

T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**FENİLKETONÜRİLİ HASTALARIN SERUM SELENYUM,
ÇİNKO, BAKIR DÜZEYLERİ VE BUNLARIN DİYETLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Mehtap FIRAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009

T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**FENİLKETONÜRİLİ HASTALARIN SERUM SELENYUM,
ÇİNKO, BAKIR DÜZEYLERİ VE BUNLARIN DİYETLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Mehtap FIRAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Fatoş TANZER

SİVAS

2009

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında “TIPTA UZMANLIK TEZİ” olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof.Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU

ÜYE : Prof.Dr. Fatoş TANZER

ÜYE : Prof.Dr. Asım GÜLTEKİN

ÜYE : Prof.Dr. Ömer CEVİT

ÜYE : Prof.Dr. Mübeccel ARSLAN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

02 / 11/ 2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12/ 03/ 2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/ 03/ 2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın yapılması sırasında gerekli olanakları sağlayan, beni yönlendiren, değerli önerileri ve hoőgörüsü ile desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danıőmanım kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Fatoş TANZER'e,

Pediyatri Anabilim Dalı'na geldiğimden beri her konuda yardım ve desteklerini benden esirgemeyen hocalarım ve doktor arkadaşlarıma,

Laboratuvar alıőmalarımdaki yardımlarından dolayı Kimya Mühendisi Doç. Dr. H. Hüseyin DURMAZUAR, Uzm. Dr. Serpil ERŐAN ve katkıda bulunan arkadaşlarıma,

İstatiksel analizler sırasındaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan canım aileme verdikleri destek ve gösterdikleri fedakarlık için içten teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vi
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER.....	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Doğuştan metabolizma hastalıkları.....	2
2.1.1. Aminoasit metabolizması hastalıkları	4
2.2. Fenilalanin	4
2.3. Hiperfenilalaninemi ve nedenleri	7
2.4. Fenilketonürinin Tanımı	8
2.5. Fenilketonürinin Tarihçesi	8
2.6. Fenilketonürinin Sıklığı	9
2.7. Fenilketonürinin Tipleri	10
2.8. Fenilketonürinin Klinik Bulguları	11
2.9. Fenilketonürinin Genetiği	12

2.10.	Fenilketonürinin Tanısı	14
2.10.1.	Laboratuar Testleri	14
2.11.	Fenilketonüri Taraması.....	14
2.11.1.	Kan Örneklerinin Toplanması.....	15
2.11.2.	Türkiyede Fenilketonüri Taraması	17
2.12.	Fenilketonüri tedavisi.....	18
2.12.1.	Diyet Tedavisi	18
2.12.2.	Büyük Nötral Aminoasit Karışımları	19
2.12.3.	Tetrahidrobiopterin Tedavisi	20
2.12.4.	Enzim Tedavisi.....	20
2.12.5.	Gen Tedavisi.....	21
2.13.	Tetrahidrobiopterin Eksikliğine Bağlı Hiperfenilalaninemiler	21
2.14.	Maternal Fenilketonüri.....	23
2.15.	Selenyum.....	23
2.16.	Çinko.....	30
2.17.	Bakır.....	35
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1.	Fenilketonüri hastalarının tesbiti	39
3.2.	Kan örneklerinin toplanması ve analizi.....	39

4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	49
7. Kaynaklar.....	50

ÖZET

Fenilketonüri (FKÜ) ve hiperfenilalaninemiler, fenilalaninin (FA) tirozine dönüşümünde gerekli hepatik bir enzim olan fenilalanin hidroksilazın ya da kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin tam ya da kısmi eksikliğinden kaynaklanan otozomal resesif geçişli aminoasit metabolizma bozukluklarıdır.

Enzim eksikliği sonucu artan FA, fenilpirüvik aside dönüşür veya feniletilamine dekarboksile olur. Artmış FA ve bu metabolitler, beyinde zedelenmeye yol açarlar. Tedavi edilmeyen FKÜ hastalığı toksik ürünlerin birikimi sonucunda zeka geriliği, mikrosefali, nöbetler, egzema gibi cilt problemleri, davranışsal ve psikiyatrik problemler, tremor, artmış derin tendon refleksi, parapleji ve hemiplejiyi de içeren anormal bir fenotiple sonuçlanır. Bebek ve çocuklarda FKÜ tedavisinin amacı beslenme yönünden yeterli diyeti sağlarken FA seviyesini beyin hasarına yol açmayacak en düşük düzeyde tutmaktır. Fenilketonüride protein içeriği yüksek olan yiyecekler diyetten çıkarılır. Bu nedenle FKÜ'lü çocukların serum selenyum (Se), çinko (Zn) ve bakır (Cu) düzeyleri normalden düşük olabilir. Bu açıdan inceleme 5 ay -18 yaş arası özel diyet alan 30 FKÜ'lü çocuk ve adolesan üzerinde yapıldı. Rutin analiz süresinde her bir hastanın diyet kayıtları ve kan örnekleri toplandı. Serum Se, Zn ve Cu düzeyleri ile diyetleri karşılaştırıldı. Serum Se ve Cu düzeyleri sırasıyla hastaların %90 ve % 96.7' sinde normal referans değerlerinin altındaydı. Serum Zn seviyesi normaldi. Metabolik ürünler Se'nin % 82.02'sini Zn'nin % 74.48' ini ve Cu'nun % 69.11' ini karşılamaktaydı. Ancak mamadaki Se ile serum Se' si, Zn ile serum Zn' si, Cu ile serum Cu' su arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ortalama diyet yeterlilik yüzdesi Se için % 92.23 ± 49.30, Zn için % 139,76 ± 68.25, Cu için % 252,56 ± 71.56 idi. Çalışma gurubunda diyet referans alımlarının üzerinde alım düzeyleri olmasına rağmen Cu seviyesi hastaların % 96. 7' sinde normal limitin altındaydı. Çinko, Cu emilimini engelleyen bir element olduğu için uzun süre artmış miktarda Zn alımı, Cu emilimini engellemiş olabilir. FKÜ'lü hastalarda bu elementin biyoyararlanımının değiştiğini göstermekteydi. Vakaların büyük bir çoğunluğunda (% 90) Se seviyeleri düşüktü. Metabolik formüllerin bazıları Se içermemekteydi.

Anahtar Kelimeler: Selenyum; Bakır; Çinko; Diyet tedavisi; Fenilketonüri

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) and hyperphenylalaninemia are autosomal recessive disorders of amino acid metabolism, which result from complete or near-complete deficiency of phenylalanine hydroxylase, the hepatic enzyme that is required to metabolise L-Phenylalanine (L-PA) to L-tyrosine, or its cofactor tetrahydrobiopterine. Excess PA which is caused by enzyme deficiency is metabolised to phenylpyruvic acid or decarboxylated to phenylethylamine. The increased PA and these metabolites cause damage to brain. Untreated PKU disease is associated with an abnormal phenotype including mental retardation, microcephaly, seizures, skin conditions such as eczema, behavioral or psychiatric problems, tremor, exaggerated deep tendon reflexes, paraplegia, hemiplegia, which is caused by the accumulation of toxic products. The aim of management PKU in infancy and childhood is to maintain blood PA levels at below those that cause damage to brain while providing a nutritionally adequate diet. In PKU foods which are high in protein are excluded from the diet. Because of this reason children with PKU may have low serum levels of selenium (Se), zinc (Zn) and copper (Cu). In this respect the investigation was done on 30 children and adolescents (5 month-18 years) with PKU, who were on a special diet. Dietary records and blood samples were collected from each subject in routine analysis. Serum Se, Zn and Cu levels were taken together with their diet. Serum Se and Cu levels were below normal in 90% and 96.7% of the subjects, respectively. Serum Zn levels were normal. Metabolic formulas were the only source of 82.02% of the Se, 74.48% of the Zn and 69.11% of the Cu. However, there was no significant correlation between the Se formula supply and serum Se levels or the supply and serum levels for Zn and Cu. The mean dietary adequacy percentage was: Se 92.23% \pm 49.30%, Zn 139,76% \pm 68.25% and Cu 252,56% \pm 71.56%. Despite ingestion far in excess of the dietary reference intake in the study population, Cu levels were below the normal limit in 96,7% of the subjects. Since Zn is an element that inhibits absorption of Cu, increased amounts of Zn intake for long periods, may have prevented the absorption of Cu. A high percentage of subjects (90%) had low Se levels. Some of the metabolic formulas used are Se-free.

.Keywords: Selenium; Copper; Zinc; Dietary therapy; Phenylketonuria

SİMGELER VE KISALTMALAR

6PTPS	: 6-piruvoil tetrahidropterin sentaz
AIDS	: Acquired immune deficiency syndrome
ALT	: Alaninaminotransferaz
AST	: Aspartataminotransferaz
BH₄	: Tetrahidrobiopterin
BIA	: Bacterial Inhibition Assay
cDNA	: Komplementer DNA
Cu	: Bakır
DA	: Dopamin
DHPR	: Dihidrobiopterin redüktaz
DMH	: Doğuştan metabolizma hastalıkları
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EEG	: Elektroensefalografi
FA	: Fenilalaninin
FAH	: Fenilalanin hidrosilaz
FAL	: Fenilalanin aminolizaz
Fe	: Demir

Fe₃Cl	: Demir 3-klorür
FEA	: Feniletilamin
FKÜ	: Fenilketonüri
FPA	: Fenilpirüvik asit
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GTP	: Guanozintrifosfat
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HFA	: Hiperfenilalaninemiler
İDH	: İzositol dehidrogenaz
İM	: İnamuskuler
İP	: İnaperitoneal
İV	: İnavenöz
KAD	: Karbinolamin dehidrataz
KMP	: Kardiyomiyopati
LCPUFA	: Long chain polyunsaturated fatty acids
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LNAA	: Large neutral aminoacid
MSUD	: Maple syrup urine disease
MT	: Metallothionin

NO	: Nitrikoksit
O₂	: Oksijen
OTK	: Ornitilkarbomoil transferaz
PEG	: Polietilen glikol
PA	: Phenylalanine
PKU	: Phenylketonuria
RFLP	: Restriction fragment length polymorphism
S.C	: Subkutan
SDH	: Sorbat dehidrogenaz
Se	: Selenyum
SOD	: Süperoksit dismutaz
SSS	: Santral sinir sistemi
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tetraiyodotironin
TPN	: Total parenteral nütrisyon
TÜBİTAK	: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 2. 1	Fenilalanin ve tirozin metabolizması	5
Şekil 2. 2	Fenilketonürinin kalıtımı	12
Şekil 2. 3	Topuk kanı alım tekniği	16
Şekil 2. 4	H ₂ O ₂ ve lipit hidroperoksitlerin parçalanma reaksiyonu	24

TABLOLAR

		Sayfa
Tablo 2. 1	Patofizyolojilerine göre kalıtsal metabolik hastalıkların sınıflandırılması	3
Tablo 2. 2	Plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısı fenilalanin düzeylerinin yaşa göre normal değerleri	6
Tablo 2. 3	Türkiyede ve bazı ülkelerde fenilketonüri sıklığı	10
Tablo 2. 4	Tedavi edilmeyen fenilketonüri anne bebeğinde oluşabilecek komplikasyonlar	23
Tablo 2. 5	Bazı selenoproteinler ve ve doku dağılımları	25
Tablo 2. 6	Günlük yaşa göre alınması önerilen selenyum miktarları	27
Tablo 2. 7	Çeşitli besinlerin çinko içerikleri	32
Tablo 2. 8	Yaşa göre günlük çinko gereksinimleri	33
Tablo 2. 9	Çinko eksikliği nedenleri	34
Tablo 2.10	Çeşitli organlardaki bakır içerikleri	36
Tablo 2.11	Özel ürünlerin içerdiği selenyum, çinko ve bakır miktarlarının dağılımı	42
Tablo 2.12	Özel ürünlerin selenyum, çinko ve bakır gereksinimini karşılama oranları	42
Tablo 2.13	Kullanılan özel ürünlerin cinsine göre serum selenyum, çinko ve bakır miktarlarının karşılaştırılması	43
Tablo 2.14	PKU 1 mix ve PKU 3 birlikte düşünülerek serum selenyum, çinko ve bakır miktarlarının karşılaştırılması	43
Tablo 2.15	Diyet ve özel ürünle alınan selenyum, çinko ve bakır miktarlarının dağılımı	44
Tablo 2.16	Serum selenyum, çinko ve bakır değerlerinin dağılımı	45
Tablo 2.17	Hastaların diyetindeki selenyum, çinko ve bakır yeterlilik yüzdelerinin dağılımı	45
Tablo 2.18	Özel ürünlere göre toplam selenyum, çinko ve bakır yeterlilik yüzdelerinin dağılımlarının karşılaştırılması	46

1. GİRİŞ

Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde (1) kalıtsal hastalıkların önemi giderek artmaktadır. Kalıtsal metabolik hastalıkların bir çoğunda geç kalınması halinde hasta ya yenidoğan döneminde kaybedilmekte ya da değişik derecelerde zeka ve gelişme geriliği oluşmaktadır. Bu nedenle kalıtsal metabolik hastalıkların erken tanı ve tedavisi şarttır. Yapılan çalışmalar kalıtsal metabolik hastalıkların ülkemizde çok fazla olduğunu göstermektedir (2-10). Bunlardan FKÜ’de karaciğerden salgılanan fenilalnin hidroksilaz (FAH) enzim eksikliği nedeniyle esansiyel bir aminoasit olan FA başka bir aminoasit olan tirozine dönüştürülemez. FA ve onun transaminasyonu sonucu oluşan fenilpirüvik asit (FPA) , fenillaktik asit, fenilasetik asit kan, idrar ve diğer vücut sıvılarında birikir. Miktarı artan FA beyin dokusunda diğer aminoasitlerin transportunu bozarak dismiyelinizasyona yol açar. Tedavi edilmeyen hastalarda bu toksik madde mental ve motor geriliğe yol açar (11- 13).

FKÜ erken tanımlandığında tam olarak tedavi edilebilen ve bu tedavi uygun olarak sürdürüldüğünde sekel bırakmayan bir hastalıktır. Hayatın ilk gün ve haftalarında FA’dan kısıtlı diyet tedavisine alınan FKÜ’lü bebeklerde FA birikimi ve beyin dokusuna yaptığı zararlı etki önlenir (13).

FKÜ’lü çocuklarda tedavide yüksek biyolojik değere sahip fazla miktarda FA içeren proteinli gıdaların diyetten çıkarılması Se, Zn ve Cu’nun serum düzeylerinin normalden düşük olmasına neden olabilir (14). Ayrıca fazlaca tüketilen fitat, lif ve diğer mineraller ise özellikle çinkonun biyoyararlılığını etkileyebilir (15,16).Bu amaçla tedavideki FKÜ’lü çocuklarda serum Se, Zn ve Cu düzeyleri ve bu elementlerin 24 saatlik gıda tüketimi yapılarak diyetle ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doğuştan Metabolizma Hastalıkları

Birkaçı hariç doğuştan metabolizma hastalıklarının (The Inborn Errors of Metabolism) (DMH) hemen hepsi otozomal resesif geçişli olduklarından yakın akraba evliliklerinin yüksek oranda yapıldığı ülkemizde bu hastalıklara daha sık rastlanmaktadır. Karbonhidrat, yağ metabolizma bozuklukları, organik asidüriler, mitokondrial ve peroksizomal hastalıklar gibi her grup hastalığa sık olarak rastlanırken çalışmalar aminoasit metabolizması bozukluklarının çocukluk çağında en sık görülen kalıtsal hastalıkları oluşturduğunu göstermektedir (2-7, 17). Kalıtsal metabolik hastalıklarda hastalığın fenotipi ve bulguların ağırlığı, fonksiyonu bozulan metabolik yol ya da yollara bağlı olarak değişmektedir (18).

Kalıtsal metabolik hastalıklar intoksikasyon tipi metabolik hastalıklar, enerji eksikliği tipi metabolik hastalıklar ve kompleks molekül sentez veya katabolizma bozukluğuna bağlı metabolik hastalıklar olmak üzere 3 gruba ayrılırlar (tablo 2.1) (18):

Entoksikasyon tipi metabolik hastalıklar: Bulgular metabolik bloğun önünde biriken toksik maddelere bağlı olarak gelişir. Ortak nokta saatler, günler hatta haftalar boyu süren semptomsuz bir periyodun sonunda kusma, letarji, koma gibi **akut**; ilerleyici gelişme geriliği, lens ektopisi gibi **kronik**; asidoz, ketoz ve hiperamonemi gibi **homeostaz** bozukluklarının görülmesidir. Bu grupta aminoasidopatiler (FKÜ, akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (MSUD, maple syrup urine disease), homosistinüri, tirozinemi), organik asidüriler (metilmalonik asidemi, izovalerik asidemi, propionik asidemi) , üre döngüsü bozuklukları, karbonhidrat metabolizması bozuklukları (galaktozemi, fruktozemi) yer alır.

Enerji eksikliğine bağlı metabolik hastalıklar: Karaciğer, beyin, kas ve myokarda enerji üretimi ve kullanımında defekt vardır. Hastalarda semptomsuz döneme rastlanmaz. Bu grupta glikojenez, glikoneogenez defektleri, konjenital laktik asidemiler (pirüvat kinaz ve pirüvat dehidrogenaz eksikliği), yağ asidi oksidasyon defektleri, mitokondriyal ve peroksizomal hastalıklar yer almaktadır.

Hastalarda sık görülen semptomlar hipoglisemi, hiperlaktik asidemi, jeneralize hipotoni, kardiyomiyopati, solunum ve kalp yetmezliği, dolaşım kollapsı, ani bebek ölümü ve malformasyonlardır (18- 22).

Tablo 2. 1.Patofizyolojilerine göre kalıtsal metabolik hastalıkların sınıflandırılması (18).

İntoksikasyon tipi metabolik hastalıklar	Enerji eksikliğine bağlı metabolik hastalıklar	Kompleks molekül sentez veya katabolizma bozukluğuna bağlı metabolik hastalıklar
FKÜ	Glikojen depo hastalıkları	Lizozomal hastalıklar
MSUD	Glikoneogenezis defektleri	Peroksizomal hastalıklar
Tirozinemi	Konjenital laktik asidozlar	Konjenital glikolizasyon bozuklukları
Homosistinüri	Yağ asidi oksidasyon defektleri	Alfa-1 antitripsin eksiklikleri
Üre siklusu enzim defektleri	Mitokondriyal solunum zinciri defektleri	
Galaktozemi		
Fruktozemi		
Metil malonik asidemi		
İzovalerik asidemi		
Propiyonik asidemi		

Doğuştan metabolizma hastalıkları ortaya çıkış ve seyir şekillerine göre 4 grupta incelenirler (18):

Yenidoğan döneminde akut semptomlar

Geç başlayan akut formda tekrarlayan koma atakları

Kronik ve ilerleyici genel semptomlar: Sindirim sistemine ait semptomlar (iştahsızlık, kusma, gelişme geriliği, osteoporoz gibi) , nörolojik semptomlar (psikomotor gerilik, konvülzyon ve nörolojik anormallikler gibi) kaslara ait semptomlar (hipotoni, kas zayıflığı, kas kitlesinin azalması gibi) görülebilir.

Diğer spesifik semptomlar

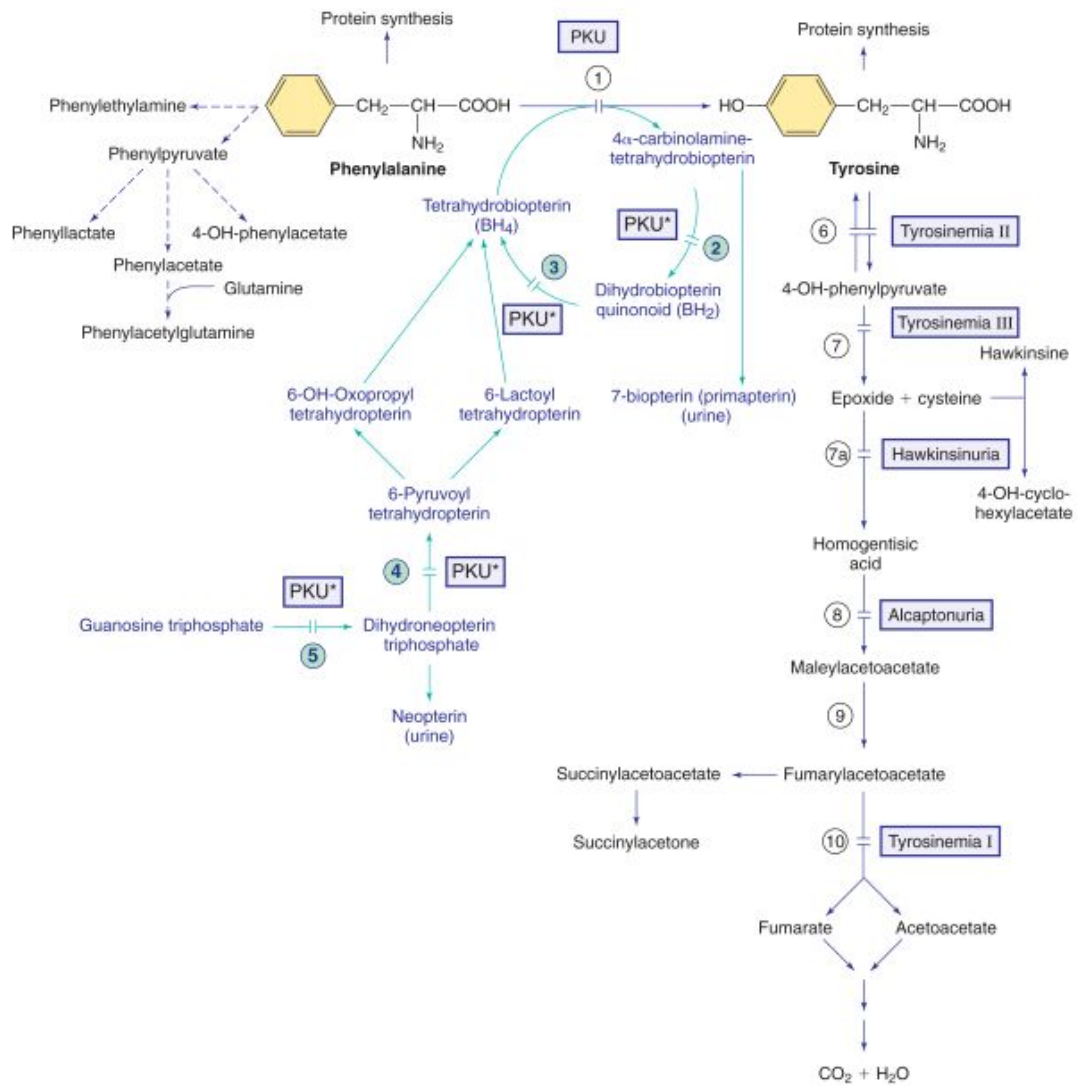
Kalıtsal metabolik hastalarda hastalığın fenotipi ve bulguların ağırlığı fonksiyonu bozulan metabolik yol ya da yollara bağlı olarak değişmektedir. Beslenme güçlüğü, letarji, kusma, kilo alamama gibi klinik bulgu varlığında metabolik hastalık olasılığının sepsis tanısı konmuş olsa bile akla gelmesi gerekmektedir (18-22).

2.1.1. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları

Aminoasit metabolizması bozuklukları, çocukluk çağında en sık görülen kalıtsal hastalıkları oluşturur. Bu hastalıkların pek çoğunda erken diyet tedavisi ile metabolik bozukluk sonucu gelişen bulgular önlenmektedir. Klasik FKÜ' de FA'den kısıtlı diyetle FA ve metabolitlerinin beyin ve sinir sisteminde yapacağı hasarın önlenmesi bu tip tedaviye başarılı örnek olarak gösterilebilir. Bazı aminoasidopatilerde ise yüksek dozda kofaktör olan vitaminlerle biyokimyasal bozukluk tamamen düzelmektedir. Metilmalonik asideminin bazı tiplerinde B₁₂ vitamini, multipl karboksilaz eksikliğinin bazı tiplerinde biotin, homosistünirinin bazı tiplerinde pridoksin tedavisi bu tip tedaviye başarılı örnekler olarak gösterilebilir. Tetrahidrobiopterin (BH₄) metabolizmasında bozukluk sonucu oluşan hiperfenilalaninemilerin (HFA) bazı tiplerinde BH₄ ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (18).

2.2. Fenilalanin

Fenilalanin, esansiyel aminoasitlerden biridir. Fenilalaninin %75'i karaciğerde tirozine dönüştürülür. Ketojenik bir aminoasittir ve L-tirozin üzerinden asetoasetik asit ve fumarik asit oluşturur (şekil 2. 1) (23). Metabolitlerinden biri olan feniletilamin (FEA) , bir nörotransmitter olup amfetamin gibi mental ve fiziksel uyarıcı etkilere sahiptir (18).



Şekil 2. 1. FA ve tirozin metabolizması .Kofaktör BH₄' ün sentez yolları mor renkle gösterilmiştir. PKU* FA, tirozin ve triptofan hidroksilazı etkileyen BH₄ kofaktör metabolizmasındaki bozuklukları yansıtmaktadır. Enzimler : (1) fenilalanin hidroksilaz (FAH) , (2) karbinolamin dehidrataz (KAD), (3) dihidrobiopterin redüktaz (DHPR) , (4) 6-piruvoil tetrahidropterin sentaz (6PTPS) , (5) guanozin trifosfat (GTP) siklohidrolaz, (6) tirozin aminotransferaz, (7a) intramoleküler yeniden düzenlenme, (7+7a) 4-hidroksifenilpirüvat dioksijenaz, (8) homojentisik asit dioksijenaz, (9) maleilasetoasetat izomeraz, (10) fumarilasetoasetat hidroksilaz. (23).

Fenilalanin norepinefrin, dopamin (DA), epinefrin, adrenalin, tiroid hormon yapımı yanı sıra beyinde önemli nöropeptidlerin, somatostatin, vazopresin ve daha

birçok maddenin yapımıyla ilgilidir (18).

Çocuklarda normal kan FA düzeyleri (ortalama 8 yaş civarında) 62 ± 18 $\mu\text{mol/L}$, ergenlerde (ortalama 16 yaş civarında) 60 ± 13 $\mu\text{mol/L}$, erişkinlerde normal kan FA düzeyleri ise 58 ± 15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Ergen erkeklerin kan FA düzeyleri kızlarıkinden biraz daha yüksektir. Yenidoğan ve daha büyük çocuklarda normal kan FA düzeyleri erişkinlerdeki gibidir ve tablo 2. 2' de gösterilmiştir (24).

Tablo 2. 2. Normal plazma ($\mu\text{mol/L}$), idrar (nmol/mmol kreatinin) ve beyin-omurilik sıvısı ($\mu\text{mol/L}$) FA düzeyleri (24).

Plazma	$\mu\text{mol/L}$
Çocuklarda	26-98
Ergenlerde	34-86
Erişkinlerde	
Kadınlarda	42-62
Erkeklerde	46-74
İdrar	nmol/mmol kreatinin
0-1 ay	4-7
1-6 ay	7-28
6-12 ay	11-28
1-2 yaş	10-31
2-4 yaş	7-21
4-7 yaş	6-26
7-13 yaş	5-20
>13 yaş	2-19
Beyin-omurilik sıvısı	$\mu\text{mol/L}$
Kadınlarda	10.8 (2.4 -19.2)
Erkeklerde	12.5 (6.7 -18.3)

2.3. Hiperfenilalaninemi ve nedenleri

Fenilketonüri ve onun hafif varyantı olan HFA'lar, otozomal resesif kalıtılan FA'nın tirozine dönüşümünü sağlayan FAH veya bu enzimin kofaktörü olan BH4 eksikliği sonucunda ortaya çıkarlar. Kan FA düzeyi >2 mg/dl (>120 μ mol/L)'nin üzerinde bulunduğu HFA varlığından söz edilebilir (23-25). Kan ve idrar örneklerinde FA konsantrasyonunu etkileyen kalıtsal ve akkiz nedenler bulunmaktadır (18).

Kalıtsal Nedenler

Klasik FKÜ

Hafif HFA

BH₄'e yanıt veren HFA

BH₄ metabolizması bozukluklarına bağlı HFA

Akkiz nedenler

Sirkadien ritm (öğleden sonra kanda FA düzeyi biraz artar)

Kwashiorkor

Obezite

Yanık (vücut yüzeyinin %20 ve daha fazlasını kapsayan yanıklardan

0-7 gün sonra)

Enfeksiyonlar

Böbrek yetmezliği

Metotreksat tedavisi (kanda FA/ tirozin oranı artar)

Yenidoğan döneminin geçici tirozinemisi

Prematürite (geçici olarak kanda FA artar)

2.4. Fenilketonürinin Tanımı

Fenilketonüri hastalığında proteinli gıdalarda bulunan FA başka bir aminoasit olan tirozine dönüştürülemez. Bunun nedeni FAH enzim aktivitesinin yok ya da ihmal edilebilecek kadar az olmasıdır. Biriken FA ve metabolitlerinin beyin dokusunda diğer aminoasitlerin transportunu bozarak dismyelinizasyona neden olduğu düşünülmektedir. Tedavi edilmeyen FKÜ'lü hastalarda serotonin, DA ve norepinefrinin sentezinin de bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (18, 23- 26).

2.5. Fenilketonürinin Tarihçesi

Fenilketonüri ilk kez 1934 yılında Dr.Asbjörn Fölling (1888- 1937)(27- 29) tarafından zeka geriliği olan sarışın, mavi gözlü iki kardeşin idrarlarının küf gibi kokması ve Fe₃Cl solüsyonu ile yeşil renk oluşturması ile tanımlanmış ve “imbecillitas phenylpyruvica” adı verilmiştir (27- 29). Asbjörn Fölling bu çocukların normal kimselerde olmayan bir kimyasal bileşik itrah ettikleri sonucuna varmıştır. Zeka geriliği olan 430 hastanın idrar örneklerine %10'luk demir 3-klorür (Fe₃Cl) eklenmesiyle 8 hastanın idrarında benzer sonuçlar gözlemlenmiştir. Yaptığı çalışmalarla bu çocukların idrarları ile atılan bileşiğin FPA olduğunu ortaya koymuştur.

1935 yılında Penrose (30) hastalığın kalıtsal olduğunu, 1937 yılında Penrose ve Quastel (31) hastalıkla metabolik fenotip arasında ilişki olduğunu göstermişler ve hastalığa “phenylketonuria” adını vermişlerdir.1950'de FKÜ'lü hastalarda FAH enziminin eksik olduğu gösterilmiştir (32, 33). 1951 yılında Woolf ve Vulliamy (34), FA' dan kısıtlı diyet sayesinde nörolojik hasarın engellenebileceğini ileri sürmüştür.1954'te Bickel (35), 1955'te Woolf ve Armstrong (36,37) isimli araştırmacılar FA'den kısıtlı diyet tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirmişler ve düşük FA'lı diyetle FKÜ'lü hastaları tedavi etmişlerdir. 1960'da Guthrie (38) basit bir tarama testi geliştirmiştir ve hastalık dünyada yenidoğan döneminde taranmaya başlanmıştır. Böylece FKÜ'lü hastalarda genetik taramanın ilk prototipi oluşturulmuştur (39- 41).1970'de diyet tedavisine yanıt vermeyen ilerleyici nörolojik

bozulma sergileyen FKÜ vakaları saptanmıştır. Bunlara malign hiperfenilalaninemi adı verilmiştir (42).

Fenilalaninin tirozine dönüşümü için gerekli olan FAH enzimi, katalitik bir kofaktör olan BH₄' e gereksinim gösterir. Bu yeni form FKÜ'nün tanımlanması ile hastalığın hem sentez hem de BH₄'ün kullanılması ile ilgili her iki durumdan da kaynaklanabileceğini göstermiştir.1980 yılında FAH geni 12. kromozomda kodlanmıştır ve genetik analizi yapılmıştır (43,44). 1990'da Mutasyon Analiz Birliği'nin kurulması ile 500'den fazla alleli olduğu saptanmıştır (45). 21.yüzyılın ilk 10 yılında FKÜ hem basit mendelian fenotip gösteren hem de kompleks bir hastalık olarak kabul edilmiştir (46). Aynı zamanda FAH enziminin allelleri de tanımlanmıştır. Bu allellerin proteinlerin yanlış katlanmasına yol açtığı ve BH₄'ün de enzim için destekleyici (şaperon) rol oynadığı kabul edilmektedir (29,47).

2.6. Fenilketonürinin Sıklığı

Yenidoğan tarama programları FKÜ sıklığının ülkeden ülkeye farklı olduğunu göstermektedir (18). Dünyada 10000- 15000 canlı doğumda bir görülen fenilketonüri ülkemizde ise 4500 canlı doğumda bir görülmektedir (2, 3, 5, 7, 24, 48). Her yıl ülkemizde 250-300 çocuk bu hastalıkla doğmaktadır. Ülkemizde akraba evliliklerinin yüksek oranda yapılması ve her 20-25 kişiden birinin hastalığı taşıyor olması FKÜ'nün sık görülmesine neden olmaktadır. Türkiye'de hastalığın taşıyıcılık oranı %4 iken dünyada bu oran %2' dir (24). Ülkemizde ve diğer bazı ülkelerde FKÜ görülme sıklığı tablo 2. 3'de belirtilmiştir (18).

Tablo 2. 3.Türkiye’de ve bazı ülkelerde fenilketonüri görülme sıklığı (18).

Ülke	Sıklık
Türkiye	1:4500
İrlanda	1:6110
Kuveyt	1:6500
İtalya	1:7000
Almanya	1:9000
İngiltere	1:10000
Amerika Birleşik Devletleri	1:13000
Hollanda	1:18000
Fransa	1:18800
Çin	1:20000
İsveç	1:20000
Japonya	1:60000
Finlandiya	<1:70000

Fenilketonüri sıklığı, etnik gruplara göre değişiklik göstermekle beraber beyaz ve yerli Amerikalılarda ve Kuzey Avrupa’da yaşayan beyaz ırklı çocuklarda yüksekken siyahlar, Asyalılar ve İspanya, Afrika, Musevi ve Japon nüfusunda ise düşüktür (49-51). Fenilketonürinin Kafkaslı populasyonlar arasındaki insidansı 1/10.000-1/15.000 arasındadır. Yapılan çalışmalar özellikle Türkiyede akraba evliliğinin sık olması nedeniyle yüksek oranda FKÜ görülmesine karşın (52) akraba evliliğinin yapılmadığı Finlandiya ve Japonya’da ise daha düşük oranda FKÜ’ye rastlandığını göstermektedir (53-55).

2.7. Fenilketonüri Tipleri

Metabolik fenotiplerine göre 5 grupta incelenirler (18,56):

Klasik Fenilketonüri (Classical Phenylketonuria): FAH enziminin tam ya da tama yakın eksikliğinden kaynaklanan tedavi edilmediğinde ciddi zeka geriliğine yol açan bir durumdur. Serbest diyet alırken kan FA düzeyi >20 mg/dl (>1200 mmol/L)’dir.

Orta Derecede Fenilketonüri (Moderate Phenylketonuria): Fenotip olarak klasik ve hafif şekil arasındadır. Serbest diyet alırken kan FA düzeyi 10-20 mg/dl (600-1200 mmol/L)'dir.

Hafif Fenilketonüri (Mild Phenylketonuria): Fenilketonürinin hafif şeklidir. Serbest diyet alırken kan FA düzeyi 6-10 mg/dl (360-600 mmol/L)'dir.

Hafif Hiperfenilalaninemi (Mild Hyperphenylalaninemia): Serbest diyet alırken kan FA düzeyi <6 mg/dl (<360 mmol/L)'dir.

Tetrahidrobiopterin (BH₄) Metabolizması Bozukluğuna Bağlı Hiperfenilalaninemi: Tanısında BH₄ yükleme testi kullanılmaktadır.

Smith ise FAH eksikliği olan tüm hastalara "FKÜ", serbest diyet aldıkları halde FA düzeyi 10 mg/dL'nin üzerine çıkmayan hastalara da "Non- FKÜ HFA" denilmesini önermiştir (28).

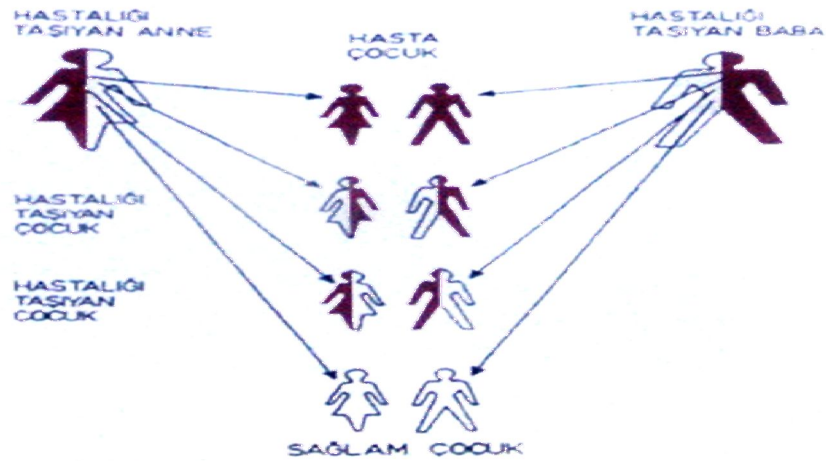
2.8. Fenilketonürinin Kliniği

Tedavi edilmemiş FKÜ'lü hastalarda en çarpıcı bulgu gelişme ve zeka geriliğinin varlığıdır. Mikrosefali, egzema ve skleroderma benzeri deri lezyonları görülür. Genelde doğumda normal olan çocuğun 2-3. ayından itibaren hastalık bulguları fark edilmeye başlar. Hastada 6-7. aydan itibaren zeka ve motor gelişim geriliği belirginleşir (18).

Fenilalanin ve metabolitleri normal pigment oluşumu için gerekli tirozinaz enzimini baskıladığı için genelde FKÜ'lü hastaların saç ve göz renkleri açıktır. Miktarı artan fenilasetik asite bağlı olarak yıkanmayan hasta ve idrarı küf gibi kokar. Vakaların büyük çoğunluğunda elektroensefalografide (EEG) epileptiform değişiklikler, her yaşta konvülzyon, büyük çocuklarda hiperkinetizm ve otistik davranış bozuklukları görülebilir (18). Beyin görüntülemesi ile genellikle beyaz cevhere ait bulgular saptanır. Yeterli tedavi almayan veya tedaviyi erken bırakanlarda dismyelinizasyon önemli bir bulgudur (57-59).

2.9. Fenilketonürinin Genetiği

Fenilketonüri otozomal resesif geçiş gösterir. Fenilketonürlü çocuğun anne ve babasında FAH enzimi yapımından sorumlu biri normal diğeri mutasyona uğramış bozuk olan iki gen vardır. Anne ve babasından bozuk genleri alan çocuk FKÜ hastalığı ile doğmaktadır. Anne veya babadan bir bozuk gen alan çocuk ise anne ve babası gibi hastalığı taşır ancak belirti vermez. Anne ve baba taşıyıcı olduğunda ise her bir çocuğun FKÜ'lü olma olasılığı % 25 gibi yüksek değerlere ulaşır (Şekil 2. 2). Taşıyıcı anne ve babadan genotipi normal olan bir çocuk doğma olasılığı % 25'tir (18, 29,43-45).



Şekil 2. 2. Fenilketonürinin kalıtımı (18).

Ülkemizde akraba evliliği oranının yüksek olmasına bağlı olarak mutatik gen frekansı fazladır ve hastalık 1/3500-1/4500 oranında çarpıcı bir sıklıkta görülmektedir. Ailede birden fazla hasta çocuk olabilir. Bu tür hastalıkların ailelerinde sık olarak görüldüğü bireyler mutlaka genetik danışmaya başvurmalı ve akraba evliliklerinin riskleri ve meydana gelecek tehlikeler konusunda bilgilendirilmelidir (60).

Fenilketonürde yapılan moleküler çalışmalarla FAH geninin 100 kb uzunluğunda ve 13 ekzondan oluştuğu ve 12. kromozomda (12q22-q24:1) yerleştiği bildirilmiştir. FAH geni ile ilgili moleküler çalışmalar komplementer DNA' nın (cDNA) klonlanmasıyla başlamıştır (18, 61,62).

Yaklaşık 500'den fazla hastalığa yol açan mutasyon tanımlanmıştır (63). Gen dizisinde küçük değişimlere neden olan 31 farklı polimorfizm tanımlanmıştır (64). Hiperfenilalaninemi, FAH lokusunda oluşan mutasyonlarla ortaya çıkabileceği gibi (FKÜ) aynı zamanda BH₄ sentez ve rejenerasyonunu etkileyen lokustaki mutasyonlarla da ortaya çıkabilir (non FKÜ HFA) (18). FAH geninde meydana gelen mutasyonlar; yanlış anlamlı (missense), splice site (bağlanma defektleri) ve anlamsız (nonsense) mutasyonlarla küçük delesyon ve insersiyonlardır(65).

Mutasyonlar değişik tiplerde olabilir (63):

Missense mutasyonlar %62

Küçük ya da büyük delesyonlar %13

Splice site mutasyonlar %11

Sessiz polimorfizmler %6

Nonsense mutasyonlar %5

İnsersiyonlar %2

Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analizlerinde FKÜ kromozomlarının büyük çoğunluğu 1-4 haplotipleri ile ilişkili bulunmuştur. Türk FKÜ allellerinin ilişkili bulunduğu haplotip (% 40) diğer avrupa ülkelerinde olduğunun aksine haplotip 6'dır.Fenilketonürili 44 vakada yapılan mutasyon incelemesinde allellerin % 42'sinde mutasyon saptanabilmiş ve **IVS10nt546** mutasyonunun tüm mutasyonların % 75.7' sini oluşturduğu görülmüştür. Bu çalışmada IVS10nt546 ve R261Q için allelik frekans sırasıyla % 32 ve %6,8 olarak bulunmuştur (66-69).

FAH geni biallelik olduğu ve hastalığa yol açan çok sayıda mutasyon olduğu için çoğu hasta bileşik heterozigottur (compound heterozygosity).Bu durum hastalıkla ilgili fenotipik çeşitliliği açıklamaktadır (70-73).

2.10. Fenilketonürinin Tanısı

2.10.1. Laboratuvar Testleri

Yenidoğan döneminde tarama testi yapılmamış ise FKÜ' lü çocukların tanısı için başka testler de yapılabilir. Bu amaçla Fe_3Cl testi kullanılabilir. Testte 6 damla idrar bulunan tüpe %3'lük Fe_3Cl konulduğu zaman yeşil renk değişikliğinin görülmesi gerekir. Fenilketonüri hastalığından şüphelenmek için oluşan yeşil rengin geçici olması gerekmektedir. Bu test idrarla yapıldığı için idrar konsantrasyonunun tam olarak sağlanamadığı yenidoğanlarda birkaç ay negatif olabilir. Bu nedenle bu testin tarama testi olarak kullanılması uygun değildir sadece bulgu veren vakaların ayırt edilmesinde kullanılabilir. Kesin tanı için semptomlu veya semptomsuz vakalarda kandaki FA düzeyinin özel yöntemlerle kantitatif olarak ölçülmesi gerekir (18).

2.11. Tarama

Dr. Robert Guthrie (38) 1960'da FKÜ için duyarlı, basit uygulanabilen, ucuz bir tarama testi geliştirmiştir. Bu test, filtre kağıdındaki kurumuş kan örneklerinin FA düzeyini ölçmek için kullanılan bakteriyel inhibisyon analizine dayalı Guthrie Testi'dir. Yenidoğan taraması için yaygın olarak kullanılan bir testtir. Testte kurumuş kan örnekleri *Basillus Subtilis* içeren besi ortamına alınır. *Basillus Subtilis*, FA içermeyen kültür ortamında yaşayamaz. Fenilalanin analogu olan beta-2 tiyenilalanin besi yerine eklenir ve bakterilerin FA kullanımı etkilenir. Hiperfenilalaninemi varsa fazla FA'yı kullanan basil, kan örneğinin çevresinde kan FA düzeyiyle orantılı bir üreme alanı oluşturur. Disk etrafında bakterinin ürettiği alan ile belirli miktarda FA içeren kontrol bir disk etrafında bakterinin ürettiği alan karşılaştırılır. Bebekten alınan kandaki FA miktarı ile ilintili olarak disk etrafındaki bakterinin ürettiği alan genişler (24, 74, 75).

Guthrie testi 30 yılı aşkın süredir FKÜ için tarama testi olarak uygulanmaktadır. Testin duyarlılık ve özgünlüğü hakkında çok iyi tasarlanmış çalışmalar olmasa da milyonlarca yenidoğan üzerindeki uluslar arası tecrübeler testin yanlış negatif sonuç vermesinin oldukça nadir olduğunu göstermektedir. Taramanın

duyarlılığı >%90 olarak tanımlanmakta iken 3-14.günler arasında uygulandığında hastalıklı bebekleri belirleme yüzdesi %99,7'dir. Test örneğinin özellikle yalancı negatif sonuçlarını ortadan kaldırmak için proteinli beslenmeyi izleyen doğumdan 24 saat sonrasında 72 saatlik süre içinde alınması erken tanı için önemlidir. Guthrie testi pozitif olan hastalarda plazma FA düzeyi kantitatif olarak ölçülmelidir (76). Testin duyarlılığı örneğin alındığı dönemdeki yenidoğanın yaşından etkilenmektedir. Hastanelerden erken taburcu edilme eğilimi ve proteinle beslenmeyle sıkı ilişkisi nedeniyle kan FA düzeyi bebeklerin bir kısmında 2-4 mg/dl'lik sınır değere ulaşmamaktadır. İlk 24 saat yalancı negatiflik oranı %2-31 iken sırasıyla ikinci 24 saatte %0,6-2, 3.günde ise %0,3 oranına düşmektedir. Aynı zamanda Guthrie Testi her pozitif bulunan olgu klasik FKÜ hastası değildir, geçici HFA ya da yalancı pozitiflik olabilir(18).

Amerika'da toplum tabanlı yenidoğan izlemleri için Guthrie bakteriyel inhibisyon yöntemi (Bacterial Inhibition Assay (BIA)) , fluorometrik saptama ve kitle spektrofotometresi (Tandem Mass) olmak üzere 3 temel yöntem kullanılmaktadır. Guthrie BIA ucuz, güvenilir ve basittir. Fluorometrik analiz ve kitle spektrofotometre nitelikseldir, otomatiktir ve BIA'dan daha az yanlış sonuç vermektedir. Kitle spektrofotometre tirozin düzeylerini de saptamakta ve bir örnek üzerinde birçok rahatsızlık belirlenmektedir (76). 2000 yılında yapılan bir çalışmada 40-50 ülkede Guthrie testi, geri kalanlarda ise fluorimetrik test metodunun kullanıldığı bildirilmiştir (32).

2.11.1.Kan örneklerinin toplanması

Fenilketonüri taramasında gerekli kan örneklerinin toplanması için en ideal zaman bebeğin proteinli besinler almaya başladıktan 24 saat sonrası ile 72.saatler arasındadır ve hiçbir olguda 7 günü aşmamalıdır. Fenilketonüri tanısı için bebeğin en az 48 saat süreyle enteral beslenmesi ve günde en az 75 kcal/kg enerji alıyor olması gereklidir. Bebeğe ister mama isterse anne sütüyle beslensin kan FA düzeyini yükseltmesi için gereken süre tanınmalıdır. Taramada yapılması gereken ilk 15 gün içinde vakaların tanımlanıp erken tedaviye alınmasıdır. Özellikle doğumu izleyen ilk 24 saat içinde taburcu edilen çocuklara ilk 2-3 haftada ikinci bir tarama yapılmalıdır.

Evde doğan, doğduklarında başka hastalıkları bulunan, hayatının ilk günlerinde bir başka hastaneye nakli düşünülen ya da erken taburcusu düşünülen hastalardan yaşına, beslenme durumuna ve şekline bakılmaksızın özel filtre kağıtlarına kan örneği alınmalıdır. Daha önce örnek alınmadıysa beslenme durumuna bakılmadan prematürelde, parenteral beslenme uygulanan ve hastalıkları nedeniyle tedavi alan bebeklerde yedinci gün civarında kan örneği alınmalıdır. Total parenteral nütrisyonla beslenen bebeklerde aminoasit bozuklukları açısından yalancı pozitiflik olabilir. Bu durum da gözden kaçırılmamalıdır (24).

Diyaliz ya da transfüzyon durumunda bebeğin durumu uygun ise işlem yapılmadan önce örnek alınmalıdır. Eğer transfüzyon ya da diyaliz öncesi kan örneği alınamazsa bebeğin plazma ya da eritrositlerinin kendi durumunu yansıttığı en erken dönemde örnek alınmalıdır. İlk kan örneği işlem uygulandıktan sonra alındıysa test altıncı, 30. ve 60.günlerde tekrar edilmeli ve her seferinde en son transfüzyon zamanı örnek üzerinde işaretlenmelidir (24, 75).

Kan örneği steril lanset, steril %70'lik alkol, steril gazlı bez, ılık havlu, kompres, kan örneği alım formu, steril eldiven kullanılarak alınmalıdır (75). Kan alımında en uygun bölgeler ayağın plantar yüzeyinin lateral kısımlarıdır (Şekil 2. 3). Ayak tabanının orta kısmı ve parmaklardan kan alınmaya çalışılmamalıdır. Daha önceden lansetle delinenen yer tekrardan delinmemelidir (24, 75).



Şekil 2. 3. Topuk kanı alım tekniği (24)

Kan örneği formu bugünkü kullanılan güncel form olmalıdır. Tüm bilgiler; mavi veya siyah kalemle kan örneği alınmadan önce, okunaklı, doğru ve güncel bilgileri içerecek şekilde doldurulmalıdır (75). Hastanın almakta olduğu ilaçlar,

antibiyotik alıp almadığı ve prematüre olup olmadığı tarama formlarına kaydedilmelidir (24,75). Bakteriyolojik inhibisyon assay şeklinde yapılan taramaları antibiyotikler (penisilin G, kanamisin, metisilin, klofamfenikol, ampisilin, tetrasiklin) etkiler. Bu nedenle tarama testi antibiyotiklerin kesilme döneminde tekrar edilmelidir. Transfüzyon öyküsü, beslenme şekli, kullanılan mamanın adı da belirtilmelidir (24).

2.11.2. Türkiye'de Fenilketonüri Taraması

İlk olarak Ankara'da 1973- 1982 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Ünitesinde Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) desteği ile (TAG- 248) kromatografik yöntemle yapılan bir pilot çalışmada 20000 bebek taranmış ve hastalığın sık olduğu gösterilmiştir (5).

1983'de Guthrie testi ile 20 ilde yapılan çalışmayla FKÜ insidansı araştırılmış ve yüksek (1/4500) bulununca 1987 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi-Sağlık Bakanlığı işbirliği ve Fenilketonüri Çocukları Tarama ve Koruma Derneği desteği ile 36 il merkezinde tarama programı uygulamaya girmiştir. Giderek tarama kapsamı genişletilerek 1990 yılından sonra il merkezlerinin tümünde yenidoğan bebekler tarama programına alınmıştır. 1983 yılında Türkiye'de çıkarılan 2771 sayılı yasa ile FKÜ tedavisinde kullanılan mamalar “hayati öneme sahip ilaçlar” kapsamına alınmıştır ve sosyal güvencesi olmayanların masrafları devlet tarafından ödenmeye başlanmıştır. 2007 yılına kadar tarama Ankarada Hacettepe Üniversitesi, İstanbulda İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, İzmirde Dokuz Eylül Üniversitesi, Sivasta Cumhuriyet Üniversitesi olmak üzere 4 merkezde sürdürülmüştür. Daha sonra Ankara ve İstanbul'da kurulan iki Hıfzısıhha merkezi taramayı üstlenmiş ve şüpheli vakalar bu merkezlere gönderilmeye başlanmıştır. Ülkemizde doğan her FKÜ'li hastanın hastalığa bağlı mental retardasyonunun önlenmesi amacıyla “Fenilketonüri Çocukları Tarama ve Koruma Derneği” faaliyetlerini sürdürmektedir (77, 78).

2.12. Fenilketonüri Tedavisi

Fenilketonüri tedavisinde FA ve metabolitlerinin beyin üzerine etkisini önleyecek çeşitli tedaviler bulunmaktadır (29).

2.12.1.Diyet tedavisi

Tedavinin temelini FA'den kısıtlı diyetle kan FA düzeyinin düşürülmesi oluşturur. FKÜ'lü bireylere diyet tedavisi beyin hasarının önlenmesi amacıyla mümkün olduğunca erken başlanmalı ve iyi metabolik kontrol sağlanmalıdır. Tedavi ömür boyu sürdürülmelidir (18, 35- 37).

Çalışmalar düşük FA diyetinin erken postnatal dönemde başlanması, çok sıkı takip edilmesinin ve ömür boyu olmasının normal veya normale yakın kognitif gelişmeye neden olduğunu göstermiştir (79,80). Özellikle hamilelik planlayan ya da hamile kız hastalarda bu tedavilerin embriyopatiye neden olmaması için çocukluklarındaki kadar sıkı uygulanması gerekir (47).

Fenilalanin en çok hayvansal kaynaklı proteinlerde bulunduğundan bu tür gıdaların diyetten çıkarılması gerekir. Önerilen diyet sebze, meyve, yağ, şeker ve özel mamalardan oluşan bir diyettir. Diyete uymanın güçlüğü FKÜ tedavisinde diyet dışı yeni alternatif tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bunlardan bazıları kullanılmakta olup bazıları da deneme aşamasındadır (18, 29).

Fenilketonürlü bebeklerin FA gereksinimi ilk aylarda özel mamalar ve belli koşullarda anne sütüyle karşılanır. Özel mamalar, FA dışında diğer aminoasitlerin yanı sıra vitamin, mineral, eser element, az miktarda da karbonhidrat ve yağ içermektedirler (81). Anne sütü, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCPUFA) ve immünglobülinlerden zengindir. Demir emilimi daha iyidir ve anne bebek ilişkisi gibi duygusal yönden de önemlidir. Anne sütünün diyet tedavisine ek olarak kontrollü bir şekilde alındığında güvenilir olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (81, 47).

Hastalar büyüdükçe FA içeriği düşük olan özel un ve tahıllar, sebze ve

meyveler belirli miktarlarda verilir. Ek besinlere 6 aylıkken geçilir. Sebze ve meyvelerden hazırlanan püre, anne sütü veya özel mamalar ile beraber kullanılabilir. Ancak aminoasit karışımından önce verilmesi tercih edilmelidir. Ek besinlere geçiş döneminde verilen diyeti tam olarak bitiremeyen FKÜ'lü hastalara FA gereksinimini karşılamak amacıyla özel mamalar verilir (47).

Fenilalaninin plazmadaki kaynağı dışardan alınan protein ve vücuttaki endojen protein yıkımı ile açığa çıkan FA'dır. Normal koşullarda plazmadaki FA'nın yaklaşık yarısı protein sentezine girerken diğer yarısı fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzimi ile tirozine dönüşmektedir. Çocukların büyüme ve gelişme döneminde yeterli miktarda FA almaları gerekmektedir. Yetersiz FA alımının özellikle süt çocuğunda büyüme yetersizliğine neden olabileceği bildirilmektedir (82,18)

Kan FA düzeyinin kontrolü için üç diyet değişkenin (protein, enerji ve FA) uygun miktarlarda sağlanması gerekmektedir. Bu değişkenlerden birisi olan protein sentezinde meydana gelebilecek herhangi bir azalma, homeostazı bozarak katabolizmanın artışıyla vücut havuzunda serbest FA artışına neden olmaktadır. Hastanın besin ögesi alımının kontrolü ve günlük kan aminoasit izlemi ile kan FA düzeylerinde uygun kontrol sağlanabilmektedir (83).

2.12.2. Büyük Nötral Aminoasit Karışımları (LNAA)

Diyet tedavisine ek olarak fenilalaninsiz tirozin ve triptofanı artırılmış büyük nötral aminoasit karışımları kullanılmaktadır. LNAA'nın görevi barsak ve/veya kan beyin bariyeri boyunca FA'nın taşınmasında yarışmaktır. Yapılan bir çalışmada FKÜ'lü erişkinlerde bu tedaviyle kan FA düzeyinin yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular LNAA ile destekleyici tedavinin FKÜ tedavisinde yardımcı olabileceğini göstermekle beraber hala tartışmalıdır ve sadece komplikasyonu olmayan, diyetini takip etmekte zorlanan erişkin FKÜ'lü hastalara önerilmektedir (84, 85, 29).

2.12.3. Tetrahidrobiopterin (BH₄) tedavisi

Tetrahidrobiopterin, FA'nın tirozine dönüşmesinde rolü olan FAH enzimi için

katalitik bir kofaktördür (86). Bunun tedaviye eklenmesi ile kan FA düzeyinde ya tam bir düzelme ya da missens alleli taşıyan HFA'larda azalma olduğu gösterilmiştir (87- 91).

Tetrahydrobiopterin ilk olarak FKÜ'nün BH₄'ün sentez veya dönüşümünde eksiklikle giden malign HFA olarak da isimlendirilen bir varyantında kullanılmıştır (42).Yapılan çalışmalarda BH₄'e en iyi yanıt veren grubun hafif HFA'lı bireyler olduğu, klasik FKÜ'lü bireylerin ise daha az yanıt verdiği bildirilmiştir (89,90). Erlandsen ve arkadaşları (91) BH₄'ün enzimi stabilize ederek yardımcı etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu bulguların ışığında BH₄, yüklemeye sonrası kan FA düzeyinde %30'luk düşme saptanan olgularda kullanılmaya başlanmıştır (92).

2.12.4.Enzim tedavisi

Günümüzde enzim tedavisi, FKÜ tedavisinde diğer bir seçenek olarak düşünülmektedir. Fenilalanini metabolize eden proteinin verilmesi ile artmış olan zararlı FA düzeyleri düşürülebilir. Böylece genotipe göre FKÜ' nün metabolik fenotipi değiştirilebilir. Enzim tedavisi FAH enziminin verilmesi ile yapılabildiği gibi yabancı bir protein olan yapraklar, mayalar ya da bakterilerden elde edilen fenilalanin aminolizaz (FAL) enziminin verilmesi ile de yapılabilmektedir. Bu enzim, FA' nın yıkımında rol oynamaktadır. FAL enzimi eksik olan FAH enziminin yerine geçer ve artmış olan FA' yı transsinnamik asite dönüştürür. Transsinnamik asit, zararsız bir ürün olup idrarla hippürat olarak atılır. Ancak bu enzim beraberinde tirozin desteği yapılmasını da gerektirmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarla subkutan (s.c), intramuskuler (i.m), intraperitoneal (i.p) veya intravenöz (i.v) olarak verildiğinde kan ve beyinde FA düzeylerinde azalma yaptığı gösterilmiştir. Tekrarlayan şekilde verilen enzim, immün cevabı tetiklediği için polietilen glikol (PEG) ile birleştirilerek immün reaksiyon baskılanmaya çalışılmıştır. Hayvan çalışmaları bu faydalı etkileri göstermekle beraber klinik çalışmalar hala devam etmektedir (93,47).

2.12.5. Gen tedavisi

Fenilketonüri için gen tedavisi çalışmaları son 20 yıldır devam etmektedir. FKÜ' lü hastaların somatik hücrelerindeki insan FAH mutant geninin yerine konması arzu edilen bir tedavi şeklidir. İlk yıllarda FKÜ' lü farelerde insan FAH cDNA' sının rekombinant adenoviral vektörünün kullanılmasıyla yapılmıştır. Bu metodla FAH aktivitesi %10–20 kadar düzeltilmiştir. Diğer bir çalışmada retrovirüsler kullanılarak gen transferi denenmiştir. Bu tedavinin geçici olduğu, immün cevabı tetiklediği ve vektöre karşı nötralize edici antikolar geliştirdiği gösterilmiştir (94- 96).

Son 10 yılda FKÜ' lü farelerde uzun süreli ortolog gen transfer çalışmaları yapılmıştır. Bu tedavi edici etki 40 hafta sonunda sona ermiş ve aynı zamanda nöropatolojik değişikliklere de yol açmıştır. Bir diğer alternatif gen tedavisi FAH karaciğer spesifik enzimin T hücrelerinde veya kas gibi heterolog dokularda ekspresyonu ve beraberinde BH₄ kofaktör verilmesiyle yapılmıştır. Bu tedavi tekrarlayan fazla miktarda BH₄ dozlarına gereksinim göstermiştir. Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Gen tedavisi FKÜ tedavisinde belki de son cevap olacaktır (47).

2.13. BH₄ eksikliğine bağlı hiperfenilalaninemiler

BH₄ eksikliğine bağlı HFA ilk kez 1974 yılında Bartholome ve Smith (97,98) tarafından düşük FA' lı diyet tedavisine rağmen nörolojik gerileme gösteren vakalar şeklinde bildirilmiştir. Bu grup HFA' lar bilinen HFA' ların %1-2' sini teşkil etmektedirler. Tetrahidrobiopterin FA, tirozin ve triptofan hidroksilazın kofaktörüdür. Tirozin ve triptofan hidroksilazlar DA ve serotonin gibi nörotransmitterlerin biyosentezi için gereklidir. Tetrahidrobiopterin ayrıca arjininden nitrikoksit (NO) sentezini sağlayan NO sentazın da kofaktördür (23, 92).

Tetrahidrobiopterin GTP' den çeşitli enzimatik reaksiyonlarla sentezlenir. Tetrahidrobiopterin eksikliğine yolaçan 4 enzim bulunmaktadır (23):

GTP siklohidrolaz***6-piruvoil tetrahidropterin sentaz (6PTPS)******Dihidrobiopterin redüktaz (DHPR)******Karbinolamin dehidrataz (KAD)***

Bunlardan en sık görüleni 6PTPS eksikliğidir. Tetrahidrobiopterin eksikliği ve sorumlu olan enzim eksiklikleri idrar ve vücut sıvılarında BH₄yükleme testi ile tanımlanmaktadır. Bu yüklem testi oral olarak 20mg/kg BH₄ verildikten 4-8 saat sonra plazma FA düzeyinin normale gelmesi ile yapılmaktadır (23, 99,100).

Hastalığın tanımlanmasında özellikle DHPR aktivitesine filtre kağıdına alınmış kuru kan örneklerinde bakılabilir (96).6PTPS enzim aktivitesi böbrek, karaciğer ve eritrositlerde bakılabilir. KAD aktivitesi böbrek ve karaciğerde ölçülebilir. GTP siklohidrolaz aktivitesi de karaciğer, sitokinle stimüle edilmiş mononükleer hücre veya fibroblastlarda bakılabilir (23).

BH₄ eksikliğine yol açan enzim eksikliklerinin ayırıcı tanısı idrarda atılan metabolitlere bakılarak yapılabilir. GTP siklohidrolaz eksikliğinde idrarda neopterin ve biopterin atılımı çok düşüktür. 6PTPS eksikliğinde neopterin fazla miktarda atılırken bipterin atılımı ise azalmıştır. DHPR eksikliğinde neopterin normalken biopterin fazla miktarda atılır. Bunun nedeni kinonoid dihidrobiopterinin BH₄'e dönüşmemesi nedeniyledir. KAD eksikliğinde ise 7-biopterin (biopterinin beklenmeyen izomeri) atılımı olur (23).

BH₄ tedavisinin bir kısım HFA'ların tedavisinde etkin olduğu gösterilse de ağır formdaki klasik FKÜ' de ve bazı non-FKÜ HFA' da BH₄ tedavisine yanıt alınamamıştır (23).

2.14. Maternal fenilketonüri

Fenilketonüride tedavi ile zeka geriliğinin önlendiği, “çok sayıda fenilketonürlü kız çocuklarının” büyüyerek normal olarak üreme çağına girdiği ve normal bireyler gibi çocuk doğurma yeteneği olduğu kabul edilmektedir. Tedavi edilerek normal büyüyen kız çocukları hamile kalmadan en az 3 ay önce ilk bebekliklerindeki gibi sıkı diyet uygulamalı ve bu diyeti de hamilelik boyunca sürdürmelidir. Diyetine uymayan FKÜ’lü gebelerde artan FA 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 (tablo 2. 4). Bu durumda ailede fenilketonüri tanısı almış bir çocuk varsa ikinci hamilelikte anne karnındayken 9- 12. hafta arasında prenatal tarama ile bebeğin hasta olup olmadığı öğrenilebilir (101,102).

Tablo 2. 4. Tedavi edilmeyen fenilketonürlü anne bebeğinde oluşabilecek komplikasyonlar (101,102).

	Etkilenmiş hamile anne oranı (%)	Normal toplum oranı (%)
Kendiliğinden düşük	24	20
Zeka geriliği	92	5
Mikrosefali	73	4.8
Doğuştan kalp hastalıkları	12	0.8
Gelişme geriliği	40	9.6

2.15. Selenyum

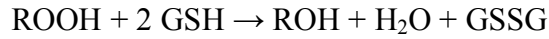
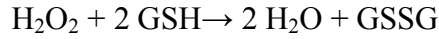
İlk kez 1918 yılında Berzelius (103) tarafından tanımlanan Se metalik ve nonmetalik özelliklere sahiptir ve biyolojik olarak önemli 4 oksidasyon durumunda bulunur. Bunlar: *selenide* (Se^{-2}), *elementer Se* (Se^0), *selenite* (Se^{+4}) ve *selenate* (Se^{+6})’dir. Her ne kadar Se’ nin kimyası sülfürle benzerlik gösteriyorsa da biyolojik sistemler, Se bileşiklerini azaltma ve sülfür bileşiklerini okside etme yönünde görev yaparlar (104,105).

Selenyum, biyolojik örneklerde daha çok nitrik asit ve perklorik asitle muamele edilerek analiz edilir (106,107). Yeryüzünde Se yaygın olarak ve değişik şekillerde ortalama 0.09 ppm konsantrasyonunda bulunur (108). Bazı topraklarda ise 0,1-2 ppm konsantrasyonundadır ve zehirli bitkilerin büyümesini de destekleyebilir (109, 110). Selenyum konsantrasyonu açısından yetersiz olan topraklarda yetişen bitkilerdeki Se konsantrasyonu ise düşüktür (<0,1 ppm, kuru bazda) ve bu bitkileri hayvanlar tüketebilir (111,112). Amerikada sularında ve yüzeylerde ölçülen Se, 10 µg/L 'den daha düşük düzeyde bulunmuştur (113).

Selenyumun biyokimyasal fonksiyonları 1957 yılında tanımlanmıştır. Selenyum önemli enzim fonksiyonlarına sahip selenoproteinlerin birleşiminden meydana gelen bir antioksidandır (114, 115). Se içeren enzimler 2 farklı grupta toplanmaktadır. İlk grup **GSH-Px** ve **tiyoredoksin redüktaz** enzimlerini içermektedir. Bunlar yüksek reaktif oksijen içeren metabolitlerin doku düzeylerini kontrol etmektedirler (116,117).

GSH-Px, moleküler ağırlığı 80.000 dalton olan bir proteindir (118). Bu enzimin doku konsantrasyonları türden türe değişmektedir: Örneğin karaciğerin sitozol ve mitokondrial matriks sahasında GSH-Px'in doku konsantrasyonları farklılık göstermektedir (119). E vitamini ile GSH-Px lipofilik hücre membranlarında bulunurlar. Prooksidanların hücrenin hidrofilik kısımlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Moleküler hedefleri de membrandan peroksitleri ortadan kaldırmaktır. GSH-Px bu görevi yapamaz ise E vitamini serbest radikalleri yakalayarak membranı korumaya çalışır. Glutatyon peroksitle E vitamini arasındaki metabolik ilişki özellikle eksiklik hastalıklarında belirgindir ve bu durum E vitamini veya selenyum ile önlenebilir (120).

GSH-Px'de Se'nin rolü ilk kez 1973 yılında tanımlanmıştır. Stres, enfeksiyon veya doku zedelenmesi gibi durumlarda selenoenzimler, hidrojen peroksit (H_2O_2) veya oksijenden (O_2) zengin serbest radikallerin zarar verici etkilerine karşı koruyucudurlar. Bu enzimler H_2O_2 veya lipit hidroperoksitlerin zararını şekil 2. 4 'deki reaksiyonla katalizlerler (116) :



Şekil 2. 4. H₂O₂ ve lipit hidroperoksitlerinin parçalanma reaksiyonu (GSSG: glutatyon, GSH: okside edilmiş glutatyon) (116).

Tiyoredoksin redüktaz (selenoenzim) oksidatif metabolizma ürünlerinin atılımında rol oynar(117). Bu enzim her molekülde 2 selenosistein grubu içermektedir. Hücre ölümü ve doku atrofisine yol açan toksik konsantrasyonlardaki peroksit ve H₂O₂'nin lokal olarak yıkımını sağlayan indirgeyici bir sistem olarak görev yapar (121).

İkinci grup selenoprotein **iyodotironin deiyodinaz** enzimidir. Tiroksinin veya tetraiyodotironinin (T₄) fizyolojik aktif formu olan triiyodotironine (T₃) dönüşümünde rol oynar (122). Tiroid hormonları normal büyüme ve organizmanın olgunlaşmasında önemli rol oynamaktadır (123). İyodotironinlerin 3 ayrı dokuya dağılmış 3 ayrı tipi bulunmaktadır (Tablo 2. 5) (116).

Tablo 2. 5. Bazı selenoproteinler ve doku dağılımları (116).

Protein	Selenosistein rezidüleri	Doku dağılımı
Sitozolik GSH-Px	1	Tiroid dahil tüm dokular
Fosfolipid hidroperoksit GSH-Px	1	Tiroid dahil tüm dokular
Gastrointestinal GSH-Px	1	Gastrointestinal kanal
Ekstraselüler GSH-Px	1	Plazma Tiroid
Tiyoredoksin redüktaz	1 veya 2	Tiroid dahil tüm dokular
Iyodotironin-deiyodinaz (tip 1)	1	Karaciğer Böbrek Tiroid
Iyodotironin- deiyodinaz (tip 2)	1	Santral sinir sistemi Hipofiz
Iyodotironin-deiyodinaz (tip 3)	1	Kahverengi yağ dokusu Santral sinir sistemi Plasenta
Selenoprotein P	10	Plazma
Selenoprotein W	1	Kas
Sperm kapsül selenoprotein	3	Spermin kuyruğu

Gıdalarda selenyum

Başlıca Se bileşikleri, tohumlarda ve hayvan yemlerinde görülen selenosistin, selenosistein, selenometionin ve Se-metilselenometionindir. Eksik hayvansal diyetlere en sıklıkla eklenen şekli sodyum selenittir (Na-selenit)(103,124).

Selenyumun emilimi

Geviş getiren hayvanlar, monogastrik hayvanlardan daha az Se absorbe ederler. Her iki grupta da başlıca emilim sahası ince bağırsak, çekum ve kolondur (103, 125, 126).

Selenyumun taşınması ve doku dağılımı

Damarsal taşınma türlerine göre değişir. Se, eritrositlerin sülfidril gruplarına ve plazma proteinlerine bağlanarak taşınır (103, 127, 128). En yüksek konsantrasyonda böbrek dokusunda, daha sonra karaciğer, pankreas ve dalakta bulunur. Kalp kası, iskelet kasından daha fazla miktarda Se içerir. Yün ve saçta Se nispeten daha yüksekken santral sinir sistemi (SSS) ve yağ dokusunda ise düşüktür. Genellikle Se diyetle organik formda alındığı zaman inorganik forma göre dokularda daha yüksek miktarlarda depo edilir. Hayvansal dokular inorganik Se'yi organik Se'ye çevirirler. Bu daha çok selenitin selenide dönüşmesi şeklindedir(103, 129).

Hayvanlarda ve insanlarda selenyum eksikliği

Se eksikliğinin bulguları, E vitamini eksikliği bulgularından ayırt edilemez. Bu bulgular içerisinde hepatik nekroz, sarılık, ödem, arteriol duvarlarının hyalinizasyonu, anormal sperm morfolojisi, iskelet ve kalp kası dejenerasyonu bulunmaktadır. Tavuklarda görülen pankreas hasarı da Se eksikliği ile sonuçlanır ancak komplikasyon göstermez(103, 130-133). Hepatik nekroz sonucu *Aspartataminotransferaz* (AST), *alaninaminotransferaz* (ALT), *ornitilkarbomoil transferaz* (OTK), *izositol dehidrogenaz* (İDH), *laktat dehidrogenaz* (LDH) ve *sorbat dehidrogenaz* (SDH) gibi bazı enzimlerin plazma aktivitelerinin artması farklı doku

hasarlarına yol açar(134).

Hayvanlardaki çeşitli stresler, Se veya E vitamini eksikliğinin sebep olduğu lezyonlara benzer değişikliklerin artmasına yol açarlar. Bu streslere örnek olarak zorlu egzersiz, enfeksiyon hastalığı, fazla miktarda yağ tüketimi ve bazı prooksidanlarla karşılaşma gösterilebilir. Minimum gereksinimin üzerindeki Se seviyeleri bu tür streslere karşı koruyucu değil gibi görünmektedir. Endemik kardiyomiyopati (KMP) adını verdiğimiz daha çok Çinlilerde görülen *Keshan* hastalığı ise Se desteğine cevap vermektedir (103).

Hayvanların çoğunda Se gereksinimi 0,05- 0,3 mg/kg kuru maddededir (135). Gıda ve beslenme derneğinin önerdiği güvenilir Se alımı erişkin insanlar için 50- 200 mcg'dir (136).Günlük alınması önerilen Se miktarları tablo 2. 6' da gösterilmiştir (116).

Tablo 2. 6. Günlük alınması önerilen Se miktarları (116).

Grup	Tahmini kilo(kg)	Ortalama günlük Se gereksinimi		Önerilen günlük alm (µg/gün)
		Se (total/gün)	Se (kg/gün)	
İnfant ve çocuklar				
0-6 ay	6	0.85	5.1	6
7-12 ay	9	0.91	8.2	10
1-3 yaş	12	1.13	13.6	17
4-6 yaş	19	0.92	17.5	22
7-9 yaş	25	0.68	17.0	21
Adolesanlar				
Kadın 10-18 yaş	49	0.42	20.6	26
Erkek 10-18 yaş	51	0.50	22.5	32
Yetişkinler				
Kadın				
19-65 yaş	55	0.37	20.4	26
65+ yaş	54	0.37	20.2	25
Erkek				
19-65 yaş	65	0.42	27.3	34
65+ yaş	64	0.41	26.2	33
Gebelik				
2. trimester				28
3. trimester				30
Laktasyon				
Postpartum 0-6 ay				35
Postpartum 7-12ay				42

Selenyum toksisitesi

Se'nin güvenilir alım düzeylerinin üzerinde alımı toksisite ile sonuçlanır. Akut Se toksisitesi sarımsak kokusu, kusma, dispne, tetanik spazm ve solunum yetersizliğiyle ölüme yol açar. Kronik Se toksisitesi ise gelişme geriliğine yol açar. Tiplerine bağlı olarak karaciğer hasarı, pankreasta büyüme, saç kaybı, splenomegali, anemi, yüksek serum bilirubin düzeyleri, dermatit, saç kaybı, anormal tırnaklar görülebilir. Maksimum tolere edilebilen diyet içeriği hayvanlar için kuru maddede 2 mg/kg' dır (137,138).

Selenyumun görevleri

Selenyum immün sistemin fonksiyonlarını sürdürmesi için gereklidir. Eksikliğinde AIDS (acquired immune deficiency syndrome) gibi bazı viral enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı veya zararsız bazı virüslerin virülan hale geldiği gösterilmiştir (103, 139- 146).

Erkek fertilitesi için esansiyel olup testesteron biyosentezi ve spermatazoanın normal olarak oluşması, gelişmesi ve motilitesi için gereklidir. Kadınlarda ise düşük riskini azaltabileceği gösterilmiştir (147- 150).

Selenyumun ruhsal durum üzerine de etkileri bildirilmiştir. Selenyum eksikliğinde bazı nörotransmitterlerin turnover oranının değiştiği gösterilmiştir. Selenyumun desteği ile çocuklarda dirençli epileptik nöbetlerin azaldığı gösterilmiştir. Yaşlılarda düşük plazma Se seviyelerinin bunama ve kognitif fonksiyonlarda bozulmayla sonuçlandığı bildirilmiştir. Alzheimer hastalarında da Se düzeyi kontrollere oranla %60 daha düşük bulunmuştur. Depresyon, anksiyete ve konfüzyon gibi ruhsal durumlarda düşük Se düzeyleri tespit edilmiştir(150- 155).

Selenyumun kardiyovasküler hastalıklara karşı da koruyucu olabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmıştır. Etkisini trombosit agregasyonunu azaltarak ve lipidlerin oksidatif değişimlerini GSH-Px aracılığı ile önleyerek gösterdiği düşünülmektedir (156). Ancak bu konudaki çalışmalar çelişkilidir(157).

Selenyum hem antioksidan hem de antiinflamatuvar olarak rol oynar. GSH-Px,

lipit ve hidroperoksitleri azaltarak serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin çoğalmasını engeller (158).

Çok sayıda yapılan çalışmaların bazılarında Se verilmesi ile kanser riskinde azalma gösterilmekle beraber bazılarında da herhangi bir etki göstermediği bildirilmiştir (159,160)

İnsan Sağlığında Selenyum

Esansiyel bir eser element olan Se, insan sağlığında büyük önem taşır. Selenoproteinlerin yapısına giren Se'nin yapısal ve enzimatik rolleri vardır. En iyi bilinen yanı antioksidan olması ve aktif tiroid üretiminde katalizör gibi görev yapmasıdır (139).

Yapılan araştırmalar Se'nin insanlar için gerekli olduğunu göstermiştir. Kwashiorkorlu çocuklardaki düşük kan Se düzeylerinin Se'nin ilavesiyle büyümeye yol açtığı ve retikülosit cevabı oluşturduğu görülmüştür. Hücre kültürlerinde Se ile insan fibroblastlarının büyümesinin fazlaştığı da gösterilmiştir (161- 164).

Se'nin insan beslenmesini desteklediği 1979 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada abdominal cerrahiye takiben total parenteral nütrisyonla (TPN) beslenme sonucu bazı komplikasyonların ortaya çıktığı saptanmıştır. Cerrahi müdahaleden önce bu hastanın yaşadığı bölgenin toprağındaki Se düzeyinin düşük olduğu bilinmekteydi ve plazma Se düzeyi TPN öncesinde 25 ng/ml idi. TPN'nin başlanmasından 30 gün sonra hastanın kuadriseps ve hamstring kaslarında bilateral olarak rahatsızlık hissi, yürümekle kas ağrılarında artma ve hareketlerinde azalma saptandı. Klinik bulgunun ortaya çıkmasını takiben ölçülen plazma Se seviyesi 9 ng/ml olarak bulundu. TPN solüsyonuna günlük 100 mcg selenometionin ilave edildiğinde ise 1 hafta içinde tüm bulgular kayboldu ve hastanın eski fonksiyonlarına tekrar kavuştuğu bildirildi. Bu hastada görülen düşük plazma Se seviyeleri, Se tedavisine iyi cevap vermiş olup Se'nin insan beslenmesinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmüştür (165). Buna zıt olarak Kay ve Knight (166) 1981 yılında uzun süreli TPN alan 43 erişkin hastada düşük Se seviyeleri olmasına rağmen Se eksikliğine ait herhangi bir semptom gösterememişlerdir. İnsan sağlığında Se'nin

rolü Çin de ortaya çıkan Keshan hastalığında KMP'ye yol açan Se eksikliği şeklinde gösterilmiştir (167).

Se eksikliği olan bölgelerdeki saç Se düzeyleri ile eksiklik olmayan bölgelerdeki saç Se düzeylerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada ise değerlerin birbirine yakın olduğu ve 0.12- 0. 2 mcg/g aralığında değiştiği gösterilmiştir. Se eksikliği olan bölgelerdeki gıda örneklerinde eksiklik olmayan bölgelere göre daha düşük Se düzeyleri saptanırken bu bölgede yaşayan kişilerin kan Se düzeylerinin 0.010 mcg/ml'ye kadar düştüğü gösterilmiştir (168).

Prematüre bebeklerde Se eksikliği görülebilir (169). FKÜ ve MSUD gibi metabolik hastalığı olan ve özel diyetle beslenen çocuklarda düşük Se düzeyleri bildirilmiştir. McKenzie ve arkadaşları (170) 1978'de tam kan ve plazma Se düzeyleri sırasıyla 0.016 ve 0.009 mcg/ml olan metabolik hastalıklı 13 yaşındaki bir çocukta herhangi bir klinik bulgu olmadığını bildirmişlerdir. Batı Almanya'da FKÜ'lü ve MSUD'li hastalarda serum Se düzeylerinin normal çocuklarla karşılaştırıldığında 0.007-0.028 mcg/ml aralığında olduğu ve eritrosit GSH-Px aktivitelerinin de baskılanmış olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda sağlıklı çocuklara (0.429 mcg/g) göre saç Se düzeyleri de (0.062 mcg/g) düşük bulunmuştur (171).

2.16. Çinko

İnsan vücudunun tüm ağırlığının %99'unu major elementler oluşturmaktadır. Buna ek olarak çok sayıda eser elementler bulunmaktadır. Eser elementlerin asıl işlevi enzim sistemleriyle ilgilidir. Metal iyonları aktive eden enzimlerde kofaktör olarak rol oynadıkları gibi metalloenzimlerin yapısal içeriğinde de yer alırlar. Bunlardan Zn bütün metabolik yollarda rol oynayan 300'den fazla enzimin temel komponentidir (172-177).

Çinko insan ve hayvan metabolizmasında çeşitli metalloenzimler ve çinko bağımlı enzimler aracılığı ile normal büyüme ve gelişmede çok önemli rol oynar. Hücre büyümesi, bölünme ve farklılaşmasında yeralan Zn' nin özellikle bebeklik, çocukluk, adolönsan ve hamilelik gibi hücre üretiminin arttığı hızlı büyüme dönemlerinde çok önemli olduğu gösterilmiştir (178,179).

Çinkonun çok önemli **biyolojik görevleri** bulunmaktadır (179, 174, 180):

Metallothionin'ler (MT) aracılığı ile katalitik ve yapısal işleve sahiptir. Metallothioninler, sisteinden zengin, yapılarında metal içeren, intrasellüler çinko ve bakır metabolizmasında önemli rolleri olan, enzimatik veya nonenzimatik olabilen düşük molekül ağırlıklı bir grup proteindir. Alkol dehidrogenaz, superoksit dismutaz, alkale fosfat, fruktoz1,6 difosfat, aminopeptidaz, kollajenaz, karboksipeptidaz, anjiyotensin konvertin enzim, karbonik anhidraz metalloenzimlere örnek olarak gösterilebilir.

Gen ekspresyonu, transkripsiyonu ve aktivasyonunda yer alır. Çinko timidinkinaz, DNA polimeraz ve RNA polimeraz gibi enzimlerin ve transkripsiyon proteinlerinin yapısına girmektedir.

Nükleik asit veya gen düzenleyici protein sentezinde yer alır.

İmmün sistemin çeşitli komponentlerinde rol oynar.

Antioksidan etkisi vardır. Zn -thionin kompleksi ağır metal toksisitesine karşı hücreyi korumaktadır.

Apopitozis'te rolü vardır.

Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur.

Hücre büyümesine etki eder.

Çinkonun Vücut İçeriği ve Emilimi

Vücuttaki total Zn miktarı yaklaşık 2 gram olup demire eşdeğer, bakırdan bir, kromdan ise iki kat fazladır. Organizmadaki Zn en yüksek konsantrasyonda (100 µgr/gr yaş ağırlık) saç, tırnak, prostat, semen, sperm, gözün koroid tabakası ile kemiklerde bulunur. Kas, karaciğer ve böbrekte ise 50 µgr/gr miktarındadır. Total vücut çinkosunun %90'ı kas ve kemiklerde olup buradan plazmaya geçişi çok yavaştır (181).

En iyi Zn kaynakları etler ve deniz ürünleridir. Tahıllar, baklagiller ve ceviz, fındık, fıstık gibi kabuklu yemişlerde de olmakla beraber bu ürünlerde yüksek konsantrasyonda bulunan fosfat bileşikleri ve fitatlar Zn' yi bağlayarak emilimi olumsuz yönde etkilerler (181).

Toprağın kireç içeriğinin ve pH'sının yüksek olması bitkinin çinko alımını azaltır. Kilden zengin toprak çinkoyu bağlayarak emilimi engeller. Toprağa yüksek oranda fosfor içeren gübre verilmesi de Zn' nin emilimini azaltır. Bu nedenle diyetleri daha çok tahıla dayalı toplumlarda Zn eksikliği çok görülmektedir. Bunu önlemek amacıyla toprağa Zn' li gübreler verilmesi ve dayanıklı genotiplerin ıslahı önerilmektedir (182- 184).

Gıdalarda çinkonun dağılımı

Hayvansal gıdalar içerik ve biyoyararlanım açısından Zn' nin en iyi kaynağıdır. Çeşitli besinlerin Zn içerikleri tablo 2. 7.de gösterilmiştir (181).

Tablo 2. 7. Çeşitli besinlerin çinko içerikleri (181)

Besin	Çinko
Kırmızı et	4.7
Karaciğer	5.1
Beyaz et	2.5
Peynir	4
Balık	74.7
Yumurta	1.0
Süt	0.4
Fındık	1
Tahılgiller	0.6
Sebzeler	0.3
Meyveler	0.2

Anne sütü önemli bir Zn kaynağıdır. Anne sütündeki Zn whey proteinine bağlı olduğu için biyoyararlanımı çok yüksektir. Süte sekrete edilen Zn laktasyonun ilk 2 ayında en yüksek düzeydedir (185,186). Laktasyon boyunca giderek azalır. İlk ayda 3 mg/lt iken 12. ayda 0.5 mg/lt'dir. Bu denge Zn'nin yüksek fraksiyonel

emilimi, üriner atılımının azalması, endojen fekal Zn'nin bağırsaklarda korunması ve kemik rezorpsiyonu ile sağlanmaktadır(186, 187).

Anne sütü ile beslenen bebeklerin beş aylığa kadar anne sütüyle aldığı Zn yeterlidir. Bundan sonra ek gıdalara geçilmediyse anne sütünün Zn içeriği azaldığı için marjinal Zn eksikliği gelişir. Anne sütü ile beslenen 4-9 aylık bebeklere Zn verildiğinde lineer büyüme hızının ve ağırlık artışının Zn verilmeyenlere göre anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir(188). Son yıllarda anne sütüyle beslenen bebeklere Zn'den zengin olan ve iyi emilen karaciğer, yağsız sığır eti veya balığın erken dönemde verilmesinin Zn alımı ve yararı açısından önemli olduğu gösterilmiştir(188- 190).Gelişmekte olan ülkelerdeki çocukların bu besinlere ulaşması mümkün olmayabilir(191). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 6- 9 aylık çocuklara 13mg/gün Zn desteği önermektedir (tablo 2.8)(181, 183).

Tablo 2. 8. Yaşa göre günlük çinko gereksinimleri(181)

Yaş	Gereksinim (mgr)
6-12 ay	5
1-10 yaş	10
Adolesan	15
Erişkin	15
Kadınlar	12
Gebelik	25
Laktasyon	25

Çinkonun tüm ince bağırsaktan hızlandırılmış difüzyon yolu ile özellikle duodenum ve jejunumdan emildiği düşünülmektedir. Emilen Zn, albümin ve transferrine bağlı olarak portal sisteme taşınır. Sistemik dolaşımında ise Zn'nin büyük bölümü albümine, bir kısmı da alfa- 2 makroglobuline bağlanır. Çok az bir kısmı da histidin ve sistein gibi aminoasitlere bağlanarak taşınır. Aminoasitlere bağlı bu fraksiyon hücreler tarafından tutulur ve idrarla atılır(181).

Çinko eksikliği

Çinko eksikliğinin fizyolojik (kullanımın arttığı durumlar) ve patolojik nedenleri vardır (tablo 2. 9) (179, 184, 191,192).

Tablo 2. 9. Çinko eksikliği nedenleri

Fizyolojik nedenler	Patolojik nedenler			
	Nütrisyonel yetersizlik	Bağırsak emilim bozukluğu	Artmış kayıplar	Metabolizmada meydana gelen değişiklikler
Gebelik	TPN alanlar	Malabsorbsiyonlar	Kronik kanama	Romatoid artrit
Laktasyon	Özel diyet alanlar	Kronik diyare	Terleme	
Prematürite	Malnütrisyon	Kistik fibrozis	Cerrahi operasyon	
Puberte		Disakkarit intoleransı	Yanık İdrarla kayıp* Orak hücreli anemi Bazı ilaçlar**	

* İdrarla çinko kaybına neden olan durumlar alkolik siroz, akut viral hepatit, katabolik durumlar, glukagon ve TPN alımı gibi durumlardır.

** EDTA, tiazid grubu diüretikler, glukagon, penisilamin gibi ilaçlar çinko kaybına yol açar.

Çinko düzeyini gösteren testler

Çinko eksikliğinin en iyi göstergesi çinko verilmesine biyokimyasal ve klinik yanıtın alınmasıdır (182).

Plazma ve serum çinko düzeyleri

Lökosit çinko düzeyi

Eritrosit çinko düzeyi

Saç çinko düzeyi

Eritrosit karbonik anhidraz düzeyi

Retinol bağlayan protein

Deri ve tırnak çinko düzeyi, eritrositlerin çinko alım ölçümü, radyoaktif çinko tutulumu, lökosit kemotaksisinin ölçümü

Serum alkaleen fosfataz aktivitesi

2.17. BAKIR

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bütün türler için Cu'nun esansiyel bir besin ve indirgeyici aktif bir metal olduğu gösterilmiştir. Son 10 yılda kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi birçok hastalığın gelişim ve ilerlemesinde rol oynadığı için bu elementin eksikliği daha çok dikkati çeker hale gelmiştir. Gebelikte bu elementin eksikliği belirgin yapısal malformasyonlar, kalıcı nörolojik ve immunolojik anormalliklerle sonuçlanabilir (193).

Bakırın esansiyel bir element olduğu ilk olarak 1928 yılında Hart ve arkadaşları(194) tarafından kemirgenlerde tanımlanmıştır. Çalışmada eritropoez için Cu'nun gerekli olduğu Cu eksikliğine bağlı anemi gelişimiyle gösterilmiştir. 20 yıl sonra fetal gelişimde Cu'nun esansiyelliği gebe koyunlarda gösterilmiştir. Cu eksikliği sonucunda kuzularda progresif myelopati ve ataksiyle giden nörodejenaratif bir bozukluk ortaya çıkmıştır (195). Bakır eksikliğinin birçok evcil, vahşi hayvan ve bazı insan popülasyonlarında önemli bir problem olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır (196,197).

Yenidoğanlarda Cu metabolizmasının genetik bozukluğu sonucunda Cu eksikliğine neden olan Menkes hastalığı ortaya çıkar. Bakır eksikliğine daha nadir olarak parenteral beslenme yapılan hastalarda, metabolik hastalık nedeniyle sentetik diyetle beslenenlerde, prematüre bebeklerde, yoğun olarak inek sütüyle beslenen bebeklerde ve malabsorbsiyonlu hastalarda rastlanabilir (197- 201).

Genetik bozukluk sonucunda ortaya çıkan Cu toksisitesi de (Wilson Hastalığı) önemli bir sağlık problemidir. Vücuttaki artmış Cu bir risk oluşturabilir. Özellikle akut Cu zehirlenmesi birçok patolojiye yol açabilir ve ağır vakalarda ölüme sebep olur. Kronik Cu zehirlenmesi ise ağır karaciğer hastalığı ve nörolojik bozukluklara yol açar (193).

Amerika ve Kanada'da diyetle alınması gereken Cu miktarı erişkin erkek ve kadın için günlük 9 mg olarak bildirilmiştir (200).

Dokularda Bakır

Bakır insan vücudunda tüm organ ve dokularda bulunmaktadır. Konsantrasyonları birkaç ppm'den 100 ppm'e kadar değişen miktarlarda bulunabilir. Bakır normalde serbest olarak bulunmaz. Proteinlere veya organik bileşiklere bağlanır. Karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ayrıca beyin, kalp, mide, bağırsağın çeşitli kısımlarında yüksek miktarda bulunur (tablo 2. 10) (202).

Tablo 2. 10. Çeşitli organlardaki Cu içerikleri (202).

Organ	Bakır $\mu\text{g/g}$ yaş ağırlık (ortalama)	
	Erişkin	İnfant
Karaciğer	5.1 (3-9.5)	19.0 (2-57)
Kalp	3.0	2.6
Böbrek	2.0	3.1
Beyin	6.3	3.7

Kan ve sıvılarda Bakır

Sağlıklı bir insanda tam kan Cu seviyeleri 1.1- 1.5 $\mu\text{g/ml}$ aralığındadır. Ancak bu değerler yaşa, egzersize ve sağlık durumuna bağlı olarak değişebilir (203).

Plazma Cu düzeyleri yemekten sonra artmaz, kısa süreli açlık sonrası azalmaz. Fakat hamilelikte kan Cu düzeyleri doğumdan hemen önce 2 katına yükselir. Doğumdan sonra 1-2 ay içinde normale döner (204).

Kan Cu'sunun yaklaşık % 90-95'i plazmada bir plazma proteini olan seruloplazmine bağlı olarak bulunur. Eritrositlerde Cu süperoksid dismutaz (SOD) ile birlikte olabilir veya amioasit karışımıyla kompleks oluşturabilir. Bütün vücut sıvıları Cu bileşimlerine sahiptir. En yüksek oranda da safrada bulunur. Pankreatik sıvıdaysa daha azdır (202, 205, 206).

Bakır metabolizması

Bakır başlıca midenin ve bağırsağın üst kısmından emilir. Daha çok

aminoasitlerden histidin ve peptitlerle bileşik oluşturur ve bağırsağın alt kısmından da emilebilir (207).

Çinko ve kadmiyum Cu emilimini engelleyen metallerdir. Uzun süre veya artmış miktarda diyetle Zn alınması Cu eksikliğine yol açabilir. Bunu sebebi MT'nin hem Zn ile hem de Cu ile kompleks yaparak bağırsak mukozasını uyarması sonucunda hücrelerin bağırsak lümenine dökülerek Cu atılımına neden olmasıdır (208).

Fitat ve lifler Cu emilimini engellerler. Fakat bu etki nispeten azdır ve ciddi bir duruma sebep olmaz (207).

Bakırın biyolojik işlevleri ve bakır enzimleri

Bakır enzimleri vücutta dağılmış halde bulunur. Bakırın elektron ve O₂ transportu, oksidasyon- redüksiyon reaksiyonlarında katalizör ve O₂ radikallerinin hasarına karşı hücreyi koruma gibi görevleri vardır. Sitokrom C oksidaz, dopamin B hidroksilaz, lizil oksidaz ve SOD gibi enzimlerin yapısına girer (204, 209, 210).

Hemoglobin sentezinde Bakırın Rolü

Domuzlarda Cu eksikliği demirin (Fe) gastrointestinal kanaldan emilimini bozar. Böylece retüküloendotelyal hücrelerden plazmaya Fe'nin alımı kısıtlanır. Demir karaciğerde fazla miktarda depolanır. Hem'in yapımı bozulur. Seruloplazmin Fe'nin retüküloendotelyal sistemden ayrılmasında anahtar rol oynamaktadır (204).

Hamilelikte Bakır

Bakır fetusun gelişimi ve erken postnatal gelişimde önemli rol oynamaktadır. Zamanında doğmuş bebekler doğumdan birkaç ay sonrası için Cu'dan eksik diyet alsalar bile bunu dengeledikleri halde prematür doğmuş olanlarda karaciğerde Cu depolanması az olduğu için Cu eksikliği gelişir (211).

Bakır eksikliği olan infantlarda hipokrom mikrositer anemi, Fe eksikliği, ve hipoproteinemi gelişir (212).

Fertilite ve Üremede Bakır

Bakır eksikliği ineklerde adet gecikmesi, sığan ve domuzlarda ise fetusun ölümüyle sonuçlanır (203).

Sinir sistemi ve Bakır

Bakır eksikliği sonucunda ataksi, tremor, klonik nöbetler, hipomiyelinizasyon veya demiyelinizasyon ve sfingolipidlerde azalma meydana gelir. Havyan çalışmalarında Cu eksikliği sonucunda beyinde nekrotik lezyonlar ortaya çıkmıştır (204).

Kardiyovasküler sistem ve Bakır

Bakır eksikliğinin en dramatik bulgusu domuz, tavuk, kedi, tavşan ve sığırlarda ana arterlerin ani rüptürü şeklinde gözlenmiştir. Menkes hastalığının son döneminde ana arterde rüptür veya arteriyal tromboz görülür (213-215).

Bakır metabolizması hastalıkları

—***Wilson hastalığı:*** İlk kez 1912 yılında tanımlanan bu kalıtsal hastalık Cu'nun trasportunda bozukluk oluşması sonucu karaciğer ve beyinde yoğun Cu birikimiyle karakterizedir (204, 216).

—***Menkes hastalığı:*** Erkeklerde görülen, X'e bağlı geçiş gösteren 3 aylıktan önce ortaya çıkan ve 5- 6 yaşlarında ölümle sonuçlanabilen bir hastalıktır. İlk olarak 1962 yılında hastalık ilerleyici nörolojik ve vasküler bozuklukla birlikte gelişme geriliği, soluk cilt ve kırılğan saç (kinky hair) bulgularıyla tanımlanmıştır. Hastalığın bulguları karaciğer ve serumda anormal derecede düşük Cu düzeyleriyle ilişkilidir (215).

Gıdalarda Bakır

Yetişkinler için önerilen Cu gereksinimi 2-3 mg/gün'dür. Hayvan karaciğeri ve balıklarda 20 mg/ kg'ın üzerinde Cu bulunur. Ette ise bu oran 2.5 mg/ kg'dır. İçme suyunun da 0.25 mg/L düzeyinde Cu alımına katkısı vardır (217).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma Ocak – Haziran 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Ünitesinde takip edilen yaşları 5 ay – 18 yaş arasında değişen FKÜ hastalığı olan 30 birey üzerinde yapılmıştır. Kullanılan metabolik formüle uygun 4 yaş grubu (0-6 ay, 7-12 ay, 13 ay-15 yaş, >16 yaş) oluşturularak değerlendirmeler yapılmıştır.

3.1. Fenilketonürlü hastaların tesbiti

Bu çalışmaya Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Ünitesi fenilketonüri tarama merkezinde yenidoğan döneminde “Guthrie testi” ve kağıt kromatografisi uygulanarak saptanan, gaz kromatografisi ile kanitatif tayin yapılarak doğrulanan 14 hasta ve başka merkezlerde tanı konulan yaşı büyük olan 16 hasta alınmıştır.

3.2. Kan örneklerinin toplanması ve analizi

Kan örnekleri alınmadan önce hastaların ailelerine Bilgilendirilmiş Onam Formu imzalatılmıştır. Hastalardan 4 ml venöz kan örneği 12 saat açlık sonrasında sabah 07:00 ile 09:00 saatleri arasında steril enjektör kullanılarak alınmıştır. Işıktan korunarak 4000 devirde 5 °C’de 15 dakika santrifüj sonucu elde edilen serum örnekleri kuru tüplere alınmıştır. Alınan örnekler analiz edilene kadar Se çalışılması için -80 °C’de, Cu ve Zn çalışılması için -20 °C’de korunmuştur. Serum Se, Cu ve Zn konsantrasyonları Cumhuriyet Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümünde atomik absorpsiyon spektrofotometri cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

Selenyum çalışılmasında reagent hazırlanması için nitrik asit kullanılmıştır. Matriks modifier; 25 gr/l nikel nitrat ve %0,7 oranında sulandırılmış Triton X-100 içerisinde olacak şekilde hazırlanmıştır. Standartlar 1000 ppm’lik Se standartlarından hazırlanmıştır. Bu standartlar %0,2’lik Nitrik asit ve 5 ppm’lik modifier ile seyreltilmiştir. Son derişimleri 40, 80, 120, 160, 200 ppm olacak şekilde hazırlanmıştır. Serumların 0.25 ml’si her bir örnek için 0.75 ml modifier ile

karıştırılmıştır. Blank olarak 0.25 ml üç kez distile edilmiş deiyonize su ve 0.75 ml modifier karışımı kullanılmıştır. Her bir 20 mikrolitrelik örnek enjeksiyonla grafit fırına uygulanmıştır (218).

Bakır ve çinko çalışılmasında reagent hazırlanması için 100 ml 0,1 mol/l'lik hidroklorik asit kullanılmıştır. Standartlar her 100 ml de 6 mg Cu (CuCl_2) ve 4 mg Zn($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$) olacak şekilde dilüe edilmiştir. Atomik absorpsiyon spektrofotometri cihazında ölçülmeden önce örnekler Cu için 10 mikrolitre ve Zn için 20 mikrolitre olacak şekilde aleve tabii tutulmuştur (219). Serum selenyum, bakır ve çinko düzeyleri yaşa uygun referans aralıkları baz alınarak karşılaştırılmıştır (220).

Hastalardan kan alınmadan bir gün önceki 24 saatlik tükettikleri yiyecekler ve mamalar kayıt altına alınmıştır. Diyet kayıtlarında her bir hastanın günlük Zn, Cu ve Se alım miktarları hesaplanıp (221) bu değerler serum selenyum, bakır ve çinko düzeyleriyle karşılaştırılmıştır. Spesifik diyet referans alımlarının ne kadarının diyetle ve mamayla karşılandığı ayrı ayrı hesaplanmıştır (222).

Çalışmanın verileri SPSS (ver:14.0) programına yüklenerek farklı grupların esas değerleri ve \pm SD leri nonparametrik Kruskal-Wallis testi ve Pearson korelasyon analiziyle test edilmiştir. Veriler belirtilirken sayı (n) , yüzde (%), aritmetik ortalama (\bar{x}), en az ve en fazla değerler kullanılarak tanımlanmış olup P değeri 0.05 ve altı olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm analizler SPSS yöntemi kullanılarak yorumlanmış ve sürekli değişkenler \pm SD olarak ifade edilmiştir (223).

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin yaşları 7.02 ± 4.97 aralığında değişmekteydi. Hastaların 18'i (%60) erkek, 12'si (%40) kızdı. Yaş gruplarına göre; 0 – 6 ay arası 2 (%6,7), 7- 12 ay arası 3 (%10) , 13 ay – 15 yaş arası 23 (%76,7) , 16 yaş ve üzeri 2 (%6,7) birey çalışmaya alınmıştır.

Hastalar FKÜ tedavisinde kullanılan özel ürünler açısından incelendiğinde 2'sinin (%6,7) PKU 1 mix, 3'ünün (%10) PKU 1, 11'inin (%36,7) PKU 2, 2'sinin (%6,7) PKU 3, 12'sinin (%40) Comida B kullandığı gösterilmiştir. Özel ürünlerin içerdiği günlük Se, Zn ve Cu miktarlarının dağılımı tablo 2.11' de belirtilmiştir.

Tablo 2. 11. Özel ürünlerin içerdiği günlük Se, Zn ve Cu miktarlarının dağılımı

Özel ürünler	Minimum	Maksimum	SD
Se (μg)	10.08	32.00	24.82 ± 7.18
Zn (mg)	2.27	16.66	5.75 ± 2.82
Cu (mg)	0.28	3.22	0.89 ± 5.58

Özel ürünlerin günlük Se, Zn ve Cu gereksinimini karşılama oranları tablo 2.12'de belirtilmiştir.

Tablo 2.12. Özel ürünlerin günlük Se, Zn ve Cu gereksinimini karşılama oranları

Özel ürünler	SD
Se (μg)	$\%82.02 \pm 17.76$
Zn (mg)	$\%74.48 \pm 22.60$
Cu (mg)	$\%69.11 \pm 20.39$

Özel ürünler günlük Se gereksiniminin % 82.02, Zn gereksiniminin % 74.48 ve Cu gereksiniminin % 69.11' ini karşılamaktaydı.

Özel ürünlerdeki Se miktarı ile serum Se düzeyi arasında ($r: 0.04$) aynı yönlü korelasyon tespit edilmekle beraber bu korelasyon anlamlı bulunmamıştır ($p: 0.903$; $p > 0.05$). Özel ürünlerdeki Zn miktarıyla serum Zn düzeyi arasında

(r: 0.13) aynı yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Ancak bu korelasyon anlamlı bulunmamıştır (p:0.497; p>0.05). Cu miktarı ile serum Cu düzeyi arasında (r: -0.9) negatif yönlü bir korelasyon katsayısı bulunmuştur. Ancak bu korelasyon da anlamlı bulunmamıştır (p: 0.641; p> 0.05). Kullanılan özel ürünlerin cinsine göre serum Se, Zn ve Cu düzeylerinin dağılımları incelendiğinde tablo 2.13 elde edilmiştir.

Tablo 2.13. Kullanılan özel ürünlerin cinsine göre serum Se, Zn ve Cu miktarlarının karşılaştırılması

Özel ürünler	Se (SD) µg/dl	Zn (SD) µg/dl	Cu (SD) µg/dl
PKU 1 mix (n:2)	5.39 ± 4.01	74.00 ± 0.00	70.03 ± 11.31
PKU 1 (n:3)	6.52 ± 3.43	76.00 ± 5.56	64.43 ± 8.21
PKU 2 (n:11)	4.91 ± 2.49	76.18 ± 3.31	71.60 ± 5.59
PKU 3 (n:2)	9.19 ± 3.11	79.00 ± 2.82	60.50 ± 2.12
Comida B(n:12)	4.81 ± 2.70	74.33 ± 4.31	59.39 ± 19.23

Tablo 2.13’de görüldüğü gibi PKU 1 mix kullanan 2, PKU 3 kullanan 2 birey mevcuttur. İki birey ile istatistiksel bir değerlendirme yapılamayacağı için PKU 1 mix ile PKU 3 birlikte düşünülerek karşılaştırma tablosu olan tablo 2.14 elde edilmiştir.

Tablo 2.14. PKU 1 mix ve PKU 3 birlikte düşünülerek serum Se, Zn ve Cu miktarlarının karşılaştırılması

Özel ürünler	Se (SD) µg/dl	Zn (SD) µg/dl	Cu (SD) µg/dl
PKU 1 (n:3)	6.52 ± 3.43	76.00 ± 5.56	64.43 ± 8.21
PKU 2 (n:11)	4.91 ± 2.49	76.18 ± 3.31	71.60 ± 5.59
Comida B (n:12)	4.81 ± 2.70	74.33 ± 4.31	59.39 ± 19.23
Diğerleri (n:4)	7.29 ± 3.65	76.50 ± 3.32	65.25 ± 8.61
Sonuç	kw: 2.26	kw: 1.45	kw: 6.09
	p: 0.520	p: 0.693	p: 0.107
	p> 0.05 (önemsiz)	p> 0.05 (önemsiz)	p> 0.05 (önemsiz)

Özel ürünlere göre bireylerin serum Se, Zn ve Cu değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz ($p>0.05$) bulunmuştur.

Günlük olarak bireylerin alması gereken Se miktarı $31.00 \pm 10.77\mu\text{g}$, Zn miktarı 6.86 ± 3.63 mg, Cu miktarı 0.49 ± 0.20 mg olarak hesaplanmıştır. Hastaların yaşa uygun referans günlük Se, Zn, Cu gereksinimleri ve bu elementlerin alım düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hastaların 12'sinin (%40) almaları gereken Se miktarını diyet ve özel ürünle karşılayabildiği, 18'inin (%60) ise almaları gereken miktarın altında alım düzeyleri olduğu tespit edilmiştir. Çinko alım düzeyleri değerlendirildiğinde hastaların 18'inin (%60) günlük gereksinim kadar veya üzerinde, 12'sinin (%40) ise gereksinimin altında alım düzeyleri olduğu tespit edilmiştir. Hastaların tamamının (%100'ünün) günlük Cu gereksinimini diyet ve özel ürünle karşılayabildiği tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi hastaların günlük Se alım düzeyleri normalin altında çıkarken, Zn ve Cu alım düzeyleri normal bulunmuştur. Hastaların diyet ve özel ürünle aldıkları Se, Zn ve Cu miktarlarının dağılımı tablo 2.15'de belirtilmiştir.

Tablo 2.15. Diyet ve özel ürünle alınan Se, Zn ve Cu miktarlarının dağılımı

Diyet ve özel ürün	Minimum	Maksimum	SD
Se (μg)	0.30	59.75	28.46 ± 16.01
Zn (mg)	3.04	19.88	7.89 ± 3.43
Cu (mg)	0.42	3.33	1.35 ± 0.72

Bireylerin diyet ve özel ürünle aldıkları Se miktarı ile serum Se düzeyi arasında aynı yönlü ($r:0.50$) bir korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon katsayısı önemlidir ($p: 0.009$; $p< 0.05$). Buna göre alınan Se miktarı arttığında serum Se düzeyi de artmaktadır. Diyet ve özel ürünle alınan Zn miktarı ile serum Zn düzeyi karşılaştırıldığında ($r:0.41$) aynı yönlü bir korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon istatistiksel olarak önemlidir ($p: 0.025$; $p< 0.05$). Buna göre alınan Zn miktarı arttığında serum Zn düzeyi de artmaktadır. Fakat %40'lık korelasyon istatistiksel bir ölçüt olarak büyük bir ilişki katsayısı değildir. Ancak çalışmaya alınan hasta sayısı artırıldığında bu ilişki miktarı da artacaktır. Bireylerin aldıkları Cu miktarı ile serum Cu düzeyi karşılaştırıldığında ise negatif yönlü ($r: -0.06$) bir korelasyon bulunmuştur.

Bu korelasyon katsayısı önemsizdir (p: 0.766; p> 0.05).

Bireylerin 3'ünün (% 10) serum Se düzeyi referans aralık içindeyken, 27'sinin (%90) Se düzeyi referans aralık değerinin altında bulunmuştur. Serum Zn düzeyi hastaların % 100'ünde yaşa uygun referans aralıklar içerisindeydi. Serum Cu düzeyi ise hastaların 1'inde (% 3.3) referans aralık değeri içindeyken 29'unda (% 96.7) referans aralık değerinin altındaydı.

Serum Se, Zn ve Cu değerleri dağılımı tablo 2.16'da belirtilmiştir.

Tablo 2.16. Serum Se, Zn ve Cu değerlerinin dağılımı

Serum Değerleri	Minimum	Maksimum	SD
Se (µg/dl)	1.46	11.58	5.41 ± 2.83
Zn (µg/dl)	66.00	82.00	75.46 ± 3.87
Cu (µg/dl)	10.16	81.90	65.35 ± 13.62

Se, Zn ve Cu gereksinimleri ile bunların diyet ve özel ürün ile ne kadarının karşılandığı her hasta için ayrı ayrı hesaplanmış ve tablo 2.17 elde edilmiştir.

Tablo 2.17. Hastaların diyet ve özel ürünlerdeki Se, Zn ve Cu yeterlilik yüzdelerinin dağılımı

Diyet ve özel ürün	Minimum yeterlilik	Maksimum yeterlilik	SD
Se (%)	1.50	236.62	92.23 ± 49.30
Zn (%)	80.68	331.66	139.76 ± 68.25
Cu (%)	141.32	411.54	252.56 ± 71.56

Tablo 2.17'de görüldüğü gibi hastalar diyet ve özel ürünle günlük Se gereksinimini yeterli oranda karşılayamamaktayken günlük Zn, Cu gereksinimini büyük oranda karşılamaktadır.

Özel ürünlere göre toplam Se, Zn ve Cu yeterlilik yüzdesi karşılaştırması tablo 2.18' de belirtilmiştir.

Tablo 2.18. Özel ürünlere göre toplam Se, Zn ve Cu yeterlilik yüzde dağılımlarının karşılaştırması

Özel ürünler	Se	Zn	Cu
PKU 1 (%)	128.01 ± 4.05	215.00 ± 8.66	218.06 ± 47.57
PKU 2 (%)	50.26 ± 34.06	102.98 ± 34.43	294.04 ± 62.64
Comida B (%)	120.26 ± 47.86	135.41 ± 72.41	225.93 ± 66.26
Diğer (%)	96.76 ± 17.60	197.55 ± 81.55	244.23 ± 91.59
Sonuç	kw:14.92 p: 0.002 p< 0.05 (önemli)	kw: 12.82 p: 0.005 p< 0.05 (önemli)	kw: 6.77 p: 0.079 p> 0.05 (önemsiz)

Özel ürünler arasında Se yeterlilik yüzdesi açısından farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Özel ürünlere ait Se değeri ikişerli karşılaştırıldığında PKU 1 ile PKU 2, PKU 2 ile de Comida arasında fark bulunurken ($p < 0.05$) diğerleri arasında fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Özel ürünlere ait Zn yeterlilik yüzdesi karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Çinko değeri ikişerli karşılaştırıldığında ise PKU 1 ile PKU 2, PKU 2 ile diğer özel ürünler arasında fark bulunurken ($p < 0.05$), diğer özel ürünler arasındaki farklılık önemsiz ($p > 0.05$) bulunmuştur. Özel ürünlere göre toplam Cu yeterlilik yüzdesi karşılaştırıldığında ise önemli bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Fenilketonüri tedavisinde amaç minimal FA vererek normal büyümeyi sağlamak ve FA' nın zararlı etkisinden korumaktır. Bu FA' sı çıkarılmış vitamin ve mineralleri eklenmiş aminoasit karışımı kullanılarak yapılmaktadır. Fenilketonüri hastaların gereksinimi olan FA, küçük miktarlarda doğal proteinler, meyve ve sebzeler sentetik aminoasit karışımlarına eklenerek sağlanır. (16, 224-229).

Fenilketonüri çocuklarda tedavide yüksek biyolojik değere sahip fazla miktarda FA içeren proteinli gıdaların diyetten çıkarılması Se, Zn ve Cu' nun serum düzeylerinin normalden düşük olmasına neden olabilir. Ayrıca fazla miktarda tüketilen fitat, lif ve diğer mineraller ise özellikle Zn' nin biyoyararlılığını etkileyebilir (15, 16, 230- 232).

Selenyum beslenmede esansiyel olan elementlerden birisidir. Glutasyon peroksidaz, katalaz ve SOD ile birlikte H₂O₂ ve süperoksit gibi aktif O₂ türlerini nötralize eder. Se eksikliğine uzun süreli TPN ile beslenme, kanser, koroner kalp hastalığı, multipl skleroz ve muskuler distrofi gibi pek çok durumda rastlanmıştır. Se eksikliği ayrıca Keshan hastalığı (endemik KMP) ve Kashin-Beck hastalığının (endemik osteoartropati) etyolojisinde suçlanmaktadır (224, 233- 236).

FKÜ tanısı ile takip edilen ve sıkı diyet alan hastalarda Se seviyeleri ve GSH-Px aktivitesi düşük olarak ölçülmüştür (237-239). Çalışmamızda diyet tedavisine alınan hastalarımızda da Se düzeyleri düşük tespit edilmiştir. Benzer sonuçlar başka araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (14, 224, 227- 229) . Yapılan bazı çalışmalar eser elementlerin serum düzeylerinin diyetin kalitesiyle ilgili olduğunu göstermiştir. Fenilketonüri çocukların diyete uyumları iyi olmadığı zaman serum FA düzeyleri yüksek olacağından serum Se düzeylerinin de yüksek olması beklenebilir. Bu durum uyumsuz FKÜ' lü hastaların ek doğal protein almış olmalarıyla açıklanabilir (16, 226, 227). Bazı ülkelerde FKÜ' lü çocuklarda düşük olarak tespit edilen Se düzeyleri bu ülkelerde Se içermeyen metabolik formüllerin kullanımına bağlanmıştır (14). Bizim çalışmamızda özel ürünlerden PKU 2 ve PKU 3' de Se bulunmamakta buna karşılık her 100 gram Comida B, PKU 1 ve PKU mix' de sırasıyla 80, 74.5, 11.5 µg Se bulunmaktadır (240,241). Hastalarımız daha çok içinde Se bulunmayan PKU 2 ve

PKU 3 özel ürünlerini kullandıkları için düşük Se düzeyleri bulmamız buna bağlı olabilir. İçinde Se içeren PKU 1 mix ilk 6 ayda, PKU 1 ise ilk 1 yaşta kullanılmaktadır. Eğer sadece bu dönemi kapsayan ve bu özel metabolik ürünü alan çocuklarda Se düzeyi bakılsaydı yaşına bağlı olarak diyet iyi kontrol edildiği için Se normal değerlerde bulunabilirdi.

Yeterli Zn alımına rağmen çoğu bebek ve çocukta düşük serum Zn düzeyine rastlanabilir. Buna daha çok FA'dan fakir kazein hidrolizati alan hastalarda rastlanır. Aminoasit karışımları ile beslenenlerde ise bu düzey daha yüksektir. Fenilalaninden fakir kazein hidrolizati ve aminoasit karışımı alan iki grup FKÜ' lü hastada yapılan bir çalışmada Zn düzeylerinin kazein hidrolizati alan grupta daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çinko emilimini kazein hidrolizati, poliansatüre yağlar, yüksek Fe, fosfor ve lif alımı azaltır. Bu nedenle bu tip hastalarda serbest aminoasitlerin artırılması gerekmektedir (15,83).

Hastalarımızın aldığı formüller FA hariç aminoasit karışımını ve Zn' yi yeterli düzeyde içermektedir. Çinkonun normal değerlerde bulunması aminoasit karışımı ve Zn içeren bu diyetin kazein hidrolizatından fakir olmasına bağlanabilir. Çocuklarda hafif Zn eksikliği büyüme geriliğine ve enfeksiyonlara karşı direncin azalmasına yol açabilir (83). Serum Zn değerlerinin normal bulunması hastalarımızın persentillerinin normal değerler içinde olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Fenilalaninden kısıtlı yarı sentetik diyet alan 42 fenilketonürili ve 31 sağlıklı çocuğun karşılaştırıldığı bir çalışmada atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemiyle plazmada Zn, Cu ve nitrobluetetrazolium (NBT) inhibisyonu yöntemiyle de eritrosit SOD aktivitesine bakılmıştır. Plazma Zn, Cu ve eritrosit SOD aktiviteleri normal olarak bulunmuştur(242).

Çinko ve Cu düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada FKÜ' lü çocuklarda Zn, Cu düzeyi ve Zn ile ilişkili lineer büyüme eğrisi değerlendirilmiştir. Bu grupta plazma çinko düzeyi $66.6 \pm 3.3 \mu\text{g/dl}$, saç çinko düzeyi $70.2 \pm 11.5 \mu\text{g/g}$ olarak bulunmuştur. Normal kişilerle karşılaştırıldığında ortalama plazma ve saç çinko düzeylerinin sırasıyla $84.2 \pm 2.9 \mu\text{g/dl}$ ve $130.7 \pm 8.3 \mu\text{g/g}$ şeklinde olduğu gösterilmiştir. Diyetle alınan Zn miktarı $8.56 \pm 2.68 \text{ mg/gün}$ olacak şekilde

hesaplanmıştır. Yaş grubuna göre karşılaştırıldığında ortalama Zn alımları açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir. Plazma ve saç Zn'si ile büyüme persentilleri açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir. Plazma bakır düzeyleri ise bu hastalarda yeterli alım düzeyleri ($121.5 \pm 3.1 \mu\text{g/dl}$) olmasına rağmen belirgin şekilde düşük (87.6 ± 6.6) bulunmuştur (230).

Taylor ve arkadaşlarının (232) 1984 yılında yapmış oldukları bir çalışmada düşük FA içeren diyetle beslenen 25 FKÜ' lü çocuğun saç ve plazma örneklerinde Zn, Cu ve kalsiyum düzeyleri incelenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde düşük saç Zn, Cu ve Ca düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Hastaların %42' sinde normalin alt sınırında Zn plazma seviyelerine rastlandığı bunun da diyetle alınan Cu veya diğer metallerin kompetitif inhibisyonuyla ilgili olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda da hastalarımızda kullanılan özel ürünlerde bakır normal miktarlarda bulunmasına rağmen serumda düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durum özel ürünlerin hepsinde Zn miktarlarının gereksinimin çok üzerinde olmasıyla açıklanabilir. Çinko Cu emilimini engelleyen bir elementtir. Hastalarımızda da olduğu gibi uzun süre artmış miktarda Zn alınması bakırın emilimini engellemiş olabilir. Bu durum MT'lerin hem Zn hem de Cu ile kompleks yaparak bağırsak mukozasını uyarması ve hücrelerin bağırsak lümenine dökülerek Cu atılımını artırmasına neden olması ile ilişkili olabilir (208).

6. SONUÇLAR

1. Fenilketonürlü çocuklarda kısıtlı olarak verilen ve eser elementlerin başlıca kaynağı olan proteinli gıdaların diyetten çıkarılması Se, Zn ve Cu eksikliğine neden olabilir.
2. Çalışmamızda özel diyet tedavisi alan hastalarımızın serum Se düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir. Bu durum hastalarımızın büyük bir kısmının içinde Se bulunmayan PKU2 ve PKU3 mamalarını kullanmaları ve diyetle yeterli miktarda Se alamamaları ile ilgili olabilir. Selenyum alımıyla ilgili değişimlerden etkilenmektedir.
3. Hastalarımız özel ürünler ve diyetle Zn'yi artmış miktarda aldığından serum Zn düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Çocuklarda hafif Zn eksikliği büyüme geriliğine ve enfeksiyonlara karşı direncin azalmasına yol açabilir. Serum Zn değerlerinin normal bulunması hastalarımızın persentillerinin normal değerler içinde olmasına katkıda bulunmuş olabilir.
4. Bakır özel ürünler ve diyetle normal gereksinimi karşılayabilecek miktarda alınmasına rağmen hastalarımızın serum Cu düzeyleri düşük olarak tespit edilmiştir. Çünkü çinko bakır emilimini engelleyen bir elementtir. Bu durum özel ürünler ve diyetle alınan artmış miktardaki Zn'nin Cu emilimini negatif yönde etkilemiş olmasıyla açıklanabilir.
5. Sonuç olarak fenilalaninden kısıtlı selenyumdan zengin gıdaların menülere eklenmesi ile mikrobeyin eksiklikleri önlenabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Nüfus ve Sağlık Taraması.1988, Hacettepe Üniversitesi, Ankara 1999;21.
2. Özalp İ, Tanzer F, Hasanoğlu A, Tuncer M, Durmuş Z, Say B. Onüç bin yenidoğanda aminoasidopatiler yönünden tarama sonuçları. *Biyokimya Dergisi* 1977; 3: 54- 63.
3. Ozalp I, Tanzer F, Hasanoglu A. The screening of 15000 normal and 600 high risk newborn Turkish infants for hereditary aminoacidopathies. XV. International Congress of Paediatrics, October 23- 29, 1977 New Delhi, India Page: 88.
4. Ozalp I, Tanzer F, Hasanoglu A, Tuncer M,Say B.The incidence of hereditary aminoacidopathies in the Turkish population. XVII. International Congress of Pediatrics November 7- 12, 1983 Manila, Philippines. Abstract of free papers Page:220.
5. Özalp İ, Tanzer F, Hasanoğlu A, Tuncer M, Durmuş Z, Say B Türk çocuklarında aminoasit metabolizması kalıtsal bozukluklarının görülme sıklığı. *TUBİTAK, Doğa Bilim Dergisi*:1983; 7: 289- 297
6. Ozalp I,Coskun T,Tokol S, Demircin G, Mönch E. Inherited metabolic disorders in Turkey. *J Inher Metab Dis* 1990;13: 732- 738.
7. Ozalp I, Coskun T, Tokatlı A, Tokol S, Ozguc M, Koksal G, Gulsen E, Yurdakök M. Neonatal PKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. *Screening* 1995; 4: 139- 147.
8. Tanzer F. Fenilketonüri yönünden dört ilde 65.000 yenidoğanın tarama sonuçları. 7. uluslararası katılımlı metabolik hastalıklar ve beslenme kongresi program ve bildiri özet kitabı,11- 14 Haziran 2003 Sivas s:173.
9. Tanzer F, Buyukkayhan D, Bulut O, Kaplan I. Dört şehirde 98.000 normal yenidoğanın fenilketonüri yönünden taranması ve metabolik hastalık düşündürülen bulguları olan 600 çocukta kalıtsal aminoasit metabolizması bozuklukları. 48. Milli Pediatri Kongresi Kongre Özet Kitabı 21- 24 Eylül 2004, Samsun, s: 391.

10. Dört ilde (2001- 2006) 230.733 hastanın taranması, geçmişten bugüne fenilketonüri. Fenilketonüri Dayanışma ve Yardımlaşma Derneği toplantısı, 10 Mayıs 2008,Sivas.
11. Özalp İ, Aydın A, Coşkun T, Bilgen C, Yalaz K. Mental-motor geriliği olan populasyonda fenilketonüri prevalansı ve hastaların demografik özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1985; 28: 257- 85.
12. Ozalp I, Coskun T, Ozguc M, Tokatlı A, Yalaz K, Vanlı L, Yılmaz E, Erbay A. Genetic and neurological evaluation of untreated and late-treated patients with phenylketonuria. J Inher Metab Dis 1994; 17: 371.
13. Ozalp I, Coskun T, Tokatlı A, Vanlı L, Yalaz K. Influence of socioeconomic and cultural factors on compliance with dietary treatment and growth and development in PKU Children. J Inherit Metab Dis,1998; 21 (suppl 3):7- 8.
14. Barretto JR, Silva LR, Leite ME, Boa-Sorte N, Pimentel H, Purificação AC, Carvalho G, Fontes MIMM, Amorim T. Poor zinc and selenium status in phenylketonuric children and adolescents in Brazil. Nutrition Research 2008;28: 208–211.
15. Acosta PB. Nutrition studies in treated infants and children with phenylketonuria: vitamins, minerals, trace elements. Eur J Pediatr 1996;155:136- 139.
16. Gropper SS, Acosta PB, Clarke-Sheehan N, Wenz E, Koch R. Trace element status of children with PKU and normal children. J Am Diet Assoc 1988;88: 459- 465.
17. Tanzer F.Cumhuriyet Üniversitesi Pediatrik Metabolizma Ünitemizde kalıtsal metabolik hastalıklarda deneyimlerimiz. IX. Uluslararası katılımlı metabolizma ve beslenme kongresi,22- 25 Ekim 2007, İstanbul.
18. Scriver CR, Kaufman S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Baudet AL, Valle D, Sly WS (eds) The Metabolic

- and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edn, McGraw-Hill, Newyork, 2001:1667- 1724.
19. Wraith JE. Diagnosis and management of inborn errors of metabolism - an update. *Arch Dis Child* 1992;67: 1231- 1232.
 20. Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000;356:583- 587.
 21. Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of newborn errors of metabolism in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F205-F210.
 22. Leonard JV, Morris AAW. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth *Acta Paediatrica* 2006; 95: 6- 14.
 23. Rezvani I. Metabolic Diseases. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF(ed). *Nelson Text Book of Pediatrics (18 th ed)* Philadelphia: Saunders Elsevier Inc 2007: 527- 564.
 24. Coşkun T. Kalıtsal metabolik hastalıklar. Yurdakök M, Erdem G (ed).*Neonatoloji*, Ankara: Alp Ofset, 2004: 309- 343.
 25. Hanley WB. Adult Phenylketonuria. *Am J Med* 2004;117:590- 595.
 26. Coşkun T. Fenilalanin: In *Aminoasit metabolizması ve bozuklukları* Ankara, Alp ofset ve matbaacılık 2003: 182- 236.
 27. Fölling I. The discovery of phenylketonuria. *Acta Pediatr Suppl* 1994; 407:4- 10.
 28. Centerwall S.A, Centerwall W.R. The discovery of Phenylketonuria: The story of a young couple, two retarded children, and a scientist. *Pediatrics* 2000;105: 89- 103.
 29. Scriver CR. The PAH Gene, Phenylketonuria and a Paradigm Shift. *Human Mutation* 2007; 28: 831- 845.
 30. Penrose, L. S. , Inheritance of phenylpyruvic amentia (phenylketonuria). *Lancet* 2: 1935;192–194.
 31. Penrose LS, Quastel JH. Metabolic studies in phenylketonuria. *Biochem J* 1937; 31: 266–271.
 32. Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia: the position of the

- metabolic error. *J Biol Chem* 1947; 169: 651- 656.
33. Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia: deficiency of phenylalanine oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 82: 514- 515.
 34. Hendriksz C, Walter J. Update on Phenylketonuria. *Current Paediatrics* 2004; 14: 400- 406.
 35. Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. The influence of phenylalanine intake on the chemistry and behaviour of a phenylketonuric child. *Acta Paediatr* 1954; 43: 64- 77.
 36. Woolf LI, Griffiths R, Moncrieff A. Treatment of phenylketonuria with a diet low in phenylalanine. *Br Med J* 1955;1: 57- 64.
 37. Armstrong MD, Tyler FH. Studies on phenylketonuria. I. Restricted phenylalanine intake in phenylketonuria. *J Clin Invest* 1955; 34: 565- 80.
 38. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32: 318–343.
 39. Simopoulos AP, Childs B: Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism, Division of Medical Sciences, Assembly of Life Sciences, National Research Council: Genetic Screening: Programs, Principles and Research. Washington DC: National Academy of Sciences, 1975:1-34.
 40. Scriver CR, Clow CL. Phenylketonuria: epitome of human biochemical genetics. *New Engl J Med* 1980; 303:1336- 1342
 41. Scriver CR, Clow CL. Phenylketonuria: epitome of human biochemical genetics. *New Engl J Med* 1980; 303:1394- 1400.
 42. Danks DM, Bartholome' K, Clayton BE, Curtius H, Gröbe H, Kaufman S, Leeming R, Pfeleiderer W, Rembold H, Rey F. Malignant hyperphenylalaninemia-current status. *J Inher Metab Dis* 1978;1: 49–53.
 43. Woo SLC, Lidsky AS, Gu'ttler F, Chandra T, Robson KJH. Cloned human phenylalanine hydroxylase gene allows prenatal diagnosis and carrier detection of classical phenylketonuria. *Nature* 1983; 306:151–155.
 44. Scriver CR, Hurtubise M, Konecki D, Phommarinh M, Prevost L, Erlandsen H, Stevens R, Waters PJ, Ryan S, McDonald D, Sarkissian C. PAHdb 2003: what a locus-specific knowledgebase can do. *Hum Mutat* 2003; 21: 333–344.

45. Hoang L, Byck S, Prevost L, Scriver CR, curators. PAH Mutation Analysis Consortium Database: a database for disease-producing and other allelic variation in the human PAH locus. *Nucleic Acids Res* 1996; 24: 127–131.
46. Scriver CR, Waters PJ. Monogenic traits are not simple. Lessons from phenylketonuria. *Trends Genet* 1999;15: 267–272.
47. Sarkissian CN, Gamez A, Scriver CR. What we know that could influence future treatment of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2009;32: 3- 9.
48. Ozalp I, Coşkun T, Ceyhan M, Tokol S, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Durmuş Z, Tarıkayhan Y. Incidence of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in a sample of the Turkish population. *J Inher Metab Dis* 1986;9:237- 239.
49. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Hum Mutat* 2003; 21: 345–356.
50. Lee DH, Koo SK, Lee K-S, Yeon Y-J, Oh H-J, Kim S-W, Lee S-J, Kim S-S, Lee J-E, Jo I, Jung S-C. The molecular basis of phenylketonuria in Koreans. *J Hum Genet* 2004; 49: 617–621.
51. Gu XF, Wang ZG. Screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism in 5. 8 million neonates in China. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2004; 38: 99–102.
52. Balcı S, Tanzer F, Atası M, Özalp İ. Dermatoglyphic study in children with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 1989; 12: 323- 326.
53. Okano Y, Hase Y, Lee DH, Furuyama J, Shintaku H, Oura T, et al. Frequency and distribution of phenylketonuric mutations in Orientals. *Hum Mutat* 1992;1: 216- 220.
54. Guldberg P, Henriksen KF, Sipila I, Guttler F, de la Chapelle A. Phenylketonuria in a low incidence population: molecular characterisation of mutations in Finland. *J Med Genet* 1995; 32: 976- 978.
55. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 2008;29(1):31- 41.
56. Guldberg P, Rey F, Zschocke J, Romano C, Francois B, Michiels L, Ullrich K, Hoffman GF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Gu'ttler F. A European multicenter study of phenylalanine

- hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 71–79.
57. McKean CM: The effects of high phenylalanine concentrations on serotonin and catecholamine metabolism in the human brain. *Brain Res* 1972; 47: 469-76.
 58. Krause W, Halminski M, McDonald L, Dembure P, Salvo R, Freides D, Elsas L. Biochemical and neuropsychological effects of elevated plasma phenylalanine in patients with treated phenylketonuria. A model for the study of phenylalanine and brain function in man. *Pediatr Res* 1986;20: 1112- 1116.
 59. Thompson AJ, Tillotson S, Smith I, Kendall B, Moore SG, Brenton DP. Brain MR changes in phenylketonuria. Association with dietary status. *Brain* 1993; 116: 811- 821.
 60. Bökesoy I, Karabulut HG. Akrabalık ve Genetik Danışmanlık. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler* 2005;1(2): 30- 35.
 61. Konecki DS, Wang Y, Trefz FK, Lichter-Konecki U, Woo SL. Structural characterization of the 5' regions of the human phenylalanine hydroxylase gene. *Biochemistry* 1992;31: 8363- 8368.
 62. Lidsky AS, Law ML, Morse HG, Kao FT, Rabin M, Ruddle FH, et al. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82: 6221- 6225.
 63. PAH: Phenylalanine hydroxylase locus knowledgebase <http://www.pahdb.mcgill.ca/Crosby>.
 64. Waters PJ, Parniak MA, Nowacki P, Scriver CR. In vitro expression analysis of mutations in phenylalanine hydroxylase: linking genotype to phenotype and structure to function. *Hum Mutat* 1998; 11: 4- 17.
 65. Mitchell JJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Gene Reviews* 2007;1- 24.
 66. Coskun T, Ozguç M, Tokatlı A, Yılmaz E, Erdem H, Dursun A, Ozalp I. Phenylketonuria in Turkey: epidemiological, clinical and genetic aspects *J Dev Brain Dsy* 1993;6(1- 2-3): 134-40.

67. Ozguç M, Ozalp I, Coskun T, Yılmaz E, Erdem H, Ayter S. Mutation analysis in Turkish phenylketonuria patients J Med Genet 1993;30: 129- 131.
68. Ozguc M, Yılmaz E, Erdem H, Coskun T, Tokatlı A. Association between mutations and the variable number tandem repeat alleles in a sample of a Turkish phenylketonuria patients. J Inher Metab Dis 1994; 17: 373- 374.
69. Ozguc M, Ozalp I, Coskun T, Yılmaz E, Erdem H, Ayfer S. Frequency of the IVS10nt546 mutation in 44 Turkish phenylketonuria patients. Turk J Pediatr 1993;35: 11- 14.
70. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. Am J Hum Genet 1997; 61: 1309- 17.
71. Rivera I, Leandro P, Lichter-Konecki U, Tavares de Almedia I, Lechner MC. Population genetics of hyperphenylalaninemia resulting from phenylalanine hydroxylase deficiency in Portugal. J. Med. Genet. 1998;35: 301- 304.
72. Michals-Matalon K. Developments in phenylketonuria. Topics Clin Nutr 2001;16: 41- 50.
73. Pey AL and Martinez A. The activity of wild-type and mutant phenylalanine hydroxylase and its regulation by phenylalanine and tetrahydrobiopterin at physiological and pathological concentrations: an isothermal titration calorimetry study. Mol Genet Metab 2005; 86: 43- 53.
74. Ludington S, Hosseini R, Torowicz D. Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) analgesia for preterm infant heel stick. AACN Clin Issues 2005;16: 373- 387.
75. Judge B, Pepper J, Stewart R, Hargreaves K. Newborn blood spot screening: UK Newborn Screening Programme Centre 2005;8: 216- 218.
76. Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic disease Cambridge University Pres UK 2006;228- 239.
77. Özalp İ, Coşkun T, Ceyhan M. Yirmibirbin Yenidoğanda fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi insidansı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1985; 28: 257- 265.
78. Özalp İ, Coşkun T, Kitapçı F, Aydın A. Fenilketonüri ve ülkemizde görülme sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1986; 1: 108- 111.

79. Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, associate editors. Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 2004, New York: McGraw-Hill.
80. Donlon J, Levy H, Scriver CR. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxylase deficiency. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, Kinzler K, Antonarakis S, Ballabio A, eds; Scriver CR, Childs B, Sly WS emeritus eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 2008, New York: McGraw-Hill, Chapter 77.
81. Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit P, Moddermam P. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2003;162:323-326.
82. Arnold L.G, Vladutiu C, Kirby R.S, Blakely E.M, DeLuca J.M. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. *J Pediatr* 2002;141:243- 246.
83. Przyrembel H, Bremer HJ. Nutrition, physical growth, and bone density in treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2000;159:129- 135.
84. Pietz J, Kries R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch C, Bremer HJ. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999;103:1169–1178.
85. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, Grechanina E, Novikov P, McDonald JD, Grady J, Tyring SK, Guttler F. Large neutral amino acids in the treatment of phenylketonuria (PKU). *J Inher Metab Dis* 2006;29: 732–738.
86. Kaufman S. The structure of phenylalanine hydroxylation cofactor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963; 50: 1085.
87. Kure S, Hou D-C, Ohura T, Iwamoto H, Suzuki S, Sugiyama N, Sakamoto O, Fugii K, Matsubara Y, Narisawa K. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1999;135:375–378.
88. Muntau AC, Roschinger W, Habich M, Demmelmair HH, Hoffmann B, Sommhoff CP, Roscher AA. Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment

- for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002; 347:2122–2132.
89. Bernegger C, Blau N. High frequency of tetrahydrobiopterinresponsiveness among hyperphenylalaninemias: A study of 1,919 patients observed from 1988 to 2002. *Mol Genet Metab* 2002;77: 304–313.
 90. Spaapen JM, Rubio-Gozalbo ME. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, state-of-the-art. *Mol Genet Metab* 2003;78: 93–99.
 91. Erlandsen H, Pey AL, Gamez A, Perez B, Desviat LR, Aguado C, Koch R, Surendran S, Tyring S, Matalon R, Scriver CR, Ugarte M, Martinez A, Stevens RC. Correction of kinetic and stability defects by the tetrahydrobiopterin in phenylketonuria patients with certain phenylalanine hydroxylase mutations. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004;101: 16903–16908.
 92. Blau N. Defining tetrahydrobiopterine (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2008;31: 2- 3.
 93. Sarkissian CN. Enzyme therapy for PKU. In: Blau N, editor. PKU and BH4—advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft mbH. 2006: 350–369.
 94. Ding Z, Harding CO, Thony B. State-of-the-art 2003 on PKU gene therapy. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 3–8.
 95. Harding CO, Ding Z, Thony B. Gene and cell therapies for phenylketonuria (PKU). In: Blau N, editor. PKU and BH4—advances in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin. Heilbronn: SPS Verlagsgesellschaft. 2006; 321–349.
 96. Chen L, Woo SLC. Complete and persistent phenotypic correction of phenylketonuria in mice by site-specific genome integration of murine phenylalanine hydroxylase cDNA. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102: 15581–15586.
 97. Bartholome K. A new molecular defect in phenylketonuria. *Lancet* 1974; 2: 1580.
 98. Smith I. Atypical phenylketonuria accompanied by a severe progressive neurological illness unresponsive to dietary treatment. *Arch Dis Child* 1974; 49: 245.
 99. Blau N, Koch R, Matalon R et al: New development in phenylketonuria and

- tetrahydrobiopterin research. *Mol Genet Metab* (suppl 1) 2005;86: 1- 156.
100. Fiege B, Blau N. Assesment of tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr* 2007;150: 627- 630.
101. Lee PJ. Pregnancy issues in inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 311- 316.
102. Maillot F, Cook P, Lilburn M, Lee PJ. A practical approach to maternal phenylketonuria management. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 198-201.
103. Subcommittee on Selenium, committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture, National Research Council. Selenium in nutrition. Washington DC: National Academy Press; 1983: 1- 138.
104. Butterman WC, Brown Jr. RD. Selenium. In *Mineral Commodity Profiles* U.S Department of the Interior, U.S Geological Survey. 2004: 1-20.
105. Crystal RG. Elemental selenium: Structure and properties. In *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology*. Newyork: JohnWiley and Sons; 1972; 93: 1181- 1188.
106. Watkinson JH. Fluorometric determination of selenium in biological material with 2,3-diaminonaphtalene. *Anal Chem* 1966;38: 92- 97.
107. Ewan RC, Bauman CA, Pope AL. Determination of selenium in biological materials. *J Agric Food Chem* 1968;16: 212- 215.
108. Lakin HW. Selenium accumulation in soils and its absorbtion by plants and animals. *Geol Soc Am Bull* 1972; 83: 181- 189.
109. Xavier-Filho J, Campos FAP, Cheeke PR (ed). *Proteinase Inhibitors*. In *Toxicants of Plant Origin vol III Proteins and Amino Acids*, CRC Press, Inc. Printed in USA 1989: 1-16.
110. Moxon AL, Olson OE. Selenium in agriculture. In: Zingaro RA and Cooper WC (eds) *Newyork: Van Nostrand Reinhold* 1974; 675- 708.
111. Morris VC, Levander OA. Selenium content of foods. *J Nutr* 1970;100:1383- 1392.
112. Arthur D. Selenium content of Canadian foods. *Can Inst Food Sci Technol* 1972; 5: 165- 169.
113. Faust SD, M.Aly O. Removal of Inorganic Contaminants. In *Chemistry Of Water Treatment 2 nd ed*, CRC Pres LLC, printed in USA, 1998; 411-413.

114. Mills GC, Randall HP. Hemoglobin catabolism. II. The protection of hemoglobin from oxidative breakdown in the intact erythrocyte. *J Biol Chem* 1958;232: 589- 598.
115. Sunde RA. Selenium. In: O'Dell BL, Sunde RA, eds. *Handbook of nutritionally essential mineral elements*. New York: Marcel Dekker Inc; 1997: 493–556.
116. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and Mineral requirements in human nutrition*. China: Sunfung Pres; 2004: 194- 217.
117. Howie AF et al. Identification of a 57 kilodalton selenoprotein in human thyrocytes as thioredoxin reductase. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83: 2052- 2058.
118. Ganther HE, Haleman DG, Lawrence RA, Serfass RE, Hoekstra WG. Selenium and glutathion peroksidase in health and disease- a review in *Trace elements in human health and disease* Prasad AS (ed) Newyork: Academic Pres 1976; vol II: pp:165- 234.
119. Green RC, O' Brien PJO. The cellular localisation of glutathion peroksidase and its release from mitochondria during swelling *Bichem Biophys Acta* 1970;197:31-39.
120. McCay PB, Gibson DD, Fong EK, Hornbrook KR: Effect of glutathion peroksidase activity on lipid peroxidation in biological membranes. *Bichem Biophys Acta* 1976;431:459- 468.
121. Mairrino M et al. Reactivity of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase with membrane and lipoprotein lipid hydroperoxides. *Free Radical Research Communications* 1991; 12: 131- 35.
122. Arthur J. Selenium biochemistry and function. In: Fischer PWF et al (eds). *Trace elements in man and animals- 9. Proceedings of the Ninth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals* Ottawa, NRC Research Pres 1997:1-5.
123. Smith RM. Thyroid hormones and brain development. In: Hetzel BS, Smith RM, eds. *Fetal brain disorders*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1981:149–85.

124. Schrauzer GN, White DA. Selenium in human nutrition: dietary intakes and effects of supplementation. *Bioinorg Chem* 1978; 8: 303- 318.
125. Wright PL, Bell MC. Comparative metabolism of selenium and tellurium in sheep and swine. *Am J Physiol* 1966;211:6- 10.
126. Whanger PD, Pedersen ND, Hatfield J, Weswig PH. Absorbtion of selenite and selenomethionine from ligated digestive tract segments in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976;153:295-297.
127. Jenkins KJ. Evidence fort he absence of selenocystine and selenomethionine in the serum proteins of chicks administered selenite. *Can J Biochem* 1968;46: 1417- 1425.
128. Lee M,Dang A,Yano J. Metabolism of Se-selenite by human whole blood invitro. *Can J Biochem* 1969;47: 791- 797.
129. Mahan DJ, Moxon AL. Effects of adding inorganic or organic selenium sources to the diets of young swine. *J Anim Sci* 1978;47: 456- 466.
130. Christensen F, Dam H,Prange I, Sondergaard E. The effect of selenium on vitamin E- deficient rats. *Acta Pharmacol Toxicol* 1958; 15: 181- 188.
131. McCoy KEM, Weswig PH. Some selenium responses in the rat not releted to vitamine E. *J Nutr* 1969; 98: 383- 389.
132. Dewitt WB, Schwartz K. Multiple dietary necrotic degeneration in the Mouse. *Experienta* 1958;14: 28- 30.
133. .Gries CL, Scott ML. Pathology of selenium deficiency in the chick. *J Nutr* 1972;102:1287- 1296.
134. B, Orstadius K,Lindberg P. Transaminase and transferase activities in blood plasma and in tissues of normal pigs. *Zentraibl Veterinaermed* 1959; 6: 963- 970.
135. Department of Health, Education and Welfare. Food and Drug Administration. Food additives: Selenium in animal feed. *Fed Reg* 1974;39: 1355.
136. National Research Council(NRC) Recommended Dietary Allowance 9th ed 1980. Food and Nutrition Board Committee on Dietary Allowance Washington DC: National Academy of Sciences.
137. Franke KW, Moxon AL. A comparison of the minimum fatal doses of

- selenium, tellurium, arsenic and vanadium. *J Pharmacol Exp Ther* 1936;58: 454- 459.
138. Jaffe WG, Mondragon MC, Layrisse M, Ojeda A. Toxicity symptoms in rats fed organic selenium. *Arch Latinoamer Nutr* 1972;22: 467- 481.
139. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *The Lancet* 2000;356:233- 241.
140. Taylor EW, Nadimpalli RG and Ramanathan CS. Genomic structures of viral agents in relation to the biosynthesis of selenoproteins, *Biol Trace Elem Res* 1997;56: 63–91.
141. Beck MA, Shi Q, Morris VC and Levander OA. Rapid genomic evolution of a non- virulent Coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med* 1995;1: 433–436.
142. Beck MA, Esworthy RS, Ho RS and Chu F-F. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEBJ* 1998;12: 1143–1149.
143. Sappey C, Legrand-Poels S, Best-Belpomme M, Favier A, Rentier B and Piette J. Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress, *AIDS Res Hum Retrovir* 1994;10: 1451–1461.
144. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, Kreuzer KA, Spengler U, Sauerbruch T. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56: 31–41.
145. Baum MK, Shor-Posner G and Lai S et al. High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 15: 370–374.
146. Campa A, Shor-Posner G and Indacochea F *et al.*, Mortality risk in selenium-deficient HIV-positive children. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1999;20: 508–513.
147. Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition 4th Edn, Academic Press, New York 1977; 303–345.
148. Stuart LD and Oehme FW. Environmental factors in bovine and porcine abortion, *Vet Hum Toxicol* 1982;24: 435–441.

149. Behne D, Weiler H and Kyriakopoulos A. Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats, *J Reprod Fertil* 1996; 106: 291–297.
150. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Selenium in human male reproductive organs, *Hum Reprod* 1998; 13: 2172–2176.
151. Castano A, Ayala A, Rodriguez-Gomez JA, Herrera AJ, Cano J and Machado A. Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochem Int* 1997;30: 549–555.
152. Weber GF, Maertens P, Meng X, Pippenger CG. Glutathione peroxidase deficiency and childhood seizures, *Lancet* 1991;337:1443–1444.
153. Ramaekers VTh, Calomme M, Vanden BD, Makropoulos V. Selenium deficiency triggering intractable seizures. *Neuropediatrics* 1994;25: 217–223.
154. Hawkes WC and Hornbostel L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry* 1996;39: 121–128.
155. Benton D and Cook R. Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial. *Biol Psychiatry* 1991;29: 1092–1098.
156. Néve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Risk* 1996;3: 42–47.
157. Bleys J, Miller III ER, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 880–887.
158. Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann NY Acad Sci* 1990; 587: 123–39.
159. Greenwald P, Anderson D, Nelson SA, Taylor PR. Clinical trials of vitamin and mineral supplements for cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 314–317.
160. Hatfield DL, Gladyshev VN. The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) reveals the need for better understanding of selenium biology. *Mol Interv* 2009; 9: 18–21.
161. Burk RF, Pearson WN, Wood II RP, Viteri F. Blood selenium levels and in

- vitro red blood cell uptake of Se in kwashiorkor. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 723- 33.
162. Schwarz K. Development and status of experimental work on Factor 3-selenium. *Fed Proc* 1961;20: 666- 673.
 163. Hopkins LL Jr, Majaj AS. Selenium in human nutrition. In: *Selenium in Biomedicine*, Muth OH(ed). 1967; 203- 14.
 164. McKeehan WL, Hamilton WG, Ham RG. Selenium is an essential trace nutrient for growth of WI- 38 diploid human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 1976; 73: 2023- 2027.
 165. van Rij AM, Thomson CD, McKenzie JM, Robinson MF. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1979;32: 2076- 2085.
 166. Kay RG, Knight GS. Selenium in human nutrition. In *New Zealand Workshop on Trace Elements in New Zealand* Dunedin: University of Otago 1981; P.16(abstr).
 167. Keshan Disease Research Group. Observations on effect of sodium selenide in prevention of Keshan Disease. *Chin Med J* 1979; 92: 471- 476.
 168. Keshan Disease Research Group. Epidemiologic studies on the etiologic relationship of selenium and Keshan disease. *Chin Med J* 1979; 92: 477- 482.
 169. Gross S. Hemolytic anemia in premature infants: Relationship to vitamin E, selenium, glutathione peroxidase and erythrocyte lipids. *Semin Hematol* 1976;13: 187- 199.
 170. McKenzie RL, Rea HM, Thomson CD, Robinson MF. Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand infants and children. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1413- 18.
 171. Lombeck I, Kasperek K, Harbisch HD, Becker K, Schumann E, Schroter W, Feinendegen LE, Bremen HJ. The selenium state of children. II. Selenium content of serum, whole blood, hair and the activity erythrocyte glutathione peroxidase in dietetically treated patients with phenylketonuria and maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1978;128:213- 23.
 172. Cousins RJ. Metallothionein aspects related to copper and zinc metabolism. *J Inherited Metab Dis* 1983;6: 15- 21.
 173. Bremner I. Interactions between metallothionein and trace elements. *Prog*

- Food Nutr Sci 1987;11: 1- 37.
174. Wellinhausen N, Kirchner H, Rink L. The immunobiology of zinc. *Immunology* 1997;18: 519- 21.
175. Shankar A, Prasad A. Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 447- 69.
176. Rink L, Gabriel P. Zinc and immune system. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000;59: 541-52.
177. Fischer WC, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr* 2004;24:255-75.
178. Osendarp SJ, West JE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries. *J Nutr* 2003;133: 871S-27S.
179. 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.
180. Miles AT, Hawksworth GM, Beattie JH, Rodilla V. Induction, regulation, degradation and biological significance of mammalian metallothioneins. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2000; 35: 35- 70.
181. Hambidge M. Trace element deficiencies in childhood. *Textbook of Pediatric Nutrition* sec ed. Suskind RM (ed) and Suskind L (ed). Raven Press Ltd, Newyork 1993; 115- 24.
182. Fairweather-Tait S. Zinc in human nutrition. *Nutrition Research Review* 1988;1: 23- 7.
183. Fairweather-Tait S, Whorf SG, Fox TE. Zinc absorption in infants fed iron fortified weaning food. *Am J Clin Nutr* 1995;62: 785- 9.
184. Gibson R, Yeudal F, Drost N. Dietary intervention to prevent Zn deficiency. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl): 484- 7.
185. Moser-Veillon PB. Zinc needs and homeostasis during lactation. *Analyst* 1995;120:895- 7.
186. Sian L, Krebs NF, Miller LV, Sonko B, Hambidge M. Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. *Am J Clin Nutr* 2002;75: 99- 103.
187. Chierici R, Saccomandi D, Vigi V. Dietary supplements for the lactating

- mother: Influence on the trace element content of milk. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88: 7-13.
188. Allen LH. Zinc and micronutrient supplements for children. *Am J Clin Nutr* 1998;68: 495-8
189. Jalla S, Westcott J, Steirn M, Miller LV, Bell M, Krebs NF. Zinc absorption and exchangeable zinc pool sizes in breast-fed infants fed meat or cereal as first complementary food. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 35- 41.
190. Krebs NF, Westcott JE, Butler N, Robinson C, Bell M, Hambidge KM. “Meat” as a first complementary food for breast-fed infants: feasibility and impact on zinc intake and status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 207-14.
191. Sheng XY, Hambidge KM, Zhu XX, Ni JX, Bailey KB, Gibson ZS, Krebs NF. Major variables of zinc homeostasis in Chinese toddlers. *Am J Clin Nutr* 2006;84: 389- 94.
192. Kuvibidila SR, Sandoval M, Lao J, Velez M, Yu L, Ode D, Gardner R, Lane G. Plasma zinc levels inversely correlate with vascular cell adhesion molecule-1 concentration in children with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2006;98: 1263- 72.
193. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular Aspects of Medicine* 2005; 26: 268–298.
194. Hart EB, Steenbock H, Waddell J, Elvehjem CA. Iron nutrition. VII. Copper is a supplement to iron for hemoglobin building in rat. *J Biol Chem* 1928; 77: 797–812.
195. Gambling L, McArdle HJ. Iron, copper and fetal development. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 553–562.
196. Mason KE. A conspectus of research on copper metabolism requirements of men. *J Nutr* 1979; 109: 1979- 2066.
197. Sandstead HH. Copper bioavailability and requirements. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1982; 35: 809- 814.
198. Danks DM, Cartwright E, Stevens BJ, Townley RRW. Menkes kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics* 1973; 50: 188- 201.

199. Cordano A. Nutrition deficiencies in man: Copper. In Rechcigl M Jr, ed. CRC Handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders. Vol III. West Palm Beach, FL: CRC Press, Inc 1978: 225- 35.
200. Atkinson RL, Dahms WT, Bray GA, Jacop R. Sandstead HH. Plasma zinc and copper in obesity and after intestinal bypass. *Ann Intern Med* 1978; 89: 491- 3.
201. Institute of Medicine. Copper. In Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Food and Nutrition Board. Washington DC: National Academy Press; 2002: 224–257.
202. Shorrocks VM. Copper and human health. Copper Development Association Press; 1984:1- 12.
203. Underwood EJ. Copper. In Trace Elements in Humans and Animals (4th ed) New York: Academic Press 1971
204. Harris ED. Copper in human and animal health. In Trace Elements in Health. Rose J(ed) Butterworths, London;1983: 44.
205. Gubler CJ, Lahey ME, Cartwright GE and Wintrobe MM. Studies in copper metabolism. IX. The transport of copper in the blood. *J Clin Invest* 1953;32: 405- 414.
206. McCord JM and Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (haemocuprein). *J Biol Chem* 1969; 244: 6049- 6055.
207. Danks DM. Copper deficiency in humans in "Biological Roles of Copper" Ciba Foundation Symposium 79 Excerpta Medica 1980, Amsterdam.
208. Mills CF. Metabolic Interaction of Copper in "Biological Roles of Copper" Ciba Foundation Symposium 79 Excerpta Medica 1980, Amsterdam.
209. Harris ED, Rayton J K, Balthrop IE, Di Silvestro, RA and Garcia-de-Quevedo M. Copper and the synthesis of elastin and collagen in "Biological Roles of Copper" Ciba Foundation Symposium 79. Excerpta Medica 1980, Amsterdam.
210. Hosni Moustafa Hassan. Superoxide dismutase in "Biological Roles of Copper" Ciba Foundation Symposium 79 Excerpta Medica 1980, Amsterdam.
211. Delves HT. Dietary Sources of Copper in "Biological Roles of Copper"

- Ciba Foundation Symposium 79 Excerpta Medica 1980, Amsterdam.
212. Sturgeon P and Bnubaker C. Copper deficiency in infants: a syndrome characterised by hypocupremia, iron deficiency and hypoproteinemia. *Am. Dis. Child* 1956; 92: 254- 256.
213. Mills CF, Dalgarno AC and Wenham G. Biochemical and pathological changes in tissues of Friesian cattle during the experimental induction of copper deficiency. *Br J Nutr* 1976;38: 309- 331.
214. Leith LC. Changes in the ultrastructure of cardiac muscle in steers deprived of copper. *Res Vet Sci* 1975;18: 282- 287.
215. Danks DM. Human disorders associated with copper excess or deficiency in "CSIRO Symposium on the Importance of Copper in Biology and Medicine". 1980 CSIRO Canberra, Australia.
216. Wilson, SAK. Progressive lenticular degeneration; A familiar nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34: 295- 309.
217. Klevay LM. Dietary copper and the copper requirement of man. In Kirchgessner M.(ed). *Trace Element Metabolism in Man and Animals* Arbetskreis fur Tierernahrungsforschung, Freising Weihenstephan 3: 307- 310
218. McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz's Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders;1994:1275–316.
219. Makino T, Takahara K. Direct determination of plasma copper and zinc in infants by atomic absorption with discrete nebulization. *Clin Chem* 1981;27: 1445- 1447.
220. Lockitch G, Halstead AC, Wadsworth L, et al: Age and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin Chem* 1988;34:1625-1628.
221. [http:// www.besinler.net/nutrdetails](http://www.besinler.net/nutrdetails) (10.07.09)
222. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberi, Ankara 2004.
223. Introduction to SPSS (version 14) for Windows. Practical workbook. University of Bristol Information Services 2006: 1- 50.

224. Coşkun T, Ozalp I, Tokatlı A, Tokol S. Serum selenium levels in phenylketonuric children on low phenylalanine diet. *Doğa- Tr J of Medical Sciences* 1993; 18: 161- 165.
225. Scriver CR, Kaufman S, Woo SLC. The hyperphenylalaninemias. *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (Eds. CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Vale) McGraw Hill Comp. New York, 1989: 495- 546.
226. Darling G, Mathias P, O'Reagan M, Naughten E. Serum selenium levels in individuals on PKU diets. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15: 769- 73.
227. Longhi R, Rottoli A, Vittorelli A, Zecchini G, Bonabitarola T, Bertassi F, Riva E, Giovannini M. Trace elements nutrition in hyperphenylalaninemic patients. Long term follow up study. *Eur J Pediatr* 1987;146: 32- 7.
228. Reilly C, Barrett JE, Patterson CM, Tinggi U, Latham SL, Marrinan A. Trace element nutrition status and dietary intake of children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 159- 65.
229. Lombeck I, Ebert KH, Kasperek K, Feinendegen LE, Bremer HJ. Selenium intake of infants and young children, healthy children and dietetically treated patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1984; 143: 99- 102.
230. Acosta PB, Fernhoff PM, Warshaw HS, Hambidge KM, Ernest A, McCabe ER, et al. Zinc and copper status of treated children with phenylketonuria. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981;5: 406- 9.
231. Acosta PB, Stepnick-Gropper S, Clarke-Sheehan N, Wenz E, Cheng M, Anderson K, et al. Trace elements status of PKU children ingesting an elemental diet. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11: 287- 92
232. 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: 160- 4.
233. Levander OA. A global view of human selenium nutrition. *Ann Rev Nutr* 1987; 7: 727- 50.
234. Lockith G. Selenium: clinical significance and analytical concepts. *Critical Rev Clin Lab Sci* 1989; 27: 483- 541.
235. Neve J, Vertongen F, Molle L. Selenium deficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 629- 56.

236. Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991; 87: 339- 51.
237. Lombeck I, Jochum F, Terwolbeck K. Selenium status in infants and children with phenylketonuria and in maternal phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1996;155:140- 4.
238. Smith AM, McMurry MP, Chan GM, Leonard CO. Phenylketonuria affects the selenium status of children, adolescent and young adults. *J Trace Elem Exp Med* 1994; 7: 39- 45.
239. Jochum F, Terwolbeck K, Meinhold H, Behne D, Menzel H, Lombeck I. Is there any health risk of low dietary selenium supply in PKU children? *Nutr Res* 1999; 19; 349- 360.
240. <http://www.mamma.com.tr> (27.05.2009)
241. <http://www.klinikbeslenme.net/nutricia/pku.html> (29.05.09)
242. Fisberg RM, Da Silva-Fernandes ME, Fisberg M, Schmidt BJ. Plasma zinc, copper, and erythrocyte superoxide dismutase in children with phenylketonuria. *Nutrition* 1999;15: 449- 52.