyüme-gelişme geriliği görülebilmekle birlikte karbonhidrattan zengin diyetle ve sık sık beslenmeleri sonucunda toplam enerjinin fazla alınmasına bağlı olarak obezite, metabolik sendrom, diyabet gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar da

gelişebilmektedir. Ayrıca metabolizma bozukluğu olan karbonhidratları içeren besin gruplarının diyetle alımının kısıtlanması veya tamamen çıkarılması vitamin ve mineral eksikliklerine yol açabilmektedir. Bu gibi tabloların geliştiği hastaların diyetlerinde gerekli azaltma veya ilavelerin yapılarak beslenme tedavilerinin tekrar düzenlenmesi gerekmektedir. Karbonhidrat metabolizması bozukluğu olan hastalarda, metabolik soruna neden olan karbonhidratın yerine alternatif karbonhidrat içeren hastalığa özel olarak önerilen tıbbi besinler de kullanılmaktadır. Bu tıbbi besinler ile hastaların metabolik gereksinimlerinin karşılanması amaçlandığından karbonhidrat, protein gibi makrobesin ve enerji içerikleri diğer doğal besinlerden daha yüksektir. Bu sebeple kullanan hastalarda tartı artışına sebep olabilmektedirler. Ayrıca tıbbi besinler bazı vitamin ve minerallerin emilimi üzerinde olumsuz etki oluşturmakta ve eksikliklerine sebep olabilmektedir.[4] Dolayısıyla beslenme tedavisinin düzenlenmesinde tıbbi besinlerin doğru miktarda tüketiminin sağlanmasına özen gösterilmesi gerekmektedir. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarında uygulanan beslenme tedavilerinde normogliseminin sağlanması ve metabolizmanın gereksinimlerinin karşılanması amaçlanmaktadır. Beslenme tedavisinin doğru şekilde düzenlenmesi ve uygulanması bu hastalarda başta obezite olmak üzere bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişiminin engellenmesi açısından çok önemlidir.[5-7]

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar dünya genelindeki ölümlerin büyük bir kısmından sorumlu tutulmaktadır.[8] Günümüzde bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, obezite ve kronik hava yolu hastalıkları başlıca bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardır. Bu hastalıklarda sağlıksız beslenme, yetersiz fiziksel aktivite, tütün ve alkol kullanımı, yüksek kan basıncı, artmış tuz tüketimi, yüksek kan lipid düzeyleri, artmış bel çevresi gibi risk faktörleri bulunmaktadır.[8] Bu risk faktörleri ortadan kaldırılarak bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişimi önlenebilmekte, sebep oldukları hastalık yükü azaltılabilmektedir.

Obezite tüm dünyada erişkinlerde ve çocuklarda görülme sıklığı giderek artan çok önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde yoğun kalori içeren, karbonhidrat ve yağdan zengin gıdalardan oluşan sağlıksız beslenme alışkanlıklarının ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması obezitenin sıklığında artışı da beraberinde getirmektedir. Obezlerde kalp damar hastalıkları, inme, diyabet, karaciğer yağlanması, obstrüktif apne

sendromu gibi hastalıkların görülme riski obez olmayan bireylerden daha fazladır ve bu durum obezitenin yol açtığı erken ölümlerin, sakatlıkların, ekonomik ve iş gücü kayıplarının artmasına sebep olmaktadır. Çocuklukta gelişen fazla kiloluluk ve obezite erişkinlik döneminde obezite ve obeziteye bağlı ortaya çıkabilecek koroner hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, insülin direnci ve hiperlipidemi gibi komplikasyonların görülme riskini arttırmakta, yaşam süresini kısaltmaktadır.[9] Metabolik sendromun bir bileşeni olan bel çevresi değerinde meydana gelen artış ve abdominal obezite metabolik sendromun diğer bileşenleri ve insülin direnciyle yakın ilişkilidir. Aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar ile ilgili önemli bir risk faktörüdür.[10] Obezite ve ilişkili diğer bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların toplumdaki yaygınlığının azaltılabilmesi için riskli bireylerin belirlenip yaşam tarzı değişikliklerini içeren müdahalelerin yapılması, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin teşvik edilmesi başta olmak üzere risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasına yönelik toplumsal düzeyde etkili olabilecek düzenlemelerin yapılması gerekmektedir.

Karbonhidrat metabolizması bozukluğunda uygulanan beslenme tedavilerinin ve kullanılan hastalığa özel tıbbi besinlerin hastaların vücut kompozisyonu üzerinde olumsuz etkileri ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda optimal büyümenin ve vücut kompozisyonun sağlanabilmesi, uygulanan diyet tedavilerinin yeterliliğinin ve uzun vadedeki olumsuz etkilerinin anlaşılabilmesi amacıyla multidisipliner bir ekip tarafından düzenli izlemlerinin yapılması gerekmektedir. Yaptığımız bu gözlemsel ve kesitsel çalışmadaki amacımız beslenme tedavisi uygulanan karbonhidrat metabolizması bozukluğu tanılı hastaların vücut kompozisyonlarını, beslenme tedavilerini ve biyokimyasal parametrelerini değerlendirerek hastalık kontrolünün iyileştirilmesi, beslenme tedavilerinden kaynaklanabilecek bulaşıcı olmayan kronik hastalık riskini arttıran faktörlerin ve bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların uzun vadede gelişimini engellemeye yönelik koruyucu önlemlerin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları

Karbonhidratlar vücudun en temel enerji kaynağıdır. Besinlerle alınan enerjinin büyük kısmı karbonhidrat kaynaklıdır. Enerji eldesinin yanı sıra karbonhidratlar vücutta yapıtaşıdır ve birçok reaksiyonda rol alırlar. Yapısal olarak karbon (C), hidrojen (H) ve oksijenden (O) oluşan, aldehid veya keton yapısında polihidroksil alkollerden oluşan bileşiklerdir. Fonksiyonel gruplarına (aldoz, ketoz) ve içerdikleri karbon sayılarına (trioz, tetroz, pentoz, heksoz, vb.) göre sınıflandırılıp monomerlerinin glikozid bağlarıyla bağlanmasıyla polimerleşirler. Diyetle glukoz, fruktoz, galaktoz monosakkaridleri, laktoz, sükroz ve maltoz disakkaridleri, glikojen ve nişasta polisakkaridleri şeklinde vücuda alınırlar.[3] Gastrointestinal sistem boyunca amilaz, glikozidaz ve disakkaridaz (maltaz, sakkaraz, laktaz, vb.) enzimleriyle parçalanan polisakkarid, oligosakkarid ve disakkaridler ince barsak epitel hücreleri tarafından glukoz, fruktoz ve galaktoz monosakkaridleri halinde emilir ve emilen monosakkaridlerin küçük bir kısmı dolaşıma katılırken büyük kısmı karaciğere taşınır.[3] Ekzojen olarak alınan karbonhidratlardan metabolizmanın gereksinimi karşılandıktan sonra gereksinim fazlası karaciğer ve kas dokusunda glikojen olarak depolanır.[3] Glial hücreler, lökositler, böbrekler çok daha az miktarda glikojen bulunduran diğer yapılardır.[2] Karaciğerde depolanan glikojen kan glukoz düzeyinin ayarlanmasında, kas dokusunda depolanan glikojen ise egzersiz anında kas kasılması için gerekli enerjinin sağlanmasında kullanılır. Kan glukozunun normal seviyelerde tutulabilmesi besinlerle alınan karbonhidratların kullanımı, karaciğerdeki glikojenolizle glikojenin yıkılması veya aminoasit, gliserol, laktat gibi farklı kaynaklardan glukoneogenezle glukoz sentezlenmesi yoluyla sağlanmaktadır.[1] Ekzojen glukoz alımı devamlı olmadığından, glukoneogenez ile glukoz sentezi ise yeterince hızlı olmadığından kan glukoz seviyesinin normal düzeylerde tutulmasına en hızlı etki eden ve sürekliliği sağlanabilecek kaynak karaciğerde depolanan glikojendir.[1] Fruktoz ve galaktoz, glukoza dönüştürülerek hücre metabolizmasında enerji kaynağı olarak kullanılan diğer önemli monosakkaridlerdir.[11, 12] Galaktoz; glikoprotein, glikolipit ve glikozaminoglikan gibi bazı bileşiklerin yapısına da katılmaktadır. Optimal kan glukoz düzeyi ancak kan glukozunu yükselten reaksiyonlar (glukoneogenez,

glikojenoliz, barsak villuslarından glukoz emilimi vb.) ile düşüren reaksiyonların (glikoliz, glikojenez, lipojenez vb.) dengeli olması durumunda sağlanabilmektedir.

Karbonhidrat metabolizma bozuklukları karbonhidrat metabolizmasındaki emilim, dönüşüm, depolanma ve kullanım süreçlerinin herhangi birindeki bozukluktan kaynaklanabilir.[3] Genetik nedenlerin sebep olduğu enzim yetersizlikleri, hormonal bozukluklar veya diyet kaynaklı sorunlar karbonhidrat metabolizma bozukluklarına yol açabilen faktörlerden bazılarıdır. Karbonhidrat metabolizma bozuklukları tek veya çoklu organ tutulumuna sebep olabilmekte ve ortaya çıkan klinik tablo neden olan patolojiye göre hafiften hayati tehlike oluşturacak düzeyde şiddetliye kadar değişkenlik gösterebilmektedir.[1] Genetik faktörlerin sebep olduğu kalıtsal karbonhidrat metabolizma bozuklukları otozomal veya X'e bağlı geçiş gösteren genetik hastalıklardır. Göreceli olarak daha nadir görülmekle birlikte sıklıkları dünya genelinde değişkendir ve akraba evliliklerinin yaygın olduğu bölgelerde görülme sıklıkları artmaktadır.[2, 11, 12] İlk klinik bulgular sıklıkla yenidoğan veya bebeklik döneminde görülmekte, nadiren ergenlik veya erişkinlik döneminde de ortaya çıkabilmektedir.

Klinik bulguların spesifik olmaması, çeşitliliğinin fazla olması ve hastalıkların görülme sıklığının az olması bu kalıtsal karbonhidrat metabolizma bozukluklarına tanı konulmasını güçleştirmektedir. Tanıda bazı biyokimyasal tetkikler, idrarda redüktan madde bakılması, hücre veya doku örneklerinde enzim düzeylerinin çalışılması, doku biyopsilerinde hastalıkla uyumlu histopatolojik değişikliklerin gösterilmesi, biyobelirteçler, bazı metabolik tetkikler ve genetik mutasyon analizi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Tanısal yaklaşımda izlenecek yol klinik prezentasyona göre değişiklik göstermektedir.[1, 3]

Karbonhidrat metabolizma bozukluklarında temel tedavi hastalığa özgü beslenme tedavisidir.[4] Ayrıca mevcut klinik bulgulara uygun semptomatik tedaviler ve organ nakli gibi tedavi seçenekleri de uygulanabilmektedir. Hastalığa sebep olan gen bozukluklarına yönelik gen tedavileriyle ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Bazı karbonhidrat metabolizma bozukluklarında hastalığın erken tanı alması ve tedaviye erken dönemde başlanması, semptomların hafif seyretmesine sebep olmakta, hastalığın ilerlemesini, kısa ve uzun dönem komplikasyonların görülmesini önlemekte, dolayısıyla hastaların beklenen yaşam süreleri daha uzun olmaktadır.[2, 3] Beslenme tedavileri; metabolizma bozukluğu olan karbonhidratların diyetle alımının kısıtlanması veya diyetten çıkarılması, normoglisemiyi sağlamaya yönelik daha sık beslenme ve alternatif

karbonhidrat kaynaklarının diyete eklenmesi gibi diyet değişikleriyle tanıya uygun olarak planlanmaktadır. Belirlenen beslenme tedavisinin hayat boyu sürdürülmesi gerekmektedir. Bu beslenme tedavilerinde karbonhidrat, protein gibi bazı besin öğeleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlıklı bireyler için belirlenmiş referans değerlerden farklı miktarlarda olabilmektedir. Dolayısıyla bu şekilde hastalığın tipine ve kişinin metabolik gereksinimlerine uygun şekilde belirlenmiş diyet ile beslenen hastaların düzenli antropometrik ölçümleri yapılarak uzun vadede büyüme-gelişme açısından izlenmeleri gerekmektedir. Yetersiz protein, enerji veya mikrobesin öğesi alımına bağlı olarak büyüme-gelişmede gerilik saptanabileceği gibi bazı tip glikojen depo hastalığı tanılı hastalarda olduğu gibi sık ve karbonhidrat içeriği yüksek diyetlerle beslenme sonucu toplam enerji alımının fazlalığına bağlı obezite, diyabet, metabolik sendrom gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişimi söz konusu olabilir.[5, 7] Ayrıca galaktozemi, herediter fruktoz intoleransı gibi hastalıklarda metabolizma bozukluğu olan karbonhidratları içeren besin gruplarının alımının kısıtlanması veya diyetten çıkarılması çeşitli vitamin veya mineral eksikliklerine sebep olabilir.[4] Bu ve benzeri durumlar söz konusu olduğunda beslenme tedavisinin tekrar düzenlenmesi, gerekli ilave veya eksiltmelerin yapılması gerekir. Karbonhidrat metabolizma bozukluklarında hastalığa özel tıbbi besinler de kullanılabilmektedir. Hastalığın tipine özel düzenlenmiş bu ürünler metabolizmanın gereksinimi olan eser element, vitamin, mineral gibi besin ögelerini ve enerjiyi karşılayabilmek için diyete ilave olarak verilen ve metabolizma bozukluğu olan karbonhidrat yerine daha farklı bir karbonhidrat içeriğine sahip ürünlerdir. Tıbbi besinlerin içerdikleri enerji ve karbonhidrat, yağ gibi makrobesin düzeyleri diğer gıdalardan daha yüksektir. Bununla birlikte bazı tıbbi besinler içerikleri nedeniyle vitamin, mineral ve eser elementlerin emilimi üzerine olumsuz etkiler yapabilirler. Dolayısıyla beslenme tedavisinde kullanılan bu ürünlerin belirlenen miktarlardan farklı düzeylerde kullanılması bazı mikrobesin eksikliklerine veya tartı artışına sebep olabilmektedir.[4] Bu sebeple belirlenen beslenme tedavisinin izleminde tıbbi besinlerin tüketimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak tüm bu tedavilerde temel amaç metabolizma için gerekli olan optimal enerji alımını ve normoglisemiyi sağlayabilmektir. Karbonhidrat metabolizma bozukluklarında temel tedavi olan beslenme tedavisinin doğru bir şekilde düzenlenmesi, tedavinin doğru uygulanabilmesi ve obezite başta olmak üzere bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar

gelişmesi açısından risk oluşturabilecek durumların saptanıp çözüme yönelik yaklaşımların belirlenmesi çok önemlidir.

2.2. Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen, yaklaşık 60.000 glukoz biriminin glikozid bağlarıyla birbirine bağlanmasından oluşan dallı zincirli yapıda bir homopolisakkarittir. Glikojenin yapısındaki glukoz molekülleri α(1,4) glikozid bağları ile bağlanarak doğrusal uzama sağlanmakta ve her 8-10 glukoz molekülünden sonra α(1,6) glikozid bağıyla dallanma oluşturulmaktadır.[2] Glikojenin dallı yapıda olması, yapısına yeni glukoz moleküllerinin eklenmesini ve glikojenin parçalanmasını kolaylaştırmaktadır. Beslenme yoluyla dışarıdan alınan glukoz sindirim sisteminden emilip dolaşıma katıldıktan sonra insülin etkisiyle hücre içine alınmakta ve karaciğerde glikojene dönüştürülüp depolanmaktadır. Vücudun temel glukoz deposu olan glikojen esas olarak karaciğer ve kas dokusunda bulunmakla birlikte böbrekler, lökositler ve gliositlerde de az miktarda mevcuttur.[13] Karaciğerde depolanan glikojen temel olarak kanda normal glukoz düzeyini sağlamak için kullanılmaktadır. Kısa süreli açlık durumunda metabolizmanın enerji gereksinimini karşılamak için gerekli olan glukoz öncelikli olarak glikojenden glikojenoliz yoluyla elde edilmektedir. Kas dokusunda bulunan glikojen ise kas kasılmasında kullanılan ATP'nin oluşturulmasını sağlar. Kas kasılmasında kullanılan enerji kaynağı egzersizin tipine, yoğunluk düzeyine ve süresine göre değişkenlik göstermektedir. Kas glikojeni karaciğerdeki glikojenden farklı olarak kasta uygun enzim olmadığından kan glukoz düzeyine katkıda bulunamaz. Kasta özellikle yoğunluk düzeyi yüksek olan aktivitelerde ATP sentezinde öncelikli olarak glikojen tercih edilir. Glikojen sentezi vücutta hormonlar tarafından düzenlenmektedir. İnsülin tokluk halinde glikojenezi arttırıp glikojenolizi baskılarken, glukagon, katekolamin gibi insülin karşıtı hormonlar açlık durumunda glikojenezi baskılayıp glikojenolizi arttırırlar.

Glikojen depo hastalıkları glikojen ve glukoz metabolizmasında yer alan enzimlerin kalıtsal eksikliklerinden kaynaklanan, dokularda glikojen birikimi ile sonuçlanan bir grup metabolik bozukluktur ve glikojenozlar olarak da adlandırılırlar. Genel olarak kalıtım şekli otozomal resesiftir. Ayrı ayrı değerlendirildiklerinde glikojen depo hastalıklarının insidansı düşük olmakla birlikte topluca değerlendirildiğinde görülme sıklığının çok da düşük olmadığı görülmektedir. Son verilere göre insidansın

1/10.000 ile 1/20.000 arasında olduğu bildirilmiştir.[13, 14] Ülkemizde olduğu gibi akraba evliliklerinin sık görüldüğü toplumlarda görülme sıklığı daha da artmaktadır.

Glikojen depo hastalıkları tarihte ilk kez 1920'li yılların sonlarında tanımlanmış, karbonhidrat metabolizması bozukluğu olduğu bildirilmiştir. 1929 yılında glikojenin yıkımında görevli enzim eksikliği sonucu glikojen birikimi görülen glikojen depo hastalığı tip 1 tanımlanmıştır.[2] Glikojen depo hastalığı tip 1 tanımlanan ilk glikojen depo hastalığı olmuştur. Bu gruptaki diğer hastalıklar tanımlandıkları tarihlerin kronolojik sıralamasına göre adlandırılmıştır. Glikojen depo hastalıklarının sonuncusu 2010 yılında olmak üzere günümüze kadar toplam 15 tipi tanımlanmıştır.[15, 16] En sık görülen glikojen depo hastalıkları tip I, III ve IX'dur. Glikojenin vücutta en yoğun olarak bulunduğu dokular olan karaciğer, kas ve kalp dokuları glikojen depo hastalıklarından en fazla etkilenmektedir. Glikojen depo hastalıkları karaciğer ve kas dokularının tutulumuna göre karaciğer tutulumu, kas tutulumu ve yaygın tutulum yapanlar olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Primer etkilenen dokulara bağlı olarak klinik bulgular da değişkenlik göstermektedir. Hepatik glikojenozlarda klinikte en yaygın görülen bulgular hepatomegali ve hipoglisemi iken kas glikojenozlarında kas ağrıları, kramplar, kas güçsüzlüğü, kardiyomiyopati gibi bulgular ön plandadır. Jeneralize glikojenozlarda ise karaciğer ve kas tutulumu ile birlikte böbrek ve sinir sisteminin etkilenmesine bağlı bulgular da ortaya çıkabilmektedir. Glikojen depo hastalıklarının tanısı klinik bulgulardan yola çıkarak yapılan biyokimyasal ve metabolik tetkikler, enzim analizleri, doku biyopsilerinde patolojik değişikliklerin gösterilmesi, genetik mutasyon analizi ile konulmaktadır. Glikojen depo hastalıklarının erken dönemde tanınması ve uygun tedavinin en kısa zamanda başlanmasıyla ideal büyüme ve gelişme sağlanabilmekte, organ hasarı ve komplikasyonlar önlenebilmektedir. Tedavinin temelini beslenme tedavisi oluşturmakla birlikte günümüzde enzim replasman tedavileri ve gen tedavileri gibi farklı tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır.[17]

2.2.1. Glikojen Depo Hastalığı Tip 1 (Von Gierke)

Glikojen depo hastalığı tip 1 (GSD tip 1) ilk tanımlanan glikojen depo hastalığıdır. Hastalığın görülme sıklığı 1/100.000 olarak bildirilmiştir.[18, 19] Bununla birlikte görülme sıklığı ve hastalığın şiddeti etnik kökene göre farklılık göstermektedir. GSD tip 1 glukoz-6-fosfataz (G6Paz) enzim sisteminde bozukluk sonucu oluşur.

Glukoneogenez ve glikojenolizin birlikte bloke olması sebebiyle GSD tip 1 en ciddi seyirli glikojen depo hastalığıdır. Genetik geçişi otozomal resesiftir. İlk olarak Von Gierke 1929 yılında GSD tip 1 hastalığını tanımlamış, patolojik olarak dokularda glikojen miktarında meydana gelen artışı ve bu artışa bağlı olarak gelişen karaciğer ve böbrek büyümesini göstermiştir. Hastalığa sebep olan enzim eksikliği ise 1952 yılında saptanmıştır.[2] 1993 yılında GSD tip 1 de G6Paz enzimini kodlayan genin 17q21 lokusunda olduğu gösterilmiş ve bu genle ilgili hastalığa sebebiyet verebilecek 80'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.[20] 1968 yılında kliniği GSD tip 1 ile uyumlu bazı hastalarda G6Paz aktivitesinin normal olduğu gösterilerek GSD tip 1b tanımlanmıştır. GSD tip 1b'nin G6Paz taşıyıcı sisteminden kaynaklandığı 1978 yılında ortaya konmuştur.[2] GSD tip 1b'de eksikliği görülen glukoz-6-fosfat translokaz (G6PT) enzimin kodlayan 11q23 genindeki bazı mutasyonlar 1997 yılında saptanmıştır. [21, 22]

G6Paz, hem glukoneogenezin hem de glikojenolizin son basamağında yer alan ve glukoz-6-fosfatın glukoza hidrolize edildiği reaksiyonu katalizleyen önemli bir enzimdir. Bu enzimin fonksiyon bozukluğu GSD tip 1a'ya sebep olmaktadır. Glukoz-6-fosfatın taşınmasında rol oynayan G6PT enzim eksikliği ise GSD tip 1b'ye sebep olmaktadır. Her iki durum da esas olarak glukoz hemostazında bozukluk ve dokularda glikojen birikimi ile sonuçlanmaktadır. GSD tip 1'in en sık görülen alt tipi yaklaşık %80'ini oluşturan GSD tip 1a'dır.

2.2.1.1. Klinik Bulgular

GSD tip 1'de temel metabolik bozukluk hepatik glukoz üretiminin yetersiz olmasından kaynaklanan hipoglisemidir. Hipoglisemi ve devamında gelişen metabolik bozukluklar sebebiyle hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmaktadır ve yaşla birlikte klinik tablo değişkenlik göstermektedir. Hipoglisemi ve hepatomegali doğumdan itibaren en sık görülen bulgulardır. Hipoglisemi genellikle 3 aydan sonra beslenme aralıklarının uzamasıyla veya geçirilen hastalıklar sebebiyle beslenmenin aksamasıyla belirgin hale gelir. Bu hastalarda kan glukozunun normal düzeylerde tutulabilmesi ekzojen glukoz alımına bağımlı olduğu için 2-3 saat gibi kısa açlık süreleri bile hipoglisemiye sebep olabilmektedir. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü, tartı alımında azalma, terleme, konvülzyon, irritabilite, tremor, hipotoni, letarji ve koma hipoglisemi sebebiyle gelişebilen semptomlardandır. Ancak beyin için glukoz dışında bir başka

enerji kaynağı olan laktik asidin kan düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak bazı hastalarda düşük glukoz değerlerinde bile hipoglisemi bulguları görülmeyebilir. Hepatomegali ve karın şişliği doğumdan itibaren ortaya çıkabilmekte ve tedavi edilmediği takdirde ilerleme göstermektedir. Bu hastalarda trombosit agregasyon bozukluğu ve von Willebrand hastalığı benzeri bir durum sebebiyle burun ve diş eti kanamalarına da sık rastlanmaktadır.[5, 23] Daha büyük çocuklarda santral obezite, boy kısalığı, büyüme ve gelişme geriliği, pubertede gecikme, menoraji gözlenmektedir. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma ancak beyin dokusunda hipoglisemi kaynaklı hasar oluştuğunda görülmektedir. Fizik muayenede hepatomegalinin sebep olduğu abdominal distansiyonun yanı sıra yüzde yağ dokusu artışına bağlı taş bebek yüz, 'cushingoid' görünüm, solukluk, vücutta morluklar, ksantomlar, takipne, gövdeye oranla ince bacaklar ve kollar gibi bulgular saptanabilmektedir.

GSD tip 1b'de G6PT eksikliğinden myeloid hücrelerin de etkilenmesiyle, myeloid maturasyon ve fonksiyon bozukluğuna bağlı nötropeni, nötrofil ve monosit disfonksiyonu oluşmaktadır. Bu sebeple GSD tip 1b'de GSD tip 1a'da görülen klinik bulguların yanı sıra tekrarlayan ateş, karın ağrısı, kronik ishal, oral, anal ve mukozal ülserler, Crohn benzeri inflamatuar barsak hastalığı, otit, sinüzit, gingivit, deri ve idrar yolu enfeksiyonları gibi tekrarlayan enfeksiyonlar, menenjit, pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlar ve sepsis görülebilmektedir. GSD tip 1b'de fizik muayenede GSD tip 1a'dan farklı olarak splenomegali de saptanabilmektedir.

2.2.1.2. Tanı

GSD tip 1'de biyokimyasal patoloji hipoglisemi ile hipoglisemiye sekonder gelişen laktik asidoz, hipertrigliseridemi ve hiperürisemidir. Özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde açlık intoleransı olduğundan laktik asidoz hipoglisemiyle birlikte daha kısa sürede gelişmektedir. Ekzojen glukoz alımında kan şekerinin yükselmesiyle birlikte kan laktik asit düzeyi azalmakta ve laktik asidoz düzelmektedir. Dışarıdan fruktoz, galaktoz gibi monomerlerin alınması durumunda ise bunlar glukoneogenezle son ürün olan glukoza dönüşemeyeceğinden laktik asit düzeyleri artar ve asidoz derinleşir. Glukagon uygulaması da laktik asidoz üzerine olumsuz etki oluşturacağından GSD tip 1 hastalarında hipoglisemide uygulanması önerilmemektedir.

Hiperüriseminin nedenleri arasında, G6Paz eksikliğinin pentoz fosfat yolu şantına sebep olarak ürik asit üretiminin artması ve böbrekte ürik asit ile ortak bir taşıyıcı aracılığıyla atılan laktik asit düzeyi artışının ürik asidin renal klirensini azaltması bulunmaktadır. Hiperürisemiye bağlı olarak genellikle puberteden sonra gut, nefrokalsinozis ve ürat nefropatisi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

GSD tip 1'de biriken glukoz-6-fosfatın glikolizde kullanılması sonucu oluşan piruvat, laktat gibi ürünlerin miktarı artmakta ve bu ürünlerin asetil KoA'ya dönüştürülmesi de yağ asidi ve kolesterol sentezinin artmasına sebep olmaktadır. Lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması da hiperlipidemiye katkısı olan bir diğer faktördür. GSD tip 1'de trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol değerlerinde artış, HDL-kolesterol düzeylerinde ise azalma gözlenmektedir.[5] Apolipoproteinlerden A-I ve A-II'nin düzeyleri genel olarak düşük, apoliprotein B,C ve E'nin düzeyleri ise yüksektir.[24] Bu hastalarda lipid düzeyleri çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir ve hipertrigliseridemi çok daha belirgindir. Trigliserid düzeylerinin çok fazla artmasına bağlı olarak plazmada süt benzeri bir görünüm ortaya çıkmaktadır. Hiperlipidemiye bağlı olarak ekstremitelerin özellikle ekstansör yüzünde ve gluteal bölgelerde ksantomlar oluşabilmektedir. Ayrıca şiddetli ve uzun süreli hiperlipidemilerde, özellikle 1000 mg/dl'nin üzerinde seyreden hipertrigliseridemi varlığında akut pankreatit gelişme riski artmaktadır. [5]

GSD tip 1 hastalarında böbreklerde meydana gelen glikojen birikimi nefromegaliye yol açabilmekte ve nefromegali genellikle ultrason yapılarak tespit edilebilmektedir. Böbrek tutulumuna bağlı olarak başlangıçta meydana gelen glomerül filtrasyon hızı ile renal kan akımında artış mikroalbüminüri ve proteinüriye sebep olmaktadır. Glomerüler hasarın gelişmesiyle hematüri, kreatinin klirensinde azalma gibi bulgular tabloya eklenebilmektedir. Bu süreçte oluşan intersitisyel fibrozis ve fokal segmental glomerüloskleroz histopatolojik inceleme ile saptanabilir. GSD tip 1 hastalarında böbrek tutulumu sebebiyle hipertansiyon sık görülmektedir. Uygun müdahale yapılmadığı takdirde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Proksimal tübülde fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak glukozüri, hiperfosfatüri, aminoasidüri, hipokalemi ve proksimal renal tübüler asidoz; distal tübül disfonksiyonu ile birlikte hiperkalsüri, hipositratüri ve idrarın yetersiz asidifikasyonu görülebilmektedir. Ayrıca bu hastalar ürolitiyazis ve nefrokalsinozis gelişimine yatkındır.

GSD tip 1'de hematolojik tetkiklerde normositik veya mikrositik anemi bulguları saptanabilmektedir. Anemi genellikle hepatik adenomu olan hastalarda görülmekte ve demir tedavisi ile düzelmemektedir. Ayrıca GSD tip 1b'de sıklıkla nötropeniye rastlanmaktadır. Nötropeni dönemsel veya sürekli olabilmektedir. [5] Karaciğer transaminaz düzeyleri normal düzeyde veya ılımlı yüksek olarak bulunabilmektedir. Serum biyotinidaz aktivitesi değerlerinde artış mevcuttur. [25]

GSD tip 1 tanısına yönelik karaciğer biyopsisinde hücrelerde homojen dağılımlı glikojen birikimi, lipid birikimi sebebiyle oluşmuş vakuoller ve bu birikimler nedeniyle hücrelerde şişme mevcut olup, fibrozis bulunmamaktadır. Dondurulmuş veya taze karaciğer doku örneğinde glikojen miktarının tayiniyle birlikte, G6Paz aktivitesinin ölçümü tanıda kullanılabilen diğer yöntemlerdir. Dondurulmuş biyopsi örneklerinden G6PT düzeyi bakılması zor olduğu için GSD tip 1b tanısında yalnızca taze doku örneği tercih edilmesi gerekmektedir.[5] Mutasyon analizi karaciğer biyopsisi ve enzim analizinden farklı olarak non-invaziv olduğu ve daha hızlı sonuç verdiği için GSD tip 1 tanısında temel olarak kullanılan yöntemdir. Amniyon sıvısından elde edilen amniyositler veya koryon villus örnekleri kullanılarak yapılan mutasyon analizi ile prenatal tanı mümkün olabilmektedir.[5]

2.2.1.3. Tedavi

GSD tip 1 hastalığının tedavisinde glukoz düzeylerinin fizyolojik seviyelerde tutulmasını sağlamak, hipoglisemiye sekonder gelişebilecek metabolik bozuklukların ve uzun dönemde görülebilecek komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. Tedaviye yönelik yapılabilecek en temel girişim diyet içeriğinin ve beslenme sıklığının uygun bir şekilde düzenlenmesidir. Besin gereksinimleri yaşla birlikte değişkenlik gösterdiği için belirlenen beslenme tedavisinin hastanın gereksinimlerine uygunluğu ve hastanın tedaviye uyumu açısından izlemi yapılması gerekmektedir. Kan glukoz düzeyleri ve laktat, lipidler, ürik asit gibi biyokimyasal tetkikler yeterli metabolik kontrolün sağlanıp sağlanmadığının anlaşılması açısından yol gösterici olarak kullanılmaktadır. GSD tip 1 tanılı hastalarda glukoz ve laktat düzeylerindeki değişimin hızlı olması sebebiyle metabolik kontrolün kronik olarak değerlendirilmesinde en yararlı parametrenin trigliserid olduğunu öne sürülmektedir.[26]

Beslenme aralıklarının kısa tutularak sık beslenmenin sağlanması, diyet içeriğindeki fruktoz ve galaktoz miktarının azaltılması, diyete uzun etkili karbonhidrat olan çiğ mısır nişastasının eklenmesi GSD tip 1 tanılı hastalarda beslenme tedavisinde yapılabilecek düzenlemelerden bazılarıdır. Bebeklik döneminde hastanın gündüz 2-3 saat aralıklara beslenmesi gece ise aynı sıklıkta beslenmeye devam edilmesi zor olacağından nazogastrik sonda (NG) veya perkutan endoskopik gastrostomi (PEG) yolu ile sürekli damlama şeklinde beslenme sağlanmalıdır. Yaşamın erken dönemlerinde hipoglisemi kaynaklı beyin hasarı ve diğer ciddi komplikasyonların görülme riski fazla olduğundan nazogastrik sonda veya PEG ile beslenmenin uygulanması uygun bir seçenektir. Araya giren enfeksiyonlar, hastalıklar gibi ağızdan beslenmenin azaldığı dönemlerde de nazogastrik sonda veya PEG yolu ile enteral beslenmenin devamlılığı sağlanabilmektedir. Bu yöntemlerin uygulama esnasında devamlılığının kontrol edilmesi gerekmektedir. Ancak PEG yöntemi invaziv bir uygulama olduğu için enfeksiyon riski açısından GSD tip 1b hastalarında önerilmemektedir.[5] Ayrıca GSD tip 1a hastaları kanamaya eğilimli oldukları için PEG takılması esnasında dikkatli olunmalıdır. NG veya PEG ile beslenmede karbonhidrattan zenginleştirilmiş glukoz veya polimerlerinden oluşan, laktoz ve sukroz içermeyen tıbbi besinler kullanılmakta, bu ürünler 4 saat aralıklarla uygulanabilmekte veya glukoz düzeyine uygun olarak belirlenmiş bir hızda damlama yoluyla sürekli infüzyonu sağlanmaktadır.[5, 27] Beslenme sıklığı ve beslenme yolu hastanın yaşına ve metabolik gereksinimlerine göre düzenlenmelidir.

Mısır nişastası normoglisemiyi sağlamayı kolaylaştırmak amacıyla 1980'li yıllardan bu yana kullanılmaktadır. Mısır nişastasının çiğ hali pişmiş haline kıyasla daha yavaş sindirildiği ve daha yavaş glukoz salma özelliğine sahip olduğu için kan glukozunu daha uzun süre istenilen düzeylerde tutabilmektedir. Bu sebeple çiğ mısır nişastası daha çok tercih edilmekte ve gece beslenmelerini ortadan kaldırmaya yönelik iyi bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Mısır nişastasının sindiriminde etkili olan amilaz düzeylerinin erken bebeklik döneminde düşük olması sebebiyle 6 ay-1 yaş arasında diyete eklenmesi uygun bulunmuştur.[2, 5] Çiğ mısır nişastasının eklenmesine yönelik en uygun yaklaşım düşük miktarlarda başlanması ve verilen miktarın azar azar arttırılmasıdır. Mısır nişastası kullanımıyla karın ağrısı, karın şişliği, kusma, ishal gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Yan etkiler genellikle geçicidir ve kullanıma devam edildiğinde zamanla azalmaktadır. Ancak GSD tip 1b hastalarında kolit tablosunu

şiddetlendirebileceğinden dolayı mısır nişastası kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir.[5] Mısır nişastasının küçük çocuklarda 3-4 saatte bir, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde 4-5 saatte bir uygulanması önerilmektedir.[5] Aralıklı olarak glukoz, laktat, trigliserid, kolesterol gibi biyokimyasal tetkikler yapılarak tüketilen mısır nişastası miktarının yeterliliği değerlendirilmeli ve gerekli değişiklikler yapılmalıdır.

GSD tip 1 hastalarında günlük alınan toplam kalorinin %60-70'inin karbonhidratlardan, %10-15'inin proteinlerden ve %25-30'unun yağlardan karşılanması önerilmektedir.[26] Diyetle fruktoz ve galaktoz alımı GSD tip 1 hastalarında kandaki laktat düzeyini arttırıp laktik asidozu derinleştireceğinden fruktoz ve galaktoz içeren besinlerin diyetle alımının sınırlandırılması gerekmektedir. Meyve, süt ürünleri gibi besinlerin yetersiz tüketimine bağlı olarak hastalarda çeşitli vitamin, mineral, eser element eksiklikleri görülebilmektedir. Bu durumun önlenmesi amacıyla GSD tip 1 hastalarına uygulanan diyet tedavisiyle birlikte eksiklik açısından belirli aralıklarla değerlendirme yapılarak gereğinde başta D vitamin ve kalsiyum olmak üzere vitamin ve mineral desteği verilmelidir.

Beslenme tedavisinin yanı sıra GSD tip 1'de bazı farmakolojik tedavilerin kullanımı gerekebilmektedir. Beslenme tedavisine rağmen devam eden ürik asit yüksekliğinin sebep olabileceği gut hastalığının ve ürat nefropatisinin önlenmesine yönelik ksantin oksidaz inhibitörleri ve hiperlipidemiden kaynaklanabilecek pankreatit riskinin azaltılması amacıyla fibrat veya statinler ile mikroalbüminüri varlığında kullanılması önerilen ACE inhibitörleri bu tedavilerden bazılarıdır.[28] Ayrıca GSD tip 1b'de görülen enfeksiyonların ve inflamatuar barsak hastalıkların şiddetinin azalması ve nötrofil sayısının artmasına yönelik granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tedavisi uygulanmaktadır. G-CSF'nin GSD tip 1b'de olumlu etkilerinin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[29, 30] Yine GSD tip 1b'de görülen Crohn benzeri inflamatuar barsak hastalığının tedavisinde 5 aminosalisilik asit ve adalimumab gibi ajanların kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[31]

GSD tip 1 hastalarında kötü metabolik kontrol, sık tekrarlayan veya malignite riski yüksek hepatik adenomların varlığında tedavide karaciğer nakli tercih edilebilmektedir. Son dönem böbrek hastalığı varlığında karaciğer ile birlikte böbrek naklinin de yapılabileceği bazı çalışmalarda belirtilmektedir.[5, 32] GSD tip 1'de gen tedavilerine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir.

2.2.1.4. Komplikasyonlar

GSD tip 1'de doğru tedavi yaklaşımı ile iyi bir metabolik kontrol sağlanmakta, komplikasyonların görülme riski azalmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir. GSD tip 1'e bağlı birçok komplikasyon görülebilmektedir. Metabolik kontrolün iyi sağlanamaması durumunda hepatik adenom, böbrek hasarı, büyüme gelişme geriliği, gut, osteoporoz, anemi, gecikmiş puberte, polikisitik over gibi birçok komplikasyon görülebilmektedir.

GSD tip 1'de en sık görülen komplikasyon hepatik adenomdur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. 25 yaşından sonra hastaların %70-80'inde adenom bulunduğu ve yaşla birlikte adenomlarda büyüme ve sayıca artış olduğu gösterilmiştir.[5] Genellikle boyutları küçüktür, sayılar birden fazladır ve kapsülsüzdür. Hepatik adenomlarda çok fazla boyut artışı, rüptür gibi komplikasyonlar gelişmediği sürece semptom gözlenmez. Metabolik kontrolün iyi olduğu durumlarda adenom sıklığı azalmakta, mevcut adenomlarda gerileme gözlenmektedir. [5] Hepatik adenomların hemoraji, bası ve malign transformasyon gibi riskleri sebebiyle yılda bir ultrason ile izlenmesi gerekmektedir.

GSD tip 1 hastalarında görülen komplikasyonlardan biri de osteoporozdur. Tedaviye yönelik diyette yapılan kısıtlamalar özellikle kalsiyum ve D vitamini eksikliğine neden olarak osteopeni ve osteoporoz sıklığını arttırmaktadır. Hipoglisemiye sekonder gelişen laktik asidozun kemik rezorbsiyonunu arttırması ve hiperkalsüriye sebep olması da osteoporoz gelişme riskini arttıran etmenlerdendir. Dolayısıyla GSD tip 1 hastalarında periyodik olarak kemik yoğunluğu değerlendrilmeli ve D vitamini düzeyleri izlenmelidir.

GSD tip 1'de görülen anemi; tedaviye yönelik yapılan besin kısıtlamaları, kötü metabolik kontrol, sekonder gelişen böbrek hasarı, kanama diyatezi, laktik asidoz gibi birçok sebepten kaynaklanabilmektedir. Bir çalışmada yetişkin dönemde GSD tip 1 hastalarının %81'inde anemi olduğu bildirilmiştir.[5] GSD tip 1 hastalarında görülen tedaviye dirençli anemilerin bazı çalışmalarda büyük hepatik adenomların varlığı ile ilişkili olduğu ve bu durumun adenomlardan fazla miktarda salınan hepsidinden kaynaklandığı öne sürülmüştür.[5]

2.2.2. Glikojen Depo Hastalığı Tip 3 (Cori, Forbes)

Glikojen depo hastalığı tip 3 (GSD tip 3) glikojenolizde görev alan ve dal kırıcı enzim olarak bilinen glikojen 'debranching' enzim (GDE) amilo-1,6-glikozidaz enziminin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu enzimin glikozidaz ve transferaz olmak üzere 2 farklı aktivitesi bulunmakta ve dallanma bölgelerindeki (1,4) glikozid bağlarının transferini, (1,6) glikozid bağlarının ise parçalanmasını sağlamaktadır. Dal kırıcı enzimin eksikliğinde karaciğer ve kas dokularında anormal yapılı glikojen birikimi ortaya çıkmaktadır. İlk kez 1956 yılında tanımlanmıştır.[7] Hastalığın görülme sıklığı 1/100.000 olarak bildirilmiştir. Etnik kökene göre hastalık sıklığı değişkenlik göstermektedir.[7, 33] GSD tip 3'ün kalıtım şekli otozomal resesiftir. Enzim eksikliğine 1q21 geni üzerinde bulunan AGL geninin çeşitli mutasyonları sebep olmaktadır.

GSD tip 3'de karaciğer, kalp ve iskelet kası başta olmak üzere birçok dokuda glikojen birikimi görülebilmektedir. Tutulum bölgesine göre GSD tip 3 alt gruplarına ayrılmaktadır. GSD tip 3a karaciğer ve kas dokusunun birlikte tutulum gösterdiği en sık görülen formdur ve GSD tip 3 hastalarının %80'inden fazlasında görülmektedir. GSD tip 3b'de yalnızca karaciğer dokusu etkilenmektedir ve hastaların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra GDE'nin 2 aktivitesinden glukozidaz eksikliğinden kaynaklanan tip 3c ile transferaz eksikliğinden kaynaklanan tip 3d çok daha nadir görülmektedir. tip 3c'de sadece kas, tip 3d'de ise kas ve karaciğer tutulumu mevcuttur.[2, 7, 33]

2.2.2.1. Klinik Bulgular

GSD tip 3'ün klinik bulgularının bir kısmı GSD tip 1 ile benzerlik göstermekle birlikte aralarında büyük farklılıklar da bulunmaktadır. GSD tip 3'de süt çocukluğu ve çocukluk döneminde en sık görülen bulgular hipoglisemi, hepatomegali, hiperlipidemi, boy kısalığı, gelişme geriliği ve sık tekrarlayan enfeksiyonlardır. Hipoglisemi ve hepatomegali genellikle GSD tip 1'den daha hafif düzeyde seyretmekte ve GSD tip 1'e benzer olarak beslenme sıklığının azaldığı veya enfeksiyon gibi beslenmenin bozulduğu dönemlerde ortaya çıkmaktadır. GSD tip 3'de glukoneogenez aksamadığından ve glikojenin periferik dallarından sınırlı miktarda da olsa glukoz salınımı mümkün olduğundan hipoglisemi daha hafif olup laktik asidoz gelişmez. Ancak nadiren GSD tip 3'de ciddi hipoglisemi görülebilmektedir.[7] Hepatomegali doğumdan sonra genellikle

ilerleme göstermekte ve puberteden sonra gerileyerek kaybolmaktadır. Hastalarda iskelet kası ve kalp kasında anormal yapıda glikojen birikimi ve glikojeolizin azalmasıyla enerji eldesinde yetersizlik gelişmesi sebebiyle çeşitli bulgular ortaya çıkmaktadır. Kas tutulumuna bağlı kas güçsüzlüğü, hipotoni, egzersiz intoleransı, motor becerilerde gerilik gibi miyopati bulguları ve değişen şiddette kardiyomiyopati görülmektedir. Miyopati bulguları çocukluk döneminde başlamakta, yavaş ilerlemekte ancak 30-40 yaşlarından sonra belirginleşmektedir. Proksimal ve distal kaslar etkilenebilmektedir. GSD tip 3'de kalp kası tutulumu değişkendir, bazı hastalarda görülmemektedir. Kardiyak tutulum gelişen hastalarda asemptomatik kardiyomiyopatinin yanı sıra ventriküler hipertrofi bulguları, aritmi, kalp yetmezliği, ani ölüme neden olabilen semptomatik kardiyomiyopatiler de ortaya çıkabilmektedir.[7, 34, 35] Metabolik kontrolün kötü olmasına bağlı olarak büyüme-gelişme geriliği görülebilmektedir. Fizik muayenede splenomegali sıklıkla mevcuttur ancak böbreklerde büyümeye rastlanmamaktadır.

2.2.2.2. Tanı

GSD tip 3'de GSD tip 1'e benzer olarak en temel bulgu hipoglisemidir. Ancak GSD tip 3'de farklı olarak hipoglisemiyle birlikte ketozis de gelişmektedir. [2, 7] Bunun yanı sıra hastalarda hipertrigliseridemi de görülmekte ve yaşla birlikte hipoglisemi ve hipertrigliseridemi düzeyi azalmaktadır. GSD tip 3'de laktat ve ürik asit düzeylerinde artış gelişmemekle birlikte bazı hastalarda postprandiyal gelişen orta seviyede laktat artışı oluşabilmektedir. [2, 33] Karaciğer transaminazlarındaki artış belirgindir, sıklıkla normalin 2 katını aşmakta ve 500 IU/L'ye ulaşan değerler saptanabilmektedir. [7] Kreatin kinaz (CK) değerleri kas tutulumu sebebiyle yükselmektedir. Ancak kreatin kinaz değerlerinin normal olması GSD tip 3 tanısını dışlamak için yeterli değildir. Kreatin kinaz yüksekliğinin miyopati şiddeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.[7] Elektromiyografi (EMG)'de miyopatiden kaynaklanan bulgulara rastlanabilmektedir.

Tanıya yönelik kullanılan yöntemlerden biri de karaciğer ve kas biyopsisidir. Karaciğer biyopsisinde glikojen ve lipidin uniform dağılımı ile vakuoler birikimi sonucu şişmiş hepatositler saptanmaktadır. Bunun yanı sıra GSD tip 1'den farklı olarak periportal fibrozis ve fibröz septalar mevcuttur. Kas biyopsisinde de benzer şekilde

hücrelerde vakuoler lipit ve glikojen depolanması görülmektedir. GSD tip 3'de lipit birikiminin GSD tip 1'e göre daha az olduğu belirlenmiştir.[7] Glikojen dal kırıcı enzim eksikliğinin gösterilmesi tanıda çok önemli bir adımdır. Karaciğer ve kas dokusunun yanı sıra lökosit, eritrosit gibi kan hücrelerinde ve deri fibroblastlarında da enzim eksikliği gösterilebilmektedir. GSD tip 3a ve GSD tip 3b ayrımının yapılması açısından karaciğer dokusu ile birlikte mutlaka kas dokusunda da enzim düzeylerine bakılması önerilmektedir.[7, 33] Tanıda en kesin sonuç veren yöntem mutasyon analizidir. Mutasyon analizi tanıyı kesinleştirmenin yanı sıra prenatal tanıya da olanak vermektedir.

2.2.2.3. Tedavi

GSD tip 3'de tedavinin amacı normogliseminin devamlılığını sağlamak ve hiperketonemi, hiperlipidemi gibi sekonder metabolik bozuklukların gelişmesini engellemektir. Doğru tedaviyle iyi bir metabolik kontrol ve normal büyüme gelişme süreci mümkün olmakta, komplikasyon riski azalmaktadır. Tedavi için uygun yaklaşım hastanın yaşı, klinik durumu gibi faktörler göz önüne alınarak belirlenmelidir. GSD tip 3'de genel olarak GSD tip 1'e benzer bir beslenme tedavisi uygulanmaktadır. Hastanın kısa aralıklarla ve sık beslenmesi hipoglisemiyi önlemede etkili bir müdahaledir ve özellikle süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemindeki hastalar açısından önem taşımaktadır. Bununla birlikte gerek olması durumunda gece sürekli gastrik damlama yöntemi ile beslenmenin tercih edilmesi, diyete çiğ mısır nişastası eklenmesi yapılabilecek diyet müdahalelerinden bazılarıdır. GSD tip 3'de hipoglisemi daha hafif düzeylerde olduğundan bu müdahalelere GSD tip 1'den daha az gerek duyulmaktadır. Çiğ mısır nişastasının diyete eklenmesinde uygun yaklaşım en erken 6 ay-1 yaş arasında küçük dozlarda eklenmesi ve dozun azar azar arttırılmasıdır.

GSD tip 1'den farklı olarak GSD tip 3 hastalarında diyetteki karbonhidrat içeriği azaltılarak protein içeriğinin arttırılması önerilmektedir. Diyetle alınan protein miktarı arttırılarak glukoneogenezin daha aktif kullanılması, karbonhidrat miktarı azaltılarak ise anormal yapılı glikojenin birikiminin önlenmesi amaçlanmaktadır.[2, 7] Ayrıca bu şekilde düzenlenmiş bir diyetin yüksek protein içeriği sayesinde kaslarda protein sentezini arttırarak ve düşük karbonhidrat içeriği sayesinde kaslarda anormal glikojen birikimini azaltarak miyopati üzerine olumlu etki sağladığı saptanmıştır.[7]

Benzer şekilde yüksek proteinli, ketojenik bir diyetin kardiyomiyopatiyi iyileştirici etki gösterdiği bazı çalışmalarda ortaya koyulmuştur.[7, 34, 36] GSD tip 3'de uygulanan diyetin GSD tip 1'den bir diğer farkı glukoneogenez aksamadığından diyette sükroz, fruktoz ve galaktoz kısıtlamasına gerek olmamasıdır. Bu sayede GSD tip 1'de verilmesi gereken vitamin, mineral ve eser element desteklerine GSD tip 3 hastalarında gereksinim duyulmamaktadır. Diyette kan glukozunun ani yükseliş ve düşüşüne sebep olmadığından mümkün olduğunca kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir.[7] Diyetten alınan toplam kalorinin %35-55'inin karbonhidratlardan, %20-30 kadarının proteinlerden ve geri kalanının sağlıklı yağlardan oluşması önerilmektedir.[7] [37]

Karaciğer transplantasyonu siroz, karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinom gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda uygulanabilmektedir. Karaciğer naklinin kardiyomiyopati ve miyopati bulgularını arttırabileceği bir takım çalışmalarda öne sürülmektedir.[33]

2.2.2.4. Komplikasyonlar

GSD tip 3 tanılı hastalarda uzun vadede birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Siroz, hepatik adenom, hepatosellüler karsinom, büyüme ve gelişme geriliği, osteoporoz, polikistik over sendromu, menstrüasyon düzensizlikleri gelişebilen komplikasyonlardan bazılarıdır.

GSD tip 3 hastalarında yaşla birlikte hepatomegali gerilemekte ancak karaciğerde oluşan fibrozisin ilerlemesi sebebiyle siroz tablosu meydana gelebilmektedir. Hepatasellüler karsinom sıklıkla karaciğerde oluşan siroz zemininde gelişmektedir. Hepatik adenomların GSD tip 3'de görülme sıklığı ve hepatosellüler karsinoma malign transformasyon riski GSD tip 1'e göre daha düşüktür. Ayrıca adenomlar GSD tip 1'den daha az sayıda ve daha küçük boyutlarda oluşmaktadır. Hepatik adenomdan kaynaklı hepatosellüler karsinom gelişme olasılığı siroz zemininde gelişme olasılığından daha azdır.

2.3. Galaktozemi

Galaktoz, hücre içinde glukoza dönüştürülerek enerji elde edilmesinde kullanılan bir monosakkarittir. Ayrıca galaktoz glikoprotein, glikozaminoglikan, glikolipid gibi bileşenlerin bir kısmının yapısına da katılmaktadır. Metabolizmanın

galaktoz gereksiniminin büyük çoğunluğu ekzojen olarak besinlerden, daha az bir kısmı ise endojen olarak galaktoz sentezi yoluyla karşılanmaktadır. Süt ürünleri başta olmak üzere birçok besin galaktoz içermektedir. Galaktoz süt ürünlerinden laktoz formunda alınmakta ve laktozun ince barsak mikrovilluslarında hidrolize edilmesiyle oluşmaktadır.

Galaktozemi galaktozun glukoza dönüşümünde görev alan enzimlerden birinin eksikliği sebebiyle vücutta galaktoz veya metabolitlerinin birikimiyle ortaya çıkmaktadır. Esas olarak galaktozemiye sebep olan enzimler; galaktokinaz (GALK), galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) ve UDP-galaktoz-4-epimeraz (GALE)'dır. En sık galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği görülmektedir.

2.3.1. Galaktoz-1-Fosfat Üridil Transferaz (GALT) Eksikliği (Klasik Galaktozemi)

Klasik galaktozemide eksikliği görülen enzim GALT'dır. GALT eksikliğine bağlı olarak galaktoz-1-fosfat metabolize edilememekte, galaktilol ve galaktonata dönüştürülmektedir. Sonuç olarak miktarı artan galaktoz-1-fosfat ve metabolitleri vücutta karaciğer, böbrek, beyin, lens gibi dokularda birikmektedir. Dünya genelinde klasik galaktozemi görülme sıklığı 1/30.000 ile 1/60.000 olduğu bilinmektedir.[11] Ülkemizde ise bu hastalığın sıklığı 1/23.775 olarak saptanmış ve ülkemizde daha sık görülmesi akraba evliliği oranının daha yüksek olmasına bağlanmıştır.[11, 38] Kalıtım şekli otozomal resesifitir ve ilgili gen 9p13 kromozomundadır.[39] Bugüne kadar 350'den fazla mutasyon saptanmıştır.[11] Galaktozemi dünya genelinde çoğu ülkede 1960'lı yıllardan bu yana yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir. Ancak ülkemizde henüz yenidoğanlarda galaktozemi taraması yapılmamaktadır. Taramada GALT aktivitesi veya galaktoz-1-fosfat ve serbest galaktoz miktarlarının toplamı ölçülmektedir.[11]

GALT eksikliğinin 2 formu mevcuttur. GALT'ın tam eksikliğinden kaynaklanan klasik galaktozeminin yanı sıra kısmi olarak GALT eksikliğinin sebep olduğu klasik tipin varyantı olan galaktozemi tablosu da meydana gelebilmektedir. Klasik galaktozemide GALT aktivitesi tama yakın ya da tam olarak eksiktir, seyri daha şiddetlidir ve bulguları çok erken dönemde, hayatın ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır. Klasik varyant galaktozemide GALT aktivitesi kısmen mevcuttur, klinik olarak klasik galaktozemiye benzerdir ancak daha hafif seyirlidir. Tedavi ile galaktoz-1-fosfat

düzeyleri klasik galaktozemiden daha düşük seviyelere inmektedir ve komplikasyon gelişme riski daha azdır. Ayrıca biyokimyasal varyant galaktozemi (Duarte galaktozemi) olarak bilinen üçüncü GALT eksikliği tipi tanımlanmıştır. Biyokimyasal olarak klasik galaktozemiye benzemekle birlikte klinik bulgu gelişmemektedir. D1 Duarte galaktozemide enzim düzeylerinin normal veya genellikle yüksek, D2 Duarte galaktozemide ise düşük olduğu saptanmıştır.

Duarte galaktozemi klasik galaktozemiye göre daha selim seyirlidir ve yaklaşık 10 kat daha sık gözlenmektedir. [40, 41] Genellikle yenidoğan taramalarında saptanmaktadır. Homozigot olarak Duarte 2 varyantı (D2/D2) olan hastalarda GALT aktivitesi %50 düzeyindedir ve herhangi bir klinik bulgu veya komplikasyon görülmemektedir. Bu varyant en yaygın olarak görülen Duarte varyantıdır. Duarte 2 genini heterozigot olarak klasik galaktozemi geniyle birlikte taşıyan (D2/G) hastalarda GALT aktivitesi yaklaşık %25 düzeylerindedir. Hafif düzeyde semptom veya metabolik değişiklikler görülebilmektedir ancak tedavi gerekmez. Duarte 2 genini normal bir genle birlikte heterozigot olarak taşıyan (D2/N) hastalarda ise %75 düzeyinde enzim aktivitesi mevcuttur. Bunun yanı sıra homozigot Duarte 1 geni (D1/D1) mevcut olan hastalarda ise GALT aktivitesi artmıştır. Los Angeles olarak da isimlendirilen bu varyantta GALT aktivitesi %125 düzeyinde saptanmaktadır.

Klasik galaktozemide klinik bulguların ve komplikasyonların ortaya çıkmasına sebep olan temel patoloji dokularda galaktoz-1-fosfat, galaktilol gibi ürünlerin birikimidir ve bu birikim dokulara hasar vermektedir. Benzer şekilde intrauterin dönemde de fetüsün endojen olarak galaktoz üretmesi veya taşıyıcı bir annenin diyetinden fetusa plasenta ile geçmesi sonucunda hasar oluşumu başlayabilmektedir.

2.3.1.1. Klinik Bulgular

Klasik galaktozemide klinik bulgular doğum sonrasında hastaların anne sütü veya laktoz içerikli bir formula ile beslenmeye başlanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilmektedir. Karaciğer, böbrek, beyin, over ve göz galaktozemide en çok etkilenen dokuların başında gelmektedirler. İlk bulgular doğumdan birkaç gün sonrasında görülmeye başlar. Sarılık, emmede azalma, tartı kaybı, kusma en sık görülen bulgulardandır. Ayrıca hipoglisemiyle birlikte konvülziyon,

irritabilite, huzursuzluk, letarji, hepatomegali, splenomegali, assit, siroz, ishal, uzamış kanamalar, katarakt, vitröz kanama, yeterli kilo artışının olmaması ve büyüme geriliği, entelektüel gerilik gibi bulgular da gelişmektedir.

Katarakt lens liflerinin içerisinde galaktilol birikimine ve sebep olduğu osmotik değişikliklere bağlı olarak meydana gelir. Oluşumu ilk birkaç gün içerisinde başlar, zaman içerisinde ilerleme göstererek bir iki ay içinde geri dönüşümsüz hale gelir. Bazı hastalarda konjenital katarakt da mevcut olabilmektedir. Nadir olmakla birlikte galaktozemide vitröz kanama da görülebilmektedir. Galaktozemi hastalarında psödotümör serebri gelişebilmekte ve kabarık fontanel, hipotoni, letarji gibi bulgulara yol açabilmektedir. Galaktilol birikiminin lenstekine benzer şekilde beyin dokusunda da meydana gelmesi sebebiyle psödotümör serebri tablosunun oluştuğu belirtilmiştir.[40] Klasik galaktozemide kanama bozukluklarına bağlı vücutta morluklar ve kanamalar görülebilmektedir. Bunun yanı sıra E.Coli enfeksiyonlarından kaynaklı sepsis gelişme riski artmıştır.

Galaktozemi hastaları erken dönemde tanı alıp diyetlerinden laktoz çıkarıldığında semptomlarda düzelme görülmektedir. Ancak tanı alması geciken ve tedaviye başlanamayan hastalarda bilişsel gerilik, katarakt, siroz gibi birçok bulgu ilerlemekte olmakta ve kalıcı hale gelmektedir. Tedavi edilmeyen hastalar karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği veya E.Coli kaynaklı sepsisten kaybedilmektedir.

GALT eksikliğinde görülen klinik bulguların şiddeti GALT enzim düzeyi ile ilişkilidir. Mevcut GALT aktivitesi %10'un altında olan hastalarda galaktozemi bulguları oluşabilmekte ve tedavi uygulanmadığı takdirde klinik belirginleşmektedir. GALT düzeyi %25'in üzerinde olan hastalarda ise hastalık asemptomatik seyredebilmekte veya hafif şiddette bulgular görülmektedir. Bu hastalarda tedavi uygulanmasına gerek bulunmamaktadır.

2.3.1.2. Tanı

Galaktozeminin tanısında ve yenidoğan taramasında eritrositlerde GALT aktivitesi ve serbest galaktoz ile galaktoz-1-fosfat düzeylerinin toplamından oluşan total galaktoz düzeyleri ölçülmektedir. Klasik galaktozemide galaktoz-1-fosfat düzeyi genellikle belirgin olarak artmış, GALT aktivitesi yok denecek kadar azalmıştır. Klasik varyantı galaktozemide galaktoz-1-fosfat düzeyi klasik galaktozemiye benzer şekilde

belirgin artış göstermiştir. GALT aktivitesi ise klasik galaktozemiden yüksektir ancak %10-15'in üzerindeki değerlere rastlanmamaktadır. [40] Tanıda yardımcı olan tetkiklerden biri de idrarda redüktan madde saptanmasıdır. İnce tabaka kromatografisi ile idrarda galaktoz gösterilebilir. Bunun yanı sıra galaktozemi hastalarında vücuda intravenöz veya oral yollarla galaktoz alımını gerektirecek tolerans testlerinin yapılmaması gerekmektedir.

Galaktozemide kesin tanı eritrositlerde GALT aktivitesinin ve galaktoz-1-fosfat düzeylerinin ölçümüyle birlikte GALT geninde mutasyon analizi yapılarak koyulmaktadır. Toplumumuzda en sık pQ188R mutasyonu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda saptanan mutasyonların hastalığın klinik seyriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. pQ188R ve pK285N mutasyonlarının şiddetli bir seyir gösteren klasik galaktozemiyle, pS135L mutasyonunun daha hafif seyirli klasik varyant galaktozemiyle ilişkili bulunması bu duruma örnektir. [11] Prenatal tanıya yönelik amniyositlerde GALT aktivitesi ölçülebilmekte veya genetik analiz yapılabilmektedir.

Galaktozemide biyokimyasal parametrelerde de bazı değişiklikler meydana gelmektedir. İndirekt ve direkt hiperbilirübinemi, hipoglisemi, hiperkloremik metabolik asidoz, karaciğer transaminazlarının artışı, INR artışı ve PZ, aPTZ uzaması gibi pıhtılaşma bozuklukları, hipofibrinojenemi, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinde düşüş, fenilalanin, metiyonin, tirozin gibi aminoasitlerde kanda sekonder artış, böbrek tübüllerinde hasara bağlı glukozüri, galaktozüri, jeneralize aminoasidüri, albüminüri, fosfatüri gibi bulgulara galaktozemide sıklıkla rastlanılmaktadır. Tedaviye başlandıktan sonra bu bulguların büyük bir kısmında iyileşme gözlenmektedir.

Galaktozemi hastalarında yapılan karaciğer biyopsilerinde yağlanma, makronodüler siroz ve psödoasini yapıları gibi bulgular gözlenmektedir. Karaciğer biyopsisi metabolik hastalık açısından yönlendirici olabilse de sebep olan enzim eksikliklerinin belirlenmesi açısından yetersiz bir tanı yöntemidir.[11]

2.3.1.3. Tedavi

Klasik galaktozemide tanının erkenden koyulması ve en kısa zamanda tedaviye başlanması hayati önem taşımaktadır. Galaktozemi tedavisinde temel adım beslenmenin düzenlenmesidir. Hastalarda galaktoz içermeyen diyet tedavisi uygulanır ve hayat boyu sürdürülmelidir. Esas olarak tüm galaktoz kaynaklarının süt ve süt

ürünlerinin, bazı çalışmalara göre de ilave olarak galaktoz içeren meyve ve sebzeler, baklagiller gibi galaktoz içeren besinlerin diyetten çıkarılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra katkı maddesi olarak laktoz içeren ürünler ve ilaçlardan da kaçınılmalıdır. Anne sütünün yerine soya bazlı veya laktozsuz üretilmiş süt bazlı ancak laktoz içermeyen formulalar tercih edilmelidir. Bu şekilde galaktozun diyetten kapsamlı olarak çıkarılmasıyla katarakt, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, büyüme ve gelişme geriliği gibi birçok semptom düzeltilebilmekte ve komplikasyon görülme riski azaltılabilmektedir. Eritrosit galaktoz-1-fosfat düzeylerinde de diyet tedavisiyle düşüş gözlenir ancak genellikle sağlıklı bireylerden daha yüksek değerlerde kalır. İdrar galaktilol ve galakton atılımında da diyetle beraber benzer şekilde azalma gözlenmektedir. Endojen galaktoz sentezi diyetten galaktoz alımı kısıtlanmasına rağmen devam etmektedir. Yenidoğanlarda sentezlenen galaktoz miktarı en fazladır ve yaşla birlikte giderek azalmaktadır. Endojen galaktoz sentezinin uzun vadede görülen komplikasyonlar üzerinde etkisi daha büyüktür ve görülme riskini arttırmaktadır. Galaktozemide ideal büyüme ve gelişmenin sağlanabilmesi için galaktozdan kısıtlı beslenme tedavisiyle birlikte K vitamini, D vitamini, kalsiyum gibi vitamin ve mineral desteği verilmelidir. Ayrıca hastalarda gelişen sepsis tablosuna yönelik antibiyotik tedavisi veya koagulasyon bozuklukları için taze donmuş plazma gibi medikal destek tedavilerinin verilmesi gerekebilmektedir. Galaktozemide diyet tedavisine uyumun ve tedavi etkinliğinin değerlendirmesine yönelik eritrositteki galaktoz-1-fosfat ve idrardaki galaktilol düzeylerinin izleminin yapılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra hastanın uyguladığı diyetin besin öğeleri ve enerji içeriği açısından kontrolü ile büyüme-gelişmenin düzenli aralıklarla izlenmesi önerilmektedir.

2.3.1.4. Komplikasyonlar

Galaktozemi genellikle erken dönemde doğru tedavinin uygulanmasıyla iyi bir prognoz gösterse de uzun vadede bazı komplikasyonların gelişmesi engellenememektedir. Klasik galaktozemi tanılı kadın hastalarda en sık görülen komplikasyon prematür over yetmezliğidir. Bu hastalarda hipergonadotropik hipogonadizm görülme oranının %80-90 olduğu ve antimüllerian hormon düzeylerinin de normalden daha düşük olduğu gösterilmiştir. [11] Duarte galaktozemi varyantında bu durum görülmemektedir. Dolayısıyla klasik galaktozemili kadın hastalarda geç puberte,

primer veya sekonder amenore ve infertiliteye sık rastlanmaktadır. Bu sebeple puberte döneminin başından itibaren luteinizan hormone (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve östradiol düzeylerinin yıllık takibi yapılmalıdır. Nadir olmakla birlikte galaktozemi hastaları doğum yapabilmekte ve bebekleri sağlıklı doğmaktadır. Galaktozemi tanılı erkeklerde de puberte gecikmesinin ve kripitorşidizm sıklığının fazla olduğu gösterilen çalışmalar mevcuttur. Fertiliteye yönelik bir bilgi bulunmamaktadır. [11, 40]

Galaktozemide nörolojik komplikasyonlar da yaygındır. Beyin görüntülemelerinde hastalarda atrofiye ve beyaz cevher değişikliklerine rastlanmıştır. Konuşma ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, öğrenmede güçlük, tremor, dizartri, ataksi, koreiform hareketler, dismetri gibi nörolojik bulgular ile anksiyete, depresyon, obesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik bozukluklar da görülebilmektedir.

Ayrıca galaktozemi hastalarında osteopeni, osteoporoz, büyüme-gelişme geriliği gibi farklı komplikasyonlar da oluşabilmektedir. Hastanın düzenli olarak izlemi komplikasyon gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.3.2. Galaktokinaz (GALK) Eksikliği

GALK eksikliği nadir görülen bir galaktozemi tipidir. Dünya genelinde görülme sıklığının 1/1.000.000 olduğu bildirilmiştir.[42] Galaktozun galaktoz-1-fosfata dönüşümünü sağlayan galaktokinaz enziminin eksikliği sebebiyle galaktoz ile galaktilol birikimi görülmektedir. GALT eksikliğinden farklı olarak galaktoz-1-fosfat düzeyleri artmamıştır. GALK eksikliğinin kalıtım şekli otozomal resesiftir. GALK enzimini kodlayan GALK1 geni 17q24 kromozomunda, GALK2 geni ise 15q21 kromozomunda bulunmaktadır.[42] GALK1 genindeki mutasyonlar klinik bulgulara sebep olmaktadır.

GALK eksikliğinde tek önemli bulgu galaktoz metaboliti olan galaktilolün lenste birikimine bağlı gelişen katarakttır. Psödotümör serebri uzun dönemde nadiren ortaya çıkabilmektedir. Tanıda mutasyon analizi veya eritrositte GALK düzeylerinin ölçümü ile yapılmaktadır. Hastalarda normal GALT enzim aktivitesi ve artmış kan galaktoz düzeyleri saptanmaktadır. İdrarda galakton ve galaktilol bulunabilmektedir. Tedavi, galaktozdan kısıtlı diyet uygulanmasıdır. Katarakt diyetle birlikte düzelebilmekle beraber bazı durumlarda cerrahi girişim gerekebilmektedir.

2.3.3. Üridin Difosfat (UDP) Galaktoz-4-Epimeraz (GALE) Eksikliği

GALE enzimi UDP-galaktoz ile UDP-glukozun karşılıklı dönüşümünü sağlamaktadır. Eksikliğinde galaktoz, galaktoz-1-fosfat, galaktilol, galakton düzeylerinin yanı sıra UDP galaktoz düzeylerinde de artış gözlenmektedir. Görülme sıklığı etnik kökene bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte sistemik GALE eksikliğine oldukça nadir rastlanmaktadır.[43] Otozomal resesif kalıtım göstermektedir ve GALE eksikliğinden sorumlu gen 1p36 kromozomunda bulunmaktadır[11]. GALE eksikliğinin lökosit ve eritrositlerle sınırlı olduğu periferik tip iyi prognozludur. Hastalarda herhangi bir bulguya rastlanmaz ve tedavi gerekliliği yoktur. Bu hastalara genellikle yapılan taramalarda tanı koyulmaktadır. Sistemik tipte ise çeşitli dokularda GALE eksikliği mevcuttur ve bu sebeple ağır bir klinik tablo sergiler. Genel olarak GALT eksikliğine benzer bulgular görülmektedir. Sarılık, beslenme güçlüğü, kusma, hepatomegali, tartı kaybı, hipotoni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, katarakt bunlardan bazılarıdır. Uzun dönemde ise boy kısalığı, gelişme geriliği ve sensörinöral işitme kaybı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. İntermediate tipte ise lökosit ve eritrositlerde GALE mevcut olmakla birlikte diğer dokularda GALE aktivitesi %50'nin altına düşmüştür. GALE eksikliğinin bu tipi asemptomatik olabilmekle birlikte hipoglisemi, kusma, katarakt, konvülziyon gibi bulgular da görülebilmektedir[11, 43]. Tanı eritrositlerde GALE enzim aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesi ve mutasyon analizi ile konulmaktadır. Bu hastalarda GALT aktivitesi normal, galaktoz-1-fosfat ve total galaktoz düzeyleri ise yüksektir. Periferik GALE eksikliğinde diyet tedavisine gereksinim yoktur. Sistemik GALE eksikliğinde galaktoz kısıtlı beslenme uygulanması semptomlarda iyileşme sağlamaktadır. İntermediate GALE eksikliğinde semptom varlığında diyet tedavisi uygulanmaktadır. Uygulanan diyet tedavisine rağmen GALE eksikliğinde bazı hastalarda komplikasyonlar görülebilmektedir.

2.4. Herediter Fruktoz İntoleransı

Fruktoz vücutta metabolize edilerek enerji eldesinde kullanılan bir monosakkarittir. Besinlerde serbest fruktoz bulunmakla birlikte fruktoz ve glukozdan oluşan bir disakkarit olan sükroz da besinlerin yapısında yer almaktadır. Fruktoz ekzojen olarak besinlerden alınır. Ayrıca endojen olarak vücutta sorbitolden de sentez edilmektedir. Fruktozdan enerji sağlanabilmesi için bir dizi reaksiyon ile glukoza

metabolize edilmesi gerekmektedir. Herediter fruktoz intoleransı (HFI) bu reaksiyonlarda fruktoz-1-fosfat metabolizmasında görev alan aldolaz B enziminin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. İlk kez 1956 yılında tanımlanmıştır. [44]. Hastalığın görülme sıklığı 1/20.000 olarak bildirilmiştir [45]. Kalıtım şekli otozomal resesiftir. Aldolaz B eksikliğine sebep olan ALDOB geni 9. kromozomda bulunmaktadır. Herediter fruktoz intoleransına sebep olan birçok mutasyon saptanmıştır ancak bu mutasyonların hiçbiri hastalık şiddeti ile ilişkilendirilememiştir.[12, 46] En sık görülen mutasyonun A149P olduğu gösterilmiştir.[12] Herediter fruktoz intoleransında aldolaz B eksikliği sebebiyle fruktoz alımı sonrası fruktoz-1-fosfat birikimi gerçekleşmektedir.

2.4.1. Klinik Bulgular

Herediter fruktoz intoleransı tanılı hastalarda klinik bulgular diyetle fruktoz alımı sonrasında ortaya çıkmaktadır. Esas olarak genellikle 6. aydan sonra bebeklerin tamamlayıcı besine geçmeleriyle semptomlar görülmeye başlamaktadır. Bunun yanı sıra fruktoz, sorbitol veya sükroz içeren formula veya ilaç alımları da semptomlara sebep olabilmektedir. Herediter fruktoz intoleransında bulantı, karın şişkinliği, kusma, karın ağrısı, huzursuzluk, ishal, sarılık ile hipoglisemiye bağlı olarak gelişen terleme, titreme, solukluk, konvülzyon, letarji, koma görülen semptomlardır. Fruktozun alımına devam edilmesi halinde hepatik yetmezliğe bağlı hepatomegali, kolestaz, kanama bozuklukları, assit ile renal yetmezlik ve büyüme geriliği tabloları da gelişmektedir.

2.4.2. Tanı

Herediter fruktoz intoleransının tanısında anamnez çok önemli bir yer tutmaktadır. Hastanın semptomlarının fruktoz içeren besinlerin tüketiminden sonra ortaya çıktığının farkedilip fruktozun diyetten çıkarılmasıyla semptomların ve laboratuvar bulgularının düzelmesi tanıyı destekleyen çok önemli bir bulgudur. Bunun yanı sıra glukoneogenez ve glikojenolizin de etkilenmesi sonucunda hipoglisemi gelişmektedir. Hiperürisemi, metabolik asidoz, karaciğer transaminazlarında artış, hiperbilirübinemi, hipofosfatemi, hipermagnezemi, hiperalaninemi ve proksimal tübül disfonksiyonuna bağlı gelişen glukozüri, hiperfosfatüri, proteinüri, hiperaminoasidüri herediter fruktoz intoleransında saptanabilecek metabolik bozukluklardır.

Kronik fruktoz alımına bağlı karaciğerde biriken fruktoz-1-fosfat toksik etkilidir ve bu sebeple herediter fruktoz intoleransında karaciğer biyopsisinde hepatositlerde hasar ve periportal fibrozis saptanabilmektedir. Ayrıca karaciğer dokusunda aldolaz B enzim aktivitesinin eksikliğinin gösterilmesi tanıda kullanılabilir. Ancak günümüzde kesin tanı için tercih edilen yöntem moleküler analizin yapılması ve ALDOB geninde hastalığa sebep olan genetik mutasyonların saptanmasıdır. Eskiden önerilen fruktoz yükleme testinin bu hastalığın tanısında kullanılması hipoglisemiye sebep olma riski sebebiyle artık önerilmemektedir. Ancak tercih edilmesi durumunda oral uygulamaya göre daha az yan etki riski olduğundan intravenöz uygulamayla fruktoz yüklemesi yapılmalı ve bu yöntem kapsamlı bir sağlık kuruluşunda uygulanmalıdır.[12]

2.4.3. Tedavi

Herediter fruktoz intoleransında tedavinin temelini fruktoz, sorbitol ve sükroz kaynaklarının diyetten çıkarılması oluşturmaktadır. Fruktoz besinlerde yaygın olarak bulunmakta, besin maddelerin yanı sıra ilaçlar gibi birçok üründe tatlandırıcıların kullanılması fruktoz tüketiminin artmasına sebep olmaktadır. Günlük fruktoz tüketiminin 100 grama kadar ulaştığı gösterilmiştir.[4] Herediter fruktoz intoleransında hastaların beslenmelerine fruktoz kaynakları eklendikten sonra klinik ve metabolik kötüleşmenin ortaya çıkması ve fruktoz kaynaklarının diyetten çıkarılmasıyla tüm bulgularda dramatik düzelmenin sağlanması diyetin tedavideki önemini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte yaşın ilerlemesiyle fruktoz alımı sonrası görülen bulguların şiddeti hafiflemekte ve tolerans artmaktadır. Herediter fruktoz intoleransı hastalarında görülen hepatomegali beslenme tedavisine rağmen hemen gerilememekte, uzun süre kalıcı olabilmektedir.[46] Diyet tedavisinde sükroz ve fruktoz yerine nişasta, glukoz ve maltoz gibi karbonhidrat kaynakları tercih edilmelidir. Bununla birlikte besin kısıtlamaları sebebiyle hastalara mineral ve vitamin desteği sağlanması gerekmektedir. Herediter fruktoz intoleransı hastalarına uygulanan diyet sonrası semptomların ortadan kalkması, metabolik değerlerin düzelmesi ve optimal büyüme gelişmenin sağlanması uygulanan beslenme tedavisinin etkinliğini kanıtlamaktadır.

2.5. Fruktoz-1,6-Bifosfataz Eksikliği

Fruktoz-1,6-bifosfataz (FBPaz) eksikliği; glukoneogenezde yer alan fruktoz-1,6-bifosfatın fruktoz-6-fosfata dönüşümü reaksiyonunu katalizleyen fruktoz-1,6-bifosfataz enziminin eksikliği ile karakterize genetik bir bozukluktur. İlk kez 1970 yılında Baker ve Winegrad tarafından, tekrarlayan hipoglisemi ve laktik asidoz atakları olan 5 yaşındaki bir kız hastada tanımlanmıştır.[47-49] FBPaz eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır ve hastalığa sebep olan gen 9q22 kromozomu üzerinde bulunan FBP1 genidir.[50, 51] Yirmiden fazla farklı mutasyon gösterilmiştir.[12] FBPaz eksikliği dünya genelinde çok nadir görülen bir hastalıktır ve insidansının 1/350.000-1/900.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.[52] Akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda görülme sıklığının daha yüksek olduğu öngörülmektedir.[53]

Fruktoz-1,6-bifosfataz enziminin eksikliği fruktoz dahil olmak üzere glukoneojenik öncüllerden glukoz oluşumunun bloke olmasına sebep olduğundan bu hastalarda normoglisemi ancak ekzojen glukoz ve galaktoz alımı, glikojenoliz gibi yollarla sağlanmaktadır. Ekzojen glukozun yeterli düzeyde alınamaması FBPaz eksikliğine bağlı hastalarda hipoglisemi ile birlikte laktat, gliserol, pirüvat ve alanin gibi glikoneojenik öncüllerin birikimine sebep olmaktadır. FBPaz eksikliği tanılı hastaların büyük çoğunluğunda özellikle yaşamın ilk 4 gününde glikojen depolarının yetersizliği sebebiyle hipoglisemi ve laktik asidoz gelişmektedir. Ateşli enfeksiyonlar, kusma, ishal, uzun süreli açlık gibi oral glukoz alımının azalmasına sebep olan durumlar ve fruktoz alımı hipoglisemi ataklarının tetiklenmesine yol açmaktadır. Atak dönemlerinde hipoglisemi ve laktik asidoza bağlı hiperventilasyon, konvülziyon, huzursuzluk, taşikardi, hipotoni, apne, nefes darlığı, koma gibi bulgular görülebilmektedir. Hepatomegali özellikle ataklar sırasında görülebilir. Hastalar ataklar arasında asemptomatiktir. Yaşla birlikte hastaların fruktoz alımına, açlığa ve katabolizmayı arttıran faktörlere toleransı artmakta, atak sıklığı ve şiddeti azalmaktadır.[12] FBPaz eksikliğinde herediter fruktoz intoleransından farklı olarak gastrointestinal sistemden kaynaklı bulgular görülmemektedir. Ayrıca fruktoz içeren besinlerden uzak durma eğilimine FBPaz eksikliği hastalarında daha az rastlanmaktadır. Büyüme ve gelişme genellikle normal seyretmektedir.[54] Hastaların atak döneminde yapılan laboratuvar tetkiklerinde hipoglisemi, metabolik asidoz, laktat düzeyinde ve laktat/piruvat oranında artış, hiperalaninemi, karaciğer transaminazlarında ılımlı yükseklik, gliserol yüksekliğine bağlı hipertrigliseridemi (yalancı hipertrigliseridemi) saptanmaktadır. İdrar

analizinde ise gliserol, gliserol-3-fosfat, laktat ve alanin yüksekliği görülebilmektedir. FBPaz eksikliğinde hastaların bir kısmında ketonüri ve ketonemi gözlenmektedir.[12] Atak dönemleri dışında FBPaz eksikliği hastalarının kan ve idrar tetkiklerinde herhangi bir anormallik bulunmamaktadır.

FBPaz eksikliğinin tanısında kullanılan temel yöntem hastalığa sebep olan gen mutasyonunun gösterilmesidir. Bu yöntem ulaşılabilirliği ve doğruluğu sebebiyle öncelikli olarak tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra ince barsak ve karaciğerden biyopsi ile elde edilen doku örneklerinde FBPaz enzim aktivitesi düzeylerinin analizi de tanıda kullanılan bir başka yöntemdir. Ayrıca monosit hücrelerinde de FBPaz enzim aktivitesinin yüksek olduğu ve tanıda kullanılabileceği gösterilmiştir.[55] Fruktoz yükleme testleri hipoglisemiye sebep olabildiklerinden tanıda öncelikli olarak önerilmemektedir.

FBPaz eksikliğinin tedavisinde esas amaç hipogliseminin ve sekonder metabolik komplikasyonların oluşumunun engellenmesidir. Bu açıdan enfeksiyon dönemleri özellikle küçük çocuklarda büyük önem taşımaktadır. Çocukların enfeksiyon dönemlerinde yeterli miktarda glukoz almalarının önemi ve bu konuda yapılabilecekler açısından ebeveynlerin bilgilendirilmesi gerekmektedir. Kısa aralıklarla sık beslenme, sürekli damlama yoluyla beslenme ve çiğ mısır nişastası tüketimi uzun süreli açlığın önlenmesinde uygulanabilecek yöntemlerden bazılarıdır. FBPaz eksikliği tanılı hastalarda herediter fruktoz intoleransında uygulanan diyete benzer şekilde sükroz, fruktoz ve sorbitolün diyetle alımının kısıtlanması önerilmektedir. Büyük çocuklar ve erişkinlerin düşük düzeyde fruktozu tolere edebildikleri gösterilmiş ve bu sebeple atak dönemlerinde fruktoz,sorbitol ve sükroz alımının kısıtlanması uygun görülmüştür.[12] Ayrıca FBPaz eksikliği hastalarında besin kısıtlamaları sebebiyle vitamin ve mineral desteği gerekmektedir.

FBPaz eksikliği hayati riskler taşıyan bir hastalık olmakla beraber erken teşhis edilip uygun tedavi başlandığında ‘benign’ bir seyir göstermektedir. Toplumda nadir rastlanan bir hastalık olması, ataklar halinde seyretmesi ve kliniğinde atipik bulguların görülebilmesi gibi sebepler FBPaz eksikliği tanısının koyulmasını zorlaştırmaktadır. FBPaz eksikliği hastalarının erken dönemde tanı alması ve doğru tedavinin başlanması hastalığın seyri ve hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumlu etki etmektedir. Bu sebeple FBPaz eksikliğine yönelik klinik farkındalığın arttırılması gerekmektedir.

2.6. Bulaşıcı Olmayan Kronik Hastalıklar

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar dünyada genelindeki mortalite ve morbiditelerin en önemli nedenlerindendir. İnsanlara ve ülkelerin sosyoekonomik yapılarına verdiği zarardan ötürü bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar 21. yüzyılın en önemli sağlık ve kalkınma sorunlarından biridir. Kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet, kronik hava yolu hastalıkları ve kanser başlıca bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardır. Bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların yol açtığı tüm ölümlerin %80'i bu 4 grup hastalıktan kaynaklanmaktadır.[8] Her yıl 41 milyondan fazla kişi (küresel ölümlerin %74'ü) bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar sebebiyle ölmektedir ve bunların yaklaşık 17 milyonu 30-70 yaş arasında gerçekleşen erken ölümlerdir.[8, 56] Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre ülkemizde görülen ölümlerin %90'ı bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardan kaynaklanmaktadır ve 30-70 yaş arasında bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar sebebiyle erken ölüm görülme olasılığı %16'dır.[56] Bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların sebep olduğu erken ölümlerin ve morbiditelerin %77'sinin az ve orta gelirli olan ülkelerde gerçekleştiği saptanmıştır.[8] Bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların sıklığı küreselleşmenin pazarlama ve alışverişe, hızlı kentleşmeye etkileri ve yaşlanan populasyon sebebiyle giderek artmaktadır. Son yüzyılda beslenme ve yaşam tarzında bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların yaygınlaşmasına katkıda bulunan değişimler olmuştur. Bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların başlıca risk faktörlerinden olan sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite, obezite, tütün kullanımı ve alkol tüketiminde artış gibi değişiklikler bulaşıcı olmayan kronik hastalık prevelansında artışı da beraberinde getirmekte ve mevcut sağlık olanakları ile gereksinimlerin arasını giderek açmaktadır.

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar önlenebilir niteliklidir. Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve inmelerin %80'i, kanserlerin 1/3'ü tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite ve alkol kullanımı, yüksek kan basıncı, artmış tuz tüketimi, yüksek kolesterol düzeyleri, obezite gibi risk faktörleri ortadan kaldırılarak önlenebilmekte, hastalık yükü azaltılabilmektedir.[57] Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar genel olarak erişkinlikte ortaya çıkmakla birlikte risk faktörlerine maruziyet çok daha erken yaşlarda başlamaktadır. Dolayısıyla bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların görülme sıklığının azaltılmasına yönelik risk faktörlerini hedef alan ve tüm

yaş gruplarını kapsayan etkili, kapsamlı önlemler uygulanmalıdır.[58] Bunun yanı sıra bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların yönetiminde uygun tarama testleri, tanı yöntemleri ve tedaviyi kapsayan bir strateji belirlenmelidir. Bu sayede bu hastalıkların sebep olduğu sosyoekonomik kayıpların, mortalite ve morbiditenin azaltılması mümkündür.

2.6.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada görülen ölüm sebeplerinin başında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2019 yılında dünyadaki tüm ölümlerin %32'si kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır ve 17.9 milyon kişi bu sebeple hayatını kaybetmiştir. Az ve orta gelirli olan ülkelerde sağlık hizmetlerindeki yetersizliğin tanı ve tedavide gecikme ve yetersizliğe yol açmasından dolayı kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölümlerin büyük çoğunluğu bu ülkelerde görülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan tüm bu ölümlerin %85'ine inme ve miyokard enfarktüsünün yol açtığı gösterilmiştir.[59] Kilo artışı, santral obezite, yüksek kan basıncı, dislipidemi, diyabet ve fiziksel inaktivite, tütün ve alkol kullanımı kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındadır. Doymuş yağların, tuz ve rafine karbonhidratların artmış tüketimi, meyve ve sebzelerin az tüketimi de kardiyovasküler hastalıkların riskini arttırmaktadır.

Risk faktörlerini azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişiklikleriyle kardiyovasküler hastalıklar %80 oranında önlenebilmektedir. Sağlıklı beslenme alışkanlıkları ile obezite gelişiminin engellenmesi, tütün kullanımının bırakılması ve düzenli fiziksel aktivite yapılması alınabilecek temel önlemlerdir. Aktif tütün içiciliğinin yanı sıra pasif içicilik de kardiyovasküler hastalık riskini büyük oranda arttırmaktadır. Tütün kullanımının bırakılmasından sonraki bir yıl içerisinde kardiyovasküler hastalık görülme riskinin yaklaşık yarıya düştüğü gösterilmiştir.[60] Bunun yanı sıra kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla günlük en az 30 dakika, kilo kontrolü amacıyla ise haftanın genelinde en az 60 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite önerilmektedir.[60]

Sağlıklı beslenme fazla kiloluluk ve obezite gelişimini önlemekte, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Temel olarak günlük harcanan enerji ile diyetten alınan enerjinin orantılı olması gerekmektedir. Diyetle alınan enerjinin en fazla %30'u yağlardan karşılanmalıdır. Doymuş yağ asitleri total ve LDL-kolesterolü

arttırmaktadır. Doymuş yağ asidi alımı ile kardiyovasküler hastalık riskinin doğrudan bağlantılı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu sebeple diyetteki yağ içeriğinin en fazla %10'u doymuş yağlardan, geri kalanı ise doymamış yağlardan oluşmalıdır. Doymuş yağ asitleri yerine en iyi tercih düşük kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle linoleik asittir. Trans yağ asitleri, doymuş yağ asitlerinden daha aterojeniktir. Çeşitli çalışmalarda trans yağ asitleriyle beslenmenin koroner kalp hastalıklarını arttırdığı gösterilmiştir. Bu sebeple trans yağlar en fazla toplam enerjinin %1'i kadarını oluşturmalıdır. Besinsel kolesterolün plazma kolesterolünü arttırmasına rağmen kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisine yönelik çalışmalar henüz çelişkilidir. Ancak besinsel kolesterol alımının olabildiğince kısıtlanması halen önerilmektedir. Diyetin rafine karbonhidrat içeriğinin tüm enerjinin %10'undan az olması önerilmektedir.[57] Ayrıca besinlerden günlük alınan tuz miktarının 5 gramdan (2300 mg sodyuma eş değer) az olması hipertansiyonun görülme sıklığını ve kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde azaltmaktadır.[61] Meyve-sebze tüketimini sağlığa yararlı etkileri bilinmekle birlikte kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisine dair yapılan çalışmalarda birçok kanıt ortaya çıkmıştır. Çalışmalarda artmış meyve-sebze tüketimi ile birlikte yağdan fakir diyet uygulandığında kan basıncında azalma olduğu gösterilmiştir.[61]

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları gibi birçok patolojiye zemin hazırlayan bir bozukluktur. Çalışmalarda özellikle inme ve koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin büyük kısmının zemininde hipertansiyonun bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca diastolik kan basıncında görülen 5-6 mmHg kadar artışın inme gelişme riskinde %35-40, koroner kalp hastalığı gelişme riskinde ise %20-25 artışa yol açtığı saptanmıştır.[61] Bunun yanı sıra hiperlipidemi ve diyabet kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığını arttıran ancak önlenebilir diğer risk faktörleridir. Bütün bu hastalıkların sebebiyet verebileceği olumsuz etkileri tarama ve erken tanı amacıyla yapılan tetkikler, doğru tedavi ve düzenli izlemler ile önlemek mümkündür.

2.6.2. Kanser

Kanser dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kanser 2020 yılında 10 milyona yakın ölüme

sebebiyet vermiştir.[62] Kanserin sebep olduğu mortalite, morbidite ve sosyoekonomik kayıp az ve orta gelirli ülkelerde daha belirgindir. Yüksek gelirli sanayileşmiş ülkelerde erken tanı ve kapsamlı tedavi olanakları sayesinde sağ kalım süresi daha uzun olmaktadır. Yaş ile birlikte risk faktörlerine maruziyetin artması sonucunda kanser görülme sıklığının arttığı görülmüştür.[62] Yaşlı nüfusun artışı, özellikle sanayileşmiş toplumların giderek daha sedanter hale gelmesi, alkolün ve işlenmiş, yoğun enerji içerikli besinlerin daha fazla tüketilmesi de kanserlerin yaygınlaşmasına sebep olmaktadır. Akciğer, meme, prostat, kolon ve rektum kanserleri en yaygın görülen kanserlerdendir. Kanserlerin en önemli risk faktörleri; tütün kullanımı, sağlıksız beslenme, obezite, alkol, fiziksel inaktivite, radyasyon ve hormonal faktörlerdir. Ayrıca asbest, arsenik, aflatoksin gibi kimyasallar ve bazı enfeksiyöz ajanlar (HCV, HPV vb.) de kanser gelişiminde rol oynayabilmektedir. Kanser gelişiminde etkili olan risk faktörlerine maruziyetin engellenmesiyle kanserden kaynaklı ölümlerin %30-50'sinin önlenebileceği gösterilmiştir. [62]

Kanserin en önemli risk sebebi tütün ve tütün ürünlerine maruziyettir. Tüm kanserlerin %30'unun tütün ürünlerinden kaynaklandığı, akciğer ve solunum yolunda gelişen kanserlerde bu oranın %80'lere ulaştığı saptanmıştır[57, 63] Sanayileşmiş ülkelerde ağız ve yemek borusu kanserlerinin %75'inin sebebi tütün ile alkol kullanımıdır. Obezite ve fazla kiloluluk kolon, pankreas, meme, endometrium, rektum, özefagus, böbrek kanseri sıklığının artmasına sebep olmaktadır.[63] Sağlıksız beslenme bir diğer önlenebilir kanser sebebidir ve gelişmiş ülkelerde kanserlerin yaklaşık %30'unda, gelişmekte olan ülkelerde ise %20'sinde beslenme faktörleri etkilidir. Bu oranlar ülkelere ve beslenme alışkanlıklarına göre değişiklik göstermektedir. Obeziteye sebep olmasının yanı sıra alkol tüketimi, aflatoksinler, tuzla korunmuş gıdalar gibi kanserle ilişkisi kanıtlanmış birçok etken sebebiyle sağlıksız beslenme kanser riskini arttırmaktadır. İşlenmiş ve tuzlanmış et, çok sıcak yiyecek ve içeceklerin kanser riskini arttırdığı kuvvetle olasıdır. Kansere karşı olası koruyucu etkisi olan bazı etkenler meyve-sebze tüketimi ve fiziksel aktivitedir.[57] Düzenli fiziksel aktivitenin özellikle kolon, endometrium ve meme kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir.[63] Mide kanseri riskini arttıran önemli bir etken Helicobacter pylori'dir. Ayrıca turşu, et gibi tuzla korunmuş gıdaların bazı beslenme faktörlerinin mide kanseri görülme olasılığını arttırdığı, C vitamini içeriğine bağlı olarak sebze ve meyvelerin tüketiminin ise olasılığı azalttığı görülmüştür.[57] Kolorektal kanserler sanayileşmiş ülkelerde 10 kat daha fazla

görülmektedir.[57] Fazla kilololuluk, obezite ve yetersiz fiziksel aktivitenin kolon kanseri riski ile ilişkili olduğu kesin olarak ispatlanmıştır. Bununla birlikte kırmızı et tüketiminin fazla olması ve etin özellikle işlenmiş ve tuzlanmış formda tüketilmesinin kolorektal kanser görülme sıklığının artışına sebep olduğu gözlenmiştir.[57] Karaciğer kanserleri az gelişmiş ülkelerde daha yaygındır. Aşırı alkol alımı, Hepatit B ve C gibi kronik hepatit enfeksiyonları, aflatoksin maruziyeti karaciğerde kanser gelişiminin sebeplerinden bazılarıdır.[57] Meme kanseri sıklığını belirleyen faktörlerden bazıları ilk adet yaşı, doğum sayısı, laktasyon süresi, bazı beslenme faktörleri ve fiziksel aktivite düzeyidir. Obezite serum östradiol düzeylerinin artışına bağlı olarak postmenapozal dönemde meme kanseri görülme riskini %50 oranında yükseltmektedir.[57]

Kanserlerde erken tanı büyük önem taşımaktadır. Erken tanı tedavi yanıtını arttırmakta, sağ kalımın uzamasına sebep olmakta ve daha kısa süreli tedavi ile hastalığın maliyetini ve sağlık sisteminin yükünü azaltmaktadır. Bu sebeple erken tanıyı mümkün kılan tarama tetkikleri büyük önem taşımaktadır. Risk faktörlerine yönelik alınan önlemler, tarama tetkikleri ve günümüzde mevcut olan çeşitli tedavi seçenekleriyle birlikte kanser mortalite ve morbiditesini azaltmak mümkündür.

2.6.3. Diyabet

Diyabet çoklu organ hasarıyla seyreden kronik bir hastalıktır. Diyabet sıklığı küresel olarak artmakla birlikte sanayileşmekte olan ülkelerde daha belirgin artış görülmektedir. Son 20 yıl içerisinde diyabet kaynaklı ölümlerde %3 artış olduğu gösterilmiştir.[64] Ayrıca diyabetin yıllar içerisinde tüm dünya ülkelerinde yol açtığı mali kayıp ve ekonomik yük de giderek fazlalaşmaktadır. Tip 1 diyabet genetik faktörlerin etkili olduğu otoimmun kaynaklı diyabettir. tip 2 diyabete göre daha nadir görülmektedir ve yaşam tarzı değişikliklerinin tip 1 diyabet riski üzerinde etkisi olduğu gösterilememiştir.[57] Dünya genelinde diyabet vakalarının büyük bir kısmından tip 2 diyabet sorumludur. Geçmişte orta yaştan itibaren sık görüldüğü bilinen tip 2 diyabet günümüzde obezitenin, sağlıksız beslenmenin ve sedanter bir yaşam tarzının yaygınlaşması sebebiyle çok daha genç yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Tip 2 diyabette genetik faktörlerin etkisi olmakla birlikte çevresel faktörler daha ön plandadır. Tip 2 diyabetin gelişimin önlenmesinde ve tedavisinde esas nokta yaşam tarzı değişiklikleridir. Vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça oranı ve bel çevresi gibi

ölçümlerin artışıyla paralel olarak tip 2 diyabet gelişme riskinin de arttığı gösterilmiştir. Bel çevresi ve bel-kalça ölçümü parametreleri santral obezite ve sebep olduğu insülin direnci hakkında bilgi vermekte ve tip 2 diyabet riskindeki artışı daha iyi göstermektedir.[57, 64] Çalışmalarda kilo vermenin insülin direnci üzerinde olumlu etkisi olduğu ve prediyabetin diyabete dönüşümünü engellediği ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra düzenli fiziksel aktivitenin diyabet riskini azalttığı ve insülin duyarlılığını yükselttiği saptanmıştır. Doymuş yağ asitlerinden zengin bir diyetle beslenme sonucu kan glukoz ve insülin düzeyleri doymamış yağdan zengin diyetle beslenmeye göre daha yüksek, diyabet riski daha fazla ve insülin duyarlılığı daha az olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Toplam yağ içeriği yüksekliği ise insülin düzeylerinde artışa sebep olarak diyabet gelişimini tetiklemektedir.[57] Ayrıca işlenmemiş karbonhidratlarla nişasta olmayan polisakkarit içeren besinler genel olarak düşük glisemik indekslidir ve glisemik kontrolü olumlu etkilemektedir. Bu sebeple sağlıklı beslenmede nişasta olmayan polisakkaritlere ve benzer etkilerinden dolayı işlenmemiş karbonhidratlara yer verilmesi önerilmektedir.[57]

Diyabet tanılı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve enfeksiyonların görülme sıklığı normal popülasyona göre birkaç kat artmıştır. Bunlar diyabette en sık ölüme sebebiyet veren komplikasyonlardır ve diyabet hastalarında retinopati, nöropati, diyabetik ayak gibi başka komplikasyonlar da görülmektedir. Bu komplikasyonların gelişmesi diyabet tedavisinin süresini uzatmakta, maliyeti arttırmakta ve tedavi sonuçlarını olumsuz etkilemektedir. Yüksek riskli hastalarda diyabetin periyodik olarak taranması, erken tanı konularak yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması, medikal tedaviye başlanması ve komplikasyonların gelişme riski açısından düzenli izlemlerin yapılması ile diyabet hastalığının sebep olduğu ölümlerin, iş gücü kaybının ve sağlık harcamalarının azalması sağlanabilmektedir.

2.6.4. Kronik Hava Yolu Hastalıkları

Kronik hava yolu hastalıkları sık rastlanılan bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardandır. Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner hipertansiyon ve mesleki akciğer hastalıkları başlıca kronik hava yolu hastalıklarındandır. KOAH dünyadaki ölümlerin 3. en sık sebebidir.[65] Astım çocuklarda en sık görülen kronik hastalık olmakla birlikte erişkinlerde de görülme

sıklığı yüksektir.[66] Bu grup hastalıklar sebebiyle meydana gelen ölümlerin görülme sıklığı az ve orta gelirli ülkelerde daha fazladır. Kronik hava yolu hastalıklarının başlıca risk faktörleri tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı, alt solunum yollarının tekrarlayan enfeksiyonları, alerjenler, mesleki kimyasal maruziyeti ve hava kirliliğidir. Kronik hava yolu hastalıkları ataklar halinde seyreden ve genellikle semptomatik inhaler tedaviler uygulanan kronik hastalıklardır. Bu hastalıklarda risk faktörlerin yönelik alınabilecek önlemler büyük önem taşımaktadır. Bu önlemlerin başında tütün ve tütün ürünlerine maruziyetin engellenmesi yer almaktadır. Bunun yanı sıra hava kirliliğinin giderilmesine yönelik önlemlerin alınması, allerjenlere ve asbest, silika gibi mesleki kimyasallara maruziyetin engellenmesi de gerekmektedir. Bu önlemler kronik solunum yolu hastalıklarında atakların sıklığını ve şiddetini azaltmakta, tedavi süresini kısaltmakta, yaşam kalitesini iyileştirmekte ve mortaliteyi düşürmektedir.

2.6.5. Obezite

Obezite ve fazla kiloluluk vücutta normalden fazla yağ birikimine bağlı olarak sağlık sorunlarının gelişmesi durumudur. Erişkinlerde vücut kütle indeksinin 25 kg/m2 ve üzerinde olması fazla kiloluluk, 30 kg/m^2 ve üzerinde olması ise obezite olarak değerlendirilmiştir.[67] 5 yaşından küçük çocuklar için Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği büyüme standartları medyanı baz alınarak 2 standart sapma üzerinde olması fazla kiloluluk, 3 standart sapma üzerine olması obezite olarak tanımlanmıştır. 5 yaşının üzerindeki çocuklarda fazla kiloluluk medyanın 1 standart sapma, obezite ise 2 standart sapma üzerinde olması olarak belirlenmiştir.[67]

Obezite son yüzyılda dünya genelinde en yaygın ve en önemli sağlık sorunlarındandır. Gelişmişlik düzeyinden bağımsız olarak tüm ülkelerde obezite sıklığı yıllar içerisinde artış göstermektedir. Son 45 yıl içerisinde dünya genelinde obezite görülme sıklığının 3 kat arttığı gösterilmiştir.[67] Ayrıca 2016 yılında yetişkin nüfusun %13'ünde obezite, %39'unda ise fazla kiloluluk mevcut olduğu ve her iki durumda da kadın-erkek dağılımının benzer olduğu saptanmıştır.[67] Bu belirgin artış günümüzde yoğun kalorili, karbonhidrat ve yağdan zengin, tuz oranı yüksek, mikrobesin içeriği yetersiz diyet tüketiminin ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşmış olmasına bağlanmaktadır. Obeziteye sekonder olarak inme, kalp damar hastalıkları, karaciğer yağlanması, diyabet, obstrüktif uyku apne sendromu gibi komplikasyonların gelişme

riskinin normal popülasyona göre daha yüksek olması obezitenin sebep olduğu sakatlıkların, erken ölümlerin, iş gücü kaybının ve ekonomik kayıpların artmasına sebep olmaktadır. Obezite çocukluk çağında da giderek daha sık görülmektedir. Son 45 yıl içerisinde 5 yaşının üzerindeki çocuklarda obezite sıklığının %4 iken %18'e yükseldiği gösterilmiştir. 2020 yılının Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 5 yaşından küçük yaklaşık 39 milyon çocukta fazla kilololuluk veya obezite mevcut olduğu saptanmıştır.[67] Çocukluk çağında görülen fazla kilololuluk ve obezite, yetişkinlik döneminde obezite ve obeziteye bağlı gelişebilecek hipertansiyon, koroner hastalıklar, insülin direnci, diyabet ve hiperlipidemi gibi birçok komplikasyonun görülme riskini arttırmakta ve yaşam süresinin kısalmasına sebep olmaktadır.[9]

Obezite günlük beslenmeyle alınan kalorinin harcanan kaloriden fazla olmasına bağlı olarak gelişmektedir ve önlenebilir bir hastalıktır. Şehirleşme ve sanayileşmenin giderek artmasına bağlı olarak yaygınlaşmakta olan sedanter yaşam tarzının değiştirilerek fiziksel aktiviteyi arttırmak obeziteyi önlemeyi yönelik yapılabilecek başlıca müdahalelerden biridir. Kilo kontrolü amacıyla haftanın genelinde en az 60 dakika orta yoğunlukta düzenli fiziksel aktivite yapılması önerilmektedir.[57] Düzenli fiziksel aktivite obezitenin yanı sıra diyabet, kardiyovasküler hastalık prevelansı üzerine de olumlu etki göstermektedir.

Obeziteyi önlemeye yönelik yapılabilecek bir diğer müdahale sağlıklı beslenme tarzının uygulanmasıdır. Şehirleşmenin toplumların yaşam biçimleri üzerindeki etkisine bağlı olarak yaygınlaşan dışarıda yemek yeme, aşırı yeme, atıştırma, düzensiz beslenme gibi yanlış beslenme alışkanlıkları obezite riskini arttırmaktadır. Bunun yanı sıra diyette tüketilen besinlerin içeriği de büyük önem taşımaktadır. Yoğun kalori içeren besinlerin fazla tüketilmesi obeziteye zemin hazırlayan faktörlerden biridir. Bu tarz enerji içeriği yüksek besinlerde yağ ve karbonhidrat içeriği de paralel olarak yüksek olmakta ve günlük alınan toplam enerjinin artışına yol açmaktadır. Ayrıca bu tarz besinler mikrobesin öğeleri ve su içeriği açısından fakirdir. Tüketilen besinlerin total yağ düzeyiyle birlikte içerdiği doymuş, doymamış ve trans yağ oranları da önem taşımaktadır. Diyette düşük miktarda doymuş ve trans yağ içeren, doymamış yağdan zengin besinler tercih edilmelidir. Bununla birlikte serbest şeker içeren gıdalar ve şekerle tatlandırılmış içecekler de içerdikleri enerji miktarı fazla olduğu için obezite gelişme olasılığını arttırmaktadır. Nişasta olmaya polisakkaritlere diyette yer

verilmesinin obeziteye karşı koruyucu etkisi bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[57]

Ayrıca obezite bir halk sağlığı sorunu olduğundan, sağlıklı beslenme seçeneklerinin daha ulaşılabilir hale getirilmesi, fast food beslenmeyi teşvik eden reklamların ve fast food gıda üretilen restoranların azaltılması, fiziksel aktiviteye yönlendiren uygulamaların yapılması ve uygun alt yapının oluşturulması, aile yemeklerinin daha sık yenilmesi, ebeveynlerin besin seçimleri ve beslenme tarzı açısından çocuklarına doğru örnek olması, okullarda çocukların sağlıklı, kaliteli beslenmeye ve fiziksel aktiviteye teşvik edilmesi gibi toplumsal girişimlerin de obezite prevelansı ve insidansını azaltmak amacıyla uygulanması gerekmektedir.

2.6.6. Obezitenin Değerlendirilmesi

Obezitenin erkenden tanınması yol açacağı bozuklukların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu durum özellikle çocukluk çağında ve ergenlik döneminde daha büyük önem taşımaktadır. Bu sebeple obezitenin saptanmasında ve değerlendirilmesinde, obeziteye sekonder komorbiditelerin gelişme risklerinin öngörülmesinde birtakım ölçümler kullanılmaktadır. Vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel-kalça oranı bunlardan bazılarıdır. Obezite değerlendirmesinde uygulama kolaylığı ve tekrarlanabilirliği nedeniyle VKİ sıklıkla tercih edilmektedir. Çocuklarda VKİ toplumlara göre belirlenmiş değerlerde 85 persantil ve üzerinde olması fazla kiloluluk, 95 persantil ve üzerinde olması ise obezite olarak değerlendirilmiştir.[68] VKİ'nin yüksekliğinin diyabet ve bazı kanser türleriyle birlikte özellikle kardiyovasküler hastalıklar ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.[67] Ancak VKİ sadece toplam vücut ağırlığıyla ilişkili olduğundan vücutta bulunan yağ kütlesi miktarı ve bölgesel yağlanma hakkında net bilgi vermemekte ve yaş, cinsiyet, etnik farklılıklar ve puberte evresi gibi etkenlere göre vücut yağlanmasının ve VKİ referanslarının farklılık göstermesi gibi sınırlılıkları bulunmaktadır.[57] Ayrıca VKİ'de meydana gelen değişimler vücudun yağ kütlesi ve yağsız kütle miktarındaki değişimi yansıtmamaktadır.[68] Kardiyovasküler bozuklukların görülme sıklığını total vücut ağırlığının artışından daha çok vücudun yağ kütlesinin miktarındaki artış etkilemektedir. Yağ kütlesindeki artışından kaynaklanan yüksek kardiyovasküler hastalık riski VKİ'nin normal kabul edildiği aralıklarında da geçerlidir. Dolayısıyla normal VKİ'ye sahip

bireylerde yağ kütlesindeki artışın VKİ aracılığıyla saptanamaması bir dezavantaj olarak değerlendirilmektedir.[69] VKİ obezite değerlendirmesinde kullanılan temel bir yöntem olmakla beraber çalışmalarda bu yöntemin birtakım sınırlılıklarının ve dezavantajlarının mevcut olduğu gösterilmiştir.

Bel çevresi abdominal obeziteyi gösteren basit, yinelenebilir ve obezite açısından güvenilir bir ölçüttür. VKİ'den farklı olarak doğrudan visseral yağ dokusuyla ilişkili bilgi vermekte ve hem çocuklarda hem erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar ve sebep olduğu mortalite açısından önemli bir risk göstergesi olarak kabul edilmektedir.[70, 71] Çalışmalarda bel-kalça oranının sıklıkla yetişkinlerde kullanıldığı ancak bel çevresi ölçümünün hem yetişkinler hem de pediatrik popülasyon için uygun olduğu gösterilmiştir.[72] Kalça çevresi ölçümü gluteal kaslar ve kalça deri altı yağ dokusunun toplamından oluşmaktadır. Bel çevresi ölçümüne benzer olarak bel-kalça oranının miyokard enfarktüsü başta olmak üzere kardiyovasküler hastalık gelişme riskini en iyi yansıtan göstergelerden biri olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[73] Bu durum bel çevresinin ve bel-kalça oranının vücut kompozisyonu hakkında bilgi vermesi, VKİ'nin ise sadece vücut ağırlığı ile ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte kadınlarda bel-kalça oranı yüksekliği kardiyovasküler hastalık riski açısından erkeklerden daha anlamlı bulunmuştur.[73] Bel çevresinin VKİ ile birlikte ele alınmasının obezite değerlendirmesinde daha etkili sonuçlar sağladığı belirtilmiştir.[10]

2.6.7. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom son yüzyılda sık rastlanılan ve önemi giderek artan bir sorundur. Metabolik sendromda görülen glukoz intoleransı ve hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon, santral obezite gibi bozukluklar kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi hastalıkların görülme sıklığını ve yol açtıkları mortaliteyi arttırmaktadır. Metabolik sendrom tanısı olan hastalarda diyabet görülme olasılığı 5 kat, kardiyovasküler bozuklukların görülme olasılığı ise 3 kat artmıştır.[71, 74] Çocuk ve ergenlerde obezite ve sonrasında metabolik sendrom görülme sıklığının giderek arttığı ve bu durumun erişkinlikte diyabet, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından risk oluşturduğu çalışmalarda bildirilmiştir.[10, 75]

Metabolik sendrom bileşenleri; açlık glukoz düzeyi artışı (≥100 mg/dL), yüksek kan basıncı (sistolik kan basıncı (SKB)≥130 mm/Hg veya diyastolik kan basıncı (DKB)≥80 mm/Hg), trigliserid düzeylerinde yükseklik (≥150 mg/dL), HDL-kolesterol düzeyinde düşüş (<40 mg/dL) ve bel çevresinde artıştır (≥90 persantil) ve tanı için bel çevresinde artışla birlikte diğer bileşenlerden en az ikisinin mevcut olması gerekmektedir. Abdominal obezite ve bel çevresinde artış metabolik sendromun diğer bileşenleriyle yakın ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.[10] Bel-kalça oranı ölçümüyle yapılan değerlendirilmelerde de benzer ilişkiler saptanmakla birlikte bel çevresinin visseral yağ dokusu ve metabolik sendrom ile daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.[76] Çocuklarda da benzer şekilde bel çevresi ölçümlerinin dislipidemi, insülin yüksekliği, kan basıncı yüksekliği gibi kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin risk faktörleri olan bozukluklar açısından ön gördürücü olduğu gösterilmiştir.[75] Bu sebeple karın çevresindeki yağ dokusu artışından kaynaklanan yüksek metabolik riskleri olan çocukların belirlenmesinde bel çevresi ölçümlerinin de obezite değerlendirmelerinde göz önünde tutulması önerilmektedir.[10]

Obeziteden bağımsız olarak bel çevresinin artışıyla insülin, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeylerinde artış, HDL-kolesterol düzeylerinde düşüş olduğu gözlenmiştir.[75] Bununla birlikte sistolik ve diastolik kan basınçlarında da yükselme olduğu saptanmıştır.[71] Bel çevresinin metabolik değerler üzerindeki etkilerine yönelik değerlendirmeler bireyin yaşı, boyu ve kilosundan bağımsız olarak yapılmıştır ve benzer ırk ve cinsiyet özellikleri taşıyan bireyler arasında tutarlı sonuçlar elde edilmiştir.[75]

Abdominal obezitenin sebep olduğu önemli bozukluklardan biri de insülin direncidir. Vücut yağ dağılımının periferik ağırlıklı olduğu durumlarda santral yağlanmaya göre insülin direncinin daha hafif düzeylerde olduğu saptanmıştır.[77] Plazma insülin düzeyleri metabolizma tarafından esas olarak plazma glukoz düzeyleriyle ilişkili şekilde ayarlanmaktadır ve hiperglisemi gelişiminde insülin direnci veya beta hücrelerinin işlev bozukluğu rol oynamaktadır. Bu sebeple hiperglisemide insülin direnci ve beta hücrelerinin işlev yetersizliğinin etkisini belirlemek amacıyla açlık plazma insülin ve glukoz düzeyleri HOMA olarak isimlendirilen matematiksel bir formül ile değerlendirilmektedir.[78] İnsülin direncinin saptanmasında ve izleminde insülinin plazma düzeyleri ve HOMA-IR değerleri kullanılmaktadır. Ergenlik döneminde meydana gelen hormonal değişiklikler, VKİ'nin artışı, vücut

kompozisyonunda değişiklik gibi sebeplerle insülin direnci geliştiği gösterilmiştir.[79, 80] Genel olarak insülin duyarlılığındaki bu azalma puberte sonrasında düzelmektedir. Ancak obezite varlığında insülin direncini devam etmekte ve bu durum komorbid hastalıkların görülme riskinin artmasına sebep olmaktadır.[79] Dolayısıyla plazma insülin düzeyinin ölçümü ve HOMA-IR değeri kullanılarak insülin direncinin mümkün olan en erken dönemde saptanması ve gerekli girişimlerin yapılması büyük önem taşımaktadır.[80] Bu ölçümlerin değerlendirilmesinde cinsiyet ve yaşa göre belirlenmiş persantillerin kullanılması önerilmektedir.[10]

İnsülin direnci hipertansiyon, glukoz intoleransı, diyabet, karaciğer yağlanması ve hipertrigliserideminin daha ön planda olduğu dislipidemi gibi tabloların gelişimini kolaylaştırmaktadır.[80-82] Bir çalışmada bireylerde trigliserid yüksekliğine, insülin direncinin de eşlik ettiği, plazma insülini ve HOMA-IR düzeylerinde yükseklik geliştiği saptanmıştır.[80] İnsülin direncine bağlı gelişen yüksek insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin ayrıca hipertansiyon ile doğrudan ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.[81]

Metabolik sendrom ve obezite önlenebilir hastalıklardır. Yetersiz fiziksel aktivite ve yanlış beslenme tarzı bu hastalıkların başlıca sebeplerindendir. Bu sebeple fiziksel aktivitenin arttırılması, sağlıklı beslenme tarzının benimsenmesi obezite ve metabolik sendrom gelişimini önleme yolunda alınabilecek en temel önlemlerdendir. Sağlıklı beslenme için genel olarak karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek olmayan, düşük glisemik indeksli, kompleks karbonhidratları içeren, doymamış yağ asitlerinden zengin, lif oranı yüksek besinler tüketilmelidir. Diyette meyve, sebze, tahıl, bakliyat, süt ürünleri gibi besin gruplarının tümü dengeli dağılım göstermelidir. Bu gibi bireysel önlemlerin yanı sıra toplum genelinde sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite seçeneklerine erişimi kolaylaştıran, teşvik edici toplumsal müdahalelerin yapılması önem taşımaktadır.

2.7. Karbonhidrat Metabolizması Bozukluklarında Uygulanan Beslenme Tedavilerinin Kronik Hastalıklarla İlişkisi

Karbonhidrat metabolizma bozukluklarına yönelik beslenme tedavilerinde bazı karbonhidrat kaynaklarının ve besin gruplarının kısıtlanması veya hiç kullanılmaması, alternatif karbonhidrat kaynaklarının diyete eklenmesi, sık aralıklarla

beslenme gibi düzenlemeler yapılmaktadır. Bu düzenlemeler sonucunda protein, karbonhidrat, yağ gibi temel besin öğelerinden sağlanan enerji oranlarında anlamlı farklılıklar olmaktadır. Sonuçta kısa veya uzun vadede vitamin, mineral, eser element eksikliklerinin gelişmesi, aşırı enerji alımına bağlı tartı artışı, diyetin yeterince tüketilememesi nedeniyle metabolik sorunlar veya tartı kaybı gibi istenmeyen durumlarla karşılaşabilmekte ve hastaların kan biyokimyalarında ve antropometrik ölçümlerinde değişiklikler olabilmektedir. Karbonhidrat metabolizma bozukluklarının beslenme tedavilerinde yapılan girişimler obezite ve metabolik sendrom gelişimine yol açmakta ve bu hastalıklarda uzun vadede diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişimi için zemin oluşturabilmektedir.[10] Ancak karbonhidrat metabolizma bozuklukları nadir görülen hastalıklardır ve bu sebeple uygulanan beslenme tedavilerinin sebep olduğu kısa veya uzun vadede beslenme ile ilişkili kronik hastalıklar açısından risk oluşturabilecek antropometrik ve biyokimyasal değişikliklere yönelik yapılan çalışmalar yetersizdir. Ayrıca mikrobesin öğelerinin eksikliğine bağlı olarak enfeksiyonlar, kemik bozuklukları gibi birçok hastalığa da daha sık rastlanmaktadır. Karbonhidrat metabolizma bozukluklarının klinik tablolarında görülen kusma, iştahsızlık gibi bulgulara bağlı gelişen yetersiz besin alımı veya besin kaybı tedavi edilmediği takdirde uzun vadede beslenme yetersizliği tablolarına sebep olabilmektedir.

Galaktozemide tedaviye yönelik süt ve süt ürünleri diyetten çıkarılmakta ve kemik mineral yoğunluğu bu durumdan olumsuz etkilenmektedir. Osteopeni ve osteoporoz gelişiminin önlenmesi için galaktozemi hastalarında beslenme tedavisine gerekli kontroller yapıldıktan sonra destek amaçlı D vitamini ve kalsiyumun eklenmesi önerilmektedir.[4] Galaktozemide düşük kemik yoğunluğu hastaların yaklaşık %25'inde bildirilmektedir. Bu duruma diyet değişiklikleriyle birlikte kollajen yapısındaki bozuklukların da sebep olabileceği öne sürülmüştür.[6] Galaktozemi hastalarında VKİ'si daha yüksek olanların kemik mineral yoğunluğunun da daha iyi olduğu gösterilmiştir.[6] Benzer şekilde yağsız vücut kitlesinin fazla olmasının da kemik yoğunluğunu olumlu etkilediği ve güçlü bir etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda klasik galaktozemide daha belirgin olmak üzere galaktozemi hastalarında yağsız vücut kitlesinde azalma saptanmıştır.[6, 83]

Glikojen depo tip 1 ve tip 3 hastalarında normoglisemiyi sağlamaya yönelik beslenme tedavisinde sık aralıklarla beslenme ve çiğ mısır nişastası tüketimi, galaktoz

ve fruktoz alımının kısıtlanması gibi değişiklikler hastalık tipine uygun olarak önerilmektedir. Bu sebeple diyet tedavisi alan hastalarda aşırı miktarda enerji alımı riski her zaman mevcuttur, ayrıca vitamin ve mineral eksiklikleri de görülebilmektedir. Glikojen depo tip 1 hastalığında fazla kiloluluk ve obezite sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[5] Glikojen depo tip 3 hastalarında da fazla miktarda karbonhidrat alımı tartı artışıyla sonuçlanabilmektedir.[7] Aynı zamanda GSD tip 3'te kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu saptanmıştır.[7] Bir çalışmada hepatik glikojenozlarda VKİ'nin ve vücut yağ kütlesinin arttığı, yağsız vücut kitlesinde ise azalma olduğu gözlenmiştir. VKİ ve yağ kütlesindeki artışın çiğ mısır nişastası tüketimi ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.[84] Bir başka çalışmada GSD tip 3 hastalarında protein içeriği yüksek diyetle beslenmenin kas yıkımını azaltabileceği ve yağsız vücut kitlesi üzerine olumlu etki gösterebileceği öne sürülmüştür.[85]

Karbonhidrat metabolizma bozukluklarında düzenlenen diyet tedavilerine iyi uyum sağlanmasına ve izlemlerin düzenli bir şekilde yapılmasına rağmen vücut kompozisyonunda bazı olumsuz değişiklikler meydana gelebilmektedir. Ancak yağsız vücut kitlesi ile yağ kitlesi arasında olması gereken dengenin sağlanabilmesi için düzenli fiziksel aktivite ve kilo kontrolüne yönelik yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması gerekmektedir. Bireysel olarak alınan bu önemlerin etkinliğinin artması ve devamlılığının sağlanması için kilo kontrolüne yönelik olan bu süreç toplumda da bazı düzenlemelerle desteklenmelidir. Toplumda izlenecek yolların belirlenmesi için obeziteye yatkınlık oluşturan faktörlerin belirlenmesi atılması gereken öncelikli adımdır. Daha sonra toplumun obezite bilincini arttırmaya yönelik eğitim ağırlıklı politikalar başta olmak üzere sağlıklı beslenmeye ulaşımın kolaylaştırılması, "fast food" beslenme seçeneklerinin azaltılması, toplumu sağlıklı beslenmeye özendirici reklamların yapılması, fiziksel aktivite olanaklarının artırılması için gerekli alt yapının sağlanması, toplumun teşvik edilmesi ve tüm bunların kanun düzenlemeleriyle desteklenmesi doğru bir yaklaşım olacaktır.

2.8. Bulaşıcı Olmayan Kronik Hastalıkların ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, metabolik sendrom gibi bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların saptanması, değerlendirilmesi veya gelişme riskinin öngörülebilmesi amacıyla bazı ölçümler ve besin tüketim kayıtlarının

değerlendirilmesi kullanılmaktadır. Normal bir büyüme-gelişmenin sağlanabilmesi için besin gereksinimi ile besin alımının dengeli olması gerekmektedir. Dolayısıyla beslenme durumunun değerlendirilmesi beslenme yetersizliklerinin veya aşırı besin alımına bağlı fazla kiloluluk, obezite gibi tabloların saptanmasında ve önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan temel yöntemlerden biri ardışık üç gün boyunca besin tüketim kaydının alınmasıdır.[86] Bu yöntem hastanın diyetle aldığı ortalama kalori ve besin öğesi miktarlarının yaşa göre belirlenmiş standart alım miktarlarıyla karşılaştırılmasına imkan vermektedir.[86]

Obezite değerlendirmesinde çok önemli bir yeri olan VKİ'nin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve bazı kanser türleri açısından risk faktörü olduğu, VKİ de meydana gelen artışın bu hastalıkların görülme riskini arttırdığı bildirilmiştir.[67] Yüksek VKİ değerlerinin kardiyovasküler hastalıklarla yakın ilişkili olduğu başka bir çalışmada da gösterilmiştir.[68] VKİ, vücudun yağ dağılımı hakkında bilgi vermemesine rağmen uygulama kolaylığı ve tekrarlanabilir olması nedeniyle kronik hastalıkların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kardiyovasküler hastalık gelişme riskini vücut yağ kütlesindeki artış toplam vücut ağırlığının artışından daha fazla etkilemektedir. VKİ normal olmasına rağmen vücut yağ kütlesinde artış olan bireylerde kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.[69] Bel çevresi ölçümü obezite ve metabolik sendromun değerlendirilmesinde kullanılan basit ve güvenilir bir ölçümdür. Bunun yanı sıra visseral yağ dokusu hakkında bilgi vermesi açısından vücut kitle indeksine göre daha avantajlıdır. Visseral yağ dokusunun değerlendirilmesine olanak sağladığı için bel çevresi ölçümü hem çocuklarda hem erişkinlerde kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk göstergesi olarak kabul edilmektedir.[70, 71] Bel-kalça oranı, bel çevresi ölçümüne benzer şekilde vücut kompozisyonu hakkında bilgi veren bir ölçümdür. Bu sebeple bel-kalça oranının kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin en iyi göstergelerinden biri olduğu gösterilmiştir.[71] Kalça ölçümü esas olarak gluteal kasları içerdiğinden, bel-kalça oranının insülin direnci ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir.[77]

Bel çevresinin metabolik sendromu oluşturan diğer bileşenlerle yakın ilişkide olduğu ve bel çevresinde meydana gelen artışın trigliserid, ve LDL-kolesterol düzeylerinde artışa, HDL-kolesterol düzeylerinde ise düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir.[75] Ayrıca bel çevresi artışının yüksek sistolik ve diastolik kan basıncı

değerlerine yol açtığı saptanmıştır.[71] Abdominal obezite ve bel çevresi artışının insülin direncinin gelişiminde kolaylaştırıcı etkisi bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada bel çevresi değerlerindeki artışa paralel olarak insülin ve HOMA-IR değerlerinde de artış olduğu gözlenmiştir.[75] İnsülin direnci bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, dislipidemi, karaciğer yağlanması, hipertansiyon gibi komorbiditelerin görülme riskini arttırmaktadır.[80-82] Bu sebeple HOMA-IR ve plazma insülin değerleri kullanılarak insülin direncinin olabildiğince erken dönemde saptanması gerekmektedir.[80]

Yapılan çalışmalarda bazı aminoasit düzeylerinin diyabet, obezite, metabolik sendrom gibi durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dallı zincirli aminoasitler ile fenilalanin ve tirozin aromatik aminoasitlerin düzeylerindeki artışın diyabet gelişiminin bir göstergesi olduğu, özellikle obez bireylerde insulin düzeyleri ve HOMA-IR değerleriyle korelasyon gösterdiği çalışmalarda belirtilmiştir.[87-89] Benzer şekilde metiyonin, glutamin ve glutamat düzeylerinin obezlerde obez olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.[89] Bir başka çalışmada ise düşük lösin ve izolösin düzeylerinin, insulin duyarlılığının önemli bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir.[90] Aminoasit düzeyleri ile vücıt kompozisyonunun ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada izolösin, valin, lösin, lizin, triptofan, lizin, sistin ve glutamat düzeyleri ile VKİ ve visseral obezitenin pozitif; asparajin, sitrülin, serin, ve glisin düzeyleri ile negative ilişkili olduğu gösterilmiştir.[91] Ayrıca dallı zincirli aminoasitlerin VKİ'den bağımsız olarak bir kardiyometabolik risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur.[92, 93]

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar önlenebilir niteliktedir ve risk faktörlerinin belirlenip ortadan kaldırılmasıyla yol açtıkları mortalite ve morbiditenin azaltılması mümkündür. Bu sebeple birtakım antropometrik ölçümler ve biyokimyasal tetkikler aracılığıyla bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların ve risk faktörlerinin erken dönemde tespit edilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması büyük önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma gözlemsel ve prospektif bir çalışma olarak planlanmış olup, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda Mart 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma 2019/8193 numaralı dosya ile İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından kabul edilmiştir. Çalışmaya İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinden takipli bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan hastalar ve gönüllülerin dahil edilmesi planlanmıştır.

Çalışma grubunun İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniğinde karbonhidrat metabolizma bozukluklarından klasik galaktozemi, glikojen depo hastalığı tip 1, glikojen depo hastalığı tip 3 veya fruktoz metabolizması bozukluğu (herediter fruktoz intoleransı, fruktoz-1,6-bifosfataz eksikliği) tanılarından biriyle izlenen ve hastalığa yönelik beslenme tedavilerini uygulayan, 2 yaşın üzerinde, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan oluşturulması planlanmıştır. 2 yaşın altında olmak çalışmaya dahil edilmeme kriteri olarak belirlenmiştir. Klasik galaktozemi, GSD tip 1, GSD tip 3 ve fruktoz metabolizması bozukluğu tanılı hastalardan tanılarına göre hastalık gruplarının oluşturulması, kontrol grubunu oluşturmak için öncelikli olarak çalışmaya alınan hastaların sağlıklı olan kardeşlerinin tercih edilmesi planlanmıştır. Çalışmaya hasta gruplarından 25'er hasta, kontrol grubundan 25 hasta toplamda 125 katılımcı alınması planlanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların beslenme anamnezlerinin ve 3 günlük besin tüketim kayıtlarının alınması, kilo, boy, vücut kütle indeksi ve bel çevresinden oluşan antropometrik ölçümlerinin yapılması, bel-kalça oranı, vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesini içeren biyoelektriksel empedans ölçümlerinin yapılması planlanmıştır. Biyokimyasal tetkiklerinden plazma insulin düzeyi, glukoz, ürik asit, kreatinin, BUN, albümin, AST, ALT, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, HbA1c, hsCRP, HOMA indeksi, plazma kantitatif amino asit düzeylerine bakılması planlanmıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun boy ölçümlerinin SECA 213 stadiyometresi (60-210 cm), ağırlık ölçümlerinin SECA elektronik tartı cihazı, bel

çevresi ölçümlerinin ise milimetrik ölçüm yapılabilen, esnek bir mezura kullanılarak yapılması planlanmıştır. Antropometrik ölçümler esnasında hastaların standart bir anatomik pozisyonda bulundurulması ve ölçümlerin ağır giysiler ile ayakkabılar çıkarılarak yapılması planlanmıştır. Ağırlık ölçümü esnasında hastaların herhangi bir destek almamaları planlanmıştır. Boy ve ağırlık değerlendirilmesinde 18 yaş altında Olcay Neyzi ve ark.'nın Türk çocukları için belirlediği referans değerlerinin kullanılması planlanmıştır.[94] 18 yaş altında bel çevresi ölçümlerinin değerlendirilmesinin Öztürk ve ark.nın belirlediği persantil değerlerine göre yapılması planlanmıştır.[95] Bel çevresi 18 yaş üzerindeki katılımcılar için Sönmez ve ark.'nın çalışmasındaki değerler esas alınması normalin üst sınırı kadınlarda 80 cm, erkeklerde 90 cm olarak kabul edilmesi planlanmıştır.[70] 18 yaşın altında bel çevresinin 90. persantilin altında olmasının normal olarak değerlendirilmesi kabul edilmiştir.[10]

Vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesinden oluşan vücut kompoziyonunun InBody 230, Biospace (Biospace Co., Ltd, Güney Kore) cihazı aracılığıyla biyoempedans analizi yapılarak belirlenmesi planlanmıştır. Hastaların ölçümlerinin uzamış açlıkta hipoglisemi riski olan GSD tip 1 ve GSD tip 3 hastalarında beslenme öncesi, diğer hastalarda ve kontrollerde 8 saat açlık sonrası, kalın giysilerinin, çoraplarının ve üzerinde metal bulunan tüm aksesuarların çıkartılarak yapılması planlanmıştır. Ölçüm esnasında hastaların ayakta, kollar ve bacaklar birbirine temas etmeden, ayak tabanları cihazın üzerindeki metal plakalara tam temas edecek şekilde durması ve iki eliyle iki tarafta bulunan kolları baş parmaklarını metal plakaya denk getirecek şekilde tutulmasının sağlanması planlanmıştır. Biyoempedans analizi sonucunda vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesinin kg olarak değerlerinin yanı sıra bel-kalça oranı değerinin de elde edilmesi planlanmıştır. Vücut kütle indeksinin ağırlığın kilogram cinsinden değerinin boyun metre cinsinden değerinin karesine bölünmesiyle kg/m^2 olarak elde edilmesi kabul edilmiştir. Çalışma grubunda 18 yaş altında olanlarda vücut kütle indeksinin değerlendirilmesinde Z skorunun esas alınması ve +1 SD ile -2 SD arası normal, +1 ile +2 SD arası fazla kilolu, +2 SD'nin üzeri obez, -2 SD'nin altı ise malnutrisyon olarak değerlendirilmesi kabul edilmiştir. Çalışma grubunda 18 yaşın üzerindeki hastaların vücut kütle indeksi 18,5-24,9 olanların normal, <18,5 olanların düşük kilolu, 25-29,9 olanların fazla kilolu ve >30 olanların obez olarak belirlenmesi kabul edilmiştir.

Çalışma gruplarından alınan besin tüketim kayıtlarının analizinde 8. sürüm BeBis diyet analiz programının kullanılması planlanmıştır. Yapılan analizlerin sonucunda çalışma gruplarının diyetlerindeki karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan enerji yüzdelerinin belirlenmesi planlanmıştır. Hasta gruplarının tanılarına göre belirlenmiş beslenme sıklıklarına uyumuna, diyetlerine ilave edilen özel tıbbi besin veya çiğ mısır nişastasının gereksinimlere göre belirlenmiş miktarlarda tüketilmesine, metabolizma bozukluğu olan karbonhidratları içeren, diyetten çıkarılmış veya kısıtlanmış besinleri tüketim durumuna göre diyet uyumlarının değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışma gruplarından tanılarına göre GSD tip 1 ve GSD tip 3 hastalarında beslenme öncesinde, diğer hasta gruplarında ve kontrol grubunda 8 saatlik açlık sonrası plazma insulin düzeyi, glukoz, ürik asit, kreatinin, BUN, albümin, AST, ALT, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, HbA1c, hsCRP ve kantitatif aminoasit tetkiklerinin yapılması amacıyla kanlarının alınması planlanmıştır. Kantitatif aminoasit tetkikinin aminoasit kitleri kullanılarak Thermo TSQ Quantum Access LC-MS/MS Dionex Ultimate 3000 RS UHPLC marka cihazda çalışılması planlanmıştır. Tetkik sonuçlarından elde edilen glukozun mmol/L cinsinden değeri ve insülinin μU/mL cinsinden değerinin çarpımının 22,5'e bölünmesiyle insülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR değerleri elde edilmesi kabul edilmiştir. İnsülin direnci için HOMA-IR eşik değerinin erişkin katılımcılar için 2,5, 18 yaş altındaki katılımcılar için ise 3,16 olarak kabul edilmesi planlanmıştır.[70]

Verilerin ortalama frekans, standart sapma, medyan en yüksek ve en düşük, oran değerleri tanımlayıcı istatistiklerinin yapılmasında kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımının ölçülmesinde Kolmogov Simirnov testinden yararlanılması planlanmıştır. Bağımlı nicel verilerin analizinin yapılmasında Kruskal-Wallis, ANOVA (Tukey test), Mann-Whitney u testi kullanılması planlanmıştır. Bağımsız nitel verilerin analizinin yapılmasında Ki-kare testi, Ki-kare testi için uygun koşullar sağlanmadığında Fischer testinin kullanılması planlanmıştır. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanılması planlanmıştır. Analizlerin SPSS 28.0 programı kullanılarak yapılması planlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Çalışma grupları toplamda 90 karbonhidrat metabolizması bozukluğu tanılı hasta ile hastaların sağlıklı kardeşlerinden oluşan kontrol grubundaki 25 kişi olmak üzere toplam 115 katılımcıdan oluşmaktadır. Hasta grubunun ise %40'ı kadın, %60'ı erkek; kontrol grubunun ise %44'ü kadın, %56'sı erkektir. Hasta grupları ile kontrol arasında cinsiyet açısından istatiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-1). Hasta grupları; GSD tip 1 tanılı 24 hasta, GSD tip 3 tanılı 21 hasta, galaktozemi tanılı 25 hasta ve fruktoz metabolizması bozukluğu tanılı 20 hastadan oluşmaktadır (Tablo 4-1). Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı istatiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-1). GSD tip 1 tanılı hastaların %70,8'inde, GSD tip 3 tanılı hastaların %76,2'sinde, galaktozemi tanılı hastaların %68'inde, fruktoz metabolizması bozukluğu tanılı hastaların %65'inde ve kontrol grubunun %72'sinde akraba evliliği saptanmıştır. Hasta grupları arasında tanı alma yaşı açısından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-1). GSD tip 1 tanılı hastaların %20,8'inin, GSD tip 3 tanılı hastaların %33,3'ünün, galaktozemi tanılı hastaların %20'sinin ve fruktoz metabolizması bozukluğu tanılı hastaların %40'ının aynı tanıya sahip kardeşi olduğu gösterilmiştir. Hasta grupları arasında bu açıdan anlamlı düzeyde farklılık gösterilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-1).

4.2. Glikojen Depo Tip 1 Hasta Grubu

Glikojen depo tip 1 hasta grubu 24 hastadan oluşmakta olup hastaların cinsiyete göre dağılımı 9 kadın (%37,5) ve 15 erkek (%62,5) idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 17,2 ± 5,6 (medyan:17, dağılım:8,0-33,0) yıldır ve yaş açısından kontrol grubu ve diğer hasta grupları ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-1). GSD tip 1 hastaları ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı ve akraba evliliği sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-1). GSD tip 1 ve kontrol grubu arasında tartı Z skoru ve VKİ Z skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış ($p>0,05$), boy Z skoru ise kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4-2, 4-3, 4-4). Bel çevresi ve yağ kütlesi değerleri yüzdeleri GSD tip 1

hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır. ($p>0,05$) Ancak yağsız kas kütlesi (SMM) değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4-9). İnsülin, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleri açısından kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-8). GSD tip 1 hastalarının biyokimyasal tetkiklerinde AST, ALT ve ürik asit değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; kreatinin düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4-5, 4-6). GSD tip 1 hastalarının son ölçüm AST değerleri (43,5±30,8 IU/L) kontrol grubundan (20,8±9,1 IU/L) yüksek saptanmakla birlikte hastaların ilk başvurularındaki AST değerlerine (228,1±294,0 IU/L) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Aynı şekilde hastaların son ölçüm ALT değerleri (37,8±27,6 IU/L) kontrol grubundan (18,8±15,4 IU/L) yüksek bulunmuş ancak hastaların ilk başvurularındaki ALT değerlerine (139,5±165,7 IU/L) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4-5). Trigliserid ve kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p<0,05$), HDL-kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($p<0,05$) saptanmış, LDL-kolesterol düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-7). Glukoz, BUN, albumin ve hsCRP düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 4-5, 4-6, 4-8). Kantitatif aminoasit analizinde ornitin, sitrülin, histidin, treonin, fenilalanin ve arjinin aminoasitlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; glutamat ve alanin aminoasitlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tirozin, glisin, glutamin, lizin, metilhistidin, triptofan, sistein, lösin, valin, izolösin, prolin, hidroksiprolin ve asparajin aminoasitlerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-11, 4-12, 4-13). GSD tip 1 hastalarının besin tüketim kayıtlarında karbonhidrattan elde edilen enerji yüzdesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek; protein ve yağdan elde edilen enerji yüzdesi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4-10). Bunun yanı sıra karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarına düzenlenen beslenme tedavilerinde karbonhidrat içeriği en yüksek olan, protein ve yağ içeriği en düşük olan grubun GSD tip 1 hasta grubu olduğu görülmüştür (Tablo 4-10). GSD tip 1 hastalarının %58,3'ünün diyet tedavilerine tam

olarak, %41,7'sinin ise kısmen uyum gösterdiği görülmüştür (Tablo 4-10). Diyet tedavisine tamamen uyumsuz olan hasta tespit edilmemiştir. GSD tip 1 hasta grubunun %58,3'ünün sadece oral yolla beslendiği, %29,2'sinin oral yolla birlikte PEG yoluyla beslendiği, %12,5'inin ise oral yolla birlikte nazogastrik sonda yoluyla beslendiği saptanmıştır (Tablo 4-10). GSD tip 1 hastalarının tanı alma yaşı 14,8±29,5 (medyan:5, dağılım:3,0-144,0) ay olarak saptanmıştır (Tablo 4-1). Hasta grupları arasında tanı alma yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4-1). GSD tip 1 hastalarında en sık başvuru şikayetinin karın şişliği (%45,8) olduğu ve emmede azalma (%25), konvülziyon (%16,7), kusma (%8,3) ve bilinç değişikliğinin (%8,3) diğer sık rastlanan başlangıç semptomları olduğu görülmüştür (Tablo 4-1). Hastaların sistolik ve diastolik kan basınçlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-8).

4.3. Glikojen Depo Tip 3 Hasta Grubu

Glikojen depo tip 3 hasta grubu toplam 21 hastadan oluşmakta olup hastaların cinsiyete göre dağılımı 8 kadın (%38,1) ve 13 erkek (%61,9) idi. GSD tip 3 hastalarında cinsiyet açısından kontrol grubundan anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Hastaların yaş ortalaması 20,2±7,3 (medyan:18, dağılım:9,0-35,0) yıl olarak tespit edilmiştir. Yaş dağılımında diğer hasta grupları ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-1). Kontrol grubu ile GSD tip 3 hastaları arasında akraba evliliği sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-1). GSD tip 3 hastalarında tartı Z skoru, boy Z skoru, VKİ Z skoru açısından kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-2, 4-3, 4-4). GSD tip 3 hasta grubu ve kontrol grubu arasında bel çevresi, yağ kütlesi ve yağsız kas kütlesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-9). GSD tip 3 hastalarının insülin, HbA1c ve HOMA-IR değerlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4-8). GSD tip 3 hastalarının AST, ALT, glukoz, BUN, trigliserid ve kolesterol değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4-5, 4-6, 4-7). Albümin ve HDL kolesterol değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$) (Tablo

4-6, 4-7). Kreatinin, ürik asit, hsCRP ve LDL kolesterol değerlerinde ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilememiştir (p>0,05) (Tablo 4-6, 4-7, 4-8). Kantitatif aminoasit tetkikinde GSD tip 3 hastalarının tirozin, ornitin, glisin, lizin,valin, izolösin, glutamat aminoasitlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 4-11, 4-12, 4-13). Treonin ve arjinin aminoasitlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (p<0,05) (Tablo 4-12, 4-13). Histidin, glutamin, metiyonin, metilhistidin, sitrülin, serin, triptofan, sistein, prolin, hidroksiprolin, fenilalanin, alanin, asparajin aminoasitlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-11, 4-12, 4-13). GSD tip 3 hastalarının besin tüketim kayıtlarında karbonhidrattan, yağdan ve proteinden elde edilen enerji yüzdeleri açısından kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-10). GSD tip 3 hastalarının %19'unun belirlenmiş diyet tedavilerine tam olarak uyum gösterdiği, %38,1'inin kısmen uyduğu ve %42,9'unun ise hiç uymadığı tespit edilmiştir (Tablo 4-10). GSD tip 3 hasta grubunun tamamının oral olarak beslenmekte olduğu, PEG veya nazogastrik sonda kullanımı bulunmadığı gözlenmiştir (Tablo 4-10). GSD tip 3 hasta grubunun tanı alma yaşının 23,4±23,9 (medyan:15, dağılım:1,0-84,0) ay olduğu gösterilmiştir (Tablo 4-1). Hasta grupları arasında tanı alma yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4-1). GSD tip 3 hastalarında en sık görülen başvuru şikayetinin karında şişkinlik (%47,6) olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra kusma (%23,8), konvülziyon (%19), tartı alamama (%9,5) ve senkopun (%4,8) sık rastlanan şikayetlerden olduğu gösterilmiştir (Tablo 4-1). GSD tip 3 hastalarının sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4-8).

4.4. Galaktozemi Hasta Grubu

Galaktozemi hasta grubu 25 klasik galaktozemili hastadan oluşmakta olup hastaların cinsiyete göre dağılımı 12 kadın (%48), 13 erkek (%52) idi. Galaktozemi hastaları ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması 18,0±5,2 (medyan:18, dağılım:12,0-29,0) yıldır (Tablo 4-1). Galaktozemi hasta grubunun yaş dağılımı, diğer

hasta grupları ve kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 4-1). Akraba evliliği sıklığı açısından da galaktozemi hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4-1). Galaktozemi hastalarının tartı, boy ve VKİ Z skorları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (p<0,05) (Tablo 4-2, 4-3, 4-4). Galaktozemi hastalarının bel çevresi ölçümlerinde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmakla birlikte (p>0,05) vücut yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4-9). Galaktozemi hastalarının insülin, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (p<0,05) (Tablo 4-8). Galaktozemi tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında AST, ALT, glukoz, kreatinin, ürik asit, albümin, trigliserid, albümin, total kolesterol, hsCRP ve HDL-kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-5, 4-6, 4-7, 4-8). BUN değerlerinin galaktozemi hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, LDL-kolesterol değerlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir (p<0,05) (Tablo 4-6, 4-7). Galaktozemi hastalarının kantitatif aminoasit analizinde glisin aminoasitinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, fenilalanin aminoasitinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (p<0,05) (Tablo 4-11, 4-13). Tirozin, ornitin, histidin, glutamin, metiyonin, lizin, metilhistidin, sitrülin, serin, triptofan, sistein, lösin, valin, treonin, izolösin, prolin, glutamat, hidroksiprolin, arjinin, alanin ve asparajin aminoasitlerinin düzeylerinde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-11, 4-12, 4-13). Galaktozemi hasta grubunun besin tüketim kayıtlarında karbonhidrat, protein ve yağdan elde edilen enerji düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı gözlenmiştir (p>0,05). Galaktozemi hastalarının önerilen diyet tedavilerine %60 oranında tam, %28 oranında ise kısmen uyum gösterdiği, %12 oranında tamamen uyumsuzluk gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 4-10). Galaktozemi hasta grubunun tamamının oral yolla beslendiği ve hiçbir hastanın PEG veya nazogastrik sonda kullanımının bulunmadığı gösterilmiştir (Tablo 4-10). Galaktozemi hasta grubunda tanı alma yaşının 5,4±23,9 (medyan:0,5, dağılım:0,0-120,0) ay olduğu ve bu grubun karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarında en

erken yaşta tanı alan hasta grubu olduğu görülmüştür (Tablo 4-1). Bununla birlikte hasta grupları arasında tanı alma yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4-1). Galaktozemi hasta grubunun en sık başlangıç şikayetinin sarılık (%60) olduğu saptanmıştır. Karın şişliği (%20), emme bozukluğu (%16), kusma (%12), ve tartı alamamanın (%4) diğer sık görülen şikayetler arasında olduğu gözlenmiştir (Tablo 4-1). Galaktozemi hasta grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri açısından kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-8).

4.5. Fruktoz Metabolizması Bozukluğu Hasta Grubu

Fruktoz metabolizması bozukluğu (FMB) hasta grubu 9'u herediter fruktoz intoleransı (%45,0), 11'i fruktoz 1,6 bifosfataz eksikliği (%55,0) tanılı olmak üzere 20 hastadan oluşmaktadır. Hastaların cinsiyete göre dağılımları 7 kadın (%35,0), 13 erkek (%65,0) idi. Hastaların yaş ortalamasının 19,5±6,0 (medyan:18, dağılım:12,0-33,0) yıl olduğu saptanmıştır (Tablo 4-1). Fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubu ile diğer hasta grupları ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-1). Akraba evliliği sıklığında fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-1). Fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubunda tartı Z skoru ve boy Z skorunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu (p<0,05), VKİ Z skorunda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı gözlenmiştir (p>0,05) (Tablo 4-2, 4-3, 4-4). Bel çevresi, yağ kütlesi değerleri ve yağsız kas kütlesi değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4-9). Fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubu ile kontrol grubunun insülin, HbA1c ve HOMA-IR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-8). Fruktoz metabolizması bozukluğu hastalarının laboratuvar tetkiklerinde AST, ALT, glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, albümin, trigliserid, total kolesterol, hsCRP, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerleri açısından kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 4-5, 4-6, 4-7, 4-8). Kantitatif aminoasit analizi sonucunda hiçbir aminoasit değerinde fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubuyla

kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4-11, 4-12, 4-13). Fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubunun besin tüketim kayıtlarında karbonhidrat ve yağdan elde edilen enerji yüzdesinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı gösterilmiştir (p>0,05). Proteinden elde edilen enerji yüzdesi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 4-10). Fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubunun %45'inin belirlenmiş diyet tedavilerine tam uyum gösterdiği, %30'unun kısmen uyum gösterdiği, %25'inin ise hiç uyum göstermediği tespit edilmiştir (Tablo 4-10). Fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubunun tamamının oral yolla beslendiği ve hiçbir hastanın PEG veya nazogastrik sonda kullanımının bulunmadığı gösterilmiştir (Tablo 4-10). Fruktoz metabolizması bozukluğu hastalarının tanı alma yaşının 37,1±41,0 (medyan:18,5, dağılım:1,0-144,0) ay olduğu saptanmıştır (Tablo 4-1). Hasta grupları arasında tanı alma yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 4-1). Fruktoz metabolizma bozukluğu hasta grubunun en sık başlangıç şikayetinin kusma (%55) olduğu, karın şişliği (%25) ve konvülziyonun da (%20) diğer sık rastlanılan şikayetler olduğu gösterilmiştir (Tablo 4-1). Fruktoz metabolizma bozukluğu hasta grubu ile kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı görülmüştür (p>0,05)(Tablo4-8).

Tablo 4-1: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verilerinin ve Başvuru Şikayetlerinin Karşılaştırılması

			Kontrol Grubu (n=25)		GSD TİP-I (n=24)		GSD TİP-III (n=21)		Galaktozemi (n=25)		FMB (n=20)		P	
Yaş (yıl)	Ort.±ss		19,7 ± 6,8		17,2 ± 5,6		20,2 ± 7,3		18,0 ± 5,2		19,5 ± 6,0		0,577	K
	Medyan		18,0		17,0		18,0		18,0		18,0			
Tanı Yaşı (ay)	Ort.±ss				14,8 ± 29,5		23,4 ± 23,9		5,4 ± 23,9		37,1 ± 43,0		***0,000***	K
	Medyan				5,0		15,0		0,5		18,5			
Cinsiyet	Kız	n-%	11	44,0%	9	37,5%	8	38,1%	12	48,0%	7	35,0%	0,896	X^2
	Erkek	n-%	14	56,0%	15	62,5%	13	61,9%	13	52,0%	13	65,0%		
Akrabalık	Yok	n-%	7	28,0%	7	29,2%	5	23,8%	8	32,0%	7	35,0%	0,949	X^2
	1.Derece	n-%	10	40,0%	5	20,8%	13	61,9%	9	36,0%	7	35,0%		
	2.Derece	n-%	1	4,0%	4	16,7%	3	14,3%	6	24,0%	1	5,0%		
	3.Derece	n-%	4	16,0%	2	8,3%	0	0,0%	1	4,0%	3	15,0%		
	Daha Uzak	n-%	3	12,0%	6	25,0%	0	0,0%	1	4,0%	2	10,0%		
Kardeş Sayısı	Yok	n-%	0	0,0%	6	25,0%	3	14,3%	3	12,0%	1	5,0%	0,070	X^2
	I	n-%	6	24,0%	9	37,5%	7	33,3%	7	28,0%	13	65,0%		
	II	n-%	8	32,0%	7	29,2%	6	28,6%	12	48,0%	5	25,0%		
	≥III	n-%	11	44,0%	2	8,3%	5	23,8%	3	12,0%	1	5,0%		
Kardeş Durumu														
Sağlıklı Kardeş		n-%			15	62,5%	16	76,2%	19	76,0%	14	70,0%	0,698	X^2
Aynı Tanılı Kardeş		n-%			5	20,8%	7	33,3%	5	20,0%	8	40,0%	0,370	X^2
İlk Başvuru Nedeni														
Sarılık		n-%			2	8,3%	0	0,0%	15	60,0%	0	0,0%		
Tartı Alamama		n-%			0	0,0%	2	9,5%	1	4,0%	0	0,0%		
Emmede Bozukluk		n-%			6	25,0%	0	0,0%	4	16,0%	0	0,0%		
Kusma		n-%			2	8,3%	5	23,8%	3	12,0%	11	55,0%		
Konvülziyon		n-%			4	16,7%	4	19,0%	0	0,0%	4	20,0%		
Bilinç Değişikliği		n-%			2	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
Senkop		n-%			0	0,0%	1	4,8%	0	0,0%	0	0,0%		
Karın Şişliği		n-%			11	45,8%	10	47,6%	5	20,0%	5	25,0%		
Diğer		n-%			8	33,3%	5	23,8%	6	24,0%	6	30,0%		

A ANOVA (Tukey test) / K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / X^2 Ki-kare test² GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma N: Normal, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 4-2: Hasta v e Kontrol Gruplarının Tartı Ölçümleri (kg) ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p
Tartı (kg)							
Başvuru	Ort.±ss		11.4 ± 8.1	14.3 ± 8.0	6.2 ± 6.2	12.3 ± 4.8	***0.000*** K
	Medyan		9.5	11.8	3.8	11.0	
Son Ölçüm	Ort.±ss	66.9 ± 16.0	57.6 ± 21.2	66.3 ± 18.9	50.0 ± 12.9	60.8 ± 19.2	***0.002*** K
	Medyan	64.2	59.3	62.3	50.6	54.9	
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		46.2 ± 21.7	52.0 ± 20.6	43.8 ± 14.2	48.5 ± 19.1	0.500 K
	Medyan		48.2	52.8	44.9	43.5	
Grup İçi Değişim p			***0.000*** W	***0.000*** W	***0.000*** W	***0.000*** W	
Tartı Z Skoru							
Başvuru	Ort.±ss		-0.08 ± 1.62	-0.38 ± 1.03	0.10 ± 1.59	-0.18 ± 0.93	0.921 K
	Medyan		-0.25	-0.14	-0.33	0.03	
Son Ölçüm	Ort.±ss	0.99 ± 1.25	0.24 ± 1.79	0.77 ± 1.40	-0.67 ± 1.45	0.01 ± 1.40	***0.002*** K
	Medyan	0.76	0.35	0.87	-0.80	-0.27	
Başvuru/Son ÖlçümDeğişim	Ort.±ss		0.33 ± 1.64	1.15 ± 1.26	-0.77 ± 2.23	0.19 ± 1.15	***0.002*** K
	Medyan		-0.26	1.23	-1.27	0.31	
Grup İçi Değişim p			0.346 W	***0.001*** W	0.080 W	0.668 W	
Başvuru Tartı Z Skoru							
Normal	n-%		14 58.3%	18 36.7%	20 80.0%	17 34.7%	0.094 X^2
Düşük-Yüksek	n-%		10 41.7%	31 63.3%	5 20.0%	32 65.3%	
Son Ölçüm Tartı Z Skoru							
Normal	n-%	15 60.0%	9 37.5%	12 16.9%	19 76.0%	13 65.0%	0.095 X^2
Düşük-Yüksek	N -%	10 40.0%	15 62.5%	59 83.1%	6 24.0%	7 35.0%	

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / W Wilcoxon test / X^2 Ki-kare test

GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; N: Normal, Ort: Ortalama; SS: Standart sapma

p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4-3: Hasta ve Kontrol Gruplarının Boy Ölçümleri (cm) ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p
Boy (cm)							
Başvuru	Ort.±ss		77.3 ± 21.3	87.3 ± 20.6	62.4 ± 23.0	85.9 ± 17.4	***0.000*** K
	Medyan		69.5	81.0	53.5	81.5	
Son Ölçüm	Ort.±ss	164.0 ± 11.0	152.1 ± 18.0	162.8 ± 14.5	156.8 ± 9.3	160.8 ± 10.2	***0.033*** K
	Medyan	166.0	157.0	165.4	158.5	159.5	
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		74.8 ± 23.4	75.5 ± 24.4	94.4 ± 22.6	74.9 ± 18.4	***0.001*** K
	Medyan		78.3	87.0	104.0	78.5	
Grup İçi Değişim p			***0.000***	***0.000***	***0.000***	***0.000***	
Boy Z Skoru							
Başvuru	Ort.±ss		-0.71 ± 1.79	-1.17 ± 1.49	0.79 ± 1.69	-0.22 ± 1.57	***0.002*** K
	Medyan		-0.59	-1.23	0.91	-0.44	
Son Ölçüm	Ort.±ss	0.19 ± 1.06	-1.23 ± 1.47	-0.16 ± 0.89	-0.66 ± 1.26	-0.61 ± 1.01	***0.002*** K
	Medyan	0.34	-1.07	-0.20	-0.74	-0.69	
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		-0.52 ± 1.80	1.01 ± 1.52	-1.45 ± 1.98	-0.40 ± 1.46	***0.000*** K
	Medyan		-0.43	1.00	-1.65	-0.29	
Grup İçi Değişim p			0.331 W	***0.006***	***0.003***	0.513	
Başvuru Boy Z Skoru							
Normal	n-%		14 58.3%	16 76.2%	14 56.0%	14 70.0%	0.440 X^2
Düşük-Yüksek	n-%		10 41.7%	5 23.8%	11 44.0%	6 30.0%	
Son Ölçüm Boy Z Skoru							
Normal	n-%	20 80.0%	14 58.3%	17 81.0%	20 80.0%	16 80.0%	0.293 X^2
Düşük-Yüksek	n-%	5 20.0%	10 41.7%	4 19.0%	5 20.0%	4 20.0%	

KKruskal-wallis(Mann-whitney u test)WWilcoxon test/X^2Ki-karetestGSD:Glikojen depo hastalığı;FMB:Fruktoz metabolizması bozukluğu;N:Normal,Ort:Ortalama;SS:Standart sapma p<0,05anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 4-4: Hasta ve Kontrol Gruplarının VKİ ölçümlerinin (kg/m²) ve Z Skorlarının Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p
VKİ (kg/m²)							
Başvuru	Ort.±ss		18.4 ± 4.5	17.7 ± 1.8	13.8 ± 1.9	16.3 ± 1.5	***0.000*** K
	Medyan		17.8	17.5	13.6	16.4	
Son Ölçüm	Ort.±ss	24.5 ± 4.8	24.0 ± 5.4	24.5 ± 4.7	20.2 ± 4.4	23.3 ± 4.3	***0.010*** K
	Medyan	25.3	23.9	23.8	19.8	22.3	
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		6.0 ± 5.5	6.8 ± 4.0	6.4 ± 4.7	7.0 ± 4.7	0.847 K
	Medyan		4.8	6.5	6.6	6.3	
Grup İçi Değişim p			***0.000*** W	***0.000*** W	***0.000*** W	***0.000*** W	
VKİ Z Skoru							
Başvuru	Ort.±ss		0.38 ± 1.64	0.55 ± 1.19	-0.66 ± 1.11	0.02 ± 0.93	***0.007*** K
	Medyan		0.55	0.44	-0.72	0.03	
Son Ölçüm	Ort.±ss	1.0 ± 1.3	0.72 ± 1.11	0.62 ± 1.42	-0.49 ± 1.44	0.37 ± 1.41	***0.046*** K
	Medyan	1.4	0.39	0.54	-0.75	0.54	
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		0.57 ± 1.85	0.36 ± 1.51	0.11 ± 1.26	0.05 ± 1.45	0.830 K
	Medyan		0.94	-0.15	-0.05	0.35	
Grup İçi Değişim p			0.210 W	0.638 W	0.723 W	0.929 W	
Başvuru VKİ Z Skoru							
Normal	n-%		10 41.7%	14 66.7%	22 88.0%	18 90.0%	***0.001*** X²
Düşük-Yüksek	n-%		14 58.3%	7 33.3%	3 12.0%	2 10.0%	
Son Ölçüm VKİ Z Skoru							
Normal	n-%	13 52.0%	13 54.2%	11 52.4%	16 64.0%	11 55.0%	0.916 X²
Düşük-Yüksek	n-%	12 48.0%	11 45.8%	10 47.6%	9 36.0%	9 45.0%	

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / X² Ki-kare test GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; VKİ: Vücut kitle indeksi; N: Normal, Ort: Ortalama; SS:Standart sapma p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4-5: Hasta ve Kontrol Gruplarının Glukoz (mg/dL), AST (IU/L) ve ALT (IU/L) Değerlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	GSD TİP-I	GSD TİP-III	Galaktozemi	FMB	p
Glukoz (N:70-100 mg/dL)		(n=25)	(n=24)	(n=21)	(n=25)	(n=20)	
Başvuru	Orta±ss		87.9 ± 33.4	95.5 ± 31.0	83.5 ± 18.9	86.0 ± 22.4	0.528 K
	Medyan		89.0	97.0	81.0	84.0	
Son Ölçüm	Orta±ss	85.7 ± 7.8	84.0 ± 19.3	77.5 ± 17.8	86.8 ± 6.2	83.4 ± 7.6	***0.004*** K
	Medyan	87.0	79.0	74.0	88.0	84.0	
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Orta±ss		-3.9 ± 36.4	-18.0 ± 39.7	3.Şub ± 18.7	-2.6 ± 20.9	0.071 K
	Medyan		-11.5	-19.0	7.0	-1.0	
Grup İçi Değişim p			0.647 W	***0.035*** W	0.407	0.654 W	
AST (N:5-42 IU/L)							
Başvuru	Ort.±ss	20,8 ± 9,1	228,1 ± 294,0	926,5 ± 1107,8	77,1 ± 82,6	67,0 ± 61,0	***0,000*** K
	Medyan	17,4	100,5	579,5	43,0	40,0	
Son Ölçüm	Ort.±ss	20,8 ± 9,1	43,5 ± 30,8	179,4 ± 119,8	19,7 ± 4,3	24,5 ± 10,6	***0,000*** K
	Medyan	17,4	34,4	144,5	19,3	21,2	
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		-184,6 ± 297,6	-762,5 ± 1057,8	-57,4 ± 81,9	-42,4 ± 56,4	***0,000*** K
	Medyan		-44,9	-429,5	-21,0	-18,9	
Grup İçi Değişim p			***0,000*** W	***0,000*** W	***0,000*** W	***0,000*** W	
ALT (N:5-45 IU/L)							
Başvuru	Ort.±ss	18,8 ± 15,4	139,5 ± 165,7	672,8 ± 737,0	61,8 ± 73,6	74,7 ± 128,5	***0,000*** K
	Medyan	12,4	85,0	483,0	38,0	43,5	
Son Ölçüm	Ort.±ss	18,8 ± 15,4	37,8 ± 27,6	137,0 ± 97,1	14,8 ± 4,9	27,5 ± 21,5	***0,000*** K
	Medyan	12,4	31,5	113,1	13,5	20,5	
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		-101,7 ± 173,6	-535,8 ± 726,5	-47,0 ± 74,1	-47,1 ± 127,9	***0,000*** K
	Medyan		-30,7	-332,0	-18,8	-19,5	
Grup İçi Değişim p			***0,001*** W	***0,000*** W	***0,000*** W	***0,010*** W	

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / W Wilcoxon testGSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; AST: Aspartat Aminotransferaz; ALT: Alanin Aminotransferaz; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma N: Normal, p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4-6: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kreatinin (mg/dL), Ürik asit (mg/dL), BUN (mg/dL) ve Albümin (g/dL) Değerlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	GSD TİP-I	GSD TİP-III	Galaktozemi	FMB	p	
Kreatinin (N:0.7-1.4 mg/dL)		(n=25)	(n=24)	(n=21)	(n=25)	(n=20)		
Başvuru	Orta±ss		0,26 ± 0,13	0,33 ± 0,17	0,38 ± 0,50	0,32 ± 0,20	***0,000***	K
	Medyan		0,20	0,28	0,22	0,20		
Son Ölçüm	Orta±ss	0,65 ± 0,13	0,46 ± 0,15	0,60 ± 0,14	0,63 ± 0,17	1,03 ± 1,81	***0,001***	K
	Medyan	0,61	0,46	0,58	0,63	0,62		
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Orta±ss		0,20 ± 0,17	0,27 ± 0,17	0,24 ± 0,54	0,71 ± 1,85	***0,036***	K
	Medyan		0,19	0,25	0,33	0,36		
Grup İçi Değişim p			***0,000*** W	***0,000*** W	***0,000*** W	***0,000*** W		
Ürik Asit (N:2.5-7.5 mg/dL)								
Başvuru	Ort.±ss		6,08 ± 2,49	4,79 ± 1,27	2,95 ± 0,67	4,03 ± 2,12	***0,000***	K
	Medyan		5,45	5,00	2,85	3,30		
Son Ölçüm	Ort.±ss	4,25 ± 1,03	6,88 ± 2,99	6,13 ± 1,74	3,66 ± 0,94	4,82 ± 1,69	***0,000***	K
	Medyan	4,10	6,25	6,40	3,80	4,80		
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		0,80 ± 3,50	1,48 ± 1,69	0,80 ± 0,81	0,79 ± 2,32	0,340	K
	Medyan		0,75	1,65	0,80	0,65		
Grup İçi Değişim p			0,189 W	***0,006*** W	***0,001*** W	0,070 W		
BUN (N:8.0-22.0 mg/dL)								
Başvuru	Ort.±ss		9,5 ± 4,1	12,2 ± 4,6	10,1 ± 3,7	13,1 ± 3,5	***0,011***	K
	Medyan		9,0	12,0	10,0	13,0		
Son Ölçüm	Ort.±ss	10,6 ± 3,1	6,9 ± 2,5	12,0 ± 3,0	12,0 ± 3,2	12,7 ± 3,4	***0,000***	K
	Medyan	10,1	6,2	11,2	12,2	12,3		
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		-2,4 ± 4,1	-0,5 ± 5,1	1,8 ± 4,2	-0,3 ± 3,9	***0,017***	K
	Medyan		-1,3	-0,5	2,0	-0,8		
Grup İçi Değişim p			***0,016*** W	0,811 W	***0,034*** W	0,658 W		
Albumin (N:3.2-5.5 g/dL)								
Başvuru	Ort.±ss		4,7 ± 0,4	4,3 ± 0,3	4,1 ± 0,7	4,5 ± 0,5	***0,000***	K
	Medyan		4,6	4,3	4,3	4,5		
Son Ölçüm	Ort.±ss	4,8 ± 0,2	5,1 ± 0,2	4,7 ± 0,2	4,9 ± 0,3	4,9 ± 0,2	***0,000***	K
	Medyan	4,8	5,1	4,7	4,9	4,9		
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		0,4 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,5	***0,047***	K
	Medyan		0,5	0,4	0,7	0,4		
Grup İçi Değişim p			***0,005*** W	***0,002*** W	***0,000*** W	***0,000*** W		

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / W Wilcoxon test , $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; BUN: Kan üre azotu; N: Normal, Ort: Ortalama; SS: Standart sapma

Tablo 4-7: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kolesterol (mg/dL), LDL-Kolesterol (mg/dL) , HDL-Kolesterol (mg/dL) ve Trigliserid (mg/dL) Değerlerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p	
Kolesterol (N:130-200 mg/dL)								
Başvuru	Orta±ss	173,5 ± 41,4	223,7 ± 115,1	210,7 ± 54,0	129,0 ± 36,0	161,5 ± 63,8	***0,000***	K
	Medyan	168,4	179,5	203,0	129,0	159,0		
Son Ölçüm	Orta±ss		266,6 ± 99,2	213,3 ± 39,0	158,3 ± 32,0	172,5 ± 26,5	***0,000***	K
	Medyan		256,5	212,0	151,0	171,5		
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Orta±ss		43,0 ± 112,3	2,6 ± 60,6	30,5 ± 34,3	12,1 ± 61,7	0,426	K
	Medyan		53,5	9,0	22,0	23,0		
Grup İçi Değişim p			0,100 W	0,555 W	***0,002***	0,184 W		
LDL-Kolesterol (N:100-130 mg/dL)								
Başvuru	Ort.±ss	106,6 ± 30,0	51,2 ± 37,5	115,4 ± 47,3	82,2 ± 23,0	89,2 ± 26,2	***0,000***	K
	Medyan	102,0	43,0	110,0	83,0	79,0		
Son Ölçüm	Ort.±ss		126,4 ± 46,8	135,0 ± 30,2	86,1 ± 25,7	93,7 ± 23,3	***0,000***	K
	Medyan		121,0	133,0	87,0	92,5		
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		72,2 ± 63,7	16,9 ± 47,5	8,5 ± 14,7	5,1 ± 20,5	***0,001***	K
	Medyan		81,5	34,0	6,0	8,0		
Grup İçi Değişim p			***0,001*** W	0,107 W	0,050 W	0,276 W		
HDL-Kolesterol (N:>40 mg/dL)								
Başvuru	Ort.±ss	49,0 ± 11,9	30,8 ± 10,7	23,1 ± 16,6	50,9 ± 11,1	56,9 ± 19,8	***0,000***	K
	Medyan	44,7	30,5	18,0	48,0	56,0		
Son Ölçüm	Ort.±ss		39,1 ± 14,4	45,3 ± 14,6	57,4 ± 10,7	57,0 ± 12,5	***0,000***	K
	Medyan		39,1	39,9	58,3	57,3		
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		8,8 ± 18,7	22,1 ± 19,5	3,9 ± 13,9	0,1 ± 17,1	***0,001***	K
	Medyan		6,6	21,8	1,9	-1,9		
Grup İçi Değişim p			***0,025*** W	***0,001*** W	0,155 W	0,936 W		
Trigliserid (N:0-150 mg/dL)								
Başvuru	Ort.±ss	101,4 ± 66,0	706,9 ± 543,3	426,8 ± 232,4	76,4 ± 28,4	143,9 ± 141,0	***0,000***	K
	Medyan	77,7	598,0	301,0	81,0	89,0		
Son Ölçüm	Ort.±ss		675,7 ± 581,5	168,1 ± 66,5	79,1 ± 36,3	85,7 ± 58,8	***0,000***	K
	Medyan		593,5	145,9	70,7	64,9		
Başvuru/Son Ölçüm Değişim	Ort.±ss		-31,2 ± 663,9	-258,7 ± 226,6	6,1 ± 44,7	-56,6 ± 160,2	***0,000***	K
	Medyan		-64,6	-157,6	1,8	-27,7		
Grup İçi Değişim p			0,346 W	***0,000*** W	0,605 W	0,064 W		

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / W Wilcoxon test , p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir

GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; N: Normal, Ort: Ortalama; SS: Standart sapma

Tablo 4-8: Hasta ve Kontrol Gruplarının İnsülin (µU/ml), HOMA-IR (mg/dL), HbA1c (mmol/mol) , hsCRP (mg/L) ve Kan Basıncı (mmHg) Değerlerinin Karşılaştırılması

			Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p	
İnsülin (N:2,6-24,9 µU/ml)		Ort.±ss	13,0 ± 12,2	14,9 ± 14,8	6,1 ± 6,1	10,1 ± 5,2	11,4 ± 7,5	***0,004***	K
		Medyan	9,5	10,0	3,6	9,0	11,1		
HOMA-IR (N:<2,5 mg/dL)		Ort.±ss	2,8 ± 2,5	3,5 ± 3,8	1,3 ± 1,6	2,4 ± 1,7	2,3 ± 1,5	***0,003***	K
		Medyan	1,9	1,8	0,8	1,9	2,3		
HOMA-IR (N:<2,5 mg/dL)	(-)	n-%	16 64,0%	15 62,5%	19 90,5%	21 84,0%	17 85,0%	0,070	X^2
	(+)	n-%	9 36,0%	9 37,5%	2 9,5%	4 16,0%	3 15,0%		
HBA1C (N:29-38mmol/mol)		Ort.±ss	4,9 ± 0,4	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,5	5,2 ± 0,4	5,1 ± 0,4	0,054	K
		Medyan	4,9	4,8	4,8	5,2	5,1		
HsCRP (N:0-5mg/L)		Ort.±ss	4,1 ± 8,4	6,0 ± 13,5	4,1 ± 5,3	1,1 ± 1,6	2,2 ± 2,2	0,052	K
		Medyan	1,6	2,0	1,9	0,7	1,4		
Kan Basıncı (mmHg)									
Sistolik KB		Ort.±ss	118,3 ± 8,8	120,0 ± 12,6	112,6 ± 12,6	108,9 ± 13,9	113,3 ± 13,8	0,054	K
		Medyan	118,0	119,5	116,0	110,0	114,5		
Diastolik KB		Ort.±ss	74,2 ± 8,7	73,0 ± 7,9	68,9 ± 8,7	68,4 ± 12,0	71,8 ± 7,4	0,135	A
		Medyan	73,0	70,0	70,0	68,0	74,5		

[A] ANOVA (Tukey test) / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [X^2] Ki-kare test

GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; HOMA-IR: Homeostazi model değerlendirmesi-insülin rezistansı; HbA1c: Hemoglobin A1c; hsCRP: Yükek sensiviteli C-reaktif protein; KB: Kan Basıncı, N: Normal, Ort: Ortalama; SS: Standart sapma. $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 4-9: Hasta ve Kontrol Gruplarının Bel Çevresi Ölçümlerinin, İskelet Kas Kütlesi ve Yağ kütlesi Analizlerinin Karşılaştırılması

Biyoelektriksel Empedans			Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	HFI (n=20)	p	
SMM	Ort.±ss		25,9 ± 7,3	19,4 ± 7,1	24,1 ± 7,2	19,4 ± 4,9	23,5 ± 7,5	***0,004***	K
	Medyan		24,4	20,8	23,1	18,8	20,8		
SMM (%)	Ort.±ss		38,9 ± 6,3	34,2 ± 5,6	36,3 ± 4,6	38,9 ± 7,1	38,7 ± 4,5	***0,018***	A
	Medyan		38,1	33,2	36,0	38,2	38,5		
Yağ Kütlesi	Ort.±ss		19,7 ± 9,5	21,6 ± 11,0	22,3 ± 9,4	13,9 ± 9,0	18,2 ± 8,1	***0,017***	K
	Medyan		18,0	18,1	20,1	12,9	17,8		
Yağ (%)	Ort.±ss		28,6 ± 11,1	36,0 ± 8,9	33,0 ± 7,7	26,0 ± 11,8	29,4 ± 6,9	***0,005***	A
	Medyan		30,5	35,4	32,8	23,1	29,7		
Bel Çevresi (cm)	Ort.±ss		84,4 ± 12,1	86,8 ± 14,2	87,5 ± 14,0	77,4 ± 15,0	83,8 ± 12,0	0,090	A
	Medyan		84,0	86,0	86,0	79,0	82,3		
Bel Çevresi	Normal	n-%	14 56,0%	11 45,8%	11 52,4%	18 72,0%	13 65,0%	0,434	X^2
	Fazla Kilolu	n-%	8 32,0%	8 33,3%	8 38,1%	5 20,0%	7 35,0%		
	Obez	n-%	3 12,0%	5 20,8%	2 9,5%	2 8,0%	0 0,0%		
Bel Çevresi (Persantil)	<3	n-%	1 8,3%	0 0,0%	0 0,0%	2 16,7%	0 0,0%		
	3-5	n-%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 8,3%	0 0,0%		
	10-25	n-%	1 8,3%	0 0,0%	1 10,0%	3 25,0%	1 12,5%		
	25-50	n-%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 8,3%	1 12,5%		
	50-75	n-%	2 16,7%	6 40,0%	2 20,0%	2 16,7%	1 12,5%		
	75	n-%	1 8,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		
	75-85	n-%	2 16,7%	3 20,0%	1 10,0%	0 0,0%	1 12,5%		
	85	n-%	0 0,0%	1 6,7%	1 10,0%	0 0,0%	0 0,0%		
	85-90	n-%	1 8,3%	0 0,0%	1 10,0%	1 8,3%	1 12,5%		
	90-95	n-%	1 8,3%	2 13,3%	1 10,0%	0 0,0%	0 0,0%		
	95-97	n-%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 16,7%	1 12,5%		
	>97	n-%	3 25,0%	3 20,0%	3 30,0%	0 0,0%	2 25,0%		
	Bilgi Yok	n-%	13	9	11	13	12		

A ANOVA (Tukey test) / K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / X^2 Ki-kare test

GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; SMM: İskelet kas kütlesi, N: Normal, Ort: Ortalama; SS:Standart sapma

p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4-10: Hasta ve Kontrol Gruplarının Beslenme Tedavileri, Besin Tüketim Kayıtları, Beslenme Yolu ve Diyet Uyumunun Karşılaştırılması

Beslenme Tedavisi (sağlanan enerji oranı)		Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p	
Karbonhidrat %	Ort.±ss		58,5 ± 11,5	51,8 ± 5,4	52,3 ± 5,2	51,4 ± 6,0	***0,000***	K
	Medyan		59,0	53,0	53,0	52,5		
Yağ %	Ort.±ss		29,0 ± 4,3	32,6 ± 4,3	35,0 ± 5,5	33,7 ± 5,3	***0,001***	K
	Medyan		30,0	33,0	33,0	33,0		
Protein %	Ort.±ss		12,8 ± 11,6	15,7 ± 2,7	12,8 ± 2,1	14,3 ± 2,4	***0,000***	K
	Medyan		10,5	15,0	12,0	15,0		
BTK								
Karbonhidrat %	Ort.±ss	47,1 ± 6,1	59,0 ± 8,0	46,7 ± 12,3	47,4 ± 9,6	44,3 ± 8,6	***0,000***	A
	Medyan	48,1	57,8	47,6	45,4	43,0		
Yağ %	Ort.±ss	37,4 ± 7,1	27,5 ± 6,1	38,0 ± 11,7	33,3 ± 8,7	39,4 ± 9,5	***0,000***	A
	Medyan	37,5	26,9	38,4	35,5	38,9		
Protein %	Ort.±ss	14,8 ± 4,5	12,1 ± 3,9	15,8 ± 3,7	16,5 ± 7,9	18,6 ± 4,5	***0,000***	K
	Medyan	15,3	11,9	16,1	16,0	17,8		
Beslenme Yolu	Oral n-%	25 100%	14 58,3%	21 100%	25 100%	20 100%	***p<0.05***	X^2
	Oral+Peg n-%	0 0,0%	7 29,2%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		
	Oral+Ng n-%	0 0,0%	3 12,5%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%		
Diyet Uyumu	Yok n-%		0 0,0%	9 42,9%	3 12,0%	5 25,0%	***0,006***	X^2
	Var n-%		14 58,3%	4 19,0%	15 60,0%	9 45,0%		
	Kısmen n-%		10 41,7%	8 38,1%	7 28,0%	6 30,0%		

[A] ANOVA (Tukey test) / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / [X^2] Ki-kare test GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; BTK: besin tüketim kaydı; N: Normal, Ort: Ortalama; SS:Standart sapma p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4-11: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kantitatif Aminoasit Değerlerinin (µmol/L) Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p
Tirozin (N:35-100)	Ort.±ss	71.6 ± 21.5	62.9 ± 15.3	122.8 ± 89.5	65.0 ± 17.1	72.5 ± 23.2	***0.000*** K
	Medyan	66.7	63.9	105.5	60.6	71.5	
Glisin (N:123-450)	Ort.±ss	241.7 ± 73.8	202.7 ± 129.2	326.6 ± 161.4	372.6 ± 193.9	226.6 ± 94.7	***0.003*** K
	Medyan	239.5	210.9	346.5	337.0	230.7	
Ornitin (N:27-150)	Ort.±ss	77.3 ± 35.5	52.4 ± 29.4	90.9 ± 26.9	72.6 ± 28.9	79.0 ± 34.8	***0.000*** K
	Medyan	74.9	42.0	91.5	65.2	75.7	
Histidin (N:67-109)	Ort.±ss	76.7 ± 17.4	64.1 ± 13.8	81.3 ± 23.3	84.0 ± 18.1	82.2 ± 24.9	***0.002*** K
	Medyan	72.3	65.7	74.3	77.7	75.0	
Glutamin (N:435-721)	Ort.±ss	650.3 ± 184.7	627.6 ± 213.7	714.0 ± 268.2	741.2 ± 161.9	673.5 ± 193.7	0.125 K
	Medyan	568.1	556.9	620.0	713.4	658.3	
Metiyonin (N:12-40)	Ort.±ss	29.2 ± 7.1	20.9 ± 7.8	27.2 ± 10.1	28.3 ± 7.5	31.2 ± 12.3	***0.003*** K
	Medyan	28.4	19.5	25.7	27.2	27.9	
Lizin (N:110-250)	Ort.±ss	172.8 ± 52.3	156.3 ± 43.0	219.4 ± 82.4	168.9 ± 43.7	189.5 ± 59.9	***0.013*** K
	Medyan	160.5	148.7	228.1	165.0	168.7	
Metilhistidin (N:0-10)	Ort.±ss	2.6 ± 2.8	5.2 ± 5.6	8.1 ± 7.0	3.6 ± 4.3	2.4 ± 0.7	0.058 K
	Medyan	1.8	2.5	6.3	1.6	2.4	

K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)
GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; Ort: Ortalama; SS:Standart sapma
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4-12: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kantitatif Aminoasit Değerlerinin (µmol/L) Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p	
Sitrülin (N:16-60)	Ort.±ss	38.8 ± 41.4	29.9 ± 29.9	34.0 ± 7.0	34.9 ± 9.6	31.2 ± 11.8	***0.002***	K
	Medyan	28.8	22.1	35.8	32.8	29.2		
Serin (N:68-200)	Ort.±ss	135.7 ± 40.8	110.9 ± 40.1	145.9 ± 48.4	155.5 ± 23.5	138.0 ± 60.0	***0.010***	A
	Medyan	131.8	107.8	121.3	151.9	116.9		
Triptofan (N:10-95)	Ort.±ss	68.9 ± 17.6	68.5 ± 16.4	80.2 ± 22.4	67.0 ± 22.8	73.8 ± 19.7	0.310	K
	Medyan	65.1	70.3	75.1	64.1	69.6		
Sistein (N:17-740)	Ort.±ss	52.8 ± 27.3	50.5 ± 66.8	42.8 ± 38.3	27.9 ± 23.1	54.9 ± 47.6	0.184	K
	Medyan	51.7	31.0	30.1	29.6	38.0		
Lösin (N:72-190)	Ort.±ss	128.8 ± 50.9	134.3 ± 47.5	174.0 ± 41.8	110.3 ± 37.2	146.7 ± 32.6	***0.000***	A
	Medyan	119.3	140.2	166.8	97.2	135.6		
Valin (N:119-300)	Ort.±ss	218.2 ± 64.2	240.4 ± 91.0	288.4 ± 61.5	211.5 ± 51.8	264.3 ± 57.3	***0.001***	A
	Medyan	218.6	242.2	270.0	205.4	260.0		
Treonin (N:102-230)	Ort.±ss	132.6 ± 37.8	85.5 ± 29.2	105.2 ± 32.8	149.7 ± 29.8	156.9 ± 87.4	***0.000***	K
	Medyan	123.0	79.6	101.0	144.0	141.3		
İzolösin (N:34-100)	Ort.±ss	62.7 ± 25.4	70.9 ± 34.8	81.0 ± 31.5	54.0 ± 32.2	49.6 ± 19.1	***0.002***	K
	Medyan	57.4	69.7	76.8	39.2	49.2		

[A] ANOVA (Tukey test) / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)
GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; N: Normal, Ort: Ortalama; SS:Standart sapma
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4-13: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kantitatif Aminoasit Değerlerinin (µmol/L) Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=25)	GSD TİP-I (n=24)	GSD TİP-III (n=21)	Galaktozemi (n=25)	FMB (n=20)	p	
Prolin (N:88-290)	Ort.±ss	256.4 ± 77.1	288.5 ± 99.4	247.9 ± 76.1	258.0 ± 158.0	290.8 ± 132.7	0.216	K
	Medyan	248.0	285.2	250.0	216.0	265.4		
Glutamat (N:1-100)	Ort.±ss	50.4 ± 32.7	90.5 ± 61.6	91.2 ± 59.9	51.5 ± 30.9	64.0 ± 50.4	***0.001***	K
	Medyan	37.7	63.2	71.7	43.6	45.2		
Hidroksiprolin (N:0-33)	Ort.±ss	17.5 ± 11.3	12.5 ± 9.4	17.9 ± 11.7	16.8 ± 9.6	10.9 ± 6.5	0.143	K
	Medyan	14.5	8.2	13.3	16.8	9.3		
Arjinin (N:45-150)	Ort.±ss	83.5 ± 21.3	49.2 ± 18.3	61.9 ± 31.0	90.1 ± 25.5	75.5 ± 34.0	***0.000***	A
	Medyan	84.7	49.1	61.5	86.0	69.7		
Fenilalanin (N:39-74)	Ort.±ss	69.1 ± 25.8	52.3 ± 12.3	69.7 ± 16.0	57.5 ± 10.8	67.1 ± 15.0	***0.000***	K
	Medyan	63.8	52.4	66.0	53.5	65.9		
Alanin (N:182-500)	Ort.±ss	436.8 ± 137.1	696.0 ± 255.6	400.3 ± 141.2	376.1 ± 93.4	502.4 ± 247.0	***0.000***	K
	Medyan	424.2	618.7	373.8	369.5	476.6		
Asparajin (N:35-100)	Ort.±ss	74.4 ± 31.0	53.1 ± 24.7	75.7 ± 28.8	75.6 ± 42.0	73.8 ± 40.6	0.087	K
	Medyan	71.5	49.1	66.7	53.2	64.9		

[A] ANOVA (Tukey test) / [K] Kruskal-wallis (Mann-whitney u test)
GSD: Glikojen depo hastalığı; FMB: Fruktoz metabolizması bozukluğu; N: Normal, Ort: Ortalama; SS:Standart sapma
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Karbonhidrat metabolizma bozukluklarında normogliseminin sağlanması, sekonder metabolik bozuklukların ve komplikasyonların gelişmesinin önlenmesine yönelik uygulanan temel tedavi beslenme tedavisidir. Beslenme tedavisinde metabolizmasında bozukluk olan karbonhidratın diyetle alımının kısıtlanması veya engellenmesi, alternatif karbonhidrat kaynaklarının (mısır nişastası, tıbbi besinler vb.) diyete eklenmesi, daha kısa aralıklarla veya sürekli beslenme gibi yöntemler uygulanmaktadır. Beslenme tedavilerinin içeriği veya yetersiz tüketilmeleri sonucunda protein veya total enerjinin yetersiz alımı gibi sebeplerle büyüme gelişme geriliği; bazı besin gruplarının diyetten çıkarılması, tüketilen tıbbi besinlerin emilimlerinde veya alımlarında yetersizlik sonucunda vitamin ve mineral eksiklikleri görülebilmektedir. Ayrıca daha sık, karbonhidrat, yağ gibi makrobesin ögelerinden ve enerjiden zengin içerikli bir diyetle beslenme sonucunda obezite, metabolik sendrom ve diğer bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişme riski artmaktadır. Son dönemde karbonhidrat metabolizma bozukluklarının beslenme tedavilerinde kullanılan stratejilerin uzun vadedeki etkilerine yönelik araştırmalar devam etmektedir ve veriler henüz sınırlı olduğundan daha kapsamlı yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Karbonhidrat metabolizma bozuklukları tanılı hastalarda optimal büyümenin sağlanması ve metabolik komplikasyonların önlenmesi tedavinin temel amaçlarıdır. Normal vücut kompoziyonu ve büyümenin gerçekleşmesinde hormonal faktörlerin yanı sıra beslenme ile ilgili faktörler rol oynamaktadır. Hastaların kendileri için düzenlenmiş beslenme tedavilerine yeterince uyum sağlayamaması ve düzenli izlemlerinin yapılamaması da büyümeyi olumsuz etkilemektedir.[6]

Çalışmamızda galaktozemi hastalarının boy, tartı ve VKİ Z skorları kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Panis ve ark.larının galaktozemi hastalarıyla yaptığı çalışmada boy Z skorlarında azalma saptanmış, bu durumun hastalardaki düşük IGF-1 düzeyleri ve soya içerikli beslenme ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca hastaların VKİ Z skorlarında ve vücut yağ kütlelerinde azalma olduğu görülmüş ve soya tüketiminin buna yol açabileceği ancak daha detaylı çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir.[83] Yine Panis ve ark.larının yaptığı bir başka çalışmada galaktozemi hastalarında kilo ve boy Z skorlarının ve artış hızlarının düşük olduğu ve kızlarda erkek hastalara göre daha belirgin bir düşüş olduğu

gösterilmiştir. Kızlardaki özellikle uzama hızındaki bu belirgin düşüş over yetmezliği ve yetersiz östrojen replasmanı ile ilişkilendirilmiştir.[96]

Waggoner ve ark.ları da benzer şekilde galaktozemi hastalarında yaptıkları yaşa göre boy değerlendirmesi sonucunda büyüme geriliğinin her iki cinsiyette de mevcut olmakla beraber kızlarda daha belirgin olduğunu göstermiştir.[97] Doulgeraki ve ark.larının galaktozemi hastalarının vücut yağ yüzdesini değerlendirdikleri çalışmada hastaların yarısına yakınının fazla kilolu veya obez olduğu saptanmıştır.[6] Çalışmalarda bu şekilde farklı sonuçlar elde edilmesi, galaktozemi hastalarında normal büyümenin hormonal nedenler ve beslenmeden kaynaklı etkenlerin yanı sıra diyet tedavisinin uygunluğu, hastanın tedaviye uyumu, izleml sıklığı gibi başka birçok faktörden etkilenmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki GSD tip 1, GSD tip 3 ve fruktoz metabolizması bozukluğu olan hasta gruplarının VKİ Z skorları kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Cano ve ark.larının 37 herediter fruktoz intoleransı tanılı hastada yaptıkları çalışmada HFI tanılı hasta grubuyla kontrol grubu arasında VKİ değerleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır.[98] Simons ve ark.larının çalışmalarında HFI hastalarının VKİ'lerinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde farklı olmadığı gösterilmiştir.[99] Çalışmamızda fruktoz metabolizması bozukluğu olan hastaların boy Z skoru değerlerinin kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. HFI hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastaların büyük kısmında boy kısalığı ve büyüme geriliği olduğu bildirilmiştir.[100] HFI hastalarının boy Z skorlarının düşük olması, hastaların diyet tedavilerine uyumlarının yetersiz olması sebebiyle fruktoz maruziyetinin devam etmesine bağlı olarak gelişmiş olabilir.

Çalışmamızda GSD tip 1 tanılı hastalar ile kontrol grubu hastalarının VKİ Z skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte GSD tip 1 hastalarının yaklaşık yarısının (%45) fazla kilolu (%20) veya obez (%25) olduğu görülmüştür. Ayrıca GSD tip 1 hastalarının boy Z skorlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Weinstein ve ark.larının çalışmasında GSD tip 1 hastalarında boy Z skorlarının düşük, VKİ Z skorlarının ise yüksek olduğu saptanmıştır.[101] Benzer şekilde Chen ve ark.nın GSD tip 1 hastalarıyla yaptıkları çalışmada boy Z skorlarının belirlenen hedef boy Z skorlarına göre düşük olduğu, VKİ Z skorlarının değerlendirilmesinde ise hastaların büyük çoğunluğunun obez olduğu ortaya konmuştur.[102] dos Santos ve ark.ları çalışmalarında GSD tip 1 hastalarının boy

Z skorlarının kontrol grubundan daha düşük olduğunu ve hastaların tamamının fazla kilolu veya obez olduğunu ortaya koymuştur.[103] GSD tip 1 hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada hastalarda boy kısalığı yaygın olarak saptanmış ve hastaların yaklaşık üçte birinin obez olduğu gösterilmiştir.[104] Boy kısalığı özellikle GSD tip 1 hastalarında sıklıkla rastlanılan bir durumdur. Hastalık şiddeti, düzenlenen diyet tedavilerinin uygunluğu ve hastaların diyet tedavilerine uyumu boy kısalığının düzeyini etkileyen faktörlerdendir. GSD tip 1 tanılı hastaların büyüme ve gelişmelerinin optimal düzeyde sağlanması amacıyla başta diyete çiğ mısır nişastası eklenmesi olmak üzere yapılan girişimler hastaların günlük enerji alımının artmasına sebep olmakta ve dolayısıyla obezite gelişme riski de artmaktadır.

Çalışmamızda GSD tip 3 hastaların VKİ Z skoru kontrol grubundan anlamlı farklı değildi ancak hastaların yarısına yakını (%47,6) fazla kilolu (%23,8) veya obezdi (%23,8). GSD tip 3 hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda VKİ yüksekliği saptanmıştır.[105] Ben Cheida ve ark.larının 50 GSD tip 3 hastasıyla yaptıkları çalışmada da VKİ düzeyleri değerlendirilmiş ve obezite oranları yüksek bulunmuştur.[106] Hijazi ve ark.ları yaptıkları çalışmada hastaların %20'sinin fazla kilolu, % 40'ının ise obez olduğunu göstermişlerdir.[107] Sentner ve ark.larının çalışmasında ise çalışmaya katılan hastalarda fazla kilololuk oranının yüksek olduğu gösterilmiştir.[108] GSD tip 3 hastalarıyla yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde elde edilen bu sonuçlar GSD tip 3 hastalığında hipogliseminin önlenmesi amacıyla hastaların sık aralıklarla beslenmesi ve diyetlerinde çiğ mısır nişastası tüketmelerinden kaynaklanabilmektedir. Karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarına yönelik çalışmaların obezite yaygınlığının ve genel beslenme alışkanlıklarının farklı olduğu popülasyonlarda yapılması, çalışmaların sonuçlarında birtakım farklılıklara neden olabilmektedir. Ancak genel olarak karbonhidrat metabolizma bozukluğu tanılı hastalarda tedaviye yönelik diyetlerin enerji içeriklerinin yoğun olması, tüm dünyada giderek yaygınlaşmakta olan fazla kilololuk ve obezitenin gelişimine yönelik endişelerin artmasına sebep olmaktadır.

Karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarında boy, kilo, vücut kitle indeksi gibi antropometrik ölçümlerin yanı sıra fazla kilololuk veya obezite göstergesi olabilecek bel çevresi yağ kütlesi, kas yüzdesi gibi ölçümlerin de dikkate alınması önem taşımaktadır. Bel çevresinin visseral yağ dokusunun ve ilişkili kardiyovasküler risk durumunun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiş ve kolay uygulanabilirliği sebebiyle

de tercih edilmesi önerilmiştir.[76] Aynı şekilde yapılan bir başka çalışmada da bel çevresi ölçümünün kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede etkili bir ölçüm olduğu gösterilmiştir.[71] Visseral yağ kütlesi ölçümü kardiyovasküler hastalık riski açısından bilgi vermesinin yanı sıra kas kütlesinin de insülin direnci hakkında yol gösterici olduğu ortaya konmuştur.[77]

Çalışmamızda hasta grupları ile kontrol grubu arasında bel çevresi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bel çevresinin aterojenik etkisi olan visseral yağ dokusunun çok iyi bir göstergesi olduğu ve postprandiyal insülin artışı ile yakın bir ilişkisi olduğu ortaya koyulmuştur. Bu sebeple visseral yağ dokusunun değerlendirilmesi ve ilişkili kardiyovasküler riskin belirlenmesinde bel çevresi ölçümünün öncelikli olarak tercih edilmesi önerilmektedir.[76] Ayrıca çalışmalarda bel çevresinin aterojenik risk taşıyan visseral yağ dokusunun göstergesi olmasının yanı sıra kas kütlesi ve ilişkili ölçümlerin de insülin direnci hakkında yol gösterici olabileceği ifade edilmiştir.[77] Bizim çalışmamızda bel çevresinin ve VKİ Z skorlarının hiçbir hasta grubunda kontrol grubundan yüksek olmadığı göz önüne alındığında hastalık grupları ile kontrol grupları arasında obezite riski açısından fark bulunmadığı değerlendirilebilir.

Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde biyoelektriksel empedans sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Çalışmalarda biyoelektriksel empedansın vücut kompoziyonununun analiz edilmesinde vücut kitle indeksine göre ölçümü yapanın herhangi bir etkisi olmadan daha doğru sonuçlar verdiği gösterilmiştir.[109] Çalışmamızda yağ kütlesinin galaktozemi hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) düzeyde düşük, diğer gruplarda ise kontrol grubu ile benzer olduğu görülmüştür. Kas kütlesi değerlendirmesinde ise galaktozemi grubunda daha belirgin olmak üzere tüm hasta gruplarında kas kütlesinin kontrol grubundan düşük olduğu saptanmıştır. Panis ve ark.larının bir çalışmasında galaktozemi hastalarının yağ ve kas kütlelerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir.[83] Başka bir çalışmada da GSD tip 1 hastalarının kas kütlesi değerlerinde azalma saptanmıştır.[104] Vücut kompoziyonunun analizinde kullanılan farklı yöntemler sonuçlarda değişkenliklere sebep olabilmekle beraber nutrisyonel yeterliliğin önemli göstergelerinden olan yağ ve kas ölçümlerine karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarının değerlendirmesinde yer verilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda katılımcıların HOMA-IR, insülin ve HbA1c düzeyleri değerlendirilmiş ve hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla yükseklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar hasta gruplarımızın insülin direnci riskinin kontrol grubumuzdan farklı olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. Bunun yanı sıra karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarının beslenme tedavilerinde başta çiğ mısır nişastası olmak üzere ilave karbonhidrat eklenmesi, kısa aralıklarla beslenmeleri, bazı besin gruplarının diyetten kısıtlanmasının başka besin gruplarının fazla tüketilmesine yol açması gibi nedenlerden dolayı bu hastaların beslenme tedavilerinin düzenlenmesinde karbonhidrat içeriklerinin çok daha dikkatle ayarlanması gerektiği açıktır. Ayrıca GSD tip 3 hastalarında diyetin çiğ mısır nişastası gibi kompleks karbonhidratlar içermesi, enerji içeriğinin yeterli ve protein içeriğinin yüksek olması sağlanarak kas atrofilerinin ve ortaya çıkabilecek kas güçsüzlüğü gibi semptomların engellenmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızda kolesterol ve trigliserid düzeyleri GSD tip 1 ve GSD tip 3 hastalarında kontrol grubu ve diğer hasta gruplarından yüksek HDL-kolesterol değeri ise düşük bulunmuştur. LDL-kolesterol değerlerinin ise GSD tip 1 ve GSD tip 3 hastalarında kontrol grubuna benzer düzeyde olduğu ancak HFI ve galaktozemi hastalarına kıyasla anlamlı düzeyde olmamakla beraber daha yüksek olduğu saptanmıştır. Smit ve ark.ları çalışmalarında GSD tip 1 hastalarının büyük çoğunluğunda kolesterol ve trigliserid değerlerinin artmış olduğunu saptamışlardır.[110] Santos ve ark.larının yaptığı çalışmada benzer şekilde GSD tip 1 hastalarında kolesterol ve trigliserid düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir.[111] Bandsma ve ark.larının çalışmasında GSD tip 1 hastalarında trigliserid ve kolesterol düzeylerinin kontrol grubundan yüksek, HDL-kolesterol düzeylerinin anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubundan daha düşük olduğunu ve LDL-kolesterol değerlerinin ise kontrol grubuna benzer olduğunu saptamışlardır.[24] GSD tip 3 hastalarıyla yapılan bir çalışmada hastaların %94'ünde hipertrigliseridemi, %56,2'sinde ise hiperkolesterolemi olduğu bildirilmiştir.[106] Bernier ve ark.larının çalışmasında GSD tip 3 hastalarında %67 oranında hipertrigliseridemi, %31 oranında hiperkolesterolemi saptanmıştır.[112] El-Karaksy ve ark.ları GSD tip 3 hastalarında hipertrigliseridemi sıklığını %93,6 olarak bulmuşlardır.[113] Benzer şekilde Melis ve ark.ları yaptıkları çalışmada GSD tip 3 hastalarında yüksek kolesterol ve trigliserid değerleri saptamışlardır.[114] Herzhkovitz ve ark.larının çalışmasında GSD tip 3 hastalarıyla kontrol grubunun lipid düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamış ve GSD tip 3'ün dislipidemi ile ilişkili olmadığı

öne sürülmüştür.[115] Herediter fruktoz intoleransı hastaları ile yapılan bir çalışmada hastaların trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL-kolesterol değerleri normal saptanmıştır.[45] Çalışmamızda GSD tip 1 ve GSD tip 3 hastalarında trigliserid değerlerinin yüksek, HDL-kolesterol değerlerinin düşük saptanması bileşenleri olduğu metabolik sendrom gelişme riskinin bu hastalarda yüksek olduğu şeklinde değerlendirilebilir. Bununla birlikte bu hastalarda görülen total kolesterol ve trigliserid yüksekliği ile HDL-kolesterol düşüklüğü aterojenik bir profil oluştursa da kardiyovasküler hastalık riskini arttırıp arttırmadığı çelişkilidir.[112] Çalışmalarda GSD tip 1 ve GSD tip 3'te karaciğer aminotransferazları ve lipid düzeylerinin metabolik kontrolün göstergeleri olduğu ortaya koyulmuştur.[5, 106] Bizim çalışmamızda GSD tip 1 ve GSD tip 3 hasta gruplarında kolesterol ve trigliserid değerlerine benzer şekilde AST ve ALT değerleri kontrol grubunun yanı sıra fruktoz metabolizması bozuklukları ve galaktozemi hasta gruplarından da yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla bu durum GSD tip 1 ve GSD tip 3 hastalarında metabolik kontrolün yeterli olmadığına işaret etmektedir.

Çalışmalarda bazı aminoasitlerin düzeyleri ile obezite, insülin direnci, diyabet, metabolik sendrom gibi durumlar ve vücut kompoziyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Wang ve ark.larının çalışmasında dallı zincirli aminoasitler olan valin, lösin, izolösin ile aromatik aminoasitler olan tirozin ve fenilalanin düzeylerinin yüksekliği diyabet gelişiminin bir göstergesi olarak belirtilmiş, HOMA-IR ile korele bulunmuş ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir.[87] Yine bir başka çalışmada valin, lösin, izolösin, tirozin ve fenilalaninin obez bireylerde insülin düzeyleriyle korele olarak arttığı gösterilmiştir.[88] Shaham ve ark.larının çalışmasında lösin ve izolösin düzeylerindeki düşüşün insülin duyarlılığının çok önemli bir göstergesi olduğu belirtilmiştir.[90] Dallı zincirli aminoasitler, fenilalanin ve tirozin aromatik aminoasitleri, metiyonin, glutamat ve glutamin aminoasitlerinin obez bireylerde obez olmayan bireylere göre daha yüksek düzeylerde olduğu, özellikle dallı zincirli aminoasit düzeylerindeki düzensizliğinin insülin direncine sebep olduğu ve tip 2 diyabet riskini arttırdığı yapılan bir çalışmada bildirilmiştir.[89] Bir başka çalışmada VKİ ve visseral obezitenin izolösin, valin, lösin, lizin, triptofan, lizin, sistin ve glutamat ile pozitif; asparajin, sitrülin, serin, ve glisin ile negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir. Aynı çalışmada valin, glutamat, triptofan ve lösinin insülin salınımı ve insülin direnciyle pozitif ilişkide olduğu gösterilmiştir.[91] Suziki ve ark.ları çalışmalarında dallı zincirli

aminoasitlerin obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.[116] Mangge ve ark.larının çalışmalarında valin ve lösin başta olmak üzere dallı zincirli aminoasitlerin VKİ'den bağımsız olarak kardiyometabolik bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir.[93] Ayrıca dallı zincirli aminoasitlerin düzeylerinde meydana gelen artışın insülin direnci olan obezlerde tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişmesini kolaylaştırdığı bildirilmiştir.[89, 116] Rietman ve ark.ları tarafından yapılmış bir çalışmada dallı zincirli aminoasitlerin obez bireylerde daha yüksek düzeylerde olduğu, insülin direncini arttırdığı, visseral yağ dokusu ve kardiyometabolik risk ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya koyulmuştur.[92]

Çalışmamızda GSD tip 3 hastalarının valin, lösin, izolösin, tirozin ve glutamat düzeylerinin kontrol grubu ve diğer hasta gruplarından yüksek olduğu saptanmıştır. Fenilalanin, glutamin, metiyonin yüksekliği herhangi bir grupta tespit edilmemiştir. GSD tip 3 hasta grubunda dallı zincirli aminoasitler başta olmak üzere diğer aminoasitlerde saptanan artışların obezite, insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişme riskinde artışa sebep olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda GSD tip 1 hasta grubunda glutamat düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Literatürde obezite ve visseral obezite yüksek glutamat düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir.[91] Çalışmamızdaki GSD tip 1 hastalarının yaklaşık yarısının fazla kilolu veya obez olduğu göz önüne alındığında elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki galaktozemi hasta grubunda glisin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek, fenilalanin düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Takashina ve ark.larının çalışmasında obezite ve visseral obezite düşük glisin değerleriyle ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada obez olmayan bireylerde fenilalanin düzeyleri obez bireylere göre daha düşük bulunmuştur.[91] Çalışmamızdaki galaktozemi hastalarının VKİ Z skorları, tartı Z skorları ve yağ kütlesi kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandığı dikkate alındığında, glisin ve fenilalanin değerlerinin vücut ölçümleriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Fruktoz metabolizması bozukluğu hasta grubunda aminoasit düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde çalışmamızdaki gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak hipertansiyon, karbonhidrat

metabolizma bozukluklarında sık rastlanan bir komplikasyondur ve izlemlerde periyodik kan basıncı ölçümlerin yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda hasta grupları albümin açısından değerlendirilmiş, GSD tip 3 ve galaktozemi hastalarının albümin düzeylerinin diğer gruplara kıyasla düşük olduğu saptanmıştır. Galaktozemi hastalarında VKİ Z skoru, yağ ve kas kütlesi ölçümleri de düşük olarak saptandığından albümin değerinin düşüklüğü diğer gruplardan daha dikkat çekicidir. Albümin, karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarında beslenme yetersizliği riski hakkında bilgi veren önemli bir parametredir. Çalışmamızda tüm hasta gruplarının son ölçümlerindeki albümin değerinin başvurularındaki albümin değerine göre artmış olması hiçbir grupta beslenme yetersizliği olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızdaki hastalara beslenme tedavilerinde önerilen diyetler incelendiğinde karbonhidrattan elde edilen enerji oranı en yüksek, yağdan ve proteinden elde edilen enerji oranı en düşük olan grubun GSD tip 1 olduğu ve diğer gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. GSD tip 3 ve fruktoz metabolizması bozukluğu hastalarında proteinden elde edilen enerji oranının diğer hasta gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. GSD tip 1 hastalarında normogliseminin sağlanmasına yönelik çiğ mısır nişastasının beslenme tedavilerinde yer alması ve özellikle GSD tip 3 hastalarında miyopatinin engellenmesi amacıyla yüksek protein içerikli diyetin tercih edilmesi bu tablonun oluşmasına yol açmaktadır. Hastalardan alınan besin tüketim kayıtlarında GSD tip 1 hastalarında karbonhidrattan elde edilen enerji oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek, protein ve yağdan elde edilen enerji oranı ise kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Diğer hasta gruplarında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Bu durum GSD tip 1 hastalarının diyet tedavilerinde çiğ mısır nişastasının önemli bir karbonhidrat kaynağı olarak yer almasına ilave olarak bazı besin gruplarının diyette kısıtlanmasına bağlı ortaya çıkabilir.

Çalışmamızda bazı eksiklikler bulunmaktadır. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümlerinin ve beslenme tedavilerinin değerlendirildiği bu çalışmada antropometrik ölçümler üzerine etkisi olan fiziksel aktivite durumları, sedanter yaşama neden olan ekran maruziyeti, uyku düzeni gibi etkenler araştırmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca katılımcıların puberte evreleri, büyüme potansiyelleri gibi bireysel faktörler de çalışmaya dahil edilmemiştir. Beslenme dışında antopometrik ölçümler üzerine etki eden birçok faktör bulunmaktadır.

Çalışmamızda karbonhidrat metabolizma bozukluğu olan hastaların hastalığa özel tıbbi besinler veya çiğ mısır nişastası gibi karbonhidrat kaynaklarının diyete eklenmesi, hastaların gün boyunca daha kısa aralıklarla ve sık beslenmesi sonucunda artmış enerji alımına maruz kalmalarına karşın fazla kiloluluk ve obezite sıklığında anlamlı artış saptanmamıştır. Galaktozemi hasta grubunda boy ve tartı Z skorlarında düşüklük saptanmasının diyet tedavisinin yetersizliği, hasta uyumunun düşük olması, bu hasta grubunun izlemlere düzenli gelmemesi gibi sebeplerin yol açtığı beslenme durumu değerlendirmesi yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda literatürdeki çalışmalara bakıldığında beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi ve obezite yaygınlığı farklı olan toplumlarda yapılmasından kaynaklanabilecek farklı sonuçlar elde edilmiş çalışmalara rastlamak da mümkündür.

Karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarında beslenme tedavisinin uygun bir şekilde düzenlenmesinde klinisyenle birlikte diyetisyenin ekip olarak çalışması ve diyet tedavisinin yeterliliğinin belirlenmesinde hastaların izlemlerinin düzenli olarak yapılması büyük önem taşımaktadır. Karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarının fazla kiloluluk ve obezite riskinin yanı sıra beslenme yetersizliği riski de taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamız bu hastaların takiplerinde beslenme tedavileri kökenli tüm bu risklere yönelik değerlendirmelerinin yapılması gerektiğini göstermektedir. Beslenme yetersizliği, fazla kiloluluk, obezite ve diğer bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişimine sebep olan etmenlerin belirlenmesi hasta gruplarında risklerin azaltılması açısından fayda sağlayacaktır ve bu sebeple de daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

GENEL DEĞERLENDİRME

Karbonhidrat metabolizma bozuklukları tedavilerinin temelini oluşturan beslenme tedavilerinde yapılan diyete çiğ mısır nişastası eklenmesi, beslenme sıklığının arttırılması gibi girişimlerin fazla kiloluluk ve obeziteye yatkınlığı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bunun yanı sıra bazı besin gruplarının kısıtlanmasının veya bazı hastalığa özel düzenlenmiş tıbbi besinlerin diyete eklenmesi gibi girişimlerin ise hastalarda bazı makrobesin öğelerinde ve vitamin, mineral gibi mikrobesin öğelerinde eksikliğe yol açabildiği de çalışmalarda ortaya koyulmuştur.

Çalışmamızda karbonhidrat metabolizma bozukluklarından galaktozemi, fruktoz metabolizması bozuklukları, glikojen depo hastalığı tip 1 ve tip 3 tanısı olan

hastalarda fazla kilololuk, obezite, beslenme yetersizliği gibi klinik tabloların sıklığı ve metabolik belirteçleri araştırılmıştır. Bu amaçla hastaların antropometrik ölçümleri yapılmış, besin tüketim kayıtları ve kantitatif aminoasitleri de dahil olmak üzere beslenme ilişkili biyokimyasal tetkikleri değerlendirilmiştir. Hiçbir hasta grubunda fazla kilololuk ve obezite sıklığında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Ancak glikojen depo tip 1 ve tip 3 hastalarının yaklaşık yarısının fazla kilolu veya obez olduğu gözlenmiş ve gözlemimiz GSD tip 1 ve tip 3 hastalarında fazla kilololuk veya obezite açısından risk artışı lehine yorumlanmıştır. Fruktoz metabolizması bozukluğu tanılı hastaların boy Z skorlarının kontrol grubundan düşük olduğu görülmüştür ve bu durumun hastaların diyet tedavilerine yetersiz uyumlarının fruktoz maruziyetinin devamlılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Galaktozemi hasta grubunda ise tartı ve boy Z skorlarında saptanan düşüklüğün beslenme yetersizliğinin bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir.

Karbonhidrat metabolizma bozukluğu olan hastalarda beslenme tedavilerinin düzenlenmesinde obezite, beslenme yetersizliği gibi tablolara yol açabilecek girişimlerden kaçınılması ve hastaların izlemlerinde bu hususlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Fazla kilololuk, obezite, metabolik sendrom, beslenme yetersizliği gibi tabloların karbonhidrat metabolizma bozukluğu hastalarındaki risk faktörlerinin belirlenmesinin hastalar açısından faydalarının yanı sıra toplumsal yaygınlığın engellenmesi açısından da faydaları olacaktır.

Karbonhidrat metabolizma bozuklukları toplum genelinde nadir hastalıklar olmasına karşın çalışmamız istatistiksel değerlendirmeye olanak sağlayabilecek sayıda ve hastalık izlem sürelerinin uzun olan hastalarla yapılması planlanmıştır. Çalışmamızın bu güçlü özelliklerinin yanı sıra tüm katılımcıların fiziksel aktivite ve uyku düzeylerinin, ekran süresinin, puberte evrelerinin ve büyüme potansiyellerinin değerlendirilmemesi gibi zayıf yönleri de mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ancak daha çeşitli klinik bulgulara sahip daha geniş bir hasta popülasyonunun sağlandığı çok merkezli daha fazla çalışmların konuya yeni bilgiler sağlayabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kendirci, M., *Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına genel bakış*, in *Türkiye Klinikleri*. 2021, Kendirci, M.: Ankara.
2. Gökcay, G., Karaca, M., *Karaciğer tutulumu ile giden glikojen depo hastalıkları* in *Türkiye Klinikleri* 2021: Ankara.
3. Gökçay, G.F., *Karbonhidrat metabolizması bozuklukları*, in *Pediyatri*, O.E. Neyzi, T.; Darendereliler, F., Editor. 2020, Nobel Tıp Kitapevi: İstanbul. p. 1059-1074.
4. Gökmen Özel, H., *Karbonhidrat metabolizması bozukluklarında beslenme tedavisi*, in *Türkiye Klinikleri*. 2021: Ankara.
5. Kishnani, P.S.; Austin, S.L.; Abdenur, J.E., et al., *Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics.* Genet Med, 2014. **16**(11): p. e1.
6. Doulgeraki, A.; Monopolis, I.; Deligianni, D.; Kalogerakou, M.; and Schulpis, K.H., *Body composition in young patients with galactose metabolic disorders: a preliminary report.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2014. **27**(1-2): p. 81-6.
7. Kishnani, P.S.; Austin, S.L.; Arn, P., et al., *Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines.* Genet Med, 2010. **12**(7).
8. WHO. *Noncommunicable diseases*. World Health Organization 2022; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases.
9. Freedman, D.S.; Khan, L.K.; Dietz, W.H.; Srinivasan, S.R.; and Berenson, G.S., *Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study.* Pediatrics, 2001. **108**(3): p. 712-8.
10. Zimmet, P.; Alberti, K.G.; Kaufman, F.; et al., *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report.* Pediatr Diabetes, 2007. **8**(5): p. 299-306.
11. Kılıç, M., *Galaktoz metabolizması bozuklukları*, in *Türkiye Klinikleri*. 2021: Ankara.
12. Erdöl, Ş., *Fruktoz metabolizması bozuklukları* in *Türkiye Klinikleri*. 2021: Ankara.
13. Wright, T.L.F.; Umaña, L.A.; and Ramirez, C.M.; *Update on glycogen storage disease: primary hepatic involvement.* Curr Opin Pediatr, 2022. **34**(5): p. 496-502.
14. Massese, M.; Tagliaferri, F.; Dionisi-Vici, C.; et al., *Glycogen storage diseases with liver involvement: a literature review of GSD type 0, IV, VI, IX and XI.* Orphanet J Rare Dis, 2022. **17**(1): p. 241.
15. Mancheño, N., Braza-Boïls, A.; Muelas, N.; et al., *Cardiac phenotype in glycogen storage disease type XV: a rare cardiomyopathy to bear in mind.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021. **74**(1): p. 99-101.
16. Hoffmann, G.F.; Smit, P.A.; and Schoser, B., *Glycogen storage diseases of all types.* J Inherit Metab Dis, 2015. **38**(3): p. 389-90.
17. Kishnani, P.S.;Sun, B.; and Koeberl, D.D., *Gene therapy for glycogen storage diseases.* Hum Mol Genet, 2019. **28**(R1): p. R31-r41.

18. Abdul Wahab, S.A.; Yakob, Y.; Mohd Khalid, M.K.N.; et al., *Molecular, biochemical, and clinical characterization of thirteen patients with glycogen storage disease 1a in Malaysia.* Genet Res (Camb), 2022: p. 5870092.
19. Wong, E.M.; Lehman, A.; Acott, P.; et al., *Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1.* JIMD Rep, 2017. **36**: p. 79-84.
20. Matern, D.; Seydewitz, H.H.; Bali, D.; et al., *Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation.* Eur J Pediatr, 2002. **161 Suppl 1**: p. S10-9.
21. Gerin, I.; Veiga-da-Cunha, M.; Achouri, Y.; et al., *Sequence of a putative glucose 6-phosphate translocase, mutated in glycogen storage disease type Ib.* FEBS Lett, 1997. **419**(2-3): p. 235-8.
22. Kure, S.; Suzuki, Y.; Matsubara, Y.; et al., *Molecular analysis of glycogen storage disease type Ib: identification of a prevalent mutation among Japanese patients and assignment of a putative glucose-6-phosphate translocase gene to chromosome 11.* Biochem Biophys Res Commun, 1998. **248**(2): p. 426-31.
23. Mühlhausen, C.; Schneppenheim, R.; Budde, U.; et al., *Decreased plasma concentration of von Willebrand factor antigen (VWF:Ag) in patients with glycogen storage disease type Ia.* J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(6): p. 945-50.
24. Bandsma, R.H.; Prinsen, B.H.; van Der Velden Mde, S.; et al., *Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a.* Pediatr Res, 2008. **63**(6): p. 702-7.
25. Paesold-Burda, P.; Baumgartner, M.R.; Santer, R.; et al., *Elevated serum biotinidase activity in hepatic glycogen storage disorders--a convenient biomarker.* J Inherit Metab Dis, 2007. **30**(6): p. 896-902.
26. Derks, T.G. and van Rijn, M., *Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions.* J Inherit Metab Dis, 2015. **38**(3): p. 537-43.
27. Brambilla, A.; Pozzoli, A.; Furlan, F.; et al., *Unexplained hypoglycemia during continuous nocturnal gastric drip-feeding in a patient with glycogen storage disease type ia: is it a dumping-like syndrome?* JIMD Rep, 2013. **8**: p. 25-30.
28. Rake, J.P.; Visser, G.; Labrune, P.; et al., *Guidelines for management of glycogen storage disease type I - European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I).* Eur J Pediatr, 2002. **161 Suppl 1**: p. S112-9.
29. Sim, S.W.; Weinstein, D.A.; Lee, Y.M.; et al., *Glycogen storage disease type Ib: role of glucose-6-phosphate transporter in cell metabolism and function.* FEBS Lett, 2020. **594**(1): p. 3-18.
30. Wicker, C.; Roda, C.; Perry, A.; et al., *Infectious and digestive complications in glycogen storage disease type Ib: Study of a French cohort.* Mol Genet Metab Rep, 2020. **23**: p. 100581.
31. Davis, M.K.; Rufo, P.A.; Polyak, S.F.; et al., *Adalimumab for the treatment of Crohn-like colitis and enteritis in glycogen storage disease type Ib.* J Inherit Metab Dis, 2008. **31 Suppl 3**: p. 505-9.
32. Reddy, S.K.; Austin, S.L.; Spencer-Manzon, M.; et al., *Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia.* J Hepatol, 2009. **51**(3): p. 483-90.
33. Schreuder, A.B.; Rossi, A.; Grünert, S.C.; et al., *Glycogen storage disease type III*. GeneReviews(®), ed. M.P. Adam, et al. 1993, Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle.

GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26372/.

34. Sentner, C.P.; Caliskan, K.; Vletter, W.B.; Smit, G.P., *Heart failure due to severe hypertrophic cardiomyopathy reversed by low calorie, high protein dietary adjustments in a glycogen storage disease type IIIa patient.* JIMD Rep, 2012. **5**: p. 13-6.
35. Burda, P. and Hochuli, M., *Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015. **18**(4): p. 415-21.
36. Valayannopoulos, V., Bajolle, F.; Arnoux, J.B.; et al., *Successful treatment of severe cardiomyopathy in glycogen storage disease type III With D,L-3-hydroxybutyrate, ketogenic and high-protein diet.* Pediatr Res, 2011. **70**(6): p. 638-41.
37. Dagli, A.I.; Zori, R.T.; McCune, H.; et al., *Reversal of glycogen storage disease type IIIa-related cardiomyopathy with modification of diet.* J Inherit Metab Dis, 2009. **32 Suppl 1**(0 1): p. S103-6.
38. Teke Kisa, P.; Kose, M.; Unal, O.; et al., *Clinical and molecular characteristics and time of diagnosis of patients with classical galactosemia in an unscreened population in Turkey.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2019. **32**(7): p. 675-681.
39. Jezela-Stanek, A.; Bauer, A.; Wertheim-Tysarowska, K.; et al., *The genetic basis of classical galactosaemia in Polish patients.* Orphanet J Rare Dis, 2021. **16**(1): p. 239.
40. Berry, G.T., *Classic galactosemia and clinical variant galactosemia*. GeneReviews(®), ed. M.P. Adam, et al. 1993, Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/.
41. Fridovich-Keil, J.L.; Carlock, G.; Patel, S.; et al., *Acute and early developmental outcomes of children with Duarte galactosemia.* JIMD Rep, 2022. **63**(1): p. 101-106.
42. Rubio-Gozalbo, M.E.; Derks, B.; Das, A.M.; et al., *Galactokinase deficiency: lessons from the GalNet registry.* Genet Med, 2021. **23**(1): p. 202-210.
43. Fridovich-Keil, J., Bean, L.; He, M.; et al., *Epimerase deficiency galactosemia*, in *GeneReviews(®)*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51671/: Seattle (WA).
44. Buziau, A.M.; Schalkwijk, C.G.; Stehouwer, C.D.A.; et al., *Recent advances in the pathogenesis of hereditary fructose intolerance: implications for its treatment and the understanding of fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease.* Cell Mol Life Sci, 2020. **77**(9): p. 1709-1719.
45. Aldámiz-Echevarría, L.; de Las Heras, J.; Couce M.L.; et al., *Non-alcoholic fatty liver in hereditary fructose intolerance.* Clin Nutr, 2020. **39**(2): p. 455-459.
46. Gaughan, S.; Ayres, L. and Baker, P.R., II, *Hereditary fructose intolerance*, in *GeneReviews(®)*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle.

All rights reserved. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/: Seattle (WA).
47. Salih, R.M.; Mohammed, E.A.; Alhashem, A.M.; et al., *Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency with confirmed molecular diagnosis. An important cause of hypoglycemia in children.* Saudi Med J, 2020. **41**(2): p. 199-202.
48. Baker, L. and Winegrad A.I., *Fasting hypoglycaemia and metabolic acidosis associated with deficiency of hepatic fructose-1,6-diphosphatase activity.* Lancet, 1970. **2**(7662): p. 13-6.
49. Pinto, A.; Alfadhel, M.; Akroyd, R.; et al., *International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency.* Orphanet J Rare Dis, 2018. **13**(1): p. 21.
50. Yi, C. and Xie, J., *Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency.* Endokrynol Pol, 2022. **73**(5): p. 911-912.
51. Lebigot, E.; Brassier, A.; Zater, M.; et al., *Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: clinical, biochemical and genetic features in French patients.* J Inherit Metab Dis, 2015. **38**(5).
52. Li, N.; Chang, G.; Xu, Y.; et al., *Clinical and molecular characterization of patients with fructose 1,6-bisphosphatase deficiency.* Int J Mol Sci, 2017. **18**(4).
53. Santer, R.; du Moulin, M.; Shahinyan, T.; et al., *A summary of molecular genetic findings in fructose-1,6-bisphosphatase deficiency with a focus on a common long-range deletion and the role of MLPA analysis.* Orphanet J Rare Dis, 2016. **11**: p. 44.
54. Bijarnia-Mahay, S.; Bhatia, S.; and Arora, V., *Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency*, in *GeneReviews(®)*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2023, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550349/: Seattle (WA).
55. Åsberg, C.; Hjalmarson, O.; Alm, J.; et al., *Fructose 1,6-bisphosphatase deficiency: enzyme and mutation analysis performed on calcitriol-stimulated monocytes with a note on long-term prognosis.* J Inherit Metab Dis, 2010. **33 Suppl 3**: p. S113-21.
56. WHO. *Noncommunicable diseases progress monitor*. World Health Organization 2022; Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240047761.
57. WHO. *Diet, nutrition and prevention of chronic diseases*. World Health Organization 2003; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf?sequence=1.
58. WHO. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. 2014 WHO/NMH/NVI/15.1]; 280]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114.
59. WHO. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. World Health Organization 2019; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).
60. WHO. *Cardiovascular diseases: Avoiding heart attacks and strokes*. World Health Organization 2015; Available from: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cardiovascular-diseases-avoiding-heart-attacks-and-strokes.

61. Mandy Wing-Man, K.; Martin Chi-Sang, W.; Harry Hao-Xiang, W., *Compliance with the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet: A Systematic Review*. Plos One, 2013. **8**(4).
62. WHO. *Cancer*. World Health Organization 2022; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
63. AICR, W., *Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition, and physical activity: a Global perspective* American Institute for Cancer Research, 2009.
64. WHO. *Diabetes*. World Health Organization 2022; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
65. WHO. *Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD)*. World Health Organization 2023; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd).
66. WHO. *Asthma*. World Health Organization 2022; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma.
67. WHO. *Obesity and overweight*. World Health Organization 2021; Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
68. Javed, A.; Jumean, M.; Murad, M.H.; et al., *Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.* Pediatr Obes, 2015. **10**(3): p. 234-44.
69. Romero-Corral, A.; Somers, V.K.; Sierra-Jonson, J.; et al., *Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality.* Eur Heart J, 2010. **31**(6): p. 737-46.
70. Sonmez, A.; Bayram, F.; Barcin, C.; et al., *Waist circumference cutoff points to predict obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in Turkish adults.* Int J Endocrinol, 2013. **2013**: p. 767202.
71. Savva, S.C.; Tornaritis, M.; Savva, M.E.; et al., *Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(11): p. 1453-8.
72. Taylor, R.W., Jones, I.E.; Williams, S.M.; et al., *Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y.* Am J Clin Nutr, 2000. **72**(2): p. 490-5.
73. Cao, Q.; Yu, S.; Xiong, W.; et al., *Waist-hip ratio as a predictor of myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis.* Medicine (Baltimore), 2018. **97**(30): p. e11639.
74. Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; and Zimmet, P.S., *The metabolic syndrome.* Lancet, 2005. **365**(9468): p. 1415-28.
75. Freedman, D.S.; Serdula, M.K.; Srinivasan, S.R.; et al., *Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study.* Am J Clin Nutr, 1999. **69**(2): p. 308-17.
76. Pouliot, M.C.; Després, J.P.; Lemieux, S.; et al., *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women.* Am J Cardiol, 1994. **73**(7): p. 460-8.

77. Björntorp, P., *Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases.* Nutrition, 1997. **13**(9): p. 795-803.
78. Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
79. Kelsey, M.M. and Zeitler, P.S., *Insulin resistance of puberty.* Curr Diab Rep, 2016. **16**(7): p. 64.
80. Ballerini, M.G.; Bergadá, I.; Rodríguez, M.E.; et al., *Insulin level and insulin sensitivity indices among healthy children and adolescents.* Arch Argent Pediatr, 2016. **114**(4): p. 329-36.
81. Wang, F.; Han, L.; and Hu, D., *Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis.* Clin Chim Acta, 2017. **464**: p. 57-63.
82. Lewis, G.F.; Carpantier, G.F.; Adeli, K.; et al., *Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes.* Endocr Rev, 2002. **23**(2): p. 201-29.
83. Panis, B.; Forget, P.P.; Nieman, F.H.; et al., *Body composition in children with galactosaemia.* J Inherit Metab Dis, 2005. **28**(6): p. 931-7.
84. Dos Santos, B.B.; Colonetti, K.; Nalin, T.; et al., *Body composition in patients with hepatic glycogen storage diseases.* Nutrition, 2022. **103-104**: p. 111763.
85. Derks, T.G. and Smit, G.P., *Dietary management in glycogen storage disease type III: what is the evidence?* J Inherit Metab Dis, 2015. **38**(3): p. 545-50.
86. Arslanköylü, A.E. and Yılgör, E., *Beslenme durumunun değerlendirilmesi; klinik ve laboratuvar.* Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler Dergisi, 2007: p. 12-16.
87. Wang, T.J.; Larson, M.G.; Vasan, R.S.; et al., *Metabolite profiles and the risk of developing diabetes.* Nat Med, 2011. **17**(4): p. 448-53.
88. Felig, P.; Marliss, E.; Cahill, G. F., Jr., *Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity.* N Engl J Med, 1969. **281**(15): p. 811-6.
89. Newgard, C.B.; An, J.; Bain, J.R.; et al., *A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance.* Cell Metab, 2009. **9**(4): p. 311-26.
90. Shaham, O.; Wei, R.; Wang, T.J.; et al., *Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity.* Mol Syst Biol, 2008. **4**: p. 214.
91. Takashina, C.; Tsujino, I.; Watanabe, T.; et al., *Associations among the plasma amino acid profile, obesity, and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance.* Nutr Metab (Lond), 2016. **13**: p. 5.
92. Rietman, A.; Stanley, T.L.; Clish, C.; et al., *Associations between plasma branched-chain amino acids, β-aminoisobutyric acid and body composition.* J Nutr Sci, 2016. **5**: p. e6.
93. Mangge, H.; Zelzer, S.; Prüller, F.; et al., *Branched-chain amino acids are associated with cardiometabolic risk profiles found already in lean, overweight and obese young.* J Nutr Biochem, 2016. **32**: p. 123-7.
94. Olcay, N.; Günöz, H., *Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referens değerleri.* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2008. **51**(1): p. 1-14.
95. Ozturk, A.; Borlu, A., *0-18 yaş çocuk ve adolesanlarda büyüme eğrileri.* Turk Aile Hekimliği Dergisi, 2011. **15**(3): p. 112-129.

96. Panis, B.; Gerver, W.J. and Rubio-Gozalbo, M.E., *Growth in treated classical galactosemia patients.* Eur J Pediatr, 2007. **166**(5): p. 443-6.
97. Waggoner, D.D., Buist, N.R.; and Donnell, G.N., *Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases.* J Inherit Metab Dis, 1990. **13**(6): p. 802-18.
98. Cano, A.; Alcalde, C.; Belanger-Quintana, A.; et al., *Transferrin Isoforms, old but new biomarkers in hereditary fructose intolerance.* J Clin Med, 2021. **10**(13).
99. Simons, N.; Debray, F.G.; Schaper, N.C.; et al., *Kidney and vascular function in adult patients with hereditary fructose intolerance.* Mol Genet Metab Rep, 2020. **23**: p. 100600.
100. Odièvre, M.; Gentil, C.; Gautier, M.; et al., *Hereditary fructose intolerance in childhood. Diagnosis, management, and course in 55 patients.* Am J Dis Child, 1978. **132**(6): p. 605-8.
101. Weinstein, D.A. and Wolfsdorf, J.I., *Effect of continuous glucose therapy with uncooked cornstarch on the long-term clinical course of type 1a glycogen storage disease.* Eur J Pediatr, 2002. **161 Suppl 1**: p. S35-9.
102. Chen, Y.T.; Bazzarre, C.H.; Lee, M.H.; et al., *Type I glycogen storage disease: nine years of management with cornstarch.* Eur J Pediatr, 1993. **152 Suppl 1**: p. S56-9.
103. dos Santos, B.B.; Nalin, T.; Grokoski, K.C.; et al., *Nutritional Status and Body Composition in Patients With Hepatic Glycogen Storage Diseases Treated With Uncooked Cornstarch—A Controlled Study.* Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 2017. **5**: p. 2326409817733014.
104. Jorge, N.B.; Tommaso, A.M.A.; and Hessel, G., *Anthropometric and dietary assessment of patients with glycogenosis type I.* Rev Paul Pediatr, 2021. **39**: p. e2020046.
105. Halaby, C.A.; Young, S.P.; Austin, S.; et al., *Liver fibrosis during clinical ascertainment of glycogen storage disease type III: a need for improved and systematic monitoring.* Genet Med, 2019. **21**(12): p. 2686-2694.
106. Ben Chehida, A.; Ben Messaoud, S.; Ben Abdelaziz, R.; et al., *A lower energetic, protein and uncooked cornstarch intake is associated with a more severe outcome in glycogen storage disease type III: an observational study of 50 patients.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2018. **31**(9): p. 979-986.
107. Hijazi, G.; Paschall, A.; Young, S.P.; et al., *A retrospective longitudinal study and comprehensive review of adult patients with glycogen storage disease type III.* Mol Genet Metab Rep, 2021. **29**: p. 100821.
108. Sentner, C.P.; Hoogeveen, I.J.; Weinstein, D.A.; et al., *Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome.* J Inherit Metab Dis, 2016. **39**(5): p. 697-704.
109. Roubenoff, R.; Dallal, G.E.; and Wilson, P.W., *Predicting body fatness: the body mass index vs estimation by bioelectrical impedance.* Am J Public Health, 1995. **85**(5): p. 726-8.
110. Smit, G.P., *The long-term outcome of patients with glycogen storage disease type Ia.* Eur J Pediatr, 1993. **152 Suppl 1**: p. S52-5.
111. Santos, B.L.; Souza, C.F.; Scheuler- Faccini, L.; et al., *Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile.* J Pediatr (Rio J), 2014. **90**(6): p. 572-9.

112. Bernier, A.V.; Snetner, C.P.; Correia, C.E.; et al., *Hyperlipidemia in glycogen storage disease type III: effect of age and metabolic control*. J Inherit Metab Dis, 2008. **31**(6): 729-32.
113. El-Karaksy, H.; Anwar, G.; El-Raziky, M.; et al., *Glycogen storage disease type III in Egyptian children: a single centre clinico-laboratory study*. Arab J Gastroenterol, 2014. **15**(2).
114. Melis, D.; Rossi, A.; Pivonello, R.; et al., *Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis*. Bone, 2016. **86**: 79-85.
115. Hershkovitz, E.; Donald, A.; Mullen, M.; et al., *Blood lipids and endothelial function in glycogen storage disease type III*. J Inherit Metab Dis, 1999. **22**(8): p.891-8.
116. Suzuki, Y.; Kido, J.; Matsumoto, S.; et al., *Associations among amino acid, lipid, and glucose metabolic profiles in childhood obesity*. BMC Pediatr, 2019. **19**(1): p. 273.

HAM VERİLER

FORMLAR

BESLENME TEDAVİSİ UYGULANAN KARBONHİDRAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI OLAN HASTALARDA BULAŞICI OLMAYAN HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KORUYUCU ÖNLEMLER

ORİJİNALLİK RAPORU

%8	%8	%4	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<%1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
6	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1