



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
BESLENME VE METABOLİZMA KLİNİĞİ'NDE TAKİP
EDİLEN FENİLKETONÜRİ VE HİPERFENİLALANİEMİ
TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF VE
PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Meltem BUHUR PİRİMOĞLU

KAYSERİ-2019



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK
BESLENME VE METABOLİZMA KLİNİĞİ'NDE TAKİP
EDİLEN FENİLKETONÜRİ VE HİPERFENİLALANEMİ
TANILI HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF VE
PROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. Meltem BUHUR PİRİMOĞLU

Danışman

Doç. Dr. FATİH KARDAŞ

KAYSERİ-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında büyük yardım ve desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Fatih Kardeş'a,

Asistanlığım süresince yetişmemde büyük katkıları olan, bilimsel ve klinik deneyimleri ile her zaman yol gösteren başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Duran Arslan olmak üzere tüm öğretim üyelerimize ve uzmanlarımıza,

Tezimde büyük katkıları ve emeği olan Sayın Prof. Dr. Mustafa Kendirci ve Doç. Dr. Funda Baştuğ'a,

4 yıl boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik görevlilerine,

Tez çalışması süresince yardımlarından dolayı Erciyes Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı'nda yandal uzmanlık eğitimi alan Uzm. Dr. Banu Kadioğlu Yılmaz, Uzm. Dr. Ümmü Sarı, Uzm. Dr. Sezai Arslan'a ve görevli hemşirelerimize çok teşekkür ederim.

Her zaman koşulsuz sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim eşime, canım kızım ve oğluma sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fenilketonüri Sıklığı	3
2.2. Fenilalanin Metabolizma Bozuklukları.....	3
2.3. Klinik Bulgular	6
2.4. Fenilketonüri Tanısı	6
2.4.1. Yenidoğan tarama testi.....	6
2.4.2 Ayırıcı tanı.....	9
2.4.2.1. BH4 metabolizması bozuklukları	9
2.4.2.2 Diğer ayırıcı tanılar.....	12
2.5. Maternal Fenilketonüri.....	13
2.6. Hiperfenilalaninemi Sınıflandırması.....	13
2.6.1. Hafif HFA.....	15
2.6.2. Hafif FKÜ.....	15
2.6.3. Klasik FKÜ.....	15
2.7. Tedavi.....	16
2.7.1. Fenilalaninden kısıtlı diyet	16
2.7.2. BH4 tedavisi	22
2.7.2.1 Sapropterin mekanizması	23
2.7.2.2 Sapropterin yanıtılığını değerlendirmede BH4 yükleme testi	23

2.7.2.3 BH4 tedavisinde görülen yan etkiler/istenmeyen etkiler.....	25
2.7.3. Diğer tedaviler	26
2.7.3.1. LNAA	26
2.7.3.2. Glikomakropeptidler.....	27
2.7.3.3. Fenilalanin amino liyaz (PAL) enzim tedavisi	27
2.7.3.4. Gen tedavisi	27
2.8. Nutrisyonel Durum	28
2.8.1 Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi.....	28
2.8.2. Vitamin B12, folik asit, demir, çinko düzeyleri ve anemi açısından değerlendirilmesi	30
2.8.3. Kemik mineral metabolizması.....	33
2.8.4. Lipid metabolizması	33
2.9. Ailelerin Sosyoekonomik Durumları	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
4. BULGULAR.....	41
4.1 Retrospektif Olarak Değerlendirilen Hastaların Sonuçları	41
4.1.1 Demografik özellikler ve antropometrik ölçümler.....	41
4.1.2. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi.....	51
4.1.2.1 Fenilalanin düzeyi.....	51
4.1.2.2 Demir ve ferritin	54
4.1.2.3 Vitamin B12	54
4.1.2.4 Folik Asit	55
4.1.2.5 Hemoglobin	56
4.1.2.6 Çinko	57
4.1.3 Kemik metabolizmasının değerlendirilmesi.....	57
4.1.3.1 Kalsiyum.....	57
4.1.3.2 Fosfor.....	58
4.1.3.3 Alkalin Fosfataz	58

4.1.3.4 Parathormon.....	60
4.1.3.5 25-(OH) vitamin D3	61
4.1.3.6 DXA ile kemik kütlesinin değerlendirilmesi.....	62
4.2. Prospektif Olarak Değerlendirilen Hastaların Sonuçları.....	65
4.2.1. Demografik özellikler ve antropometrik ölçümler	65
4.2.2. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi.....	75
4.2.2.1 Fenilalanin düzeyi.....	77
4.2.2.2 Demir, ferritin ve transferrin saturasyonu	79
4.2.2.3 Vitamin B12	80
4.2.2.4 Folik asit	82
4.2.2.5 Hemoglobin	82
4.2.2.6 Çinko	83
4.2.3 Kemik metabolizmasının değerlendirilmesi.....	83
4.2.3.1 Kalsiyum.....	83
4.2.3.2 Fosfor.....	84
4.2.3.3 Alkalin fosfataz.....	86
4.2.3.4 Parathormon.....	86
4.2.3.5 25-(OH) vitamin D3	87
4.2.3.6 DXA ile kemik kütlesinin değerlendirilmesi.....	87
4.2.4 Lipid profilinin değerlendirilmesi	90
4.3 Ailelerin Sosyo-Ekonomik Düzeylerinin Değerlendirilmesi	92
5. TARTIŞMA.....	97
6. SONUÇLAR.....	116
KAYNAKLAR	120
TEZ ONAY SAYFASI.....	140

KISALTMALAR

$\mu\text{g/ml}$: mikrogram/mililitre
$\mu\text{mol/L}$: mikromol/litre
25-(OH) vitamin D3	: 25-hidroksi vitamin D3
ALP	: alkalen fosfataz
ATP	: adenzin trifosfat
BH2	: dihidrobiopterin
BH4	: tetrahidrobiopterin
Ca	: kalsiyum
DHA	: dokozaheksaenoik asit
DHPR	: dihidropteridin redüktaz
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DXA	: dual enerji X-ray absorptiometri
EEG	: elektroensefalografi
FA	: fenilalanin
FAH	: fenilalanin hidroksilaz
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
Fe	: demir
FIA	: fluorometrik immunolojik test
FKÜ	: fenilketonüri
g/cm^2	: gram/santimetrekare
g/dl	: gram/desilitre
g/gün	: gram/gün
g/kg	: gram/kilogram
g	: gram

GMP	: glikomakropeptid
GTPCH-1	: guanozin trifosfat siklohidrolaz 1
Hb	: hemoglobin
Hct	: hematokrit
HDL	: yüksek dansiteli lipoprotein
HFA	: hiperfenilalalinemi
HMG-CoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A
HPLC	: yüksek performanslı likit kromatografisi
IQ	: zeka katsayısı
kcal/gün	: kilokalori/gün
kcal/kg	: kilokalori/kilogram
kg/m ²	: kilogram/metrekare
kg	: kilogram
KMY	: kemik mineral yoğunluğu
L1-L4	: lumbar vertebra 1 – 4
LAT1	: L-tip aminoasit taşıyıcısı-1
LCPUFA	: uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri
LDL	: düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein)
LNAA	: büyük nötral aminoasitleri
MCV	: ortalama korpuskular hacim (mean corpuscular volume)
mg/dL	: miligram/desilitre
mg/gün	: miligram/gün
mg/kg/g	: miligram/kilogram/gün
mg/kg	: miligram/kilogram
mL/gün	: mililitre/gün

mL/kg	: mililitre/kilogram
MMR	: mental-motor geri
ng/ml	: nanogram/mililitre
NO	: nitrik oksit
NOS	: nitrik oksit sentetaz
P	: fosfor
PAL	: fenilalanin aminolizaz
PCD	: pterin karbinolamin dehidrataz
pg/ml	: pikogram/mililitre
PTH	: parathormon
PTPS	: 6-pirüvoil tetrahidrobiopterin sentaz
RAvPAL – PEG	: pegile rekombinan Anabaena variabilis fenilalanin amino lizaz
RDW	: eritrosit dağılım genişliği (red cell distribution width)
SDS	: standart deviasyon skoru
TBSA	:Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
TNSA	:Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
Trp	: triptofan
Tyr	: tirozin
U/L	: ünite/litre
vb	: ve benzeri
VKİ	: vücut kitle indeksi
Zn	: çinko

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:	FKÜ ve BH4 metabolizması bozukluklarında pterin ve FA düzeyleri.....	10
Tablo 2.	BH4 metabolizması bozukluğu tedavisinde kullanılan ajanlar.....	12
Tablo 3.	Hiperfenilalalinemi ve fenilketonürinin sınıflandırılması	13
Tablo 4.	Fenilalanin ilişkili hastalıkların sınıflandırılması	14
Tablo 5:	Farklı ülkelere göre günlük FA toleransı ve hedef kan FA düzeyleri.....	18
Tablo 6.	Kan FA düzeylerine göre önerilen günlük FA tüketimi	19
Tablo 7.	Yaşa göre günlük alınması gereken FA, Tyr, protein ve enerji miktarı.....	19
Tablo 8.	Hastaların beslenmesinin izlem sıklığı	21
Tablo 9.	Hastaların poliklinik izlem sıklığı.....	21
Tablo 10.	Yaşa göre hedef kan FA değerleri	21
Tablo 11.	Hastaların tanımlayıcı demografik özellikleri (retrospektif)	42
Tablo 12.	Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (retrospektif).....	43
Tablo 13.	Tanı anı fenilalanin düzeylerine göre gruplandırılan FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların özellikleri (retrospektif)	44
Tablo 14A:	18 yaşından küçük hastaların VKİ Z skoruna göre nutrisyonel durumları (retrospektif).....	45
Tablo 14B:	18 yaşından küçük hastaların VKİ persentillerine göre nutrisyonel durumları (retrospektif).....	45
Tablo 14C:	18 yaşından büyük hastaların VKİ (kg/m ²) göre nutrisyonel durumları (retrospektif)	45
Tablo 15.	Tüm hastaların nutrisyonel* durumları (retrospektif).....	46
Tablo 16.	FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların nutrisyonel* durumlarının cinsiyete göre karşılaştırılması (retrospektif).....	46
Tablo 17.	FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların VKİ Z skoruna göre nutrisyonel durumlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması (retrospektif)	47
Tablo 18.	FA'den kısıtlı diyet yapan “obez veya fazla kilolu*” hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması (retrospektif).....	47
Tablo 19.	FA'den kısıtlı diyet yapan “obez veya fazla kilolu*” hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (retrospektif).....	47

Tablo 20. FA'den kısıtlı diyet yapan "kısa boylu veya cüce" hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı (retrospektif).....	48
Tablo 21. MMR olan ve olmayan hastaların nutrisyonel ve boy durumlarına göre karşılaştırılması (retrospektif).....	49
Tablo 22. "Diyete uyumlu" ve "diyete uyumsuz" hastaların demografik ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (retrospektif).....	50
Tablo 23. "Diyete uyumlu" ve "diyete uyumsuz" hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (retrospektif)	51
Tablo 24. FA ortanca değerlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması (retrospektif)	52
Tablo 25. Laboratuvar sonuçlarının izlem grupları arasında karşılaştırılması (retrospektif)	53
Tablo 26. "Diyete uyumlu" ve "diyete uyumsuz" hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması (retrospektif)	56
Tablo 27. Kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar sonuçlarının ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması (retrospektif).....	59
Tablo 28. "Diyete uyumlu" ve "diyete uyumsuz" hastaların kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar sonuçlarının ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması (retrospektif).....	60
Tablo 29. 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük bulunan FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaşa göre dağılımı (retrospektif)	61
Tablo 30. Kemik metabolizması belirteçlerinin kemik kütlesi beklenenden düşük olan ve normal olan hastalar arasında karşılaştırılması (retrospektif)	63
Tablo 31. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (retrospektif)	63
Tablo 32. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların nutrisyonel durumları (retrospektif).....	64
Tablo 33. FA'den kısıtlı diyet yapan grupta kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların cinsiyete göre dağılımı (retrospektif)	64
Tablo 34. Hastaların tanımlayıcı demografik özellikleri (prospektif).....	66
Tablo 35. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif).....	67

Tablo 36. Tanı anı fenilalanin düzeyine göre gruplandırılan FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların özellikleri (prospektif)	68
Tablo 37A: 18 yaşından küçük hastaların VKİ Z skoruna göre nutrisyonel durumları (prospektif)	69
Tablo 37B: 18 yaşından küçük hastaların VKİ persentiline göre nutrisyonel durumları (prospektif)	69
Tablo 37C: 18 yaşından büyük hastaların VKİ'ne (kg/m ²) göre nutrisyonel durumları (prospektif)	70
Tablo 38. Tüm hastaların nutrisyonel* durumları (prospektif)	70
Tablo 39. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların nutrisyonel* durumlarının cinsiyete göre karşılaştırılması (prospektif)	71
Tablo 40. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların VKİ Z skoruna göre nutrisyonel durumlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması (prospektif)	71
Tablo 41. FA'den kısıtlı diyet yapan "obez veya fazla kilolu" hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması (prospektif)	71
Tablo 42. FA'den kısıtlı diyet yapan "obez veya fazla kilolu*" hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre karşılaştırılması (prospektif)	72
Tablo 43. FA'den kısıtlı diyet yapan "zayıf" hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif)	72
Tablo 44. Hastaların yaşa göre boy uzunluğu Z skoruna göre durumlarının karşılaştırılması (prospektif)	72
Tablo 45. MMR olan ve olmayan hastaların nutrisyon ve boy durumlarına göre karşılaştırılması (prospektif)	73
Tablo 46. "Diyyete uyumlu" ve "diyyete uyumsuz" hastaların demografik ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (prospektif)	74
Tablo 47. "Diyyete uyumlu" ve "diyyete uyumsuz" hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif)	75
Tablo 48. Laboratuvar sonuçlarının izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)	76
Tablo 49. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların FA ortanca değerlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)	77

Tablo 50. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması (prospektif)	81
Tablo 51. Kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar sonuçlarının ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması (prospektif).....	84
Tablo 52. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar sonuçlarının ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması (prospektif)	85
Tablo 53. FA’den kısıtlı diyet yapan 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif).....	87
Tablo 54. Kemik metabolizması belirteçlerinin, kemik kütlesi beklenenden düşük olan ve normal olan hastalar arasında karşılaştırılması (prospektif).....	88
Tablo 55. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif)	89
Tablo 56. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların nutrisyonel durumları (prospektif).....	89
Tablo 57. FA’den kısıtlı diyet yapan hastalardan kemik kütlesi beklenenden düşük olanların cinsiyete göre dağılımı (prospektif)	90
Tablo 58. Lipid profilinin izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)	91
Tablo 59. FA’den kısıtlı diyet yapan hastaların lipid düzeylerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması (prospektif).....	91
Tablo 60. Ailelerin demografik tanımlayıcı özellikleri (prospektif).....	93
Tablo 61. Anne öğrenim durumunun izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif).....	94
Tablo 62. Baba öğrenim durumunun izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif).....	94
Tablo 63. Ailelerin gelir düzeylerinin izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif).....	94
Tablo 64. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların ailelerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması (prospektif)	95
Tablo 65. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların anne öğrenim durumlarının karşılaştırılması (prospektif)	96

Tablo 66. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların baba öğrenim durumlarının karşılaştırılması (prospektif)	96
Tablo 67. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların ailelerinin gelir düzeylerinin karşılaştırılması (prospektif)	96



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	FA hidroksilasyon sistemi.....	4
Şekil 2.	FKÜ patafizyolojisi.....	5
Şekil 3.	Türkiye’de FKÜ taraması akış şeması.....	8
Şekil 4.	FKU ve BH ₄ eksikliği ayırıcı tanısı	11
Şekil 5.	Yaş ile ortanca FA düzeyi korelasyonu (retrospektif).....	52
Şekil 6.	Yaş ile ortanca FA düzeyi korelasyonu (prospektif)	78
Şekil 7.	Retrospektif ve prospektif dönemdeki ortanca FA düzeylerinin korelasyonu	78

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK BESLENME VE
METABOLİZMA KLİNİĞİ'NDE TAKİP EDİLEN FENİLKETONÜRİ VE
HİPERFENİLALALİNEMİ TANILI HASTALARIN KLİNİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN RETROSPEKTİF VE PROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Giriş: Fenilketonüri (FKÜ) veya hiperfenilalalinemi (HFA), fenilalanin hidroksilaz (FAH) enziminin çeşitli düzeylerdeki eksikliği sonucu ortaya çıkan bir aminoasit metabolizması bozukluğudur. Yenidoğan döneminde tarama yöntemiyle erken tanı konulduğunda, tedavi ile önlenilebilen bir hastalıktır. Tedavide; fenilalaninden (FA) kısıtlı diyet ve/veya (yanıtlı olanlarda) FAH enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiopterin (BH4) kullanılır. Hafif HFA (FA <360µmol/L) hastaları ise tedavisiz takip edilir. Bu çalışmada HFA ve FKÜ hastalarının büyüme ve beslenme durumlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği'nde takipli HFA ve FKÜ tanılı hastalarla yapıldı. Hastalar hem retrospektif, hem prospektif olarak değerlendirildi ve FA'den kısıtlı diyet yapan, BH4 kullanan ve tedavisiz takip edilen hiperfenilalalinemililer olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların antropometrik ölçümleri alındı, laboratuvar testleri yapıldı. Kemik mineral yoğunluğu DXA ile değerlendirildi. Ailelerin sosyoekonomik durumları ile ilgili kısaca bilgi alındı.

Bulgular: Retrospektif olarak 155, prospektif olarak 166 hasta değerlendirildi. Hastaların %47'si diyet, %18,5'i BH4, %34,5'i HFA grubundaydı. Boy uzunluğu Z skoru ortanca değeri, diyet grubunda, HFA grubuna göre düşük bulundu. Ortanca FA düzeyi ile yaş arasında pozitif korelasyon vardı. Diyet yapan grupta HFA grubuna göre ortanca Hb, demir, ferritin, transferrin saturasyonu, vitamin B12, folik asit düzeyi daha yüksek, ortalama fosfor ve ALP düzeyi daha düşük bulundu. Yaşa göre değerler referans alındığında ise anemi, demir, vitamin B12 eksikliği görülme sıklığı, HFA grubunda, diyet grubuna göre fazlaydı. Ayrıca prospektif olarak değerlendirilen hastalarda folik asit eksikliği görülme sıklığı BH4 grubunda, diyet grubuna göre daha fazlaydı. Diyet yapan

hastalardan, diyete uyumlu hastaların diyete uyumsuz olanlara göre vitamin B12, folik asit, fosfor ve ALP düzeyi daha yüksek, Hb düzeyi daha düşük bulundu. Yaş'a göre değerler referans alındığında ise, sadece folik asit yüksekliği diyete uyumlu grupta diyete uyumsuz gruba göre daha fazla görüldü. Diyete uyum durumu ile ailelerin sosyoekonomik durumları arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç: FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaş'a göre boy uzunluğunun olumsuz etkilendiği görüldü. Hastaların ailesel hedef boylarının ve diyet listelerinin değerlendirildiği daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varıldı. Her ne kadar gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmasa da FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların %30'unun kemik kütlesinin beklenenden düşük olduğu dikkati çekti. Bunun yanında FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların %30-40'ında vitamin D düzeyi düşük bulundu. Hastalar, poliklinik vizitleri sırasında bu parametreler açısından da değerlendirilmelidir. Ayrıca hastaların 2 yaşından sonra da diyete uyum sağlamaları konusunda gerekli önlemler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Hiperfenilalalinemi, Beslenme, Vitamin, Kemik Mineral Yoğunluğu

**RETROSPECTIVE AND PROSPECTIVE EVALUATION OF THE CLINICAL
AND LABORATORY PARAMETERS OF THE PATIENTS WITH
PHENYLKETONURIA AND HYPERPHENYLALANINEMIA FOLLOWED BY
THE DEPARTMENT OF THE PEDIATRIC NUTRITION AND METABOLISM
IN THE ERCİYES UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE**

ABSTRACT

Aim: Phenylketonuria or hyperphenylalaninemia is an amino acid metabolism disorder caused by the deficiency of the phenylalanine hydroxylase enzyme at various levels. It is a disease that can be prevented by treatment when it is diagnosed early by newborn screening program. In the treatment, FA-restricted diet and / or BH₄ (in responders), the cofactor of the FAH enzyme, are used. Patients with mild HFA (FA <360 µmol / L) are followed up without treatment. The aim of this study was to evaluate the growth and nutritional status of HFA and PKU patients.

Materials and Methods: The study was performed on patients who were diagnosed with phenylketonuria or hyperphenylalaninemia and followed-up by The Division of Pediatric Nutrition and Metabolism in Erciyes University Faculty of Medicine. The patients were evaluated both retrospectively and prospectively and were divided into three groups; having FA-restricted diets, treated with BH₄ and hyperphenylalaninemia followed without treatment. Anthropometric measurements and laboratory tests of patients were performed. The patients were evaluated with DXA for bone mineral disease. Brief information about the socioeconomic status of families was obtained.

Results: 155 patients were evaluated retrospectively and prospectively 166 patients were evaluated. Of the patients, 47% were in the diet, 18,5% in BH₄ and 34,5% in the HFA group. The median height Z-score was found to be lower in the diet group compared to the HFA group. There was a positive correlation between median FA level and age. In the diet group, median Hb, iron, ferritin, transferrin saturation, vitamin B₁₂, folic acid levels were higher, mean phosphorus and ALP levels were lower than the HFA group. Anemia and deficiencies of iron and vitamin B₁₂ were more frequent in the HFA group than in the diet group and also, folic acid deficiency was more frequent in BH₄ group than in diet group. Median vitamin B₁₂, folic acid levels and mean phosphorus and ALP levels of the

compliant to diet group were higher than the non-compliant to diet group, but median Hb level was lower in the compliant to diet group. However, only folic acid elevation was higher in the compliant group than in the non-compliant group when evaluated by age reference value. The relationship was not found between the socioeconomic status of families and the compliance of the patients to diet.

Conclusion: It was observed that the height of the patients with FA restricted diet was affected negatively by age. It was concluded that further studies should be done by considering the familial target height and evaluating the diet lists of the patients. Although there was no significant difference between the groups, 30% of the patients with FA restricted diet had lower bone mass than expected. In addition, 30% - 40% of patients with FA restricted diet had low vitamin D levels. Patients should be evaluated in terms of these parameters during outpatient visits. In addition, the precautions should be taken for patients to continue to compliance of diet after 2 years old.

Key Words: Phenylketonuria, Hyperphenylalaninemia, Nutrition, Vitamin, Bone Mineral Density

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fenilketonüri (FKÜ) ve daha hafif formu olan hiperfenilalalinemi (HFA), 12q22–12q24.1 kromozomundaki fenilalalin hidroksilaz (FAH) enzimini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli en sık görülen kalıtsal aminoasit metabolizması hastalığıdır (1-3). Hastalığa sebep olan 950’den fazla mutasyon bildirilmiştir (2). Bu gende kodlanan fenilalalin hidroksilaz enzimi, fenilalalinin geri dönüşümsüz olarak tirozine dönüşmesini sağlar ve kofaktör olarak tetrahidrobiopterin (BH4), moleküler oksijen ve demiri kullanır (3).

Tedavi edilmediğinde ağır mental gerilik, epilepsi, mikrosefali gibi nörolojik bozukluklara yol açan fenilketonüri, yenidoğan tarama yöntemiyle yenidoğan döneminde tanı konulduğunda erken tedavi ile klinik bulguların ortaya çıkmasının engellenebildiği bir kalıtsal metabolizma hastalığıdır (1,4).

Hastalığın tedavisinde ilk olarak 1950 yılında Horst Bickel tarafından tanımlanan “fenilalalinden kısıtlı diyet” kullanılmaya başlanmıştır (3). 2007 yılından itibaren FAH enziminin kofaktörü tetrahidrobiopterinin sentetik formu sapropterin, rezidual enzim aktivitesi olan hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. BH4 yanıtı olduğu belirlenen FKÜ hastalarına, diyetle birlikte sapropterin verilmesi, fenilalalin (FA) düzeylerinde daha fazla düşme, günlük FA toleransında artış, FA’den kısıtlı diyetle serbestleşme ve hatta FA’den kısıtlı diyetin sonlandırılmasını sağlayarak hastaların yaşam kalitesinde artma ve normal IQ (zeka katsayısı) ve nöropsikolojik fonksiyona sahip olmalarını sağlar (5-7).

Fenilalaninden kısıtlı diyetle fenilalaninden zengin birçok besinin tüketilmesi yasaktır. Bu besinlerdeki mikrobeseinleri de alamayan hastaların mikrobesein eksikliği açısından durumlarını ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır (8-25). Diğer bir taraftan hastalardaki karbonhidrattan zengin beslenme eğilimi nedeniyle genel popülasyona göre obezite sıklığının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (28-30).

Fenilketonüri hastalarında mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kemik sağlığının da etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durumun nasıl ortaya çıktığını araştıran, kemik metabolizmasının biyokimyasal belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğunu ölçen DXA (dual enerji X-ray absorptiyometri) çekimleri ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bunlarda da farklı sonuçlara ulaşılmıştır (20-27).

Bu çalışmada; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda FKÜ ve HFA tanılarını ile izlenen, fenilalaninden kısıtlı diyet veya BH4 tedavisi alan veya tedavi ihtiyacı olmadan takip edilen hastaların antropometrik ölçümleri ile büyüme durumlarının değerlendirilmesi, mikrobesein eksikliği ve kemik mineral yoğunlukları açısından değerlendirilmeleri, tedavi alanlarda tedaviye uyumunun değerlendirilmesi ve ailelerin sosyoekonomik durumlarının belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fenilketonüri Sıklığı

Fenilketonüri (FKÜ) görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Avrupa’da ortalama prevalans 1:10000 iken, Türkiye, İran gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde insidans artmakta, insidansın 1:100000-200000 olduğu Finlandiya’da ise her 2-4 yılda bir yeni vaka görülmektedir (3, 31).

Ülkemizde ilk olarak 1987 yılında 27 pilot ilde doğum hastanelerinde doğan yenidoğanlarda fenilketonüri taraması yapılmaya başlandı. 1994 yılından itibaren ise Sağlık Bakanlığı tarafından tüm ülkede “Ulusal Fenilketonüri Tarama Programı” adı ile fenilketonüri yenidoğan tarama programı başlatıldı. 2001 yılında persistan HFA insidansı 1/1472, FKÜ insidansı 1/5409 olarak hesaplandı. 2006 yılının sonunda tüm ülkede taramanın başlamasıyla 2007 yılında 246, 2008 yılında 217, 2010 yılında 182 yenidoğan FKÜ tanısı aldı ve insidans 1/6228 olarak hesaplandı (32, 33).

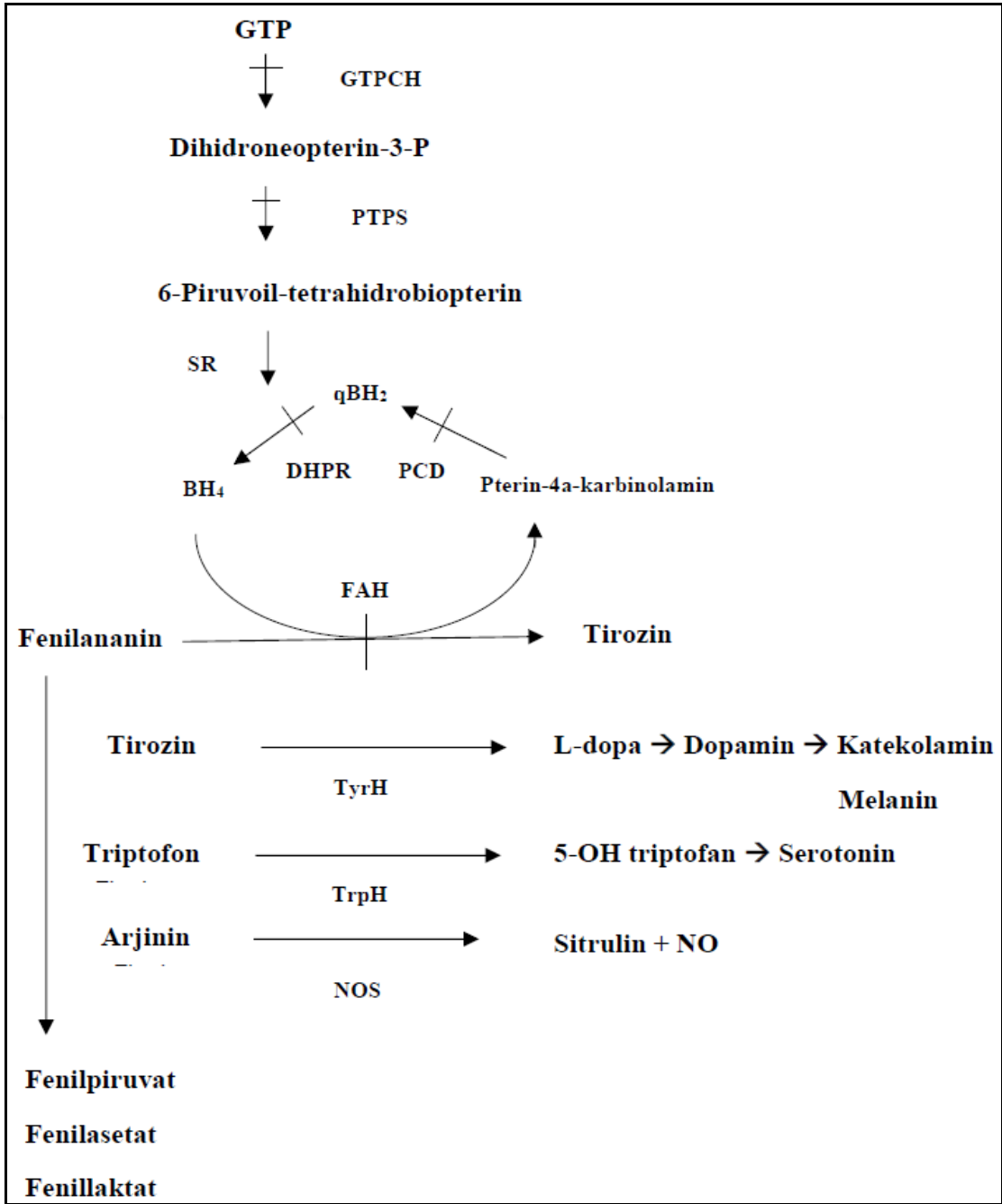
2.2. Fenilalanin Metabolizma Bozuklukları

Fenilalanin (FA) aromatik yapıda olan esansiyel bir aminoasittir. Karaciğerde bulunan fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzim sistemi tarafından metabolize edilir. İlk basamakta geridönüşümsüz katabolizma ile tirozine dönüştürülür (1).

Fenilalaninin tirozine dönüşmesi için;

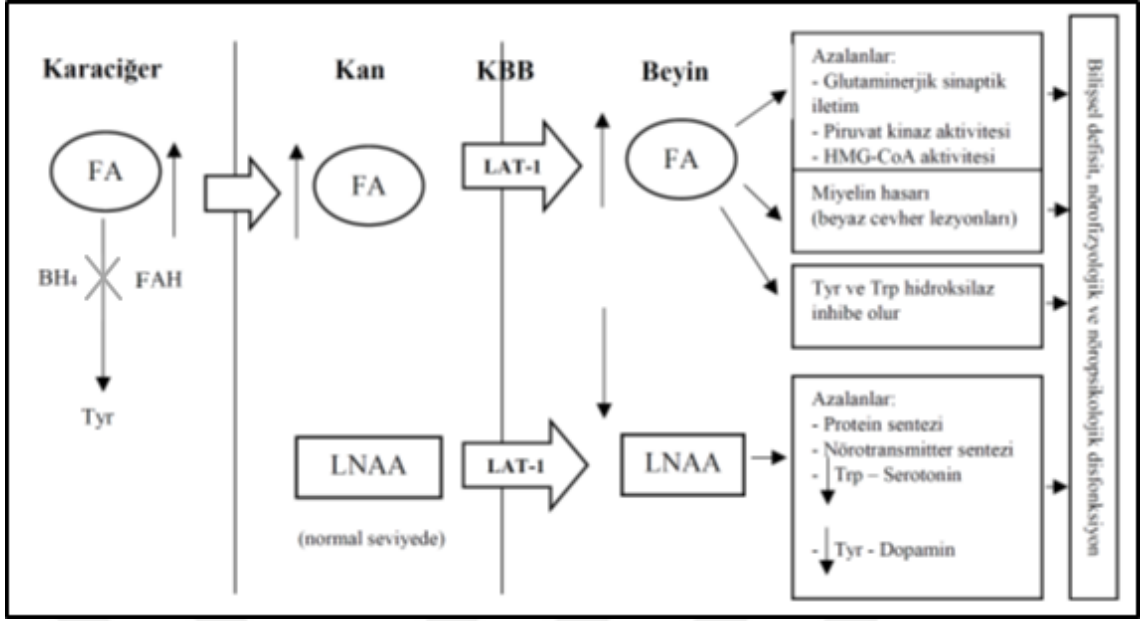
1. FAH
2. unkonjuge pterin kofaktörü, tetrahidrobiopterin (BH4)

3. BH₄'ün yeniden üretilmesini sağlayan dihidropteridin redüktaz (DHPR) ve pterin- 4-alfa- karbinolamin dehidrataz enzimlerine ihtiyaç vardır (1).



Şekil 1. FA hidroksilasyon sistemi (34)

(BH₂:dihidrobiopterin, BH₄:tetrahydrobioptrein, DHPR:dihidropterin redüktaz, GTP:guanozin trifosfat, GTPCH:gunozin trifosfat siklohidrolaz, NO:nitrik oksit, NOS:nitrik oksit sentetaz, P:fosfat, PAH:fenilalanin hidroksilaz, PCD:pterin-4a-karbinolamin dehidrataz, PTPS:piruvoil-tetrahydrobiopterin sentetaz, SR:sepiapterin redüktaz, TrpH:triptofan hidroksilaz, TyrH:tirozin hidroksilaz. Eksikliği görülen enzimler, ok boyunca çizilen kalın çubukla gösterilmiştir.)



Şekil 2. FKÜ patofizyolojisi (41)

(KBB: kan beyin bariyeri, LNAA: büyük nötral aminoasitler, LAT1: L-tip aminoasit taşıyıcısı, BH4: tetrahidrobiopterin, HMG-CoA:3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim-A, Tyr: tirozin, Trp: triptofan)

FKÜ’de görülen başlıca klinik bulgular nörotoksisite nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Nörotoksisitenin oluş mekanizması ile ilgili ise birçok hipotez vardır (2, 3, 35-37). Bunlar:

- Beyinde yüksek FA konsantrasyonu
- Anormal miyelinizasyon
- Beyinde anormal protein sentezi
- Fenilalanin metabolitlerinin nörotoksik etkisi
- Oksidatif stresin artması
- Deoksiribo nükleik asit (DNA) metilasyonunun değişmesi
- 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) aktivitesinin azalması sonucu kolesterol sentez defektleri
- Yüksek FA düzeyinin adenzin trifosfat (ATP) metabolizmasından sorumlu kreatinin kinaz enzimini inhibe etmesi sonucu biyoenerji eksikliği
- Uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri (LCPUFA) eksikliği

-Büyük nötral aminoasitleri (LNAA) kandan beyine taşıyan L-tip aminoasit taşıyıcısı-1'in (LAT1), yüksek kan FA düzeyi nedeniyle diğer LNAA'ları kandan beyne taşıyamaması sonucu serebral tirozin (Tyr) ve triptofan (Trp) eksikliği oluşması

-Monoamin oksidaz B fonksiyonunun bozulması ve beyinde tirozin, triptofan konsantrasyonunun azalması sonucu nörotransmitter biyosensez defekti ortaya çıkması

2.3. Klinik Bulgular

Fenilalanin yüksekliği tedavi edilmediğinde nörotoksik etki sonucu yapısal beyin hasarı, mikrosefali, ciddi mental retardasyon ve psikiyatrik bozukluklara yol açar. Epilepsi (%25), elektroensefalografi (EEG) bozuklukları (%80), tremor (%20), ekstremitelerde spastisite (%5), hiperrefleksi, Parkinson benzeri bulgular, yürüyüş bozuklukları FKÜ'de görülen başlıca nörolojik bulgulardır. Hastalarda özellikle yönetici işlevlerde (dikkat-kontrol, planlama, hedef belirleme, problem çözme, kavram oluşumu, soyutlama, bilgi işleme, sosyal biliş) ve ince-motor becerilerde bozukluklar görülmektedir (2, 34, 38).

Her türlü davranışsal problemin yanında hiperaktivite, otizm, kendine zarar verme, agresiflik, anksiyete ve sosyal uyumsuzluk da başlıca görülen psikiyatrik problemlerdir (39).

Nörolojik ve psikiyatrik bulguların yanında tirozinden sentezlenen melanin sentezinin de azalmasından dolayı hastalarda açık saç rengi, iris hipopigmentasyonu, egzematöz döküntü (%20-40) görülür. Ayrıca FA metabolitlerinin idrarla atılmasına bağlı olarak da idrarda fare sidiği kokusu fark edilir (3, 34, 40).

2.4. Fenilketonüri Tanısı

2.4.1. Yenidoğan tarama testi

FKÜ olan bebeklerde doğumda kan FA düzeyi normaldir, ancak beslenmeyi takiben yaşamın ilk günlerinde hızla yükselir. Tamamen sağlıklı doğan bebekte yüksek FA değerlerine bağlı oluşan nörolojik hasar geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu noktadan yola çıkılarak yenidoğan tarama testleri ile asemptomatik dönemde, hasta yenidoğan bebeklerin tanınması amaçlanır (1, 40).

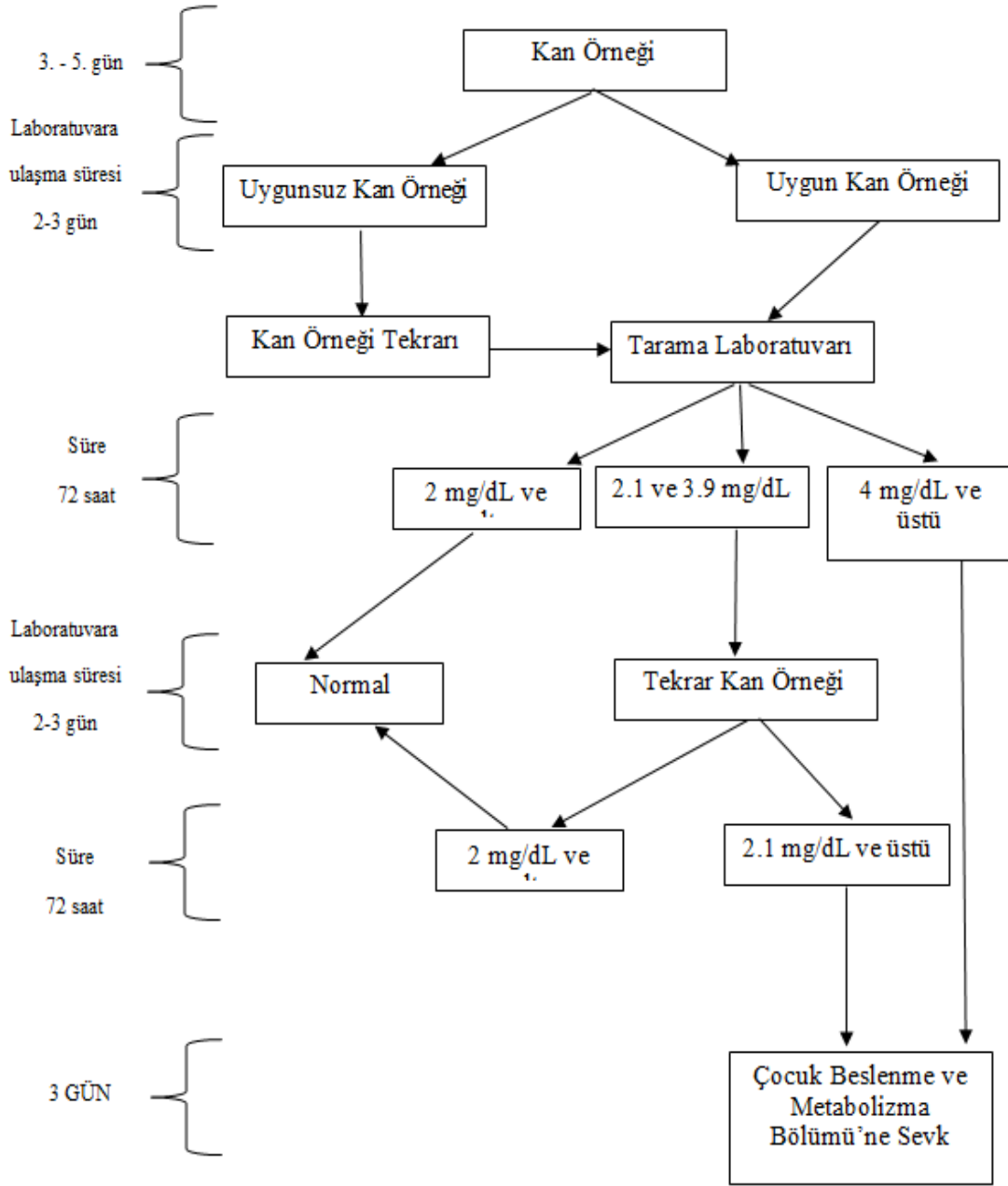
FKÜ ilk olarak 1934 yılında Asbjorn Folling tarafından mental retarde olan ikiz kardeşlerin idrarında fenilpirüvik asit (bir fenilketon) saptanmasıyla “İmbecillitas phenylpruvica” olarak adlandırılmıştır. Daha sonra Penrose tarafından “fenilketonüri” tanımı kullanılmış ve son olarak tüm FAH eksiklikleri HFA olarak adlandırılmıştır (3, 40).

Hiperfenilalaninemi tanısı için geliştirilen ilk önemli test, Robert Guthrie tarafından geliştirilen bir bakteriyel inhibisyon testidir. Test, çoğalmak için fenilalanin ihtiyacı olan *Bacillus subtilis* bakterisiyle yapılır. Yenidoğanın kapiller kanının emdirildiği Guthrie kağıdından elde edilen diskler (pulcuk), *Bacillus subtilis*'in ekildiği beta-2-thienylalanin içeren agaroz jel plağına yerleştirilir. Normalde beta-2-thienylalaninin inhibe edici etkisiyle *Bacillus subtilis* bu ortamda üreyemez, ancak bebeğin kanında fenilalanin bulunması halinde, bebeğin kanının emdirildiği kan pulcuklarının çevresinde üreme gerçekleşir. Üreme zonunun çapı ölçülerek bebeğin kanında bulunan fenilalanin düzeyi yaklaşık olarak tahmin edilebilir. Bu test, kitle taraması için çok kullanışlıdır çünkü kurumuş kan örneği hastanede veya standart bir filtre kağıdı (Guthrie kağıdı) kullanılarak bir doktor ofisinde alınabilir ve bir zarf içinde referans laboratuvarlara gönderilir. Tanıda kullanılan diğer bir yöntem olan Tandem kütle spektrometresi, küçük hacimlerde kan veya plazmadaki amino asit konsantrasyonlarının güvenilir ve kantitatif tayini için hızlı bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Bu yöntem hem FA hem de Tyr seviyelerini ölçerek FA/Tyr oranını da hesaplar ve böylelikle daha az yanlış pozitif sonuç verir (41-43).

Fenilketonüri, ülkemizde 1994 yılından itibaren yenidoğan tarama programında yer almaktadır. Tüm yenidoğanlardan doğumdan sonraki 2-5 gün içerisinde Guthrie kağıdına topuktan alınan kan örneğinde fluorometrik immunoassay (FIA) yöntemi ile tarama yapılmaktadır. Ağızdan beslenmenin başlanmadığı ya da 48 saatten daha kısa süredir ağızdan beslenen yenidoğanlardan alınan kan örneklerinde yalancı negatiflik oranı yüksektir (32, 33, 44).

Yenidoğan tarama programı ile 2006 yılından sonra FKÜ tanısı ortalama 30 günün altına inmiştir. Gelişmiş ülkelerde yenidoğan tarama programı ile tanının doğumdan sonraki 7-10 gün içinde konulması hedeflenmiştir. Ülkemizde ise öncelikli hedef doğumdan sonraki 15 gün içinde tanı konulmasıdır, ancak hastaların ancak %21,2'sine 15 günden önce tanı konabilmiştir (32, 33, 44).

Topuk kanında FA düzeyinin 2 mg/dl'nin üzerinde olması pozitif olarak kabul edilir ve hastalık için tekrar kan örneği alınarak (FIA, enzimatik, kağıt/ince tabaka kromatografisi, yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC), tandem kütle spektrometresi vb. yöntemlerinden biri uygulanarak) tekrar değerlendirilir. İkinci kez testin pozitif olma durumunda ya da ilk testte FA düzeyinin 4 mg/dl ve üzerinde olması durumunda bebek, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü'ne sevk edilir (44).



Şekil 3. Türkiye’de FKÜ taraması akış şeması (44)

Tarama sonucuyla Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bölümü'ne sevk edilen bebeklerde tekrarlayan kantitatif FA ölçümü ile tanı doğrulanmalıdır (44).

2.4.2 Ayırıcı tanı

2.4.2.1. BH4 metabolizması bozuklukları

Yenidoğan taramasında saptanan yüksek fenilalanin düzeylerinin yaklaşık %2'sinin etyolojisinde "BH4 metabolizması bozuklukları" yer alır. Bunlar pterin metabolizması grubunda değerlendirilir ve altta yatan enzim eksikliğine göre isimlendirilir. BH4 metabolizması bozuklukları FA düzeyine göre 2 ana gruba ayrılır:

- Hiperfenilalaninemi ile birlikte
 - Guanozin trifosfat siklohidrolaz (GTPCH-1) eksikliği (ciddi)
 - 6-pirüvoil tetrahidrobiopterin sentaz (PTPS) eksikliği (ciddi, hafif, geçici)
 - Dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliği (ciddi, hafif)
 - Pterin karbinolamin dehidrataz (PCD) eksikliği (Primapterinüri) (geçici)
- Hiperfenilalaninemi olmaksızın
 - GTPCH eksikliğine bağlı dopaya yanıt veren distoni (DR)
 - Sepiapterin redüktaz (SR) eksikliği

Guanozin trifosfat siklohidrolaz (GTPCH) ve 6-pirüvoil tetrahidrobiopterin sentaz (PTPS) eksikliğinde BH4'ün sentezi bozuk iken, dihidropteridin redüktaz (DHPR) eksikliği ve pterin karbinolamin dehidrataz (PCD) eksikliğinde BH4'ün yeniden siklusa girişi bozulmuştur. BH4; fenilalanin hidroksilaz enzimi dışında, dopamin ve serotonin biosentezinden sorumlu tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz ile argininden nitrik oksit oluşumunu sağlayan nitrik oksit sentazın da kofaktörüdür, bu nedenle BH4 metabolizması bozukluklarının klinik bulguları eksik olan enzime göre değişmekle birlikte genel olarak fenilketonüriye göre daha ağırdır (41, 45). GTPCH (HFA ile birlikte olan otozomal resesif form), PTPS, DHPR enzim defektleri olanlarda; konvülsiyon, anormal hareketler, salivasyon artışı, yutma güçlüğü, bozulmuş tonus ve postür, egzema, mikrosefali görülür. GTPCH (HFA ile birlikte olmayan otozomal dominant form)

eksikliğinde ise hastalarda alt ekstremitelerde, gövde ve kollarda distoni, parkinsonizm, orofasial diskinezi, hiperrefleksi, spastisite vardır. PCD enzim defektinde ise diğerlerinden farklı olarak puberte döneminde erken başlangıçlı diyabet görülebilir (45, 46).

Plazma FA düzeyi 120 $\mu\text{mol/L}$ 'den biraz yüksek olan her yenidoğana, BH4 metabolizması bozukluklarını dışlamak için; ayırıcı tanıda kullanılan testler yapılmalıdır. Bu testler:

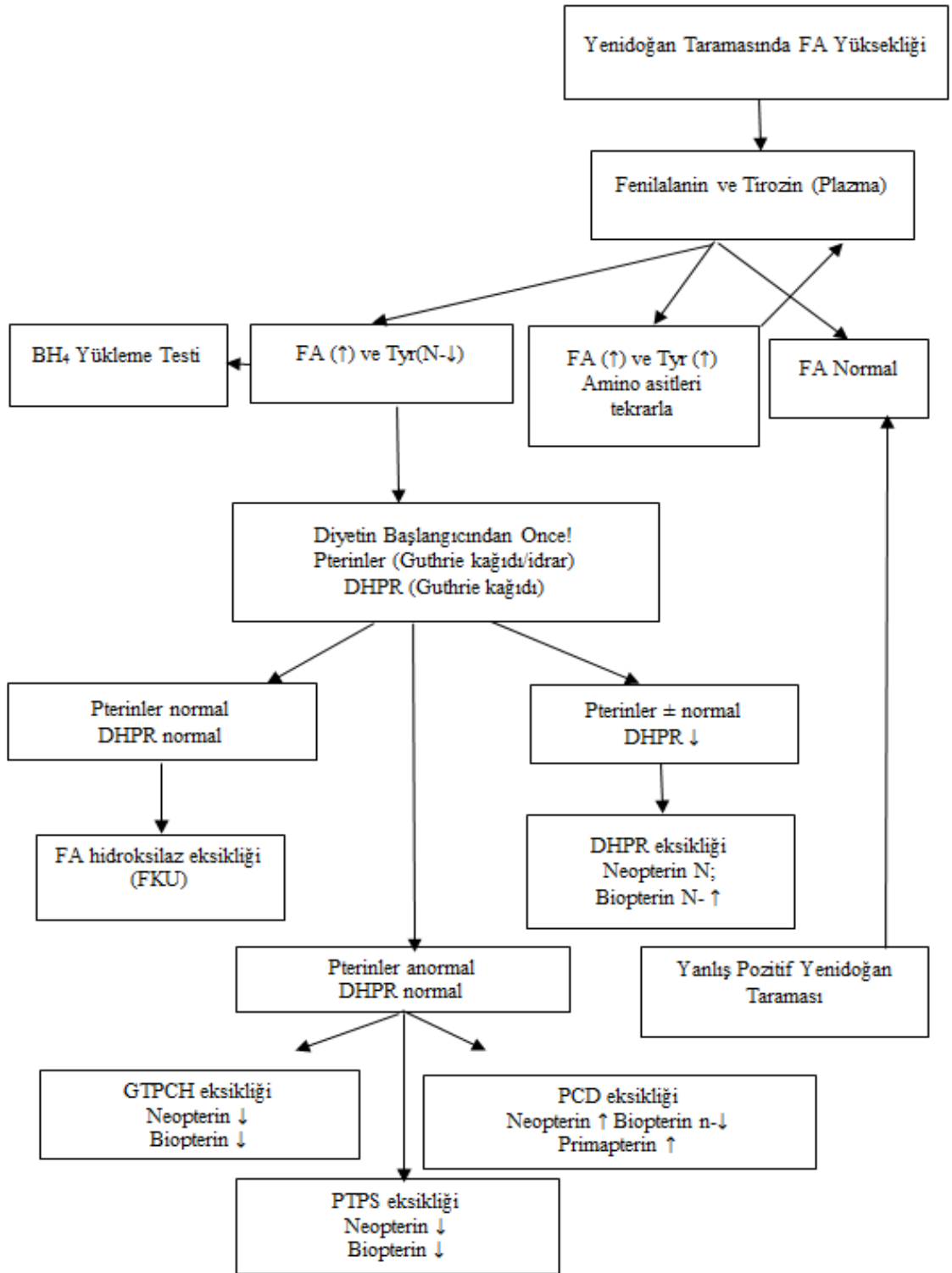
- İdrarda pterin analizi
- Guthrie kağıdı ile kanda DHPR aktivitesinin ölçülmesi
- BH4 yükleme testinden önce ve sonra plazma veya serum FA ve Tyr düzeylerinin ölçülmesi
- DNA analizi

BH4 yükleme testi, FAH eksikliği ve BH4 metabolizması bozukluklarını ayırt etmede yardımcı ve hızlı sonuç veren bir testtir, ancak bu testle DHPR eksikliği dışlanamaz. İdrarda pterin analizi ve kanda DHPR aktivitesinin ölçülmesi ile BH4 metabolizması bozukluklarının tüm alt tiplerinin tanısı konulabilir (41).

Tablo 1: FKÜ ve BH4 metabolizması bozukluklarında pterin ve FA düzeyleri (46)

Eksik enzim	Kan FA düzeyi ($\mu\text{mol/L}$)	Kan veya idrar bioptrin	Kan veya idrar neopterin	Kan veya idrar primapterin	BOS 5-HIAA ve HVA	Kan DHPR aktivitesi
FAH	>120	↑	↑	-	N	N
GTPCH	50 – 1200	↓↓	↓↓	-	↓	N
PTPS	240 – 2500	↓↓	↑↑	-	↓	N
DHPR	180 – 2500	↓↓	N veya ↑	-	↓	↓
PCD	180 - 1200	↓	↑	↑↑		N

(BOS; beyin omurilik sıvısı, DHPR; Dihidropteridin redüktaz, FA; fenilalanin, FAH; fenilalanin hidroksilaz, GTPCH; Guanozin trifosfat siklohidrolaz 1, 5HIAA; 5-hidroksi indol asetik asit, HVA; homovalinik asit, N; normal, PCD; Pterin karbinolamin dehidrataz, PTPS; 6-pirüvoil tetrahidrobiopterin sentaz)



Şekil 4. FKU ve BH₄ eksikliği ayırıcı tanısı (41)

(FA; Fenilalanin; Tyr; Tirozin, GTPCH; Guanosine triphosphate siklohidrolaz, PTPS; 6 – piruvoyl – tetrahidropterin sentaz, PCD; Pterins – 4 akarbinolamin dehidrataz)

Tek başına FA'den kısıtlı diyet, BH4 metabolizması bozukluklarının (DHPR eksikliği dışında) tedavisinde yeterli değildir. FA'den kısıtlı diyetin yanında L-dopa, karbidopa ve 5-hidroksitriptofan gibi nörotransmitter öncülleri ve BH4 tedavide kullanılır. Ancak bazı hastalarda tedaviye rağmen nörolojik bozulma önlenemez (34, 38, 46).

Tablo 2. BH4 metabolizması bozukluğu tedavisinde kullanılan ajanlar (46)

İlaç	Doz (oral)	Sıklık	GTPCH	PTPS	PCD	DHPR
BH4	1-3 mg/kg/g	Günde 1 kez	+	+	±	-
5HT	1-2 mg/kg/g ile başlanıp 4-5 günde bir 1-2 mg/kg/g arttırılıp 8-10 mg/kg/g idame dozuna ulaşılır	4 dozda verilir, idame dozuna SSS nörotransmitter sonuçlarına göre karar verilir	+	+	-	+
L-dopa (kombine preparatı karbidopa)	1-2 mg/kg/g ile başlanıp 4-5 günde bir 1-2 mg/kg/g arttırılıp 10-12 mg/kg/g idame dozuna ulaşılır	4 dozda verilir, idame dozuna SSS nörotransmitter sonuçlarına göre karar verilir	+	+	-	+
Selegine (l-de-prenyl)	0,1 -0,25 mg/gün	3-4 dozda	±	±	-	±
Entacapone	15 mg/kg/gün	2-3 dozda	±	±	-	±
Pramipexole	0,006 mg/kg/gün ile başlanıp 0,035 mg/kg/gün'e kadar arttırılır	2 dozda	±	±	-	±
Kalsiyum folinat (folinik asit)	15 mg/gün	Günde 1 kez	±	±	-	+

(BH4; tetrahydrobiopterin, SSS; santral sinir sistemi, DHPR; dihidropterin redüktaz, GTPCH; guanozin trifosfat siklohidrolaz 1, 5HT; 5-hidroksitriptofan, PCD; pterin-4a-karbinolamin dehidrataz, PTPS; 6-piruvoil-tetrahidropterin sentaz)

2.4.2.2 Diğer ayırıcı tanılar

Ayırıcı tanıda ayrıca; yüksek doğal protein alımı, prematürite, karaciğer hastalıkları da düşünülmelidir. Karaciğer hastalıklarında FA'nin dışında tirozin, metionine, lösin, izolösin gibi diğer aminoasitler de plazmada artar ve FA/Tyr oranı normaldir ya da 3'ten küçüktür. Yüksek protein ile beslenen prematüre yenidoğanlarda da fenilalanin dışındaki diğer aminoasitlerde de artış gözlenir (31, 40).

FKÜ tanısında genetik çalışma, hastalığın tanısı için zorunlu değildir, ancak BH4 cevabını değerlendirmede önemlidir (31).

2.5. Maternal Fenilketonüri

Fenilketonüride tedavi ile zeka geriliğinin önlenmesiyle, çok sayıda fenilketonürlü kız çocuğunun büyüyerek normal olarak üreme çağına girdiği ve normal bireyler gibi çocuk doğurma yeteneği kazandığı kabul edilmektedir. Ancak gebelikten hemen önce ve gebelik döneminde diyetine uymayan FKÜ'lü gebelerde artan fenilalanin düzeyi teratojenik etki göstererek, fetusta mikrosefali, mental retardasyon, konjenital kalp hastalığı, düşük doğum ağırlığı, konjenital anomali, gelişme geriliği ve ölü doğuma yol açabileceği gibi annede de spontan düşüklere neden olabilmektedir. Bu durum “maternal fenilketonüri sendromu” olarak adlandırılır. Çalışmalarda maternal FKÜ sendromunun ortaya çıkması için eşik FA düzeyinin 360 µmol/L olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle pre-konsepsiyon döneminde ve gebelik boyunca FA düzeyleri 360 µmol/L'nin (6 mg/dl) altında tutulmalıdır (31, 34).

2.6. Hiperfenilalalinemi Sınıflandırması

HFA terimi, FAH enzim eksikliğinin görüldüğü tüm varyantları kapsar. HFA en sık görülen ve üzerinde en çok çalışılan kalıtsal metabolik hastalık olmasına rağmen sınıflama konusunda bir görüşbirliği oluşturulamamıştır.

2011'de Jaume-Rosa ve ark. tarafından yayınlanan derlemede basit bir sınıflama yapılmıştır (Tablo 3) (47).

Tablo 3. Hiperfenilalalinemi ve fenilketonürinin sınıflandırılması (47)

Tip	Ortalama enzim aktivitesi (%)	Ortalama kan FA düzeyi (µmol/L)	FA toleransı (mg/gün)	Tedavi önerisi
Klasik FKÜ	< 1	> 1200	< 350	Evet
Orta FKÜ	< 10	600 - 1200	350 - 400	Evet
Hafif FKÜ	< 10	360 - 600	400 - 600	Evet
Hafif HFA	10 – 35	< 360	> 600	Hayır

2014 yılında farklı ülkelerden 85 uzmanın çalışmaları sonucu yayınlanan çalışmada fenilalanin düzeyi, FA/Tyr oranı, FA toleransı, genetik mutasyon ve BH4 cevabına göre Tablo 4'de gösterilen sınıflama yapılmıştır (48).

Tablo 4. Fenilalanin ilişkili hastalıkların sınıflandırılması (48)

FA ilişkili hastalıklar	Sınıflama Şeması						
	Tedavi öncesi FA düzeyi	FA ve FA/Tyr (yenidoğan döneminde)	FA toleransı			FAH fenotip	BH4 yanıtı
			<1yaş infant (mg/kg/g)	2-5 yaş (hedef FA düzeyi 300 µmol/L)	>5 yaş (hedef FA düzeyi 120-360 µmol/L)		
Tetrahidrobiopterin eksikliği	Normal/Artar	FA 2-35mg/dl (120-2120 µmol/L) (bazen normal)	Değişken	Değişken	Değişken	Önerilmez	Çok yüksek
Tedavi edilmesi gereken FAH eksikliği							
Klasik FKÜ	>1200 µmol/L (>20 mg/dl)	FA>7 mg/dl (>420 µmol/L) FA/Tyr>5	25-45 mg/kg (130-330 µmol/L)	<20 mg/kg/g (250-350 µmol/L)	<12 mg/kg/g	2 klasik mutasyon	Düşük
Orta FKÜ	900-1200 µmol/L (15-20 mg/dl)	Yetersiz veri	45-50 mg/kg	20-25 mg/kg/g 350-400 mg/g	12-18 mg/kg/g	Klasik veya orta (sıklıkla orta) mutasyon	Düşük
Hafif FKÜ	600-900 µmol/L (10-15 mg/dl)	Yetersiz veri	55 mg/kg	25-50 mg/kg/g 400-600 mg/kg	>18 mg/kg/g	Klasik, orta veya hafif mutasyon + 1 HFA mutasyonu	Orta
Hafif HFA (gri bölge)	360-600 µmol/L (6-10 mg/dl)	Yetersiz veri	70 mg/kg	>50 mg/kg/g	Bilinmiyor	Klasik, orta veya hafif mutasyon + 1 HFA mutasyonu	Yüksek
Tedavi edilmesi gerekmeyen FAH eksikliği							
Hafif HFA-NT*	120-360 µmol/L (2-6 mg/dl)	FA:151-360 µmol/L (ortalama 244) FA/Tyr:0,8-8,25 (ortalama 3,3)	Diyet kısıtlaması yok	Diyet kısıtlaması yok	Diyet kısıtlaması yok	Klasik, orta veya hafif mutasyon + 1 HFA mutasyonu	Önerilmez

*NT: Tedavi edilmeyen (no treatment)

2.6.1. Hafif HFA

Hafif HFA tanımlamasında kesin bir görüşbirliği hala sağlanamasa da birçok yayında, FA'den kısıtlı diyet ya da diğer tedavileri almamasına rağmen kan FA düzeyi 120-600 $\mu\text{mol/L}$ arasında olan hiperfenilalaninemi grubu olarak tanımlanmıştır (34). Ancak kan FA düzeyi 120-360 $\mu\text{mol/L}$ aralığında olan hafif HFA hastaları tedavisiz takip edilirken, kan FA düzeyi 360-600 $\mu\text{mol/L}$ aralığında olanlara tedavi başlanması gerekmektedir (48).

Gassio ve ark. yaptıkları çalışmada tedavi almayan ve FA düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan hastaların nöropsikolojik test puanlarını kontrol grubu ile benzer bulmuşlardır (49).

Birçok çalışmada tedavisiz FA düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan hafif HFA hastalarında IQ skorlarının kontrol grubu ile benzer olmasından dolayı tedaviye ihtiyaç olmadığı gösterilmiştir (50-53).

Avrupa'da yayınlanan son FKÜ rehberine göre de tedavi edilmemiş plazma FA düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ ve altında olan hastalara tedavi önerilmemektedir (31).

Campistol ve ark. yaptığı çalışmada ise sadece IQ skorlarının değerlendirilmesinin yeterli olmadığı, hastaların işlevsel fonksiyonlar açısından da değerlendirileceği, daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu üzerinde durulmuştur (47).

Sonuç olarak, bu grupta yer alan hastalara tedavi önerilmemektedir. Bu hastaların en az 2 yıl yakın takip edilip, kan fenilalanin düzeyinde yükselme olmazsa, 2 yaşından sonra yıllık takip edilmeleri önerilmektedir (5, 56).

2.6.2. Hafif FKÜ

Plazma FA düzeyinin 600-1200 $\mu\text{mol/L}$, FAH aktivitesinin de %1-5 arasında olduğu hasta grubudur (34).

2.6.3. Klasik FKÜ

Plazma FA düzeyinin 1200 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde, FAH aktivitesinin %1'den daha az olduğu hasta grubudur (34).

Ülkemizde ise genel olarak, kan fenilalanin düzeylerine göre; açık beslenme (sağlıklı bir çocuk beslenmesinde belirtilen protein alımı) ile kan fenilalanin düzeyi 20 mg/dl (1200 µmol/L) nin üzerinde olanlar klasik fenilketonüri, 10-20 mg/dl (600-1200 µmol/L) arasında olanlar hafif fenilketonüri, 2-10 mg/dl (120-600 µmol/L) arasında olanlar hafif hiperfenilalaninemi olarak sınıflandırılmaktadır (57). Yakın zamanda Küçükkasap Cömert ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ülkemizdeki tüm Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniklerinde klasik FKÜ için plazma FA düzeyi 1200 µmol/L ve üzeri kabul edilirken, hafif, orta FKÜ ve hafif HFA tanımı için farklı kliniklerde farklı referans aralıklarının olduğu gösterilmiştir (32).

2.7. Tedavi

2.7.1. Fenilalaninden kısıtlı diyet

FA'den kısıtlı diyet FKÜ tedavisinin temelini oluşturur. İlk olarak 1953 yılında Horst Bickel ve grubu tarafından Birmingham Çocuk Hastanesi'ndeki FA'den kısıtlı diyet ile beslenmeye başlanan FKÜ'lü bir çocukta FA düzeyinin düştüğü ve davranışsal gelişiminin daha iyi olduğu rapor edilmiştir (3, 58).

FA'den kısıtlı diyetin başlanıldığı plazma FA düzeyi ülkeler arasında küçük farklılar gösterse de genel olarak yenidoğan ve infantlarda 600 µmol/L ve üzerindeki değerlerde tedavi başlanmakta, 360 µmol/L ve altındaki değerlerde FA'den kısıtlı diyet başlanmadan takip önerilmektedir. Ülkemizde de diyet tedavisinin başlanıldığı plazma FA değeri alt sınırı kliniklere göre değişmektedir (5, 31, 32, 38, 59).

FA'den kısıtlı diyet tedavisi temel olarak 3 bileşenden oluşmaktadır (3, 31, 53-55):

1. Doğal proteinlerin kısıtlanması: Et, balık, yumurta, ekmek, peynir, fındık gibi proteinden zengin yiyecekler tamamen kısıtlanırken, az miktarda protein içeren bazı sebze ve meyvelerden belirli miktarlarda alınmasına izin verilir.
2. FA içermeyen aminoasit karışımı formülalar (toz, hazır içecek, tablet formlarında)
3. Düşük protein içerikli hazır modifiye gıdalar (FKÜ hastaları için üretilen, az miktarda protein içeren ekmek, pasta, bisküvi gibi ürünler)

FA'den kısıtlı diyetle, major protein kaynağını FA içermeyen sentetik aminoasit karışımı formullar oluştururken, meyve ve sebzeler gibi az miktarda protein içeren doğal protein kaynaklarından da optimal büyüme-gelişme ve mental fonksiyonlar için gerekli olan plazma FA düzeyini sağlayacak miktarda FA alınır (53, 54, 58, 61). Birçok merkezde doğal protein kaynağı olarak annesütü ile beslenmeye de izin verilmektedir (3, 8, 32, 34, 38). FA içermeyen formullar diyetin büyük bir kısmını oluşturduğundan, büyüme ve gelişme için gerekli diğer mikrobeyinleri de içermektedir (34, 60).

FA içermeyen infant formulları, yaşa göre günlük önerilen miktarda esansiyel yağ asitleri, eser elementler, vitaminleri ve mineralleri içerir. Ancak anne sütünün daha az miktarda FA içermesi, optimal FA/Tyr oranına sahip olması, beyin gelişimi için önemli olan LCPUFA (özellikle araşidonik asit ve dokozahexaenoik asit) içermesi ve iyi bir doğal BH4 kaynağı olması nedeniyle uzun dönem sonuçlar açısından infant formullarla anne sütü karşılaştırıldığında, anne sütü daha faydalı bulunmuştur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde FA'siz formullar, ölçülü miktarlarda anne sütünü takiben verilir. Bazı merkezlerde ise (her beslenmede) hasta bebekler, anne sütü öncesinde belirlenmiş miktarda FA içermeyen formulla ile beslenmektedir, daha sonra anne sütü ile beslenmelerine devam edilmektedir. Böylelikle bebekler doygunluğa ulaştığında daha az miktarda FA almış olacaktır. Anne sütünün yokluğunda ise, uygun miktarlarda verilen normal formullardan günlük FA ihtiyacı karşılanır (8, 32, 34, 38, 54, 62, 63).

Hastanın günlük alması gereken protein, kalori ve fenilalanin miktarı yaşına ve cinsiyetine göre referans değerler esas alınarak hesaplanır. Daha sonra alması gereken protein ve kalorinin ne kadarını FA'siz aminoasit karışımı formullardan, ne kadarını doğal protein kaynaklarından ve/veya düşük proteinli hazır ürünlerden, ne kadarını da FA içermeyen doğal ürünlerden alacağı hesaplanarak diyeti düzenlenir. FKÜ'lü bireylerin günlük protein ihtiyacının %50 - %90'ı fenilalaninsiz aminoasit karışımı formullardan karşılanmaktadır (53, 64).

Hastaya özel diyetin düzenlenmesinde FA toleransı önemlidir. FA toleransı, vücut ağırlığının kilogramı başına diyetle alınması gereken FA miktarı veya hedef aralığındaki plazma FA konsantrasyonlarını muhafaza eden mg / gün olarak ifade edilen diyetle FA miktarı olarak tanımlanır (31, 54).

FA toleransı, FAH aktivitesine, hastanın net protein sentezi-katabolizması oranına ve hedeflenen plazma FA düzeyine göre değişmektedir. Büyümenin hızlı olduğu erken süt çocukluğu, prepubertal ve pubertal hızlı büyüme dönemlerinde günlük FA ihtiyacı artmaktadır (31, 54, 58). Ayrıca FA'siz aminoasit karışımı formülaların gün içinde sık aralıklarla (en az 3 kez) tüketilmesi de FA toleransını arttırmakta ve kan FA düzeyinin gün içinde stabil kalmasını sağlamaktadır. Çünkü FKÜ diyetinde tüketilen serbest aminoasitlerin sindirimden sonra plazmada doğal proteinlere göre daha hızlı yükseldiği ve daha hızlı düştüğü bildirilmiştir. Eğer ortamda protein sentezi için yeterli FA bulunmazsa, hızlı emilen aminoasitler okside olmaktadır. Bu nedenle formülaların sık alınmasıyla birlikte doğal proteinlerle birlikte tüketilmesi de önemlidir (53, 54, 61, 64).

FA'den kısıtlı diyetle, kan FA düzeyinin yanında, FKÜ'de esansiyel duruma geçen tirozinin de kan düzeyinin normal aralıkta tutulması gerekmektedir. Ayrıca takipte FA/Tyr oranı yüksek seyreden hastalarda beynin işlevsel fonksiyon defisitinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (54, 62).

Tablo 5: Farklı ülkelere göre günlük FA toleransı ve hedef kan FA düzeyleri (34)

Hastanın yaşı	FA Toleransı (mg/g)	Hedef kan FA düzeyi (µmol/L)				
		Almanya	İngiltere	ABD	Fransa	Hollanda
0-2 yaş	130-400	40-240	120-360	120-360	120-300	120-360
3-6 yaş	200-400		120-480			120-480
7-9 yaş	200-400					
10-12 yaş	350-800	40-900	120-700	120-600	< 900	120-480
13-15 yaş	350-800					
Adolesan ve erişkinler	450-1000	40-1200		120-900	< 1500	120-600

Hastaların kan FA düzeylerine göre alması gereken günlük FA miktarı da Tablo 6'te verilmiştir (38). Yaşa ve cinsiyete göre alınması gereken günlük FA, tirozin, protein ve enerji miktarı da Tablo 7'te gösterilmiştir (55).

Tablo 6. Kan FA düzeylerine göre önerilen günlük FA tüketimi (38)

Kan FA Düzeyi		Günlük FA miktarı
240-605 µmol/L	6-10 mg/dl	70 mg/kg/g
605-1210 µmol/L	10-20 mg/dl	55 mg/kg/g
1210-1815 µmol/L	20-30 mg/dl	45 mg/kg/g
1815-2420 µmol/L	30-40 mg/dl	35 mg/kg/g
≥ 2420 µmol/L	≥ 40 mg/dl	25 mg/kg/g

Tablo 7. Yaş göre günlük alınması gereken FA, Tyr, protein ve enerji miktarı (55)

Yaş	BESİN					
	FA	Tyr	Protein	Enerji	Sıvı	
İnfan	0 - 3 ay	25-70 mg/kg	300-350 mg/kg	3.50-3.00 g/kg	120 (145-95) kcal/kg	160-135 mL/kg
	3 - 6 ay	20-45 mg/kg	300-350 mg/kg	3.50-3.00 g/kg	120 (145-95) kcal/kg	160-130 mL/kg
	6 - 9 ay	15-35 mg/kg	250-300 mg/kg	3.00-2.50 g/kg	110 (135-80) kcal/kg	145-125 mL/kg
	9 - 12 ay	10-35 mg/kg	250-300 mg/kg	3.00-2.50 g/kg	105 (135-80) kcal/kg	135-120 mL/kg
Kız ve Erkek	1 - 4 yıl	200-400 mg/gün	1.72-3.00 g/gün	≥ 30 g/gün	1300 (900-1800) kcal/gün	900-1800 mL/gün
	4 - 7 yıl	210-450 mg/gün	2.25-3.50 g/gün	≥ 35 g/gün	1700 (1300-2300) kcal/gün	1300-2300 mL/gün
	7 - 11 yıl	220-500 mg/gün	2.55-4.00 g/gün	≥ 40 g/gün	2400 (1650-3300) kcal/gün	1650-3300 mL/gün
Kız	11 - 15 yıl	250-750 mg/gün	3.45-5.00 g/gün	≥ 50 g/gün	2200 (1500-3000) kcal/gün	1500-3000 mL/gün
	15 - 19 yıl	230-700 mg/gün	3.45-5.00 g/gün	≥ 55 g/gün	2100 (1200-3000) kcal/gün	1200-3000 mL/gün
	≥ 19 yıl	220-700 mg/gün	3.75-5.00 g/gün	≥ 60 g/gün	2100 (1400-2500) kcal/gün	2100-2500 mL/gün
Erkek	11 - 15 yıl	225-900 mg/gün	3.38-5.50 g/gün	≥ 55 g/gün	2700 (2000-3700) kcal/gün	2000-3700 mL/gün
	15 - 19 yıl	295-1100 mg/gün	4.42-6.50 g/gün	≥ 65 g/gün	2800 (2100-3900) kcal/gün	2100-3900 mL/gün
	≥ 19 yıl	290-1200 mg/gün	4.35-6.50 g/gün	≥ 70 g/gün	2900 (2000-3300) kcal/gün	2000-3300 mL/gün

Önerilenden fazla FA diyetle alındığında plazma FA düzeyi artar ancak; plazma FA düzeyini arttıran başka faktörler de vardır. Örneğin; diyetle FA alımı yetersiz olduğunda protein katabolizması artarak plazma FA düzeyini artırır. Protein sentezi için gerekli total enerji ve nitrojen oranı diyetle sağlanamadığında da protein katabolizması artar ve

FA düzeyinde artışa sebep olur. Bunun yanında enfeksiyon ve travma gibi katabolizmayı arttıran durumlarda da plazma FA düzeyi artar. Bunlar dışında FAH aktivitesi ve sapropterin cevabı da plazma FA düzeyini etkiler. Bu nedenle hastaların diyetlerinin düzenlenmesi tecrübeli klinisyen ve diyetisyenlerden oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır (48, 58).

FA'den kısıtlı diyet tedavisinde kullanılan 30'dan fazla medikal ürün bulunmaktadır. Bunlar yaş grubuna ve makrobesin içeriklerine göre sınıflandırılırlar. Bu nedenle infant, çocuk, adölesan ve erişkin yaşlarda kullanılan ürünlerin protein, yağ, vitamin ve mineral içerikleri birbirinden farklıdır (54).

Uygun olmayan diyet sonucu ortaya çıkan fenilalanin eksikliği, fenilalaninin esansiyel bir aminoasit olmasından dolayı ölüme sonuçlanabilen bir tabloya yol açabilir. Protein-enerji malnutrisyonu, büyüme geriliği, deri döküntüleri, megaloblastik anemi, kemik iliği hücrelerinde vakuolizasyon, kemiklerde litik lezyonlar, konvulziyon, ishal, saçlarda dökülme FA eksikliğinin başlıca semptomları olup, laboratuvar da jeneralize aminoasidüri olarak bulgu verir. Hastalar izlemde bu bulgular açısından da değerlendirilmelidir (31, 64).

FA içermeyen aminoasit karışımı formülaların tadı son yıllarda üretici firmalar tarafından lezzetli hale getirilmeye çalışılsa da yine de diyete uyum konusunda sorunlar yaşanmaktadır. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde beslenmenin daha çok ebeveyn kontrolünde olmasından dolayı diyete uyum daha iyidir. Ancak okul dönemi başladıktan sonra özellikle de adölesan yaş grubunda diyete uyumsuzluk artmaktadır. Aminoasit içeren medikal ürünlerin sık tüketilmesi FA toleransını arttırmaktadır. Okul çağı çocukları ise tadından, kokusundan dolayı bu ürünleri okulda buldukları süre içinde tüketmeyi reddetmekte, bu da FA toleransını azaltmaktadır. Formülalar yerine yasaklı ürünleri tüketmeleri sebebiyle de plazma FA düzeylerinde artışa sebep olmaktadır (31, 48, 58, 66).

Hastaların yaş ve vücut ağırlığına göre besin ihtiyaçları değişmekte, bu nedenle beslenme izleminin de belli aralıklarda mutlaka yapılması gerekmektedir. Tablo 8'de yaşa ve özel durumlara göre beslenme izlem sıklığının düzenlenmesi ile ilgili öneriler belirtilmiştir.

Tablo 8. Hastaların beslenmesinin izlem sıklığı (38)

Yaş	İzlem sıklığı	Ek görüştürme gerektiren durumlar
0-6 ay	2 haftada bir / her kan FA ölçümü sonrası Her 500 gram ağırlık kazanımında	Önerilen anne sütü miktarı azaldığında ve anne sütü bittiğinde Formula tüketimi sorun olduğunda
6-12 ay	Ayda bir her 500-700 gram ağırlık kazanımında ve/veya yüksek kan FA ölçümü sonrası	Ek besinlere geçiş döneminde bebeğin ek besini reddetme durumunda Bebeğin formularyı tüketmeme durumunda
1 yaş üstü	Altı ayda bir ve/veya yüksek kan FA ölçümü sonrası	FA içermeyen formula, düşük proteinli ürün vb tüketiminde sıkıntı olduğu durumlar Kilo alımında hızlı artış, azalış veya duraklama olduğunda

Hastaların klinik ve laboratuvar izlem sıklığı hastaya göre değişmekle beraber, kabul gören uygulamalara bir örnek Tablo 9’da verilmiştir. Takipler sırasında hastalarda olması hedeflenen kan FA düzeyleri ise Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların poliklinik izlem sıklığı (34)

Yaş	Kan FA ölçüm sıklığı	Fizik bakı sıklığı
0-3 yaş	Haftalık	3 ayda bir
4-6 yaş	2 haftada bir	3-6 ayda bir
7-9 yaş	2 haftada bir	6 ayda bir
10-15 yaş	Aylık	6 ayda bir
> 16 yaş	2-3 ayda bir	Yılda bir

Tablo 10. Yaşa göre hedef kan FA değerleri (38)

Yaş	Kan FA değerleri (µmol/L)
<10 yaş	40 – 240
10 – 15 yaş	40 – 600
>16 yaş	40 -900
Erişkin	40 - 1200

Okul çocuklarında beyin gelişiminin tamamlandığı düşüncesi ile geçmişte adölesan dönemde diyet serbestleştirilmeye başlanırdı. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda diyetle devam edenlerde davranış ve kognitif gelişimin diyeti sonlandırılanlardan daha iyi

olduğunun kanıtlanması üzerine, FA'den kısıtlı diyetle ömür boyu devam edilmesi önerilmeye başlandı (31, 48, 67, 68). Yapılan boylamsal bir çalışmada diyet tedavisine devam eden ve etmeyen çocuklar erişkin yaşlara kadar izlenmiş ve diyet tedavisine devam etmeyen grupta astım, egzema, tekrarlayan baş ağrısı, nörolojik bulgular, hiperaktivite, letarji ve depresyon gibi bulguların ortaya çıktığı görülmüştür. Deri bulguları ile birlikte diğer bulguların, kan FA düzeyinin tedavide hedeflenen aralığa düşmesi ile birlikte gerilediği izlenmiştir (69). Özellikle diyet tedavisini bırakan kız çocukları, puberte sonrasında “maternal FKÜ sendromu” hakkında bilgilendirilmeli ve metabolik kontrol sağlanmadan, plansız gebe kalmamaları konusunda uyarılmalıdır (31, 48).

2.7.2. BH4 tedavisi

1999 yılında FAH enziminin kofaktörü olan BH4'ün plazma FA düzeyini düşürdüğü Kure ve arkadaşları tarafından ilk kez gösterilmesinden sonra, BH4 aktif 6R izomerinin sentetik formülasyonu olan sapropterin dihidrokloridinin, HFA ve FKÜ'de yanıt olgularda tedavide kullanımı gündeme gelmiştir (4, 70-72). Çalışmalar, sapropterinin, BH4 yükleme testine yanıt veren HFA ve FKÜ tanılı hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi desteği olabileceğini göstermiş ve tedaviye sapropterin dihidroklorid eklenmesi ile hastalarda daha iyi kan FA kontrolü sağlandığını, diyetle izin verilebilen FA miktarının arttığını ve hatta diyetle FA kısıtlanmasının sona erdirilebildiğini ortaya koymuştur. Ancak BH4'e yanıt veren hastalar; rezidu FAH enzim aktivitesi taşıyan hastalardır (70-80). Yapılan çalışmalarda FAH enzim eksikliği olan hastaların % 10 ila % 60'ının (farklı popülasyonlarda yaygın olan mutasyonlara bağlı olarak) BH4'e duyarlı olduğu bulunmuştur. Hastalığın alt gruplarına göre bakılacak olursa, hafif HFA'da %79-83, hafif FKÜ'de %49-60, klasik FKÜ'de %7-10 hasta BH4 yanıtı bulunmuştur (75). Tanı anındaki FA düzeyi, FA/Tyr oranı, BH4 tedavisi öncesi FA toleransı ve genotip BH4 duyarlılığı açısından önemlidir (73-75). Genel olarak, hafif fenotipli hastaların FAH aktivitesi daha yüksek olduğundan, düşük FA toleransı olanlara göre daha yüksek BH4 yanıt oranına sahiptir. (BH4'e yanıtı olarak rapor edilen tüm mutasyonları içeren bir mutasyon veritabanı (BIOPKU veritabanı) mevcuttur (www.biopku.org)) (4, 6, 7). Bununla birlikte, genotip ve BH4 yanıtı arasındaki ilişki karmaşıktır. FKÜ tanısı alan Hırvat hastalarda yapılan bir çalışmada, BH4'e yanıt veren fenilketonüri prevalansının,

tek başına genotiplemeye göre beklenenden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan Çin’de yapılan çalışmada BH4 yanıtı olduğu gösterilen yeni mutasyonlar bulunmuştur. Bu nedenle, genotipleme BH4 yanıtı olmayan FKÜ hastalarının dışlanması yararlı olsa da, BH4 yanıtı olan hastaların saptanmasında güvenilirlik açısından yetersizdir. Bu nedenle bütün hastalar, BH4 yükleme testi ile BH4 tedavisine yanıtı olup olmadıkları açısından değerlendirilmelidir (3, 6, 75, 77, 81-83).

Sapropterin dihidrokloridin, Aralık 2007’de FDA (Food and Drug Administration/Gıda ve İlaç İdaresi) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından terapötik kullanım için onay almıştır (3). Günlük tek doz (5-20 mg/kg/gün), oral olarak alınır. Obez ve yetişkin hastalar için maksimum doz, her merkezin protokolüne göre değişmekle birlikte, bazı merkezler 20 mg/kg/gün dozunu korurken, bazı merkezlerde ise 1 ile 1.4 g/gün arasında değişmektedir (4).

2.7.2.1 Sapropterin mekanizması

Sapropterin moleküler bir şaperondur. BH4, protein kümelenme hızını ve yıkımını yavaşlatarak mutant FAH enzim proteininin yanlış katlanmasını (misfolding) düzeltir ve stabilitesini artırır. Mutant FAH proteinini kodlayan mesajcı ribonükleik asiti (mRNA) etkileyerek hücre içi etkin FAH konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle rezidual FAH enzim kapasitesi daha yüksek olan hafif FKÜ hastaları BH4 tedavisine daha iyi yanıt verir (5, 75, 81-85).

2.7.2.2 Sapropterin yanıtlılığını değerlendirmede BH4 yükleme testi

BH4 yükleme protokolü ilk olarak 1970’lerde tanısal amaçlı; FAH yetersizliği ve BH4 eksikliği ayırımı yapmak için kullanılmıştır (6).

Sapropterin yanıtlılığını değerlendirmek için farklı ülkelerde 1 gün ile 4 hafta arasında değişen sürelerde ağızdan tek ve yüksek doz BH4’ün verildiği farklı protokoller uygulanmaktadır. Genel olarak Avrupa’da 48 saat süren, Amerika’da ise 28 gün süren BH4 yükleme protokolü uygulanmaktadır (7). En sık kullanılan uygulamada, tek doz 10 mg/kg BH4 verildikten sonra kan FA düzeyinde başlangıca göre %30 ve üzerinde düşme olması durumunda hasta “BH4 yanıtı” olarak kabul edilir (4, 7, 41, 75).

Bilim dalımızda 48 saatlik BH4 yükleme testi kullanılmaktadır. Test öncesinde, test yapılacak ve FA'den kısıtlı diyet alan hastanın 3 günlük besin tüketim listesi alınır ve FA toleransı belirlenir. Hastanın diyetle aldığı FA miktarı, oral olarak verilen toz FA ile test öncesi 2 gün boyunca kademeli olarak (ilk gün 10 mg/kg/g, ikinci gün 20 mg/kg/g) arttırılarak kan FA düzeyi yükseltip sabitlenir. Testin 1. gününde kan FA düzeyi kontrol edilir. (Hastanın maksimum kan FA düzeyi) \pm 2 mg/dl değerine ulaşıldıktan sonra, günlük kan FA düzeyi kontrol edilerek 3 gün bu değerde sabit kalması beklenir. Bu değerler klasik FKÜ'de en az 20 ± 2 mg/dl, hafif FKÜ'de en az 15 ± 2 mg/dl, HFA'da en az 10 mg/dl üzerinde olması gerekir. Hedeflenen kan FA düzeyine ulaşıp 3 gün bu değerlerde sabitlendiği görüldükten sonra 20 mg/kg tek doz oral BH4 yüklemesi yapılır. Sapropterin verilmeden önce 0. saat, sapropterin verildikten sonra 1. - 6. - 12. - 18. ve 24. saatlerde kan FA düzeyi kontrol edilir.

24. saatte bakılan kan FA düzeyinde, 0. saatteki kan FA düzeyine göre %30 ve üzerinde düşme olduğunda hasta "BH4 yanıtı" olarak kabul edilirken, bunların altındaki değerlerde 24. saatte tekrar tek doz 20 mg/kg BH4 verilir ve 48. saatte yeniden kan FA düzeyine bakılır. 48. saatte bakılan kan FA düzeyinde 0. saate göre %30 ve üzerinde düşme olduğunda "BH4 yanıtı" olarak kabul edilir. Eğer 48. saatte de bu değerlere ulaşamazsa hasta "BH4 yanıtı" olarak değerlendirilir. Kan FA düzeyindeki düşmenin yanında "BH4 yanıtı" kabul edilen hastaların takiplerinde FA toleransında %50 ve üzerinde artış olması beklenir.

Kuzey Amerika'da BH4 yükleme testi 1-4 haftaya kadar uzatılmaktadır. 10-20 mg/kg/gün BH4 2-4 hafta boyunca verilmekte, kan FA düzeyi haftalık olarak bakılmaktadır. Testin uzun süreli olması diyetdeki dalgalanmalar, araya giren enfeksiyonlar gibi sebeplerle yanlış negatif sonuçlara neden olabilir ancak geç BH4 yanıtı olan hastaların tespit edilmesi açısından da önemlidir. Uzun süreli yapılan bu test sonucunda kan FA düzeyinde %30 ve daha fazla azalma görüldüğünde "geç BH4 yanıtı" olarak kabul edilir (7).

Birçok çalışmada, yenidoğan tarama programı ile saptanan HFA olgularında, FAH enzim eksikliğini ayırıcı tanıda bulunan diğer hastalıklardan ayırt etmek için, BH4 yükleme testinin HFA saptandıktan hemen sonra yapılması önerilmektedir. Avrupa'nın birçok ülkesinde 30 yıldan fazla süredir HFA saptanan yenidoğanlara BH4 yükleme testi

yapılmaktadır. (Sadece DHPR eksikliği tek başına BH4 yükleme testi ile dışlanamamakta, idrar ve kanda neopterin ve biopterin düzeylerinin de arttığı gösterilmesi gerekmektedir.) Böylelikle hastalar, FA yüklemesine gerek olmadan hem HFA ayırıcı tanısı yapılmakta hem de BH4 yanıtı olup olmadıkları yenidoğan döneminde değerlendirilmektedir. Ancak yenidoğan döneminde yapılan BH4 yükleme testi, (uzun süre yüksek FA maruziyetini önlemek açısından) genellikle 8. saatte sonlandırılmakta, en fazla 24. saate kadar uzatılmaktadır. Bu da geç BH4 yanıtı hastaların gözden kaçmasına neden olmaktadır (41, 86-88).

2.7.2.3 BH4 tedavisinde görülen yan etkiler/istenmeyen etkiler

Sapropterin genel olarak güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olarak kabul edilir (74, 76, 89-91). Yapılan birçok çalışmada ticari ismi ile “KUVAN®, BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato Kaliforniya, ABD” olarak piyasada bulunan sapropterinin en sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, rinore, faringolaringeal ağrı, gastrointestinal sistem bulguları (kusma, ishal, epigastrik ağrı), öksürük ve nasal konjesyon olarak bildirilmiştir (90). Keil ve ark. yaptıkları çalışmada, sapropterin veya BH4 kullanan 147 hastanın 12 yıllık takibi sonucu en sık görülen yan etkileri; gastrik ağrı, sık idrara çıkma ve baş dönmesi olarak bildirmişlerdir (91). Gastrointestinal yan etkiler sapropterinin başlanmasıyla oluşur ve dozun bölünmesi ya da yemekle alınması gibi önlemlerle düzelir. Veriliş dozu ve şekli önemlidir. Tavsiye edilen şekli tabletlerin suda veya elma suyunda çözülmesidir. Çalışmalarda emilimin daha iyi olmasından dolayı ilacın yemekle birlikte alınması önerilmektedir. Tabletlerin puding, elma püresi ve FA içermeyen diyetle ezdirilmesi de eşit derecede etkin bulunmuştur (6).

PKUDOS (Phenylketonuria Demographics, Outcomes and Safety) kayıtlarına göre sapropterin dihidrokloridin kullanan hastaların %6'sında en az 1 ilaç ilişkili yan etki bildirilmiştir. Bunların %91'i ciddi olmayan yan etkiler, %1'i ise ciddi yan etkilerdir. Ciddi yan etkiler olarak; aritmi, abdominal rahatsızlıklar, gastroözefageal reflü, kolesistit, diabetes mellitus, spontan abortus, prematür eylem ve konversiyon bozuklukları bildirilmiştir (76).

Sapropterinin gebelikte kullanımı ile ilgili henüz yeterli çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada gebeliği boyunca sapropterin kullanan 8 gebenin 7'sinin bebeğinin sağlıklı

olduğu, 1 tanesinde Potter Sendromu ortaya çıktığı bildirilmiştir (92). Bir diğer çalışmada da gebeliğin 7. haftasına kadar sapropterin tedavisine devam edilmiş, bebeğin doğumdan sonraki 1 yıllık takibinde sağlıklı olduğu görülmüştür (74). Yakın zamanda Yıldız ve ark.'nın yayınladığı bir vakada, gebelik öncesinde ve sırasında BH4 kullanan, metabolik kontrolü iyi olan 25 yaşındaki vakada 10. haftada parsiyel mol hidatiform ortaya çıkmış, ancak aynı vakanın 1 yıl sonraki gebeliğinden sağlıklı bir bebeği doğmuştur (93).

2.7.3. Diğer tedaviler

2.7.3.1. LNAA

Büyük nötral aminoasitler (LNAA) olan FA, Tyr, Trp, lösin, izolösin, valin ve kationik aminoasitler olan metionin, threonine, histidin, lizin, arjinin gastrointestinal sistemden emilim sırasında ve kan-beyin bariyerinden geçiş sırasında aynı taşıyıcı için yarışır. Kan FA düzeyi yüksek olduğunda, FA kompetitif inhibisyonla diğer LNAA'ların ve kationik aminoasitlerin beyne taşınmasını engeller (94-96).

FA içermeyen ve enteral yolla alınan LNAA içeren farmakolojik ürünler ile hem kan hem de beyin FA konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu azalmanın ne kadar olduğu önceden tahmin edilememektedir (96-99). Ayrıca bir çalışmada LNAA alan FKÜ olan farelerde aynı zamanda beyinde serotonin ve norepinefrin düzeylerinin arttığı da gösterilmiştir (98). Diğer taraftan vitamin ve mineral içermeyen LNAA'ların tüketilmesi ile hastaların nutrisyonel durumlarının nasıl etkileneceği bilinmemektedir. Vitamin (vitamin B6, vitamin B12, folat, biotin), lutein, DHA (dokozaheksanoik asit) gibi besinleri içeren yeni LNAA ürünleri ile ilgili de yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle LNAA tedavisi ile ilgili daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (5, 31, 48, 99). FA'den kısıtlı diyet tedavisini etkin bir şekilde uygulamayan adolesan ve erişkinlerde faydalı olabileceği düşünülmektedir (100, 101).

Gebelerde, FA düzeyini hedeflenen aralığa düşüremediği için LNAA'nın monoterapi olarak kullanılması kontrendikedir. Ayrıca fetus üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli çalışma olmaması nedeniyle gebelikte diğer tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılması da önerilmemektedir. Yine 12 yaş altındaki çocuklarda da kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmaması nedeniyle birçok rehberde kullanılması önerilmemektedir (5, 31, 48, 100, 101).

2.7.3.2. Glikomakropeptidler

Glikomakropeptid (GMP), peynirden elde edilen, FA içermemesi nedeniyle FA'den kısıtlı diyet tedavisinde kullanılmaya başlanan bir protein derivativesidir. FA dışında Tyr ve Trp da içermemektedir. İzolösin ve treonin içeriği ise diğer doğal proteinlere göre 2-3 kat daha fazladır. FKÜ tedavisinde kullanılan GMP içeren medikal ürünler glikomakropeptidlere Trp, Tyr, Arjinin, Lösin, Histidin ve düşük miktarda FA eklenmesiyle modifiye edilmiş ürünlerdir (102). Tadı FA içermeyen aminoasit karışımlara göre daha iyi olduğu için tedaviye uyum daha iyidir (103, 104). Bunun yanında glikomakropeptidin açlığı uyaran ghrelinin postprandial salınımını baskılaması da hastaların uyumunu arttırmıştır (105). GMP ile yapılan çalışmalar kısa süreli, az sayıda ve büyük yaşta hasta grubu ile olduğu için 12 yaşın altındaki hastalarda ve gebelerde kullanımı önerilmemektedir (31, 48). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada olumlu sonuçlara ulaşılsa da FA içermeyen aminoasit karışımlarına göre hastaların nutrisyonel açıdan karşılaştırıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (106).

2.7.3.3. Fenilalanin amino liyaz (PAL) enzim tedavisi

Rekombinan Anabaena variabilis (rAv)-PAL ile yapılan deneysel çalışmalarda FA düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Polietilen glikol polimer bağı (PEGilasyon) ile kovalent bağlanma, alıcının immün sisteminden gizlenmesine, immünojenite ve antijenitesinde azalmaya neden olur. rAvPAL-PEG, FA'ı insanlar için zararsız bileşiklere (transsinnamik asit) çevirirken, ilacın lokal ve sistemik reaksiyonlarını azaltır. Subkutan enzim enjeksiyonu ile FKÜ'lü hastalarda FA etkin biçimde azalır. Devam eden faz 3 çalışmalarda, 5-60 mg/gün pegvaliasine denmektedir. Faz 2 çalışmalarda tekrarlanan dozlarda rAvPAL – PEG, FKÜ'de güvenli ve etkili bulunmuştur (34, 107-109).

2.7.3.4. Gen tedavisi

Non-viral vektörler ve rekombinant adenoviral vektör, rekombinant retroviral vektör, rekombinant adeno-ilişkili virus vektörü kullanılarak hayvan modellerinde FAH gen transfer çalışmaları yapılmıştır. Ancak hepatositlerin rejenerasyonu nedeniyle vektörün kaybolması ve 1 yıl sonra yeniden vektör transferine ihtiyaç duyulması, vektörü nötralize edici antikorların gelişimi, non-hepatik dokularda da kofaktörün olmaması gibi

sebeplerle kalıcı fenotipik düzeltme sağlanamamıştır. İnsanlarda da klinik çalışmaların mümkün hale gelebilmesi için güvenli ve daha başarılı bir gen transfer vektörünün geliştirilmesi gerekmektedir (4, 34).

2.8. Nutrisyonel Durum

2.8.1 Antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi

FKÜ tedavisinin temelini oluşturan FA'den kısıtlı diyetle kan FA düzeyi yaşa göre hedeflenen aralıkta tutulmaya çalışılırken hastaların büyüme ve gelişmesini sağlayacak yeterli miktarda protein, enerji, lipid, karbonhidrat ve mikrobeyinlerin verilmesi de sağlanmalıdır.

Geçmiş yıllardaki yayınlarda FA'den kısıtlı diyet nedeniyle doğal protein alımı çok kısıtlı olan FKÜ hastalarının büyüme geriliği ve malnutrisyon açısından yakın takip edilmesi gerektiği daha çok vurgulanırken (110-112), son yıllarda ise özellikle adölesan ve erişkin hastalarda obezitenin arttığını gösteren yayın sayısı artmıştır (28-30, 113).

FKÜ hastalarında büyüme geriliğinin olduğunu gösteren çalışmalarda ise büyüme parametrelerinden özellikle hedef boy ve uzama hızının olumsuz etkilendiği bulunmuştur (114-116).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hem FKÜ hem hafif HFA hastaları büyüme açısından normal populasyonla karşılaştırılmış ve FKÜ hastalarında özellikle 0-2 yaşta ve erişkin boyuna ulaştığı dönemde referans populasyona göre boy için Z skorunun 50. persentilin altına düştüğü gösterilmiştir. Ancak hafif HFA hastalarının büyümelerinde etkilenme gözlenmemiştir (115). Thiele ve ark. yaptığı çalışmada da büyüme hızının özellikle ilk 2 yıl ve puberte döneminde olumsuz etkilendiği gösterilmiştir. Ancak bu durumun çocukluk çağında kazein hidrolizat alan hastalarda, amino asit karışımı alan hastalarla karşılaştırıldığında daha belirgin olduğu görülmüştür (114). FKÜ hastalarında boy uzamasının asıl olarak yetersiz günlük protein alımından etkilendiğini gösteren yayınlar mevcuttur (6, 117, 118). 2013'te yayınlanan bir çalışmada ise tüm HFA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı boy farkı bulunmazken, klasik FKÜ hastalarında boy Z skoru sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve bu diyetdeki doğal protein miktarı ile ilişkili bulunmuştur (119). Yine de FKÜ'lü hastalarda

büyümenin hastanın yaşına göre beklenenden geri bulunduğu çalışmalara bakıldığında, çalışmaların bir çoğunda hastaların beslenmelerinin değerlendirilmediği ve laboratuvar testlerinde herhangi bir besinin eksikliğine rastlanmadığı dikkati çekmektedir (48).

2008’de ülkemizde yayınlanan bir çalışmada ise 1-3 yaş aralığında, sadece diyet tedavisi alan klasik FKÜ hastalarında, boy kısalığı ile günlük total protein ve enerji alımı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur, ancak doğal protein-sentetik protein karşılaştırması yapılmamıştır (118). 2017’de yayınlanan başka bir çalışmada ise hastaların hem beslenmeleri (protein/enerji oranı, günlük doğal protein ve total protein alımı) değerlendirilmiş hem de antropometrik ölçümleri yapılmış ve bu parametreler karşılaştırıldığında; FA’dan kısıtlı diyet yapan, BH4 kullanan ve sağlıklı kontrol grupları arasında boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ oranı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (120). Benzer şekilde, FKÜ’lü çocukların büyüme parametrelerinin belirlenen standartlarla karşılaştırıldığı birçok çalışmada da, anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (113, 121-125).

FKÜ hastalarının takibinde dikkat edilmesi gereken bir diğer metabolik bozukluk da fazla kilolu olma ve obezitedir. Bazı çalışmalarda normal popülasyonla FKÜ hastaları arasında obezite ve fazla kilolu olma açısından fark olmadığı gösterilse de (28, 126), bazı çalışmalarda özellikle adolesan ve erişkin dönemde ve kızlarda prevelansın daha fazla olduğu saptanmıştır (29, 30). Farklı ülkelerden yayınlanan çalışmalara bakıldığında; Hollanda’da yapılan bir çalışmada FKÜ olan kız hastalarda vücut yağ oranının sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (127). İngiltere’de yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise FKÜ hastalarında obezite ve fazla kilolu olma yüzdeleri genel popülasyondakine benzer bulunmuştur (28). Portekiz’de yapılan bir çalışmada da hasta grup ile kontrol grubu arasında fazla kilolu olma, obezite prevelansı ve vücut kompozisyonları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (126).

FKÜ hastalarında obeziteye sebep olabilecek faktörlerle ilgili yapılan çalışmalarda kesin bir sonuca varılamamıştır. Bazı çalışmalarda klasik FKÜ hastalarında diğer fenotiplere göre fazla kilolu olmanın daha sık görüldüğü tespit edilirken (124), bazı çalışmalarda fenotipler arasında fark bulunamamıştır (126, 128). FKÜ hastaları, protein kısıtlı diyet nedeniyle FA’siz aminoasit karışımı formulaların yanında düşük proteinli modifiye gıdalar, sebze ve meyve tüketmektedirler. Özellikle düşük proteinli modifiye gıdalar

nişastadan yani karbonhidrattan zengindir, protein içeren eşdeğerlerine göre %2-18 daha fazla enerji içerirler, bu da FKÜ hastalarını aşırı kilolu olmaya eğilimli hale getirmektedir (129, 130).

HFA'da obeziteye neden olabilecek faktörlerden bir diğeri de diyete uyumsuzluktur. 2003 yılında Acosta ve ark. yaptığı çalışmada 2-12 yaş arası FKÜ hastalarında VKİ'nde artış olduğu ve bu hastaların çoğunun kan FA düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (113). Benzer çalışmalarda da diyete uyumlu ve uyumsuz hastalar karşılaştırılmış ve diyete uyumsuz olan kötü metabolik kontrollü hastalarda (özellikle kızlarda) obezite ve fazla kilolu olma prevalansı daha yüksek bulunmuştur (28-30, 126). Diyete uyumsuz kötü metabolik kontrollü hastalarda açlığın düzenlenmesi, bazal metabolik hız ve vücut ağırlığı üzerinde etkili olan ghrelin ve leptin hormonlarının salınımlarının değiştiği gösterilmiştir. Normalde açlık durumunda artan ghrelin, iştahı uyarır. Kötü metabolik kontrollü FKÜ hastalarında ise açlık durumunda düzeyinin azaldığı saptanmıştır (131, 132). İştahı azaltan ve bazal metabolik hızı arttıran leptinin ise kötü metabolik kontrollü hastalarda düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Her ne kadar henüz yeterli çalışma olmasa da vücut yağ oranı ile leptin rezistansı arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (133, 134).

Normal popülasyonda obezite sebepleri arasında yer alan yetersiz fiziksel aktivite ile ilgili olarak literatürde HFA hastalarında yapılmış bir çalışma yoktur. Ancak hastalığa bağlı olarak görülen depresyon, zayıf işlevsel fonksiyonlar ve organizasyon becerisinde yetersizliğin hastaların fiziksel aktivite ve egzersizlere katılımını kısıtladığı düşünülmektedir (129, 135).

Hastalar poliklinik kontrollerinde boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile nutrisyonel durumları açısından mutlaka değerlendirilmelidir (31, 62).

2.8.2. Vitamin B12, folik asit, demir, çinko düzeyleri ve anemi açısından değerlendirilmesi

FKÜ tedavisinde diyetten et, balık, yumurta, doğal undan yapılan ekmek, kuruyemiş, baklagiller ve süt ürünleri çoğunlukla çıkarılmaktadır (3). Protein replasmanı nedeniyle vejetaryen diyete eş olmayan FKÜ diyeti, bir takım benzerlikler de taşımaktadır.

Geçmiş yıllarda vejeteryan diyetinde demir, çinko, kalsiyum, vitamin D, riboflavin, vitamin B12, vitamin A, doymamış yağ asitleri ve iyotun diyetle yeterli alınmamasına bağlı eksikliklerinin görülebileceği düşünülürken, son yıllarda yapılan çalışmalarda tahıl ve kuruyemiş gibi besin kaynaklarından bu vitamin, mineral ve elementlerin yeterli miktarda alındığı gösterilmiştir. Ancak FA'den kısıtlı diyetle zengin protein içeriği nedeniyle tahıl, kuruyemiş de tüketilememesinden dolayı FKÜ hastalarında çeşitli besinsel eksikliklerin olası olduğu bildirilmiştir (8). Bu nedenle vitamin/mineral desteği de tedavinin bir parçası haline gelmiştir. Ancak formulalara eklenen vitaminler ve minerallerden bazılarının (özellikle demir ve çinko) biyoyararlanımı doğal kaynaklardan alındığındaki gibi olmamaktadır (105, 136). Diğer taraftan da bazı vitaminler ve minerallerin fazla alındığı şüphesi de ortaya çıkmıştır (137).

Bilişsel ve davranışsal gelişim açısından önemli olan demirin (138-140), hastalığın doğal seyri nedeniyle bilişsel ve davranışsal gelişimin etkilendiği FKÜ hastalarında yeterli düzeyde olması oldukça önemlidir. Bu nedenle yıllar içinde FKÜ hastalarında demir eksikliği ve demir eksikliği anemisini araştıran çalışmalar yapılmıştır (9-12). 1993 yılında Kanada'da yapılan çalışmada FA'siz aminoasit karışımı formulaların içerisinde günlük önerilen miktarda demir olmasına rağmen, FA'den kısıtlı diyet alan FKÜ hastalarında ferritin düzeyleri düşük bulunmuş, bu da formulardaki demirin absorpsiyonu ve biyoyararlanımının beklenenden az olabileceğini akla getirmiştir (9). Yine 2001 yılında yapılan bir çalışmada FA'den kısıtlı diyet alan FKÜ hastalarında hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), eritrosit sayısı kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve bu durum ferritin ve prealbumin değerlerinin düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (10). Anemi olmadan demir eksikliği de olabileceği unutulmamalı ve demir eksikliği açısından hastalar takip edilmelidir (11). Hastaların takiplerinde her 6-12 ayda bir ferritin ve tam kan sayımı kontrolü yapılması önerilmektedir (31, 54, 69). Yine de son yıllarda yapılan çalışmaların çoğunda FA'den kısıtlı diyet tedavisi uygulanan hastalarda demir eksikliğine rastlanmamaktadır (141).

Vitamin B12; miyelin sentezi, DNA sentezi gibi vücuttaki çok önemli metabolik yollarda görevli vitaminlerden biridir. Eksikliğinde hem santral hem periferik sinir sistemi etkilenir ve periferik nöropati, spinal kordda subakut kombine dejenerasyon, spastik paraparezi, otonomik disfonksiyon, optik atrofi ve psikiyatrik hastalıklar gibi birçok

nörolojik bozukluklar ortaya çıkar (142). Diyetteki vitamin B12'nin asıl kaynağı ise; yumurta, et, balık ve süt ürünleri gibi hayvansal ürünlerdir. Bu hayvansal proteinlerin yasak olduğu FKÜ tedavisinde de vitamin B12 eksikliği gündeme gelmiştir (13). İlk olarak 1981 yılında Farriaux ve ark. yaptığı çalışmada makrositik anemi ve kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler farkedilen FKÜ hastalarında serum vitamin B12 düzeyi düşük bulunmuş ve idrarda metilmalonik asit atılımı tespit edilmiştir (143). Sonrasında yapılan çalışmalarda da FKÜ hastalarında vitamin B12 eksikliğinin daha çok diyet tedavisine uyumsuz ya da diyet tedavisini bırakan/gevşeten adölesan ve erişkin yaş grubunda ortaya çıktığı görülmüştür (13, 137, 141, 143-146). Diyet tedavisine devam eden vitamin/mineral destekli FA'siz aminoasit karışımı formulları kullanan, metabolik kontrolü iyi olan hastalarda ise eksiklik görülmemiştir (141, 147).

Nükleik asit sentezinde, hücre büyümesi ve bölünmesinde görevli olan vitaminlerden biri de folik asittir. Yapılan birçok çalışmada FA'den kısıtlı diyet tedavisi alan FKÜ hastalarında plazma folat seviyeleri normal aralıkta veya normal aralığın üstünde bulunmuştur. Bunda FA'siz aminoasit karışımı formullardaki folik asit miktarının yaşa göre günlük önerilen dozdan fazla bulunmasının etkili olduğu düşünülmektedir (147-150).

FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında eksikliği açısından değerlendirilmesi gereken bir diğer mikrobese de çinkodur. Protein sentezi, DNA sentezi, interkolin-2 gibi biyolojik ajanların sentezinde ve hücre bölünmesinde görevli olan çinko da FA'siz aminoasit karışımı formullarla desteklenmekte, yaşa göre alınması gereken günlük çinko miktarı bu formullarda bulunmaktadır (55, 137). FKÜ hastalarında çinko eksikliğinin değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ülkemizde yakın zamanda sadece FA'den kısıtlı diyet tedavisi alan FKÜ hastaları ile yapılan bir çalışmada diyet tedavisi alanlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında çinko düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Sadece 1 FKÜ'lü hastada çinko eksikliği tespit edilmiştir.). Yine aynı çalışmada diyetine uyan iyi metabolik kontrollü olan FKÜ hastaları ile diyetine uymayan kötü metabolik kontrollü FKÜ hastalarının çinko düzeyleri arasında da anlamlı fark bulunamamıştır (141). Başka bir çalışmada da FA'siz aminoasit karışımı formullar ile diyet tedavisi alan hastaların %14'ünde çinko düzeyi referans aralığın altında bulunmuştur. Ancak bu hastaların diyet listelerine

bakıldığında sadece 1 tanesinin önerilen günlük çinko miktarından daha az çinko aldığı tespit edilmiştir (147). Japonya’da yapılan bir çalışmaya göre ise diyetteki çinko miktarı önerilen günlük çinko miktarının altında olmasına rağmen, hastaların serum çinko düzeyleri normal bulunmuştur (15). Bunun yanında yine yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada hem HFA grubunda hem de FA’siz aminoasit karışımı kullanan grupta çinko düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (16).

Serum çinko düzeyinin inflamatuvar stres, akut enfeksiyon, açlık gibi bazı özel durumlardan etkilendiği unutulmamalıdır. Örneğin; postprandial çinko düzeyinin %22’ye varan düzeyde düştüğü görülmüştür (17, 18). Günlük önerilen miktarın üzerinde alınan folik asitin de çinko homeostasisini bozduğu gösterilmiştir (19). Bu nedenle çinko düzeyi değerlendirilirken bu durumlar gözönünde bulundurulmalıdır.

2.8.3. Kemik mineral metabolizması

Literatüre bakıldığında FKÜ hastalarında düşük KMY sıklığının arttığını gösteren yayınlar vardır (20-23). Ancak etiyoloji ve insidans ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Farklı çalışmalarda insidans %30-50 arasında değişmektedir. Etiyolojide rol oynadığı düşünülen bazı faktörler şunlardır (24-27):

- Hastalığın tedavisinde yer alan protein kısıtlamasına bağlı görülen besinsel eksiklikler (kalsiyum (Ca), fosfor (P), D vitamini, günlük total protein ve enerji alımı)
- Diyete uyumsuzluğa bağlı kan FA düzeyindeki dalgalanmalar
- Hastalığa sekonder sedenter yaşam ve genetik faktörler
- Dolaşımdaki artmış osteoklast prekürsörlerine bağlı kemik rezorpsiyonunun artması

Bu nedenle, hastaların izleminde kemik mineral yoğunluğunun da takip edilmesi gerekmektedir (31, 48).

2.8.4. Lipid metabolizması

FKÜ olgularında yapılan bazı çalışmalarda hastaların kolesterol düzeyi düşük bulunmuştur (135, 151). Çalışmaların bazıları kolesterol düzeyinin FA düzeyi ile ters orantılı olduğunu belirtirken (152), bazıları ise FA düzeyinden bağımsız olduğunu

savunmuşlardır (151, 153). Bu durumun FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda alınan günlük protein miktarının azlığına bağlı olabileceği ifade edilmektedir (154). Bir başka çalışmada da fenilalaninin, kolesterol sentez basamaklarını inhibe ederek kolesterol biyosentezini etkileyebileceği belirtilmektedir (152, 153).

2.9. Ailelerin Sosyoekonomik Durumları

FKÜ tedavisinde ailenin özellikle de annenin rolü çok önemlidir. Ailelerin hastalığın sebebi, seyri ve tedavisi hakkında mutlaka çok iyi bilgi sahibi olmaları gerekir. Özel ve ark.'nın FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların anneleri ile yaptığı çalışmada annelerin %81'i hastalık ile ilgili sorulara doğru cevap verirken, FA'den kısıtlı diyet ile ilgili sorulara %53'ü doğru cevap verebilmiştir (155). Bunun yanında ailelerin gelir düzeyi, ailedeki birey sayısı, annenin eğitim durumu, takip edildikleri sağlık merkezine uzaklıkları, yakın çevrenin hastalığa ve hastaya yaklaşımının da hastalığın kontrolünü etkilediği gösterilmiştir (155-158).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma, Ocak 2016 – Aralık 2018 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilen 175 FKÜ veya HFA tanılı hasta üzerinde yapıldı. Araştırmaya Ekim 2017'de başlandı ve Ocak 2016 – Ekim 2017 tarihleri arasındaki veriler retrospektif, Kasım 2017 – Aralık 2018 tarihleri arasındaki veriler prospektif olarak değerlendirildi. Hem retrospektif hem prospektif olarak değerlendirilen hastaların prospektif dönemdeki değerlendirmeleri ile retrospektif dönemdeki değerlendirmeleri arasında en az 1 yıl süre geçmesine dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilecek hastalarda yaş sınırlaması yapılmadı. Uygun ve yeterli verilere sahip olmayan hastalar (3 hasta), atipik FKÜ tanılı hastalar (4 hasta), FKÜ veya HFA dışında kronik hastalığı olan hastalar (1 hasta Becker müsküler distrofisi, 1 hasta serebral palsi, 1 hastada alt ekstremitte anomalisi ve beraberinde anal atrezi nedeniyle kolostomi), hem diyet hem BH4 tedavisi alan hastalar (2 hasta) çalışmaya dahil edilmedi. Akut enfeksiyon döneminde olan hastalardan yapılan laboratuvar tetkikleri değerlendirilmeye alınmadı.

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu onayı (Karar No: 2018/133) alındı. FKÜ ve HFA tanısı ile takip edilen ve çalışma kapsamında belirtilen özelliklere sahip olan hastalardan 18 yaşından küçük olanların hem kendi onayları hem ebeveynlerinin onayı, 18 yaşından büyük olanların da kendi onayları alındı.

Retrospektif olarak incelenen hastalar poliklinik kayıt listesinden belirlendi ve bilgilerine dosya numaraları ile ulaşıldı. Prospektif olarak değerlendirilen hastalar; poliklinik vizitlerinde belirlendi ve çalışmaya dahil edildi.

Hastaların dosyalarından; hastane vizitlerinde ölçülen tam kan sayımı, vitamin B12, folik asit, demir, ferritin, çinko, 25-(OH) vitamin D3, parathormon, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri ve DXA ile ölçülen L1-L4 aralığındaki kemik mineral yoğunluğu sonuçları, bu tetkiklerin istendiği tarihteki yaşı, boy uzunluğu ve ağırlık ölçümleri, cinsiyet, tanı tarihleri, tanı anındaki fenilalanin düzeyleri ve takiplerindeki kan fenilalanin düzeylerine ulaşıldı ve retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca prospektif olarak değerlendirilen hastalarda açlık lipidleri, demir bağlama kapasitesi de ölçüldü. “(Demir/demir bağlama kapasitesi) x100” formülü ile transferrin saturasyonu hesaplandı.

Hastalar; tanı anında ölçülen FA düzeylerine göre 2-10 mg/dl arası olanlar “HFA”, 10 – 15 mg/dl arası olanlar “hafif FKÜ”, 15 -20 mg/dl arası olanlar “orta FKÜ”, 20 mg/dl ve üzeri olanlar “ağır FKÜ” olarak gruplandırıldı (48).

Tanıdan sonraki tedavi ve takip durumlarına göre FA’dan kısıtlı diyet tedavisi alan hastalar “diyet”, BH4 kullanan hastalar “BH4” ve tedavisiz takip edilen hastalar “HFA” olarak gruplandırıldı. Bu gruplar “izlem grupları” olarak adlandırıldı.

Hastaların yıllık ortalama FA düzeyi hesaplandı ve izlem grupları arasında karşılaştırma yapıldı. Ayrıca diyet yapan hasta grubunda yıllık ortalama FA düzeyi yaş grupları arasında ve kız-erkek hastalar arasında karşılaştırıldı.

FA’dan kısıtlı diyet yapan hastalar, yıllık ortalama FA düzeylerine göre “diyete uyumlu” olanlar ve “diyete uyumsuz” olanlar olarak ikiye ayrıldı. Yıllık ortalama FA düzeyi; 6 yaşından küçük hastalarda 360 µmol/L’nin altında olanlar, 6-10 yaş arası hastalarda 480 µmol/L’nin altında olanlar ve 10 yaşın üstünde 600 µmol/L ve altında olanlar “diyete uyumlu” olarak tanımlandı (5).

Hastalara verilen diyet tedavisi, yaşlarına uygun olarak kontrol muayenelerine geldiklerinde ölçülen kan fenilalanin düzeylerine göre ayarlandı. Alabilecekleri fenilalanin, protein ve enerji miktarı klinisyen tarafından belirlendi ve diyet içeriği diyetisyenler tarafından düzenlendi.

Hastalar “0-24 ay”, “25-72 ay”, “73-144 ay”, “145-216 ay” ve “216 ayın üzerindeki” olmak üzere yaşlarına göre 5 gruba ayrıldı. Tüm hastaların FA düzeyi her poliklinik vizitinde ölçüldü. Tam kan sayımı, anemi paneli (vitamin B12, folik asit, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin), 25-(OH) vitamin D3, Ca, P, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH), çinko (Zn) düzeyi 6 aydan büyük hastalarda, açlık lipid düzeyi (trigliserid, total kolesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein)) 2 yaşın üstündeki hastalarda ölçüldü. Bu laboratuvar testleri 8 saat açlıktan sonra sabah aç iken yapıldı. DXA ile L1-L4 seviyesinde kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü 4 yaşın üstündeki hastalarda yapıldı.

Laboratuvar tetkikleri Erciyes Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı’nda çalışıldı. Referans değerler: Vitamin B12: 228-1515 pg/ml, folik asit: 3,3 -20 ng/ml, demir: 59-158 µg/ml (erkek) ve 37-145 µg/ml (kadın), ferritin:12 µg/ml, transferrin saturasyonu alt sınırı %15, Hb alt sınırı 9,5 – 13 g/dl, 25-(OH) vitamin D3 alt sınırı: 20 ng/ml, Ca alt sınır 8,4 – 8,8 mg/dl, üst sınır 10,2 - 10,8 mg/dl, Fosfor alt sınır 2,7 – 4,8 mg/dl, üst sınır 4,8 – 8,2 mg/dl, ALP alt sınır 65 – 200 U/L, üst sınır 130- 560 U/L, PTH:15-65 ng/ml, Zn: % 65-155 µg olarak alındı. (Vitamin B12, folik asit, Hb, Ca, P, ALP için yaşa göre değişen değerler kabul edildi.) Trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL düzeylerini değerlendirmek için 18 yaşından küçük olanlarda lipid persentilleri kullanılırken, 18 yaşından büyük olanlarda trigliserid için >150 mg/dl, total kolesterol için >200 mg/dl, LDL için 100 mg/dl ve üstü yüksek olarak kabul edildi. 60 mg/dl’nin altındaki değerler HDL düşüklüğü olarak değerlendirildi. Bu laboratuvar değerleri izlem grupları arasında ve diyet grubundaki hastalarda diyetine uyan ve uymayan hastalar arasında karşılaştırıldı (159-164).

Ca, P, ALP, demir (Fe) düzeyi ve Fe bağlama kapasitesi, trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL spektrofotometrik yöntem ile, vitamin B12, folik asit, ferritin, PTH düzeyleri de elektrokemiluminesans (ECLIA) yöntemi ile Roche Cobas 8000 Modüler Analizör Serisi cihazı (Roche Diagnostik Türkiye Şişli İstanbul) ile ölçüldü. Çinko düzeyi Shimadzu AA – 6800 cihazı (1 Nishinokyo Kuwabara-cho, Nakagyo-ku, Kyoto 604-8511, Japonya) ile atomic absorpsiyon yöntemi kullanılarak ölçüldü. Tam kan sayımı flowsitometri yöntemi ile Sysmex XN – 9000 cihazında (Sysmex Türkiye Diagnostik Sistemleri Beykoz, İstanbul) çalışıldı.

Plazma fenilalanin düzeyi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile, 25-(OH) vitamin D3 düzeyi de sıvı kromatografi kütle/kütle spektrometre (LC MS/MS) yöntemi ile Zivak Teknoloji LC–MS/MS ve HPLC Analyzer cihazı (Zivak Teknoloji San. Tic. İstanbul) ile ölçüldü.

HFA veya FKÜ tanısı olan veya çalışma sırasında yeni tanı alan hastaların poliklinik ziyaretlerinde büyüme durumlarını değerlendirmek için antropometrik ölçümleri (boy uzunluğu, vücut ağırlığı) yapıldı. Vücut ağırlığının (kg), boyun metrekaresine bölünmesiyle vücut kitle indeksi hesaplandı.

Boy ölçümü; iki yaşına kadar yatar pozisyonda, iki yaşından sonra ayakta yapıldı. İki yaşın altındakilerde ölçüm baş-ayak tahtası ile, hastanın bakış doğrultusu zemin ile 90 derecelik açı yapacak ve dizler ekstansiyonda, ayak bilek eklemi 90 derece fleksiyonda iken yapıldı. İki yaşın üzerindeki çocuklarda ölçüm, çocuk ayakta dururken topuklar birbirine bitişik ve çocuğun bakış doğrultusu ile arkadaki düzlem arasında 90 derecelik açı olduğu halde yapıldı. Ağırlık ölçümü; süt çocuklarında, yaşına göre yatarak ya da oturarak bebek terazilerinde, daha büyük ve ayakta durabilen çocuklarda ise 0,1 kg'a duyarlı hassas terazi ile ölçüldü. Ağırlık ölçümü 1 yaşın altındakilerde giysileri çıkarılarak, 1 yaşından büyüklerde ince tek kat kıyafet ile yapıldı ve ölçüm öncesinde terazi ayarı sıfırlandı.

Ölçülen ağırlık, boy değerleri ve hesaplanan VKİ değerleri; “yaşa göre ağırlık”, “yaşa göre boy”, “yaşa göre vücut kitle indeksi” Neyzi 2015 JCRPE (Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology) büyüme eğrileri kullanılarak yaş ve cinsiyete göre değerlendirildi, standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı (165).

18 yaşında ve daha küçük olan hastalar, yaşa göre boy SDS'sine göre değerlendirildiğinde -3 SDS'nin altı “cücelik”, -2 ile -3 SDS arası “boy kısalığı”, -2 ile 2 SDS arası “normal”, 2 ile 3 SDS arası “uzun” olarak tanımlandı (166). Yaşa göre boy SDS'si -2'nin altında olan hastalar “kısa boylu veya cüce olanlar” olarak tanımlandı ve “kısa boylu veya cüce olan” hasta sayıları izlem grupları, cinsiyet ve yaş grupları ve diyet uyum grupları arasında karşılaştırıldı.

18 yaş ve altındaki hastalar, VKİ SDS'sine göre -2 SDS ve altı "zayıf", -2 SDS ile 1 SDS arası "normal", 1 ile 2 SDS arası "fazla kilolu", 2 SDS'nin üstü "obez" olarak değerlendirildi (167). VKİ persentiline göre ise; VKİ 5. persentilden küçük olanlar "zayıf", 5.- 85. persentil arası olanlar "normal", 85.- 95. persentil arası olanlar "fazla kilolu", 95. persentilden büyük olanlar "obez" olarak tanımlandı (168). 18 yaşından küçük hastaların hem VKİ SDS'leri, hem VKİ persentilleri, hem de VKİ'ne göre nutrisyonel durumları izlem grupları arasında ve diyet yapan hastalarda diyete uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında karşılaştırıldı.

18 yaş ve üzerindeki hastalarda, VKİ; 18,5 kg/m²'den küçük olanlar "zayıf", 18,5 – 24,9 kg/m² arası olanlar "normal", 25 – 29,9 kg/m² arası olanlar "fazla kilolu", 30 kg/m²'nin üzerinde olanlar "obez" olarak değerlendirildi (169).

"Obez veya fazla kilolu" veya "zayıf" olan hastaların izlem grupları, diyete uyum grupları arasında yaş ve cinsiyete göre dağılımına bakıldı.

Hastaların poliklinik takipleri sırasında yapılan zeka testlerine göre mental motor geriliği olanlar tespit edildi. Mental motor geriliği olan ve olmayan hastalar antropometrik ölçümleri açısından karşılaştırıldı.

Hastalar kemik sağlığı açısından DXA ile değerlendirildi. DXA ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu ölçülmektedir (g/cm²). Fakat DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken KMY değil, T ve Z skorları kullanılır. Premenopozal kadınlarda, 50 yaş altı erkeklerde ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmalıdır. Z skoru hesaplanırken hastanın L1-L4 aralığındaki total KMY'ndan areal kemik mineral yoğunluğu (aKMY) değeri çıkarılarak yaşa göre standart sapmaya bölündü (170). Z skoru -2 ve altı ise "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2'nin üstünde ise "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi" olarak tanımlandı. Kemik mineral yoğunluğu Z skoru -2'nin altında olanlarda 2 kez kemik kırığı öyküsünün eşlik etmesi de osteoporoz olarak tanımlandı (171).

Bu çalışmada 4 yaşından büyük hastaların L1-L4 aralığındaki kemik mineral yoğunluğu QDR™ Series X – Ray Bone Densitometer (36 Apple Ridge Road Danbury, CT 06810 USA) cihazı ile ölçüldü ve beklenenden düşük kemik kütlesi olan hastalar belirlendi.

Kemik kütlesi beklenenden düşük olan ve normal olan hastaların Ca, P, ALP, PTH ve 25-(OH) vitamin D3 düzeyleri karşılaştırıldı. Düşük kemik kütlesi olan hasta sıklığının izlem grupları, diyetle uyum durumu, nutrisyonel durum, cinsiyet ve yaş ile ilişkisi incelendi.

Poliklinik vizitleri sırasında ailelerin sosyoekonomik durumları ile ilgili bilgi alındı. Bu bilgiler izlem grupları arasında ve FA'den kısıtlı diyet yapan hastalar içinde diyetle uyanlar ve uymayanlar arasında karşılaştırıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. İkili gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi uygulandı. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey testi ve Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek, parametrik değişkenlerde Pearson, parametrik olmayan değişkenlerde Spearman korelasyon analizi yapıldı. Verilerin analizi SPSS 21.0 istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Verilerin sunulduğu tablolarda, 3 veya daha fazla grubun karşılaştırıldığı durumlarda, tablonun son sütunundaki "p" değeri, tablodaki grupların hepsinin birlikte karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık düzeyini göstermektedir. Bu sütundaki p değeri 0,05'ten küçük olduğunda, ikili gruplar arasındaki anlamlılık düzeyini de belirtmek için, p değerinin üstüne küçük harfle belirteç (örneğin $p=0,03^a$) konuldu ve tablonun altında belirtecin açıklaması verildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda takip edilen 175 hasta dahil edildi. Dokuz hasta sadece retrospektif, 20 hasta sadece prospektif, 146 hasta hem retrospektif hem prospektif olarak değerlendirildi.

4.1 Retrospektif Olarak Değerlendirilen Hastaların Sonuçları

4.1.1 Demografik özellikler ve antropometrik ölçümler

Retrospektif olarak incelenen toplam hasta sayısı 155'ti. Hastaların 87'si (%56) kız, 68'i (%44) erkekti. Hastalar tedavi ve izlem durumuna göre 3 gruba ayrıldığında diyet grubunda 72 (%46), BH4 grubunda 29 (%18), HFA grubunda 54 (%34) hasta vardı. Bu 3 grup arasında kız ve erkek hasta oranları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,111$) (Tablo 11).

İzlem gruplarının ortanca yaş değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). HFA grubundaki hastaların ortanca yaş değeri, diyet yapan gruptaki hastaların ortanca yaş değerine göre anlamlı olarak küçüktü ($p=0,028$) (Tablo 11). Hastaların yaş gruplarına göre izlem grupları arasında dağılımında da anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). HFA grubundaki 0-24 ay yaş aralığındaki hastaların oranı, diyet yapan gruptaki 0-24 ay yaş aralığındaki hastaların oranından anlamlı olarak daha fazla bulundu. BH4 grubundaki 25 – 72 ay aralığındaki hastaların oranı, diyet grubundaki 25 – 72 ay yaş aralığındaki hastaların oranından anlamlı olarak daha fazlaydı. HFA grubunda 145 ay ve üzerinde

hasta yoktu ve 145 ay ve üzerindeki hastaların oranı diyet yapan grupta, HFA grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 12).

Hastalarda mental motor gerilik (MMR) görülme sıklığı açısından izlem grupları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,096) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların tanımlayıcı demografik özellikleri (retrospektif)

	DİYET (n:72)	BH4 (n:29)	HFA (n:54)	P
Cinsiyet (K/E) (n %)	34 (47,2) / 38 (52,8)	18 (62,1) / 11 (37,9)	35 (64,8) / 19 (35,2)	0,111
Yaş (ay)	80,5 (19,2 – 191,2)	31 (13,5 - 87,5)	10 (7 – 32,2)	<0,001 ^a
Boy SDS	-0,43 ((-1,09) – 0,25)	-0,49 ((-1,16) – 0,59)	0,17 ((-0,78) – 0,17)	0,013 ^b
Boy persentili	33 (14,2 – 58)	29 (12 – 75,5)	54 (20,2 – 74)	0,056
Vücut ağırlığı SDS * (n:143)	0,17 ± 1,13 (n:61)	0,08 ± 1,23 (n:28)	0,14 ± 0,93 (n:54)	0,936
Vücut ağırlığı persentili * (n:143)	62 (21,7 – 79) (n:61)	44 (14,2 – 89) (n:28)	58 (21 – 80) (n:54)	0,940
VKİ SDS * (n:143)	0,49 ((-0,32) -1,11) (n:61)	0,43 ((-0,30) – 1,20) (n:28)	0,16 ((-0,31) – 0,81) (n:54)	0,386
VKİ persentili * (n:143)	69 (37,5 – 86) (n:61)	71 (33,7 – 89) (n:28)	54 (34 – 79,2) (n:54)	0,306
VKİ (kg/m2) ** (n:12)	20,5 (18 -24,4) (n:11)	27,5 (n:1)	-	-
MMR (n %)	8 (11,1)	1 (3,4)	1 (1,9)	0,096

^a HFA ve diyet grubu arasında p=0,028

^b HFA ve diyet grubu arasında p=0,011

*18 yaşından küçük hastalar

**18 yaşından büyük hastalar

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (retrospektif)

	DİYET (n:72) (n %)	BH4 (n:29) (n %)	HFA (n:54) (n %)	P
0-24 ay	20 (27,8)	11 (37,9)	34 (63)	<0,001
25-72 ay	9 (12,5)	10 (34,5)	15 (27,8)	
73-144 ay	17 (23,6)	5 (17,2)	5 (9,3)	
145-216 ay	15 (20,8)	2 (6,9)	0	
>216 ay	11 (15,3)	1 (3,4)	0	

Diyet, BH4 ve HFA gruplarının antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı ve sadece boy SDS ortanca değeri açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,015$). Diyet yapan hastaların boy SDS ortanca değeri, HFA grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p=0,011$). Bu iki grup arasında aynı zamanda ortanca boy persentili değerinde de sınırda anlamlı farklılık vardı ($p=0,056$) (Tablo 11).

18 yaşından küçük hastalarda, izlem grupları arasında ortalama vücut ağırlığı Z skoru, vücut ağırlığı persentili ve ortanca vücut kitle indeksi Z skoru, vücut kitle indeksi persentili değerlerinde anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,936$, $p=0,940$, $p=0,386$, $p=0,306$). 18 yaşından büyük diyet grubunda 11 hasta, BH4 kullanan grupta 1 hasta vardı, bu nedenle 18 yaşından büyük hastalarda izlem grupları arasında karşılaştırma yapılamadı (Tablo 11).

Fenilalaninden kısıtlı diyet yapan hastalar tanı anı FA düzeylerine göre sınıflandırıldığında 4 (%5,6) hasta hafif, 1(%1,4) hasta orta, 67 (%93) hasta ağır feniketonüri sınıfındaydı. Gruplararası istatistiksel analizler orta FKÜ olan 1 hasta ağır gruba dahil edilerek yapıldı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,475$). Mental – motor geriliği olan hastaların hepsi ağır FKÜ grubundaydı. Ortanca yaş değeri açısından hafif ve ağır FKÜ grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,275$). Antropometrik ölçümler açısından karşılaştırıldığında hem boy Z skoru, hem boy persentili ortanca değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,311$, $p=0,878$). Bu iki gruptaki 18 yaşından küçük hastaların, vücut ağırlığı Z skoru ve vücut ağırlığı persentili ortalaması, vücut kitle indeksi Z skoru ve vücut kitle indeksi persentili ortanca değerleri benzerdi (sırasıyla $p=0,973$, $p=0,736$, $p=0,922$, $p=0,944$).

Hafif grupta olan hastaların tamamı 18 yaşından küçüktü bu nedenle iki grup arasında 18 yaşından büyük hastalarda VKİ karşılaştırılmadı, “Obez veya fazla kilolu” hasta yüzdesi gruplar arasında benzerdi (p=0,999). Hafif FKÜ grubunda kısa boylu veya cüce olan hasta yoktu, kısa boylu veya cüce hasta sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,999) (Tablo 13).

Tablo 13. Tanı anı fenilalanin düzeylerine göre gruplandırılan FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların özellikleri (retrospektif)

	HAFİF (n:4)	AĞIR (n:67)	p
K/E (n %)	1 (3) / 3 (8)	33 (97) / 35 (92)	0,475
Yaş (ay)	48 (4,75 – 107)	80,5 (20,75 – 195,25)	0,275
Boy SDS	-0,44 ((-1,66) – 0,94)	-0,43 ((-1,05) – 0,25)	0,915
Boy persentili	36 (5,75 – 87,25)	33 (15,25 – 58)	0,878
Vücut ağırlığı SDS * (n:61)	0,24 ± 1,23 (n:4)	0,18 ± 1,12 (n:57)	0,973
Vücut ağırlığı persentili *	59,7 ± 36,1 (n:4)	54,8 ± 31,3 (n:57)	0,736
VKİ SDS *	0,52 (-0,54 – 1,84) (n:4)	0,49 (-0,32 – 1,11) (n:57)	0,922
VKİ persentili *	70 (39 – 90,5) (n:4)	69 (37,5 – 86) (n:57)	0,944
VKİ (kg/m ²) **	-	20,5 (18 -24,4) (n:11)	-
MMR (n %)	-	8 (100)	-
Obez veya fazla kilolu *** (n %)	1 (25)	17 (25)	0,999
Kısa boylu veya cüce (n%)	-	5 (7,4)	0,999

*18 yaşından küçük hastalar

**18 yaşından büyük hastalar

*** 18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre değerlendirilmiştir.

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

18 yaşın altındaki hastaların nutrisyonel durumları VKİ Z skoru ve VKİ persentiline göre değerlendirildiğinde, her iki parametreye göre de gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu. BH4 kullanan gruptaki fazla kilolu hasta yüzdesi, HFA grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu. HFA grubundaki normal kilolu hasta yüzdesi de BH4 kullanan

gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu. Diyet yapan grup ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 14A – 14B).

Tablo 14A: 18 yaşından küçük hastaların VKİ Z skoruna göre nutrisyonel durumları (retrospektif)

	DİYET (n:61) (n %)	BH4 (n:28) (n %)	HFA (n:54) (n %)	P
Zayıf	-	-	-	0,055
Normal	45 (73,8)	18 (64,3)	47 (87)	
Fazla kilolu	10 (16,4)	9 (32,1)	6 (11,1)	
Obez	6 (9,8)	1 (3,6)	1 (1,9)	

Tablo 14B: 18 yaşından küçük hastaların VKİ persentillerine göre nutrisyonel durumları (retrospektif)

	DİYET (n:61) (n %)	BH4 (n:28) (n %)	HFA (n:54) (n %)	P
Zayıf	1 (1,6)	1 (3,6)	1 (1,9)	0,030
Normal	43 (70,5)	17 (60,7)	47 (87)	
Fazla kilolu	6 (9,8)	7 (25)	3 (5,6)	
Obez	11 (18)	3 (10,7)	3 (5,6)	

18 yaşından büyük diyet yapan grupta 11 hasta, BH4 kullanan grupta ise 1 hasta vardı. BH4 kullanan gruptaki 1 (%100) hasta VKİ'ne göre obezdi. Diyet yapan gruptaki 18 yaşından büyük hastaların 3 (%27,5)'ü zayıf, 7 (%63,6)'si normal kilolu, 1 (%9,1)'i fazla kiloluydu (Tablo 14C).

Tablo 14C: 18 yaşından büyük hastaların VKİ (kg/m²) göre nutrisyonel durumları (retrospektif)

	DİYET (n:11) (n %)	BH4 (n:1) (n %)	P
Zayıf	3 (27,5)	-	0,168
Normal	7 (63,6)	-	
Fazla kilolu	1 (9,1)	-	
Obez	-	1 (100)	

Tüm yaş gruplarındaki hastaların VKİ'ne göre nutrisyonel durumları değerlendirildiğinde; gruplararası anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,031$). Bu farklılık; 18 yaşından küçük hastalarda olduğu gibi; HFA grubundaki normal kilolu hasta yüzdesinin (%87), BH4 kullanan gruba göre (%58,6) ve BH4 kullanan gruptaki fazla kilolu hasta yüzdesinin (%27,6), HFA grubuna göre (%5,6) anlamlı olarak fazla olmasından kaynaklanmaktaydı. Fazla kilolu ve obez hastalar birlikte değerlendirildiğinde ise, HFA grubunda, fazla kilolu veya obez hasta sıklığı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,016$) (Tablo 15).

Tablo 15. Tüm hastaların nutrisyonel* durumları (retrospektif)

	DİYET (n:72) (n %)	BH4 (n:29) (n %)	HFA (n:54) (n %)	p
Zayıf	4 (5,6)	1 (3,4)	1 (1,9)	0,031
Normal	50 (69,4)	17 (58,6)	47 (87)	
Fazla kilolu	7 (9,7)	8 (27,6)	3 (5,6)	
Obez	11 (15,3)	3 (10,3)	3 (5,6)	
Obez veya fazla kilolu	18 (25)	11 (37,9)	6 (11,2)	0,016

*18 yaşından küçük hastalar VKİ percentiline göre, 18 yaşından büyük hastalar VKİ kg/m^2 değerine göre değerlendirilmiştir.

Fenilalaninden kısıtlı diyet yapan kız ve erkek hastalar, vücut kitle indekslerine göre nutrisyonel durumları açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,408$) (Tablo16).

Tablo 16. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların nutrisyonel* durumlarının cinsiyete göre karşılaştırılması (retrospektif)

	KIZ (n %)	ERKEK (n %)	p
Zayıf	1 (2,9)	3 (7,9)	0,408
Normal	24 (70,6)	26 (68,4)	
Fazla kilolu	5 (14,7)	2 (5,3)	
Obez	4 (11,8)	7 (18,4)	

*18 yaşından küçük hastalar VKİ percentiline göre, 18 yaşından büyük hastalar VKİ kg/m^2 değerine göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda 0 – 60 ay yaş aralığında fazla kilolu olma sıklığı %16, obezite sıklığı %12 olarak bulundu. 61 – 216 ay yaş aralığında ise hastaların %16,7'si fazla kilolu, %8,3'ü obezdi (Tablo 17).

Tablo 17. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların VKİ Z skoruna göre nutrisyonel durumlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması (retrospektif)

	0-60 ay (n %)	61- 216 ay (n %)	p
Normal (-2 ile +1 SDS)	18 (72)	27 (75)	0,912
Fazla kilolu (+1 ile +2 SDS)	4 (16)	6 (16,7)	
Obez (>+2 SDS)	3 (12)	3 (8,3)	

FA'den kısıtlı diyet yapan gruptaki kız ve erkek hastalarda obez veya fazla kilolu olma sıklığı benzer bulundu (p=0,785) (Tablo 18).

Tablo 18. FA'den kısıtlı diyet yapan “obez veya fazla kilolu*” hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması (retrospektif)

	Erkek (n %)	Kız (n %)	p
Obez veya fazla kilolu	9 (23,7)	9 (26,5)	0,785

*18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda yaş grupları arasında “obez veya fazla kilolu” olma sıklığı açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0,348) (Tablo 19).

Tablo 19. FA'den kısıtlı diyet yapan “obez veya fazla kilolu*” hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (retrospektif)

	0 – 24 ay (n %)	25 – 72 ay (n %)	73 – 144 ay (n %)	145-216 ay (n %)	>216 ay (n %)	p
Obez veya fazla kilolu	4 (20)	3 (33,3)	7 (41,2)	3 (20)	1 (9,1)	0,348

*18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan hasta grubundaki obez veya fazla kilolu hastaların hem yaş grupları hem de cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,190$).

Hastaların yaşa göre boy uzunlukları Z skoruna göre değerlendirildiğinde, izlem grupları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0,833$). Cüce olan hastalardan 1'i (%1,4) diyet grubunda, 1'i (%1,9) HFA grubundaydı. Diyet yapan hastaların 4'ü (%5,6), HFA grubundaki hastaların 2'si (%3,7) kısa boylu idi. BH4 kullanan gruptaki hastaların hepsinin yaşa göre boy uzunlukları normaldi. Kısa boylu ve cüce hastalar birlikte alındığında da gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,553$).

FA'den kısıtlı diyet yapan hasta grubundaki "kısa boylu veya cüce" hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 20'de gösterildi.

Tablo 20. FA'den kısıtlı diyet yapan "kısa boylu veya cüce" hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı (retrospektif)

	Kız (n %)	Erkek (n %)	p
73-144 ay	1 (50)	1 (33,3)	0,999
145-216 ay	1 (50)	1 (33,3)	
>216 ay	0	1 (33,3)	

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan 0 – 60 ay yaş aralığında kısa boylu veya cüce olan yoktu. 61 – 216 ay yaş aralığındakilerin %11,1'i, 216 aydan büyük olanların %9,1'i kısa boylu veya cüce idi.

MMR olan (10) ve MMR olmayan (145) hastalarda "obez veya fazla kilolu" olma oranı benzer bulundu ($p=0,999$). Bu iki grup arasında "kısa boylu veya cüce" olma açısından da anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0,421$), MMR olan hastalar içinde zayıf olanların oranı (%30), MMR olmayan hastalar içinde zayıf olanların oranından (%0,7) anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,011$) (Tablo 21).

Tablo 21. MMR olan ve olmayan hastaların nutrisyonel ve boy durumlarına göre karşılaştırılması (retrospektif)

	MMR olan (n:10) (n %)	MMR olmayan (n:145) (n %)	p
Zayıf *	2 (20)	1 (0,7)	0,011
Obez veya fazla kilolu *	2 (20)	33 (22,8)	0,999
Kısa boylu veya cüce	1 (10)	7 (4,8)	0,421

* 18 yaşından küçük hastalar VKİ Z skoruna göre, 18 yaşından büyük hastalar VKİ (kg/m²) değerine göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalar, yıllık ortalama FA düzeylerine göre diyete “uyumlu” olanlar ve diyete “uyumsuz” olanlar olarak ikiye ayrıldı. Hastaların 21'i (%29) diyete uyumlu, 51'i (%71) diyete uyumsuz bulundu. Diyete uyumlu olanlar ile uyumsuz olanlar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,574). Diyete uyumlu olanların ortalama yaş değeri (23 ay (7 – 100)), diyete uyumsuz olanların ortalama yaş değerine (92 ay (60 - 207)) göre anlamlı olarak küçük bulundu (p=0,008) (Tablo 25).

İki grup arasında, 18 yaşından küçük olanlarda, ortalama VKİ Z skoru ve VKİ persentili açısından anlamlı fark mevcut değildi (sırasıyla p=0,529 ve p=0,788). 18 yaşından büyük 11 hasta vardı ve bu hastalardan 1'i diyete uyumlu, 10'nu diyete uyumsuzdu. Bu hastalar arasında VKİ açısından karşılaştırma yapılamadı. Diyete uyumlu olan 1 hastanın VKİ 18 kg/m², diyete uymayanların VKİ ortalama değeri 21,3 kg/m² olarak bulundu. Diyete uyumlular ile uyumsuzlar arasında yaşa göre boy Z skoru ortalama değerinde anlamlı farklılık bulunmazken (p=0,102), yaşa göre boy persentili ortalama değeri diyete uyumlularda, uyumsuzlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,019). Obez veya fazla kilolu olma, zayıf olma, kısa boylu veya cüce olma sıklığı iki grupta benzerdi (sırasıyla p=0,881, p=0,999, p=0,999) (Tablo 22).

Tablo 22. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların demografik ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (retrospektif)

	UYUMLU (n:21)	UYUMSUZ (n:51)	P
Cinsiyet (K/E) (n %)	11 (52,4) / 10 (47,6)	23 (45,1) / 28 (54,9)	0,574
Yaş (ay)	23 (7 – 109,5)	92 (60 – 207)	0,008
Boy SDS	0,08 ((-0,92) – 0,67)	-0,79 ((-1,55) – 0,27)	0,062
Boy percentili	46 (29,5 – 63,5)	23 (5 – 58)	0,019
VKİ SDS *	0,46 (-0,5 – 0,9)	0,52 (-0,15 – 1,29)	0,529
VKİ percentili *	75 (35,2 – 86,5)	69 (38,5 – 86)	0,788
VKİ (kg/m ²) **	18 (n:1)	21,3 (19,2 -24,4) (n:10)	-
Obez veya fazla kilolu *** (n %)	5 (23,8)	13 (25,5)	0,881
Zayıf *** (n %)	1 (4,8)	3 (5,9)	0,999
Kısa boylu veya cüce (n %)	1 (4,8)	4 (7,8)	0,999

*18 yaşından küçük hastalar

**18 yaşından büyük hastalar

*** 18 yaşından küçükler VKİ percentiline, 18 yaşından büyükler VKİ'ne (kg/m²) göre değerlendirilmiştir.

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Diyete uyumlular ile uyumsuzların yaş gruplarına göre dağılımı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,003). Bu farklılık iki yaş grubundan kaynaklanmaktaydı. Diyete uyumlu ve 0 - 24 ay aralığında olan hastaların yüzdesi (%52,4), diyete uyumsuz ve 0-24 ay aralığında olan hastaların yüzdesinden (%17,6) anlamlı olarak fazla bulundu. 25 - 72 ay aralığındaki 9 hastanın tamamı diyete uyumsuz grupta idi. 18 yaş üzerindeki hastalardan diyete uyumlu sadece 1 (%4,8) hasta ve diyete uyumsuz 10 (%19,6) hasta olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 23).

Tablo 23. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (retrospektif)

	UYUMLU (n %)	UYUMSUZ (n %)	p
0-24 ay	11 (52,4)	9 (17,6)	0,003
25-72 ay	0	9 (17,6)	
73-144 ay	7 (33,3)	10 (19,6)	
145-216 ay	2 (9,5)	13 (25,5)	
>216 ay	1 (4,8)	10 (19,6)	

4.1.2. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Fenilalanin düzeyi tüm hastalarda ölçülürken, demir, ferritin, vitamin B12, folik asit, çinko, Hb, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve 25 hidroksi vitamin D düzeylerinin sadece 6 aydan büyük olan 138 hastada ölçülmesi planlandı. Hastaların açlık durumlarının uygun olmayışı, uygun örnek alınamayışı (hemoliz, yanlış tüp vs) ve hastaların tekrar örnek vermeye onay vermemesi nedeniyle hastaların tamamında laboratuvar değerlendirmesi yapılamadı. Laboratuvar bulguları izlem grupları arasında ve diyet yapan hastalar içinde diyete uyumlu ve diyete uyumsuz olanlar arasında karşılaştırıldı. Diyet yapan grupta 66 (%91,6), BH4 kullanan grupta 28 (%96,5), HFA grubunda 44 (%81,4) hasta 6 aydan büyüktü. 6 aydan büyük FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların ise 18'i (%27,2) diyete uyumlu, 48'i (%72,7) diyete uyumsuzdu.

4.1.2.1 Fenilalanin düzeyi

FA düzeyi ortanca değeri açısından izlem grupları karşılaştırıldığında; diyet yapan grupta ortanca FA düzeyi, hem BH4 kullanan gruba göre ($p<0,001$), hem HFA grubuna göre ($p<0,001$) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 25).

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan diyete uyumlu olanların ortanca FA düzeyi, diyete uyumsuz olanların ortanca FA düzeyinden beklenildiği gibi anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 26).

FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaş gruplarına göre fenilalanin ortanca değerleri karşılaştırıldığında, 0 -24 ay arasındaki hastaların fenilalanin ortanca değeri, diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 24).

Tablo 24. FA ortanca değerlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması (retrospektif)

	0 – 24 ay	25 – 72 ay	73 – 144 ay	145–216 ay	>216 ay	p
Fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$)	316 (261 – 457)	762 (485 – 989)	580 (389 – 842)	809 (726 – 947)	994 (742 – 1075)	<0,001 ^a

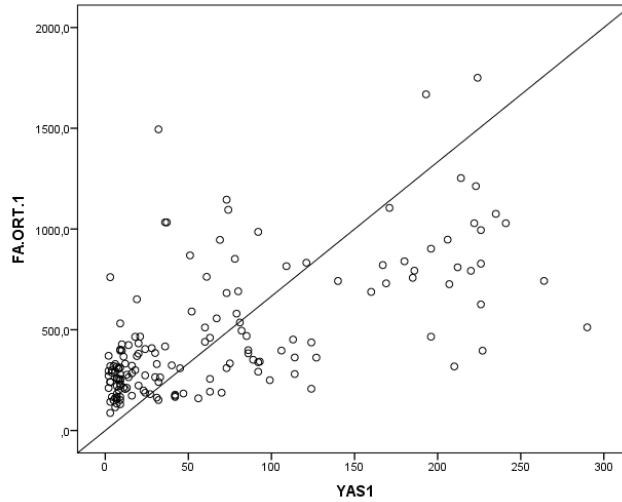
^a 0 – 24 ay ile 25 – 72 ay $p=0,006$

0 – 24 ay ile 145 – 216 ay $p<0,001$

0 – 24 ay ile 73 – 144 ay $p=0,032$

0 – 24 ay ile 216 ay üzeri $p<0,001$

FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaşları ile yıllık ortalama FA düzeyleri arasında anlamlı ve yüksek korelasyon bulundu ($r=0,635$, $p<0,001$); yani hastaların yaşları arttıkça yıllık ortalama FA düzeylerinin de arttığı görüldü (Şekil 5).



Şekil 5. Yaş ile ortanca FA düzeyi korelasyonu (retrospektif)

(FA.ORT.1: Retrospektif olarak değerlendirilen FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yıllık ortalama FA düzeyi, YAS1: Retrospektif olarak değerlendirilen FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaş (ay) ortalaması)

FA'den kısıtlı diyet yapan kız ve erkek hastaların fenilalanin ortanca değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,569$).

Tablo 25. Laboratuvar sonuçlarının izlem grupları arasında karşılaştırılması (retrospektif)

	DİYET	BH4	HFA	p
Fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$) (n:155)	666 (396 - 864) (n:72)	317 (230 - 390) (n:29)	240 (167 - 317) (n:54)	<0,001 ^a
Demir ($\mu\text{g/ml}$) (n:94)	81 (54 - 109) (n:54)	80 (64 - 99) (n:22)	61 (37 - 89) (n:18)	0,152
Ferritin ($\mu\text{g/ml}$) (n:97)	42,7 (35 - 65,4) (n:55)	34,7 (21,5 - 52) (n:23)	21 (12,6 - 34,6) (n:19)	<0,001
Ferritin düşüklüğü (n %)	-	-	3 (15,8)	0,003
Vitamin B12 (pg/ml) (n:99)	614 (490 - 851) (n:57)	414 (295 - 527) (n:21)	450 (332 - 715) (n:21)	<0,001 ^b
Vitamin B12 eksikliği (n %)	3 (5,3)	3 (14,3)	4(20)	0,108
Vitamin B12 yüksekliği (n %)	13 (22,8)	0	1 (5)	0,011
Folik asit (ng/ml) (n:96)	20 (16,1 - 20) (n:56)	11,3 (9,0 - 17,8) (n:22)	13,5 (10,7 - 16,4) (n:18)	<0,001 ^c
Folik asit yüksekliği (n %)	30 (53,6)	3 (13,6)	3 (16,7)	0,001
Çinko ($\%\mu\text{g}$) (n %) (n:90)	94 (80,5 - 119) (n:53)	88 (77 - 111) (n:19)	80,5 (60,5 - 106) (n:18)	0,108
Çinko eksikliği (n %)	1 (1,9)	0	3 (16,7)	0,077
Hb (g/dl) (n:83)	13,3 \pm 1,45 (n:45)	12,8 \pm 1,43 (n:11)	12,1 \pm 1,30 (n:27)	0,004 ^d
Anemi (n %)	1 (%2,2)	1 (%9,1)	6 (%22,2)	0,020

^a Diyet - HFA arasında $p<0,001$ ve Diyet - BH4 arasında $p<0,001$

^b Diyet - BH4 arasında $p<0,001$ ve Diyet - HFA arasında $p=0,046$

^c Diyet - BH4 arasında $p<0,001$ ve Diyet - HFA arasında $p=0,002$

^d Diyet - HFA arasında $p=0,002$

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

4.1.2.2 Demir ve ferritin

Demir düzeyi diyet yapan grupta 54 (%81,8), BH4 kullanan grupta 22 (%78,5) ve HFA grubunda 18 (%40,9) hastada olmak üzere toplam 94 (%68,1) hastada ölçüldü. İzlem gruplarının demir düzeyi ortanca değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0,152$), ortanca ferritin düzeyi diyet yapan grupta HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Ferritin düzeyi ise diyet yapan grupta 55 (%83,3), BH4 kullanan grupta 23 (%82,1), HFA grubunda 19 (%43,1) olmak üzere 97 (%70) hastada ölçüldü. Ferritin düzeyinin alt sınırı 12 µg/ml olarak referans alındığında; HFA grubunda 3 (15,8) hastanın ferritin düzeyi düşük iken, BH4 kullanan ve diyet yapan gruptaki hastaların tamamının ferritin düzeyi normal sınırlardaydı ve HFA grubundaki hastalarda ferritin düşüklüğü diğer iki gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,003$) (Tablo 25). Ferritin düzeyi referans aralığın üzerinde olan hasta yoktu.

FA'den kısıtlı diyet yapan grupta, diyete uyumlu olan 12 (%57,1) hastanın, diyete uyumsuz olan 42 (%87,5) hastanın demir düzeyi ölçüldü. Bu iki grup arasında ortalama demir düzeyleri açısından sınırdan anlamlı farklılık vardı; diyete uyumsuz grubun ortanca demir düzeyi, diyete uyumlu gruba göre yüksek bulundu ($p=0,054$). Ferritin düzeyi ise diyete uyumlu olan grupta 12 (%57,1), diyete uyumsuz grupta ise 43 (%89,5) hastada ölçüldü ve her iki grupta da hastaların tamamının ferritin düzeyleri yaşa göre normal aralıktaydı. Bunun yanında iki grup arasında ortanca ferritin düzeyi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,078$) (Tablo 26).

4.1.2.3 Vitamin B12

Diyet yapan grupta 57 (%86,3), BH4 kullanan grupta 23 (%82,1), HFA grubunda 21 (%47,7) olmak üzere toplam 99 (%71,7) hastanın vitamin B12 düzeyi ölçüldü. Ortanca vitamin B12 düzeyi açısından izlem grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Bu farklılık; diyet yapan grubun ortanca vitamin B12 düzeyinin, hem BH4 kullanan gruptan ($p<0,001$), hem HFA grubundan ($p=0,046$) anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 25).

Vitamin B12 düzeyleri yaşa göre belirlenen referans aralığa göre değerlendirilerek; vitamin B12 eksikliği ve yüksekliği durumları belirlendi. Vitamin B12 eksikliği diyet yapan grupta 3 (%5,3), BH4 kullanan grupta 3 (%14,3), HFA grubunda 4 (%20) hastada

görüldü ve vitamin B12 eksikliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,108$). Diğer taraftan diyet yapan grupta 13 (%22,8) hastada, HFA grubunda ise 1 (%5) hastada vitamin B12 düzeyi yaşa göre yüksek bulundu. Sonuç olarak; vitamin B12 yüksekliği görülme sıklığı diyet yapan grupta, BH4 kullanan gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,011$) (Tablo 25).

Diyet yapan grupta vitamin B12 düzeyi ölçülen hastaların 12'si (%57,1) diyete uyumlu, 45'i (%93,7) diyete uyumsuzdu. Diyete uyumlu olan grubun ortanca vitamin B12 düzeyi, diyete uyumsuz olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,040$). Diyete uyumsuz grupta 3 (%6,7) hastanın vitamin B12 düzeyi yaşa göre normal aralığın altında iken, diyete uyumlu hastalardan vitamin B12 düzeyi yaşa göre normal aralığın altında olan yoktu ve vitamin B12 eksikliği görülme sıklığı diyete uyumlu olanlar ile olmayanlar arasında benzerdi ($p=0,999$). Bunun yanında diyete uyumlu grupta 4 (%33,3), diyete uyumsuz grupta 9 (%20) hastanın vitamin B12 düzeyi normalden yüksek bulundu. Vitamin B12 yüksekliği açısından bu iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,440$) (Tablo 26).

4.1.2.4 Folik Asit

Diyet yapan grupta 56 (%84,8), BH4 kullanan grupta 22 (%78,5), HFA grubunda 18 (%40,9) olmak üzere toplam 96 (%69,5) hastanın folik asit düzeyi ölçüldü. Diyet yapan grubun ortanca folik asit düzeyi hem BH4 kullanan gruptan ($p<0,001$), hem HFA grubundan ($p=0,002$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuç olarak folik asit düzeyi açısından izlem grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) (Tablo 25).

Yaşa göre folik asit düzeyi değerlendirildiğinde ise; diyet yapan grupta 30 (%53,6), BH4 kullanan grupta 3 (%13,6), HFA grubunda 3 (%16,7) hastanın folik asit düzeyi yaşa göre belirlenen normal aralığın üzerindeydi ve diyet yapan grupta folik asit yüksekliği sıklığı, diğer iki gruptan anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0,001$) (Tablo 25). Her 3 grupta da folik asit eksikliği olan hasta yoktu.

Diyete uyumlu olanlardan 12 (%57,1), diyete uyumsuz olanlardan 44 (%91,6) hastanın folik asit düzeyi ölçüldü. Ortanca folik asit düzeyi ve folik asit düzeyinin yaşa göre

normalin üzerinde olma sıklığı açısından diyetle uyumlu olanlar ile diyetle uyumsuz olanlar arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,185, p=0,347) (Tablo 26).

Tablo 26. “Diyete uyumlu” ve “diyetle uyumsuz” hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması (retrospektif)

	UYUMLU	UYUMSUZ	P
Fenilalanin (µmol/L) (n:72)	312 (280 – 389) (n:21)	801 (614 – 1003) (n:51)	<0,001
Demir (µg/ml) (n:54)	64,5 (42,5 – 87,5) (n:12)	88,5 (58,4 – 119,5) (n:42)	0,054
Ferritin (µg/ml) (n:55)	39,4 (27,6 – 52,3) (n:12)	48,8 (36,8 – 73,9) (n:43)	0,078
Vitamin B12 (pg/ml) (n:57)	791 (584 - 1189) (n:12)	595 (465 – 788) (n:45)	0,040
Vitamin B12 eksikliği (n %)	0	3 (6,7)	0,999
Vitamin B12 yüksekliği (n %)	4 (33,3)	9 (20)	0,440
Folik asit (ng/ml) (n:56)	20 (17,9 – 20) (n:12)	19,9 (15,1 – 20) (n:44)	0,185
Folik asit yüksekliği (n %)	8 (66,7)	22 (50)	0,305
Çinko (% µg) (n:53)	111 (79,7 – 130,5) (n:10)	93 (80 - 117) (n:43)	0,339
Çinko eksikliği (n%)	1 (10)	0	0,220
Hb (g/dl) (n:45)	12,6 ± 1,0 (n:12)	13,5 ± 1,5 (n:33)	0,048
Anemi (n %)	0	1 (3)	0,999

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

4.1.2.5 Hemoglobin

Diyet yapan grupta 45 (%68,1), BH4 kullanan grupta 11 (%39,2), HFA grubunda 27 (%61,3) olmak üzere toplam 83 (%60,1) hastanın hemoglobin düzeyi ölçüldü. İzlem grupları arasında ortalama Hb düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmaktaydı

($p=0,004$) ve bu farklılık diyet yapan grubun ortalama Hb düzeyinin, HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,002$) (Tablo 25).

Yaşa göre Hb düzeyleri değerlendirildiğinde, diyet yapan grupta 1 (%2,2), BH4 kullanan grupta 1 (%9,1) ve HFA grubunda 6 (%22,2) hastanın anemisi mevcuttu. Sonuç olarak HFA grubunda anemi sıklığı diyet yapan gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,020$) (Tablo 25).

Diyete uyumlu gruptan 12 (%57,1), diyete uyumsuz gruptan 33 (%68,7) hastanın Hb düzeyi ölçüldü. Diyete uyumlu grubun ortalama Hb düzeyi, diyete uyumsuz grubunkine göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p=0,048$), Hb düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde, diyete uyumlu grupta hastaların tamamının Hb düzeyi yaşa göre normal aralıkta iken, diyete uyumsuz grupta 1 hastanın anemisi vardı (Tablo 26).

4.1.2.6 Çinko

Çinko düzeyi diyet yapan grupta 53 (%80,3), BH4 kullanan grupta 19 (%67,8) ve HFA grubunda 18 (%40,9) hastada olmak üzere toplam 90 (%65,2) hastada ölçüldü. Ortanca çinko düzeyi açısından izlem grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,108$) (Tablo 25).

Yaşa göre çinko düzeyi normal aralığın altında olan diyet grubunda 1 (%1,9), HFA grubunda 3 (%16,7) hasta vardı, BH4 kullanan gruptaki hastaların hepsinin çinko düzeyi yaşa göre normal aralıktaydı. Çinko eksikliği açısından izlem grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,770$) (Tablo 25).

FA'den kısıtlı diyet yapan grupta, diyete uyumlu olan 10 (%55,5) hastanın, diyete uyumsuz olan 43 (%89,5) hastanın çinko düzeyi ölçüldü. Diyete uyumlu grupta 1 (%10) hastanın çinko düzeyi yaşa göre normal aralığın altında idi. Diyete uyumsuz grupta ise çinko eksikliği olan hasta yoktu (Tablo 26).

4.1.3 Kemik metabolizmasının değerlendirilmesi

4.1.3.1 Kalsiyum

Diyet yapan grupta 58 (%87,8), BH4 kullanan grupta 22 (%78,5), HFA grubunda 20 (%45,4) olmak üzere toplam 100 (%72,4) hastanın kalsiyum düzeyi ölçüldü. Ortalama Ca düzeyi açısından izlem grupları karşılaştırıldığında, BH4 kullanan grupta ortalama Ca

düzeıı, diyet yapan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,039$). Ancak Ca düzeıı yaşıa göre referans aralığına göre değerlendirildiğinde, hastaların tamamının Ca düzeıı normal aralıktaydı (Tablo 27).

FA'den kısıtlı diyet yapan grupta diyete uyumlu olan 13 (%72,2), diyete uyumsuz olan 45 (%93,7) hastanın Ca düzeıı ölçüldü. Ortalama Ca düzeyleri aşıından diyete uyumlu olanlar ile diyete uyumsuz olanlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,467$) (Tablo 28).

4.1.3.2 Fosfor

Diyet yapan grupta 58 (%87,8), BH4 kullanan grupta 21 (%75), HFA grubunda 20 (%45,4) olmak üzere toplam 99 (%71,7) hastanın fosfor düzeıı ölçüldü. Ortalama fosfor düzeıı HFA grubunda, diyet yapan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Fosfor düzeıı yaşıa göre değerlendirildiğinde sadece diyet yapan grupta 2 (%3) hastanın fosforu düşük bulundu, diğer iki gruptaki hastaların tamamının fosfor düzeıı normal aralıktaydı (Tablo 27).

Fosfor düzeıı ölçülen diyete uyumlu olan gruptaki 13 (%72,2) hasta ile diyete uyumsuz olan 45 (%93,7) hastanın ortalama fosfor düzeıı karşılaştırıldığında, diyete uyumsuz olan grubun ortalama fosfor düzeıı anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,010$). Ancak fosfor düzeıı yaşıa göre değerlendirildiğinde her iki grupta da 1 hastanın fosfor düzeıı düşük bulundu ve fosfor düşüklüğü aşıından diyete uyumlu olanlar ile uyumsuz olanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,401$) (Tablo 28).

4.1.3.3 Alkalen Fosfataz

Diyet yapan grupta 58 (%87,8), BH4 kullanan grupta 22 (%78,5), HFA grubunda 20 (%45,4) olmak üzere toplam 100 (%72,4) hastanın alkalen fosfataz düzeıı ölçüldü. İzlem grupları arasında ortalama ALP düzeıı aşıından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,495$). ALP düzeıı yaşıa göre değerlendirildiğinde diyet yapan grupta 2 (%3,4), BH4 kullanan grupta 2 (%9,1), HFA grubunda 3 (%15) hastanın ALP düzeıı yüksek bulundu, ancak ALP düzeyinin yüksek olma sıklığı aşıından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,120$) (Tablo 27). 3 grupta da ALP düzeıı referans aralığın altında olan hasta yoktu.

Diyete uyumlu olan gruptaki 13 (%72,2) hasta ile diyete uyumsuz olan 45 (%93,7) hastanın ortalama ALP düzeyleri karşılaştırıldığında sınırda anlamlı farklılık bulundu

(p=0,053). Diyete uyumlu olanların ortalama ALP düzeyi (217 ± 65), diyete uyumsuz olanlarınkine (173 ± 73) göre daha yüksekti. ALP düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde ise diyete uyumsuz olan grupta 2 (%4,4) hastanın ALP düzeyi yüksek bulundu, diyete uyumlu olan hastaların tamamının ALP düzeyi yaşa göre normal aralıkta idi. Diyete uyum durumu ile ALP yüksekliği açısından anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,999) (Tablo 28).

Tablo 27. Kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar sonuçlarının ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması (retrospektif)

	DİYET	BH4	HFA	p
Ca (mg/dl) (n:100)	9,9 ± 0,4 (n:58)	10,2 ± 0,3 (n:22)	10,03 ± 0,4 (n:20)	0,039 ^a
Fosfor (mg/dl) (n:99)	4,3 ± 0,7 (n:58)	4,7 ± 0,9 (n:21)	5,1 ± 0,5 (n:20)	<0,001 ^b
Fosfor düşüklüğü (n %)	2 (%3)	-	-	-
ALP (U/L) (n:100)	183 ± 73 (n:58)	192 ± 61 (n:22)	204 ± 62 (n:20)	0,495
ALP yüksekliği (n %)	2 (3,4)	2 (9,1)	3 (15)	0,120
PTH (ng/ml) (n:97)	30,6 (22,3 – 35,6) (n:53)	28,6 (22,2 – 43,8) (n:21)	41,8 (28,2 – 47,8) (n:19)	0,079
PTH yüksekliği (n %)	4 (7)	-	2 (10,5)	0,367
25-(OH) vitamin D3 (ng/ml) (n:89)	22 (13,9 – 30,0) (n:50)	20,4 (10,6 – 37,1) (n:20)	15 (8,7 – 17) (n:19)	0,067
25-(OH) vitamin D3 <20 ng/ml (n %)	20 (40)	10 (50)	15 (78,9)	0,015
DXA Z skor (n:56)	-0,51 (-1,31) – 0,47 (n:40)	-0,42 ((-1,6) – (-0,18) (n:11)	0,01 ((-0,89) – 1,23) (n:6)	0,386
Düşük kemik kütlesi (n %)	5 (12,5)	2 (18,2)	-	0,821

^a Diyet – BH4 arasında p=0,030

^b Diyet – HFA arasında p<0,001
(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Tablo 28. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar sonuçlarının ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması (retrospektif)

	UYUMLU	UYUMSUZ	p
Ca (mg/dl) (n:58)	10,0 ± 0,5 (n:13)	9,9 ± 0,3 (n:45)	0,467
Fosfor (mg/dl) (n:58)	4,8 ± 0,6 (n:13)	4,2 ± 0,7 (n:45)	0,010
Fosfor düşüklüğü (n %)	1 (7,7)	1 (2,2)	0,401
ALP (U/L) (n:58)	217 ± 65 (n:13)	173 ± 73 (n:45)	0,053
ALP yüksekliği (n %)	-	2 (4,4)	0,999
PTH (ng/ml) (n:57)	27 (17,3 – 31,9) (n:13)	30,8 (24 – 36,1) (n:44)	0,085
PTH yüksekliği (n %)	-	4 (9,1)	0,564
25-(OH) vitamin D3 (ng/ml) (n:50)	24,7 (17 – 33,1) (n:13)	21,7 (12,5 – 28,4) (n:37)	0,093
25-(OH) vitamin D3 <20 ng/ml (n %)	3 (23,1)	17 (45,9)	0,148
DXA Z skor (n:40)	-0,36 ((-1,35) – 0,2) (n:8)	-0,51 ((-1,47) – 0,49) (n:32)	0,703
Düşük kemik kütlesi	-	5 (15,6)	0,563

4.1.3.4 Parathormon

Diyet yapan grupta 53 (%80,3), BH4 kullanan grupta 21 (%75), HFA grubunda 19 (%43,1) olmak üzere toplam 97 (%70,2) hastanın parathormon düzeyi ölçüldü. Ortanca PTH düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,079$). PTH düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde diyet yapan grupta 4 (%7), HFA grubunda 2 (%10,5) hastanın PTH düzeyi yüksek bulundu ve PTH düzeyinin yüksek olma sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,367$) (Tablo 27).

Diyete uyumlu olanlardan 13 (%72,2), diyete uyumsuz olanlardan 44 (%91,6) hastanın PTH düzeyi ölçüldü. Diyete uyum ile ortanca PTH düzeyi arasında anlamlı ilişki

bulunmadı (p=0,085). PTH düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde diyetle uyumlu olan hastaların hepsinin PTH düzeyi normalken, diyetle uyumsuz olan 4 (%9,1) hastanın PTH düzeyi yüksek bulundu ancak bu durum anlamlı farklılık oluşturmadı (p=0,564). Bu 4 hastadan 3'ünün 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük bulunurken, Ca, P, ALP düzeyleri normaldi (Tablo 28).

4.1.3.5 25-(OH) vitamin D3

Diyet yapan grupta 50 (%75,7), BH4 kullanan grupta 20 (%71,4), HFA grubunda 19 (%43,1) olmak üzere toplam 89 (%64,5) hastanın 25-(OH) vitamin D3 düzeyi ölçüldü. Ortanca 25-(OH) vitamin D3 düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken (p=0,067), 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük olan hasta yüzdesi açısından karşılaştırıldıklarında; HFA grubunda 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük olan hasta yüzdesi, diyet yapan gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu (p=0,015) (Tablo 27).

25-(OH) vitamin D3 düzeyi ölçülen diyetle uyumlu olan gruptaki 13 (%72,2) hasta ile diyetle uyumsuz olan 37 (%77) hastanın ortanca 25-(OH) vitamin D3 düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,093). Diyetle uyumlu olan grupta 3 (%23,1), diyetle uyumsuz olan grupta 17 (%45,9) hastanın 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük bulunurken, 25-(OH) vitamin D3 düzeyinin düşük olması ile diyetle uyum durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,148) (Tablo 28).

25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük olan FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29. 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük bulunan FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaşa göre dağılımı (retrospektif)

	D vitamini düşük (n %)	D vitamini normal (n %)
48 -144 ay	8 (36,4)	14 (63,6)
145 – 216 ay	6 (60)	4 (40)
216 aydan büyük	4 (100)	-

4.1.3.6 DXA ile kemik kütlesinin değerlendirilmesi

4 yaşından büyük hastalarda kemik mineral yoğunluğunun DXA ile değerlendirilmesi hedeflendi. Hastaların L1-L4 aralığındaki kemik mineral yoğunluğu Z skoru, boy yaşına göre hesaplanarak kemik mineral yoğunluğu düşüklüğü açısından durumları belirlendi. Dört yaşından büyük 68 hastanın 56'sına (%82,3) DXA çekimi yapıldı. Hastaların kemik mineral yoğunluğu ortanca Z skoru izlem grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,386$). L1-L4 seviyesindeki kemik mineral yoğunluğu Z skoruna göre kemik kütlesi beklenenden düşük olan diyet yapan grupta 5 (%12,5), BH4 kullanan grupta 2 (%18,2) hasta vardı. HFA grubundaki DXA çekimi yapılan hastalardan kemik kütlesi beklenenden düşük olan hasta yoktu. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hasta sıklığı açısından izlem grupları kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,814$) Takip edilen hastalar içerisinde kırık öyküsü olan hasta yoktu (Tablo 27).

Diyet grubunda DXA çekimi yapılan hastaların 8'i (%20) diyete uyumlu, 32'si (%80) diyete uyumsuz grupta idi. Diyete uyum durumu ile kemik mineral yoğunluğu ortanca Z skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,703$). Diyete uyumlu grupta kemik kütlesi beklenenden düşük olan hasta yoktu. Diyete uyumsuz grupta ise 5 (%15,6) hastanın kemik kütlesi beklenenden düşük bulundu ve kemik kütlesi beklenenden düşük olan hasta sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,563$) (Tablo 28).

Kemik kütlesi beklenenden düşük olan ve olmayan hastaların kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar testleri (Ca, P, ALP, PTH, 25-(OH) vitamin D3) karşılaştırıldı. Kemik kütlesinin beklenenden düşük olması ile ortalama Ca, P, ALP ve ortanca PTH, 25-(OH) vitamin D3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,570$, $p=0,836$, $p=0,971$, $p=0,951$ ve $p=0,667$). Ca düzeyi tüm hastalarda normal aralıkta iken, P düzeyi kemik kütlesi normal olan 2 (%4,2) hastada düşük bulundu. ALP, kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların tamamında normal aralıkta iken, normal olan 3 (%6,3) hastada yüksekti. PTH yüksekliği ve 25-(OH) vitamin D3 düzeyinin düşük olması ile kemik kütlesi durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,999$ ve $p=0,999$) (Tablo 30).

Tablo 30. Kemik metabolizması belirteçlerinin kemik kütlesi beklenenden düşük olan ve normal olan hastalar arasında karşılaştırılması (retrospektif)

	Düşük Kemik Kütlesi	Normal Kemik Kütlesi	p
Ca (mg/dl)	9,9 ± 0,2 (n:7)	9,8 ± 0,3 (n:48)	0,570
Fosfor (mg/dl)	4,2 ± 0,8 (n:7)	4,1 ± 0,7 (n:48)	0,836
Fosfor düşüklüğü (n %)	-	2 (4,2)	0,999
ALP (U/L)	170 ± 58 (n:7)	171 ± 73 (n:48)	0,971
ALP yüksekliği (n %)	-	3 (6,3)	0,999
PTH (ng/ml)	28,5 (26,4 - 44,3) (n:7)	30,9 (24,4 - 41,3) (n:48)	0,951
PTH yüksekliği (n %)	-	6 (12,5)	0,999
25-(OH) vitamin D3 (ng/ml)	15,1 (7,8 - 28,1) (n:6)	15,9 (11,2 - 24,8) (n:40)	0,667
25-(OH) vitamin D3 <20 ng/ml (n %)	4 (66,7)	23 (57,5)	0,999

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Kemik kütlesi beklenenden düşük olan 7 hastanın, 4'ü (%57,1) 48 - 144 ay yaş aralığında, 1'i (%14,3) 144 - 216 ay yaş aralığında, 2'si (%28,6) 216 aydan büyüktü. Yaş ile kemik kütlesinin beklenenden düşük olması arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,733) (Tablo 31).

Tablo 31. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (retrospektif)

	Düşük Kemik Kütlesi (n %)	Normal Kemik Kütlesi (n %)	p
48 - 144 ay	4 (57,1)	29 (59,2)	0,733
144 - 216 ay	1 (14,3)	12 (24,5)	
>216 ay	2 (28,6)	8 (16,3)	

Vücut kitle indeksine göre hastalar gruplandırıldığında kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastalardan 1'i (14,3) zayıf, 3'ü (%42,9) normal kilolu, 2'si (%28,6) fazla kilolu, 1'i (%14,3) obezdi (Tablo 32). Hastaların vücut kitle indeksine göre nutrisyonel durumları ile kemik kütlesinin beklenenden düşük olması arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,129).

Tablo 32. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların nutrisyonel durumları (retrospektif)

	Düşük Kemik Kütlesi (n:7) (n %)	Normal Kemik Kütlesi (n:49) (n %)	p
Zayıf	1 (14,3)	1 (2)	0,129
Normal	3 (42,9)	34 (69,4)	
Fazla kilolu	2 (28,6)	6 (12,2)	
Obez	1 (14,3)	8 (16,3)	

*18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan gruptaki hastalar değerlendirildiğinde; kemik kütlesinin beklenenden düşük olması ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,634). DXA çekimi yapılan 23 erkek hastanın 6'sının (%26), 17 kız hastanın 3'ünün (%17,6) kemik kütlesi beklenenden düşüktü (Tablo 33).

Tablo 33. FA'den kısıtlı diyet yapan grupta kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların cinsiyete göre dağılımı (retrospektif)

	Düşük Kemik Kütlesi (n %)	Normal Kemik Kütlesi (n %)	p
Erkek	2 (40)	21 (60)	0,634
Kız	3 (60)	14 (40)	

4.2. Prospektif Olarak Değerlendirilen Hastaların Sonuçları

4.2.1. Demografik özellikler ve antropometrik ölçümler

Prospektif olarak incelenen toplam hasta sayısı 166'ydı. Hastaların 91'i (%55) kız, 75'i (%45) erkekti. İzlem gruplarından diyet grubunda 78 (%47), BH4 grubunda 31 (%18,7), HFA grubunda 57 (%34,3) hasta vardı. Bu 3 grup arasında kız ve erkek hasta oranları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,054$).

İzlem gruplarının ortanca yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$) ve bu fark HFA grubundaki hastaların ortanca yaş değerinin, diyet yapan gruptaki hastaların ortanca yaş değerine göre anlamlı olarak küçük olmasından kaynaklanmaktaydı ($p<0,001$) (Tablo 34). Yaş gruplarının dağılımı açısından da izlem grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). HFA grubundaki 0-24 ay yaş aralığındaki hastaların oranı, diğer iki gruptaki 0-24 ay yaş aralığındaki hastaların oranından anlamlı olarak fazlaydı. İzlem gruplarındaki 25-72 ay arasındaki hastaların oranı, HFA ve BH4 grubunda diyet grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu. HFA ve BH4 grubunda 216 aydan büyük hasta yoktu ve diyet grubundaki 216 aydan büyük hastaların yüzdesi, HFA ve BH4 grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 35).

İzlem grupları ile mental motor gerilik görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,122$) (Tablo 34).

İzlem gruplarının antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında diyet yapan grup ile HFA grubu arasında ortanca boy SDS değerinde anlamlı farklılık bulundu ($p=0,035$). Diyet yapan grubun ortalama boy SDS'si, HFA grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Boy percentili ortalaması açısından ise bu iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,072$). On sekiz yaşından küçük hastalarda ortalama vücut ağırlığı Z skoru, vücut ağırlığı percentili açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,657$, $p=0,802$). On sekiz yaşından küçük hastaların izlem gruplarına göre ortanca vücut kitle indeksi Z skoru ve vücut kitle indeksi percentili değeri benzer bulundu (sırasıyla $p=0,956$, $p=0,958$). On sekiz yaşından büyük hastalar sadece diyet grubundaydı ve bu hastaların vücut kitle indeksi ortanca değeri 21,9 (19,8 – 24,2) kg/m^2 olarak hesaplandı (Tablo 34).

Tablo 34. Hastaların tanımlayıcı demografik özellikleri (prospektif)

	DİYET (n:78)	BH4 (n:31)	HFA (n:57)	P
Cinsiyet (K/E) (n %)	35 (44,9) / 43 (55,1)	19 (61,3) / 12 (38,7)	37 (64,9) / 20 (35,1)	0,054
Yaş (ay)	93,5 (31,7 – 197,2)	56 (31 – 82)	28 (15 -56)	<0,001 ^a
Boy SDS (n:165)	-0,53 ((-1,12) – 0,09) (n:77)	-0,4 ((-1,32) – 0,3) (n:31)	0,0 ((-0,74) – 0,5) (n:57)	0,035 ^b
Boy persentil (n:165)	27 (14,5 – 56) (n:77)	35 (14 – 66) (n:31)	48 (19 -71) (n:57)	0,072
Vücut ağırlığı SDS* (n:149)	-0,02 ± 1,11 (n:61)	-0,12 ± 1,01 (n:31)	-0,08 ± 1,07 (n:57)	0,657
Vücut ağırlığı persentil* (n:149)	50 (21,5 – 79) (n:61)	44 (18 – 69) (n:31)	54 (27 – 79,5) (n:57)	0,802
VKİ SDS* (n:149)	0,34 ((-0,53) – 0,93) (n:61)	0,27 ((-0,18) – 0,69) (n:31)	0,14 ((-0,66) – 0,93) (n:57)	0,956
VKİ persentil* (n:149)	64 (28 – 79) (n:61)	60 (42 – 73) (n:31)	56 (27,5 – 83) (n:57)	0,958
VKİ (kg/m ²) ** (n:16)	21,9 (19,8 – 24,2)	-	-	-
MMR (n %)	8 (10,3)	2 (6,5)	1 (1,8)	0,122

^a HFA ve diyet grubu arasında p<0,001

^b HFA ve diyet grubu arasında p=0,030

*18 yaşından küçük hastalar, ** 18 yaşından büyük hastalar

Tablo 35. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif)

	DİYET (n:78) (n %)	BH4 (n:31) (n %)	HFA (n:57) (n %)	p
0-24 ay	15 (19,2)	5 (16,1)	24 (42,1)	<0,001
25-72 ay	18 (23,1)	18 (58,1)	25 (43,9)	
73-144 ay	20 (25,6)	6 (19,4)	6 (10,5)	
145-216 ay	8 (10,3)	2 (6,5)	2 (3,5)	
>216 ay	17 (21,8)	0	0	

Fenilalaninden kısıtlı diyet yapan hastalar tanı anı FA düzeylerine göre sınıflandırıldığında 6 (%7,6) hasta hafif, 71 (%91) hasta ağır fenilketonüri sınıfındaydı. Bir hastanın tanı anı değeri bilinmiyordu. Hafif ve ağır FKÜ gruplarındaki kız ve erkek hasta oranı benzer bulundu ($p=0,999$). Mental – motor geriliği olan hastaların hepsi ağır FKÜ grubundaydı. Ortanca yaş değeri açısından hafif ve ağır FKÜ grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,184$). Antropometrik ölçümler açısından karşılaştırıldığında hem boy Z skoru hem boy persentili ortanca değeri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,314$, $p=0,353$). On sekiz yaşından küçük hastalarda ortalama vücut ağırlığı Z skoru, vücut ağırlığı persentili ve ortanca vücut kitle indeksi Z skoru ve vücut kitle indeksi persentili açısından anlamlı farklılık bulunmadı. (sırasıyla $p=0,760$, $p=0,942$, $p=0,146$, $p=0,176$). Hafif grupta olan hastaların tamamı 18 yaşından küçüktü bu nedenle iki grup arasında 18 yaşından büyük hastalarda VKİ karşılaştırılmadı (Tablo 36).

Tablo 36. Tanı anı fenilalanin düzeyine göre gruplandırılan FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların özellikleri (prospektif)

	HAFİF (n:6)	AĞIR (n:71)	p
K/E (n %)	3 (8,8) / 3 (7,1)	31 (44,3) / 39 (55,7)	0,999
Yaş (ay)	45,5 (15 – 124)	98 (32 – 212)	0,184
Boy SDS	-0,22 ((-1,06) – 1,87)	-0,53 ((-1,1) – (-0,03))	0,314
Boy persentili	41,5 (14,5 – 96,7)	27 (14,7 – 50,7)	0,353
Vücut ağırlığı SDS *	-0,12 ± 0,87 (n:6)	0,02 ± 1,13 (n:53)	0,760
Vücut ağırlığı persentili *	49,6 ± 32,2 (n:6)	50,6 ± 30,3 (n:53)	0,942
VKİ SDS *	-0,49 ((-1,94) – (0,82)) (n:6)	0,34 ((-0,51) – (0,99)) (n:53)	0,146
VKİ persentili *	38,6 (4,2 – 77,5) (n:6)	57,7 (21 – 81,5) (n:53)	0,176
VKİ (kg/m ²) ** (n:16)	-	21,9 (19,8 – 24,2)	-
MMR (n %)	-	8 (11)	-
Obez veya fazla kilolu *** (n %)	1 (16,7)	15 (21,4)	0,999
Kısa boylu veya cüce (n %)	-	3 (4,2)	0,999

*18 yaşından küçük hastalar

** 18 yaşından büyük hastalar

*** 18 yaş altındaki hastalar VKİ persentiline göre değerlendirilmiştir.

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Tablo 37A: 18 yaşından küçük hastaların VKİ Z skoruna göre nutrisyonel durumları (prospektif)

	DİYET (n:61) (n %)	BH4 (n:31) (n %)	HFA (n:57) (n %)	P
Zayıf	4 (6,6)	1 (3,2)	2 (3,5)	0,514
Normal	43 (70,5)	25 (80,6)	43 (75,4)	
Fazla kilolu	8 (13,1)	4 (12,9)	11 (19,3)	
Obez	6 (9,8)	1 (3,2)	1 (1,8)	

Tablo 37B: 18 yaşından küçük hastaların VKİ percentiline göre nutrisyonel durumları (prospektif)

	DİYET (n:61) (n %)	BH4 (n:31) (n %)	HFA (n:57) (n %)	P
Zayıf	4 (6,6)	2 (6,5)	1 (1,8)	0,422
Normal	45 (73,8)	25 (80,6)	44 (77,2)	
Fazla kilolu	3 (4,9)	3 (9,7)	6 (10,5)	
Obez	9 (14,8)	1 (3,2)	6 (10,5)	

On sekiz yaşın altındaki hastaların VKİ Z skoru ve VKİ percentiline göre nutrisyonel durumları değerlendirildiğinde, diyet, BH4 ve HFA grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,514$ ve $p=0,422$) (Tablo 37A – 37B).

On sekiz yaşından büyük hastaların vücut kitle indeksine göre nutrisyonel durumları değerlendirildiğinde; 1 (%6,3) hasta zayıf, 13 (%81,3) hasta normal kilolu, 2 (%12,5) hasta fazla kilolu olarak bulundu. On sekiz yaşından büyük hasta grubunda obez hasta yoktu (Tablo 37C). Bir hasta antropometrik ölçümlerinin yapılmasına izin vermedi.

Tablo 37C: 18 yaşından büyük hastaların VKİ'ne (kg/m²) göre nutrisyonel durumları (prospektif)

	DİYET (n:16) (n %)
Zayıf	1 (6,3)
Normal	13 (81,3)
Fazla kilolu	2 (12,5)
Obez	0

Tüm hastalardan 18 yaşın altında olanlar VKİ persentiline göre, 18 yaşından büyük olanlar da VKİ'ne (kg/m²) göre nutrisyonel durumları açısından değerlendirildiğinde de gruplararası anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,488). Fazla kilolu ve obez hastalar birlikte alındığında da gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,836) (Tablo 38).

Tablo 38. Tüm hastaların nutrisyonel* durumları (prospektif)

	DİYET	BH4	HFA	p
Zayıf (n %)	5 (6,5)	2 (6,5)	1 (1,8)	0,488
Normal (n %)	58 (75,3)	25 (80,6)	44 (77,2)	
Fazla kilolu (n %)	4 (5,2)	3 (9,7)	6 (10,5)	
Obez (n %)	10 (13)	1 (3,2)	6 (10,5)	
Obez veya fazla kilolu (n%)	16 (20,8)	15 (16,1)	12 (21,1)	0,836

*18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre, 18 yaşından büyük hastalar VKİ'ne (kg/m²) göre değerlendirilmiştir.

Fenilalaninden kısıtlı diyet yapan kız ve erkek hastalar, vücut kitle indekslerine göre nutrisyonel durumları açısından karşılaştırıldığında, cinsiyet ile nutrisyonel durum arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,591) (Tablo 39).

Tablo 39. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların nutrisyonel* durumlarının cinsiyete göre karşılaştırılması (prospektif)

	KIZ (n %)	ERKEK (n %)	p
Zayıf	1 (2,9)	4 (9,5)	0,591
Normal	28 (80)	28 (66,7)	
Fazla kilolu	4 (11,4)	6 (14,3)	
Obez	2 (5,7)	4 (9,5)	

*18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre, 18 yaşından büyük hastalar VKİ'ne (kg/m²) göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan 0 - 60 ay yaş aralığındaki hastaların %13,3'ü fazla kilolu, %10'unu obezdi. 61 – 216 ay yaş aralığındaki hastaların ise %12,9'u fazla kilolu, %9,7'si obezdi (Tablo 40).

Tablo 40. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların VKİ Z skoruna göre nutrisyonel durumlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması (prospektif)

	0 – 60 ay (n %)	61 – 216 ay (n %)	p
Zayıf (<-2 SDS)	3 (10)	1 (3,2)	0,823
Normal (-2 ile +1 SDS)	20 (66,7)	23 (74,2)	
Fazla kilolu (+1 ile +2 SDS)	4 (13,3)	4 (12,9)	
Obez (>2 SDS)	3 (10)	3 (9,7)	

FA'den kısıtlı diyet yapan gruptaki kız ve erkek hastalarda obez veya fazla kilolu olma sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,473) (Tablo 41).

Tablo 41. FA'den kısıtlı diyet yapan “obez veya fazla kilolu” hastaların cinsiyete göre karşılaştırılması (prospektif)

	Erkek (n%)	Kız (n%)	p
Obez veya fazla kilolu	10 (23,8)	6 (17,1)	0,473

*18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan grupta, yaş grupları arasında obez veya fazla kilolu hasta yüzdesi açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0,624).

FA'den kısıtlı diyet yapan hasta grubundaki obez veya fazla kilolu hastalar hem yaş gruplarına ve hem de cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,146$). (Tablo 42).

Tablo 42. FA'den kısıtlı diyet yapan “obez veya fazla kilolu*” hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre karşılaştırılması (prospektif)

	KIZ (n %)	ERKEK (n %)	p
0-24 ay	1 (16,7)	1 (10)	0,146
25-72 ay	1 (16,7)	4 (40)	
73-144 ay	1 (16,7)	5 (50)	
145-216 ay	1 (16,7)	-	
>216 ay	2 (33,3)	-	

*18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan hasta grubundaki zayıf olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 43'te gösterildi.

Tablo 43. FA'den kısıtlı diyet yapan “zayıf” hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif)

	0 – 60 ay (n %)	61 – 216 ay (n %)	>216 ay (n %)	p
Zayıf	3 (10)	1 (3,2)	1 (6,3)	0,724

*18 yaşından küçük hastalar VKİ Z skoruna göre değerlendirilmiştir.

Hastaların yaşa göre boy uzunlukları, Z skoruna göre değerlendirildiğinde, izlem grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,691$). Cüce olan 2 (%2,6) hasta diyet grubundaydı. Diyet yapan hastalardan 1'i (%1,3), BH4 kullanan hastalardan 1'i (%3,2), HFA grubundaki hastaların 2'si (%3,5) kısa boylu idi (Tablo 44). Kısa boylu ve cüce hastalar birlikte alındığında da gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,999$).

Tablo 44. Hastaların yaşa göre boy uzunluğu Z skoruna göre durumlarının karşılaştırılması (prospektif)

	DİYET (n %)	BH4 (n %)	HFA (n %)	p
Cüce	2 (2,6)	0	0	0,691
Kısa boylu	1 (1,3)	1 (3,2)	2 (3,5)	
Normal	72 (93,5)	30 (96,8)	55 (96,5)	

FA'den kısıtlı diyet yapan hasta grubunda 0 -60 ay yaş aralığında kısa boylu veya cüce olan hasta bulunmazken, 61 – 216 ay yaş aralığında 1 (%3,2), 216 aydan büyük hastalar içinde ise 2 (%12,5) hasta vardı.

MMR olan (11) ve MMR olmayan (154) hastalar arasında “zayıf” olma ve “obez veya fazla kilolu” olma açısından anlamlı farklılık bulunmazken (sırasıyla $p=0,431$ ve $p=0,691$), MMR olan hastalarda “kısa boylu veya cüce” olma sıklığı (%18,2), MMR olmayanlara (%2,6) göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,045$) (Tablo 45).

Tablo 45. MMR olan ve olmayan hastaların nutrisyon ve boy durumlarına göre karşılaştırılması (prospektif)

	MMR olan (n:11) (n %)	MMR olmayan (n:154) (n %)	p
Zayıf *	1 (9,1)	7 (4,5)	0,431
Obez veya fazla kilolu *	1 (9,1)	31 (20,1)	0,693
Kısa boylu veya cüce	2 (18,2)	4 (2,6)	0,045

*18 yaşından küçükler VKİ Z skoruna göre, 18 yaşından büyük hastalar VKİ (kg/m^2) değerine göre değerlendirilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalar, yıllık ortalama FA düzeylerine göre diyetle “uyumlu” olanlar ve diyetle “uyumsuz” olanlar olarak ikiye ayrıldığında; 23'ü (%29,5) diyetle uyumlu, 55'i (%70,5) diyetle uyumsuz bulundu. Cinsiyet ile diyetle uyum durumu arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,247$). Diyetle uyumlu olanların ortanca yaşı (35 ay), diyetle uyumsuz olanların ortanca yaşından (115 ay) anlamlı olarak küçük bulundu ($p<0,001$). İki grup arasında, 18 yaşından küçük olanlarda, VKİ Z skoru ve VKİ persentili ortanca değerinde anlamlı fark mevcut değildi (sırasıyla $p=0,880$ ve $p=0,206$). Antropometrik ölçümleri alınan 18 yaşından büyük 16 hasta vardı. Bu hastaların hepsi diyetle uyumsuzdu ve vücut kitle indeksi ortanca değeri $21,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ olarak hesaplandı. Diyetle uyumlu ve uyumsuz olanlar arasında hem yaşa göre boy Z skoru, hem de yaşa göre boy persentili ortanca değerinde anlamlı farklılık yoktu ($p=0,609$ ve $p=0,242$). Obez veya fazla kilolu olma, zayıf olma ve kısa boylu veya cüce olma açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,764$, $p=0,632$, $p=0,550$) (Tablo 46).

Tablo 46. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların demografik ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması (prospektif)

	UYUMLU (n:23)	UYUMSUZ (n:55)	P
Cinsiyet (K/E) (n %)	8 (34,8) / 15 (65,2)	27 (49,1) / 28 (50,9)	0,247
Yaş (ay)	35 (11-89)	115 (41 – 235)	<0,001
Boy SDS (n:77)	-0,54 (-0,99 – 0,15) (n:23)	-0,48 (-1,18 – 0,06) (n:54)	0,609
Boy persentili (n:77)	29 (17 – 62) (n:23)	23,5 (12 – 48,5) (n:54)	0,242
VKİ SDS*	-0,42 (-0,7 – 0,64) (n:23)	0,5 (-0,46 – 1,07) (n:38)	0,880
VKİ persentili *	44 (24 – 75) (n:23)	66,5 (28,5 – 83,5) (n:38)	0,206
VKİ (kg/m ²) ** (n:16)	-	21,9 (19,8 – 24,2)	-
Obez veya fazla kilolu *** (n %)	4 (17,4)	12 (22,2)	0,764
Zayıf *** (n %)	2 (8,7)	3 (5,6)	0,632
Kısa boylu veya cüce (n %)	0	3 (5,6)	0,550

*18 yaşından küçük hastalar

** 18 yaşından büyük hastalar

*** 18 yaşından küçükler VKİ persentiline göre, 18 yaşından büyükler VKİ (kg/m²) değerine göre değerlendirilmiştir.
(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan diyete uyumlu olanlar ile uyumsuz olanların yaş gruplarına göre dağılımı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,001$). Bu farklılık iki yaş grubundan kaynaklanmaktaydı. Diyete uyumlu ve 0 - 24 ay aralığında olan hastaların oranı (%39,1), diyete uyumsuz ve 0-24 ay aralığında olan hastaların oranından (%10,9) anlamlı olarak fazla bulundu. 145 aydan büyük hastalarda diyete uyumlu hasta yoktu. 18 yaşından büyük hastalarda diyete uyumsuz hastaların oranı (%30,9), diyete uyumlu hastaların oranından (%0) anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 47).

Tablo 47. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif)

	UYUMLU (n %)	UYUMSUZ (n %)	p
0-24 ay	9 (39,1)	6 (10,9)	<0,001
25-72 ay	7 (30,4)	11 (20)	
73-144 ay	7 (30,4)	13 (23,6)	
145-216 ay	0	8 (14,5)	
>216 ay	0	17 (30,9)	

4.2.2. Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Yıllık ortalama fenilalanin düzeyi tüm hastalarda ölçülürken, demir, ferritin, vitamin B12, folik asit, çinko, Hb, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve 25 hidroksi vitamin D düzeylerinin 6 aydan büyük olan, trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL düzeylerinin 2 yaşından büyük olan hastalarda ölçülmesi planlandı. Hastaların açlık durumlarının uygun olmayışı, uygun örnek alınamayışı (hemoliz, yanlış tüp vs) ve hastaların tekrar örnek vermeye onay vermemesi nedeniyle hastaların tamamında laboratuvar değerlendirmesi yapılamadı. Laboratuvar bulguları izlem grupları arasında ve diyet yapan hastalar içinde diyete iyi uyumlu ve diyete uyumsuz olanlar arasında karşılaştırıldı.

Diyet yapan grupta 76 (%97,4), BH4 kullanan grupta 31 (%100), HFA grubunda 56 (%98) olmak üzere toplam 163 (%98) hasta 6 aydan büyüktü. Diyet yapan hastalar içinde, diyete uyumlu olan hastaların 21'i (%91,3), diyete uyumsuz olan hastaların hepsi 6 aydan büyüktü.

Tablo 48. Laboratuvar sonuçlarının izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)

	DİYET	BH4	HFA	P
Fenilalanin (mmol/L) (n:166)	613 (361 – 913) (n:78)	280 (207 – 330) (n:31)	231 (160 – 288) (n:57)	<0,001 ^a
Demir (µg/ml) (n:142)	79 (50 – 106,5) (n:65)	68 (48,2 – 101,2) (n:28)	57 (39 – 82,5) (n:49)	0,009 ^b
Ferritin (µg/ml) (n:148)	45 (29,7 – 69) (n:67)	39,1 (23,9 – 60,2) (n:30)	22,8 (13,1 – 34) (n:51)	<0,001 ^c
Ferritin düşüklüğü (n %)	-	1 (3,3)	11 (21,6)	<0,001
Transferrin saturasyonu (%)	23 (15 – 28) (n:64)	20,5 (14 – 29) (n:28)	15 (10 – 22) (n:49)	0,002 ^d
Transferrin saturasyonu < %15 (n %)	15 (23,4) (n:64)	8 (28,6) (n:28)	24 (49) (n:49)	0,014
Vitamin B12 (pg/ml) (n:153)	673 (476 – 911) (n:72)	407 (282,5 – 504,5) (n:29)	340 (239 – 495,2) (n:52)	<0,001 ^e
Vitamin B12 eksikliği (n %)	1 (1,4)	9 (31)	19 (36,5)	<0,001
Vitamin B12 yüksekliği (n %)	11 (15,3)	0	0	0,001
Folik asit (ng/ml) (n:153)	20 (15 – 20) (n:72)	11,5 (7,2 – 17,2) (n:29)	13,3 (9,4 – 18,1) (n:52)	<0,001 ^f
Folik asit eksikliği (n %)	0	4 (13,8)	3 (5,8)	0,006
Folik asit yüksekliği (n %)	38 (52,8)	3 (10,3)	12 (23,1)	<0,001
Çinko (% µg) (n:138)	69 (61 – 81) (n:67)	72 (63 – 79) (n:25)	69 (63 – 80,2) (n:46)	0,952
Çinko eksikliği (n %)	5 (7,5)	1 (4)	3 (6,5)	0,999
Hb (g/dl) (n:156)	13,3 ± 1,5 (n:73)	13,0 ± 1,2 (n:30)	12,2 ± 1,2 (n:53)	<0,001 ^g
Anemi (n %)	5 (6,8)	2 (6,7)	9 (17)	0,179

^a Diyet – HFA arasında p<0,001 ve Diyet – BH4 arasında p<0,001

^b Diyet – HFA arasında p=0,007

^c HFA – BH4 arasında p=0,008 ve HFA – diyet arasında p<0,001

^d Diyet – HFA arasında p=0,001

^e Diyet – HFA arasında p<0,001 ve Diyet – BH4 arasında p<0,001

^f Diyet – HFA arasında p<0,001 ve Diyet – BH4 arasında p<0,001

^g Diyet – HFA arasında p<0,001 ve HFA – BH4 arasında p=0,049 (n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

4.2.2.1 Fenilalanin düzeyi

FA düzeyi ortanca değeri açısından izlem grupları karşılaştırıldığında; diyet yapan grupta ortanca FA düzeyi, hem BH4 kullanan gruba göre ($p<0,001$), hem HFA grubuna göre ($p<0,001$) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 48).

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan diyete iyi uyumlu olanların ortanca FA düzeyi, diyete uyumsuz olanların ortanca FA düzeyinden beklenildiği gibi anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 50).

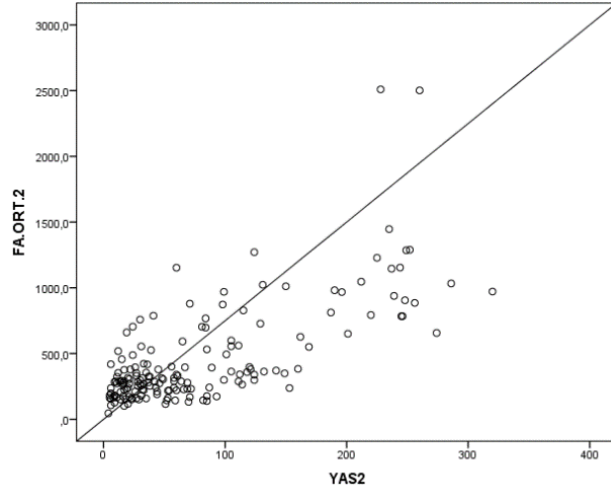
Fenilalaninden kısıtlı diyet yapan hastaların yaş gruplarına göre fenilalanin ortanca değerleri karşılaştırıldığında, yaş grupları arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$) (Tablo 49).

Tablo 49. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların FA ortanca değerlerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)

	0 – 24 ay	25 – 72 ay	73 – 144 ay	145–216 ay	>216 ay	p
Fenilalanin ($\mu\text{mol/L}$)	283 (197 – 418)	420 (321 – 717)	558 (376 – 757)	898 (690-1003)	1033 (839 – 1237)	$<0,001^a$

^a 0 – 24 ay ile 145 – 216 ay $p=0,001$
0 – 24 ay ile 216 ay üzeri $p<0,001$
25 – 72 ay ile 216 ay üzeri $p<0,001$
73 – 144 ay ile 216 ay üzeri $p=0,003$

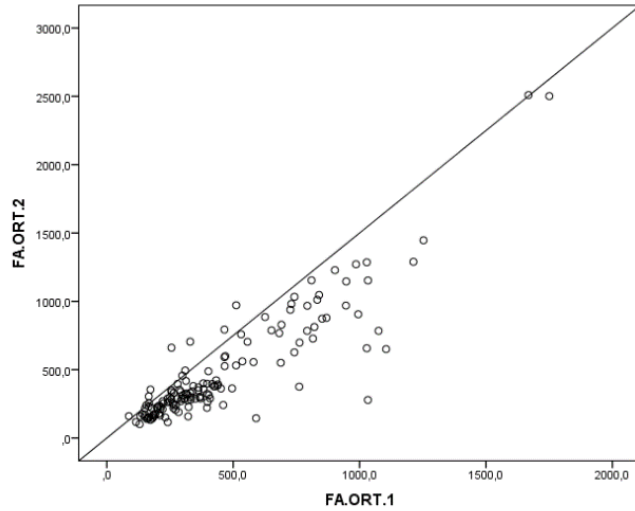
FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaşları ile yıllık ortanca FA düzeyleri arasında anlamlı yüksek korelasyon bulundu ($r=0,603$, $p<0,001$); yani hastaların yaşları arttıkça ortanca FA düzeylerinin de arttığı görüldü (Şekil 6).



Şekil 6. Yaş ile ortanca FA düzeyi korelasyonu (prospektif)

(FA.ORT.2: Prospektif olarak değerlendirilen FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yıllık ortalama FA düzeyi, YAS2: Prospektif olarak değerlendirilen FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaş (ay) ortalaması)

Hem retrospektif hem prospektif olarak değerlendirilen hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği dönemdeki ortalama FA düzeyleri ile prospektif olarak değerlendirildiği dönemdeki ortalama FA düzeyleri arasında anlamlı çok yüksek korelasyon bulundu ($r=0,854$, $p<0,001$) (Şekil 7).



Şekil 7. Retrospektif ve prospektif dönemdeki ortanca FA düzeylerinin korelasyonu

(FA.ORT.1: Retrospektif olarak değerlendirilen FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yıllık ortalama FA düzeyi, FA.ORT.2: Prospektif olarak değerlendirilen FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yıllık ortalama FA düzeyi)

FA'den kısıtlı diyet yapan kız ve erkek hastaların fenilalanin ortanca değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,460$).

4.2.2.2 Demir, ferritin ve transferrin saturasyonu

Demir düzeyi diyet yapan grupta 65 (%85,5), BH4 kullanan grupta 28 (%90,3) ve HFA grubunda 49 (%87,5) hastada olmak üzere toplam 142 (%87,1) hastada ölçüldü. İzlem gruplarının ortanca demir ve ferritin düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p=0,009$ ve $p<0,001$). Bu farklılık; diyet yapan grupta HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasından kaynaklanmaktaydı ($p=0,007$). Ortanca ferritin düzeyi ise HFA grubunda hem BH4 kullanan ($p=0,008$), hem de diyet yapan gruba göre ($p<0,001$) anlamlı olarak düşük bulundu. Ferritin düzeyinin alt sınırı 12 $\mu\text{g/ml}$ olarak referans alındığında; HFA grubunda 11 (%21,6), BH4 kullanan grupta 1 (%3,3) hastanın ferritin düzeyi düşük iken, diyet yapan gruptaki hastaların tamamının ferritin düzeyi normal sınırlardaydı ve HFA grubundaki hastalarda ferritin düşüklüğü diyet yapan gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0,001$). Ferritin düzeyi referans aralığının üzerinde olan hasta yoktu. Demir eksikliği tanısında kullanılan bir diğer parameter olan transferrin saturasyonu da izlem grupları arasında karşılaştırıldı. Ortanca transferrin saturasyonu açısından izlem grupları arasında anlamlı fark bulundu; HFA grubunun ortanca transferrin saturasyonu diyet yapan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,001$). Transferrin saturasyonu %15'in altında olan hasta yüzdesi HFA grubunda diyet yapan gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,014$) (Tablo 48).

Diyete uyum durumu ile ortanca demir, ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,567$, $p=0,862$ ve $p=0,742$). Ferritin düzeyi tüm hastalarda normal aralıktaydı. Transferrin saturasyonu %15'in altında olan hasta yüzdesi iki grupta benzer olarak bulundu ($p=0,999$) (Tablo 50).

4.2.2.3 Vitamin B12

Diyet yapan grupta 72 (%94,7), BH4 kullanan grupta 29 (%93,5), HFA grubunda 52 (%92,8) olmak üzere toplam 153 (%93,8) hastanın vitamin B12 düzeyi ölçüldü. İzlem grupları arasında ortanca vitamin B12 düzeyi açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Bu farklılık; diyet yapan grubun ortanca vitamin B12 düzeyinin, hem BH4 kullanan gruptan ($p<0,001$), hem HFA grubundan ($p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 48).

Vitamin B12 eksikliği görülme sıklığı diyet grubunda (%1,4), hem BH4 kullanan gruba (%31), hem de HFA grubuna göre (%36,5) anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Diğer taraftan diyet yapan grupta 11 (%15,3) hastada vitamin B12 düzeyi yaşa göre yüksek bulundu ve istatistiksel olarak vitamin B12 yüksekliği görülme sıklığı diyet yapan grupta, diğer iki gruba göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,001$) (Tablo 48).

Diyet yapan grupta, diyete uyumlu olan 21 (%100) hastanın, diyete uyumsuz olan 51 (%92,7) hastanın vitamin B12 düzeyi ölçüldü. Diyete uyumlu olan grubun ortanca vitamin B12 düzeyi, diyete uyumsuz olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Diyete uyumsuz grupta 1 (%2) hastanın vitamin B12 düzeyi yaşa göre normal aralığın altında iken, diyete uyumlu hastalardan vitamin B12 düzeyi yaşa göre normal aralığın altında olan yoktu. Bunun yanında diyete uyumlu grupta 3 (%14,3), diyete uyumsuz grupta 8 (%15,7) hastanın vitamin B12 düzeyi normalden yüksek bulundu. Vitamin B12 yüksekliği ile diyete uyum arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,999$) (Tablo 50).

Tablo 50. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması (prospektif)

	UYUMLU	UYUMSUZ	p
Fenilalanin (μmol/L) (n:78)	283 (230 – 354) (n:23)	784 (560 – 1011) (n:55)	<0,001
Demir (μg/ml) (n:65)	72,5 (50,7 – 102) (n:18)	80 (50-108) (n:47)	0,567
Ferritin (μg/ml) (n:67)	46 (30,9 – 62,9) (n:20)	45 (28,8 – 74,4) (n:47)	0,832
Transferrin saturasyonu (%)	20 (15 – 28) (n:18)	23 (14 - 30) (n:46)	0,742
Transferrin saturasyonu < % 15 (n %)	4 (22,2)	11 (23,9)	0,999
Vitamin B12 (pg/ml) (n:72)	849 (687 – 1061) (n:21)	590 (438 – 827) (n:51)	0,001
Vitamin B12 eksikliği (n %)	0	1 (2)	-
Vitamin B12 yüksekliği (n %)	3 (14,3)	8 (15,7)	0,999
Folik asit (ng/ml) (n:72)	20 (19,6 -20) (n:21)	19,2 (15 – 20) (n:51)	0,029
Folik asit yüksekliği (n %)	16 (76,2)	22 (43,1)	0,011
Çinko (% μg) (n:67)	77 (61 – 84) (n:19)	69 (61,2 – 77) (n:48)	0,513
Çinko eksikliği (n %)	2 (10,5)	3 (6,3)	0,610
Hb (g /dl) (n:73)	12,4 ± 1,1 (n:21)	13,7 ± 1,6 (n:52)	0,001
Anemi (n %)	3 (14,3)	2 (3,8)	0,139

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

4.2.2.4 Folik asit

Diyet yapan grupta 72 (%94,7), BH4 kullanan grupta 29 (%93,5), HFA grubunda 52 (%92,8) olmak üzere toplam 153 (%93,8) hastanın folik asit düzeyi ölçüldü. İzlem gruplarının ortanca folik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$) ve bu farklılık diyet yapan grubun ortanca folik asit düzeyinin hem BH4 kullanan gruptan ($p<0,001$), hem HFA grubundan ($p<0,001$) anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 48).

Yaşa göre folik asit düzeyleri değerlendirildiğinde; folik asit eksikliği görülme sıklığı; BH4 kullanan grupta (%13,8) diyet yapan gruba (%0) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,006$). Bunun yanında diyet yapan grupta 38 (%52,8), BH4 kullanan grupta 3 (%10,3), HFA grubunda 12 (%23,1) hastanın folik asit düzeyi yaşa göre belirlenen normal aralığın üzerindeydi ve diyet yapan grupta folik asit yüksekliği sıklığı, diğer iki gruptan anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,001$) (Tablo 48). Folik asit düzeyi referans aralığın altında olan hasta yoktu.

Diyete uyumlu olanlardan 21 (%100), diyete uyumsuz olanlarda 51 (%92,7) hastanın folik asit düzeyi ölçüldü. Hem ortanca folik asit düzeyi, hem de folik asit yüksekliği sıklığı diyete uyumlu olanlarda diyete uyumsuz olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,029$, $p=0,011$) (Tablo 50).

4.2.2.5 Hemoglobin

Diyet yapan grupta 73 (%96), BH4 kullanan grupta 30 (%96,7), HFA grubunda 53 (%94,6) olmak üzere toplam 156 (%95,7) hastanın hemoglobin düzeyi ölçüldü. İzlem grupları arasında ortalama Hb düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,001$), bu farklılık HFA grubunun ortalama Hb düzeyinin, hem diyet yapan ($p<0,001$), hem BH4 kullanan gruba göre ($p=0,049$) anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Yaşa göre Hb düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise, diyet yapan grupta 5 (%6,8), BH4 kullanan grupta 2 (%6,7) ve HFA grubunda 9 (%17) hastanın anemisi mevcuttu ve anemi sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,179$) (Tablo 48).

Diyete uyumlu gruptan 21 (%100), diyete uyumsuz gruptan 52 (%94,5) hastanın Hb düzeyi ölçüldü. Diyete uyumlu grubun ortalama Hb düzeyi, diyete uyumsuz grubunkine göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p=0,001$), Hb düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde; anemi sıklığı ile diyete uyum arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,139$) (Tablo 50).

4.2.2.6 Çinko

Çinko düzeyi diyet yapan grupta 67 (%88,1), BH4 kullanan grupta 25 (%80,6) ve HFA grubunda 46 (%82,1) hastada olmak üzere toplam 138 (%84,6) hastada ölçüldü. İzlem gruplarının ortanca çinko düzeyleri benzer bulundu ($p=0,952$) (Tablo 48).

Yaşa göre çinko düzeyi normal aralığın altında olan diyet grubunda 5 (%7,5), BH4 kullanan grupta 1 (%4), HFA grubunda 3 (%6,5) hasta vardı ve çinko eksikliği açısından izlem grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,886$) (Tablo 48).

Diyet yapan grupta, diyete uyumlu olan 19 (%90,4) hastanın, diyete uyumsuz olan 48 (%87,2) hastanın çinko düzeyi ölçüldü. Diyete uyumlu grupta 2 (%10,5), diyete uyumsuz grupta ise 3 (%6,3) hastada çinko eksikliği tespit edildi ancak diyete uyum ile çinko eksikliği görülme sıklığı açısından anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,610$) (Tablo 50).

4.2.3 Kemik metabolizmasının değerlendirilmesi

4.2.3.1 Kalsiyum

Diyet yapan grupta 72 (%94,7), BH4 kullanan grupta 28 (%90,3), HFA grubunda 52 (%92,8) olmak üzere toplam 152 (%93,2) hastanın kalsiyum düzeyi ölçüldü. Ortalama Ca düzeyi açısından izlem grupları karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,482$) ve Ca düzeyi yaşa göre referans aralığına göre değerlendirildiğinde, hastaların tamamının Ca düzeyi normal aralıktaydı (Tablo 51).

Diyet yapan grupta diyete iyi uyumlu olan 21 (%100), diyete uyumsuz olan 51 (%92,7) hastanın Ca düzeyi ölçüldü. Ortalama Ca düzeyleri açısından diyete iyi uyumlu olanlar ile diyete uyumsuz olanlar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,593$) (Tablo 51).

Tablo 51. Kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar sonuçlarının ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması (prospektif)

	DİYET	BH4	HFA	p
Ca (mg/dl) (n:152)	9,9 ± 0,4 (n:72)	10,0 ± 0,3 (n:28)	9,9 ± 0,4 (n:52)	0,482
Fosfor (mg/dl) (n:149)	4,4 ± 0,8 (n:71)	5,0 ± 0,6 (n:27)	5,2 ± 0,6 (n:51)	<0,001 ^a
ALP (U/L) (n:150)	202,3 ± 86,5 (n:70)	209,3 ± 53,7 (n:28)	202,2 ± 60,4 (n:52)	0,898
ALP yüksekliği (n %)	5 (7,1)	2 (7,1)	3 (5,8)	0,999
PTH (ng/ml) (n:142)	28,9 (22,8 – 37,3) (n:69)	28 (21,3 – 38,4) (n:25)	31,1 (25,4 – 44,6) (n:49)	0,220
PTH yüksekliği (n %)	3 (4,3)	2 (8)	1 (2)	0,390
25-(OH) vitamin D3 (ng/ml) (n:149)	24,2 (17,9 – 31) (n:71)	22,4 (15,3 – 29,9) (n:28)	21,5 (16,1 – 31,2) (n:50)	0,554
25-(OH) vitamin D3 <20 ng/ml (n %)	23 (32,4)	11 (39,3)	18 (36)	0,795
DXA Z Skor (n:37)	-0,7 ((-2,2) – 0,16) (n:21)	-0,98 ((-2,02) - 0,16) (n:10)	-0,71 ((-1,71) – 2,1) (n:6)	0,767
Düşük kemik kütlesi (n %)	8 (33,3) (n:24)	2 (20) (n:10)	1 (16,7) (n:6)	0,686

^a Diyet – BH4 arasında p=0,001 ve Diyet – HFA arasında p<0,001

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

4.2.3.2 Fosfor

Diyet yapan grupta 71 (%93,4), BH4 kullanan grupta 27 (%87), HFA grubunda 51 (%91) olmak üzere toplam 149 (%91,4) hastanın fosfor düzeyi ölçüldü. Ortalama fosfor düzeyi diyet grubunda, hem BH4 kullanan gruba göre (p=0,001), hem HFA grubuna göre (p<0,001) anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,001). Fosfor düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde ise hastaların tamamının fosfor düzeyi normal aralıktaydı (Tablo 51).

Fosfor düzeyi ölçülen diyete uyumlu olan 21 (%100) hasta ile diyete uyumsuz olan 50 (%90,9) hastanın ortalama fosfor düzeyi karşılaştırıldığında, diyete uyumsuz olan grubun ortalama fosfor düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,003$). Ancak fosfor düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde hastaların tamamının fosfor düzeyi normal aralıktaydı (Tablo 52).

Tablo 52. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar sonuçlarının ve kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılması (prospektif)

	UYUMLU (n:23)	UYUMSUZ (n:55)	P
Ca (mg/dl) (n:72)	10 ± 0,4 (n:21)	9,9 ± 0,4 (n:51)	0,593
Fosfor (mg/dl) (n:71)	4,9 ± 0,6 (n:21)	4,2 ± 0,8 (n:50)	0,003
ALP (U/L) (n:70)	243 ± 86 (n:20)	185 ± 81 (n:50)	0,011
ALP yüksekliği (n %)	2 (10)	3 (6)	0,619
PTH (ng/ml) (n:69)	28,7 (22,9 – 32,5) (n:20)	28,9 (22,7 – 40,3) (n:49)	0,648
PTH yüksekliği (n %)	-	3 (6,1)	0,551
25-(OH) vitamin D3 (ng/ml) (n:71)	29 (22,2 – 38,3) (n:20)	22 (17 – 30,1) (n:51)	0,081
25-(OH) vitamin D3 <20 ng/ml (n %)	4 (20)	19 (37,3)	0,162
DXA Z Skor (n:24)	-1,0 ((-3,47) – (-0,34)) (n:6)	-0,51 ((-2,0) – 0,25) (n:18)	0,340
Düşük kemik kütlesi (n %)	2 (33,3) (n:6)	6 (33,3) (n:18)	0,999

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

4.2.3.3 Alkalen fosfataz

Diyet yapan grupta 70 (%92,1), BH4 kullanan grupta 28 (%90,3), HFA grubunda 52 (%92,8) olmak üzere toplam 150 (%92) hastanın alkalen fosfataz düzeyi ölçüldü. Ortalama ALP düzeyi açısından izlem grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,898$). ALP düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde, diyet yapan grupta 5 (%7,1), BH4 kullanan grupta 2 (%7,1) ve HFA grubunda 3 (%5,8) hastanın ALP düzeyi normal aralığın üzerindeydi ancak alkalen fosfatazı yüksek olan hasta sıklığı gruplar arasında benzer bulundu ($p=0,999$) (Tablo 51). ALP düzeyi yüksek olan hastalardan birinin 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük bulunurken, PTH düzeyi hepsinde normaldi. 3 grupta da ALP düzeyi referans aralığın altında olan hasta yoktu.

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan, diyete uyumlu olanların ortalama ALP düzeyi (243 ± 86), diyete uyumsuz olanlarınkine (185 ± 81) göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$). ALP düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde ise diyete uyumlu olan grupta 2 (%10), diyete uyumsuz grupta 3 (%6) hastanın ALP düzeyi yüksek bulundu ve diyete uyum ile ALP yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,619$) (Tablo 52).

4.2.3.4 Parathormon

Diyet yapan grupta 69 (%90,8), BH4 kullanan grupta 25 (%80), HFA grubunda 49 (%87,5) olmak üzere toplam 142 (%87,1) hastanın parathormon düzeyi ölçüldü. Ortanca PTH düzeyi açısından izlem grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,220$). PTH düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde diyet yapan grupta 3 (%4,3), BH4 kullanan grupta 2 (%8), HFA grubunda 1 (%2) hastanın PTH düzeyi yüksek bulundu ve PTH düzeyinin yüksek olma sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,390$) (Tablo 51).

Diyete uyumlu olanlardan 20 (%95,2), diyete uyumsuz olanlardan 49 (%89) hastanın PTH düzeyi ölçülmüştü. Diyete uyum ile ortalama PTH düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,648$). PTH düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde diyete uyumlu olan hastaların hepsinin PTH düzeyi normalken, diyete uyumsuz olan 3 (%6,1) hastanın PTH düzeyi yüksek bulundu ancak bu durum gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadı ($p=0,551$). Bu 3 hastadan 2'sinin 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük bulunurken, Ca, P, ALP düzeyleri normaldi (Tablo 52).

4.2.3.5 25-(OH) vitamin D3

Diyet yapan grupta 71 (%93,4), BH4 kullanan grupta 28 (%90,3), HFA grubunda 50 (%89,3) olmak üzere toplam 149 (%91,4) hastanın 25-(OH)-vitamin D3 düzeyi ölçüldü. Hem ortanca 25-(OH) vitamin D3 düzeyi hem de 25-(OH) vitamin D3 düzeyinin düşük olması açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırayla $p=0,390$ ve $p=0,795$) (Tablo 58).

25-(OH) vitamin D3 düzeyi ölçülen diyetle uyumlu olan 20 (%95,2), diyetle uyumsuz olan 51 (%92,7) hastanın ortanca 25-(OH) vitamin D3 düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,081$). Diyetle uyumlu olan grupta 4 (%20), diyetle uyumsuz olan grupta 19 (%37,3) hastada 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük bulunurken, 25-(OH) vitamin D3 düşüklüğü ile diyetle uyum durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,162$) (Tablo 52).

25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük olan FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 53'te gösterilmiştir.

Tablo 53. FA'den kısıtlı diyet yapan 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif)

	D vitamini düşük (n %)	D vitamini normal (n %)
48 -144 ay	7 (29,2)	17 (70,8)
145 – 216 ay	2 (28,6)	5 (71,4)
216 aydan büyük	10 (71,4)	4 (28,6)

4.2.3.6 DXA ile kemik kütlesinin değerlendirilmesi

4 yaşından büyük hastalarda kemik mineral yoğunluğunun DXA ile değerlendirilmesi hedeflendi. L1-L4 aralığındaki kemik mineral yoğunluğu Z skoru, boy yaşına göre hesaplanarak kemik mineral yoğunluğu açısından durumları belirlendi. Dört yaşından büyük 85 hastanın 40'ına (%47) DXA çekimi yapılmıştı. On sekiz yaş altındaki hastaların kemik mineral yoğunluğu ortanca Z skoru karşılaştırıldığında, izlem grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,767$). L1-L4 seviyesindeki kemik mineral yoğunluğu Z skoruna göre kemik kütlesi beklenenden düşük olan diyet yapan grupta 8 (%33,3) hasta, BH4 kullanan grupta 2 (%20) hasta, HFA grubunda 1 (%16,7) hasta vardı.

Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hasta sıklığı açısından izlem grupları kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,686$) (Tablo 51). Hastalar içinde FA'den kısıtlı diyet yapan ve kemik kütlesi beklenenden düşük bulunan 1 hastada 1 kez travmaya bağlı kemik kırığı olmuştu.

FA'den kısıtlı diyet yapan grupta DXA çekimi yapılan hastaların 6'sı (%25) diyete uyumlu olan grupta, 18'i (%75) diyete uyumsuz grupta idi. Diyete uyum durumu ile KMY ortanca Z skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,340$). Kemik kütlesi beklenenden düşük olan diyete uyumlu grupta 2 (%33,3), diyete uyumsuz grupta 6 (%33,3) hasta vardı ve kemik kütlesi beklenenden düşük olan hasta yüzdesi diyete uyumlu grup ile diyete uyumsuz grupta benzer bulundu ($p=0,999$) (Tablo 52).

Hem retrospektif hem prospektif takip edilen hastaların retrospektif dönemdeki yıllık ortalama fenilalanin düzeyi ile prospektif dönemdeki kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=-0,179$, $p=0,297$) Aynı parametreler sadece FA'den kısıtlı diyet yapan hastalar için değerlendirildiğinde yine anlamlı korelasyon bulunamadı ($r= -0,42$, $p=0,860$).

Tablo 54. Kemik metabolizması belirteçlerinin, kemik kütlesi beklenenden düşük olan ve normal olan hastalar arasında karşılaştırılması (prospektif)

	Düşük Kemik Kütlesi (n:11)	Normal Kemik Kütlesi (n:29)	p
Ca (mg/dl)	9,8 ± 0,5 (n:10)	9,7 ± 0,4 (n:29)	0,778
Fosfor (mg/dl)	4,0 ± 0,6 (n:10)	4,4 ± 0,6 (n:28)	0,089
ALP (U/L)	182 ± 94 (n:9)	192 ± 72 (n:29)	0,677
ALP yüksekliği (n %)	0	2 (6,9)	0,999
PTH (ng/ml)	35,3 (28,3 – 60) (n:10)	31,1 (22,5 – 46,5) (n:27)	0,353
PTH yüksekliği (n %)	2 (20)	2 (7,4)	0,291
25-(OH) vitamin D3 (ng/ml)	18,3 (16,8 – 23,3) (n:11)	19,5 (13,6 – 31) (n:29)	0,905
25-(OH) vitamin D3 <20 ng/ml (n %)	6 (54,5)	15 (51,7)	0,873

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Kemik kütlesi beklenenden düşük olan ve olmayan hastaların kemik metabolizmasını gösteren laboratuvar testleri (Ca, P, ALP, PTH, 25-(OH) vitamin D3) karşılaştırıldı. Kemik kütlesi beklenenden düşük olması ile ortalama Ca, P, ALP ve ortanca PTH, 25-(OH) vitamin D3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla p=0,778, p=0,089, p=0,677, p=0,353 ve p=0,905). Serum Ca ve P düzeyi tüm hastalarda normal aralıkta bulundu. ALP yüksekliği, PTH yüksekliği ve 25-(OH) vitamin D3 düzeyinin düşük olması açısından kemik kütlesi beklenenden düşük olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. (sırasıyla p=0,999, p=0,291 ve p=0,873) (Tablo 54).

Tablo 55. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (prospektif)

	Düşük Kemik Kütlesi (n:11) (n %)	Normal Kemik Kütlesi (n:29) (n %)	p
48 – 144 ay	6 (54,5)	21 (72,4)	0,265
145 – 216 ay	2 (18,2)	6 (20,7)	
>216 ay	3 (27,8)	2 (6,9)	

Kemik kütlesi beklenenden düşük olan 11 hastanın, 6'sı (%54,5) 48 - 144 ay yaş aralığında, 2'si (%18,2) 144 – 216 ay yaş aralığında, 3'ü (%27,8) 216 aydan büyüktü. Yaş ile kemik kütlesinin beklenenden düşük olması arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,265) (Tablo 55).

Tablo 56. Kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastaların nutrisyonel durumları (prospektif)

	Düşük Kemik Kütlesi (n:11) (n %)	Normal Kemik Kütlesi (n:29) (n %)	p
Zayıf	2 (18,2)	0	0,036
Normal	6 (54,5)	23 (84,4)	
Fazla kilolu	1 (9,1)	5 (17,2)	
Obez	2 (18,2)	1 (3,4)	

*18 yaşından küçük hastalar VKİ persentiline göre değerlendirilmiştir.

Vücut kitle indeksine göre hastalar gruplandığında zayıf olan 2 (%100) hastanın hepsinde kemik kütlesi beklenenden düşük bulundu. Diğer kemik kütlesi beklenenden düşük bulunan hastalardan 6'sı (%54,5) normal kilolu, 1'i (%9) fazla kilolu, 2'si (%18,2) obezdi (Tablo 56). Sonuç olarak; hastaların vücut kitle indeksine göre nutrisyonel durumları ile kemik kütlesi beklenenden düşük olması arasında anlamlı ilişki mevcuttu ve bu ilişki zayıf hastalardan kaynaklanıyordu ($p=0,036$).

Tablo 57. FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan kemik kütlesi beklenenden düşük olanların cinsiyete göre dağılımı (prospektif)

	Düşük Kemik Kütlesi (n:11) (n %)	Normal Kemik Kütlesi (n:29) (n %)	P
Erkek	6 (54,5)	13 (44,8)	0,583
Kız	5 (45,5)	16 (55,2)	

DXA çekimi yapılan 19 erkek hastanın 6'sında (%31,6), 21 kız hastanın 5'inde (%23,8) kemik kütlesi beklenenden düşük bulundu ve kemik kütlesi beklenenden düşük olması ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,583$) (Tablo 57).

4.2.4 Lipid profilinin değerlendirilmesi

İki yaşından büyük olan diyet grubundaki 42 (%66,6), BH4 kullanan grupta 13 (%50), HFA grubunda 19 (%57,5) hastada trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri ölçüldü.

Ortanca trigliserid düzeyi açısından izlem grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($p=0,017$) ve bu farklılık diyet yapan grubun ortanca trigliserid düzeyinin HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanıyordu ($p=0,021$). Ancak trigliserid düzeyi yaşa göre değerlendirildiğinde trigliserid yüksekliği açısından izlem grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,352$). Ortalama total kolesterol, HDL düzeyleri ve ortanca LDL düzeyi açısından da izlem grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,193$, $p=0,382$ ve $p=0,114$) Total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri yaşa göre değerlendirildiğinde ise, total kolesterol ve LDL için anlamlı farklılık bulunmazken, diyet yapan grupta HDL'nin düşük olma sıklığı (%40,5), HFA grubuna göre (%5,3) anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,003$) (Tablo 58).

Tablo 58. Lipid profilinin izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)

	DİYET (n:42)	BH4 (n:13)	HFA (n:19)	P
Trigliserid (mg/dl)	98 (82,5 – 135,2)	89 (66 – 100,5)	79 (55 – 99)	0,017 ^a
Trigliserid yüksekliği (n %)	16 (38,1)	3 (23,1)	4 (21,1)	0,352
Total kolesterol (mg/dl)	129 ± 21	142 ± 19	134 ± 26	0,193
Total kolesterol düşüklüğü (n%)	15 (35,7)	3 (23,1)	4 (21,1)	0,503
LDL (mg/dl)	62,5 (52,5 – 74,5)	68 (56 – 90,5)	70 (57,6 – 82)	0,382
LDL yüksekliği (n %)	1 (2,4)	-	-	-
HDL (mg/dl)	46 ± 10,4	51,6 ± 11,1	50,7 ± 9,2	0,114
HDL düşüklüğü (n %)	17 (40,5)	1 (7,7)	1 (5,3)	0,003

^a Diyet – HFA arasında p=0,021

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Tablo 59. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların lipid düzeylerinin yaş grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)

	24-144 ay (n:58)	145-216 ay (n:9)	>216 ay (n:7)	P
Trigliserid (mg/dl)	93 (74,7 – 114,5)	94 (68,5 – 104,5)	103 (80 – 151)	0,548
Trigliserid yüksekliği (n %)	21 (36,2)	0	2 (28,6)	0,093
Total kolesterol (mg/dl)	132,4 ± 22,3	136,2 ± 29,7	130,7 ± 21,9	0,876
LDL (mg/dl)	63,5 (53 – 79,5)	70 (51 – 87,5)	69 (62 – 76)	0,727
LDL yüksekliği (n %)	1 (1,7)	-	-	-
HDL (mg/dl)	49,1 ± 10,1	49,2 ± 9,5	39,5 ± 11,2	0,068
HDL düşüklüğü (n %)	8 (13,8)	4 (44,4)	7 (100)	<0,001

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların lipid düzeyleri yaş grupları arasında karşılaştırıldığında hem ortanca trigliserid ve LDL değerleri hem de ortalama total kolesterol ve HDL düzeylerinde yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,548$, $p=0,727$ ve $p=0,876$). Lipid düzeyleri yaşa göre referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde ise sadece HDL düşüklüğünde gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Bu farklılık 216 aydan büyük olan hastalarda HDL düşüklüğü sıklığının (%100), 24-144 ay yaş aralığındaki hastalara göre (%13,8) anlamlı olarak fazla olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 59).

4.3 Ailelerin Sosyo-Ekonomik Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Hastaların ebeveynleri poliklinik vizitleri sırasında anne ve baba yaşı, anne ve babanın öğrenim durumu, ailedeki çocuk sayısı, ailede kronik hastalık varlığı, anne - baba arasında akraba evliliği varlığı, ikamet ettikleri yer ve gelir düzeyleri açısından sorgulandı. Retrospektif olarak incelenen hastaların ikamet ettikleri yer ve anne – baba arasında akraba evliliği varlığı ile ilgili bilgilere dosya kayıtlarından ulaşıldı.

Hem ortalama anne yaşında, hem ortalama baba yaşında izlem grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$). Diyet grubundaki hastaların anne yaş ortalaması hem BH4 kullanan gruptan ($p=0,011$) hem HFA grubundan ($p=0,006$) anlamlı olarak büyüktü. Yine diyet grubundaki hastaların baba yaş ortalaması hem BH4 kullanan gruptan ($p=0,009$) hem HFA grubundan ($p<0,001$) anlamlı olarak büyük bulundu (Tablo 60).

Hastaların Kayseri'de ikamet edip etmedikleri sorgulandığında, Kayseri'de ikamet eden hasta oranı gruplar arasında benzer bulundu ($p=0,962$). Diyet yapan gruptaki hastaların %18'i, BH4 kullanan gruptaki hastaların %16,7'si ve HFA grubundaki hastaların %13,3'ü kırsal bölgede yaşıyordu. İzlem grupları arasında kırsal bölgede yaşama sıklığı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,815$) (Tablo 60).

Anne – baba arasında akraba evliliği sıklığı, kardeş sayısı açısından izlem grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,085$ ve $p=0,697$). Ailesinde kronik hastalığı olan birey varlığı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,102$) (Tablo 60).

Tablo 60. Ailelerin demografik tanımlayıcı özellikleri (prospektif)

		DİYET	BH4	HFA	p
Anne yaşı (yıl) (n:128)		34,5 ± 6,9 (n:60)	30,1 ± 4,9 (n:24)	30,7 ± 5,6 (n:44)	0,002 ^a
Baba yaşı (yıl) (n:128)		38,9 ± 7,1 (n:60)	34,6 ± 3,4 (n:24)	34,1 ± 5,1 (n:44)	<0,001 ^b
Kardeş sayısı (n %)	1 - 2	35 (57,4)	19 (70,4)	30 (61,2)	0,697
	3 - 4	20 (32,8)	7 (25,9)	17 (34,7)	
	>4	6 (9,8)	1 (3,7)	2 (4,1)	
İkamet (n %)	Kayseri	29 (49,2)	11 (45,8)	22 (47,8)	0,962
	Kayseri dışı	30 (50,8)	13 (54,2)	24 (52,2)	
Yerleşim (n %)	Şehir	50 (82)	20 (83,3)	39 (86,7)	0,815
	Kırsal	11 (18)	4 (16,7)	6 (13,3)	
Ailede kronik hastalık varlığı (n %) (n:132)		25 (41,7)	9 (34,6)	10 (21,7)	0,102
Akraba evliliği varlığı (n %) (n:106)		22 (48,9)	6 (27,3)	11 (28,2)	0,085

^a Diyet – BH4 arasında p=0,011 ve Diyet – HFA arasında p=0,006

^b Diyet – BH4 arasında p=0,009 ve Diyet – HFA arasında p<0,001

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Anne ve baba öğrenim durumu açısından izlem grupları arasında (sırasıyla p=0,408 ve p=0,906) anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 61 – 62).

Tablo 61. Anne öğrenim durumunun izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)

	DİYET (n %)	BH4 (n %)	HFA (n %)	P
Yok	5 (8,3)	1 (4,2)	3 (7)	0,408
İlkokul	18 (30)	6 (25)	13 (30,2)	
Ortaokul	14 (23,3)	5 (20,8)	12 (27,9)	
Lise	14 (23,3)	9 (37,5)	14 (32,6)	
Lisans	8 (13,3)	3 (12,5)	0	
Yüksek lisans	1 (1,7)	0	1 (2,3)	

Tablo 62. Baba öğrenim durumunun izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)

	DİYET (n %)	BH4 (n %)	HFA (n %)	P
Yok	-	-	-	0,906
İlkokul	15 (25)	8 (33,3)	13 (30,2)	
Ortaokul	13 (21,7)	3 (12,5)	8 (18,6)	
Lise	18 (30)	9 (37,5)	13 (30,2)	
Lisans	14 (23,3)	4 (16,7)	8 (18,6)	
Yüksek lisans	-	-	1 (2,3)	

Tablo 63. Ailelerin gelir düzeylerinin izlem grupları arasında karşılaştırılması (prospektif)

	DİYET (n %)	BH4 (n %)	HFA (n %)	P
<2000 TL	30 (50)	14 (58,3)	25 (58,1)	0,258
2000 – 4000 TL	16 (26,7)	7 (29,2)	15 (34,9)	
>4000 TL	14 (23,3)	3 (12,5)	3 (7)	

Ailelerin gelir düzeyleri izlem grupları arasında karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,258$) (Tablo 63).

FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların diyete uyum durumuna göre ailelerinin özellikleri karşılaştırıldığında ortalama anne yaşı açısından anlamlı farklılık yokken ($p=0,130$),

diyete uyumsuz olan grupta ortalama baba yaşı ($40,3 \pm 7,9$ yıl), diyete uyumlu gruba göre ($36,2 \pm 4,4$ yıl) anlamlı olarak büyük bulundu ($p=0,035$) (Tablo 64). Hastaların kardeş sayıları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,432$) (Tablo 64).

Tablo 64. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların ailelerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması (prospektif)

		UYUMLU	UYUMSUZ	p
Anne yaşı (yıl) (n:60)		$32,6 \pm 5$ (n:20)	$35,4 \pm 7,5$ (n:40)	0,130
Baba yaşı (yıl) (n:60)		$36,2 \pm 4,4$ (n:20)	$40,3 \pm 7,9$ (n:40)	0,035
Kardeş sayısı (n %)	1-2	14 (70)	21 (51,2)	0,432
	3-4	5 (25)	15 (36,6)	
	>4	1 (5)	5 (12,2)	
İkamet (n %)	Kayseri	11 (55)	18 (46,2)	0,520
	Kayseri dışı	9 (45)	21 (53,8)	
Yerleşim (n %)	Şehir	18 (90)	32 (78)	0,312
	Kırsal	2 (10)	9 (22)	
Ailede kronik hastalık varlığı (n:60) (n %)		5 (25)	20 (50)	0,096

(n %) değerleri sütuna göre verilmiştir.

Diyete uyumlu gruptaki hastaların %45’i, diyete uyumsuz gruptaki hastaların %53,8’i Kayseri dışında ikamet ediyordu ve Kayseri dışında ikamet eden hasta sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,520$) (Tablo 64).

FA’den kısıtlı diyet yapan hastaların şehirde veya kırsalda ikamet etmeleri ile diyete uyum durumları arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,312$) (Tablo 64).

Ailede kronik hastalığı olan birey varlığı ile diyete uyum durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,096$) (Tablo 64).

Tablo 65. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların anne öğrenim durumlarının karşılaştırılması (prospektif)

	UYUMLU (n %)	UYUMSUZ (n %)	p
Yok	1 (5)	4 (10)	0,672
İlkokul	6 (30)	12 (30)	
Ortaokul	4 (20)	10 (25)	
Lise	4 (20)	10 (25)	
Lisans	4 (20)	4 (10)	
Yüksek lisans	1 (5)	0	

Tablo 66. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların baba öğrenim durumlarının karşılaştırılması (prospektif)

	UYUMLU (n %)	UYUMSUZ (n %)	p
Yok (n	-	-	0,720
İlkokul	4 (20)	11 (27,5)	
Ortaokul	4 (20)	9 (22,5)	
Lise	8 (40)	10 (25)	
Lisans	4 (20)	10 (25)	
Yüksek lisans	-	-	

FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların diyete uyum durumu ile anne – baba öğrenim durumu arasında anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla $p=0,672$ ve $p=0,720$) (Tablo 65 - 66).

Tablo 67. “Diyete uyumlu” ve “diyete uyumsuz” hastaların ailelerinin gelir düzeylerinin karşılaştırılması (prospektif)

	UYUMLU (n %)	UYUMSUZ (n %)	p
<2000 TL	10 (50)	20 (50)	0,939
2000 – 4000 TL	6 (30)	10 (25)	
>4000 TL	4 (20)	10 (25)	

Ailelerin gelir düzeyi ile diyete uyum durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,939$) (Tablo 67).

5. TARTIŞMA

Fenilketonüri ve daha hafif formu olan HFA, fenilalalin hidroksilaz enzimini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli en sık görülen kalıtsal aminoasit metabolizması hastalığıdır. Tedavi edilmediğinde ağır nörolojik bozukluklara yol açan FKÜ, yenidoğan tarama yöntemiyle yenidoğan döneminde tanı konulduğunda erken tedavi ile klinik bulguların ortaya çıkmasının engellenebildiği bir kalıtsal metabolizma hastalığıdır. Yenidoğan tarama testleri, doğumdan sonraki 3 – 5. günlerde, Guthrie kağıtlarına topuktan emdirilmiş kan alınarak ilgili merkezlerce çalışılmaktadır. FA değerinde yükseklik saptanması durumunda olgular en yakın uzman merkezlere yönlendirilir ve takibe alınır. Bu merkezlerde gerekli analizlerle tekrar değerlendirilerek FKÜ tanısı konulmaktadır. Tanı konulduktan sonra başlanan tedavilerle FA, hedeflenen düzeylerde tutulmaya çalışılır. FA'den kısıtlı diyet, FKÜ'lü hastalarda ilk uygulanan ve günümüzde de uygun görülen hastalarda hala kullanılan tedavi yöntemidir. 2007 yılından itibaren ise FAH enziminin kofaktörü BH4'ün sentetik formu sapropterin, rezidual enzim aktivitesi olan hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Hastalar öncelikle BH4 yanıtlılık testi ile değerlendirilir. Bu testte BH4 yanıtı olduğu belirlenen FKÜ hastalarına, diyetle birlikte sapropterin verilmesi, FA düzeylerinde daha fazla düşme, günlük FA toleransında artış, FA'den kısıtlı diyetle serbestleşme ve hatta FA'den kısıtlı diyetin sonlandırılmasını sağlayarak hastaların yaşam kalitesinde artma ve normal IQ ve nöropsikolojik fonksiyona sahip olmalarını sağlar. Hastalar, yenidoğan döneminden erişkinliğe kadar, kısıtlı FA içeren özel ürünlerin, bazı tahılların, sebze ve meyvelerin oluşturduğu özellikli bir beslenme biçimi ile beslenir. Hastaların büyümeleri için gerekli

olan protein, karbonhidrat, yağ, vitamin ve mineralleri önerilen düzeyde almaları şarttır. Bu koşulları sağlamak adına çocuk yaş grubu hastalarda ailelerin özel eğitimi ön plana çıkmaktadır. Bu eğitimlerin bilgili ve tecrübeli merkezlerce verilmesi gerekmektedir.

Yüksek kan FA değerine yaklaşımda diyet uyumsuzluğu öncelikle sorgulanmalıdır, hastanın diyeti mutlaka gözden geçirilmelidir. Tam tersi olarak düşük FA değerinden de kaçınmak gerekir, çünkü; FA eksikliği malnutrisyon, megaloblastik anemi, nöbet dahil ölüme kadar gidebilecek riskleri taşır.

Çalışmaya tedavi edilmemiş FA düzeyi 120 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olan tüm hastalar dahil edildi. Poliklinik kontrolleri sırasında hastaların aileleri ile görüşülerek çalışmanın ayrıntıları anlatıldı ve kabul eden ailelerin çocukları çalışmaya alındı. 2016 yılında da Erciyes Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniği'nde takip edilen hastaların çalışmanın başladığı döneme kadar yapılan tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Prospektif süreçteki değerlendirme ile retrospektif dönemdeki değerlendirme arasında en az 1 yıl süre geçmesine dikkat edildi.

Çalışmada; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda FKÜ ve HFA nedeniyle izlenen, fenilalaninden kısıtlı diyet veya BH4 tedavisi alan veya tedavi ihtiyacı olmadan takip edilen hastaların antropometrik ölçümler ile büyümelerinin değerlendirilmesi, mikrobeyin eksikliği ve kemik mineral yoğunlukları açısından değerlendirilmeleri, tedavi alanlarda tedaviye uyumun değerlendirilmesi ve ailelerin sosyoekonomik durumlarının belirlenmesi amaçlandı.

Avrupa'da yayınlanan son FKÜ rehberinde tedavi edilmemiş, FA düzeyi 360 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altında olan HFA hastalarının en az 1 yıl takibine devam edilmesi önerilmiştir, ancak sonraki takipleri ile ilgili öneride bulunulmamıştır (31). Başka bir derlemede de 5 yaşına kadar tedavi edilmemiş FA düzeyi 120–360 $\mu\text{mol/L}$ olanlarda diyetsiz takibe devam edilmesi önerilmekte iken, 360–600 $\mu\text{mol/L}$ olanlar ile ilgili görüş birliği olmadığı belirtilmiştir (48). Bu çalışmada çalışmaya dahil edilen hastalar içinde HFA grubunda retrospektif olarak incelenen hastalardan 145 aydan büyük, prospektif olarak incelenen hastalardan da 216 aydan büyük hasta olmadığı, yani HFA hastalarının takibe devam etmedikleri görüldü.

FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastaları tanı anı FA değerlerine göre sınıflandırıldığında hastaların büyük çoğunluğunun (retrospektif %93, prospektif %92) ağır FKÜ olduğu görüldü. Orta FKÜ olan retrospektif hasta grubunda 1 (%1,4) hasta var iken, prospektif hasta grubunda yoktu. Literatüre baktığımızda ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada da benzer (hafif FKÜ %7,4, ağır FKÜ %92,6) oranlar bulunduğu görüldü (172). Daha fazla sayıda yapılmış bir çalışmada ise hastaların %78,4'ü ağır FKÜ, %13,6'sı orta FKÜ, %8'i hafif FKÜ olarak bulunmuştu ve orta FKÜ hasta oranı bu çalışmaya göre fazlaydı (173).

FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ olgularında beslenmenin yeri tartışılmazdır. Bu olguların FA gibi esansiyel aminoasitten kısıtlı beslendiği dikkate alınacak olursa büyüme ve gelişmelerinin sık ve özenle izlenmesi gerekmektedir. Literatürde FKÜ olgularının büyümesi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında büyüme açısından normal popülasyona göre FKÜ olgularının bir farkı olmadığı, bazılarında daha kilolu olduklarından bahsedilmektedir (28-30, 113, 120-125). Bu çalışmada hem vücut ağırlığı Z skoru ve persentili hem de vücut kitle indeksi Z skoru ve persentili açısından FA'den kısıtlı diyet yapan grup ile BH4 kullanan grup ve HFA grubu arasında hem retrospektif hem prospektif olarak anlamlı farklılık bulunmadı, ancak retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda fazla kilolu veya obez olma sıklığı HFA grubunda, hem FA'den kısıtlı diyet yapan gruba göre hem BH4 kullanan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Bu durum; Couce ve ark.'nın yaptığı çalışmada da belirttikleri gibi, FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların, HFA hastalarına göre daha fazla karbonhidrat tüketmesi ve bu karbonhidratın ana kaynağının fenilalaninsiz aminoasit karışımı olması ile ilişkili olabilir (174). Diğer taraftan HFA ile FA'den kısıtlı diyet yapan hastalar arasında fazla kilolu veya obezite açısından anlamlı fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (141, 120, 124). 2016'da yayınlanan bir derlemede; iyi metabolik kontrollü FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında obezite ve fazla kilolu hasta prevalansının artmadığı sonucuna varılmıştır (135). BH4 kullanan hastalarda fazla kilolu olma yüzdesinin HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması ile ilgili olarak literatüre bakıldığında bir çalışmada BH4 kullanan hastaların tedaviye başladıktan sonraki 5 yıllık takiplerinde VKİ Z skorlarında farklılık bulunmamış, ancak vücut ağırlığı Z skorlarında anlamlıya yakın bir artış olduğu gösterilmiştir (175). Ancak bu çalışmada BH4 kullanan

gruptaki hastaların kaç yıldır BH4 kullandıkları, öncesinde FA'den kısıtlı diyet yapıp yapmadıkları dikkate alınmadı ve bu çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak ortaya çıktı.

Literatürdeki bir çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan, diyete uyumsuz kız hastalarda fazla kilolu veya obez olma durumunun arttığı gösterilmiştir (30). Sekiz merkezli uluslararası yapılan bir çalışmada da hem erişkin hem çocukluk çağında FA'den kısıtlı diyet yapan kız hastalarda fazla kilolu ve obezite oranının genel popülasyona göre arttığı bildirilmiştir (29). Bu çalışmada ise kızlarda ve erkeklerde fazla kilolu veya obez olma sıklığı hem retrospektif olarak hem prospektif olarak benzer bulundu ancak diyet uyum durumu ile birlikte değerlendirilmedi. Belanger-Quintana ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sadece ağır FKÜ hastalarında puberte döneminde fazla kilolu olma sıklığının genel popülasyona göre fazla olduğu gösterilmiştir (124). Rocha ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde, 10-16 yaş grubundaki hastalarda fazla kilolu olma veya obezite sıklığının kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir (126). Ülkemizden yayınlanan bir çalışmada 5-10 yaş arasında obezite görülme sıklığının 5 yaşından küçük hastalara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (32). Yine ülkemizden yayınlanan başka bir çalışmada da ilerleyen yaşla obezite ve fazla kilolu olma sıklığının arttığı sonucuna varılmıştır (173). Bu çalışmada ise obez veya fazla kilolu hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımında anlamlı fark bulunmadı.

FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların, özellikle kendileri besinlere ulaşabilecekleri yaşa geldiklerinde, ailelerin gözetiminden çıkarak yüksek enerjili besinleri seçmeleri, bu hastalarda özellikle yaşın artmasıyla fazla kilolu olma ve obezite riskini arttırdığı düşünülebilir. Literatürde FKÜ hastalarında fiziksel aktiviteyi değerlendiren bir yayın olmamakla birlikte, bu hastaların sosyal olarak kendilerini izole ettikleri ve artmış anksiyete nedeniyle spor faaliyetlerine katılmadıkları ve bunun da obezite ve fazla kilolu olma açısından risk oluşturduğu düşünülmektedir (30, 32, 124).

Obezite açısından risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilen diyete uyum durumu Acosta ve ark.'nın yaptığı çalışmada değerlendirilmiş ve FA düzeyi yüksek olan hastalarda VKİ'nde artış olduğu gösterilmiştir (113). Ülkemizde yapılan bir çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların hem diyete uyum durumları ile hem de FKÜ alt grupları ile obez veya fazla kilolu olmaları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (173). Bu çalışmada da obez veya fazla kilolu olmanın yanında VKİ Z skoru, VKİ persentili ile

de hastaların diyetle uyum durumları ve FKÜ alt grupları arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışmada kontrol grubu olmamasından dolayı veriler toplum geneli ile kıyaslanacak olursa; 2013 TNSA (Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması) verilerine bakıldığında 0-5 yaş arasında VKİ, 2 SDS'nin üstünde olan çocukların oranı %11 olarak bulunmuştur (177). 2010 TBSA (Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması) verilerine göre ise 0-5 yaş arasında VKİ, 2 SDS'nin üzerinde olan çocukların oranı %8,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise FA'den kısıtlı diyet yapan hastalara bakıldığında obezite oranı prospektif olarak değerlendirilen 0-5 yaş arası hastalarda %10, retrospektif olarak değerlendirilenlerde ise %12 ve TNSA 2013 sonuçlarına göre toplum geneline benzer oranda bulundu (177). 6-18 yaş aralığında obezite oranı retrospektif değerlendirilen hastalarda %8,3, prospektif değerlendirilen hastalarda %9,7 olarak saptandı. TBSA 2010 verilerine göre ise 6-18 yaş aralığında obezite oranı %8,2 bulunmuştur ve bu çalışmadaki oranlara yakındır (176). TBSA 2010'a göre toplumda fazla kilolu olma oranı ise 0-5 yaş aralığında %17,9, 6-18 yaş aralığında %14,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan grupta fazla kilolu hasta oranı 0-5 yaş aralığında %16 (retrospektif) ve %13,3 (prospektif), 6-18 yaş aralığında %16,7 (retrospektif), %12,9 (prospektif) olarak bulunmuştur. Sonuç olarak fazla kilolu hasta sıklığı genel popülasyondaki fazla kilolu hasta sıklığına yakındır.

Çalışmada VKİ'ne göre zayıf hastalar da bulunmaktaydı. Retrospektif olarak değerlendirilen FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan 18 yaşından küçük olanlarda VKİ persentiline göre 1 (%1,6) hasta, 18 yaşından büyük olanlarda 3 (%27,5) hasta zayıf olarak bulundu, VKİ Z skoruna göre 18 yaşından küçük zayıf hasta yoktu. TBSA 2010 verilerine göre 19-30 yaş aralığında zayıflık görülme sıklığı %5,1 olarak belirtilmiştir (176). Bu çalışmadaki retrospektif olarak değerlendirilen FA'den kısıtlı diyet yapan ve zayıf olan 3 hastanın 2'si MMR olan hastalardı, bu nedenle sağlıklı topluma göre zayıf olma sıklığının daha yüksek bulunduğu düşünüldü. Prospektif olarak değerlendirilen hastalardan ise FA'den kısıtlı diyet yapan 0-5 yaş aralığındaki 3 (%10) hastanın, 6-18 yaş aralığındaki 1 (%3,2) hastanın VKİ Z skoru -2'den küçüktü. 18 yaşından büyük grupta ise 1 (%6,2) hasta zayıf bulundu. Zayıf (VKİ < -2 SDS) olma yüzdesi 0-5 yaş aralığında %5,6 ve 6-18 yaş aralığında %3,9 olarak bulunan TBSA 2010 verilerine göre karşılaştırıldığında, bu çalışmada zayıf olma sıklığı toplum geneline göre 0-5 yaş

aralığında daha fazla, 6-18 yaş aralığında daha az bulundu. 18 yaşın üzerindeki grupta zayıf olma sıklığı yine genel populasyona göre fazla bulundu, ancak bu hasta yine mental motor geriliği olan hastaydı ve sağlıklı toplum verileri ile kıyaslanması doğru olmazdı. Son 20 yıl içinde yayınlanan çalışmalara bakıldığında, literatürde FKÜ hastalarında malnutrisyon sıklığının arttığını gösteren çalışma sayısı çok azdır, aksine çalışmalar daha çok fazla kilolu ve obezite sıklığının arttığını gösterme yönündedir. 2008 yılında Ankara’da yapılmış bir çalışmada FA’den kısıtlı diyet yapan hastalarda, 1-3 yaş aralığında VKİ 5. percentilin altında olan hasta yüzdesi %11,4 iken 4 -6 yaş aralığında %7,7 olarak bulunmuştur. Bahsedilen çalışmanın üzerinden 10 yıl geçmiş olması göz önünde bulundurulursa, malnutrisyon sıklığının daha fazla olması, o dönemde FKÜ hastalarının nutrisyonel durumuna daha az dikkat edilmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmada, hastaların büyümelerini değerlendirmede kullanılan bir diğer parameter olan yaşa göre boy Z skoru ve yaşa göre boy percentili ortanca değerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu. Hem retrospektif hem de prospektif olarak değerlendirilen hastalarda boy Z skoru ortanca değeri; diyet yapan grupta sıfırdan küçüktü ve HFA grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ortanca boy percentili ise BH4 kullanan ve diyet yapan grupta HFA grubuna göre düşük bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı. Literatürde de bu sonuçları destekleyen yayınlar bulunmaktadır. Thiele ve ark.’nın yaptığı çalışmada büyüme hızının özellikle ilk 2 yıl ve puberte döneminde olumsuz etkilendiği gösterilmiştir. Ancak bu durumun çocukluk çağında kazein hidrolizat alan hastalarda, amino asit karışımı alan hastalarla karşılaştırıldığında daha belirgin olduğu görülmüştür (114). 2001 yılında yayınlanmış bir çalışmada, FA’den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında yaş, VKİ, plazma FA ve prealbumin seviyelerinin boy üzerine etkileri incelenmiş ve prealbumin seviyesi 20 mg/dl’nin altında olan çocuklarda, 20 mg/dl’nin üzerinde olanlara göre yaşa göre boy uzunluğunda 46 percentil kaybı olduğu gösterilmiştir (117). Echevarria ve ark.’nın çalışmasında da hem FKÜ hem hafif HFA hastaları büyüme açısından normal populasyonla karşılaştırılmış ve FKÜ hastalarında özellikle 0-2 yaşta ve erişkin boyuna ulaştığı dönemde referans populasyona göre boy Z skorunun 50. percentilin altına düştüğü gösterilmiştir. Ancak hafif HFA hastalarının büyümelerinde etkilenme gözlenmemiştir (115). Cömert ve Köksal’ın yaptıkları yayında da FKÜ hastalarında boy kısalığının 10-19 yaş aralığında, 5 yaşından küçük hastalara göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (32). Moueminoglou’nun 2013’te

tıpta uzmanlık tezi olarak yayınladığı çalışmada da FA'den kısıtlı diyet yapan 5-15 yaş arası hastalarda boy kısalığı görülme sıklığı genel popülasyona göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur (173). Aynı çalışmada boy kısalığı oranları diyete uyum durumları ile karşılaştırılmış, anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu çalışmada ise retrospektif olarak değerlendirilen hastaların ortanca boy persentili diyete uyumlu grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Boy için Z skoru diyete uyumsuz hastalarda sıfırdan küçük (-0,79) bulundu, ancak diyete uyumlu grupla aralarında istatistiksel farklılık yoktu. Kısa boylu veya cüce hasta sıklığı ise iki grup arasında benzerdi. Köse ve Arslan'ın 2019'da yayınlanan çalışmasında ise diyete uyumsuz hastalarda boy için Z skoru, diyete uyumlu hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (141). Boy kısalığı olan hastaların tamamı Erciyes Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü tarafından değerlendirildi, ancak organik bir neden bulunamadı. Bu arada hastaların boy durumlarını değerlendirirken ailesel hedef boyunun da göz önünde bulundurulması daha doğru sonuçlar verebilirdi ve bu da çalışmanın kısıtlılıklarından biri olarak değerlendirildi. Diğer taraftan, literatürde FA'den kısıtlı diyet tedavisinin hastaların boy için Z skorunu etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (113, 120, 124, 141). Bunlardan biri olan Evans ve ark.'nın çalışmasında yalnızca FA'den kısıtlı diyet yapan ve hem FA'den kısıtlı diyet yapan hem BH4 kullanan hastalar boy Z skorları açısından hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile kıyaslanmış ve anlamlı farklılık bulunamamıştır (120).

TBSA 2010 verilerine göre Türkiye'de boy Z skoru -2'nin altında olan hasta oranı 0-5 yaş aralığında %11,5 iken 6-18 yaş aralığında %6,8'dir (176). Bu çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda 6-18 yaş aralığında boy Z skoru -2'nin altında olan hasta oranı, %11,1 (retrospektif) ve %3,2 (prospektif) olarak hesaplandı. 0-5 yaş aralığındaki hastalardan boy Z skoru -2'nin altında olan hasta yoktu. Buna göre boy kısalığı, toplum geneline göre 0-5 yaş grubunda daha az, 6-18 yaş grubunda daha fazla bulundu.

Çalışmada 18 yaşından büyük, antropometrik ölçümleri yapılan, retrospektif olarak değerlendirilen 12, prospektif olarak değerlendirilen 16 hasta vardı. Retrospektif olanlardan biri BH4 kullanan gruptaydı, diğer hastaların hepsi FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ grubundaydı. Bu hastalar VKİ'ne göre sınıflandırıldığında, FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda obezite görülmezken, prospektif olarak değerlendirilen hastaların %12,5'u, retrospektif olarak değerlendirilen hastaların ise %9,1'i fazla kiloluydu. Bu oranlar toplum geneli ile kıyaslanacak olursa; Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

Raporu 2010'da 19-30 yaş arasındakilerde %26,9 olarak belirtilen fazla kilolu olma oranına göre düşük bulunmuştur (176). Literature baktığımızda erişkin FKÜ hastaları ile yapılan çalışmaların çoğu nörokognitif fonksiyonlar üzerinedir, nutrisyonel durumlarını değerlendiren fazla sayıda çalışma yoktur. Hasta sayısı az da olsa, bu çalışma, 18 yaş üzerindeki hastaların antropometrik ölçümlerinin değerlendirildiği nadir çalışmalardan biridir. 2018'de yayınlanan 20 yaşın üzerindeki FKÜ hastaları ve kontrol grubunun komorbid durumlar açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, FKÜ hastalarında fazla kilolu olma sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (178). 2002 yılında yayınlanan erişkin FKÜ hastaları ile yapılmış eski bir çalışmada da obezite oranı FA'den kısıtlı diyetle devam edenlerde %33,3, diyetle devam etmeyenlerde %16,4, toplamda ise %18,6 olarak saptanmıştır (69). Robertson ve ark.'nın FA'den kısıtlı diyet yapan, 236 erişkin FKÜ hasta ile yaptıkları çalışmada, erişkin hastalarda obezite oranının, genel populasyona benzer olarak, gittikçe arttığı sonucuna varmışlardır (179). Rocha ve ark.'nın yaptığı çalışmada 19 yaş ve üzerindeki FKÜ hastalarının median boy uzunluğu, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (119). Bu çalışmada ise hastaların boy uzunlukları 18 yaşa ait boy Z skoruna göre değerlendirildiğinde, retrospektif olarak değerlendirilen 1 hastanın, prospektif olarak değerlendirilen 2 hastanın boy Z skoru -2'nin altındaydı.

Sonuç olarak; literatürdeki çalışmalar incelendiğinde FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların nutrisyonel ve boy durumları ile ilgili farklı sonuçlara ulaşılmaktadır. Bu nedenle, rehberlerde, FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarının antropometrik ölçümlerinin mutlaka her vizitte takip edilmesi önerilmektedir (31, 54, 62). 2012'de yayınlanan bir derlemede de belirtildiği gibi bu konuda prospektif, çok merkezli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (180).

Literatürde birçok çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda yaş ilerledikçe, özellikle de adölesan dönemde, diyetle uyumun azaldığı gösterilmiştir (67, 181-184). Bu durum, ailenin çocuk üzerindeki kontrolünün azalması ve çocuğun ailenin yanında olmadığı zamanın artması (okul, etkinlik vb. nedenlerle) ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak yaş ile kan FA düzeyi arasında pozitif korelasyon bulundu. 6-12 yaş aralığında ortanca FA düzeyi, 2-6 yaş ve 12-18 yaşa göre daha düşük bulunsada istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Garcia ve ark.'nın da belirttiği gibi tedaviye

uyumsuzluğun 2 yaş civarında başladığı görüldü (181). Literatürle uyumlu olarak özellikle adölesan ve erişkin dönemde en yüksek seviyelere ulaştığı görüldü (183, 184).

FA'den kısıtlı diyet ile doğal besinlerin tüketimi sınırlandırılan hastalarda yapılan çalışmalarda, bazı vitamin ve mineral eksiklikleri bildirilmiştir. Bu çalışmalara dayanarak fenilalaninsiz aminoasit içeren formulalardaki vitamin ve mineral miktarları değiştirilmiştir, yine de rehberler hastaların bazı vitamin ve mineral yeterlilik durumlarının da kontrol edilmesi gerektiğini önermektedir (31, 48, 54).

Demir bilişsel ve davranışsal gelişim için önemli olan mikrobeyinlerden biridir. Kırmızı et gibi ana demir kaynağını tüketemeyen FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında demir eksikliğinin görülüp görülmediği gündeme gelmiştir. Ancak, bu çalışmada da olduğu gibi, son yıllarda yapılan çalışmaların büyük bir kısmında FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda demir eksikliğinin görülmediği bunun da formulalara eklenen yüksek askorbik asitin demir emilimini artırması ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (185). Diyete uyumsuz hastalarda ferritin düşüklüğünün uyumlu olan hastalara göre daha sık görülmesi de bu varsayım ile ilişkili olabilir (186).

Bu çalışmada prospektif olarak değerlendirilen hastalarda, hem ortanca demir ve ferritin düzeyi, hem transferrin saturasyonu HFA grubunda FA'den kısıtlı diyet yapan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bunun yanında ferritin ve transferrin saturasyonu düşüklüğü HFA grubunda diyet yapan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık görülmüştür (Hatta diyet yapan hastaların hepsinin ferritin düzeyi normal aralıktadır.). Retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir değer bulunmuştur. Bu çalışmaya benzer olarak, Crujeiras ve ark.'nın yaptığı çalışmada da tedavi almayan hiperfenilalaninemi hastalarının, BH4 kullananların ve FA'den kısıtlı diyet yapanların ferritin düzeylerine bakılmış ve hafif HFA hastalarında, FA'den kısıtlı diyet yapan hastalara göre düşük bulunmuştur (186).

Çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda demir eksikliği görülmemesi literatürle uyumlu bulunmuştur (16, 106, 141, 186). Bu hastalarda demir eksikliğini gösteren çalışmalar daha geçmiş yıllara ait çalışmalardır (9, 10, 187), sonraki yıllarda fenilalaninsiz aminoasit karışımı ürünlerin içeriğindeki değişiklikler ile demir eksikliği görülmemeye başlanmıştır. Ancak yine de demir eksikliğinin FKÜ hastalarında

hastalığın gidişatını daha da kötüleştirebileceği göz önünde bulundurularak bu hastalarda demir parametrelerinin takip edilmesi önerilmektedir (31, 54, 69, 188).

FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan diyete uyumlular ile uyumsuzlar karşılaştırıldığında ortanca demir, ferritin, transferrin saturasyonu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır; Köse ve Arslan'ın çalışmasında, Schulpis ve ark.'nın çalışmasında da bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir (141, 185).

Vitamin B12'nin ana kaynakları fenilalanince zengin et, süt, süt ürünleri ve deniz ürünleri gibi hayvansal gıdalar olması nedeniyle, FA'den kısıtlı diyet alan FKÜ hastalarında beklenen klinik problemlerden birisi de vitamin B12 eksikliğidir.

Hanley ve ark. yavaş ilerleyici spastik paraparezi gelişen diyet tedavisine iyi uyum sağlamayan 18 yaşındaki bir FKÜ hastasında, megaloblastik anemi ve serum vitamin B12 düzeylerinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir (144). Aynı grubun 37 adolesan ve yetişkin FKÜ hastasında yaptığı başka bir çalışmada ise, hastaların %16'sının düşük, %16'sının da alt sınıra yakın vitamin B12 düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yapılan iki çalışmanın sonuçları da FKÜ hastalarındaki vitamin B12 eksikliğini destekler nitelikte bulunmuştur (145, 189).

Vitamin ve minerallerle zenginleştirilmiş fenilalaninsiz aminoasit karışımlarında yeterli düzeyde vitamin B12 vardır (190). Ancak bu formula mamalardan yeterli miktarda almayan diyete uyumsuz hastalarda ya da diyeti bırakan/gevşeten ve doğal protein kaynaklarından ve aminoasit karışımlarından yeterince tüketmeyen adolesan ve erişkin hastalarda vitamin B12 eksikliği görülmüştür (13, 137, 141, 143-146, 191). Diyet tedavisine devam eden vitamin/mineral destekli FA'siz aminoasit karışımı formulları tüketen ve metabolik kontrolü iyi olan hastalarda ise eksiklik görülmemiştir (141, 147).

Bu çalışmada ortanca vitamin B12 düzeyi FA'den kısıtlı diyet yapan grupta, hem BH4 hem HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur, ancak yaşa göre referans aralığına bakıldığında ise prospektif olarak değerlendirilen hastalarda hem HFA grubunda, hem BH4 grubunda vitamin B12 eksikliği görülme sıklığı diyet grubuna göre daha fazla bulunurken, retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda bu farklılık anlamlı düzeye ulaşamamıştır. Bunun yanında, bu çalışmada literatürle uyumlu olarak FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan diyete uyumlu olanların ortanca vitamin B12 düzeyi,

diyete uyumsuz olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (141, 186, 191). Ayrıca diyete uyumlu grupta vitamin B12 eksikliği görülmezken diyete uyumsuz hastalardan retrospektif olarak değerlendirilenlerden 3'ünde (%6,7), prospektif olarak değerlendirilenlerden 1'inde (%2) vitamin B12 eksikliği saptanmıştır.

Çalışmada, HFA ve BH4 kullanan grupta vitamin B12 yüksekliği görülmezken, FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda görülmesi de dikkati çekmektedir. Benzer durum Köse ve Arslan'ın çalışmasında da gösterilmiştir (141).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda folik asit düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (141, 148-150, 172, 186, 192) ve bu durumun FA'siz aminoasit karışımı formullardaki folik asit miktarının yaşa göre günlük önerilen miktardan fazla bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (147).

Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak olarak, FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların ortanca folik asit düzeyleri, BH4 kullanan ve HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunun yanında FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda folik asit eksikliği hiç görülmezken, hastaların %50- 60'ında folik asit düzeyi yaşa göre yüksek bulundu.

Demir, bakır gibi elementlerin eksikliğinin gündeme geldiği FA'den kısıtlı diyet tedavisi alan hastalarda aneminin de mutlaka araştırılması gerekmektedir. Arnold ve ark.'nın yaptığı çalışmada, FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında, tam kan sayımında Hb, Hct, eritrosit sayısı kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve bu durum ferritin ve prealbumin değerlerinin düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (10).

Bu çalışmada tam kan sayımında anemiye gösteren parametrelerden sadece Hb değerlendirilmiştir. Anemi sıklığı, FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda hem HFA grubundaki hem BH4 kullanan gruptaki hastalara göre daha az bulunmuştur (prospektif), ancak yine de FA'den kısıtlı diyet yapan %2,2 (retrospektif) - %6,8 (prospektif) hastada aneminin olması düşündürücüdür. Bu hastaların ferritin düzeyi normal bulunmuştur, fakat prealbumin ve bakır düzeyleri çalışılmaya dahil edilmediği için bilinmemektedir ve bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. HFA grubunun Hb düzeyi ortalamasının, hem retrospektif hem de prospektif dönemde FA'den kısıtlı diyet yapan gruba göre düşük bulunması, grupların yaş ortalamasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Retrospektif olarak değerlendirilen HFA grubundaki hastalarda FA'den kısıtlı diyet

yapan hastalara göre anemi sıklığının daha fazla olmasında, yine HFA grubundaki hastaların %63'ünün fizyolojik aneminin görüldüğü 0-24 ay yaş aralığında olmasının etkili olduğu da düşünülmektedir.

Acosta ve ark.'nın FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarla yaptıkları çalışmada, hastalarda anemiye rastlanmadığını bildirmişlerdir. Ancak anemi olmamasına rağmen hastalarda demir eksikliğinin görüldüğünü, bu nedenle hastaların sadece tam kan sayımının değil, demir parametrelerinin de değerlendirilmesini önermişlerdir (11). Ordooei ve arkadaşlarının 2012'de yayınlanan çalışmalarında da FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve anemi sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadığı belirtilmiştir, ancak hastaların bazılarının demir, folik asit ve vitamin B12 desteği aldığı görülmüştür (188). Gök ve ark.'nın çalışmasında ise FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda Hb, MCV (ortalama korpuskular hacim), RDW (eritrosit dağılım genişliği), eritrosit sayısı kontrol grubuna benzer bulunurken, Hct değerinin kontrol grubundan düşük bulunduğu belirtilmiştir (16).

FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında düzeyi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilen bir diğer element de çinkodur. Beslenmedeki çinkonun ana kaynağı hayvansal gıdalardır ve FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda eksikliği mutlaka araştırılmalıdır (193). Brezilya'da 2008'de yapılan bir çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların %37,5'inde eritrosit çinko düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (194). Taylor ve ark.'nın yaptığı eski bir çalışmada da FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların %42'sinde plazma çinko düzeyi düşük bulunmuştur (195). Gök ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum çinko düzeyinin, FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (16). Evans ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada ise günlük alınması önerilen çinko miktarından çok daha fazla alınmasına rağmen, FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların %71'inde plazma çinko düzeyi düşük bulunmuştur (196). Çinkonun büyüme üzerinde etkili önemli bir element olduğu bilinmektedir (197). Dobbelaere ve ark.'nın yaptığı çalışmada, FA'den kısıtlı diyet yapan 20 hastanın 19'unun serum çinko düzeyi normalin altında bulunmuş, ancak çinko düzeyi ile büyüme geriliği arasında ilişki gösterilememiştir (198).

Bu çalışmada ise hem ortanca serum çinko düzeyi hem de çinko eksikliği açısından FA'den kısıtlı diyet yapan grup ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

FA'den kısıtlı diyet yapan retrospektif olarak değerlendirilen 1 (%1,9), prospektif olarak değerlendirilen 5 (%7,5) hastada çinko eksikliği görülmüştür. Bu yüzdeler, FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda çinko eksikliğine işaret eden literatürdeki çalışmalara göre daha düşüktür.

Bridget ve ark. tarafından yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada aminoasit veya glikomakropeptid içeren medikal ürünler ile beslenen FA'den kısıtlı diyet yapan hastalar karşılaştırılmış, her iki grupta da hastaların günlük çinko alımlarının önerilen miktarın üzerinde olduğu ve hastaların çoğunun çinko düzeyinin normal aralıkta olduğu gösterilmiştir (106). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarda günlük çinko alımının önerilenin altında olmasına rağmen hastaların serum çinko düzeylerinin normal olduğu saptanmıştır (15). Benzer olarak Sivas Cumhuriyet Üniversitesi'nde FA'den kısıtlı diyet yapan hastalarla yapılan çalışmada da, hastaların %40'ının günlük önerilen miktardan daha az çinko aldığı, ancak hastaların hiçbirinde çinko eksikliğinin ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (199). Bu durum, çinkonun sıvı formlarda (vitamin-mineral destekli FA'siz L-aminoasit formulalarda olduğu gibi) alındığında, katı besinlerin içinde alınmasına nazaran daha iyi emilmesi ile ilişkili olabilir (200). Bu durumun aksine, FA'den kısıtlı diyet tedavisi alan hastaların %14'ünde çinko eksikliğinin gösterildiği bir çalışmada sadece 1 hastanın diyet ile yeterli çinko almadığı görülmüştür (147). Bu da iyonlarla yarışmalı etkileşim sonucunda çinko emiliminin azalması ile ilişkili olabilir (201, 202). Örneğin günlük kalsiyum alımı 1 gramı aştığında gastrointestinal sistemden çinko emiliminin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında çinko düzeyinin yıllık olarak takip edilmesi önerilmektedir (14).

İlk olarak, 1962 yılında FA'den kısıtlı diyet yapan 40 yaşında bir fenilketonüri hastasının kemik mineral yoğunluğunun düşük olduğunun bildirilmesi üzerine, FKÜ hastalarının kemik mineral yoğunluğu açısından durumu araştırılmaya başlanmıştır (203). Ancak günümüzde halen FKÜ hastalarında görülen düşük kemik mineral yoğunluğunun sıklığı, etiyolojisi ve takibi hakkında fikir birliği sağlanamamıştır.

Allen ve arkadaşlarının FA'den kısıtlı diyet yapan 32 FKÜ hastası ile yaptıkları kontrollü çalışmada, hastaların hem tüm vücut kemik yoğunluğu, hem de lumbal kemik yoğunluğu, hem boya göre hem de vücut ağırlığına göre değerlendirilmiş ve kontrol grubuna göre

düşük bulunmuştur. Bu hastaların diyetleri incelendiğinde ise, hepsinin kontrol grubuna göre daha fazla ve yeterli kalsiyum, fosfor ve magnezyum aldıkları belirtilmiştir (204). Hillman ve ark. ile Koura ve ark. 'nın çalışmalarında da kemik mineral yoğunluğu FA'den kısıtlı diyet alan FKÜ hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur, ancak bu çalışmalarda kemik mineral yoğunluğu Z skoru boya göre hesaplanmamıştır, bu da sonuçların güvenilirliğini azaltmıştır (22, 205). Çünkü yaşa göre boy kısalığı olanlarda Z skoru boy yaşına göre düzeltilmediğinde KMY olduğundan daha düşük hesaplanmaktadır (23). FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında düşük kemik mineral sıklığı ile yapılan çalışmalara bakıldığında çok farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Perez-Duenas ve arkadaşlarının 10-33 yaş aralığındaki 28 hastayla yaptığı çalışmada KMY Z skoru -1'den küçük olan hasta oranı %50 bulunmuştur. Ancak sadece KMY Z skoru -2 ve altında olanların oranı %17,8'dir (206). Modan – Moses ve ark. 'nın 31 erişkin klasik FKÜ tanılı hastanın incelendiği çalışmasında ise KMY Z skoru -1'in altında olan hasta %42 iken, -2'nin altında olan hasta yüzdesi %6,5 olarak bulunmuştur (21). Miras ve ark. 'nın çalışmasında ise 3 FKÜ alt grubunu da içeren (hafif, orta, klasik FKÜ) hem erişkin hem çocuk hastaların kemik mineral yoğunlukları ölçülmüş ve hastaların %14'ünde KMY Z skorunun -1'den küçük olduğu gösterilmiştir. KMY düşük olan hastaların günlük ortalama doğal protein alımının daha az olduğu ve vücut kitle indeksinin daha düşük olduğu bulunmuştur (207). Bu çalışmaların aksine; Geiger ve ark. yaptıkları çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan 9-20 yaş aralığındaki 20 hastada kemik mineral yoğunluğunu normal olarak bulmuşlardır. Ayrıca FA düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında da korelasyon olmadığını belirtmişlerdir (208). Sonuçların bu kadar geniş bir aralıkta çıkmasında hastaların yaşı, hastalığın alt grubu, kemik mineral yoğunluğunun ölçüldüğü anatomik yer ve tanımlamalardaki farklılıkların etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan grupta kemik kütlesi beklenenden düşük olan hasta yüzdesi %12,5 (retrospektif) ve % 33,3 (prospektif) olarak bulundu. Retrospektif olarak değerlendirilen grupta daha fazla sayıda hastanın DXA çekimi yapılmıştı, bu nedenle retrospektif sonuç daha anlamlı olabilir. Literatürdeki benzer özelliklerdeki 53 hasta ile yapılmış bir çalışmada KMY Z skoru -2'den düşük olan hasta oranı %19 bulunmuştur ve bu çalışmadaki sonuçlara yakındır (23). 2018'de Akdeniz Üniversitesi'nde FA'den kısıtlı diyet yapan 4-18 yaş aralığındaki 32 FKÜ hastası ile

yapılan çalışmada ise kemik mineral yoğunluğu Z skoru -2'nin altında olan hasta yüzdesi %25 olarak bulunmuştur (209). Görüldüğü gibi yapılan çalışmalar az sayıda hasta ile yapılmakta ve bu da yüzde olarak çıkan sonucu büyük oranda etkilemektedir.

Bu çalışmada diyetle uyum durumu ile düşük kemik kütlesi sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bunun yanında, 1966'dan 2013'e kadar FKÜ ile kemik mineral yoğunluğu üzerine yapılmış kontrollü çalışmaların meta-analizinin yapıldığı derlemede varılan sonuç ile uyumlu olarak hem retrospektif hem prospektif olarak değerlendirilen hastaların prospektif dönemdeki KMY Z skorları ile retrospektif dönemdeki yıllık ortalama FA düzeyleri arasında korelasyon yoktu (203).

Bu çalışmadaki, retrospektif olarak değerlendirilen hastalar içinde DXA çekimi yapılan 2 zayıf hastadan 1'inin, prospektif olarak değerlendirilen 2 zayıf hastanın ikisinin de kemik kütlesi beklenenden düşüktü. Miras ve ark.'nın çalışmasının sonuçlarına da paralel olarak zayıf olan hastalarda kemik sağlığının izlemi daha dikkatli yapılmalıdır (207).

Literatürde FKÜ hastalarındaki kemik mineral yoğunluğu ile kemik metabolizmasını gösteren belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında da yol gösterici bir sonuca varılamamıştır (210). Groot ve ark. yaptıkları çalışmada KMY Z skoru -2'nin altında olan FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında Ca, fosfor, ALP, Mg, 1,25-dihidroksi-vitamin D düzeylerini ölçmüşler ve sadece ALP ve fosfor düzeyini, KMY Z skoru -2 ve üzerinde olanlara göre daha fazla bulmuşlardır. Ancak aynı çalışmada KMY Z skoru -2'nin altında olan hastaların %33'ü 10 yaşın altında bulunmuştur, yani ALP ve fosfor düzeyinin daha yüksek çıkması yaşa bağlı olabilir (23). Miras ve arkadaşlarının çalışmasında da Ca, P, ALP, PTH, 25-(OH) vitamin D3 ve 1,25-dihidroksi-vitamin D düzeyleri KMY düşük olan ve olmayan FKÜ hastaları arasında karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark bulunamamıştır (207). Diyetle uyumsuz olan hastaların kemik mineral yoğunluğunun diyetle uyumlu olanlara göre daha düşük bulunduğu Adamczyk ve ark.'nın çalışmasında, bu iki grup arasında serum Ca, PTH düzeylerinde farklılık bulunmamıştır (211). Perez-Duenas ve ark.'nın yaptığı çalışmada FKÜ hastalarında serum Ca ve ALP düzeyinin referans değerlere göre daha yüksek olduğu, serum fosfor düzeyinin ise düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda diyetle alınan Ca ve P miktarı ile KMY arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. KMY düşük olan hastalara 1,25-dihidroksi vitamin D tedavisi verildiğinde ise KMY'nun arttığı

gösterilmiştir (203). Akdeniz Üniversitesi'nde yapılan çalışmada da Ca, P, ALP, PTH, 25-(OH) vitamin D3 düzeyi ile kemik mineral yoğunluğunun -1'in altında olması arasında ilişki bulunamamıştır (209). 2014 yılında İran'da yapılan bir çalışmada da alkalin fosfataz, FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarında yaş ve cinsiyet olarak benzer olan kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yazarlar ucuz ve kolay erişilebilir bir yöntem olan ALP düzeyinin ölçülmesi ile hastaların kemik mineral yoğunluğu düşüklüğü açısından taranabileceğini, ALP düzeyi düşük olanlarda DXA çekimi yapılarak KMY durumlarının belirlenebileceğini belirtmişlerdir. Böylelikle hastaları gereksiz radyasyon maruziyetinden korumayı hedeflemişlerdir (212).

Bu çalışmada hastaların Ca, P, ALP, PTH, 25-(OH) vitamin D3 düzeyleri ölçüldü. Hem retrospektif hem prospektif olarak değerlendirilen hastalarda FA'den kısıtlı diyet yapan hasta grubunun ortanca fosfor düzeyi HFA grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak sadece retrospektif gruptaki diyet yapan hastalardan 2'sinin (%3) fosfor düzeyi yaşa göre verilen referans aralığının altındaydı. Ayrıca diyete uyumsuz olan hastalarda diyete uyumlu olanlara göre de fosfor düzeyi düşük bulundu. Ancak yine yaşa göre referans aralığına göre değerlendirildiğinde, her iki grupta da 1'er hastanın fosfor düzeyinin düşük olduğu görüldü (retrospektif). ALP düzeyi de diyete uyumsuz grupta diyete uyumlu gruba göre daha düşük bulundu ancak yaşına ve cinsiyetine göre ALP düşüklüğü olan hasta yoktu. Ca düzeyi ise retrospektif olarak değerlendirilen, diyet yapan hasta grubunda HFA grubuna göre düşük bulundu, fakat bütün hastaların Ca düzeyi yaşına göre normal aralıktaydı. Ca, P, ALP düzeyindeki gruplararası bu farklılık, hasta grupları arasındaki yaş dağılımındaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. FA'den kısıtlı diyet yapan grupta, 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük olan hasta sayısının da azımsanmayacak kadar olduğu dikkati çekmektedir (retrospektif %40, prospektif %32,4). Hocaoglu ve ark.'nın 2018'de yayınlanan çalışmasında Ankara bölgesinde 6-9 yaş arası çocukların yazın %13,12'sinde, ilkbaharda %31,87'sinde 25-(OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur (213). Bu çalışmada ise FA'den kısıtlı diyet yapan retrospektif olarak değerlendirilen 4-12 yaş arası hastaların %36,4'ünde, prospektif olarak değerlendirilenlerin ise %29,2'sinde 25-(OH) vitamin D3 düzeyi 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur ancak mevsimsel fark dikkate alınmamıştır. Diğer taraftan retrospektif olarak değerlendirilen HFA grubundaki hastalarda 25-(OH) vitamin D3 düzeyi düşük olan hasta yüzdesi, diyet grubuna göre daha fazla bulundu.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı faktörlerinden en önemlisi; hastaların diyetlerinin değerlendirilmemiş olması idi. Hastalardaki nutrisyonel eksikliklerin (örneğin 25-(OH) vitamin D3) diyete bağlı olarak mı yoksa hastalığın kendisiyle mi ilgili olduğu hakkında yorum yapılamadı. Yine kemik kütlesi beklenenden düşük olan hastalarda günlük alınan protein miktarı ile ilişki kurulamadı. KMY açısından değerlendirilen hasta sayısının literatüre göre yeterli olması, KMY ile ilgili tanımlamaların ve değerlendirmenin uluslararası bir rehber olan ISCD'ye göre yapılmış olması, KMY Z skorunun boya göre hesaplanmış olması, hormon ve biyokimya testlerinin değerlendirilmesinde yaş ve cinsiyete göre referans değerler alınması çalışmayı değerli kılan yönlerdi.

Sonuç olarak; FKÜ hastalarında kemik sağlığının takibinde hangi testlerin, kimlere, hangi aralıklarla yapılması gerektiği konusu hala tartışmalıdır. Ancak rehberler 12 yaşından sonra 1 kez DXA ile kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesini Z skoru -2'den düşük olanlar ile kırık öyküsü olanların takip edilmesini önermektedir (31, 147). Ayrıca hastaların Z skoru hesaplanırken boya göre düzeltilmiş değerlerin kullanılmasına dikkat edilmelidir (203).

Literatüre bakıldığında; BH4 kullanan hastalarda da zaman içerisinde bazı vitamin ve minerallerde eksiklik görülebileceği ile ilgili olan çalışmaların yayınlandığı görülmektedir. Thiele ve ark.'nın yaptığı çalışmada FA'den kısıtlı diyet tedavisinden, BH4 tedavisine geçen hastalarda beslenme ile alınan folik asit, demir, kalsiyum, vitamin D miktarının azaldığı gösterilmiştir (214). Diğer bir çalışmada da BH4 tedavisine başlanan hastalar 1 yıl boyunca takip edilmiş ve 1 yıl sonunda vitamin B12 düzeylerinde azalma olduğu, demir düzeylerinin ise değişmediği gösterilmiştir (215). Bu nedenle diyeti serbestleştirilen ya da tamamen diyet tedavisi sona erdirilen hastaların da mikrobeyin durumunun aralıklarla takip edilmesi önerilmiştir (137). KMY durumlarına bakılacak olursa; BH4 kullanan 12 hastanın kemik mineral yoğunluğu ile ilgili Miras ve ark.'nın yaptığı çalışmada, bu hastaların, FA'den kısıtlı diyet yapan hastalara göre doğal protein alımının daha fazla olduğu ve hiçbirinde kemik mineral yoğunluğunun düşük olmadığı belirtilmiştir (207).

FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarının lipid düzeyleri ile ilgili çalışmalara bakıldığında; Couce ve ark.'nın çalışmasında bu hastalarda hafif HFA hastalarına göre total kolesterol düzeylerinde düşüklük saptandığından ve total kolesterol düzeyi ile FA

düzeýi arasında zayıf negatif korelasyon olduğundan bahsedilmektedir. Aynı çalışmada obez veya fazla kilolu FKÜ hastalarında ise trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeylerinin yüksek, HDL düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur (216). Hironori ve ark.'nın yaptığı çalışmada; FKÜ ve HFA olgularının ilk 1 yıldaki total kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri hasta olmayan kardeşleri ve sağlıklı kontrol grubu ile doğumdan 1 yaşına kadar karşılaştırıldığında, HFA grubundaki hastaların sadece 1 yaşında HDL düzeylerinin kontrol grubuna yaklaştığı, 1 yaşına kadar her 3 lipidin de FKÜ ve HFA hastalarında daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda HFA grubu ile FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarının FA düzeyleri benzer olmasına rağmen, FKÜ hastalarında kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu dikkati çekmektedir (151). LaVoie ve ark., 6 yaş altındaki 21 FKÜ olgusunda total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulmamıştır, trigliserid düzeyini FKÜ grubunda yüksek bulmuştur (154). 2016'da yayınlanan bir derlemede de, FKÜ hastalarında total kolesterol ve LDL kolesterolün sağlıklı bireylere göre düşük olduğu ancak HDL düzeyinde anlamlı bir farklılık saptanmadığı belirtilmiştir (135). 2014'te Ege Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada BH4 kullanan grup ile FA'den kısıtlı diyet yapan grubun total kolesterol ve trigliserid düzeyleri karşılaştırılmış, anlamlı farklılık bulunamamıştır (217). Bu çalışmada FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların trigliserid düzeyinin HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Trigliserid düzeyleri yaşa göre değerlendirildiğinde ise; gruplar arası farklılık yoktu. Literatürle uyumlu olarak hastalarda total kolesterol ve HDL düzeyi yüksek olan hasta yoktu, düşük olan hasta oranı ise sırasıyla %29,7 ve %25,7 idi. Ancak total kolesterolü düşük olan hasta sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmazken, HDL kolesterolü düşük olan hasta sıklığı FA'den kısıtlı diyet yapan grupta, HFA grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı.

FA düzeyinin kontrolünün sağlanmasında, sürekli eğitim, sık ve düzenli kan tetkiklerinin yapılması, diyet listesinin kaydedilmesi ve incelenmesi, kısıtlı diyete devam edilmesi, düzenli ve sık aralıklarla poliklinik vizitleri etkili olmaktadır. Bu koşulların sağlanabilmesinde de ailelerin sosyoekonomik düzeylerinin durumu önemli rol oynamaktadır. Çalışmada ailelerin sosyoekonomik düzeyleri ile ilgili kısaca bilgi alındı. Her 3 izlem grubunda da ailelerin yarısının Kayseri dışında ikamet ettikleri dikkati çekti. Ülkemizde yapılan iki çalışmada da sağlık merkezine başka şehirden gelen hastaların FA

düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (155, 157). Özel ve arkadaşlarının FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastalarının annelerinin hastalık hakkındaki bilgi düzeyi ile çocukların hastalık kontrolünü karşılaştıran çalışmasında; annelerin eğitim düzeyi azaldıkça hastalıkla ilgili bilgi düzeyinin azaldığı, hastalıkla ilgili bilgi düzeyi azaldıkça da hastaların FA düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada hem annelerin hem de babaların eğitim durumu ile hastaların diyet uyum durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Suudi Arabistan'da FA'den kısıtlı diyet yapan FKÜ hastaları ile yapılan bir çalışmada ülkelerine düşük proteinli hazır gıdaların gelmesinden sonra hastaların FA düzeylerinde anlamlı düşüş görüldüğü bildirilmiştir (218). Bu ürünlerden satın almanın, sağlık merkezine sık aralıklarla kontrole gitmenin elbette ailelere mali yükü olacaktır. Wang ve ark. yaptıkları çalışmada da FKÜ tedavisinin ailelerin mali yükünü arttırdığı, bu durumun da hastalığın kontrolünü etkilediğini belirtmişlerdir (153). Bu çalışmada da hastaların yarısının aylık gelir düzeyinin 2000 TL'nin altında olduğu görüldü, ancak diyet uyum durumu ile gelir düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Hastaların %36,7'sinde anne-baba arasında akraba evliliği olduğu görüldü. İstatiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmasa da FA'den kısıtlı diyet yapan hasta grubunda akraba evliliği oranı (%48,9) daha fazlaydı. Bu oran Diyarbakır'da yapılan çalışmaya göre ise (%72,5) daha az bulundu (219).

6. SONUÇLAR

1. HFA grubundaki hastaların ortanca yaşı, FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların ortanca yaşından anlamlı olarak küçüktü. HFA grubunda, retrospektif olarak 144 aydan büyük, prospektif olarak 216 aydan büyük hasta yoktu. Yani HFA ile takipli hastaların genellikle 12 yaşından sonra takibe devam etmedikleri görüldü.
2. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaşa göre boy Z skoru ortanca değeri, HFA grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ancak bu çalışmada hastaların diyet listesi değerlendirilmediği için bu durumun hastaların beslenmesi ile ilişkisi hakkında yorum yapılamadı. Hastaların diyet listelerinin de incelendiği, özellikle sentetik ve doğal protein tüketim oranlarının belirlendiği daha ayrıntılı, daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca çocukların boy uzunluğunda, anne ve babanın boy uzunluğunun da etkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yapılacak çalışmalarda, hastalar değerlendirilirken ailesel hedef boyun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.
3. Literatürle uyumlu olarak FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların yaşı ile yıllık ortalama FA düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Buna paralel olarak diyete uyumlu hastaların ortanca yaş değeri, diyete uyumsuz olanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu, hatta prospektif olarak değerlendirilen hastalarda diyete uyumlu hastaların hepsinin 12 yaşından küçük olduğu tespit edildi.
4. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların ortanca FA düzeyleri, BH4 kullanan ve HFA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

5. Ortanca demir, ferritin, transferrin saturasyonu ve Hb değerleri diyet yapan grupta HFA grubuna göre yüksek bulundu. Ayrıca ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu düşüklüğünün de HFA grubunda daha sık olduğu görüldü. Bu durumda FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların tükettiği FA'siz aminoasit ürünlerinin, günlük alınması önerilen miktarda demir içermesi etkili olabilir. Ancak HFA grubundaki hastaların %40 - %60'nın 0-24 ay yaş aralığında olduğu ve bu yaş döneminin fizyolojik aneminin görüldüğü dönemi de kapsadığı göz önünde bulundurulmalıdır.
6. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların ortanca vitamin B12 düzeyi, hem BH4 kullanan, hem de HFA grubundaki hastaların ortanca vitamin B12 düzeyine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Vitamin B12 eksikliği, HFA ve BH4 grubunda, FA'den kısıtlı diyet yapan gruba göre daha sık görüldü. Vitamin B12 ykseklği ise, FA'den kısıtlı diyet yapan grupta, diğer iki gruba göre daha sık bulundu.
7. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların ortanca folik asit düzeyi, hem BH4 kullanan hastaların, hem de HFA grubundaki hastaların ortanca folik asit düzeyine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Folik asit eksikliği, retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda görülmezken, prospektif olarak değerlendirilen hastalarda; BH4 kullanan grupta, FA'den kısıtlı diyet yapan gruba göre daha sık görüldü. Folik asit ykseklği ise, FA'den kısıtlı diyet yapan grupta, diğer iki gruba göre daha sık bulundu.
8. Diyete uyumlu olan hastaların ortanca vitamin B12 düzeyi, diyete uyumsuz olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.
9. Diyete uyumlu olan hastaların ortanca folik asit düzeyi, diyete uyumsuz olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca folik asit ykseklği de diyete uyumlu olan hastalarda daha sık görüldü.
10. Diyete uyumlu olan hastaların ortalama Hb değeri, diyete uyumsuz hastalara göre daha düşük bulundu, ancak anemi sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu durumun, diyete uyumlu gruptaki hastaların büyük bir kısmının 2 yaşından küçük olmasından ve bu yaş grubunda Hb alt sınırının daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünüldü.
11. FA'den kısıtlı diyet yapan hastaların ortalama fosfor düzeyi diğer iki gruba göre daha düşük bulundu.

12. Diyete uyumlu hastaların ortalama fosfor düzeyi, diyete uyumsuz olanlara göre yüksek bulundu. Bu durum yine diyete uyumlu hastaların ortanca yaş değerinin daha küçük olması ile ilişkili olabilir.
13. Ortalama kalsiyum düzeyi, retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda, diyet grubunda BH4 grubuna göre düşük bulundu.
14. Ortalama ALP düzeyi, retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda, diyete uyumsuz grupta diyete uyumlu gruba göre daha düşük bulundu, ancak yaşına ve cinsiyetine göre ALP düşüklüğü olan hasta yoktu.
15. Retrospektif olarak değerlendirilen hastalarda, vitamin D düzeyi düşük olan hastaların oranı, HFA grubunda, diyet grubuna göre daha fazlaydı. Prospektif olarak değerlendirilen hastalarda ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak FA'den kısıtlı diyet yapan hastalardan retrospektif olarak değerlendirilenlerde %40, prospektif olarak değerlendirilenlerde %32,4 sıklığında vitamin D düzeyi düşüklüğünün görülmesi dikkati çekti.
16. FA'den kısıtlı diyet yapan grupta kemik kütlesi beklenenden düşük olan hasta yüzdesi %12,5 (retrospektif) ve % 33,3 (prospektif) olarak bulundu. Retrospektif olarak değerlendirilen grupta daha fazla sayıda hastanın DXA çekimi yapılmıştı bu nedenle retrospektif sonuç daha anlamlı olabilir.
17. Kemik mineral yoğunluğunun düşük olması açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca yıllık ortalama FA düzeyi ile KMY Z skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak FA düzeyinin normalden yüksek olmasının KMY düşüklüğünün etiopatogenezinde rol oynadığı düşünülürse, daha doğru sonuçlar elde etmek için sağlıklı kontrol grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
18. Retrospektif olarak değerlendirilen hastalar içinde DXA çekimi yapılan 2 zayıf hastadan 1'inin, prospektif olarak değerlendirilen 2 zayıf hastanın ikisinin de kemik kütlesi beklenenden düşüktü. Zayıf olan hastaların kemik mineral yoğunluğu daha dikkatli takip edilmelidir.
19. Bu çalışmada kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için 4 yaş ve üzerindeki hastalara DXA çekimi yapılmıştı. Ancak yakın zamanda yayınlanan rehberlere bakıldığında, DXA çekiminin adölesan dönemde bir kez yapılması sonrasında kemik

kütlesi beklenenden düşük veya kırık öyküsü olan hastaların DXA çekimi ile takibinin yapılması önerilmektedir.

20. Diyet grubundaki hastaların ortanca trigliserid düzeyi, HFA grubuna göre yüksek bulundu.
21. HDL düzeyi düşük olan hasta yüzdesi, diyet grubunda, HFA grubuna göre daha fazlaydı.
22. Diyet grubundaki hastaların ortalama anne ve baba yaşı diğer iki gruba göre daha fazla bulundu.
23. Ailelerin sosyoekonomik durumları ile diyetle uyum durumları arasında anlamlı ilişki yoktu.
24. Çalışmada hastaların büyüme ve beslenme durumları değerlendirildi, ancak bu iki durumu etkileyen en önemli unsurlardan biri olan diyet listeleri incelenmedi. Bu nedenle, çalışmada düzeyleri değerlendirilen vitamin ve minerallerin hastaların diyetinde yeterli miktarda bulunup bulunmadığı konusunda yorum yapılamadı. Yine lipid profilindeki farklılıklar ile ilgili ilişki kurulamadı. Diyet listelerinin incelenip besin tüketim analizlerinin yapıldığı, daha ayrıntılı çalışmalarla daha anlamlı sonuçlara ulaşılması hedeflenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: An Inborn Error of Phenylalanine Metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008; 29 (1): 31-41.
2. González MJ, Gassió R, Artuch R, Campistol J. Impaired neurotransmission in early-treated phenylketonuria patients. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23 (4): 332-340.
3. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010; 376: 1417–27.
4. Bélanger-Quintana A, Burlinab A, Hardinge CO, Muntaud AC. Up to date knowledge on different treatment strategies for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011; 104 (0): 19–25.
5. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16: 188-200.
6. Burton BK, Adams DJ, Grange DK, et al. Tetrahydrobiopterin Therapy for Phenylketonuria in Infants and Young Children. *J Pediatr* 2011; 158: 410-415.
7. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH4) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009; 96: 158-163.
8. Feillet F, Agostoni C. Nutritional issues in treating phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33 (6): 659-64.
9. Bodley JL, Austin VJ, Hanley WB, Clarke JT, Zlotkin S. Low iron stores in infants and children with treated phenylketonuria: A population at risk for iron-deficiency anemia and associated cognitive deficits. *Eur J Pediatr* 1993, 152 (2): 140-3.
10. Arnold GL, Kirby R, Preston C, Blakely E. Iron and protein sufficiency and red cell indices in phenylketonuria. *J Am Coll Nutr* 2001; 20 (1): 65-70.
11. Acosta PB, Yannicelli S, Singh RH, Elsas LJ, Mofidi S, Steiner RD. Iron status of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy assessed by transferrin receptors. *Genet Med* 2004; 6 (2) :96-101.
12. Fisberg RM, da Silva-Fernandes ME, Schmidt BJ, Fisberg M. Nutritional evaluation of children with phenylketonuria. *Sao Paulo Med J* 1999; 117 (5): 185-91.

13. Walter JH. Vitamin B12 deficiency and phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011; 104 Suppl: S52-4.
14. Robert M, Rocha JC, van Rijn M, et al. Micronutrient status in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013; 110 Suppl: S6-17.
15. Okano Y, Hattori T, Fujimoto H, et al. Nutritional status of patients with phenylketonuria in Japan. *Mol Genet Metab Rep* 2016 Aug 20; 8: 103-10.
16. Gok F, Ekin S, Dogan M. Evaluation of trace element and mineral status and related to levels of amino acid in children with phenylketonuria. *Environ Toxicol Pharmacol* 2016 Jul; 45: 302-8.
17. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 2040–51.
18. Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr* 2008; 99 (Suppl 3): S14-23.
19. Fuller NJ, Bates CJ, Evans PH, Lucas A. High folate intakes related to zinc status in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1992; 151 (1): 51-3.
20. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr* 2002; 91 (8): 899–904.
21. Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007 Apr; 30 (2): 202-8.
22. Koura HM, Abdallah Ismail N, Kamel AF, Ahmed AM, Saad-Hussein A, Effat LK. A long-term study of bone mineral density in patients with phenylketonuria under diet therapy. *Arch Med Sci* 2011 Jun; 7 (3): 493-50.
23. de Groot MJ, Hoeksma M, van Rijn M, Slart RH, van Spronsen FJ. Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012; 105 (4): 566-70.
24. Barat P, Barthe N, Redonnet-Vernhet I, Parrot F. The impact of the control of serum phenylalanine levels on osteopenia in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2002; 161 (12): 687–8.
25. Schwahn B, Mokov E, Scheidhauer K, Lettgen B, Schönau E. Decreased trabecular bone mineral density in patients with phenylketonuria measured by peripheral quantitative computed tomography. *Acta Paediatr* 1998; 87 (1): 61–3.

26. Yannicelli S, D.M. Medeiros DM. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone status of phenylketonuric mice. *J Inher Metab Dis* 2002; 25 (5): 347–61.
27. Roato I, Porta F, Mussa A, et al. Bone impairment in phenylketonuria is characterized by circulating osteoclast precursors and activated T cell increase. *PLoS One* 2010; 5 (11): e14167.
28. Robertson LV, McStravick N, Ripley S, et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26 (1): 1–6.
29. Gokmen Ozel H, Ahring K, Bélanger-Quintana A, et al. Overweight and obesity in PKU: the results from 8 centres in Europe and Turkey. *Mol Genet Metab Rep* 2014; 1: 483–6.
30. Burrage LC, McConnell J, Haesler R, et al. High prevalence of overweight and obesity in females with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2012; 107 (1-2): 43-48.
31. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphan J Rare Dis* 2017; 12: 162.
32. Küçükkasap Cömert T, Köksal G. Daily practices of phenylketonuria in various centres in Turkey “a retrospective, cross-sectional study”. *Int Res J Public and Environ Health* 2017; 4 (3): 48-54.
33. Tezel B, Dilli D, Bolat H, et al. The Development and Organization of Newborn Screening Programs in Turkey, *J Clin Lab Anal* 2014 Jan; 28 (1): 63-9.
34. Walter JH, Lachmann RH, Burgard P. Hyperphenylalaninaemia. In: *Inborn Metabolic Diseases, Diagnosis and Treatment*, Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds), Fifth Edition, Springer Medizin Verlag Heidelberg, Germany 2012: pp 251 – 264.
35. Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, Ferreira GC. Phenylketonuria Pathophysiology: on the Role of Metabolic Alterations. *Aging Dis* 2015 Oct 1; 6 (5): 390-9.
36. Hoeksma M, Reijngoud DJ, Pruim J, de Valk HW, Paans AM, van Spronsen FJ. Phenylketonuria: High plasma phenylalanine decreases cerebral protein synthesis. *Mol Genet Metab* 2009 Apr; 96 (4): 177-82.

37. Rocha JC, Martins MJ. Oxidative stress in Phenylketonuria: future directions. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 381–398.
38. Acosta PB, Michals-Matalon K. Nutrition Management of Patients with Inherited Disorders of Aromatic Amino Acid Metabolism. In: *Nutrition Management of Patients with Inherited Metabolic Disorders* (1st ed). Phyllis B. Acosta (eds), Jones and Bartlett Publishers 2010: pp 119 – 154.
39. Brumma VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010; 99: 59-63.
40. Cleary MA. Phenylketonuria. *Paediatrics and Child Health* 2011; 21 (2): 61-64.
41. Nenad Blau, Julia B. Hennermann, Ulrich Langenbeck, Uta Lichter-Konecki. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 2–9.
42. Bixby EM, Pallatao LG, Pryles CV. Evaluation of the Bacillus subtilis Inhibition-Assay Technic as a Screening Procedure for the Detection of Phenylketonuria. *N Engl J Med* 1963; 268: 648-651.
43. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 338-343.
44. Gülbin Gökçay, Ufuk Beyazova (ed) “İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi” Birinci Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Mart 2017, s 20-21.
45. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 963–973.
46. Blau N, Burgard P. Disorders of phenylalanine and tetrahydrobioptrein metabolism. In: Blau N, Duran M, Hoffmann GF, Leonard J, Clarke JTR (eds), *Physician’s Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases* (1st ed). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany 2006.
47. Campistol J, Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA. Neurocognitive function in mild hyperphenylalaninemia. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 (5): 405–8.
48. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: State of the science and future research needs. *Mol Genet Metab* 2014; 112: 87–122.

49. Gassio R, Artuch R, Vilaseca MA, et al. Cognitive functions in classic phenylketonuria and mild hyperphenylalaninaemia: experience in a paediatric population. *Dev Med Child Neurol*. 2005; 47 (7): 443–8.
50. Smith ML, Saltzman J, Klim P, Hanley WB, Feigenbaum A, Clarke JT. Neuropsychological function in mild hyperphenylalaninemia, *Am J Ment Retard* 2000; 105: 69–80.
51. Costello PM, Beasley MG, Tillotson SL, Smith I. Intelligence in mild atypical phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (4): 260-3.
52. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. *Pediatr Res* 2001; 49 (4): 532–6.
53. Campa KM, Lloyd-Puryearb MA, Huntington KL. Nutritional Treatment for Inborn Errors of Metabolism: Indications, Regulations, and Availability of Medical Foods and Dietary Supplements Using Phenylketonuria as an Example. *Mol Genet Metab* 2012; 107 (1-2): 3–9.
54. Singh RH, Rohr F, Dianne Frazier, et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2014, 16: 121-31.
55. Acosta PB, Yannicelli S. *The Ross Metabolic Formula System Nutrition Support Protocols* (4th Ed). Ross Metabolic Division, Litho (USA), 2001.
56. Hanley WB. Non-PKU mild hyperphenylalaninemia (MHP): The dilemma. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 23–26.
57. Dobrowolski SF, Heintz C, Miller T, et al. Molecular genetics and impact of residual in vitro phenylalanine hydroxylase activity on tetrahydrobiopterin responsiveness in Turkish PKU population. *Mol Genet Metab* 2011, 10: 116-121.
58. MacLeod EL, Ney DM. Nutritional management of phenylketonuria. *Ann Nestlé [Engl]* 2010; 68: 58–69.
59. De Baulny HO, Abadie V, Feillet F, et al. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *J Nutr* 2007; 137: 1561-1563.
60. Manta-Vogli PD, Schulpis KH. Phenylketonuria dietary management and an emerging development. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118 (8): 1361-1363.

61. Singh RH, Cunningham AC, Mofidi S, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab* 2016; 118: 72–83.
62. Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, Walter J. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 31–39.
63. van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Modderman P, van Spronsen FJ. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2003; 162 (5): 323-6.
64. Tuğba Küçükkasap, Türkiye’de Fenilketonüri Hastalığında Tanı, Tedavi, İzlem ve Uygulamaların Saptanması, Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2013.
65. Ünal Ş, Köksal G, Kaltsal metabolik hastalıklarda beslenme, *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 26(6): s 140-146
66. Ahring K, Bélanger-Quintana A, Dokoupil K, et al. Blood phenylalanine control in phenylketonuria: a survey of 10 European centres. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65 (2): 275–8.
67. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. *Arch Dis Child* 2007; 92 (3): 213-8.
68. Seashore MR, Friedman E, Novelty RA, Bapat V. Loss of intellectual function in children with phenylketonuria after relaxation of dietary phenylalanine restriction. *Pediatrics* 1985 Feb; 75 (2): 226-32.
69. Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 2002 Sep; 25 (5): 333-46.
70. Erlandsen H, Stevens RC. A structural hypothesis for BH4 responsiveness in patients with mild forms of hyperphenylalaninemia and phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2001, 24: 213-230.
71. Michals-Matalon K. Sapropterin dihydrochloride, 6-R-L-erythro-5,6,7,8 tetrahydrobiopterin, in the treatment of phenylketonuria. *Expert Opin Investig Drugs* 2008, 17: 245-51.
72. Kure S, Hou DC, Ohura T, et al. Tetrahydrobiopterin – responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999, 135: 375-378.

73. Hennermann JB, Roloff S, Gebauer C, Vetter B, von Arnim-Baas A, Mönch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin in phenylketonuria: treatment strategies and prediction of long-term responders. *Mol Genet Metab* 2012 Nov; 107 (3): 294-301.
74. Scala I, Concolino D, Della Casa R. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria treated with tetrahydrobiopterin: a seven years experience. *Orphan J Rare Dis* 2015; 10: 14.
75. Blau N. Defining tetrahydrobiopterin BH4-responsiveness in PKU. *J Inherit Metab Dis* 2009, 31 (1): 2-3.
76. Longo N, Arnold GL, Pridjian G, et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: The PKUDOS registry experience". *Mol Genet Metab* 2015; 114: 557-563.
77. Tao J, Li N, Jia H, et al. Correlation between genotype and the tetrahydrobiopterin-responsive phenotype in Chinese patients with phenylketonuria. *Pediatr Res* 2015; 78 (6): 691-699.
78. Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, et al. Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphan J Rare Dis* 2017; 12: 47.
79. Somaraju UR, Merrin M. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria, *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Mar 27; (3): CD008005.
80. Cerone R, Andria G, Giovannini M, Leuzzi V, Riva E, Burlina A. Testing for tetrahydrobiopterin responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia due to phenylalanine hydroxylase deficiency. *Adv Ther* 2013; 30 (3): 212-28.
81. Bóveda MD, Couce ML, Castineiras DE, et al. The tetrahydrobiopterin loading test in 36 patients with hyperphenylalaninaemia: evaluation of response and subsequent treatment. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30 (5): 812.
82. Nalin T, Perry ID, Sitta A, et al. Optimized loading test to evaluate responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in Brazilian patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 80-85.

83. Ünal Ö, Gökmen-Özel H, Coşkun T, et al. Sapropterin dihydrochloride treatment in Turkish hyperphenylalaninemic patients under age four. *Turk J Pediatr* 2015; 57 (3): 213-8.
84. Thöny B, Ding Z, Martinez A. Tetrahydrobiopterin protects phenylalanine hydroxylase activity in vivo: implications for tetrahydrobiopterin-responsive hyperphenylalaninemia. *FEBS Lett* 2004; 577: 507–11.
85. Gersting SW, Lagler FB, Eichinger A, et al. Pahenu1 is a mouse model for tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency and promotes analysis of the pharmacological chaperone mechanism in vivo. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2039–49.
86. Ponzzone A, Guardamagna O, Dianzani I, et al. Catalytic activity of tetrahydrobiopterin in dihydropteridine reductase deficiency and indications for treatment. *Pediatr Res* 1993; 33 (2): 125–128.
87. Trefz F, Lichtenberger O, Blau N, et al. Tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in neonates with hyperphenylalaninemia: A semi-mechanistically-based, nonlinear mixed-effect modeling. *Mol Genet Metab* 2015; 114: 564–569.
88. Anjema K, Hofstede FC, Bosch AM, et al. The neonatal tetrahydrobiopterin loading test in phenylketonuria: what is the predictive value?. *Orphan J Rare Dis* 2016; 11: 10.
89. Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, et al. The Kuvan® Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) Multinational Observational Study: Baseline and 1-Year data in phenylketonuria patients responsive to sapropterin. *JIMD Rep* 2015; 23: 35-43.
90. Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, et al. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 315–322.
91. Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, et al. Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. *Pediatrics* 2013; 131: 1881–1888.

92. Feillet F, Muntau AC, Debray FG, et al. Use of sapropterin dihydrochloride in maternal phenylketonuria. A European experience of eight cases. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37: 753-762.
93. Yildiz Y, Dursun A, Tokatli A, Coskun T, Sivri S. Partial hydatidiform mole in a phenylketonuria patient treated with sapropterin dihydrochloride. *Gynecol Endocrinol* 2017 Jan; 33 (1): 19-20.
94. Hargreaves K, Pardridge W. Neutral amino acid transport at the human bloodbrain barrier. *J Biol Chem* 1988; 263: 392–397.
95. Moller H, Weglage J, Wiedermann D, Vermathen P, Bick U, Ullrich K. Kinetics of phenylalanine transport at the human blood-brain barrier investigated in vivo. *Brain Res* 1997 Dec 19; 778 (2): 329–337.
96. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 732–738.
97. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 153–158.
98. van Vliet D, Bruinenberg VM, Mazzola PN, et al. Large Neutral Amino Acid Supplementation Exerts Its Effect through Three Synergistic Mechanisms: Proof of Principle in Phenylketonuria Mice. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0143833.
99. Concolino D, Mascaro I, Moricca MT, et al. Long-term treatment of phenylketonuria with a new medical food containing large neutral amino acids. *Eur J Clin Nutr* 2017 Jan; 71(1): 51-55.
100. Giovannini M, Verduci E, Elisabetta Salvatici, Sabrina Paci, Enrica Riva. Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 1 -17.
101. Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, et al. The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 2007; 91 (1): 48–54.
102. Ney DM, Gleason ST, van Calcar SC, et al. Nutritional management of PKU with glycomacropeptide from cheese whey. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32 (1): 32–39.

103. Ney DM, Stroup BM, Clayton MK, et al. Glycomacropeptide for nutritional management of phenylketonuria: A randomised, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr*, 2016; 104 (2): 334-345.
104. van Calcar SC, Ney DM. Food products made with glycomacropeptide, a low phenylalanine whey protein, provide a new alternative to amino acid-based medical foods for nutrition management of phenylketonuria. *J Acad Nutr Diet* 2012; 112 (8): 1201-1210.
105. Ahmed A, Anjum FM, Randhawa MA, Farooq U, Akhtar S, Sultan MT. Effect of multiple fortification on the bioavailability of minerals in wheat meal bread. *J Food Sci Technol* 2012; 49 (6): 737-44.
106. Stroup BM, Ney DM, Murali SG, et al. Metabolomic insights into the nutritional status of adults and adolescents with phenylketonuria consuming a low phenylalanine diet in combination with amino acid and glycomacropeptide medical foods. *J Nutr Metab* 2017; 2017: 6859820.
107. Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab* 2018 May; 124 (1): 20-26.
108. Longo N, Zori R, Wasserstein MP, et al. Long-term safety and efficacy of pegvaliase for the treatment of phenylketonuria in adults: combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. *Orphan J Rare Dis*. 2018 Jul 4; 13 (1): 108.
109. Levy HL, Sarkissian CN, Scriver CR. Phenylalanine ammonia lyase (PAL): From discovery to enzyme substitution therapy for phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2018 Aug; 124 (4): 223-229.
110. van der Schot LW, Doesburg WH, Sengers RC. The phenylalanine response curve in relation to growth and mental development in the first years of life. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 407: 68-9.
111. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, Sengers RC. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1994 Aug; 71 (2): 114-8.

112. van Spronsen FJ, Verkerk PH, van Houten M, et al. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment?. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 816-818.
113. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc* 2003 Sep;103 (9): 1167-73.
114. Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C, et al. Growth and final height among children with phenylketonuria. *Pediatrics* 2017; 140 (5). pii: e20170015.
115. Aldámiz-Echevarría L, Bueno MA, Couce ML, et al. Anthropometric characteristics and nutrition in a cohort of PAH-deficient patients. *Clin Nutr* 2014 Aug; 33 (4): 702-17.
116. Dobbelaere D, Michaud L, Debrabander A, et al. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (1): 1-11.
117. Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, Deluca JM. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr* 2002; 141 (2): 243-6.
118. Bakirel NA, Okul öncesi çağı klasik fenilketonürlü çocukların malnutrisyon durumunun saptanması, Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Aile Ekonomisi ve Beslenme Eğitimi Anabilimdalı, Ankara, 2008.
119. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. *Mol Genet Metab* 2013; 110 Suppl: S40-3.
120. Evans M, Truby H, Boneh A. The relationship between dietary intake, growth and body composition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2017 Sep; 122 (1-2): 36-42.
121. Matic J, Zeltner NA, Häberle J. Normal growth in PKU patients under low-protein diet in a single-center cross-sectional study. *JIMD Rep* 2019; 43: 1-6.
122. Acosta PB. Nutrition studies in treated infants and children with phenylketonuria: vitamins, minerals, trace elements. *Eur J Pediatr* 1996 Jul; 155 Suppl 1: S136-9.

123. Huemer M, Huemer C, Möslinger D, Huter D, Stöckler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2007 Oct; 30 (5): 694-9.
124. Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. *Mol Genet Metab* 2011; 104 (4): 480-4.
125. Mazzola PN, Nalin T, Castro K, et al. Analysis of body composition and nutritional status in Brazilian phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab Rep* 2016 Jan 9; 6: 16-20.
126. Rocha JC, van Spronsen FJ, Almeida MF, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Mol Genet Metab* 2012 Dec; 107(4): 659-63.
127. Albersen M, Bonthuis M, de Roos NM, et al. Whole body composition analysis by the BodPod air-displacement plethysmography method in children with phenylketonuria shows a higher body fat percentage. *J Inherit Metab Dis* 2010 Dec; 33 Suppl 3: S283-8.
128. Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. *Acta Paediatr* 2004; 93 (12): 1596-600.
129. Rocha JC, MacDonald A, Trefz F. Is overweight an issue in phenylketonuria?. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 18-24.
130. Moretti F, Pellegrini N, Salvatici E, et al. Dietary glycemic index, glycemic load and metabolic profile in children with phenylketonuria. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017 Feb; 27 (2): 76-182.
131. MacLeod EL, Clayton MK, van Calcar SC, Ney DM. Breakfast with glycomacropeptide compared with amino acids suppresses plasma ghrelin levels in individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010 Aug; 100 (4): 303-8.
132. Schulpis KH, Papassotiriou I, Vounatsou M, Karikas GA, Tsakiris S, Chrousos GP. Morning preprandial plasma ghrelin and catecholamine concentrations in patients with phenylketonuria and normal controls: evidence for catecholamine-mediated ghrelin regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Aug; 89 (8): 3983-7.

133. Schulpis KH, Papakonstantinou ED, Tzamouranis J. Plasma leptin concentrations in phenylketonuric patients. *Horm Res* 2000; 53: 32-5.
134. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (15): 1201-1210.
135. Verduci E, Banderali G, Moretti F, et al. Diet in children with phenylketonuria and risk of cardiovascular disease: A narrative overview. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26 (3): 171-7.
136. Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr*. 2001; 85 (2): 181-5.
137. Lammardo AM, Robert M, Rocha JC, et al. Main issues in micronutrient supplementation in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2013;110 Supply: S1-5.
138. Walter T. Effect of iron-deficiency anemia on cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. *Food Nutr Bull* 2003; 24 (4): 104-10.
139. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB, Sturza J. Iron supplementation in infancy contributes to more adaptive behavior at 10 years of age. *J Nutr* 2014; 144 (6): 838-45.
140. Bener A, Kamal M, Bener HZ, Bhugra D. Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4 (Suppl 3): S291-7.
141. Kose E, Arslan N. Vitamin/mineral and micronutrient status in patients with classical phenylketonuria. *Clin Nutr* 2019 Feb; 38 (1): 197-203.
142. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5 (11): 949-60.
143. Farriaux JP, Desombre-Denys D, Charles-Bassi MA, Dhondt JL. Le traitement de la phenylcetonurie. *Semin Hop Paris* 1981; 57: 356-360.
144. Hanley WB, Feigenbaum AS, Clarke JT, Schoonheydt WE, Austin VJ. Vitamin B12 deficiency in adolescents and young adults with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (1): 145-7.
145. Robinson M, White FJ, Cleary MA, Wraith E, Lam WK, Walter JH. Increased risk of vitamin B12 deficiency in patients with phenylketonuria on an unrestricted or relaxed diet. *J Pediatr* 2000; 136 (4): 545-7.

146. Hvas AM, Nexø E, Nielsen JB. Vitamin B12 and vitamin B6 supplementation is needed among adults with phenylketonuria (PKU). *J Inher Metab Dis* 2006; 29 (1): 47–5.
147. Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CEM, et al. Micronutrients, essential fatty acids and bone health in phenylketonuria. *Ann Nutr Metab* 2017; 70: 111–121.
148. Stølen LH, Lilje R, Jørgensen JV, Bliksrud YT, Almaas R. High dietary folic acid and high plasma folate in children and adults with phenylketonuria. *JIMD Rep* 2014; 13: 83-90.
149. Colomé C, Artuch R, Sierra C, et al. Plasma thiols and their determinants in phenylketonuria. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 964–8.
150. Huemer M, Fodinger M, Bodamer OA, et al. Total homocysteine, B-vitamins and genetic polymorphisms in patients with classical phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2008; 94 (1): 46–51.
151. Nagasaka H, Tsukahara H, Okano Y, et al. Changes of lipoproteins in phenylalanine hydroxylase-deficient children during the first year of life. *Clin Chim Acta*. 2014 Jun 10; 433: 1-4.
152. Colomé C, Artuch R, Lambruschini N, Cambra FJ, Campistol J, Vilaseca M, et al. Is there a relationship between plasma phenylalanine and cholesterol in phenylketonuric patients under dietary treatment?. *Clin Biochem* 2001; 34 (5): 373-6.
153. Williams RA, Hooper AJ, Bell DA, Mamotte CD, Burnett JR. Plasma cholesterol in adults with phenylketonuria. *Pathology* 2015; 47 (2): 134-7.
154. LaVoie SM, Harding CO, Gillingham MB. Normal fatty acid concentrations in young children with phenylketonuria. *Top Clin Nutr* 2009; 24 (4): 333-340.
155. Ozel HG, Kucukkasap T, Koksall G, et al. Does maternal knowledge impact blood phenylalanine concentration in Turkish children with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2008 Dec; 31 Suppl 2: S213-7.
156. Wang L, Zou H, Ye F, et al. Household financial burden of phenylketonuria and its impact on treatment in China: a cross-sectional study. *J Inher Metab Dis* 2017 May; 40 (3): 369-376.
157. Ozalp I, Coşkun T, Tokatli A, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001 Apr-Jun; 43 (2): 97-101.

158. Crone MR, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, Bekhof J, van Rijn G, Verkerk PH. Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 2005; 28 (5): 627–37.
159. Sachdeva A, Yadav SP. *Practical pediatric hematology* (2nd ed). Jaypee Brothers Medical Publishers, Panama (London) 2006.
160. Lo SF. Reference intervals for laboratory tests and procedures. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed) Elsevier, Canada 2016, pp:3464-3473.
161. Lin CN, Wilson A, Church BB, Ehman S, Roberts WL, McMillin GA. Pediatric reference intervals for serum copper and zinc. *Clin Chim Acta* 2012; 413 (5-6): 612-5.
162. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008 Jul; 122 (1): 198-208.
163. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mayıs 2018; 5. Baskı (Güncellenmiş baskı): s15-16.
164. Albayrak M, Demir Eksikliği Anemisinde Tanı. İçinde: Erol Erduran, Namık Yaşar Özbek (ed), *Çocuklarda Demir ve Vitamin B12 Eksikliği* (1. baskı), Erciyes Matbaa ve Dijital; İstanbul, Kasım 2015, s5-15.
165. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7 (4): 280-93.
166. Gönç EN, Özön ZA, Alıkaşifoğlu A, Kandemir N. Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2015; 58: 80-85.
167. WHO-MGRS (Multicentre Growth Reference Study Group) (2006). *WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. Geneva: WHO.
www.who.int/childgrowth/publications/technical_report_pub/en/index.html
168. Önal Z, Adal E. Çocukluk çağında obezite. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014, 30 (Ek sayı 1): s 39-44.

169. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Mayıs 2018; 6. Baskı: s 21-23.
170. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006; 9 (1): 84-90.
171. The International Society For Clinical Densitometry (ISCD), Official Positions 2015 (Adult and Pediatric), June 2015, pp:2-5.
172. Dervişoğlu H, Fenilalanin kısıtlı diyet alan fenilketonüri tanılı hastaların nutrisyonel durumlarının değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, İzmir, 2015.
173. Moueminoglou N, Fenilketonüri hastalarda büyümenin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Ankara, 2013
174. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Vitoria I, et al. Carbohydrate status in patients with phenylketonuria. *Orphan J Rare Dis* 2018 Jun 27; 13 (1): 103.
175. Evers RAF, van Wegberg AMJ, van Dam E, de Vries MC, Janssen MCH, van Spronsen FJ. Anthropomorphic measurements and nutritional biomarkers after 5 years of BH4 treatment in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2018 Aug; 124 (4): 238-242.
176. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010, Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Yayinlar/kitaplar/diger-kitaplar/TBSA-Beslenme-Yayini.pdf> , Erişim Tarihi: 20 Nisan 2019
177. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014), “2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması”. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
178. Burton K, Jones KB, Cederbaum S, et al. Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2018; 125 (3): 228–234.
179. Robertson LV, McStravick N, Ripley S, et al. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26 (Suppl 1): 1–6.

180. Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, et al. Optimising growth in phenylketonuria: current state of the clinical evidence base. *Clin Nutr* 2012 Feb; 31 (1): 16-21.
181. García MI, Araya G, Coo S, Waisbren SE, de la Parra A. Treatment adherence during childhood in individuals with phenylketonuria: Early signs of treatment discontinuation. *Mol Genet Metab Rep* 2017 Apr 28; 11: 54-58.
182. MacDonald A, Gokmen-Ozel H, van Rijn M, Burgard P. The reality of dietary compliance in the management of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010 Dec; 33 (6): 665-70.
183. Vieira TA, Naline T, Krug BC, et al. Adherence to treatment of phenylketonuria: A study in Southern Brazilian patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2015; 1-7.
184. Meli C, Bianca S. Dietary control of phenylketonuria. *Lancet* 2002 Dec 21-28; 360 (9350): 2075-6.
185. Schulpis KH, Papastamataki M, Stamou H, Papassotiriou I, Margeli A. The effect of diet on total antioxidant status, ceruloplasmin, transferrin and ferritin serum levels in phenylketonuric children. *Acta Paediatr* 2010 Oct; 99 (10): 1565-70.
186. Crujeiras V, Aldámiz-Echevarría L, Dalmau J, et al. Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia. *Mol Genet Metab* 2015 Aug; 115 (4): 145-50.
187. Gropper SS, Acosta PB, Clarke-Sheehan N, Wenz E, Cheng M, Koch R. Trace element status of children with PKU and normal children. *J Am Diet Assoc* 1988; 88 (4): 459-465.
188. Ordooei M, Malekzadeh G, Hashemi A, Forat Yazdi M. Anemia in patients with phenylketonuria in Yazd. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2012, 2(2): 72-77.
189. Aung TT, Klieber A, McGinn J, McGinn T. Vitamin B12 deficiency in an adult phenylketonuric patient. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20(4): 603-4.
190. MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, Feillet F. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 10-8.

191. Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen AL, et al. Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab* 2011 Jan; 102 (1): 13-7.
192. Zielińska M, Żółkowska J, Przybylska-Kruszewska A, et al. High plasma folate in patients with phenylketonuria. *Pol Merkur Lekarski* 2016 Apr; 40 (238): 223-9.
193. Hambidge M. Trace element deficiencies in childhood. In: Suskind RM, Suskind L (ed). *Textbook of Pediatric Nutrition* (2nd ed) Raven Press, Newyork 1993; pp 115- 24.
194. Barretto JR, Silva LR, Leite ME, et al. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. *Nutr Res* 2008; 28: 208–211.
195. Taylor CJ, Moore G, Davidson DC. The effect of treatment on zinc, copper and calcium status in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1984; 7(4): 160- 4.
196. Evans S, Daly A, MacDonald J, et al. The micronutrient status of patients with phenylketonuria on dietary treatment: An ongoing challenge, *Ann Nurt Metab* 2014, 65(1): 42-48.
197. Tanzer F, Yaylaci G, Ustdal M, Yonem O. Serum zinc level and its effect on anthropometric measurements in 7- 11 years old children with different socioeconomic backgrounds. *Int J Vitam Nutr Res* 2004; 74: 52-6.
198. Dobbelaere DJ, Michaud L, Debrabander A. Evaluation of nutritional status and pathophysiology of growth retardation in patients with phenylketonuria. *Inherit Metab Dis* 2003; 26 (1): 1-11.
199. Fırat M, Fenilketonurili hastaların serum selenyum, çinko, bakır düzeyleri ve bunların diyetle ilişkisi, Uzmanlık tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Sivas, 2009.
200. WHO/FAO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*, WHO Publishing, Bangkok, Thailand (1998).
201. Hess SY, Lönnerdal B, Hotz C, Rivera JA, Brown KH. Recent advances in knowledge of zinc nutrition and human health. *Food and Nutrition Bulletin* 2009, 30 (Supplement 1): S5-11.

202. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations, *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition* (2nd ed), Sun Fung, China 2004, pp 230-246.
203. Hansen KE, Ney D. A systematic review of bone mineral density and fractures in phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2014; 37 (6): 875-80.
204. Allen JR, Humphries IR, Waters DL, et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59 (2): 419–422.
205. Hillman L, Schlotzhauer C, Lee D, et al. Decreased bone mineralization in children with phenylketonuria under treatment. *Eur J Pediatr* 1996 Jul; 155 (1): 148-52.
206. Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, Lambruschini N, Campistol J, Camacho JA. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients, *Acta Paediatr* 2002; 91 (8): 899-904.
207. Mirás A, Bóveda MD, Leis MR, et al. Risk factors for developing mineral bone disease in phenylketonuric patients. *Mol Genet Metab* 2013 Mar; 108 (3): 149-54.
208. Geiger KE, Koeller DM, Harding CO, Huntington KL, Gillingham MB. Normal vitamin D levels and bone mineral density among children with inborn errors of metabolism consuming medical food–based diets. *Nutr Res* 2016 Jan; 36 (1): 101-8.
209. Gürhopur YE, Akdeniz Bölgesi fenilketonürlü çocuklarda uzun süreli diyet farklılıklarının kemik yoğunluğuna etkisi ve biyokimyasal markırlarla ilişkisi, *Uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, Antalya, 2018.*
210. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphan J Rare Dis* 2015 Feb 15; 10: 17.
211. Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Płudowski P, Banaszak B, Karpe J, Pluskiewicz W. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 236–44.
212. Koura HM, Zaki SM, Ismail NA, Salama EE, El Lebedy DH, Effat LK. Relationship between biochemical bone markers and bone mineral density in

- patients with phenylketonuria under restricted diet. *Iran J Pediatr* 2014 Feb; 24(1): 23-8.
213. Hocaoglu-Emre FS, Saribal D, Oğuz O. Vitamin D deficiency and insufficiency according to the current criteria for children: Vitamin D status of elementary school children in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019 May 28; 11 (2): 181-188.
214. Thiele AG, Rohde C, Mütze U, et al. The challenge of long-term tetrahydrobiopterin (BH4) therapy in phenylketonuria: Effects on metabolic control, nutritional habits and nutrient supply. *Mol Genet Metab Rep* 2015 Jul 26; 4: 62-7.
215. Brantley KD, Douglas TD, Singh RH. One-year follow-up of B vitamin and Iron status in patients with phenylketonuria provided tetrahydrobiopterin (BH4). *Orphan J Rare Dis* 2018 Oct 30; 13 (1): 192.
216. Couce ML, Vitoria I, Aldámiz-Echevarría L, et al. Lipid profile status and other related factors in patients with Hyperphenylalaninaemia. *Orphan J Rare Dis* 2016 Sep 9; 11 (1): 123.
217. Kağnıcı M, Fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi çocuklarda fenilalanin kısıtlı diyet ile tetrahidrobiopterin'in oksidatif stres parametreleri üzerine etkisinin karşılaştırılması, Yandal uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı, İzmir, 2014.
218. Handoom B, Megdad E, Al-Qasabi, D et al. The effects of low protein products availability on growth parameters and metabolic control in selected amino acid metabolism disorders patients. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2018 Jun; 5 (2): 60-68.
219. Karadeniz Y, Fenilketonüri çocukların ebeveynlerinin duygu durumları ve gelecekle ilgili beklentileri, Uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilimdalı, Diyarbakır, 2013.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Meltem BUHUR PİRİMOĞLU'na ait "Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Kliniğinde Takip Edilen Fenilketonüri Ve Hiperfenilalalinemi Tanılı Hastaların Klinik ve Laboratuvar Parametrelerinin Retrospektif ve Prospektif Olarak Değerlendirilmesi " adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:25/06/2019

JÜRİ

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ

Üye : Doç. Dr. Fatih KARDAŞ

Üye : Doç. Dr. Funda BAŞTUĞ